

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДАГОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
им. М.АКМУЛЛЫ**

# **КЛЕТКА**

## **ПОВРЕЖДЕНИЕ КЛЕТКИ**

*Учебное пособие*

Уфа 2011

УДК 576.3(075.3)

ББК 28.05я73

К48

**Клетка. Повреждение клетки:** учебное пособие / С.А. Лобанов, Е.В. Данилов, А.В. Данилов. – Уфа: Издательство БГПУ, 2011. – 76 с.

В пособии представлен материал о причинах, механизмах, основных проявлениях повреждения клетки в целом, отдельных субклеточных структур и компонентов клетки, механизмах защиты и адаптации клеток при повреждающих воздействиях, сведения о некрозе и апоптозе, как процессах гибели клетки, предназначено для преподавателей и студентов факультетов физической культуры и биологии

**Рецензенты:**

*З.Р. Хисматуллина*, д-р б. н., профессор, зав. каф. физиологии человека и животных БашГУ;

*Э.Н. Хисамов*, д-р б.н., профессор кафедры ОЗ и БЖ БашГПУ им.М.Акмуллы

ISBN 978-5-87978-716-0

© Лобанов С.А., Данилов Е.В., Данилов А.В., 2011

© Издательство БГПУ, 2011

## ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АДФ – аденозин дифосфорная кислота

АТФ – аденозин трифосфорная кислота

АКТГ – адрено-кортикотропный гормон (секреция гипофизарного кортикотропина)

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ОСФ – оксигеназа со смешанной функцией

ПОЛ – перекисное окисление липидов

ПКС – программируемая клеточная смерть

ПКГ – программируемая клеточная гибель

РНК – рибонуклеиновая кислота

ФАСС – феномен адаптационной стабилизации структур

ЭПР – эндоплазматический ретикулум

КГ – комплекс Гольджи

ГЭР – гранулярный эндоплазматический ретикулум

УФО – ультрафиолетовое облучение

СПР – саркоплазматический ретикулум

АIF – апоптоз-индуцирующий фактор

PARP – поли(АДФ-рибозо)полимераза

## ВВЕДЕНИЕ

Организм человека и животных состоит из клеточных структур. Клетки организма имеют разную дифференцировку и специализацию в зависимости от выполняемых ими функций.

**Живая клетка** – это универсальный уровень биосистем, на котором все разнообразие функций, присущих организмам любой сложности, проявляется в минимальном количестве связей. На уровне клетки молекулярный физико–химический субстрат организуется и приобретает качества, отсутствующие в неживой природе.

Клетка как целостная система осуществляет свою деятельность в среде, обеспечивающей ее существование и функционирование, перестраивая, организуя свои элементы – субклеточные единицы различного уровня – в зависимости от характеристик среды. Важно подчеркнуть, что функции субклеточных органелл не строго детерминированы, поэтому они могут участвовать в различных внутриклеточных процессах. Главной функцией клетки является осуществление обмена со средой веществом, энергией и информацией, что подчинено, в конечном счете, задаче сохранения клетки как целого при изменении условий 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.

В учебном пособии отражены основные вопросы, связанные с изучением морфофункциональных особенностей клетки и их проявлений при повреждении.

В пособие освещены причины, механизмы, основные проявления повреждения клеток в целом, отдельных субклеточных структур и компонентов клетки. Также отражены основные механизмы защиты и адаптации клеток при повреждающих воздействиях, отличия некроза и апоптоза.

## КЛЕТКА СТРУКТУРА И ФУНКЦИЯ В НОРМЕ

Изменение ультраструктуры клетки в процессе ее дифференцировки связано не только со зрелостью ее ультраструктуры, но и с колебаниями интенсивности внутриклеточного синтеза, а также выведением из клетки продуктов ее жизнедеятельности, являющихся основой формирования внеклеточного матрикса. На первых этапах становления молодых клеток созревают ультраструктуры, обеспечивающие синтез структурных белков, идущих на построение интрацеллюлярных мембранных органелл (КГ, ГЭР). Затем клетка входит в фазу преимущественно экстрацеллюлярного синтеза, связанного с напряженным функционированием сформировавшихся клеточных органелл. В этой фазе происходит не только синтез, но и некоторое накопление его продуктов в клетке. И, наконец, на последних этапах жизнедеятельности «зрелой» клетки в норме преобладают процессы, обеспечивающие интенсивное выведение накопившихся в цитоплазме продуктов синтеза. Секреция на этом, последнем, этапе жизнедеятельности осуществляется всей клеточной поверхностью настолько интенсивно, что приводит к разрушению и гибели клетки. Исключение составляют клетки с нарушенными (блокированными) процессами выведения секреторных продуктов, поступление которых в экстрацеллюлярную область происходит лишь после аутолиза плазмалеммы.

Интрацеллюлярный синтез межклеточного матрикса, как свидетельствуют литературные данные, осуществляется в несколько этапов. На первом этапе при помощи специфических рецепторов плазматической мембраны происходят идентификация и связывание предшественников (лигандов) из перичеллюлярной зоны, необходимых для внутриклеточного синтеза коллагена, протеогликанов и гликопротеидов. Среди лигандов следует отметить простые и сложные сахара, аминокислоты, жирные кислоты. После захвата эти вещества вместе с рецепторами погружаются в клетку (интернализуются) и в составе окаймленных везикул доставляются к КГ и лизосомам. Обилие на поверхности кле-

ток кавеол (особенно у фибро-, глио- и др. бластов), по-видимому, связано с интенсивным процессом поглощения предшественников. Механизм этого процесса и дальнейшая судьба предшественников в клетке были прослежены радиоавтографически.

Окаймленные везикулы, содержащие аминокислоты, вступают в контакт с канальцами ГЭР, а имеющие полисахариды – с цистернами КГ. На мембранах канальцев ГЭР рибосомы синтезируют протеины, компоненты которых электронно-микроскопическими методами обнаруживаются в просвете канальцев ГЭР в виде мелкозернистого и тонковолокнистого материала. От канальцев ГЭР вблизи КГ отпочковываются мелкие окаймленные везикулы с белковым содержимым. Эти так называемые «транспортные пузырьки» перемещаются к формирующей цисповерхности КГ и соединяются с его цистернами. В зрелых клетках значительная часть везикул, отпочковывающихся от ГЭР, перемещается не к КГ, а к цитомембране, сливаясь с ней и выводя содержимое в межклеточное пространство (в стареющих клетках просвет канальцев ГЭР открывается непосредственно в межклеточные щели). Предполагается, что от канальцев ГЭР образуются везикулы двух типов: одни, содержащие протеиновую основу, транспортируются в зону КГ; другие, имеющие предшественник белка, сливаются с плазмалеммой. Вероятно, предшественник белка выводится из клетки, минуя КГ.

Следующий этап синтеза протеогликанов происходит в КГ. Методом иммунной электронной микроскопии установлено, что протеогликаны локализуются на цисповерхности КГ, в секреторных везикулах и в области плазмалеммы. В цистернах КГ белковые продукты обогащаются углеводными цепями и сульфатируются, завершая синтез протеогликанов и гликопротеидов. Предшественники хондроитинсульфатов синтезируются в везикулах гладкого эндоплазматического ретикулума до их поступления в КГ. В зоне КГ формируются также секреторные пузырьки, которые содержат протеины, полисахариды и сиаловую кислоту и входят в состав надмембранного слоя клетки – гликокаликса, ультраструктурным эквивалентом которого является фибриллярный ма-

териал низкой электронной плотности. Секреторный пузырек, содержащий гликопротеины с сиаловой кислотой, отпочковывается от КГ и, направляясь к поверхности клетки, сливается с цитомембраной, пополняя материал гликокаликса. Гликокаликс, относительно слабо связанный с плазмалеммой, служит для поддержания определенной микросреды вокруг клеток, распознавания родственных структур, связи с соединительнотканскими структурами и, наконец, для защиты клетки от физических и химических воздействий.

В процессе созревания ткани существенные изменения претерпевает ультраструктура аморфного и волокнистого компонентов межклеточного матрикса.

Начальным этапом формирования межклеточного матрикса является процесс, происходящий вокруг довольно плотно расположенных клеток мезенхимы. В щелях между мезенхимными клетками выявляются небольшое количество аморфного вещества низкой электронной плотности, а также цепочки мелких зерен и полигональных гранул, объединенные тонкими короткими фибриллами и удерживаемые на поверхности клеток гликокаликсом. Эти нитевидные структуры, вероятно, представляют собой цепочки протеогликанов, содержащие хондроитинсульфат.

Молодые клетки окружены значительным количеством беспорядочно ориентированных фибрилл, местами формирующих сеть, в узлах которой располагаются полигональные гранулы. Высказано предположение, что, эти гранулы являются ультраструктурным эквивалентом агрегатов протеогликанов, а фибриллы различного диаметра – молекулами гиалуроновой кислоты, а также предшественниками белковых структур (например, коллагеновыми структурами, лишенными поперечной исчерченности).

Имеются основания считать, что накопление внеклеточного матрикса стимулирует дальнейшую дифференцировку клеток.

Зрелые клетки окружены матриксом, имеющим несколько зон. Непосредственно клетки окружает первая перицеллюлярная зона, образованная преимущественно аморфным веществом и содержащая тонкие и короткие фибриллы.

Здесь белок находится, вероятно, еще в молекулярной фазе, а единичные тонкие фибриллы представляют собой молекулы агрегатов протеогликанов. Такое предположение основано на иммуноцитохимическом обнаружении локализации точечных хондроитинсульфатсодержащих протеогликанов на поверхности клеток в культуре. Более детальный анализ показал, что выявленные высокомолекулярные соединения свободно перемещались вдоль плазматической мембраны.

Перицеллюлярную зону окружает вторая «территориальная зона», образованная в основном сетью тонковолокнистых фибрилл с полигональными гранулами, расположенными в местах ветвления, а также пучками тонких волокон, лишенных поперечной исчерченности. Следует отметить, что эти фибриллярные структуры электронно-микроскопическими методами, могут идентифицироваться как коллагеновые – по наличию поперечной исчерченности, когда эти волокна имеют относительно большой диаметр (40 –50 им). Принадлежность к коллагеновым волокнам фибрилл меньшего диаметра, не имеющих поперечной исчерченности, устанавливается с помощью электронно-микроскопической гистохимии.

Третья «межтерриториальная зона» состоит из большого количества фибрилл различного диаметра, в том числе и фибрилл с поперечной исчерченностью, т. е. из пучков истинно коллагеновых волокон.

Стареющие клетки почти полностью окружены пучками коллагеновых волокон, которые располагаются обычно концентрически вокруг клеток. Вопрос о механизме утолщения фибрилл при их созревании окончательно еще не решен. Предполагается, что их диаметр увеличивается путем слипания более тонких фибрилл, несколько смещенных относительно друг друга.

## **ПОНЯТИЕ О ПОВРЕЖДЕНИИ КЛЕТКИ**

Проблема повреждения клеток и организма в целом занимает важное место в современной общей патологии. В наиболее общем смысле, повреждение



организма на любом уровне (молекулярном, клеточном, органном) представляет собой такое изменение его структуры и функции, которое не способствует, а мешает жизни и существованию организма в окружающей среде.

Исследователи определяют повреждение как нарушение структурной и функциональной организации живой системы, вызванное различными причинами.

С точки зрения развития процессов в самой общей форме – это нарушение клеточного обмена веществ, появление дистрофии, паранекроза, некробиоза и, наконец, некроза, если клетка погибает.

Некоторые физиологи и патологи ставят вопрос о «физиологическом повреждении» при процессах естественного распада и регенерации клеток, которые обусловлены, например, возрастными изменениями в организме, либо длительным бездействием клеток, что приводит к их атрофии. Изучение проблемы повреждения клетки тесно связано с выяснением взаимоотношений структурных и функциональных изменений, которые встречаются **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 принципом единства структуры и функции, напротив, выявляется полная его справедливость, о чем мы поговорим позднее.

Причиной повреждения клетки может стать **фактор** как экзо-, так и эндогенной природы. С классификацией этиологических факторов вы уже знакомы, поэтому повторяться не будем.

Следует отметить, что повреждения бывают *обратимые и необратимые*. Например, обратимым повреждением лизосом в клетках эпителия кишечника является их разрушение под влиянием эндотоксинов микробов кишечной груп-

пы. После прекращения интоксикации лизосомы в цитоплазме поврежденной клетки восстанавливаются. В случае сильной или длительной интоксикации 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 преддепрессивную гиперактивность, парциальный некроз и тотальное повреждение. Эти проявления составляют сущность острого повреждения клетки в зависимости от ее строения, исходного функционального состояния, вида этиологического фактора и механизма его действия.

Преддепрессивная гиперактивность возникает вследствие обратимого повреждения клетки умеренными действиями патогенных факторов. В результате этого в мембране клетки происходит неспецифическое возбуждение аденилатциклазной системы и активация образования вторичных мессенджеров (посредников) и усиление деятельности органелл, в первую очередь митохондрий. 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 этого 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 клетке адаптацию. Обратите на этот феномен особое внимание, поскольку 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 образующейся компенсаторной «демаркационной» мембраной и уничтожается фагоцитами. После этого структура и функция

клетки восстанавливается за счет гиперплазии субклеточных единиц.

Если же повреждающий фактор имеет выраженную интенсивность и время действия, то происходит тотальное повреждение клетки, что приводит к депрессии функции митохондрий, снижению синтеза макроэргов, нарушению энергозависимого клеточного транспорта. Нарастает угроза дисфункции клетки, которая реализуется в случае массивной деструкции лизосом, выхода гидролитических ферментов в цитоплазму и структурной дезорганизации органелл и мембран. Эта фаза острого повреждения клетки, когда еще сохраняется небольшой градиент концентрации электролитов между цитоплазмой и внеклеточной средой, называется «агонией» клетки. Исчезновение мембранного потенциала в результате выравнивания концентраций  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  по обе стороны мембраны характеризует смерть клетки. При этом резкое увеличение проницаемости клеточных мембран приводит к доступу в клетку из окружающей среды ферментов, которые продолжают разрушение всех ее структурных элементов.

Особенности реакции клетки на повреждающий фактор зависят как от его характеристики, так и от типа клетки по ее способности к делению, обеспечивающей возможность рекомпенсации.

В настоящее время принято считать, что в организме имеются **три категории специализированных клеток** по их способности к делению.

**Клетки I категории** к моменту рождения в первый период жизни достигают высокоспециализированного состояния структур за счет минимизации функций. В организме отсутствует источник возобновления этих клеток в случае их дисфункции. К таким клеткам относятся нейроны. Клетки I категории способны к внутриклеточной регенерации, в результате которой восстанавливаются утраченные части клеток, если сохранены ядерный аппарат и трофическое обеспечение.

**Клетки II категории** – высокоспециализированные клетки, выполняющие какие-либо определенные функции и затем либо «изнашивающиеся», либо слущивающиеся с различных поверхностей, причем иногда очень быстро. По-

добно клеткам I категории, они не способны размножаться, однако в организме имеется механизм для их непрерывного воспроизводства. Такие клеточные популяции называются обновляющимися, а состояние, в котором они находятся – стационарным. К ним, например, относятся клетки, выстилающие большую часть кишечника.

**Клетки III категории** отличаются большой продолжительностью жизни, их деление после полного завершения специализации в нормальных условиях онтогенеза происходит редко, но способность к этому процессу у них сохраняется. При стимуляции, возникающей, например, после травмы, они начинают интенсивно делиться, в результате чего воспроизводятся соответствующие 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 помощью митоза осуществляется передача наследственных свойств клетки.

В процессе митотического деления выделяют **4 фазы: профазу, метафазу, анафазу, телофазу.**

При патологии митоза может страдать любое из его звеньев. Руководствуясь этим, были предприняты попытки создать классификацию патологии митоза.

**I тип. Повреждение хромосом:**

- задержка клеток в профазе;
- нарушение спирализации и деспирализации хромосом;
- образование мостов между хромосомами в анафазе;
- раннее разъединение сестринских хроматид;
- повреждение кинетохора.

**II тип. Повреждение митотического аппарата:**

- задержка развития митоза в метафазе;
- рассредоточение хромосом в метафазе;

полая метафаза;  
многополюсные митозы;  
асимметричные митозы;  
моноцентрические митозы;  
К–митозы.

### **III тип. Нарушение цитотомии:**

преждевременная цитотомия,  
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 белков, а нарушение хромосом при репродукции клетки, обнаруживаемое в условиях патологии – вследствие разрыва цепей ДНК и расстройства репродукции ДНК хромосом.

## **ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТОК**

На уровне клетки повреждающие факторы «включают» несколько патогенетических звеньев:

### **I. Нарушение энергетического обеспечения процессов, протекающих в клетке:**

1. Снижение интенсивности и (или) эффективности процессов ресинтеза АТФ.
2. Нарушение транспорта энергии АТФ.
3. Нарушение использования энергии АТФ.

### **II. Повреждение мембранного аппарата и ферментных систем клетки;**

### **III. Дисбаланс ионов и жидкости в клетке;**

### **IV. Нарушение генетической программы клетки и (или) механизмов ее реализации:**

A. 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 патогенными свойствами.

Б. Нарушение реализации генетической программы:

1. Расстройство митоза.
2. Нарушение мейоза.

В. Расстройство внутриклеточных механизмов регуляции функции клеток:

1. Нарушение рецепции регуляторных воздействий.
2. Нарушение образования вторичных посредников.
3. Нарушение фосфорилирования протеинкиназ.

Повреждение клеток может быть *специфическим* и *неспецифическим*. По существу, каждое повреждение вызывается нарушением структуры и функции клеток тем или иным болезнетворным началом. Поэтому специфическое проявление повреждения на любом уровне прямо или косвенно связано с особенностями действия 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 гемолизе – изменение свойств мембраны эритроцитов под влиянием гемолизина и комплемента, радиационное повреждение – образование свободных радикалов с последующим нарушением окислительных процессов. Подобных примеров можно привести очень много.

Специфическим повреждениям клеток сопутствуют или следуют за ними и общие неспецифические проявления повреждения, на которых мы остановимся более подробно.

Первым и наиболее общим неспецифическим выражением повреждения клетки, вызванного любым агентом, является нарушение неравновесного состояния клетки и среды, что является общей характеристикой всего живого, независимо от уровня его организации. Организм обладает массой приспособле-

ний, питаемых энергией пищевых веществ, с помощью которых он поддерживает состояние, препятствующее уравниванию диффузионных, осмотических, тепловых, электрических процессов с окружающей средой. Полное прекращение жизни – смерть характеризуется, как известно, постепенным прекращением неравновесного состояния и переходом его в состояние полного равновесия с окружающей средой.

С энергетической точки зрения, повреждение как нарушение неравновесного состояния живой системы сопровождается высвобождением дополнительной энергии в виде тепловой, электрической (потенциал повреждения), химической (снижение редокс–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 сглаживанием, исчезновением третичной и четвертичной структур белка, расплавлением полипептидных цепей, изменением активности сульфгидрильных групп и т.д.

Повреждение клеток выражается еще и нарушением структуры и функции мембран.

Вообще способность формировать мембраны является решающей в образовании клетки и ее субклеточных органелл. Любое нарушение сопровождается изменением проницаемости клеточных мембран и состояния цитоплазмы поврежденной клетки. Повреждение клеточных мембран, согласно модели Сингера, может быть обусловлено деструкцией их липидных или белковых (ферментных) компонентов.

Повреждение липидных компонентов клеточных и субклеточных мембран возникает несколькими путями.

Важнейшими из них являются перекисное окисление липидов (ПОЛ), активация мембранных 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 других субстратов против градиента концентрации. При этом нарушается функция клеточных насосов и ингибируются процессы регуляции 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 дефосфорилирования ферментов – аденозин-фосфатаз 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, H–АТФазу.

Особое значение имеет работа Na–K–насоса, результатом которой является превышение концентрации ионов  $K^+$  внутри клетки приблизительно в 20–30 раз по сравнению с внеклеточной. Соответственно этому, концентрация ионов  $Na^+$  внутри клетки приблизительно в 10 раз меньше, чем снаружи.

Повреждение Na–K–насоса вызывает освобождение ионов  $K^+$  из клетки и накопление в ней ионов  $Na^+$ , что характерно для гипоксических состояний, токсических повреждений клетки (яд кобры, каракурта), инфекционных поражений, аллергии, снижения температуры внешней среды. С транспортом ионов  $Na^+$  и  $K^+$  тесно связан транспорт ионов  $Ca^{2+}$ . Интегральное выражение этих на-



рушений хорошо иллюстрируется на примере гипоксии миокарда, которая прежде всего проявляется патологией митохондрий.

Следует отметить, что повреждение мембран митохондрий является ключом клеточного повреждения. В его прогрессировании большая роль принадлежит нарушению контроля уровня кальция в цитоплазме. Ишемическое повреждение митохондрий приводит к нарушению функции Na–K–АТФазного насоса, постепенному накоплению в клетке  $\text{Na}^+$  и потере ею калия, что в совокупности ведет к вытеснению  $\text{Ca}^{2+}$  из митохондрий. В результате повышается уровень ионизированного кальция в цитоплазме и увеличивается его связь с кальмодулином, что, в свою очередь, приводит к расхождению клеточных стыков, активации фосфолипаз. Эндоплазматическая сеть накапливает воду и ионы, следствием чего является развитие гидропической дистрофии.

Усиление гликолиза сопровождается истощением гликогена, накоплением лактата и снижением рН.

Таким образом, накопление  $\text{Ca}^{2+}$  в клетке можно считать универсальным механизмом клеточной деструкции.

Кроме того, хорошо известно участие  $\text{Ca}^{2+}$  в освобождении медиаторов аллергии из тучных клеток. По современным данным, их аллергическая травма сопровождается разжижением мембраны, разрыхлением и увеличением проводимости кальциевых каналов.  $\text{Ca}^{2+}$ , проникая в большом количестве внутрь клетки, способствует 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 поддерживать не только постоянство электролитного состава клетки – ионный гомеостаз, но и ионный гетерогенитет, т.е. вполне определенные, резко выраженные различия ионного состава внутриклеточной и внешней среды. Donnan еще в начале прошлого века предложил уравнение равновесия концентрации анионов и катионов по обе стороны полунепроницаемой мембраны, согласно которому произведения концентрации противоположно

заряженных ионов по обе стороны 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 увеличения проницаемости мембраны эритроцитов для ионов  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ . Нарушается функция  $Na-K$ -насоса, из эритроцитов выходит  $K^+$ , а входит  $Na^+$ . Увеличивается проницаемость мембран для молекул глюкозы, аминокислот и ряда других метаболитов. Тормозится обмен  $Cl^-$  и  $HCO_3^-$  и  $Cl^-$  и  $SO_4^{2-}$  за счет фиксации на эритроците гемолизина и комплемента.

Также существуют так называемые коммуникация клеток и их «узнавание».

Клеточное «общение» и «узнавание» подразумевают, прежде всего, различия во внешних поверхностях плазматических мембран и мембран внутриклеточных органелл. В этом отношении особый интерес представляет гликокаликс мембраны с поверхностными антигенами–маркерами определенного типа клеток.

При различных патологических процессах (воспаление, регенерация, опухолевый рост) поверхностные антигены могут изменяться, 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.

В связи с подвижностью мембран изменяется форма клеток.

**Различают два типа изменений:**

- выпячивание мембраны наружу – *экзотропия*,
- выпячивание мембраны внутрь цитоплазмы – *эзотропия*.

Изменения формы клеток связаны не только с этими двумя типами изменений, нередко речь идет об упрощении клеточной поверхности, т.е. потере специфических образований, без которых невозможно нормальное функционирование клетки (например, потеря микроворсинок энтероцитами).

Синтез мембран может усиливаться либо снижаться, также как и обмен мембран при некоторых заболеваниях.

Следующим неспецифическим проявлением повреждения клетки можно считать *потенциал повреждения* (или так называемый мембранный потенциал), который представляет собой разность потенциалов между неповрежденной и поврежденной ее поверхностями. Поврежденная ткань (или клетка) становится электроотрицательной по отношению к своим неповрежденным участкам.

Разность потенциалов обусловлена уменьшением количества ионов  $K^+$  на поврежденной поверхности. Мембранный потенциал клеток печени крысы при гипоксии снижается с -60 до -80 мВ.

Одним из важнейших неспецифических выражений повреждения 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 окружающую среду. Соответственно увеличивается содержание экстрацеллюлярной воды и возникает травматический отек. Примером может служить отек мозга и т.д. Чем сильнее повреждение, тем больше 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 органоидов, которые выполняют роль конденсаторов, а содержимое клеток – роль раствора, содержащего коллоиды и кристаллоиды.

Как известно, клетки обладают не только омическим, но и емкостным сопротивлением, суммарная величина которых называется импеданс.

Распространение повреждения вглубь клетки травмирует ее органоиды и нарушает активность связанных с ними ферментных систем. В митохондриях поврежденной клетки происходят различные нарушения активности окислительных ферментов (цитохромоксидазы и др.). Вследствие этого интенсивность клеточного дыхания снижается, активируются внутриклеточные протеазы, что приводит к накоплению кислых продуктов протеолиза и снижению рН клеточной среды. Эти процессы лежат в основе аутолиза поврежденных клеток.

Уменьшение окислительного фосфорилирования, оцениваемое отношением убыли неорганического фосфата к количеству поглощаемого кислорода, так же может служить признаком повреждения клетки.

Заслуживает внимания и изменение редокс–потенциала тканей при различных повреждениях. Простота метода его определения и быстрота получения ответа позволяют использовать этот метод для выявления повреждения тканей при их консервации и пересадке.

Любое повреждение тканей сопровождается ацидозом клеток (рН падает до 6,0 и ниже).

**Ацидоз** – один из наиболее важных и легко измеряемых показателей повреждения клетки. **Различают:**

- *ацидоз первичный* – вследствие активации протеолиза, гликогенолиза и гликолиза в поврежденной клетке (большое значение при этом имеет повреждение лизосом);

- *ацидоз вторичный* – возникающий в воспаленной ткани значительно позднее (через несколько часов после повреждения).

Первичный ацидоз возникает независимо от вида повреждающего агента. При повреждении клеток меняются их сорбционные свойства, что проявляется в усилении интенсивности окрашивания клеток различными красителями. По этому показателю можно судить в обратимости повреждения – если клетки восстанавливают первоначальные сорбционные свойства.

Нельзя не сказать о том, что при повреждении клеток существенно меняются структурно–функциональные характеристики органелл. Более подробно мы остановимся на некоторых из них.

Изменения эндоплазматической сети могут быть представлены гиперплазией и атрофией, дезагрегацией рибосом и полисом, разрывом трубок и пузырьков эндоплазматического ретикулума. Известно, что важнейшей функцией эндоплазматического ретикулума является обезвреживание различных токсических веществ. Катализаторами таких процессов являются монооксигеназы или оксигеназы со смешанной функцией, конечной оксигеназой этой цепочки является цитохром P–450.

Следует помнить, что далеко не всегда эта система может обезвредить поступающие вещества, напротив, возможно образование реакционноспособных оксигенированных продуктов, которые, взаимодействуя с нуклеиновыми кислотами и белками клетки, ведут к ее повреждению.

Выделяют **два основных пути повреждения клетки** от воздействия системы ОСФ–цитохром P–450:

1) Образование активированных продуктов, вызывающих разрушение жизненно важных клеточных компонентов (ДНК, РНК, белков, кофакторов), что приводит к острому или хроническому токсическому повреждению клетки.

2) Генерация супероксидных радикалов кислорода и перекиси водорода, индуцирующих ПОЛ.

Исследования последних лет показали, что именно интенсификация процессов ПОЛ является одним из главных факторов повреждения мембран и ферментов клеток.

Ведущее значение при этом имеют следующие **процессы**:

1) изменение физико–химических свойств липидов мембран, уменьшение содержания в них фосфолипидов, холестерина и жирных кислот. Это обуславливает нарушение конформации их липопротеидных комплексов и связанное с этим снижение активности белков и ферментных систем, обеспечивающих рецепцию гуморальных воздействий, трансмембранный перенос ионов и молекул,

структурную целостность мембран;

2) изменение физико-химических свойств белковых мицелл, выполняющих структурную и ферментную функции в клетке;

3) образование структурных дефектов в мембране – т.н. простейших каналов (кластеров) вследствие внедрения в них продуктов ПОЛ. Увеличение образования продуктов ПОЛ и параллельно с этим кластеров может привести к фрагментации мембран (этот процесс получил название детергентного действия продуктов ПОЛ) и к гибели клетки.

Важно отметить, что в клетке существуют защитные системы, которые могут ингибировать эти повреждения (восстановленный глутатион, превращение эпоксидов в транс-дигидродиолы, естественные структурные антиоксиданты – vit. E и холестерин).

Таким образом, повреждение клетки в этом случае реализуется лишь после истощения систем. О повреждении митохондрий мы уже говорили, поэтому кратко суммируем ранее сказанное. Морфологически это проявляется набуханием митохондрий, изменением их размеров, структуры и числа крист, а функционально – в нарушении транспорта  $Ca^{2+}$  и выработки энергии.

Весьма значительную роль в повреждении клетки отводят лизосомам – «органам» внутриклеточного пищеварения, которые известны еще и как «убийцы» клетки. Физиологическая патологическая активность лизосом зависит в основном от двух факторов: состояния (стабилизации) мембран лизосом и активности их ферментов. Дестабилизации лизосомальных мембран способствуют микотоксины и эндотоксины бактерий, канцерогены, фосфолипазы, активаторы перекисного окисления липидов (ПОЛ), гипоксия, голодание, нарушение кислотно-щелочного равновесия (КЩР), эндокринопатии, шок, травмы. Эти факторы объединяются под названием лабилизаторов мембран. Антагонистами их являются стабилизаторы (противовоспалительные гормоны, хлороксин, холестерол и др.).

В патологических условиях возникают конкурентные взаимоотношения между лабилизаторами и стабилизаторами лизосомных мембран, если они в

пользу первых, проницаемость мембран становится достаточной для выхода гидролаз в цитоплазму. В этом случае часть клетки или вся клетка гибнет.

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 метаболизируются этим ферментом. Примерами таких болезней являются гликогенозы, гепатозы и т.д. Синонимами их служат «болезни накопления» или тезауризмозы.

## **МЕХАНИЗМЫ ЗАЩИТЫ И АДАПТАЦИИ КЛЕТОК К ПОВРЕЖДЕНИЮ**

Наряду с ранее описанными механизмами повреждения, в клетке существуют и параллельно протекают защитные и адаптивные 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 обмена со средой веществом, энергией и информацией, что позволяет поддерживать функциональный гомеостаз;

3) избирательность обмена со средой;

4) способность в процессе обмена создавать функциональные резервы вещества и энергии, необходимой для экстремальных ситуаций;

5) способность изменять свою структуру в зависимости от требований среды.

Весь **комплекс адаптивных реакций** условно можно разделить на две группы:

- *внутриклеточные*

- *межклеточные*.

### **Внутриклеточные 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 внутриклеточных процессов.
6. Снижение функциональной активности клеток.
7. Регенерация.
8. Гипертрофия.
9. Гиперплазия.

В процессе эволюции по мере усложнения своей организации клетки приобрели способность противостоять патогенным воздействиям извне. Решающую роль для такого саморегулирования 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 число функционирующих структур, при уменьшении снижается. Этот принцип распространяется на все уровни системы: от молекулярного до организменного.

Таким образом, на уровне тканей имеются резервные клетки, а на уровне клетки – резервные органеллы и молекулы, которые в нормальных условиях в каждый данный момент могут быть включены в функцию.

Поскольку естественная жизнь клетки конечна, то необходима их замена, т.е. восстановление либо числа клеток, либо их функции.

Замена износившихся структур новыми происходит спокойно и ритмично в течение всей жизни человека и носит название физиологической регенерации.



При болезнях она может протекать бурно, неравномерно, импульсивно, обеспечивая восстановление того или иного объема погибшей ткани, поэтому она называется репаративной.

Различают **полную репаративную регенерацию и неполную.**

Первая подразумевает восстановление исходной архитектоники тканей после повреждения. Неполная регенерация наблюдается в случае обширных некрозов тканей, сопровождающихся разрушением их соединительнотканного скелета. При этом место повреждения заживает рубцом, а регенерация разворачивается в оставшейся части органа. При всем полиморфизме репаративной регенераторной реакции высших животных и человека в основе каждого из ее проявлений всегда лежит один и тот же элементарный процесс – воспроизведение субклеточных структур и их составных частей. Именно это звено регенераторной реакции представляет собой тот универсальный кирпичик, различные комбинации которого составляют структурную основу компенсаторных 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 процесс, лежащий в основе всего разнообразия структурных функциональных 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 ультраструктурном уровне).

Универсальными процессами адаптивного характера являются гипертрофия и гиперплазия клеток и тканей, происходящая по принципу минимизации, т.е. «всегда имеет место гиперплазия 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 мож-

но привести воспаление – один из типических патологических процессов.

Для **клеточных структур** преобладающую роль здесь играют **компенсаторные реакции** ткани, а для **ткани – адаптация**, протекающая в **три этапа**:

1) образование барьера, разделяющего пораженный участок ткани от нормального;

2) изменение обмена в очаге поражения, обеспечивающее элиминацию инородных и некротических масс и подготавливающее материальные и энергетические ресурсы для репаративной регенерации;

3) пролиферация клеток, обуславливающая восстановление нарушенных структур и функций.

Надо помнить, что слишком сильная компенсаторная реакция, 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 вопрос: 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 компенсации, а о долговременной адаптации, в основе которой лежат структурные изменения, вызываемые в клетках в результате увеличения функций и действия гормонов и действия медиаторов.

Схема, предложенная Ф.З. Меерсоном, включает две цепи явлений:

- **во-первых**, мобилизация функциональной системы, специфически ответственной за адаптацию к данному конкретному фактору,

- **во-вторых**, совершенно не специфическая стандартная 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 нуклеино-

вых 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 систем, ответственных за адаптацию, что и делает возможным устойчивую 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 обозначено как **«феномен адаптационной стабилизации структур»** (ФАСС) и установлено, что в молекулярном механизме ФАСС важную роль играет увеличение экспрессии определенных генов и как следствие накопление в клетках специальных так называемых стресс-белков (белков теплового шока) с молекулярной массой 71–72 кДа, которые предотвращают денатурацию белков и защищают клетку от повреждения. Кроме того, эти белки повышают устойчивость клеточного аппарата биосинтеза белка повреждающим фактором.

Таким образом, можно отметить, что патология клетки понятие не однозначное, охватывающее различные стороны структурно-функциональных нарушений, как самой клетки, так и ее кооперативных связей с другими клетками. В основе всех типических патологических процессов лежит патология клетки как базиса морфогенеза общепатологических проявлений, как дистрофия, стаз, тромбоз, инфаркт, репарация, метаплазия, неоплазия и др.

## **ПОВРЕЖДЕНИЕ КЛЕТКИ**

**Повреждение клетки (альтерация)** – такие изменения структуры, метаболизма, физико-химических свойств и функций клетки, которые ведут к нарушению ее жизнедеятельности.

**Учение о повреждении включает:**

- 1) Патологию клетки в целом.

2) Патологию отдельных субклеточных структур.

3) Патологию межклеточного взаимодействия и кооперации.

Классификация этиологических факторов повреждения.

#### **I. По природе:**

##### ***Физические повреждения***

Механическое повреждение: нарушение целостности структуры ткани, клеток, межклеточных и субклеточных структур.

Термическое повреждение: денатурация белков и белково–липидных комплексов клетки, изменение вторичной структуры нуклеиновых кислот.

Ионизирующая радиация: разрушение молекул поглотивших энергию, с образование свободных радикалов.

***Химические повреждения*** (органические и неорганические кислоты, соли тяжелых металлов, продукты метаболизма).

***Биологические*** (вирусы, бактерии, паразиты, грибы, риккетсии; факторы иммунного и аллергического процессов).

***Психогенные*** (повреждение нейронов мозга).

#### **II. По происхождению:**

***Экзогенные*** (физические, химические, биологические)

***Эндогенные*** (физические, химические, биологические)

***Инфекционные*** (микроорганизмы, токсины микроорганизмов, паразитов)

***Неинфекционные*** (физической, химической или биологической природы немикробного происхождения)

#### **III. По уровню реализации:**

***Специфические:*** изменение свойств клеток характерное для данного фактора при действии его на различные клетки, либо свойственное только данному виду клеток при действии на него патогенных агентов различной природы.

***Неспецифические:*** нарушение барьерной функции клеточной и внутриклеточных мембран, а также выключение ионных насосов. Это сопровождается нарушением распределения веществ (компарментализации) внутри клетки и между клеткой и окружающей средой, дезорганизацией внутриклеточного ме-

таболизма и нарушением системы энергообеспечения.

*Проявления неспецифической реакции:*

- изменение состояния белков и активности ферментов;
- увеличение проницаемости цитоплазматической мембраны и нарушение клеточной энергетики;
- увеличение проницаемости клеточных мембран (выход ионов калия из клеток, выход метаболитов, окраска цитоплазмы различными красителями);
- снижение мембранного потенциала;
- ацидоз;
- увеличение объема (набухание) клеток;
- медиаторы повреждения можно рассмотреть следующим образом.

*Неспецифическая* реакция клеток на повреждение часто начинается с увеличения концентрации ионов  $Ca^{2+}$  в цитоплазме, активации гидролитических ферментов (фосфолипаз), нарушения барьерной функции митохондрий, разобщения окислительного фосфорилирования.

*Специфическая* стадия повреждения заканчивается увеличением концентрации внутриклеточного кальция, что связано с повреждением цитоплазматической мембраны, активацией кальциевых каналов, с недостатком обеспечения клетки кислородом, с первичным повреждением митохондрий, с активацией перекисного окисления липидов. По мере повышения концентрации ионов кальция в гиалоплазме начинается стадия неспецифической реакции клетки, которая может привести к ее необратимому повреждению и даже гибели.

**Виды повреждения по характеру действия** могут быть следующими:

- *прямое*: яды, аноксия, очень низкие значения рН, недостаток ионов кальция, ионизирующая радиация;
- *опосредованное*: развитие вторичных реакций, образование медиаторов повреждения.

## **МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТКИ**

### **I. Нарушение энергетического процесса протекающего в клетке.**

- снижение интенсивности и эффективности процессов ресинтеза АТФ (снижение количества субстратов дыхания, количества кислорода, активности ферментов, патология митохондрий);

- нарушение транспорта и использования энергии АТФ.

### **II. Повреждение мембранного аппарата и ферментных систем клетки.**

- чрезмерная интенсификация свободно–радикальных реакций и перекисного окисления липидов;

- значительная активация гидролаз;

- внедрение амфифильных соединений в липидную фазу мембран;

- торможение процессов ресинтеза поврежденных компонентов мембран и синтеза их заново;

- нарушение конформации молекул белка, липопротеидов, фосфолипидов;

- перерастяжение и разрыв мембран набухших клеток и их органелл.

### **III. Дисбаланс ионов и жидкости, изменение электрофизиологических свойств клетки.**

- изменение соотношения отдельных ионов в гиалоплазме;

- изменение трансмембранного соотношения ионов;

- гипергидратация клеток (увеличение концентрации  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ );

- дегидратация клеток (снижение количества жидкости и белков).

### **IV. Нарушение генетической программы клетки и (или) механизмов ее реализации.**

- нарушение генетической программы;

- изменение биохимической структуры генов;

- дерепрессия патогенных генов;

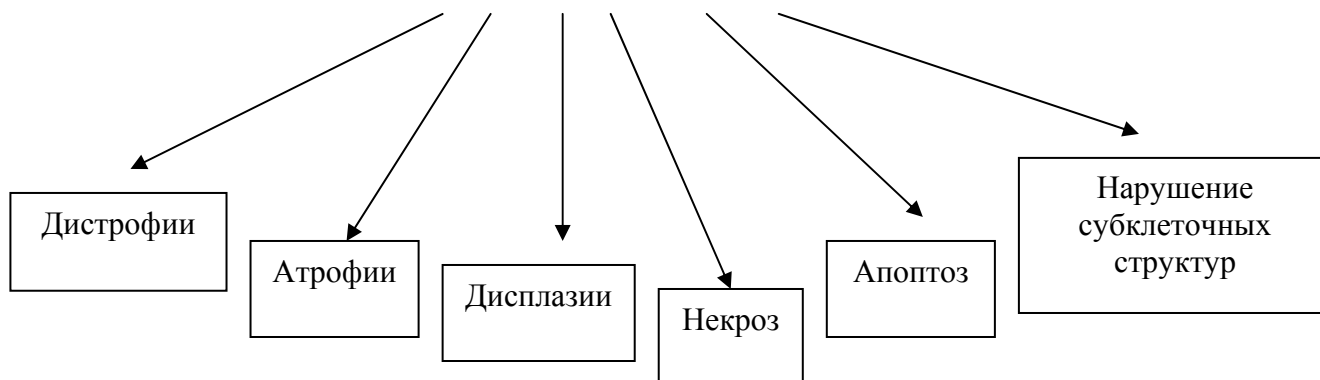
- репрессия «жизненно важных» генов;

- внедрение в геном фрагмента чужеродной ДНК с патогенными свойствами;

## V. Расстройство внутриклеточных механизмов регуляции функции клеток.

- нарушение рецепции регуляторных воздействий;
- нарушение образования вторых посредников (мессенджеров);
- нарушение фосфорилирования протеинкиназ.

### ТИПОВЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ КЛЕТКИ



### ДИСТРОФИИ

**Дистрофия** (от греч. dys – нарушение и tropho – питаю) – это количественные и качественные структурные изменения в клетках и межклеточном веществе органов и тканей, обусловленные нарушением обменных процессов. При дистрофиях в результате нарушения трофики в клетках или в межклеточном веществе накапливаются различные продукты обмена (белки, жиры, углеводы, минералы, вода).

**Морфологическая сущность дистрофий** выражается в:

- увеличении или уменьшении количества каких-либо веществ, содержащихся в организме в норме (например, увеличение количества жира в жировых депо);
- изменении физико-химических свойств веществ, присущих организму в норме;
- появлении обычных веществ в необычном месте (например, накопление жировых вакуолей в цитоплазме клеток органов при жировой дистрофии);

- появлении и накоплении новых веществ, которые не присущи для него в норме (например, белка амилоида).

Таким образом, дистрофия является морфологическим выражением нарушений метаболизма клеток и тканей.

**Механизмы** поддержания трофики клеток, тканей и органов:

*Клеточные механизмы* обеспечиваются структурной организацией клетки и ее ауторегуляцией, обеспечивающейся генетическим кодом.

*Внеклеточные механизмы* трофики обеспечиваются транспортными (кровь, лимфа) и интегративными (нервная, эндокринная, гуморальная) системами ее регуляции.

**Причины дистрофий:**

Различные факторы, повреждающие ауторегуляцию клетки, среди них:

- *токсические вещества* (в том числе токсины микроорганизмов);
- *физические и химические агенты*: высокая и низкая температуры, определенные химические вещества (кислоты, щелочи, соли тяжелых металлов, многие органические вещества), ионизирующая радиация;
- *приобретенная или наследственная ферментопатия* (энзимопатия).

**Вирусы.** Цитопатогенные вирусы могут вызывать лизис клетки путем непосредственного прямого включения в клеточные мембраны. Другие вирусы могут встраиваться в клеточный геном и вызывать соответствующее нарушение белкового синтеза в клетке. Некоторые вирусы могут вызывать лизис клеточных мембран опосредованно путем иммунного ответа, вызванного вирусными антигенными детерминантами на поверхности инфицированной клетки.

Нарушения функции энергетических и транспортных систем, обеспечивающих метаболизм и структурную сохранность тканей (клеток), при которых имеет место:

- *гипогликемия*: низкий уровень глюкозы в крови приводит к недостаточному производству молекул АТФ, что наиболее выражено в головном мозге;
- *гипоксия*: недостаток кислорода в клетках;
- *нарушения эндокринной и нервной регуляции*: заболевания эндокринных



органов (тиреотоксикоз, диабет, гиперпаратиреоз); болезни центральной и периферической нервной систем (нарушенная иннервация, опухоли головного мозга).

### **Виды дистрофий.**

**Паренхиматозные дистрофии** – это структурные изменения в высоко-специализированных в функциональном отношении клетках, связанные с нарушением обмена веществ.

В настоящее время к паренхиматозным белковым дистрофиям (диспротеинозам) относят гиалиново–капельную, гидропическую и роговую.

Паренхиматозные жировые дистрофии – это структурные проявления нарушения обмена цитоплазматических липидов.

Паренхиматозная углеводная дистрофия может быть связана с нарушением обмена гликогена или гликопротеидов.

### **Пигментные дистрофии (диспигментозы).**

**Липопигменты.** К липопигментам относят цитоплазматические гранулы и включения, содержащие белки и труднорастворимые липиды. Липопигменты представлены липофусцином и цероидом.

**Липофусцин** – гликопротеин, в состав которого входят жиры (фосфолипиды, холестерин, нейтральные жиры, продукты окисления жирных кислот), аминокислоты, ферменты, каротиноиды и флавиновые соединения. Ультраструктурная картина представлена электронно–плотными гранулами, окруженными двойной мембраной, содержащей миелиноподобные структуры. «Ранний» (незрелый) липофусцин представлен в виде пылевидных частиц светло–желтого цвета, расположенных перинуклеарно. Активность лизосомальных ферментов низкая. «Ранний» липофусцин дает положительные реакции на железо, медь, жир, ШИК–реакцию, содержит окислительно–восстановительных ферментов. Незрелый липофусцин располагается вблизи или внутри митохондрий.

«Поздний» (зрелый) липофусцин состоит из коричневых гранул, расположен на периферии клетки. В зрелом пигменте выявляется высокая активность

лизосомальных ферментов, снижено содержание железа и жира.

Образование и накопление липофусцина в преклонном возрасте является физиологическим процессом, поэтому липофусцин называли «пигментом старения».

В условиях гипоксии липофусцин обеспечивает процессы окисления, а повышение количества липофусцина в клетке является адаптивным процессом.

#### **Процессы, приводящие к накоплению липофусцина:**

1. Увеличение функциональной нагрузки на клетку (гипертрофия миокарда).
2. Отравление.
3. Воздействие лекарственных веществ.
4. Недостаток витамина Е.
5. Кахексия.
6. Гипоксия.
7. Белковое голодание.

Избирательные липофусцинозы – Синдром Дабина–Джонсона – избирательный липофусциноз гепатоцитов.

Цероид – липофусциноз нейронов – образуется в макрофагах путем гетерофагии. В отличие от липофусцина в цероиде преобладают липиды. У человека цероид чаще образуется при некрозе тканей.

## **АТРОФИЯ**

**Атрофия** – прижизненное уменьшение объема ткани или органа за счет уменьшения размеров каждой клетки, а в дальнейшем – числа клеток, составляющих ткань, сопровождающееся снижением или прекращением их функции. Обратите внимание, что атрофия, которая характеризуется уменьшением размера нормально сформированного органа, отличается от агенезии, аплазии и гипоплазии, которые являются патологией развития органа.

**Агенезия** – полное отсутствие органа и его закладки в связи с нарушением хода онтогенеза.

**Аплазия** – недоразвитие органа, который имеет вид раннего зачатка.

**Гипоплазия** – неполное развитие органа (орган частично уменьшен в размере).

**Атрофию** делят на **физиологическую** и **патологическую**.

*Физиологическая атрофия* наблюдается на протяжении всей жизни человека. Так, после рождения атрофируются и облитерируются пупочные артерии, артериальный проток. У пожилых людей атрофируются вилочковая и половые железы.

*Сенильная (старческая) атрофия*: уменьшение количества клеток – одно из морфологических проявлений процесса старения. Этот процесс имеет наибольшее значение в тканях, образованных постоянными, неделящимися клетками, например, в мозге и сердце. Атрофия при старении часто отягощается атрофией в результате влияния сопутствующих факторов, например, ишемии.

*Патологическая атрофия* может иметь местный и общий характер.

*Местная атрофия*. Различают следующие виды местной патологической атрофии в зависимости от причины и механизма развития:

*Атрофия от бездействия* (дисфункциональная атрофия): развивается в результате снижения функции органа. Она наблюдается, например, в иммобилизованных скелетных мышцах и костях (при лечении переломов). При длительном постельном режиме, гиподинамии скелетная мускулатура атрофируется достаточно быстро вследствие бездействия. Первоначально наблюдается быстрое уменьшение размеров клеток, которые также быстро восстанавливают объем при возобновлении активности. При более длительной иммобилизации мышечные волокна уменьшаются и в размерах, и в количестве. Так как скелетная мускулатура может регенерировать в ограниченном объеме, восстановление размеров мышц после потери мышечных волокон происходит в основном путем компенсаторной гипертрофии оставшихся в живых волокон, на что требуется длительный период восстановления. Атрофия кости заключается в том, что резорбция кости происходит быстрее, чем ее формирование; это проявляется уменьшением размеров трабекул (уменьшение массы), что приводит к остеопорозу от бездействия. Кроме того, примерами дисфункциональной атрофии

могут служить атрофия зрительного нерва после удаления глаза; краев зубной ячейки, лишенной зуба.

*Атрофия, вызванная недостаточностью кровоснабжения*, развивается вследствие сужения артерий, питающих данный орган. Уменьшение кровотока (ишемия) в тканях в результате заболеваний артерий приводит к гипоксии, вследствие чего возникает уменьшение объема клеток, их количества – деятельность паренхиматозных органов снижается, размер клеток уменьшается. Гипоксия стимулирует пролиферацию фибробластов, развивается склероз. Такой процесс наблюдается в миокарде, когда на почве прогрессирующего атеросклероза венечных артерий развивается атрофия кардиомиоцитов и диффузный кардиосклероз; при склерозе сосудов почек развивается атрофия и сморщивание почек; болезни сосудов мозга, например, проявляются мозговой атрофией, включающей в себя и гибель нейронов.

*Атрофия от давления*: длительное сдавливание ткани вызывает атрофию. Большое, инкапсулированное доброкачественное новообразование в спинномозговом канале может вызвать атрофию спинного мозга. Вероятно, этот вид атрофии возникает из-за сдавливания мелких кровеносных сосудов, что приводит к ишемии, а не от прямого влияния давления на клетки. При давлении аневризмы в телах позвонков и в грудине могут появляться узурсы. Атрофия от давления возникает в почках при затруднении оттока мочи. Моча растягивает просвет лоханки, сдавливает ткань почки, которая превращается в мешок с тонкими стенками, что обозначают как гидронефроз. При затруднении оттока спинномозговой жидкости происходят расширение желудочков и атрофия ткани мозга – гидроцефалия.

*Атрофия при денервации* (нейротическая атрофия): состояние скелетной мускулатуры зависит от функционирования иннервирующего нерва, что необходимо для сохранения нормальной функции и структуры. Повреждение соответствующего мотонейрона в любой точке между телом клетки в спинном мозге и моторной концевой пластинкой ведет к быстрой атрофии мышечных волокон, которые иннервируются этим нервом (при полиомиелите, при воспалении

нервов). При временной денервации с помощью физиотерапии и электрической стимуляции мышц можно предотвратить гибель мышечных волокон и гарантировать восстановление нормальной функции при возобновлении функционирования нерва.

*Атрофия в результате недостатка трофических гормонов:* эндометрий, молочная железа и большое количество эндокринных желез зависят от трофических гормонов, необходимых для нормального клеточного роста и уменьшение количества этих гормонов ведет к атрофии. При уменьшении секреции эстрогена в яичниках (опухоли, воспалительные процессы) наблюдается атрофия эндометрия, влагалищного эпителия и молочной железы. Болезни гипофиза, сопровождающиеся уменьшенной секрецией гипофизарных трофических гормонов, приводят к атрофии щитовидной железы, надпочечников и половых желез. Лечение кортикостероидами надпочечников в высоких дозах, которое иногда используется для иммуносупрессии, вызывает атрофию надпочечниковых желез из-за подавления секреции гипофизарного кортикотропина (АКТГ). Такие пациенты быстро теряют способность к секреции кортизола и становятся зависимыми от экзогенных стероидов. Отмена стероидной терапии у таких пациентов должна быть достаточно постепенной, чтобы успела произойти регенерация атрофированных надпочечников.

*Атрофия под воздействием физических и химических факторов.* Под действием лучевой энергии атрофия особенно выражена в костном мозге, половых органах. Йод и тиоурацил подавляют функцию щитовидной железы, что ведет к ее атрофии.

Внешний вид органа при местной атрофии различен. В большинстве случаев размеры органа уменьшаются, поверхность его гладкая (гладкая атрофия). При гладкой атрофии уменьшается складчатость слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Реже органы, например, почки, печень, принимают зернистый или бугристый вид (зернистая атрофия). При гидронефрозе, гидроцефалии, ложной гипертрофии (увеличение органа в объеме за счет стромального компонента) органы увеличены в размерах, но не за

счет увеличения объема паренхимы, а вследствие скопления жидкости или разрастания жировой клетчатки. В полых органах различают *концентрическую и эксцентрическую атрофию*.

Бурая атрофия характеризуется уменьшением размеров клеток, которое происходит за счет уменьшения количества цитоплазмы и числа цитоплазматических органелл и обычно связано со снижением интенсивности метаболизма. Органеллы, которые подвергаются дистрофическим изменениям, обнаруживаются в лизосомных вакуолях, где они подвергаются ферментативному разрушению (аутофагия). Остаточные мембраны органелл часто накапливаются в цитоплазме как коричневый пигмент – липофусцин (пигмент изнашивания). Уменьшение количества клеток возникает из-за нарушения баланса между уровнями пролиферации клеток и их гибели в течение длительного периода.

## ТЕЗАУРИСМОЗЫ

**Тезауризмозы** (от лат. theauriso – накопление, наполнение, поглощение) – накопление избытка различных веществ – липидных, гликогеновых, аминокислотных, нуклеопротеидных, мукополисахаридных и др.

## ДИСПЛАЗИИ

**Дисплазия** (дис + греч. plasis – формирование, образование) – неправильное развитие органов или части тела. Нарушение процессов (дифференцировки и спецификации) развития клетки.

**Причины:** физические, химические, биологические – повреждают геном клетки.

**Механизм:** расстройство дифференцировки, структуры и функции клетки.

**Признаки:** клетки увеличены в размерах, неправильной формы, дистрофичны, клеточные органеллы увеличены, неправильной формы.

Компенсаторно-приспособительные процессы в клетке при её повреждении.

Компенсаторно-приспособительные процессы – это морфологические и функциональные изменения в организме, направленные на восполнение утраченных функций. В отличие от повреждений эти процессы сопровождаются повышением или нормализацией уровня жизнедеятельности и обеспечивают приспособление организма к изменившимся условиям существования при патологических состояниях. К компенсаторно–приспособительным процессам относятся:

**Гипертрофия** – увеличение размеров органа или ткани благодаря увеличению размера каждой клетки.

**Гиперплазия** – увеличение размеров органа или ткани в результате увеличения числа составляющих их клеток.

**Регенерация** – восстановление (возмещение) структурных элементов ткани взамен погибших.

**Организация** – замещение соединительной тканью нежизнеспособных тканей и инородных тел.

**Метаплазия** – переход одного вида ткани в другой в пределах одного зародышевого листка.

### **Механизмы адаптации клеток при повреждении**

#### **1. Компенсация энергетических нарушений:**

- увеличение ресинтеза АТФ;
- активация транспорта АТФ;
- активация механизмов утилизации.

#### **2. Защита мембран и ферментов клетки:**

- увеличение факторов антиоксидантной защиты;
- активация буферной системы;
- повышение активности ферментативной детоксикации микросом;
- активация механизмов репарации компонентов мембран и ферментов.

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

- снижение степени нарушения энергоснабжения;

- снижение степени повреждения мембран и ферментов;
- активация буферных систем;

#### **4. Устранение нарушений генетической программы:**

- устранение разрывов в нитях ДНК (активация ферментов репаративного синтеза ДНК);
- ликвидация (блокада) измененного участка ДНК (эндонуклеазы – обнаруживают и удаляют измененный участок ДНК);
- синтез нормального фрагмента ДНК вместо поврежденного или утраченного (ДНК–полимеразы – синтезируют нормальный фрагмент нуклеиновой кислоты взамен удаленной; лигазы – встраивают вновь синтезированный фрагмент на место удаленного).

#### **5. Компенсация расстройств механизмов регуляции внутриклеточных процессов:**

- изменение числа функционирующих рецепторов;
- изменение сродства рецепторов клеток к регуляторным факторам;
- изменение активности аденилат– и гуанилатциклазной систем;
- изменение активности и содержания внутриклеточных регуляторов метаболизма.

#### **6. Снижение функциональной активности клетки:**

- снижения эффекторной импульсации от нервных центров;
- снижение числа или чувствительности рецепторов;
- внутриклеточное подавление реакций метаболизма;
- репрессия активности отдельных генов.

#### **7. Регенерация:**

- клеточная (митоз, амитоз);
- восстановление органелл (митохондрий, ЭПР, ядра).

#### **8. Гипертрофия.**

#### **9. Гиперплазия.**



## СИСТЕМНЫЕ МЕХАНИЗМЫ АДАПТАЦИИ КЛЕТОК

**По уровню реализации:**

Органо-тканевой (активация клеток печени или почек при повреждение части органа).

Внутрисистемные реакции (гипоксия → увеличение кровообращения → учащение дыхания → увеличение метаболизма крови и ткани → утилизация продуктов метаболизма).

Морфофункциональные особенности основных видов патологии клеточных органелл.

В клетке человека и животных выделяют следующие ультраструктуры (рис.1):

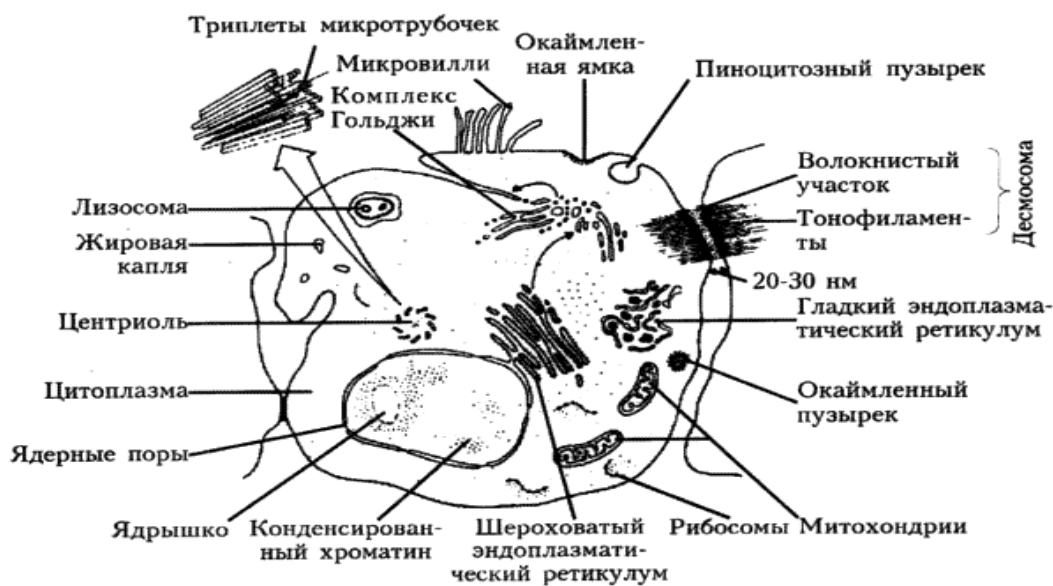


Рис. 1. Строение клетки

**Ядро** (оболочка с ядерными порами, кариоплазма, ядрышки и перинуклеарное пространство).

**Цитоплазма:** гиалоплазма с различными органеллами и включениями:

**Органеллы мембранного происхождения:** цитоплазматическая мембрана; митохондрии; аппарат Гольджи; эндоплазматический ретикулум (гладкий, гранулярный); лизосомы.

**Органеллы немембранного происхождения:** свободные рибосомы и полисомы; центросома (центриоль); микротрубочки, макрофиламенты; специализированные структуры (нейрофибриллы, миофибриллы, тонофибриллы, фибриллы промежуточных типов, микроворсинки, реснички, жгутики).

**Включения:** трофические, секреторные вакуоли, пинозитозные пузырьки.

Нормальное функционирование клетки зависит от:

- состояния окружающей клетку среды (гомеостаза);
- своевременности и достаточности поступления в клетку питательных веществ (кислорода, глюкозы, аминокислот);
- уровня содержания продуктов метаболизма, особенно,  $CO_2$ .
- повреждения цитоплазматической мембраны.

На рис. 2 представлено нормальное строение цитоплазматической мембраны.

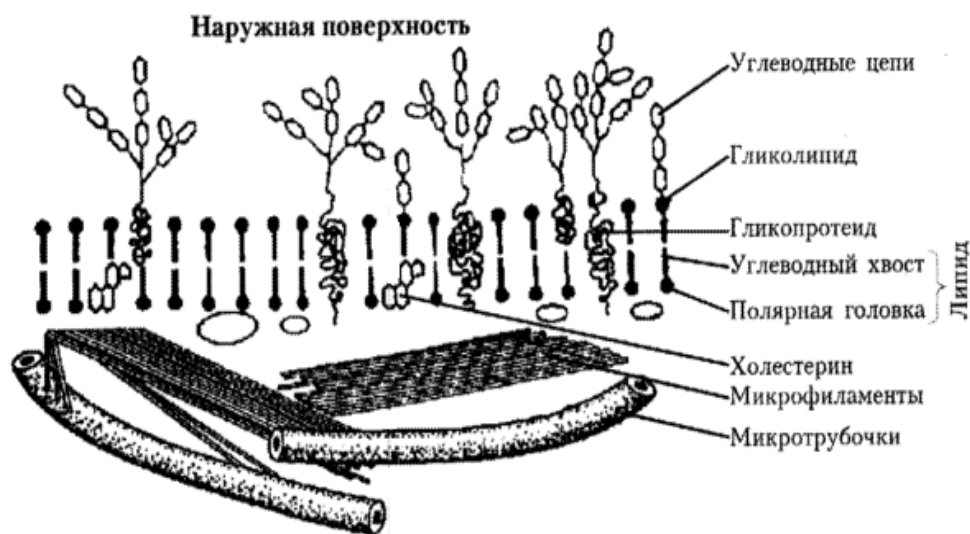


Рис. 2. Строение клеточной мембраны

## ПОВРЕЖДЕНИЯ ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКОЙ МЕМБРАНЫ

Образование свободных радикалов, содержащих активированный кислород, с последующей реакцией между ними и липидами мембраны клетки (перекисное окисление липидов (табл.1).

## Факторы, вызывающие повреждение клетки

Образование свободных радикалов	Свободные радикалы	Действие свободных радикалов	Клеточные антиоксидантные системы
ионизирующее излучение; химические окислители; канцерогены; оксигенотерапия; острое воспаление; ксантинооксидаза; химические яды	супероксид ( $O_2^-$ ); гидроксил ( $OH^-$ ); пергидроксил ( $OH_2^-$ ); перекись водорода ( $H_2O_2$ ); $CCl_3^-$ радикал.	перекисное окисление липидов клеточной поверхности и митохондриальной мембраны; инактивация тиоловых ферментов; разрыв нитей ДНК	глутатионпероксидаза; каталаза; пероксиддисмутаза; витамин Е (альфа-токоферол); витамин С.

Активация системы комплемента. **Комплемент** – это система плазматических белков (С1 – С9), которые существуют в неактивной форме и составляют приблизительно 10% глобулинов крови. При активации его конечные продукты могут ферментативно повреждать цитомембрану.

**Лизис ферментами.** Например, панкреатические липазы (в избытке выделяются при остром панкреатите) и ферменты, вырабатываемые *Clostridium perfringens* (один из возбудителей газовой гангрены) вызывают обширный некроз цитомембран.

**Лизис вирусами** осуществляется как путем прямой вставки цитопатических вирусов в мембрану клетки, так и косвенно, через иммунный ответ на вирусные антигены, расположенные на поверхности инфицированных клеток.

Действие физических и химических факторов (высокая и низкая темпера-

тура, химические вещества и др.)

### **Виды повреждений цитоплазматической мембраны.**

#### **Повреждение формы мембран.**

Морфологически проявляется в виде деформации или атрофии специализированных структур, появлением щелей или разрывов.

**Изменения проницаемости мембран.** Тяжелые металлы резко увеличивают проницаемость мембраны для ионов, что приводит к быстрому набуханию клеток, распаду их цитоскелета. Увеличение поверхности клеточной мембраны за счет мембран микропиноцитозных пузырьков. Увеличение объема клетки сопровождается появлением щелей и разрывов в мембране. Если разрывы не увеличиваются, то щели закрываются и исчезают. Утолщение клеточной мембраны может быть связано со снижением количества  $Ca^{2+}$  во внеклеточной жидкости, при этом изменяется проницаемость мембраны для  $Na^+$  и  $K^+$  и в клетке накапливается жидкость.

**Изменения коммуникации клеток и их «узнавания».** Поверхностные антигены могут изменяться. Изменения клеточного «общения» и «узнавания» встречаются при воспалении, регенерации, опухолевый росте.

**Избыточное увеличение нормальных структур.** Проявляется в виде увеличения количества, протяженности и площади мембранных структур. Захват клеткой различных чужеродных субстанций может осуществляться при помощи двух механизмов: пиноцитоза и фагоцитоза.

**Пиноцитоз** (pinocytin от лат. – пить) – инвагинация (впячивание) наружной клеточной мембраны с захватом инородной жидкой субстанции → смыкание мембраны → отшнуровка → образованием пиноцитозного пузырька.

**Фагоцитоз** (phagocytin от лат. – поедать) представляет собой процесс захватывания → втягивания плотной частицы путем эвагинации (выпячивания) клеточной мембраны → формирования фагоцитозного пузырька.

Судьба фагоцитозных и пиноцитозных пузырьков: сливаясь с первичными лизосомами они формируют вторичные лизосомы. Во вторичных лизосомах осуществляется процесс переваривания захваченных частиц с образовани-

ем остаточных телец, которые затем выталкиваются из клетки наружу путем экзоцитоза.

## ПОВРЕЖДЕНИЕ МИТОХОНДРИЙ

**Митохондрии** – это индикаторы функционального состояния клеток, «энергетические станции», производимая ими энергия конвертируема и накапливается внутри молекул АТФ в виде богатых энергией фосфатных соединений.

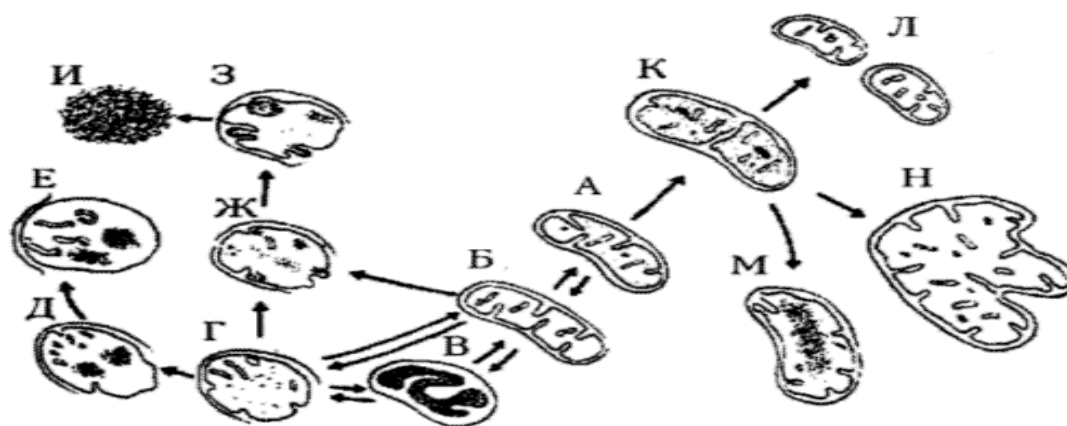


Рис. 3. Виды повреждений митохондрий.

А – нормальная митохондрия; Б – дегрануляция митохондриального матрикса; В – сжатие и уплотнение митохондриального матрикса; Г – увеличение объема, фрагментация крист и разрыв наружной мембраны; Д – конденсация разрушенного материала; Е – образование трубочек; Ж и З – накопление пластинчатых крист, контактирующих с внутренней мембраной; И – кальцификация митохондрий; К – начало деления митохондрий: разделение перегородкой на две части; Л – полное деление митохондрий; М – паракристаллические включения; Н – мегамитохондрия (двойной стрелкой показаны обратимые изменения).

### **Виды повреждений митохондрий:**

- увеличение числа и размеров митохондрий в результате гипертрофии, воспаления, опухоли;
- мегамитохондрии – характеризуется большими размерами;
- изменение формы митохондрий – в результате их набухания при голодании, гипоксии, интоксикациях, лихорадке, мышечных заболеваниях, назначении тироксина и т.д.

### **Изменения структуры крист митохондрий:**

- деформация крист, уменьшение их числа (при пониженной активности митохондрий);
- увеличение числа крист митохондрий (при увеличении функциональных потребностей клетки).

## **ПОВРЕЖДЕНИЯ ЭНДОПЛАЗМАТИЧЕСКОГО РЕТИКУЛУМА**

*Гиперплазия* эндоплазматического ретикулума сопровождается образованием концентрических структур.

*Атрофия* эндоплазматического ретикулума сопровождается снижением белково–синтетической функции клетки (при голодании, болезнях печени, старении).

## **ПОВРЕЖДЕНИЕ АППАРАТА ГОЛЬДЖИ**

Морфологические проявления нарушений секреторной функции выражаются в виде гиперплазии, или в виде атрофии, что сопровождается редукцией вакуолей и потерей секреторных гранул.

## **ПОВРЕЖДЕНИЕ ЛИЗОСОМ**

**Лизосомы** – структуры небольших размеров, которые имеют вид полиморфных гранул или везикул, окруженных липопротеидной мембраной. Это первичные лизосомы (рис.4), которые являются производными эндоплазматического ретикулума.

ческого ретикулума и аппарата Гольджи. Они способны разрушать протеины, липиды, полисахариды и нуклеиновые кислоты при помощи более 80 лизосомальных ферментов типа гидролаз.

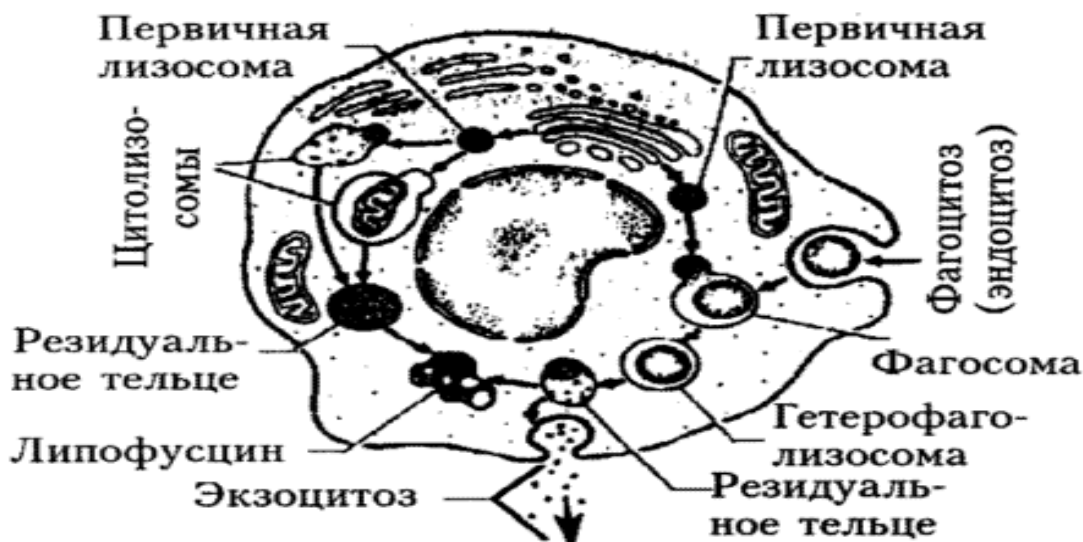


Рис. 4. Формирования первичных и вторичных лизосом

Первичные лизосомы объединяются с другими вакуолями, выбрасывая свое содержимое в них, и образуют, таким образом, вторичные лизосомы: пинолизосомы, фаголизосомы и аутофаголизосомы (цитоллизомы). Если процесс переваривания полностью не осуществляется, в них образуются остаточные тельца или телолизосомы.

**Гетерофагия** – захват материала извне с помощью эндоцитоза. Характерна для нейтрофилов и макрофагов. Путем гетерофагоцитоза происходит поглощение бактерий нейтрофилами и удаление апоптотных телец макрофагами.

**Эндоцитоз.** Поглощение мелких макромолекул – фагоцитоз, поглощение растворимых мелких макромолекул – пиноцитоз.

**Аутофагия** – способность лизосом захватывать и разрушать собственные структуры клетки.

#### **Повреждение лизосомальных мембран.**

**Дестабилизация** (лабилизация) лизосомальных мембран в виде трещин и разрывов может наблюдаться при воздействии: ионизирующей радиации, анок-

сии, шоке, отравлении тетрахлористым углеродом, воздействии кремния, недостатке витаминов и гипервитаминозе А, воздействии бактериальных эндотоксинов и т.д. В этих случаях гидролазы диффундируют в клетку, что ведет к ее некрозу или прогрессивному разрушению путем самопереваривания.

Стабилизаторы лизосомальной мембраны: холестерол, кортикоиды, витамин Е в малых дозах, антигистамин и т. д. Они повышают резистентность клеток по отношению к агрессору.

#### **Недостаток лизосомальных энзимов.**

Энзимопатия имеет врожденный характер и передается по наследству по аутосомно–рецессивному типу. Наблюдается при гликогенозах, липидозах (недостаточность липаз адипозоцитов), гепатозах.

### **ПОВРЕЖДЕНИЯ ПЕРОКСИСОМ**

**Пероксисомы** (микротельца) – гранулы, содержащие множество энзимов, таких как Д–аминоацид–оксидаза, каталаза и уриказа (отсюда название – урикосомы). Эти органеллы выявляются среди компонентов, формирующих эндоплазматический ретикулум.

Увеличение их числа в гепатоцитах описано при применении медикаментов, снижающих уровень липемии, вирусном гепатите, лептоспирозе, в кардиомиоцитах при длительном воздействии этанола.

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

Разрушение пероксисом – при гиперлипидемии и гиперхолестеринемии.

Пероксисомные болезни:

Акаталаземия – заболевание, в основе которого лежит резкое снижение активности каталазы в печени и других органах. Клиническое проявление – гангренозные изъязвления полости рта.

Цереброгепаторенальный синдром Целлвегера характеризуется: отсутствием пероксисом в гепатоцитах; снижением каталазной активности печени; ре-



дукцией ЭПР; атрофией и уменьшением числа митохондрий; увеличением в гепатоцитах количества гранул гликогена и липидных вакуолей.

Системная недостаточность карнитина – характеризуется выраженным дефицитом карнитина в различных органах и тканях. Проявляется миопатией, нарушением функций печени и головного мозга, нарушением синтеза желчных кислот.

## **ПОВРЕЖДЕНИЯ РИБОСОМ**

**Рибосомы** являются необходимыми органоидами для распознавания генетического кода клетки.

В условиях при действии патогенного агента рибосомы принимают различную форму – при гипотермии, кислородном голодании и дефиците белка в организме они имеют вид спирали.

## **ПАТОЛОГИЯ МИКРОТРУБОЧЕК И МИКРОФИЛАМЕНТОВ**

**Микротрубочки** – фибриллярные структуры клетки, выполняющие опорную, транспортную, сократительную и двигательную функции. Существуют генетические аномалии числа или расположения дуплетов – врожденный синдром неподвижных ресничек. Он характеризуется тем, что реснички покровного эпителия дыхательных путей и слизистой оболочки среднего уха неподвижны или малоподвижны. Мукоцилиарный транспорт резко ослаблен или отсутствует, что ведет к хроническому воспалению дыхательных путей и среднего уха.

Отсутствие связи между периферическими и центральными дуплетами в ресничках сопровождается их неподвижностью.

**Микрофиламенты.** Актиновые филаменты и миозин были обнаружены почти во всех клетках. Резкое увеличение микрофиламентов наблюдается в эпителии желчных протоков при первичном билиарном циррозе печени, при заживлении ран, в опухолях.

## ПАТОЛОГИЯ ЯДРА

### **Сублетальные альтерации (обратимые)**

*Конденсация и маргинация хроматина* – накопление хроматина под мембраной ядра в виде ленты или маленьких комочков. При этом ядро несколько уменьшено в объеме.

*Изменение ядерной мембраны. Вакуоли и псевдовакуоли.* В условиях патологии в ядрах могут появляться истинные вакуоли и псевдовакуоли.

При воздействии ряда болезнетворных факторов эта мембрана может становится прерывистой, либо образовывать локальные пузырьки путем инвагинации внутреннего листка ядерной мембраны, Это и есть истинные внутриядерные вакуоли. Псевдовакуоли формируются путем внутриядерной инвагинации цитоплазмы, окружены двумя пластинками мембраны и содержат различные частицы, органеллы, в частности рибосомы.

*Внутриядерные включения.* Различают истинные включения (включения вирусов) и псевдовключения (частицы гликогена и др.)

### **Летальные повреждения (необратимые)**

**Кариопикноз** – необратимая конденсация хроматина по всей площади ядра. Ядро становится гомогенным, интенсивно базофильно окрашенным и сморщенным – это и есть пикноз.

**Кариорексис** – раскалывание конденсированного хроматина на небольшие по объему, неправильной формы фрагменты, которые могут находиться внутри ядерной мембраны и в цитоплазме.

**Кариолизис** – это вид смерти ядра, при котором хроматин более или менее тотально дезинтегрирован и не окрашивается.

**Изменения при повреждении 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 активность клетки часто сопровождается увеличением объема, а иногда и количества ядрышек с их вакуолизацией.

## НЕКРОЗ

**Некроз** (от греч. nekros – мертвый) – омертвление, гибель клеток и тканей в живом организме под воздействием болезнетворных факторов.

### **Причины некроза:**

- *физические* (огнестрельное ранение, радиация, электричество, низкие и высокие температуры – отморожение и ожог);
- *токсические* (кислоты, щелочи, соли тяжелых металлов, ферменты, лекарственные препараты, этиловый спирт и др.);
- *биологические* (бактерии, вирусы, простейшие и др.);
- *аллергические* (эндо- и экзоантигены, например, фибриноидный некроз при инфекционно-аллергических и аутоиммунных заболеваниях, феномен Артюса);
- *сосудистые* (инфаркт – сосудистый некроз);
- *трофоневротические* (пролежни, незаживающие язвы).

**Морфологические признаки некроза.** Некрозу предшествует период некробиоза, морфологическим субстратом которого являются дистрофические изменения. Приток ионов кальция в клетку тесно связан с необратимым повреждением и появлением морфологических признаков некроза.

**Изменения в ядрах.** Одним из важных и наглядных морфологических признаков некроза клетки является изменение структуры ядра. Хроматин мертвой клетки конденсируется в крупные глыбки. Ядро уменьшается в объеме, становится сморщенным, плотным, интенсивно базофильным, то есть, окрашивается в темно-синий цвет гематоксилином (кариопикноз (сморщивание)). Пикнотическое ядро может затем разрываться на многочисленные маленькие базофильные частицы (кариорексис) или подвергнуться лизису (растворению) в результате действия лизосомной дезоксирибонуклеазы (кариолизис).

**Цитоплазматические изменения.** Приблизительно через 6 часов после того, как клетка подверглась некрозу, цитоплазма ее становится гомогенной и выражено ацидофильной. Специализированные органеллы клетки исчезают в

первую очередь. Набухание митохондрий и деструкция мембран органелл вызывают вакуолизацию цитоплазмы, происходит переваривание клетки ферментами, которые высвобождаются из собственных лизосом.

**Изменения межклеточного вещества.** Чаще всего развиваются изменения, характерные для фибриноидного некроза: коллагеновые, эластические и ретикулиновые волокна превращаются в плотные, гомогенные массы, которые могут подвергаться фрагментации, глыбчатому распаду либо лизироваться. Реже может наблюдаться отек, лизис и ослизнение волокнистых структур, что свойственно колликвационному некрозу.

**Исход некроза.** *Некроз* – процесс необратимый. При относительно благоприятном исходе вокруг омертвевших тканей возникает реактивное воспаление, которое отграничивает мертвую ткань. Неблагоприятный исход некроза – гнойное (септическое) расплавление очага омертвения.

**Значение некроза.** Некроз жизненно важных органов, особенно крупных участков их, нередко ведет к смерти (инфаркты миокарда, ишемические некрозы головного мозга, некрозы коркового вещества почек, прогрессирующий некроз печени, острый панкреатит, осложнившийся панкреонекрозом).

## АПОПТОЗ

**Апоптоз** (греч. apo – удаление, прекращение; греч. ptosis – падение) – запрограммированная смерть клетки, представляет собой процесс, посредством которого внутренние или внешние факторы, активируя генетическую программу, приводят к гибели клетки и ее эффективному удалению из ткани.

**Апоптоз** – это биохимически специфический тип гибели клетки, характеризуется активацией нелизосомных эндогенных эндонуклеаз, которые расщепляют ядерную ДНК на маленькие фрагменты. Морфологически апоптоз проявляется гибелью единичных, беспорядочно расположенных клеток, что сопровождается формированием округлых, окруженных мембраной телец («апоптотические тельца»), которые фагоцитируются окружающими клетками.

Это энергозависимый процесс, посредством которого удаляются нежелательные и дефектные клетки организма. Он играет большую роль в морфогенезе и является механизмом постоянного контроля размеров органов. При снижении апоптоза происходит накопление клеток (опухолевый рост). При увеличении апоптоза наблюдается прогрессивное уменьшение количества клеток в ткани (атрофия).

Апоптоз играет важную роль в поддержании нормального тканевого гомеостаза, и нарушение его регуляции может являться причиной различных патологических состояний, включая раковые заболевания.

**Апоптоз принимает участие в следующих физиологических и патологических процессах:**

1. Запрограммированном разрушении клеток во время эмбриогенеза (включая имплантацию, органогенез). Несмотря на то, что при эмбриогенезе апоптоз не всегда является отражением «запрограммированной смерти клетки», это определение апоптоза широко используют различные исследователи.

2. Гормон-зависимой инволюции органов у взрослых, например, отторжение эндометрия во время менструального цикла, атрезии фолликулов в яичниках в менопаузе и регрессия молочной железы после прекращения лактации.

3. Удаление некоторых клеток при пролиферации клеточной популяции.

4. Гибели отдельных клеток в опухолях, в основном при ее регрессии, но также и в активно растущей опухоли.

5. Гибели клеток иммунной системы, как В-, так и Т-лимфоцитов, после истощения запасов цитокинов, а также гибели аутореактивных Т-клеток при развитии в тимусе.

6. Патологической атрофии гормон-зависимых органов, например, атрофии предстательной железы после кастрации и истощении лимфоцитов в тимусе при терапии глюкокортикоидами.

7. Патологической атрофии паренхиматозных органов после обтурации выводных протоков, что наблюдается в поджелудочной и слюнных железах, почках.

8. Гибели клеток, вызванных действием цитотоксических Т–клеток, например, при отторжении трансплантата и болезни «трансплантат против хозяина».

9. Повреждение клеток при некоторых вирусных заболеваниях.

10. Гибели клеток при действии различных повреждающих факторов, которые способны вызвать некроз, но действующих в небольших дозах, например, при действии высокой температуры, ионизирующего излучения, противоопухолевых препаратов.

Часто апоптоз называют процессом запрограммированной гибели клеток, поскольку он запускается внешними сигналами, поступающими от поверхностных рецепторов клетки, осуществляется по строго определенному механизму и жестко контролируется специфичными внутриклеточными регуляторными системами. Исходные сигналы могут иметь внутриклеточное происхождение, связанное с действием фармакологических препаратов и токсинов. Апоптоз обычно происходит в отдельных клетках и не сопровождается выделением медиаторов воспаления. Расщепление ДНК начинается на ранних этапах апоптоза и характеризуется образованием фрагментов длиной 180 –200 пар оснований (нуклеосома) и кратных им.

Процессы передачи инициирующих сигналов апоптоза к эффекторным (исполнительным) механизмам, ответственным за гибель клеток, находятся под жестким контролем, обеспечиваемым сложным взаимодействием регуляторных белков.

У многоклеточных организмов – животных, растений и грибов – генетически заложена программа гибели клеток. Формообразовательные процессы в онтогенезе, позитивная и негативная селекция Т– и В–лимфоцитов у животных, гиперчувствительный ответ растений на вторжение патогена, осенний листопад – лишь несколько примеров программируемой клеточной смерти (ПКС). ПКС способствует сохранению порядка и нормального функционирования биологической системы, очищая от невостребованных, больных, закончивших свой жизненный цикл или появившихся в результате мутаций потенциально опас-

ных клеток.

**Молекулярные механизмы апоптоза.** *Апоптоз* – многоэтапный процесс. Первый этап – прием сигнала, предвестника гибели в виде информации, поступающей к клетке извне или возникающей в недрах самой клетки. Сигнал воспринимается рецептором и подвергается анализу.

Далее через рецепторы или их сочетания полученный сигнал последовательно передается молекулам–посредникам (мессенджерам) различного порядка и в конечном итоге достигает ядра, где и происходит включение программы клеточного самоубийства путем активации летальных и/или репрессии антилетальных генов. Однако существование ПКС (программируемая клеточная смерть) в безъядерных системах (цитопластах – клетках, лишенных ядра) показывает, что наличие ядра не является обязательным для реализации процесса.

Применительно к клеткам животных и человека апоптоз в большинстве случаев был связан с протеолитической активацией каскада каспаз – семейства эволюционно консервативных цистеиновых протеаз, которые специфически расщепляют белки после остатков аспарагиновой кислоты.

Программируемая клеточная гибель или апоптоз является важнейшим механизмом контроля клеточной популяции в многоклеточном организме. Основной его функцией является уравнивание эффекта пролиферации клеток, элиминация поврежденных, например, радиацией, пораженных вирусом и неопластических клеток и селекция лимфоцитов, при которой удаляются аутоиммунные клоны. Апоптоз служит молекулярным механизмом, обеспечивающим старение и смертность живого организма, что, возможно, не очень полезно для индивида, но чрезвычайно важно для стабильности популяции. Детерминированность срока жизни клетки и гибель ее после определенного числа делений (для большинства нормальных соматических клеток) также определяется включением механизмов апоптоза.

С другой стороны, чрезмерный апоптоз является ключевым событием во множестве заболеваний человека, таких как нейродегенеративные болезни, инфаркт миокарда, атеросклероз, СПИД, атрофия органов и другие патологии.

Таким образом, интерес к апоптозу обусловлен не только с теоретической точки зрения как к базовому процессу в жизни клетки и организма, но и практическими нуждами, поскольку лечение многих патологий напрямую зависит от возможности регуляции клеточной гибели.

**Морфологические критерии.** Апоптоз имеет свои отличительные *морфологические признаки*. Апоптоз определяется в единичных клетках или небольших группах клеток. Апоптотические клетки выглядят как округлые или овальные скопления интенсивно эозинофильной цитоплазмы с плотными фрагментами ядерного хроматина.

Наиболее четко морфологические признаки выявляются при электронной микроскопии (рис.6)

Целостность плазматической мембраны при апоптозе не нарушается, хотя происходит ее выпячивание и «пузырение» за счет изменений цитоскелета. В ядре происходит конденсация хроматина и вытеснение его на периферию, само ядро также конденсируется, и в дальнейшем распадается на отдельные везикулы. Морфологических изменений в митохондриях не заметно, хотя их функционирование серьезно нарушается.

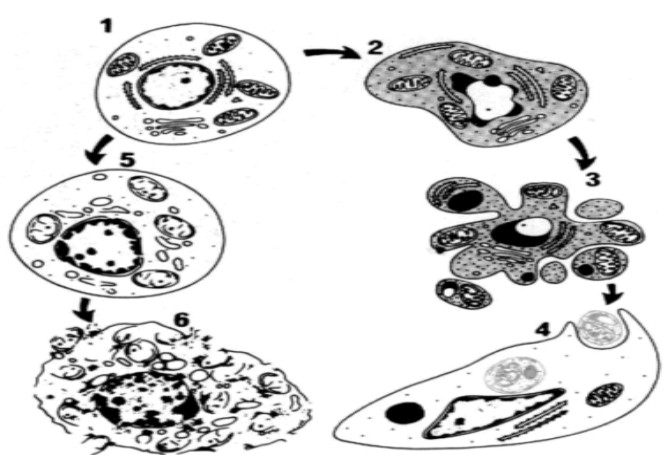


Рис. 6. Последовательность ультраструктурных изменений при апоптозе (справа) и некрозе (слева)

1 – нормальная клетка; 2 – начало апоптоза; 3 – фрагментация апоптотической клетки; 4 – фагоцитоз апоптотических телец окружающими клетками; 5 – гибель внутриклеточных структур при некрозе; 6 – разрушение клеточной мембраны.



Ранее считалось, что увеличение объема этих органелл является более характерным для некроза, однако сейчас появляются данные, что и при апоптозе происходит существенное набухание митохондрий, вплоть до разрыва внешней митохондриальной мембраны.

На заключительных стадиях апоптоза происходит конденсация цитоплазмы и формирование апоптозных телец. Остатки клетки фагоцитируются макрофагами или соседними клетками, поэтому клеточное содержимое не попадает в межклеточное пространство и не вызывает никакой воспалительной реакции.

**Молекулярно–биохимические критерии.** Апоптоз является активной формой клеточной гибели, поэтому он, в отличие от некроза, энергозависим и требует обязательного наличия АТФ: изменение его уровня может определять направление гибели клетки по апоптотическому или некротическому пути, причем решающим может являться даже не абсолютное количество АТФ, а отношение АТФ/АДФ в клетке. Характерным признаком апоптоза служит межнуклеосомальное расщепление ядерной ДНК и формирование фрагментов кратных 200 п. н., что приводит к появлению характерных «лестниц» ДНК на электрофореграмме; при развитии другого пути апоптоза ДНК может расщепляться на более крупные фрагменты. Программированная клеточная гибель включает в себя активацию специфических цистеиновых протеаз (каспаз) и обусловленную ими деградацию белка в клетке.

Каспазы относятся к семейству специфических протеаз, существующих в клетке в виде неактивных форм. Каспазы разрезают белковые молекулы на различные фрагменты.

В цитоплазматической мембране при апоптозе, несмотря на ее морфологическую целостность, наблюдается исчезновение асимметрии слоев, характерной для интактных клеток, и экспозиция фосфатидилсерина на наружном слое мембраны. Имеются данные, что медиатором этого процесса является окислительный стресс, и что в нем кроме ферментов цитоплазматической мембраны участвует и цитохром С. Именно появление фосфатидилсерина на поверхности

клетки (и апоптотических телец, образующихся из нее) способствует их узнаванию макрофагами и фагоцитозу.

**Митохондрия как регулятор клеточной гибели.** Сейчас считается общепризнанным, что митохондрия играет одну из ключевых ролей в развитии и регуляции апоптотической программы в клетке. На этой органелле сосредоточено множество сигнальных путей, и они образуют столь сложную систему взаимовлияний, что во многих случаях механизмы действия того или иного сигнала не выяснены, а данные от разных исследователей абсолютно противоположны.

При апоптозе происходит изменение функционирования митохондрий, которое выражается в падении **трансмембранного потенциала  $\Delta\psi$**  на внутренней мембране митохондрий. Сейчас, однако, появляются свидетельства и противоположной роли рассеивания  $\Delta\psi$  в развитии апоптоза, так как в некоторых клеточных системах **деполяризация митохондриальной мембраны** отменяет развитие апоптоза. Тем не менее, **рассеивание  $\Delta\psi$**  является общей чертой апоптоза для большинства типов клеток (нейроны, фибробласты, моноциты, лимфоциты, гепатоциты, различные опухолевые клетки и др.) и не зависит от индуктора апоптоза (токсины, неоптимальные условия культивирования, специфическое связывание с рецепторами (Fas, TNFR, рецепторы глюкокортикоидов) или удаление облигатных факторов роста (например сыворотки)). Это достаточно раннее событие в развитии апоптоза, за которым следуют характерные апоптотические изменения (конденсация хроматина, расщепление PARP и т.д).

Вместе с падением  $\Delta\psi$  в митохондриях происходят более глубокие изменения, связанные с сильным изменением проницаемости мембран и выходом из межмембранного пространства различных, в том числе апоптогенных, факторов. Именно нарушение барьерной функции митохондриальных мембран является ключевым процессом в развитии многих типов апоптоза. Этот процесс связан с образованием в митохондриальных мембранах мегаканалов, так называемых гигантских пор (в англоязычной литературе **permeability transition pore (PTP)**), открытие которых приводит к драматическим последствиям для

митохондрии и всей клетки. **Комплекс поры** имеет весьма сложное строение и систему регуляции, это обусловлено тем, что изменение проницаемости митохондриальных мембран представляет одно из центральных координационных явлений апоптоза.

Комплекс гигантской поры содержит множество мишеней для внешнего воздействия и регулируется множеством эндогенных физиологических эффекторов (оксид азота, активные формы кислорода, концентрация ионов (главным образом  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Mg}^{2+}$ ), изменения  $\text{pH}$ , концентрация адениновых нуклеотидов (АДФ, АТФ), концентрации липидов, определенные пептиды). Гигантская пора интегрирует различные ответные реакции клетки на стресс, и почти все процессы клеточной гибели вызывают изменение митохондриальной проницаемости.

При нормальных обстоятельствах внутренняя мембрана митохондрии является почти непроницаемой, тогда как во внешней имеются каналы, способные пропускать молекулы до 1000 Да. Открывание гигантской поры делает митохондриальные мембраны проницаемыми для растворенных веществ с молекулярной массой 1500 Да и более. Такое изменение проницаемости приводит к расстройству мембранного потенциала (МП). Затем нарушается метаболизм митохондрий, прекращается синтез митохондриальных белков и импорт белков, синтезированных в цитозоле. Идет разобщение окислительного фосфорилирования и прекращение синтеза АТФ, начинается гиперпродукция  $\text{O}_2^-$  и истощение восстановительных эквивалентов. Все эти изменения могут вызывать некроз или апоптоз.

Вещества, которые способны вызывать апоптоз, выделяются митохондрией в цитоплазму клетки. Этими веществами являются цитохром С и **апоптоз-индуцирующий фактор (AIF)**, а также прокаспазы. Показано, что белки, входящие в состав митохондриальных рибосом, являются апоптогенными и участвуют во многих сигнальных путях, обеспечивающих клеточную смерть.

Цитохром С, попадая в цитоплазму, связывается с каркасными белками, прокаспазами и АТФ и инициирует каскад протеолитических ферментов семейства каспаз. Основная функция каркасного белка заключается в сближении этих

компонентов и формировании комплекса. При этом каспазы накапливаются в клетке и поражают свои многочисленные мишени. Среди них в первую очередь поражаются элементы нуклеоплазмы, регуляторные белки ядра, **поли(АДФ-рибозо)полимераза (PARP)**, некоторые киназы, актин, белки цитоскелета, фактор фрагментации ДНК. В результате расщепления ДНК происходит конденсация хроматина и расщепление ДНК.

Другой митохондриальный апоптогенный белок, выходящий в цитоплазму назван AIF. Он обеспечивает другой путь апоптоза и, как показано, может сам по себе вызывать конденсацию хроматина, фрагментацию ДНК и падение Ду в митохондриях. AIF является флавопротеином (57кД) и имеет гомологию с некоторыми бактериальными оксидоредуктазами. Впрочем, показано, что предполагаемая оксидоредуктазная активность AIF не является необходимой для его апоптогенных функций. Сейчас выявлена локализация гена AIF, проведено клонирование и произведен подробный функциональный анализ этого белка. Известно, что при добавлении AIF к изолированным ядрам, он вызывает быструю (в течение 1 мин.) конденсацию хроматина и крупнокусковую фрагментацию ДНК, но не вызывает олигонуклеосомальную фрагментацию ДНК. При действии на изолированные митохондрии AIF заставляет их высвобождать в раствор цитохром С и каспазу. Эти свойства AIF позволяют предположить наличие в живой клетке *in vivo* петли положительной обратной связи, в результате которой происходит амплификация сигнала и очень быстрое его распространение. Показано, что выход цитохрома С и AIF из одной митохондрии происходит за 1 минуту, а из всех митохондрий клетки за 5 минут, причем изменение проницаемости митохондрий после подачи апоптотического сигнала носит взрывной характер. После выхода AIF в цитоплазму он начинает активно транспортироваться в ядро, для чего в его аминокислотной последовательности существуют специальные сигналы ядерной локализации (NLS).

Некоторые клетки, например, клетки эмбриональной нервной системы, включают механизмы апоптоза, если они испытывают дефицит апоптозподавляющих сигналов (называемых также факторами выживания) от других клеток.

Физиологический смысл процесса – в элиминации избыточных нервных клеток, конкурирующих за ограниченный фонд факторов выживания. Эпителиальные клетки при отделении от внеклеточного матрикса, вырабатывающего факторы выживания, тоже обречены на ПКС. Факторы выживания связываются соответствующими цитоплазматическими рецепторами, активируя синтез подавляющих апоптоз агентов и блокируя стимуляторы апоптоза. Некоторые вещества (например, стероидные гормоны) оказывают дифференцированный эффект на различные типы клеток – предотвращают апоптоз одних типов клеток и индуцируют его у других.

В ряде случаев ПКС реализуется в результате комбинированного действия двух путей – с участием и рецепторов плазматической мембраны, и митохондриального цитохрома С. Так, повреждение ДНК ведет к накоплению в клетке белкового продукта гена р53, который может останавливать деление клеток и/или индуцировать апоптоз. Белок р53 является фактором транскрипции, регулирующим активность ряда генов. Предполагается, что ответная реакция на образование белка р53 зависит от степени нарушения клеточного генома. При умеренном нарушении генома происходит остановка клеточного деления, осуществляется репарация ДНК, и клетка продолжает свое существование. При чрезмерном нарушении генома, когда ДНК уже не поддается репарации, включаются рецепторный и цитохром с-зависимый апоптозные каскады активации каспаз.

Также существует путь передачи сигнала ПКС с участием эндоплазматического ретикулума (ЭР). В ЭР локализована прокаспаза. Нарушение внутриклеточного  $Ca_2^+$ -гомеостаза добавкой тапсигаргина или  $Ca_2^+$ -ионофорного антибиотика ведет к апоптозу клеток, вызванному превращением прокаспаз.

Цитотоксические лимфоциты, Т-киллеры, могут вызывать апоптоз у инфицированных клеток с помощью белка перфорины. Полимеризуясь, перфорин образует в цитоплазматической мембране клетки-мишени трансмембранные каналы, по которым внутрь клетки поступает смесь сериновых протеаз.

Взаимодействие клеток с внеклеточным матриксом осуществляется с по-

мощью интегринов. Интегрины – большое семейство гетеродимерных мембранных белков, которые участвуют в адгезии клеток, связывая внутриклеточный цитоскелет с лигандами внеклеточного матрикса. Нарушение адгезии клеток индуцирует апоптоз.

Особую форму апоптоза претерпевают эритроциты млекопитающих. Биогенез эритроцитов из плюрипотентной стволовой клетки в костном мозге включает ряд промежуточных этапов. На этапе эритробласта ядро изгоняется (выталкивается) из клетки и пожирается макрофагом. Альтернативный вариант: кариорексис (деструкция ядра) с образованием телец Жолли и их последующий распад и лизис внутри клетки. Безъядерная клетка, называемая ретикулоцитом, в дальнейшем теряет митохондрии и рибосомы и превращается в эритроцит. Потерю ядра эритробластом можно рассматривать как особую форму ядерного апоптоза.

**Генетический контроль апоптоза.** Существует две альтернативные точки зрения на генетический контроль апоптоза. Согласно первой из них апоптоз представляет собой вариант реализации генетических программ пролиферации и дифференцировки клетки. Об этом, в частности, свидетельствует участие в апоптозе серинтреониновой киназы, фактора транскрипции, протоонкогена и других регуляторов клеточного цикла. Согласно другой апоптоз имеет собственную генетическую программу и механизм ее реализации.

**Старение и апоптоз.** Известный американский ученый Л.Хейфлик в Медицинском центре детской больницы Северной Каролины впервые доказал, что естественная продолжительность жизни человека обусловлена числом митозов, которое могут совершить клетки данного организма. Он брал кусочки кожи от эмбриона, новорожденного и взрослого человека, разбивал их на отдельные клетки и культивировал в специальной питательной среде. Оказалось, что клетки эмбриона могут совершить около 50 делений, а затем в них наблюдаются все признаки апоптотической смерти. У взрослого человека клетки могли совершить уже не 50 а гораздо меньше делений, в зависимости от возраста обследуемого пациента. Впоследствии было показано, что механизм старческого апоптоза запускается и находится в ядре.

### **Для клетки, подвергающейся апоптозу характерно:**

*Сжатие клетки.* Клетка уменьшается в размерах; цитоплазма уплотняется; органеллы, располагаются более компактно.

*Конденсация хроматина.* Это наиболее характерное проявление апоптоза. Хроматин конденсируется по периферии, под мембраной ядра, при этом образуются четко очерченные плотные массы различной формы и размеров. Ядро же может разрываться на два или несколько фрагментов.

*Формирование в цитоплазме полостей и апоптотических телец.* В клетке первоначально формируются глубокие впячивания поверхности с образованием полостей, что приводит к фрагментации клетки и формированию окруженных мембраной апоптотических телец, состоящих из цитоплазмы и плотно расположенных органелл, с или без фрагментов ядра.

*Фагоцитоз апоптотических клеток или телец* осуществляется окружающими здоровыми клетками. Апоптотические тельца быстро разрушаются в лизосомах, а окружающие клетки либо мигрируют, либо делятся, чтобы заполнить освободившееся после гибели клетки пространство.

Апоптоз принимает участие в следующих физиологических и патологических процессах:

- запрограммированное разрушение клеток во время эмбриогенеза (включая имплантацию, органогенез);
- гормон-зависимой инволюции органов у взрослых (отторжение эндометрия во время менструального цикла, атрезии фолликулов в яичниках в менопаузе и регрессия молочной железы после прекращения лактации);
- удалении некоторых клеток при пролиферации клеточной популяции;
- гибели отдельных клеток в опухолях (в основном при ее регрессии, но также и в активно растущей опухоли);
- гибели клеток иммунной системы (В-, и Т-лимфоцитов, после истощения запасов цитокинов, гибели аутореактивных Т-клеток при развитии в тимусе);
- патологической атрофии гормон – зависимых органов (атрофии предстательной железы после кастрации, истощении лимфоцитов в тимусе при те-

рапии глюкокортикоидами);

- гибели клеток, вызванных действием цитотоксических Т-клеток (при отторжении трансплантата, болезни «трансплантат против хозяина»);

- повреждении клеток при некоторых вирусных заболеваниях.

**Регуляция апоптоза.** Апоптоз это генетически контролируемая смерть клетки. В настоящее время выявлено большое число генов, которые кодируют вещества, необходимые для регуляции апоптоза. Многие из этих генов сохранились в ходе эволюции – от круглых червей до насекомых и млекопитающих. Некоторые из них обнаруживаются также в геноме вирусов.

Таким образом, основные биохимические процессы апоптоза в разных экспериментальных системах (исследования ведутся на круглых червях и мухах) являются идентичными, поэтому результаты исследований можно прямо переносить на другие системы (например, организм человека).

**Апоптоз может регулироваться:**

- 1) внешними факторами,
- 2) автономными механизмами.

**Воздействие внешних факторов.** Апоптоз может регулироваться действием многих внешних факторов, которые ведут к повреждению ДНК. При невозможном повреждении ДНК путем апоптоза происходит элиминация потенциально опасных для организма клеток. В данном процессе большую роль играет ген супрессии опухолей p53. К активации апоптоза также приводят вирусные инфекции, нарушение регуляции клеточного роста, повреждение клетки и потеря контакта с окружающими или основным веществом ткани. Апоптоз – это защита организма от персистенции поврежденных клеток, которые могут оказаться потенциально опасными для многоклеточного организма.

При стимуляции тканей каким-либо митогеном ее клетки переходят в состояние повышенной митотической активности, которая обязательно сопровождается некоторой активацией апоптоза. Судьба дочерних клеток (выживут они или подвергнутся апоптозу) зависит от соотношения активаторов и ингибиторов апоптоза:



- *ингибиторы* включают факторы роста, клеточный матрикс, половые стероиды, некоторые вирусные белки;

- *активаторы* включают недостаток факторов роста, потерю связи с матриксом, глюкокортикоиды, некоторые вирусы, свободные радикалы, ионизирующую радиацию.

При воздействии активаторов или отсутствии ингибиторов происходит активация эндогенных протеаз и эндонуклеаз. Это приводит к разрушению цитоскелета, фрагментации ДНК и нарушению функционирования митохондрий. Клетка сморщивается, но клеточная мембрана остается интактной, однако повреждение ее приводит к активации фагоцитоза. Погибшие клетки распадаются на небольшие, окруженные мембраной, фрагменты, которые обозначаются как апоптотические тельца. Воспалительная реакция на апоптотические клетки не возникает.

**Автономный механизм апоптоза.** При развитии эмбриона различают **три категории автономного апоптоза**: *морфогенетический, гистогенетический и филогенетический*.

**Морфогенетический** апоптоз участвует в разрушении различных тканевых зачатков. Примерами являются:

- разрушение клеток в межпальцевых промежутках;  
- гибель клеток приводит к разрушению избыточного эпителия при слиянии небных отростков, когда формируется твердое небо.

- гибель клеток в дорсальной части нервной трубки во время смыкания, что необходимо для достижения единства эпителия двух сторон нервной трубки и связанной с ними мезодермы.

**Гистогенетический** апоптоз наблюдается при дифференцировке тканей и органов, что наблюдается, например, при гормональнозависимой дифференцировке половых органов из тканевых зачатков. Так, у мужчин клетками Сертоли в яичках плода синтезируется гормон, который вызывает регрессию протоков Мюллера (из которых у женщин формируются маточные трубы, матка и верхняя часть влагалища) путем апоптоза.

**Филогенетический** апоптоз участвует в удалении рудиментарных струк-

тур у эмбриона, например, пронефроса.

При различных состояниях может наблюдаться как ускорение, так и замедление апоптоза. Несмотря на то, что апоптоз могут активировать различные факторы, характерные для определенных типов клеток, однако конечный путь апоптоза регулируется точно установленными генами и является общим, независимо от причины активации апоптоза.

Все факторы, усиливающие или ослабляющие апоптоз, могут действовать прямо на механизм гибели клетки или опосредованно, путем влияния на регуляцию транскрипции.

Таким образом, жизнеспособность клеток зависит от соотношения активаторов и ингибиторов апоптоза.

**Снижение апоптоза.** Продукт p53 гена следит за целостностью генома при митозе. При нарушении целостности генома клетка переключается на апоптоз.

Недостаток p53 приводит к накоплению клеток: эти нарушения наблюдаются в различных опухолях. Изучение факторов регулирующих апоптоз имеет важное значение в разработке лекарственных препаратов, усиливающих гибель клеток злокачественных новообразований.

Аутоиммунные заболевания могут отражать нарушения в индукции апоптоза лимфоидных клеток, способных реагировать с собственными антигенами. Например, при системной красной волчанке наблюдается изменение рецепторов на клеточной поверхности лимфоцитов, что ведет к активации апоптоза.

**Ускорение апоптоза.** Ускорение апоптоза доказано при синдроме приобретенного иммунодефицита (СПИД), нейротрофических заболеваниях и некоторых заболеваниях крови, при которых наблюдается дефицит каких-либо форменных элементов.

**Значение апоптоза в развитии организма и патологических процессах.** Апоптоз играет важную роль в развитии млекопитающих и в различных патологических процессах. Функционирование одних факторов требуется для поддержания жизнеспособности лимфоцитов, меланоцитов, эпителия кишечни-

ка и клеток почек во время развития эмбриона, а других – необходимо для ингибирования смерти клеток в эмбриогенезе, особенно в нервной системе.

Апоптоз является частью патологического процесса при инфицировании клетки вирусами. Ингибирование апоптоза наблюдается при персистенции инфекции, в латентном периоде, а при усиленной репликации вирусов наблюдается активация апоптоза, что способствует широкому распространению вируса.

## **АПОПТОЗ И НЕКРОЗ – ДВА ВАРИАНТА КЛЕТОЧНОЙ СМЕРТИ**

Существует два различных вида клеточной смерти у животных – **апоптоз** и **некроз**.

Картина апоптоза у животных – это переход фосфатидилсерина из внутреннего монослоя цитоплазматической мембраны в наружный монослой, уменьшение объема клетки, сморщивание цитоплазматической мембраны, конденсация ядра (**кариорексис** и **кариопикноз**: **кариорексис** – маргинация гетерохроматина и образование кольца из отдельных глыбок; **пикноз** – сжатие ядер), разрывы нити ядерной ДНК и последующий распад ядра на части, фрагментация клетки на мембранные везикулы с внутриклеточным содержимым (апоптозные тельца), фагоцитирующиеся макрофагами и клетками-соседями. Такая же участь постигает клетку, когда в ней произошла мутация, которая может привести к опухолевому разрастанию ткани, когда она становится ненужной для организма, например, в процессе онтогенетического развития или, применительно к лимфоцитам, на заключительных этапах инфекционного процесса, когда организм уже не нуждается в дальнейшей выработке антител.

Есть и другая, патологическая, форма клеточной смерти – некроз. Такая смерть постигает клетку, когда Т-киллер своевременно не распорядился судьбой инфицированной клетки, наставив ее на путь апоптоза. Вирус или иной паразит, размножившись в клетке, разрушает ее: клетка лизируется, ее содержимое изливается наружу, в межклеточное пространство. Некоторые внутриклеточные паразиты, включая простейшее *Toxoplasma gondii* (возбудитель токсоплазмоза), способны к подавлению апоптоза. Новое поколение паразитов уст-

ремляется в соседние клетки, нанося все больший и больший ущерб организму. Начинается воспалительный процесс, исходом которого может быть как выздоровление, так и гибель организма. Некротическую гибель могут вызывать физические или химические повреждения, например, обморожение или ожог, органические растворители, гипоксия, отравление, гипотонический шок и др.

Наличие или отсутствие воспаления у животных используется как признак, позволяющий отличить апоптоз от некроза.

Некроз характеризуется разрывом цитоплазматической и внутриклеточных мембран, что приводит к разрушению органелл, высвобождению лизосомальных ферментов и выходу содержимого цитоплазмы в межклеточное пространство (рис. 1). При апоптозе сохраняется целостность мембран, органеллы выглядят морфологически интактными, а продукты дробления клетки, апоптозные тельца (или везикулы) представляют собой отдельные фрагменты, окруженные мембраной (рис. 7).

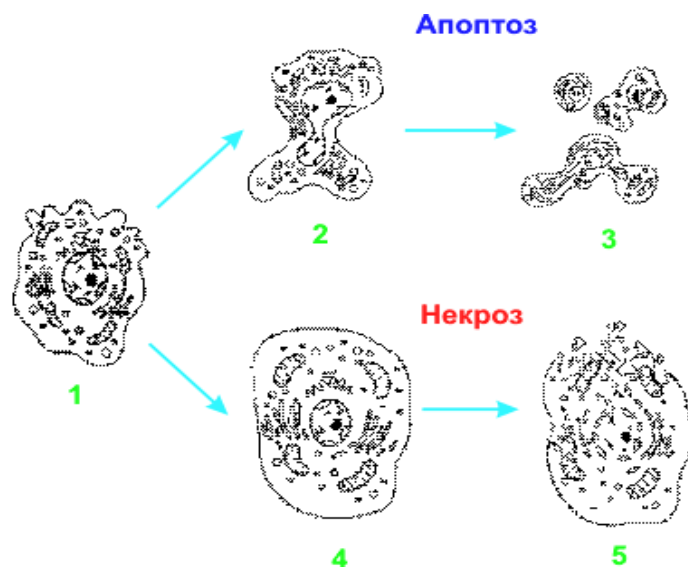


Рис. 7. Изменение ультраструктуры клеток животных при некрозе и апоптозе. 1 – нормальная клетка, 2 – апоптотическое сморщивание клетки с образованием пузырьчатых выростов, 3 – фрагментация клетки с образованием апоптотических везикул, 4 – набухание клетки при некрозе, 5 – некротическая дезинтеграция клетки

Большинство исследователей выделяют сейчас две основные формы клеточной смерти: **апоптоз** и **некроз**. Список отличительных черт апоптоза постоянно растет и изменяется, однако есть несколько критериев, которые считаются

характерными именно для апоптоза и наиболее часто применяются для его распознавания в ткани или клеточной культуре. Следует, однако, учитывать относительность и неоднозначность этих признаков, что делает необходимым сочетание нескольких методов для однозначной детекции апоптоза.

Таблица 2

Сравнительная характеристика некроза и апоптоза

Признак	Апоптоз	Некроз
Индукция	Активируется физиологическими или патологическими стимулами	Различная в зависимости от повреждающего фактора
Распространенность	Одиночная клетка	Группа клеток
Биохимические изменения	Энергозависимая фрагментация ДНК эндогенными эндонуклеазами. Лизосомы интактные.	Нарушение или прекращение ионного обмена. Из лизосом высвобождаются ферменты.
Распад ДНК	Внутриядерная конденсация с расщеплением на фрагменты	Диффузная локализация в некротизированной клетке
Целостность клеточной мембраны	Сохранена	Нарушена
Морфология	Сморщивание клеток и фрагментация с формированием апоптотических телец с уплотненным хроматином	Набухание и лизис клеток
Воспалительный ответ	Нет	Обычно есть
Удаление погибших клеток	Поглощение (фагоцитоз) соседними клетками	Поглощение (фагоцитоз) нейтрофилами и макрофагами

Большинство ученых сходятся в мнении, что апоптоз наступает в результате энзиматического распада хроматина в ядре клетки, при этом эндонуклеазы клетки начинают разрезать молекулу ДНК с образованием моно- и олигомеров. Нуклеазной атаке подвергаются не только эухроматиновые, но и спирализованные уплотненные гетерохроматиновые участки ядра. Для того чтобы запустить этот процесс клетка должна произвести ферменты – нуклеазы, а для этого, в свою очередь, в клетке происходит усиление процессов транскрипции (биосинтез РНК) и трансляции (биосинтез белка).

## ОРГАНИЗАЦИЯ И МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ ЗАНЯТИЯ

Знание деталей и тонких механизмов возникновения и развития форм патологии, представляет не только академический интерес, но и имеют непосредственное отношение к более широкому практическому применению.

Кабинет для данного занятия оборудован таблицами, схемами, рисунками по рассматриваемой теме. Для наиболее полного усвоения материала используются таблицы:

- сравнительная характеристика апоптоза и некроза клеток;
- схема апоптоза;
- хромосомные болезни;
- стадии реакции клетки на повышенную нагрузку (по Ф.З. Меерсону);
- заболевания связанные с апоптозом;
- повреждения (воспаление и регенерация);
- элементы и механизмы защитных барьеров организма;
- реакция непрямои дегрануляции тучных клеток;
- клеточные ответы на внешние и внутренние сигналы;
- общепатологические категории ответа клетки на повреждение.

Оценка знаний проводится не только в соответствии с контрольными вопросами предложенными в данном пособии, но затрагиваются вопросы по смежным дисциплинам, для наиболее полного понимания темы и связи ее с другими изучаемыми курсами предметов.

В процессе занятия студенты работают с лекцией, дидактическим материалом, учебником, излагают доклады по темам НИРС для наиболее полного усвоения материала и расширения круга знаний по данной теме.

В фундаментальных исследованиях по повреждению клетки используются все известные в естественной науке методы, а так же методы молекулярной биологии и молекулярной генетики.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова М.Д. Проблемы социальной и психологической геронтологии / М.Д. Александрова.– Л.: Изд-во ЛГУ, 1974. – 136 с.
2. Аршавский И.А. Механизмы онто- и геронтогенеза / И.А. Аршавский // Онтогенез.– 1995.– Т. 26.– №6.– С. 481–488.
3. Багров Я.Ю. Апоптоз: роль в острой и хронической патологии почек / Я.Ю. Багров, Н.И. Дмитриева // Нефрология.– 1998.– Т.2.– №2.– С.18–26.
4. Бауэр Э.С. Теоретическая биология / Э.С. Бауэр.– М.; Л.: Изд.-во Всесоюзного института экспериментальной медицины, 1935. – 206 с.
5. Бейли Н. Математика в биологии и медицине / Н. Бейли. – М.: Мир, 1970. – 326 с.
6. Белушкина Н.Н. Апоптоз в многоклеточном организме/ Н.Н. Белушкина //Архив патологии.– 1989.– Т.63.– №1.– С. 51–60.
7. Белушкина Н.Н. Молекулярные основы апоптоза / Н.Н. Белушкина, Хамад Али Хасан, С.Е. Северин // Вопросы биол. мед. и фарм. химии.– 1998.– №4.– С. 15–23.
8. Богацкая Л.Н. Липидный состав и свойства плазматических мембран при старении и некоторых видах экспериментальной патологии / Л.Н. Богацкая, О.К. Кульчицкий, Р.И. Потапенко и др. // Вестн. АМН СССР.– 1990.– №1.– С. 31–34.
9. Богомолец А.А. Продление жизни / А.А. Богомолец. – Киев: Изд. – во АН УССР, 1940. – 144 с.
10. Бусленко Н.П. Моделирование сложных систем / Н.П. Бусленко.– М.: Наука, 1978. – 400 с.
11. Бычков С.М. Протеогликаны и клетки / С.М. Бычков, С.А. Кузьмина // Бюлл. эксперим. биол. мед.– 1996.– Т. 1.– №2.– С.124–128.
12. Виленчик М.М. Биологические основы старения и долголетия / М.М. Виленчик.– М.: Знание, 1987. – 224 с.
13. Виленчик М.М. Молекулярные механизмы старения / М.М. Виленчик.– М.: Наука. 1970. 168 с.
14. Вишев И.В. Проблема личного бессмертия / И.В. Вишев.– Новосибирск: Наука, 1990. –248 с.

15. Войтенко В.П. Системные механизмы развития и старения / В.П. Войтенко, А.М. Полюхов.– Л.: Наука, 1986.– 182 с.
16. Гаврилов Л.А. Биология продолжительности жизни. 2–е изд. / Л.А. Гаврилов, Н.С. Гаврилова.– М.: Наука, 1991.– 280 с.
17. Гартман Ф. Жизнь Парацельса и сущность его учения / Ф. Гартман. – М.: Новый Акрополь, 1997. – 288 с.
18. Гусев Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова.– М.: Медицина, 2001.– 326 с.
19. Давыдовский И.В. Геронтология / И.В. Давыдовский. – М.: Медицина, 1966. – 300с.
20. Дильман В.М. Большие биологические часы. Изд. 2–е / В.М. Дильман.–М.: Знание, 1986. – 256 с.
21. Дильман В.М. Четыре модели медицины / В.М. Дильман. – М.: Медицина, 1987. – 288 с.
22. Дондуа А.К. Клеточная репродукция и процессы дифференцировки / А.К. Дондуа.– Л.: Наука. 1990.– 143 с.
23. Ермилов В.В. Апоптоз: современные геронтологические патологические аспекты / В.В. Ермилов, М.Ю. Капитонова // Клинич. геронтология.– 1997.– №3.– С. 43–50.
24. Завалишин И.А. Оксидантный стресс – общий механизм повреждения при заболеваниях центральной нервной системы / И.А. Завалишин, М.Н. Захарова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.– 1996.– № 2.– С . 111–114.
25. История биологии (с древнейших времен до начала XX века) / под ред. С.Р. Микулинского. – М.: Наука, 1972. – 563 с.
26. История биологии (с начала XX века до наших дней) / под ред. Л.Я.Бляхера. – М.: Наука, 1975.– 660 с.
27. Комфорт А. Биология старения / А. Комфорт. – М.: Мир, 1967. – 400 с.
28. Конопля Е.Ф. Гормоны и старение: Стероидные гормоны и геном клетки / Е.Ф. Конопля, Г.Л. Лукша.– Минск: Наука и техника, 1987.– 143 с.
29. Корочкин Л.И. Биология индивидуального развития / Л.И. Корочкин.– М. Наука,. 2002.– 263 с.
30. Корочкин Л.И. Введение в нейрогенетику / Л.И. Корочкин, А.Т. Михайлов.–



М. Наука. 2000.– 312 с.

31. Кузник Б.И. Цитомедины / Б.И. Кузник, В.Г. Морозов, В.Х. Хавинсон.– СПб: Наука, 1998.– 310 с.

32. Ланг Г.Ф. Избранные труды / Г.Ф. Ланг.– М.: Медицина, 1975. – 232 с.

33. Литвицкий П.Ф. Патолофизиология: учебник в 2т. / П.Ф. Литвицкий.–М.: Гэотар – Мед, 2002.

34. Лушников Е.Ф. Апоптоз клеток: морфология, биологическая роль, механизмы развития / Е.Ф. Лушников, В.М. Загребин // Архив патологии.– 1987.– Т.49.– С. 84–89.

35. Лэмб М. Биология старения / М. Лэмб.– М.: Мир. 1980.– 206 с.

36. Моделирование биологических систем: Справочник / Ю.Г. Антомонов. – Киев: Наукова думка, 1977. – 260 с.

37. Общая патология человека / под. ред. Струкова А.И. – М.: Медицина, – 1990.

38. Осипов А.Н. Активные формы кислорода и их роль в организме / А.Н. Осипов, О.А. Азизова, Ю.В. Владимиров //Успехи биол. химии.– 1990.– Т. 31.– С. 180–208

39. Пальцев М.А. Межклеточные взаимодействия / М.А. Пальцев, А.А. Иванов.– М.: Медицина. 1995.– 185 с.

40. Патологическая анатомия: курс лекций / под ред. В.В. Серова, М.А. Пальцева. – М.: Медицина, 1998. – 640 с.

41. Патологическая физиология / под ред. А. Д. Адо, В. В. Новицкого. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 1994. – 468 с.

42. Патологическая физиология: учебник для медицинских вузов / под ред. А. Д. Адо и др.– М.: Триада–Х, 2001.– 573 с.

43. Программированная клеточная гибель / под ред. В.С.Новикова. – СПб: Наука.– 1996.– 276 с.

44. Пушкин В.Н. Психология и кибернетика / В.Н. Пушкин. – М.: Педагогика, 1971. – 232 с.

45. Райхлин Н.Т. Апоптоз и его роль в механизмах регуляции роста опухолевых клеток с множественной лекарственной устойчивостью / Н.Т. Райхлин, Е.А. Смирнова, А.Г. Перевощиков // Архив патол.– 1996.– Т. 58.– №2.– С. 3–8.

46. Репин В.С. Медицинская клеточная биология / В.С. Репин, Г.Т. Сухих.– М., БЭБиМ, 1998.– 250 с.
47. Реутов В.П. Цикл окиси азота в организме млекопитающих / В.П. Реутов // Усп. биол. наук. –1995.– Т.35.– С. 189–228.
48. Свердлов Е.Д. Очерки современной молекулярной генетики. Очерк 7. Болезни генома и новая молекулярная генетика. Ч. I / Е.Д. Свердлов // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология.– 1998.– № 1.– С. 3–29.
49. Скулачев В.П. Старение организма – особая биологическая функция, а не результат поломки сложной биологической системы: биохимическое обоснование гипотезы Вейсмана / В.П. Скулачев // Биохимия.– 1997.– Т.– 62.– № 11.– С. 1394–1399
50. Советов Б.Я. Моделирование систем / Б.Я. Советов, С.А. Яковлев. – М.: Высшая школа, 1985. – 271 с.
51. Струков А.И. Патологическая анатомия/ А.И. Струков, В.В. Серов.– М.: Медицина, 1985. – 656 с.
52. Уманский С.Р. Апоптоз: молекулярные и клеточные механизмы / С.Р. Уманский // Молекулярная биология.– 1996.– Т. 30.– № 3.– С. 487–502.
53. Фрейдлин И.С. Иммунная система и ее дефекты: Руководство для врачей / И.С. Фрейдлин.– СПб: НТФФ Полисан.– 1998.– 113 с.
54. Фриденштейн А.Я. Клеточные основы кроветворного микроокружения / А.Я. Фриденштейн, Е.А. Лурия.– М.: Медицина, 1980.– 216 с.
55. Хансон К.П. Роль апоптоза в старении и возрастной патологии / К.П. Хансон К.П. // Успехи геронтологии.– 1999.– Т. 3.– С. 103 – 110.
56. Хейфлик Л. Смертность и бессмертие на клеточном уровне / Л. Хейфлик // Биохимия.– 1997.– Т. 62.– № 11.– С. 1380–1393
57. Чертков И.Л. Стволовая кроветворная клетка и ее микроокружение / И.Л. Чертков, О.А. Гуревич.– М.: Медицина, 1984.– 240 с.
58. Эмануэль М.Н. Антиоксиданты и увеличение продолжительности жизни / М.Н. Эмануэль // Физиол. журнал.– 1984.– Т. 30.– №1.– С. 1–8.
59. Ярилин А.А. Апоптоз и его место в иммунных процессах / А.А. Ярилин // Иммунология.– 1996.– Т. 6.– С. 10–23.

## СОДЕРЖАНИЕ

ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ .....	3
ВВЕДЕНИЕ .....	4
КЛЕТКА. СТРУКТУРА И ФУНКЦИЯ В НОРМЕ .....	5
ПОНЯТИЕ О ПОВРЕЖДЕНИИ КЛЕТКИ .....	8
ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТОК .....	13
МЕХАНИЗМЫ ЗАЩИТЫ И АДАПТАЦИИ КЛЕТОК К ПОВРЕЖДЕНИЮ .....	23
ПОВРЕЖДЕНИЕ КЛЕТКИ .....	27
МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТКИ .....	30
ДИСТРОФИИ .....	31
АТРОФИЯ .....	34
ТЕЗАУРИСМОЗЫ .....	38
ДИСПЛАЗИИ .....	38
СИСТЕМНЫЕ МЕХАНИЗМЫ АДАПТАЦИИ КЛЕТОК .....	41
ПОВРЕЖДЕНИЯ ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКОЙ МЕМБРАНЫ .....	42
ПОВРЕЖДЕНИЕ МИТОХОНДРИЙ .....	45
ПОВРЕЖДЕНИЯ ЭНДОПЛАЗМАТИЧЕСКОГО РЕТИКУЛУМА .....	46
ПОВРЕЖДЕНИЕ АППАРАТА ГОЛЬДЖИ .....	46
ПОВРЕЖДЕНИЕ ЛИЗОСОМ .....	46
ПОВРЕЖДЕНИЯ ПЕРОКСИСОМ .....	48
ПОВРЕЖДЕНИЯ РИБОСОМ .....	49
ПАТОЛОГИЯ МИКРОТРУБОЧЕК И МИКРОФИЛАМЕНТОВ .....	49
ПАТОЛОГИЯ ЯДРА .....	50
НЕКРОЗ .....	51
АПОПТОЗ .....	52
АПОПТОЗ И НЕКРОЗ – ДВА ВАРИАНТА КЛЕТОЧНОЙ СМЕРТИ .....	67
ОРГАНИЗАЦИЯ И МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ ЗАНЯТИЯ .....	70
ЛИТЕРАТУРА .....	71

**Лобанов Сергей Александрович,  
Данилов Евгений Викторович,  
Данилов Александр Викторович**

**КЛЕТКА  
ПОВРЕЖДЕНИЕ КЛЕТКИ**

Технический редактор ***И.В. Пономарев***

Лиц на издат. деят. От 03.11.2000 г. Подписано в печать 21.10.2011.  
Формат 60X84/16. Компьютерный набор. Гарнитура Times New Roman.  
Отпечатано на ризографе. Усл. печ. л. – 4,8. Уч.-изд. л. – 4,6.  
Тираж 500 экз. Заказ № 451

ИПК БГПУ 450000, г. Уфа, ул. Октябрьской революции, 3а