

ПАТОЛОГІЯ КЛІТИНИ

Клітини - основні структурно-функціональні елементи тканин, органів і організму в цілому - для виконання своїх функцій підтримують власний гомеостаз, здійснюють обмін речовин і енергії, реалізують генетичну інформацію, передають її потомству і прямо або опосередковано (через міжклітинний матрикс та рідини) забезпечують функції організму. Будь-яка клітина (рис. 4-1) або функціонує в межах норми (гомеостаз), або пристосовується до життя у змінених умовах (адаптація), або гине при перевищенні її адаптивних можливостей (некроз) або дії відповідного сигналу (апоптоз).



Рис. 4-1. Гомеостаз, адаптація і типові форми патології клітин. Ліворуч в овалі - межі норми. Істотною властивістю типових патологічних процесів - їх оборотність. Якщо ступінь пошкодження виходить за межі адаптивних можливостей, процес стає незворотнім (приклади - некроз, апоптоз, дисплазія, пухлинний ріст).

факторами, що забезпечує оптимальну метаболічну та інформаційну підтримку. Життя клітини в умовах гомеостазу - постійна взаємодія з різними сигналами і факторами.

- Адаптація - пристосування у відповідь на зміни умов існування клітин (у тому числі на дію пошкоджуючого фактора).
- Загибель клітини - необоротне припинення життєдіяльності. Відбувається або внаслідок генетично програмованого процесу (апоптоз), або в результаті летального пошкодження (некроз).
- Типові форми патології клітин: дистрофії, дисплазії, метаплазія, гіпотрофія (атрофія), гіпертрофія, а також некроз і патологічні форми апоптозу.

Пошкодження Шкідливі фактори

- Ефект пошкоджуючого фактора може бути оборотним або необоротним (рис. 4-2).
- Природа пошкоджуючого фактора трояка: фізична, хімічна або біологічна (включаючи соціальну).
- Генез. За походженням пошкоджуючі фактори поділяють на екзогенні та ендогенні.

Рис. 4-2. Ознаки оборотного і необоротного ушкодження. [4].

- ◆ Екзогенні фактори (діють на клітину ззовні):
 - ❖ фізичні впливи (механічні, термічні, променеві, електричний струм);
 - ❖ хімічні агенти (кислоти, луги, етанол, сильні окислювачі);
 - ❖ інфекційні фактори (віруси, рикетсії, бактерії, ендо - та екзотоксини мікроорганізмів, гельмінтів та ін).
- ◆ Ендогенні агенти (утворюються і діють всередині клітини):
 - ❖ фізичної природи (наприклад, надлишок вільних радикалів; коливання осмотичного тиску);
 - ❖ хімічні фактори (наприклад, накопичення або дефіцит іонів H^+ , K^+ , Ca^{2+} , кисню, вуглекислого газу, перекисних сполук, метаболітів і ін);
 - ❖ біологічні агенти (наприклад, білки, лізосомальні ферменти, метаболіти, Ig, цитотоксичні фактори; дефіцит або надлишок гормонів, ферментів, простагландинів - Пг).
- Ефекти пошкоджуючих факторів досягаються прямо (первинні фактори пошкодження) или опосередовано (при формуванні ланцюга вторинних патологічних реакцій - вторинні фактори ушкодження).

МЕХАНІЗМИ УШКОДЖЕННЯ КЛІТИН

До найбільш важливих механізмів клітинної альтерації відносяться:

- ◆ розлади енергетичного забезпечення клітини;
- ◆ пошкодження мембран і ферментів;
- ◆ активація вільнорадикальних та перекисних процесів;
- ◆ дисбаланс іонів і води;
- ◆ порушення в геномі або експресії генів;
- ◆ розлади регуляції функцій клітин.

Розлади енергетичного забезпечення клітини

Енергопостачання клітини може засмучуватися на етапах ресинтезу, транспорту і утилізації енергії АТФ. Головна причина розладів - гіпоксія (недостатнє постачання клітин киснем і порушення біологічного окислення).

- Ресинтез АТФ порушується внаслідок дефіциту кисню і субстратів метаболізму, зниження активності ферментів тканинного дихання і гліколізу, а також пошкодження та руйнування мітохондрій (в яких здійснюються реакції циклу Кребса та пряжений з фосфорилуванням АДФ перенесення електронів до молекулярного кисню).
 - Транспорт енергії. Ув'язнена в макроергічних зв'язках енергія АТФ надходить до ефекторним структурам (міофібрили, іон-ві насоси та ін) за допомогою АДФ-АТФ-транслокази і КФК. При ушкодженні цих ферментів або мембран клітин порушується функція ефекторних структур.
 - Утилізація енергії може бути порушена переважно за рахунок зменшення активності АТФаз (АТФаза міозину, Na^+K^+ -АТФаза плазмолемі, протонна та калієва АТФаза, Ca^{2+} -АТФаза та ін), КФК, адениннуклеотидтрансферазы.
- Пошкодження мембран

Пошкодження клітинних мембран відбувається за рахунок наступних процесів:

- Активація гідролаз. Під впливом патогенних факторів активність мембраносвязаних, вільних (солубилизованих) і лізосомальних ліпаз, фосфоліпаз і протеаз може значно збільшитися (наприклад, при гіпоксії та ацидозі). В результаті фосфоліпіди і білки мембран піддаються гідролізу, що супроводжується значним підвищенням проникності мембран.
- Розлади репарації мембран. При дії пошкоджуючих факторів репаративний синтез альтерированих або втрачених мембранних макромолекул (а також їх синтез *de novo*) пригнічується, що призводить до недостатнього відновлення мембран.
- Порушення конформації макромолекул (їх просторової структури) призводить до змін фізико-хімічного стану клітинних мембран та їх рецепторів, що призводить до спотворення або втрати їх функцій.
- Розрив мембран. Перерозтягнення і розриви мембран набряклих клітин і органоїдів в результаті їх гіпергідратації (наслідок значного збільшення осмотичного і онкотичного тиску) - важливий механізм пошкодження мембран і загибелі клітини.
- Вільнорадикальні і перекисні реакції - у нормі це необхідна ланка транспорту електронів, синтезу Пг і лейкотрієнів, фагоцитозу, метаболізму катехоламінів та ін В вільнорадикальні реакції залучаються білки, нуклеїнові кислоти і, особливо, ліпіди, враховуючи наявність великого їх числа в мембранах клітин (вільнорадикальне перекисне окислення ліпідів - СПОЛ). При дії патогенних факторів генерація вільних радикалів і СПОЛ значно зростає, що посилює пошкодження клітин.
- ◆ Етапи СПОЛ: утворення активних форм кисню - генерація вільних радикалів органічних і неорганічних речовин - продукція перекисів і гідроперекисів ліпідів.
- Активні форми кисню - ❖ синглетний (O_2) ❖ супероксидний радикал (O_2^-) ❖ пероксид водню (H_2O_2) ❖ гідроксильний радикал (ОН \cdot).
- ◆ Проксиданти і антиоксиданти. Інтенсивність СПОЛ регулюється співвідношенням активуючих (прооксидантов) його і пригнічують (антиоксидантів) факторів.
- ❖ Проксиданти - легко окиснюються з'єднання, що нейтралізують вільні радикали (нафтохінони, вітаміни А і D, відновники - НАДФН $_2$, НАДН $_2$, ліпоева кислота, продукти метаболізму Пг і катехоламінів).
- ❖ Антиоксиданти - речовини, що обмежують або навіть припиняють вільнорадикальні і перекисні реакції (ретинол, каротиноїди, рибофлавін, токоферол, манітол, супероксиддисмутаза, каталаза).
- ◆ Детергентные ефекти амфифілов. В результаті активації липопероксидних реакцій і гідролаз накопичуються гідроперекиси ліпідів, вільні жирні кислоти та фосфоліпіди - амфифілы (речовини, здатні фіксуватися як гідрофобної, так і в гідрофільної зоні мембран). Це веде до формування

великих амфіфільних кластерів (найпростіші трансмембранні канали), мікроразривам і руйнуванню мембран.

Дисбаланс іонів і води

Внутрішньоклітинна рідина містить приблизно 65% всієї води організму і характеризується низькими концентраціями Na^+ (10 ммоль/л), Cl^- (5 ммоль/л), HCO_3^- (10 ммоль/л), але високою концентрацією K^+ (150 ммоль/л) і PO_4^{3-} (150 ммоль/л). Низька концентрація Na^+ і висока концентрація K^+ обумовлені роботою Na^+, K^+ -АТФази, выкачивающей Na^+ з клітини в обмін на K^+ . Клітинний дисбаланс іонів і води розвивається слідом за розладами енергетичного забезпечення і пошкодженням мембран.

До проявів іонного та водного дисбалансу відносяться: ❖ зміна співвідношення окремих іонів у цитозолі; ❖ порушення трансмембранного співвідношення іонів; ❖ гіпергідратація клітин; ❖ гіпогідратація клітин; ❖ порушення електрогенеза.

- Зміни іонного складу обумовлені ушкодженнями мембранних АТФаз і дефектами мембран. Так, внаслідок порушення роботи Na^+, K^+ -АТФази відбувається накопичення в цитозолі надлишку Na^+ і втрата клітиною K^+ .

- Осмотичний набухання і осмотичний зморщування клітин. Стан клітин при зміні осмотичності розглянуто на рис. 4-3.

- Гіпергідратація. Основна причина гіпергідратації пошкоджених - них клітин - підвищення вмісту Na^+ , а також органічних речовин, що супроводжується збільшенням у них осмотичного тиску і набуханням клітин. Це поєднується з розтягуванням і

- мікророзривами мембран. Така картина спостерігається, наприклад, при осмотическом гемолізі еритроцитів (рис. 4-3). Гіпогідратація клітин спостерігається, наприклад, при лихоманці, гіпертермії, поліурії, інфекційних захворюваннях (холери, черевному тифі, дизентерії). Ці стани ведуть до втрати організмом води, що супроводжується виходом із клітин рідини, а також органічних і неорганічних водорозчинних сполук.

Рис. 4-3. Стан зважених в розчині NaCl еритроцитів. По осі абсцис: концентрація (С) NaCl (ммоль/л); по осі ординат: об'єм клітин (V). При концентрації NaCl 154 ммоль/л об'єм клітин такою ж, як і в плазмі крові (ізотонічний розчин NaCl), При збільшенні концентрації NaCl (гіпертонічний розчин NaCl) вода виходить з еритроцитів, і вони зморщуються. При зменшенні концентрації NaCl (гіпотонічний розчин NaCl) вода входить в еритроцити, і вони набухають. При гипотоничности розчину, приблизно в 1,4 рази перевищує значення ізотонічного розчину, відбувається руйнування мембрани. [5].

- Порушення електрогенеза (зміни характеристик мембранного потенціалу - МП і потенціалів дії - ПД) мають істотне значення, оскільки вони нерідко є одним з важливих ознак наявності та характеру ушкодження клітин. Прикладом можуть служити зміни ЕКГ при пошкодженні клітин міокарда,

електроенцефалограми при патології нейронів головного мозку, електроміограми при змінах в м'язових клітинах.

Генетичні порушення

Зміни в геномі та експресії генів - істотний фактор пошкодження клітини. До таких порушень відносяться мутації, дерепресії і репресії генів, трансфекції, порушення мітозу.

- Мутації (так, мутація гена інсуліну призводить до розвитку цукрового діабету).
- Дерепресія патогенного гена (дерепресія онкогена супроводжується трансформацією нормальної клітини в пухлинну).
- Репресія життєво важливого гена (придушення експресії гена фенілаланін 4-монооксигеназы обумовлює гіперфенілаланінемію і розвиток олігофренії).
- Трансфекція вбудовування в геном чужорідної ДНК). Наприклад, трансфекція ДНК вірусу імунодефіциту призводить до виникнення СНІДу.
- Порушення мітозу (так, поділ ядер еритрокаріоцитів без поділу цитоплазми спостерігається при мегалобластній анемії) і мейозу (порушення розбіжності статевих хромосом веде до формування хромосомних хвороб).

ПРОЯВИ ПОШКОДЖЕНЬ КЛІТИН

Будь-яке пошкодження клітини викликає в ній різного ступеня вираженості специфічні і неспецифічні зміни. Специфічні зміни розвиваються при дії певного патогенного чинника на різні клітини або в певних видах клітин при дії різних пошкоджуючих агентів.

- Патогенні фактори, що викликають специфічні зміни в різних клітинах: осмотичний тиск, роз'єднувачі, гіперальдостеронемія та ін.
 - ◆ Осмотичний тиск. Підвищення осмотичного тиску в клітині завжди супроводжується її гіпергідратацією, розтягуванням мембран і порушенням їх цілісності (феномен «осмотична деструкція клітин»).
 - ◆ Роз'єднувачі. Під впливом разобцителів окислення і фосфорилування (наприклад, вищих жирних кислот - ВЖК або Ca^{2+}) знижується або блокується сполучення цих процесів та ефективність біологічного окислення.
 - ◆ Гіперальдостеронемія. Підвищений вміст в крові та інтерстиції альдостерону призводить до накопичення в клітинах Na^{+} .
 - Групи клітин, що реагують специфічними змінами на дію різних пошкоджуючих агентів:
 - ◆ М'язові елементи на вплив різноманітних патогенних чинників значної сили реагують розвитком їх контрактури.
 - ◆ Еритроцити при різних ушкодженнях піддаються гемолізу з виходом Нв.
- Неспецифічні зміни (стереотипні, стандартні) розвиваються при пошкодженні різних видів клітин і дії на них широкого спектру патогенних агентів. Приклади: ацидоз, надмірна активація вільнорадикальних та перекисних реакцій, денатурація молекул білка, підвищення проникності клітинних мембран, дисбаланс іонів і води, зниження ефективності біологічного окислення.

Типові форми патології

Основними типовими формами патології клітин є їх гіпотрофія і атрофія, гіпертрофія і дистрофії, дисплазії, метаплазія, а також некроз і апоптоз.

Гіпотрофія і атрофія. Гіпотрофія характеризується зменшенням розмірів і маси клітини, крайнім ступенем чого є атрофія. Гіпотрофія і атрофія зазвичай поєднуються зі зменшенням кількості клітин - гіпоплазією. Це призводить до зменшення об'єму органа, витончення шкіри та слизових оболонок. Приклад: зменшення маси і числа клітин в ішемизированной тканині або органі. Гіпертрофія. Для гіпертрофії характерне збільшення розмірів і маси клітини. Нерідко це супроводжується збільшенням числа клітин (гіперплазією). Виділяють фізіологічну і патологічну гіпертрофію.

- Фізіологічна гіпертрофія носить адаптивний характер (наприклад, гіпертрофія скелетних м'язів у спортсменів).
- Патологічна гіпертрофія має (поряд з адаптивним) патологічне значення. Розрізняють робочу, вікарну і нейрогуморальну патологічну гіпертрофію, поєднується з ремоделюванням органу або тканини.
- ◆ Робоча гіпертрофія розвивається при постійно підвищеної навантаженні (наприклад, патологічна гіпертрофія міокарда при гіпертонічній хворобі).
- ◆ Вікарна (замісна) гіпертрофія розвивається в одному з парних органів при видаленні другого.
- ◆ Нейрогуморальна гіпертрофія розвивається при порушенні нейрогуморальної регуляції (наприклад, акромегалія, гінекомастія).

Дистрофії

Клітинні дистрофії - порушення обміну речовин, що супроводжуються розладом функцій клітин.

- Механізми дистрофій різноманітні:
 - ❖ синтез аномальних (у нормі не зустрічаються в клітці) речовин (наприклад, білково-полісахаридного комплексу амілоїду);
 - ❖ надмірне перетворення одних сполук в інші (наприклад, вуглеводів в жири при цукровому діабеті);
 - ❖ декомпозиція (фанероз): розпад субклітинних структур і речовин (наприклад, білково-ліпідних комплексів мембран при хронічній гіпоксії);
 - ❖ інфільтрація клітин і міжклітинної речовини органічними і неорганічними сполуками (наприклад, ліпопротеїнами низької щільності - ЛПНЩ і Ca^{2+} іоніями артерій при атеросклерозі).
- Класифікація. Основним критерієм класифікації клітинних дистрофій є переважне порушення метаболізму окремих класів речовин. У зв'язку з цим критерієм розрізняють диспротеинози (білкові дистрофії), липидози (жирові дистрофії), диспигментози (пігментні дистрофії), вуглеводні і мінеральні дистрофії. В окрему групу виділяють тезауризмозы (хвороби накопичення).

❖ Диспротеинози. Для білкових дистрофій характерна зміна фізико-хімічних властивостей клітинних білків. Виділяють зернисту, гиалиново-крапельну і гидрорическую дистрофії.

❖ Липидози. Для жирових дистрофій характерно збільшення вмісту внутрішньоклітинних ліпідів і їх перерозподіл у тканинах і органах. Виділяють первинні і вторинні липидози.

❖ Первинні липидози спостерігаються, як правило, при генетично обумовлених ферментопатиях (наприклад, гангліозидози, цереброзидози, сфинголипидози).

❖ Вторинні липидози розвиваються в результаті дії різних патогенних факторів, таких як гіпоксія, важкі інфекції, системні захворювання, отруєння (у тому числі деякими ЛЗ - цитостатиками, антибіотиками, барбітуратами).

❖ Вуглеводні дистрофії. Характеризуються порушеннями обміну полісахаридів (глікогену, мукополісахаридів) і глікопротеїнів (муцину, мукоидов).

❖ Полісахариди. При порушеннях метаболізму полісахаридів в клітинах можна спостерігати зменшення змісту вуглеводів (наприклад, глікогену при СД), відсутність вуглеводів (аглікогенози; наприклад, при цирозі печінки або хронічних гепатитах) та накопичення надлишку вуглеводів (наприклад, глікогенез фон Гирке - нефромегалический синдром - глікогенная інфільтрація клітин нирок).

❖ Глікопротеїни. Вуглеводні дистрофії, пов'язані з порушенням метаболізму глікопротеїнів, характеризуються, як правило, накопиченням муцинів і мукоидов, мають слизову консистенцію (у зв'язку з цим їх називають також слизовими дистрофії).

◆ Диспигментози. Пігментні дистрофії класифікують залежно від їх походження (первинні і вторинні), механізму розвитку, структури пігменту, проявів і поширеності (місцеві та системні). Приклади:

❖ Частинки сажі, вугілля і т. п. накопичуються у макрофагах легенів в результаті перебування в забрудненій атмосфері. У зв'язку з цим тканина легень набуває темно-сірий колір.

❖ Гемосидерин. При гемолізі еритроцитів відбуваються звільнення Нв, його захоплення макрофагами печінки, селезінки, червоного кісткового мозку та перетворення у пігмент бурого кольору - гемосидерин.

◆ Мінеральні дистрофії. З мінеральних дистрофій найбільше клінічне значення мають порушення обміну кальцію, калію, заліза, цинку, міді у вигляді відкладення солей цих хімічних елементів (наприклад, кальциноз, сидерози, відкладення міді при гепатоцеребральной дистрофії).

◆ Тезаурисмози (від грец. thesauros - скарб) - хвороби накопичення проміжних продуктів обміну вуглеводів, глікозаміногліканів, ліпідів і білків. Більшість тезаурисмозов - результат спадкових ферментопатий. В залежності від типу накопичуються речовин тезаурисмози підрозділяють на ліпідні (липидози), глікогеновые (глікогенози), амінокислотні, нуклеопротеиновые,

мукополисахаридные (мукополісахаридози), муколипидные (муколипидози). В окремі групи виділяють хвороби накопичення лизосомные і пероксисомные. Приклади:

❖ Тэя-Сакса хвороба - вроджена недостатність лізосомальної гексозамінідазы А нейронів - характеризується накопиченням гангліозидов в цитоплазмі нервових клітин.

❖ Цереброгепаторенальный синдром (синдром Целлвегера) - типова лизосомная хвороба накопичення, що розвивається внаслідок дефектів генів, що кодують білки пероксисом (в плазмі крові і тканинах збільшено вміст довголанцюгових жирних кислот).

❖ Хвороба Гоше - накопичення в фагоцитирующих клітинах селезен - ки і червоного кісткового мозку надлишку глюкоцереброзидов.

❖ Глікогенози - накопичення в цитоплазмі клітин внутрішніх органів різних форм аномального глікогену.

Метаплазія

Метаплазія - заміщення клітин, властивих даному органу, нормальними клітинами іншого типу. Приклади:

◆ Хронічні запальні захворювання легень, дефіцит вітаміну А, куріння призводять до появи серед клітин миготливого епітелію бронхів острівців багат шарового плоского епітелію.

◆ При хронічному цервіциті можливе заміщення одно шарового циліндричного епітелію багат шаровим плоским.

◆ В результаті закидання (рефлюксу) кислого вмісту шлунка багат шаровий плоский епітелій слизової оболонки стравоходу заміщається одно шаровим епітелієм, характерним для тонкої кишки (стравохід Баррета).

Метаплазію розглядають як прикордонний стан (на грані нормального). У ряді випадків ділянки метаплазії стають диспластичними, що загрожує їх пухлинної трансформацією. Дисплазії - порушення диференціювання клітин, що супроводжуються стійкими змінами їх структури, метаболізму та функції (клітинний атипизм). На відміну від метаплазій, для дисплазій характерно поява ознак клітинного атипізму при збереженій структурі та архітектури тканини. Дисплазії передують пухлинного росту (передпухлинні стани).

ЗАГИБЕЛЬ КЛІТИНИ

Клітини гинуть як в нормі, так і в умовах патології. Розрізняють два принципово різних варіанти смерті клітин - некроз (загибель клітини внаслідок її значного летального - ушкодження) і апоптоз(загибель клітини в результаті включення спеціальної програми смерті).

Некроз

Некроз (від грец. *nekros* - мертвий) - патологічна загибель клітин в результаті дії на них ушкоджуючих факторів.

Некроз є завершальним етапом клітинних дистрофій або наслідком прямої дії на клітину пошкоджуючих факторів значною (руйнівної) сили. Основні

ланки патогенезу некрозу ті ж, що і пошкодження клітин, але при розвитку некрозу вони максимально інтенсифіковані і розвиваються на тлі недостатності адаптивних механізмів захисту та регенерації пошкоджених структур, компенсації порушених процесів). Про незворотність пошкодження клітини свідчать, як правило, розриви плазмолем і виражені зміни структури ядра (кариорексис - розриви ядерної мембрани, фрагментація ядра; кариолизис - розпорошення хроматину; кариопикноз - зморщування вмісту ядра).

◆ Паранекроз і некробіоз. Некрозу передують паранекроз (подібні з некротичними, але ще зворотні зміни метаболізму і структури клітин) і некробіоз (сукупність незворотніх дистрофічних змін, що ведуть до некрозу).

◆ Лізис і аутоліз. Некротизовані клітини піддаються деструкції (лізису). Якщо розкладання здійснюється за допомогою лізосомних ферментів і вільних радикалів загиблих клітин, процес називається аутолизом.

◆ Гетеролизис. Руйнування пошкоджених і загиблих клітин за участю інших (непошкоджених клітин (мігруючих в зону альтерації фагоцитів, а також потрапили в неї мікробів) позначають як гетеролизис.

• Етіологія і патогенез некрозу. Виділяють кілька основних етіологічних факторів некрозу - травматичні, токсичні, трофоневротические, циркуляторные та імуногенні. Розвиваються у зв'язку з дією цих факторів ішемія, венозна гіперемія та лімфостаз супроводжуються гіпоксією і активацією механізмів пошкодження клітин, що призводить, зрештою, до некрозу.

◆ Травматичний некроз. Є результатом прямої дії на тканини фізичних (механічних, температурних, вібраційних, радіаційних) і ін. факторів.

◆ Токсичний некроз. Розвивається при дії на тканини токсинів, частіше мікробних.

◆ Трофоневротический некроз розвивається при порушенні кровопостачання або іннервації тканин при ураженні периферичної нервової системи. Прикладом трофоневротического некрозу можуть служити пролежни.

◆ Имуногенный некроз - результат цитолізу в ході аутоагресивних імунних та алергічних реакцій. Прикладом може служити фібриноїдний некроз при феномені Артюса. Цитоліз з участю Т-лімфоцитів-кілерів, НК-клітин і фагоцитів призводить до некрозу ділянок печінки при хронічному гепатиті.

◆ Циркуляторний некроз. Викликаний недостатністю циркуляції крові в кровоносних і лімфатичних судинах в результаті їх тромбозу, емболії, тривалого спазму, здавлення ззовні. Недостатня циркуляція в тканини викликає її ішемію, гіпоксію і некроз.

Апоптоз

Апоптоз (від грец. *apoptosis* - опадання листя) - програмована загибель клітини.

У цьому принципова відмінність апоптозу від некрозу. Апоптоз є компонентом багатьох фізіологічних процесів, а також спостерігається при

адаптації клітини до факторів середовища. Біологічна роль апоптозу полягає у підтримці рівноваги між процесами проліферації та загибелі клітин. Апоптоз - енергозависимий процес. Порушення або блокада апоптозу може стати причиною патології (зростання пухлин, реакцій імунної аутоагресії, імунодефіцитів та ін).

Приклади апоптозу

◆ Запрограмована загибель клітин у ході ембріонального розвитку, гістогенезу і морфогенезу органів. Приклад: загибель нейробластів (від 25 до 75%) на визначених етапах розвитку мозку.

◆ Смерть клітин, що виконали свою функцію (наприклад, імунокомпетентних клітин по завершенні імунної відповіді або еозинофілів після дегрануляції).

◆ Ліквідація аутоагресивних Т-лімфоцитів на певних етапах розвитку тимуса або після завершення імунної відповіді.

◆ Старіння супроводжується гормонозависимою інволюцією і апоптозом клітин ендометрію, атрезією фолікулів яєчників у жінок в менопаузі, а також - тканини простати і яєчок у літніх чоловіків.

◆ Трансфекція - впровадження в клітку фрагмента нуклеїнової кислоти вірусу (наприклад, при вірусному гепатиті, міокардиті, енцефаліт, Снід) нерідко викликає її апоптоз.

◆ Пухлинний зростання закономірно супроводжується апоптозом великої кількості трансформованих клітин.

Механізм апоптозу

• В ході апоптозу виділяють чотири стадії - ініціація, програмування, реалізації програми, видалення загиблої клітини. Стадія ініціації. На цій стадії інформаційні сигнали сприймаються клітинними рецепторами і передаються сигнали всередину клітини.

◆ Трансмембранні сигнали підрозділяють на «негативні», «позитивні» і змішані. ❖ «Негативний» сигнал означає припинення дії на клітину або відсутність в тканини факторів росту або цитокінів, що регулюють розподіл і дозрівання клітини, а також гормонів, контролюючих розвиток клітин. ❖ «Позитивний» сигнал має на увазі вплив на клітину агента, що запускає програму апоптозу. Наприклад, зв'язування ФНП з його мембранним рецептором CD95 активує програму смерті клітини. ❖ Змішаний сигнал - комбінація сигналів першої і другої груп. Так, піддаються апоптозу лімфоцити, стимулюють митогеном, але не контактували з чужорідним Ag; гинуть і лімфоцити, на які мож- діяв Ag, але вони не набули інших сигналів (наприклад, митогенного).

◆ Серед внутрішньоклітинних стимулів апоптозу найбільше значення мають: ❖ надлишок H^+ і вільних радикалів; ❖ підвищена температура; ❖ внутрішньоклітинні віруси і ❖ гормони, що забезпечують свій ефект через ядерні рецептори (наприклад, глюкокортикоїди).

- Стадія програмування (контролю й інтеграції процесів апоптозу). Виділяють два варіанти реалізації стадії програмування: пряма активація ефекторних каспаз і ендонуклеаз (минаючи геном клітини) і опосередкована активація через експресію певних генів.

- ◆ Пряма передача сигналу. Здійснюється через адапторні білки, гранзими і цитохром С. Пряма передача сигналу спостерігається у без'ядерних клітинах (наприклад, еритроцитах).

- ◆ Опосередкована через геном передача сигналу. На цій стадії спеціалізовані білки або блокують потенційно летальний сигнал, або реалізують сигнал до апоптозу шляхом активації виконавчої програми.

- ❖ Білки-інгібітори апоптозу (продукти експресії антиапоптозних генів Bcl-2, Bcl-XL) блокують апоптоз (наприклад, шляхом зменшення проникності мембран мітохондрій, у зв'язку з чим зменшується ймовірність виходу в цитозоль одного з пускових факторів апоптозу - цитохрому С).

- ❖ Білки-промотори апоптозу (наприклад, білки, синтез яких контролюється генами Bad, Bax, антионкогенами Rb або p53) активує ефекторні цистеїнові протеази (каспази і ендонуклеази).

- ❖ Частинки сажі, вугілля і т. п. накопичуються у макрофагах легенів в результаті перебування в забрудненій атмосфері. У зв'язку з цим тканина легень набуває темно-сірий колір.

- ❖ Гемосидерин. При гемолізі еритроцитів відбуваються звільнення Hb, його захоплення макрофагами печінки, селезінки, червоного кісткового мозку та перетворення у пігмент бурого кольору - гемосидерин.

- ◆ Мінеральні дистрофії. З мінеральних дистрофій найбільше клінічне значення мають порушення обміну кальцію, калію, заліза, цинку, міді у вигляді відкладення солей цих хімічних елементів (наприклад, кальциноз, сидероз, відкладення міді при гепатоцеребральній дистрофії).

- ◆ Тезаурисмози (від грец. thesauros - скарб) - хвороби накопичення проміжних продуктів обміну вуглеводів, глікозаміногліканів, ліпідів і білків. Більшість тезаурисмозов - результат спадкових ферментопатій. В залежності від типу накопичуються речовин тезаурисмози підрозділяють на ліпідні (липидозы), глікогеновые (глікогенози), амінокислотні, нуклеопротеиновые, мукополисахаридные (мукополісахаридози), муколипідные (муколипидозы). В окремі групи виділяють хвороби накопичення лизосомные і пероксисомные. Приклади:

- ❖ Тэя-Сакса хвороба - вроджена недостатність лізосомальної гексозамінідазы А нейронів - характеризується накопиченням гангліозидов в цитоплазмі нервових клітин.

- ❖ Цереброгепаторенальный синдром (синдром Целлвегера) - типова лизосомная хвороба накопичення, що розвивається внаслідок дефектів генів, що кодують білки пероксисом (в плазмі крові і тканинах збільшено вміст довголанцюгових жирних кислот).

❖ Хвороба Гоше - накопичення в фагоцитируючих клітинах селезен - ки і червоного кісткового мозку надлишку глікоцереброзидов.

❖ Глікогенози - накопичення в цитоплазмі клітин внутрішніх органів різних форм аномального глікогену.

Метаплазія

Метаплазія - заміщення клітин, властивих даному органу, нормальними клітинами іншого типу. Приклади:

◆ Хронічні запальні захворювання легень, дефіцит вітаміну А, куріння призводять до появи серед клітин миготливого епітелію бронхів острівців багат шарового плоского епітелію.

◆ При хронічному цервіциті можливе заміщення одно шарового циліндричного епітелію багат шаровим плоским.

◆ В результаті закидання (рефлюксу) кислого вмісту шлунка багат шаровий плоский епітелій слизової оболонки стравоходу заміщається одно шаровим епітелієм, характерним для тонкої кишки (стравохід Баррета).

Метаплазію розглядають як прикордонний стан (на грані нормального). У ряді випадків ділянки метаплазії стають диспластичними, що загрожує їх пухлинної трансформацією. Дисплазії - порушення диференціювання клітин, що супроводжуються стійкими змінами їх структури, метаболізму та функції (клітинний атипизм). На відміну від метаплазій, для дисплазій характерно поява ознак клітинного атипізму при збереженій структурі та архітектури тканини. Дисплазії передують пухлинного росту (передпухлинні стани).

ЗАГИБЕЛЬ КЛІТИНИ

Клітини гинуть як в нормі, так і в умовах патології. Розрізняють два принципово різних варіанти смерті клітин - некроз (загибель клітини внаслідок її значного летального - ушкодження) і апоптоз(загибель клітини в результаті включення спеціальної програми смерті).

Некроз

Некроз (від грец. necros - мертвий) - патологічна загибель клітин в результаті дії на них ушкоджуючих факторів.

Некроз є завершальним етапом клітинних дистрофій або наслідком прямої дії на клітину пошкоджуючих факторів значною (руйнівної) сили. Основні ланки патогенезу некрозу ті ж, що і пошкодження клітин, але при розвитку некрозу вони максимально інтенсифіковані і розвиваються на тлі недостатності адаптивних механізмів захисту та регенерації пошкоджених структур, компенсації порушених процесів). Про незворотність пошкодження клітини свідчать, як правило, розриви плазмолемі і виражені зміни структури ядра (кариорексис - розриви ядерної мембрани, фрагментація ядра; кариолизис - розпорошення хроматину; кариопикноз - зморщування вмісту ядра).

◆ Паранекроз і некробіоз. Некрозу передують паранекроз (подібні з некротичними, але ще зворотні зміни метаболізму і структури клітин) і некробіоз (сукупність незворотніх дистрофічних змін, що ведуть до некрозу).

◆ Лізис і аутоліз. Некротизовані клітини піддаються деструкції (лізису). Якщо розкладання здійснюється за допомогою лізосомних ферментів і вільних радикалів загиблих клітин, процес називається аутолизом.

◆ Гетеролизис. Руйнування пошкоджених і загиблих клітин за участю інших (непошкоджених клітин (мігруючих в зону альтерації фагоцитів, а також потрапили в неї мікробів) позначають як гетеролизис.

• Етіологія і патогенез некрозу. Виділяють кілька основних етіологічних факторів некрозу - травматичні, токсичні, трофоневротические, циркуляторные та імуногенні. Розвиваються у зв'язку з дією цих факторів ішемія, венозна гіперемія та лімфостаз супроводжуються гіпоксією і активацією механізмів пошкодження клітин, що призводить, зрештою, до некрозу.

◆ Травматичний некроз. Є результатом прямої дії на тканини фізичних (механічних, температурних, вібраційних, радіаційних) і ін. факторів.

◆ Токсичний некроз. Розвивається при дії на тканини токсинів, частіше мікробних.

◆ Трофоневротический некроз розвивається при порушенні кровопостачання або іннервації тканин при ураженні периферичної нервової системи. Прикладом трофоневротического некрозу можуть служити пролежни.

◆ Имуногенный некроз - результат цитолізу в ході аутоагресивних імунних та алергічних реакцій. Прикладом може служити фібриноїдний некроз при феномені Артюса. Цитоліз з участю Т-лімфоцитів-кілерів, НК-клітин і фагоцитів призводить до некрозу ділянок печінки при хронічному гепатиті.

◆ Циркуляторний некроз. Викликаний недостатністю циркуляції крові в кровеносних і лімфатичних судинах в результаті їх тромбозу, емболії, тривалого спазму, здавлення ззовні. Недостатня циркуляція в тканини викликає її ішемію, гіпоксію і некроз.

Апоптоз

Апоптоз (від грец. *apoptosis* - опадання листя) - програмована загибель клітини.

У цьому принципова відмінність апоптозу від некрозу. Апоптоз є компонентом багатьох фізіологічних процесів, а також спостерігається при адаптації клітини до факторів середовища. Біологічна роль апоптозу полягає у підтримці рівноваги між процесами проліферації та загибелі клітин. Апоптоз - енергозависимый процес. Порушення або блокада апоптозу може стати причиною патології (зростання пухлин, реакцій імунної аутоагресії, імунодефіцитів та ін).

Приклади апоптозу

◆ Запрограмована загибель клітин у ході ембріонального розвитку, гістогенезу і морфогенезу органів. Приклад: загибель нейробластів (від 25 до 75%) на визначених етапах розвитку мозку.

◆ Смерть клітин, що виконали свою функцію (наприклад, імунокомпетентних клітин по завершенні імунної відповіді або еозинофілів після дегрануляції).

- ◆ Ліквідація аутоагресивних Т-лімфоцитів на певних етапах розвитку тимуса або після завершення імунної відповіді.
- ◆ Старіння супроводжується гормонозависимою інволюцією і апоптозом клітин ендометрію, атрезією фолікулів яєчників у жінок в менопаузі, а також - тканини простати і яєчок у літніх чоловіків.
- ◆ Трансфекція - впровадження в клітку фрагмента нуклеїнової кислоти вірусу (наприклад, при вірусному гепатиті, міокардиті, енцефаліт, Снід) нерідко викликає її апоптоз.
- ◆ Пухлинний зростання закономірно супроводжується апоптозом великої кількості трансформованих клітин.

Механізм апоптозу

- В ході апоптозу виділяють чотири стадії - ініціація, програмування, реалізації програми, видалення загиблої клітини. Стадія ініціації. На цій стадії інформаційні сигнали сприймаються клітинними рецепторами і передаються сигнали всередину клітини.
- ◆ Трансмембранні сигнали підрозділяють на «негативні», «позитивні» і змішані.
 - ❖ «Негативний» сигнал означає припинення дії на клітину або відсутність в тканини факторів росту або цитокінів, що регулюють розподіл і дозрівання клітини, а також гормонів, контролюючих розвиток клітин.
 - ❖ «Позитивний» сигнал має на увазі вплив на клітину агента, що запускає програму апоптозу. Наприклад, зв'язування ФНП з його мембранним рецептором CD95 активує програму смерті клітини.
 - ❖ Змішаний сигнал - комбінація сигналів першої і другої груп. Так, піддаються апоптозу лімфоцити, стимулюють митогеном, але не контактували з чужорідним Аг; гинуть і лімфоцити, на які мож- діяв Аг, але вони не набули інших сигналів (наприклад, митогенного).
- ◆ Серед внутрішньоклітинних стимулів апоптозу найбільше значення мають:
 - ❖ надлишок H^+ і вільних радикалів;
 - ❖ підвищена температура;
 - ❖ внутрішньоклітинні віруси і
 - ❖ гормони, що забезпечують свій ефект через ядерні рецептори (наприклад, глюкокортикоїди).
- Стадія програмування (контролю й інтеграції процесів апоптозу). Виділяють два варіанти реалізації стадії програмування: пряма активація ефекторних каспаз і ендонуклеаз (минаючи геном клітини) і опосередкована активація через експресію певних генів.
- ◆ Пряма передача сигналу. Здійснюється через адапторные білки, гранзими і цитохром С. Пряма передача сигналу спостерігається у без'ядерних клітинах (наприклад, еритроцитах).
- ◆ Опосередкована через геном передача сигналу. На цій стадії спеціалізовані білки або блокують потенційно летальний сигнал, або реалізують сигнал до апоптозу шляхом активації виконавчої програми.
 - ❖ Білки-інгібітори апоптозу (продукти експресії антиапоптозних генів Bcl-2, Bcl-XL) блокують апоптоз (наприклад, шляхом зменшення проникності

мембран мітохондрій, у зв'язку з чим зменшується ймовірність виходу в цитозоль одного з пускових факторів апоптозу - цитохрому С).

❖ Білки-промотори апоптозу (наприклад, білки, синтез яких контролюється генами Bcl-2, Bcl-XL) блокують апоптоз (наприклад, шляхом зменшення проникності мембран мітохондрій, у зв'язку з чим зменшується ймовірність виходу в цитозоль одного з пускових факторів апоптозу - цитохрому С).

❖ Білки-інгібітори апоптозу (продукти експресії антиапоптозних генів Bcl-2, Bcl-XL) блокують апоптоз (наприклад, шляхом зменшення проникності мембран мітохондрій, у зв'язку з чим зменшується ймовірність виходу в цитозоль одного з пускових факторів апоптозу - цитохрому С).

❖ Білки-промотори апоптозу (наприклад, білки, синтез яких контролюється генами Bcl-2, Bcl-XL) блокують апоптоз (наприклад, шляхом зменшення проникності мембран мітохондрій, у зв'язку з чим зменшується ймовірність виходу в цитозоль одного з пускових факторів апоптозу - цитохрому С).

• Стадія реалізації програми (виконавча, ефекторна) полягає в загибелі клітини, здійснюваної за допомогою активації протеаз і ендонуклеаз. Безпосередніми виконавцями «умертвлення» клітини є Ca^{2+} , Mg^{2+} -залежні ендонуклеази (каталізують розпад нуклеїнових кислот) і ефекторні каспази (розщеплюють білки). При цьому у клітині формуються від неї відбруньковуються фрагменти, що містять залишки органел, цитоплазми, хроматину і цитолемми - апоптозні тільця.

• Стадія видалення фрагментів загинувших клітин. На поверхні апоптотичних тілець є ліганди, з якими взаємодіють рецептори фагоцитируючих клітин. Фагоцити виявляють, поглинають і руйнують апоптозні тільця (гетеролизис). В результаті вміст зруйнованої клітини не потрапляє в міжклітинний простір і при апоптозі відсутня запальна реакція.

НЕКРОПТОЗ

В останні роки описаний ще один варіант смерті клітин, відрізняється від апоптозу, так і від некрозу. Він позначений як некроптоз. Програма некроптоза може бути стимульована, подібно до апоптозу, лігандами клітинних рецепторів з сімейства фактора некрозу пухлин (ФНО α). Проте загибель клітини відбувається без активації протеаз, що належать до каспазам (некроптоз розвивається при повному придушенні активності каспаз).

Механізм руйнування клітини при некроптозе більшою мірою подібний аутолізу. Вважають, що некроптоз є одним із своєрідних механізмів загибелі нервових клітин при інсультах.

Адаптація клітин

МЕХАНІЗМИ АДАПТАЦІЇ КЛІТИН ДО ПОШКОДЖЕННЯ

Комплекс адаптивних реакцій клітин поділяють на внутрішньоклітинні і міжклітинні.

Внутрішньоклітинні адаптивні механізми

Внутрішньоклітинні механізми адаптації реалізуються в самих пошкоджених клітинах. До цих механізмів відносять: ❖ компенсацію порушень енергетичного забезпечення клітини; ❖ захист мембран і ферментів клітини;

- ❖ зменшення або усунення дисбалансу іонів і води в клітині; ❖ усунення дефектів реалізації генетичної програми клітини;
- компенсацію розладів регуляції внутрішньоклітинних процесів;
- зниження функціональної активності клітин; ❖ дію білків теплового шоку;
- ❖ регенерацію; ❖ гіпертрофію; ❖ гіперплазію.
- Компенсація енергетичних порушень забезпечується активацією процесів ресинтезу і транспорту АТФ, зниженням інтенсивності функціонування клітин і пластичних процесів у них.
- Усунення дисбалансу іонів і води в клітині здійснюється шляхом активації буферних транспортних клітинних систем.
- Ліквідація генетичних дефектів досягається шляхом репарації ДНК, усунення змінених фрагментів ДНК, нормалізації транскрипції і трансляції.

- Компенсація розладів регуляції внутрішньоклітинних процесів полягає в зміні числа рецепторів, їх чутливості до лігандів, нормалізації систем посередників.

- Зниження функціональної активності клітин дозволяє заощадити і перерозподілити ресурси і, тим самим, збільшити можливості компенсації змін, викликаних пошкоджуючим фактором. В результаті ступінь і масштаб пошкодження клітин при дії

патогенного фактора знижуються, а після припинення його дії відмічається більш інтенсивне і повне відновлення клітинних структур і їх функцій.

- Білки теплового шоку (HSP, від Heat Shock Proteins; білки стресу) інтенсивно синтезуються при впливі на клітини пошкоджуючих факторів. Ці білки здатні захистити клітку від пошкоджень і запобігти її загибелі. Найбільш поширені HSP з молекулярною масою 70 000 (hsp70) та 90 000 (hsp90). Механізм дії цих білків різноманітний і полягає в регуляції процесів складання і конформації інших білків.

Міжклітинні адаптивні механізми

Міжклітинні (системні) механізми адаптації реалізуються непов - режденними клітинами в процесі їх взаємодії з пошкодженими.

- Механізми взаємодії клітин:

- ◆ обмін метаболітами, місцевими цитокінами та іонами; ❖ реалізація реакцій системи ІБН;

- ◆ зміни лімфо - і кровообігу;

- ◆ ендокринні впливу;

- ◆ нервові впливу.

- Приклади

- ◆ Гіпоксія. Зменшення вмісту кисню в крові і клітинах стимулює активність нейронів дихального центру, діяльність серцево-судинної системи, викид еритроцитів з кісткового мозку. В результаті збільшується об'єм альвеолярної вентиляції, перфузія тканин кров'ю, число еритроцитів у периферичній крові, що зменшує чи ліквідує брак кисню і активує обмін речовин в клітинах.

◆ Гіпоглікемія. Пошкодження клітин в умовах гіпоглікемії може бути зменшено в результаті інкреції глюкагону, адреналіну, глюкокортикоїдів, соматотропного гормону (СТГ), що сприяють підвищенню рівня глюкози в плазмі крові і транспорту глюкози в клітини.

◆ Ішемія. Зниження кровопостачання артеріальною кров'ю будь-які ділянки тканини, як правило, супроводжується збільшенням припливу крові по колатерального (обхідних) судинах, що відновлює доставку до клітин кисню і субстратів метаболізму.

Підвищення стійкості клітин до пошкодження

Заходи і засоби, що підвищують стійкість інтактних клітин до дії патогенних факторів і стимулюючі адаптивні механізми при пошкодженні клітин, підрозділяють:

- ◆ за цільовим призначенням на лікувальні та профілактичні;
- ◆ по природі на медикаментозні, немедикаментозні та комбіновані;
- ◆ по спрямованості на етіотропні, патогенетичні та саногенетическіє.

Профілактичні та лікувальні заходи

• Немедикаментозні агенти. Немедикаментозні засоби застосовують з метою профілактики пошкодження клітини. Ці засоби підвищують стійкість клітин до ряду патогенних агентів.

Приклад. Тренування організму (за визначеною схемою) помірною гіпоксією, стрессорними факторами, фізичними навантаженнями і охолодженням збільшує резистентність до значної гіпоксії, ішемії, холоду, інфекційним та іншим агентам. В основі збільшення резистентності клітин при тренуванні лежить підвищення надійності і потужності регулюючих систем, механізмів енергетичного і пластичного забезпечення клітин, їх компенсаторних, відновлювальних і захисних реакцій, механізмів синтезу білків і репарації ДНК, процесів формування субклітинних структур та інших змін.

• Медикаментозні засоби. Лікарські засоби (ЛЗ) застосовують, в основному, для активації адаптивних механізмів вже після впливу патогенного агента. Більшість ЛЗ застосовують з метою етіотропної або патогенетичної терапії.

До основних впливів, що мають на меті зменшити силу патогенної дії на клітини або блокувати механізм розвитку патологічного процесу, відносять: зниження ступеня або усунення порушень енергетичного забезпечення клітин; корекцію і захист механізмів трансмембранного переносу, внутрішньоклітинного розподілу іонів і контролю об'єму клітин; запобігання пошкодження генетичного апарату клітини; ? корекцію механізмів регуляції та інтеграції внутрішньоклітинних процесів.

• Комбіновані впливу дають найбільший ефект (як лікувальний, так і профілактичний).

Загальні принципи терапії та профілактики

До загальних принципів терапії та профілактики відносять етіотропний, патогенетичний і саногенетический принципи.

• Етіотропні впливу спрямовані на запобігання дії (профілактика) або на усунення, припинення, зменшення сили або тривалості впливу патогенних

факторів на клітини, а також усунення умов, що сприяють реалізації цього дії (лікування).

- Саногенетическіе заходи мають на меті активацію адаптивних механізмів (компенсації, захисту, відновлення і пристосування клітин) до нових умов, що запобігають розвиток захворювання (профілактика) або прискорює одужання організму (лікування).

- Патогенетичні впливу спрямовані на розрив ланок патогенезу шляхом захисту механізмів енергопостачання клітин, корекції трансмембранного переносу, внутрішньоклітинного розподілу іонів і контролю об'єму клітин; запобігання дії факторів, що викликають зміни в генетичному апараті клітин.