

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИОЛОГИИ

**Д. М. Попутников, Ф. И. Висмонт**

# **ПОВРЕЖДЕНИЕ КЛЕТКИ** **(патофизиологические аспекты)**

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2013

УДК 616-092.18-054.6 (075.8)  
ББК 52.5 я73  
П57

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 30.01.2013 г., протокол № 5

Рецензенты: д-р мед. наук, проф. М. К. Недзьведь; д-р мед. наук, проф., чл.-кор. Национальной академии наук Беларуси Л. М. Лобанок

**Попутников, Д. М.**

П57 Повреждение клетки (патофизиологические аспекты) : учеб.-метод. пособие / Д. М. Попутников, Ф. И. Висмонт. – Минск : БГМУ, 2013. – 48 с.

ISBN 978-985-528-773-6.

Рассматриваются общие вопросы повреждения как ключевого патологического процесса, формы повреждений и гибели клетки, их этиология, патогенез и проявления, внутриклеточные механизмы адаптации и компенсации и общие реакции организма на повреждение.

Предназначено для студентов 2-го курса лечебного, педиатрического, стоматологического, медико-профилактического и военно-медицинского факультетов по дисциплине «Патологическая физиология».

УДК 616-092.18-054.6 (075.8)  
ББК 52.5 я73

---

Учебное издание

**Попутников Дмитрий Михайлович**  
**Висмонт Франтишек Иванович**

**ПОВРЕЖДЕНИЕ КЛЕТКИ**  
**(патофизиологические аспекты)**

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск Ф. И. Висмонт

Редактор О. В. Лавникович

Компьютерный набор Д. М. Попутникова

Компьютерная верстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 31.01.13. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Zoom».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 2,79. Уч.-изд. л. 2,58. Тираж 50 экз. Заказ 165.

Издатель и полиграфическое исполнение:

учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».

ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

ISBN 978-985-528-773-6

© Оформление. Белорусский государственный медицинский университет, 2013

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДФ — аденозиндифосфат

АТФ — аденозинтрифосфат

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

НАДН<sub>2</sub> — никотинамидадениндинуклеотид

НАДФН<sub>2</sub> — никотинамидадениндинуклеотидфосфат

СПОЛ — свободнорадикальное перекисное окисление липидов

цАМФ — циклический аденозинмонофосфат

цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат

Araf-1 — апоптозный активирующий каспазу фактор 1 (apoptosis protease-activating factor 1)

Bcl-2, Bcl-XL — белки-регуляторы апоптоза (существуют как антагонисты апоптоза)

CD95 (Fas/APO-1) — cluster differentiation 95, относящийся к семейству рецепторов фактора некроза опухолей альфа (ФНО $\alpha$ )

FasL — лиганд Fas

HLA — человеческий лейкоцитарный антиген

## МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

**Общее время занятий:** 3 ч.

Любой патологический процесс протекает с большей или меньшей степенью и масштабом повреждения клеток. Несмотря на разнообразие патогенных факторов, действующих на клетки, последние отвечают принципиально однотипными реакциями. В основе этого лежат типовые механизмы клеточной альтерации. Повреждение клеток, как правило, сопровождается активацией факторов защиты, компенсации и приспособления, которые направлены на прекращение или ограничение действия повреждающего фактора, а также на устранение последствий его влияния. В процессе эволюции по мере усложнения своей организации клетки приобрели способность противостоять патогенным воздействиям извне. Решающую роль в таком саморегулировании 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 их часть, обеспечивающая физическую нагрузку. При увеличении нагрузки число функционирующих структур повышается, 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 любой момент могут быть включены в функцию.

Знание указанных механизмов является основой для разработки принципов и методов выявления патологических процессов, прогнозирования их течения, а также путей патогенетической терапии и профилактики повреждения клеток, органов и систем, экстремальных состояний организма, вызывающих грубые нарушения метаболизма и жизненно важных функций, представляющих угрозу для жизни.

В данном учебно-методическом пособии излагаются основные причины и механизмы повреждения и гибели клетки, внутриклеточные механизмы компенсации и общие реакции организма на повреждение.

**Цель занятия:** изучить этиологию, патогенез и клинические проявления повреждения клетки; охарактеризовать повреждение как типовой патологический процесс; рассмотреть основные изменения структуры и функции клеточных органелл, внутриклеточные механизмы компенсации при повреждении клетки, общие реакции организма на повреждение.

**Задачи занятия.** Студент должен:

1. Узнать:

– определения понятий: «повреждение», «дистрофия», «дисплазия», «адаптация», «компенсация», «некробиоз», «апоптоз», «стресс», «шок», «кома», «коллапс» и др.;

- основные причины и виды повреждения клетки;
- механизмы нарушений энергетического обеспечения внутриклеточных процессов;
- механизмы повреждения мембран и ферментов;
- основные патогенетические факторы дисионий и дисгидрий;
- патогенез повреждения генетической программы клетки и механизмов ее реализации;
- механизмы расстройства регуляции внутриклеточных процессов;
- основные проявления повреждений клетки, их механизмы;
- внутриклеточные механизмы адаптации и компенсации при повреждении;
- внутриклеточные механизмы некроза и апоптоза;
- общие реакции организма на повреждение.

## 2. Научиться:

- самостоятельно формулировать выводы о наличии и виде повреждения клетки;
- грамотно обосновывать заключение о механизмах повреждения клетки.

## 3. Получить навыки:

- решения ситуационных задач и тестовых заданий по патологической физиологии повреждения клетки.

## 4. Ознакомиться:

- с основными проявлениями повреждения клетки на субклеточном уровне и на уровне целого организма;
- принципиальными отличиями некроза от апоптоза, стадиями и проявлениями последнего;
- межклеточными механизмами взаимодействия и приспособления клеток при их повреждении.

**Требования к исходному уровню знаний.** Для полного усвоения темы студенту необходимо повторить:

- из *гистологии, цитологии и эмбриологии*: клетка как уровень структурно-функциональной организации многоклеточных организмов; строение эукариотических клеток; межклеточные соединения, типы и их структурно-функциональная характеристика; старение и гибель клеток;
- *биологической химии*: свободные радикалы и антиоксидантная защита; метаболизм и энергетический обмен;
- *нормальной физиологии*: основы информационного обмена клетки с окружающей средой; химическая сигнализация.

## **Контрольные вопросы из смежных дисциплин:**

1. Клетка как структурно-функциональная единица ткани. Общий план строения клеток.

2. Биологические мембраны клеток, их строение, химический состав и основные функции. Плазматическая мембрана. Деление клетки на отсеки и их биологическое значение.

3. Клеточные рецепторы, их классификация и структурно-функциональная характеристика.

4. Структурные основы рецепторной функции плазмолеммы: понятие о сигналах и сигнальных молекулах.

5. Структурные основы энергетического аппарата клетки. Митохондрии, их типы и структурная организация. Митохондриальный матрикс.

6. Реактивные свойства клеток, их медико-биологическое значение, представления о компенсации и декомпенсации на клеточном и субклеточном уровнях.

7. Возрастные изменения клеток. Старение клеточных мембран, ядер и органелл общего назначения. Молекулярно-генетическая теория старения клетки.

### **Контрольные вопросы по теме занятия:**

1. Определение понятия «повреждение». Повреждение как типовой патологический процесс.

2. Основные причины и виды повреждения клетки. Прямое и опосредованное действие повреждающего агента на клетку.

3. Общие механизмы повреждения клетки.

4. Нарушение энергетического обеспечения процессов, протекающих в клетках, как один из ведущих механизмов повреждения.

5. Роль повреждения мембран и ферментов в расстройстве жизнедеятельности клетки, механизмы его развития.

6. Роль нарушений генетической программы и механизмов ее реализации в поврежденных клетках.

7. Нарушения восприятия регуляторных воздействий на клетку. Расстройство регуляции внутриклеточных процессов как важнейший механизм повреждения клеток.

8. Основные проявления повреждения клетки, их механизмы. Изменения структуры и функций отдельных клеточных органелл при повреждении клеток.

9. Специфические и неспецифические проявления при повреждении клеток.

10. Внутриклеточные механизмы адаптации и компенсации в ответ на повреждение.

11. Интегральные механизмы повреждения и гибели клетки (механизмы гипоксического некробиоза и апоптоза).

12. Общие реакции организма на повреждение.

## ПОВРЕЖДЕНИЕ КАК ТИПОВОЙ ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС

Различные патогенные факторы, действующие на клетку, могут обусловить повреждение. *Под повреждением клетки понимают типовой патологический процесс, основу которого составляют нарушения внутриклеточного гомеостаза, приводящие к изменению структурной целостности клетки, обмена веществ, физико-химических свойств и функций, которое ведет к нарушению жизнедеятельности.*

Нередко процесс повреждения обозначают термином «альтерация», что не совсем точно, поскольку *alteratio* переводится как изменение, отклонение и является, таким образом, более широким понятием. Однако в медицинской литературе эти термины применяются обычно как синонимы.

До определенного предела повреждение клетки обратимо, но даже если нарушение имеет временный и обратимый характер, оно ухудшает состояние организма в целом.

При этом в одном случае нарушение функций клеток может быть первопричиной развития болезни, в другом случае — следствием неблагоприятных изменений в организме, связанных с развитием патологического процесса. Например, при инфаркте миокарда происходит нарушение функционирования, а затем гибель клеток сердечной мышцы вследствие острого недостатка кислорода. В результате того, что часть сердечной мышцы не участвует в сокращении, нарушается кровоснабжение организма, которое может привести к серьезной гипоксии и нарушению функций клеток других органов: почек, мозга, печени. При многих интоксикациях первично повреждаются клетки печени или почек, а нарушение функционирования этих органов сопровождается отравлением других клеток организма токсическими продуктами метаболизма.

Если неблагоприятный фактор действует длительно или с высокой интенсивностью, происходит необратимое повреждение клетки и ее гибель.

Повреждение клеток, первичное или вторичное, в любом случае неблагоприятно отражается на состоянии организма и должно быть устранено на раннем этапе своего развития. Но для того чтобы предупреждать и защищать клетки от патогенного воздействия, надо знать, почему и как повреждаются и гибнут клетки в живом организме.

Различают **непосредственное (первичное)** и **опосредованное (вторичное) повреждения**.

Первичная альтерация — это повреждение, вызванное прямым воздействием этиологического фактора. Вторичная возникает как следствие нарушений постоянства внутренней среды организма, вызванных этиологическим фактором. Это повреждение развивается под влиянием факторов первичной альтерации (самоповреждение).

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

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

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

По степени нарушения внутриклеточного гомеостаза различают **обратимое и необратимое** повреждения.

Выделяют два **патогенетических варианта повреждения клеток**:

**1. Насильственный.** Развивается в случае действия на исходно здоровую клетку физических, химических и биологических факторов, интенсивность которых превышает обычные возмущающие воздействия, к которым клетка адаптирована. Наиболее чувствительны к данному варианту повреждения функционально малоактивные клетки, обладающие малой мощностью собственных гомеостатических механизмов.

**2. Цитопатический.** Возникает в результате первичного нарушения защитно-компенсаторных гомеостатических механизмов клетки. В этом случае фактором, запускающим патогенетические механизмы повреждения, являются естественные для данной клетки возмущающие стимулы, которые в этих условиях становятся повреждающими. К цитопатическому варианту относятся все виды повреждений клетки, возникающих вследствие отсутствия каких-либо необходимых ей компонентов (гипоксическое, нейротрофическое, при голодании, гиповитаминозах, недостаточности антиоксидантной системы, генетических дефектах и др.). К цитопатическому повреждению наиболее чувствительны те клетки, реактивность, а следовательно, и функциональная активность которых в естественных условиях очень высоки (нейроны, кардиомиоциты).

## **ОБЩАЯ ЭТИОЛОГИЯ ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТКИ**

Повреждение клетки может быть результатом воздействия на нее множества чрезвычайных раздражителей. Их условно подразделяют на различные группы в зависимости от их природы и происхождения.

### **Причины повреждения клетки по их природе**

**Физические факторы.** К наиболее частым причинам повреждения клетки физической природы относятся следующие:

– механические воздействия. Они обуславливают нарушение структуры плазмолеммы и мембран субклеточных образований. К таким воз-



действиям относятся: удары, растяжения (например, при растяжении мышечной ткани или органов), сдавление (в частности, опухолью, гематомой, рубцом, экссудатом), гравитационные перегрузки и др.;

– колебания температуры. Повышение температуры среды, в которой находится клетка, до 45–50 °С и более может привести к денатурации белка, нуклеиновых кислот, декомпозиции липопротеидных комплексов, повышению проницаемости клеточных мембран и другим изменениям. Значительное снижение температуры может обусловить существенное замедление или необратимое прекращение метаболических процессов в клетке, кристаллизацию внутриклеточной жидкости и разрыв мембран;

– изменения осмотического давления в клетке, например, вследствие накопления в ней продуктов неполного окисления органических субстратов или избытка ионов. Последнее, как правило, сопровождается током жидкости в клетку по градиенту осмотического давления, набуханием ее и растяжением (вплоть до разрыва) плазмолеммы и мембран органелл. Снижение внутриклеточного осмотического давления или его повышение во внеклеточной среде, напротив, приведет к потере клеточной жидкости, сморщиванию клетки (пикнозу) и нередко к гибели;

– воздействие ионизирующей и ультрафиолетовой радиации, обуславливающей чрезмерное образование свободных радикалов и активацию перекисных липопероксидных процессов, продукты которых повреждают мембраны и денатурируют ферменты клеток;

– электромагнитные и другие факторы физического характера.

**Химические факторы.** К числу факторов повреждения клетки химической природы относятся разнообразные вещества: органические и неорганические кислоты, щелочи, соли тяжелых металлов, продукты нарушенного метаболизма. Так, цианиды подавляют активность цитохромоксидазы. Этанол и его метаболиты ингибируют многие ферменты клетки. Вещества, содержащие соли мышьяка, угнетают пируватоксидазу. Неправильное применение лекарственных средств также может привести к повреждению клеток. Например, передозировка строфантина обуславливает значительное подавление активности  $K^+$ -,  $Na^+$ -АТФ-азы сарколеммы клеток миокарда, что ведет к дисбалансу интрацеллюлярного содержания ионов и жидкости. Передозировка инсулина может вызвать быстрое снижение уровня глюкозы в крови и нарушение энергетического обеспечения клетки.

Важно, что повреждение клетки может быть обусловлено как избытком, так и недостатком одного и того же агента. Например, избыточное содержание кислорода в тканях активизирует процесс свободнорадикального перекисного окисления липидов (СПОЛ), продукты которого повреждают ферменты и мембраны клеток. Снижение содержания кислорода обуславливает нарушение окислительных процессов, понижение образования АТФ и, как следствие, расстройство функций клетки.

**Биологические факторы.** К этой группе причин повреждения клетки относятся многочисленные факторы. Наибольшее значение среди них имеют вирусы, риккетсии, бактерии, паразиты, грибы. Их жизнедеятельность в организме человека приводит к расстройству функций клеток, нарушает течение в них метаболических реакций, проницаемость или даже целостность мембран, подавляет активность клеточных ферментов.

Повреждение клетки нередко обуславливается факторами иммунных и аллергических процессов. Они могут быть вызваны, в частности, сходством антигенов, например микроорганизмов и клеток организма. Так, некоторые разновидности гемолитического стрептококка и белки базальной мембраны клубочков почек имеют близкий антигенный состав. Попадая в организм, они вызывают образование антител, повреждающих как стрептококки, так и нефроны. Эндо- и экзотоксины, а также структурные компоненты бактерий, вирусов и паразитов могут изменить антигенный состав клеток, что приведет к выработке антител или иммунных Т-лимфоцитов, повреждающих собственные клетки, в результате чего может развиваться аутоиммунный патологический процесс. Повреждение может быть также результатом образования антител или Т-лимфоцитов, действующих против неизменных клеток организма вследствие мутаций в геноме В- или Т-лимфоцитов иммунной системы.

Важную роль в поддержании метаболических процессов в клетке играют физиологически активные вещества, а также факторы, поступающие из окончаний нейронов, в частности нейромедиаторы, трофогены, нейропептиды. Их дефицит или избыток может стать причиной расстройств обмена веществ в клетках, нарушения их жизнедеятельности и развития дистрофий.

Повреждение клеток нередко бывает обусловлено значительно повышенной функцией органов и тканей. Например, при длительной чрезмерной физической нагрузке возможно развитие сердечной недостаточности в результате нарушения жизнедеятельности кардиомиоцитов.

Повреждение клетки может быть не только результатом действия патогенных факторов, но и следствием генетически запрограммированных процессов. Примером является гибель эпидермиса, эпителия кишечника, эритроцитов и других клеток в результате процесса их старения. К механизмам старения и смерти клетки относят постепенное необратимое изменение структуры мембран, ферментов, нуклеиновых кислот, истощение субстратов метаболических реакций, снижение устойчивости клеток к патогенным воздействиям.

## ПРИЧИНЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТКИ ПО ИХ ПРОИСХОЖДЕНИЮ

По происхождению факторы повреждения клетки делят на следующие:

- 1) экзогенные и эндогенные;
- 2) инфекционные и неинфекционные.

**Экзогенные факторы.** К ним относятся:

- физические воздействия: механические, электрический ток, тепло, холод;
- химические агенты;
- биологические факторы: вирусы, риккетсии, бактерии, паразиты и др.

**Эндогенные факторы.** К ним относятся:

- агенты физической природы: избыток в клетке или во внеклеточной среде свободных радикалов, значительные колебания осмотического давления;
- химические факторы: избыток и дефицит ионов ( $K^+$ ,  $H^+$ ,  $Ca^{2+}$  и др.), кислорода, углекислого газа, перекисных соединений, метаболитов и др.; дефицит или избыток физиологически активных веществ (катехоламинов, гормонов, простагландинов и др.);
- факторы биологической природы: продукты жизнедеятельности или распада вирусов, бактерий, паразитов, риккетсий; продукты, высвобождающиеся из других поврежденных или погибших клеток.

**Инфекционные факторы.** Их примерами могут быть микроорганизмы, паразиты и их токсины.

**Факторы неинфекционного генеза.** К ним относятся факторы физической, химической или биологической природы немикробного происхождения. Действие повреждающих факторов на клетки осуществляется прямо или опосредованно. В последнем случае речь идет о формировании цепи вторичных реакций, образовании веществ-посредников, реализующих повреждающее действие так называемого первичного патогенного фактора. Его действие может опосредоваться через изменения нервных или гуморальных влияний на клетки (например, при стрессе, шоке), нарушение системного кровообращения (при сердечной недостаточности), отклонение физико-химических параметров (при состояниях, сопровождающихся ацидозом, алкалозом, образованием свободных радикалов, продуктов СПОЛ, дисбалансом ионов и жидкости), иммуноаллергические реакции при аутоаллергических заболеваниях, избыток или недостаток биологически активных веществ (гистамин, кинины, простагландины). Многие из этих и других факторов, участвующих в развитии различных форм патологии клетки, получили название посредников, или «медиаторов» повреждения (например, «медиаторы» воспаления, аллергии, канцерогенеза и др.).

## ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТОК

На уровне клетки повреждающие факторы включают несколько патогенетических звеньев. К их числу относят:

- расстройство процессов энергетического обеспечения клеток;
- повреждение мембран и ферментных систем;
- дисбаланс ионов и жидкости;
- нарушение генетической программы и/или механизмов ее реализации;
- расстройство механизмов регуляции функции клеток.

### НАРУШЕНИЕ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ

Этот механизм часто является начальным и ведущим в альтерации клетки. Нарушение энергоснабжения клетки может возникать на этапах *синтеза, транспорта АТФ, а также утилизации его энергии.*

**Синтез АТФ** может быть нарушен в результате дефицита кислорода и/или субстратов метаболизма, снижения активности ферментов тканевого дыхания и гликолиза, повреждения и разрушения митохондрий, в которых осуществляются реакции цикла Кребса и перенос электронов к молекулярному кислороду, сопряженный с фосфорилированием АДФ.

Известно, что **доставка энергии АТФ** от мест ее синтеза — митохондрий и гиалоплазмы — к эффекторным структурам (миофибриллам, мембранным ионным «насосам» и др.) осуществляется с помощью ферментных систем: АДФ – АТФ – транслоказы (адениннуклеотидтрансферазы) и креатинфосфокиназы. Адениннуклеотидтрансфераза обеспечивает транспорт энергии макроэргической фосфатной связи АТФ из матрикса митохондрий через их внутреннюю мембрану, а креатинфосфокиназа переносит ее далее на креатин с образованием креатинфосфата, который поступает в цитозоль. Креатинфосфокиназа эффекторных клеточных структур транспортирует фосфатную группу креатинфосфата на АДФ с образованием АТФ, который и используется в процессе жизнедеятельности клетки. Ферментные системы транспорта энергии могут быть повреждены различными патогенными агентами, в связи с чем даже на фоне высокого общего содержания АТФ в клетке может развиваться его дефицит в энергорасходующих структурах (гипоэргоз клетки).

Нарушение энергообеспечения клеток и расстройства их жизнедеятельности могут развиваться и в условиях достаточной продукции и нормального транспорта энергии АТФ. Это может быть результатом повреждения ферментных механизмов **утилизации энергии**, главным образом за счет снижения активности АТФ-азы (АТФ-азы актомиозина,  $K^+$ -,  $Na^+$ -зависимой АТФ-азы плазмолеммы,  $Mg^{2+}$ -зависимой АТФ-азы «кальциевой помпы» саркоплазматического ретикулума и др.).

Нарушение процессов энергообеспечения, в свою очередь, может стать одним из факторов расстройств функции мембранного аппарата клеток, их ферментных систем, баланса ионов и жидкости, а также механизмов регуляции.

### **ПОВРЕЖДЕНИЕ МЕМБРАН И ФЕРМЕНТОВ**

Повреждение мембран и ферментов играет существенную роль в расстройстве жизнедеятельности клетки, а также переходе обратимых изменений в необратимые. Это обусловлено тем, что основные свойства клетки в существенной мере зависят от состояния ее мембран и связанных с ними энзимов.

**Интенсификация свободнорадикальных реакций и СПОЛ** — один из важнейших механизмов повреждения мембран и ферментов. Эти реакции протекают в клетках и в норме, являясь необходимым звеном таких жизненно важных процессов, как транспорт электронов в цепи дыхательных ферментов, синтез простагландинов и лейкотриенов, пролиферация и созревание клеток, фагоцитоз, метаболизм катехоламинов и др. СПОЛ участвует в процессах регуляции липидного состава биомембран и активности ферментов. Последнее является результатом как прямого действия продуктов липопероксидных реакций на энзимы, так и опосредованного — через изменение состояния мембран, с которыми ассоциированы многие ферменты.

Интенсивность СПОЛ регулируется соотношением факторов, активирующих (прооксиданты) и подавляющих (антиоксиданты) этот процесс. К числу наиболее активных прооксидантов относятся легко окисляющиеся соединения, индуцирующие свободные радикалы, в частности нафтохиноны, витамины А и D, НАДН<sub>2</sub>, липоевая кислота, продукты метаболизма простагландинов и катехоламинов.

Процесс СПОЛ условно можно разделить на три этапа:

- 1) кислородная инициация (кислородный этап);
- 2) образование свободных радикалов органических и неорганических агентов (свободнорадикальный этап);
- 3) продукция перекисей липидов (перекисный этап).

Начальным звеном свободнорадикальных перекисных реакций при повреждении клетки является, как правило, образование в процессе оксигеназных реакций так называемых активных форм кислорода: супероксидного радикала кислорода ( $O_2^{\cdot-}$ ), гидроксильного радикала ( $OH^{\cdot}$ ), перекиси водорода ( $H_2O_2$ ), которые взаимодействуют с компонентами структур клеток, главным образом с липидами, белками и нуклеиновыми кислотами. В результате образуются активные радикалы, в частности, липидов, а также их перекиси. При этом процесс может приобрести цепной, лавинообразный характер.

Исследования последних лет показали, что чрезмерная активация свободнорадикальных и перекисных реакций является одним из главных факторов повреждения мембран и ферментов клеток. Ведущее значение при этом имеют следующие процессы:

1) изменение физико-химических свойств липидов мембран, что обуславливает нарушение конформации их липопротеидных комплексов и в связи 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 ферментные функции в клетке;

3) образование структурных дефектов в мембране — так называемых простейших каналов (кластеров) — вследствие внедрения в них продуктов СПОЛ.

Указанные процессы, в свою очередь, обуславливают нарушение важных для жизнедеятельности клеток процессов: возбудимости, генерации и проведения нервного импульса, обмена веществ, восприятия и реализации регулирующих воздействий, межклеточного взаимодействия и др.

**Активация гидролаз (лизосомальных, мембраносвязанных и свободных).** В норме состав и состояние мембран и ферментов модифицируется не только свободнорадикальными и липопероксидными процессами, но и мембраносвязанными, свободными (солубилизированными) и лизосомальными ферментами: липазами, фосфолипазами, протеазами. Под влиянием патогенных факторов их активность или содержание в гиалоплазме клетки может повыситься (в частности, вследствие развития ацидоза, способствующего увеличению выхода ферментов из лизосом и их последующей активации). Интенсивному гидролизу подвергаются глицерофосфолипиды и белки мембран, а также ферменты клеток. Это сопровождается значительным повышением проницаемости мембран и снижением кинетических свойств ферментов.

**Внедрение амфифильных соединений в липидную фазу мембран.** В результате действия гидролаз (главным образом, липаз и фосфолипаз) в клетке накапливаются свободные жирные кислоты и лизофосфолипиды, в частности глицерофосфолипиды: фосфотидилхолин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин. Они получили название амфифильных соединений из-за способности проникать в обе среды мембран клеток, как в гидрофобную, так и гидрофильную, и фиксироваться в них. При сравнительно небольшом уровне в клетке амфифильных соединений они, внедряясь в биомембраны, изменяют нормальную последовательность глицерофосфолипидов, нарушают структуру липопротеидных комплексов, увеличивают проницаемость, а также меняют конфигурацию мембран в связи с клинообразной формой липидных мицелл. Накопление в большом

количестве амфифилов сопровождается массивным внедрением их в мембраны, что так же, как и избыток гидроперекисей липидов, ведет к формированию кластеров и микроразрывов в них. Повреждение мембран и ферментов клеток является одной из главных причин существенного расстройства жизнедеятельности клеток и нередко приводит к их гибели.

### ДИСБАЛАНС ИОНОВ И ЖИДКОСТИ В КЛЕТКЕ

Как правило, нарушение трансмембранного распределения, а также внутриклеточного содержания и соотношения различных ионов развивается вслед за расстройствами энергетического обеспечения или одновременно с ними и сочетается с признаками повреждения мембран и ферментов клеток. В результате этого существенно изменяется проницаемость мембран для многих ионов. В наибольшей мере это относится к калию, натрию, кальцию, магнию, хлору, т. е. к ионам, которые принимают участие в таких жизненно важных процессах, как возбуждение, его проведение, электромеханическое сопряжение и др.

**Изменение трансмембранного соотношения ионов (дисиинии).** Как правило, дисбаланс ионов проявляется накоплением в клетке натрия и потерей калия.

Следствием дисбаланса является изменение мембранного потенциала покоя и действия, а также нарушение проведения импульса возбуждения. Эти изменения имеют важное значение, поскольку они нередко являются одним из важных признаков наличия и характера повреждения клеток. Примером могут служить изменения электрокардиограммы при повреждении клеток миокарда, электроэнцефалограммы при нарушении структуры и функций нейронов головного мозга.

Недостаток  $\text{Ca}^{2+}$  во внеклеточной жидкости вызывает:

- нарушение свертывания крови;
- изменение структуры твердых тканей организма;
- нарушение межклеточного взаимодействия.

При избытке  $\text{Ca}^{2+}$  в клетке происходит следующее:

– нарушаются специализированные функции клетки, т. к. осуществление рабочих циклов (например, генерация потенциалов действия, сокращение) требует своевременного выведения  $\text{Ca}^{2+}$  из клетки. В противном случае клетка не способна ответить на очередной стимул, она находится в рефрактерном состоянии;

- нарушается электрогенез, т. к. накопление во внутриклеточном пространстве ионов  $\text{Ca}^{2+}$  приводит к заклиниванию хлорных каналов;
- активируются мембранные фосфолипазы, в частности фосфолипаза- $\text{A}_2$ , которая отщепляет от фосфолипидов мембран ненасыщенные жирные кислоты. Оставшиеся фосфолипиды, обладающие детергентными

свойствами, формируют отрицательно заряженную мицеллу, нарушающую целостность мембран;

– изменяются свойства важнейших белковых комплексов клетки, в состав которых входят ионы  $\text{Ca}^{2+}$  (кальмодулин, тропонин-С, кальций-связывающий белок энтероцитов, парвальбумин и др.).

Избыточная концентрация  $\text{Ca}^{2+}$  в клетке может быть обусловлена двумя факторами: увеличением поступления и/или нарушением работы  $\text{Ca}^{2+}$ -насосов, выталкивающих его наружу.

**Гипер- и дегидратация клеток (дисгидрии).** Нарушения внутриклеточного содержания ионов обуславливают изменение объема клеток вследствие дисбаланса жидкости. Дисгидрии проявляются либо *гипергидратацией* (увеличение содержания жидкости) клетки, либо ее де-, гипогидратацией (уменьшение содержания жидкости). Так, повышение содержания ионов натрия и кальция в поврежденных клетках сопровождается увеличением в них осмотического давления. В результате этого в клетках накапливается вода. Клетки при этом набухают, объем их увеличивается, что сопровождается растяжением и нередко микроразрывами цитолеммы и мембран органелл. Дегидратация клеток (например, при некоторых инфекционных заболеваниях, обуславливающих потерю воды) характеризуется выходом из них жидкости и растворенных в ней белков (в том числе ферментов), а также других органических и неорганических водорастворимых соединений. Внутриклеточная дегидратация нередко сочетается со сморщиванием ядра и распадом митохондрий.

#### **ПОВРЕЖДЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРОГРАММЫ И/ИЛИ МЕХАНИЗМОВ ЕЕ РЕАЛИЗАЦИИ**

Одним из существенных механизмов расстройства жизнедеятельности клетки является повреждение генетической программы и/или механизмов ее реализации. Основными процессами, ведущими к изменению генетической информации клетки, являются:

- изменение биохимической структуры генов (мутации);
- депрессия патогенных генов (например, онкогенов);
- подавление активности жизненно важных генов (например, программирующих синтез ферментов);
- внедрение в геном фрагмента чужеродной ДНК, кодирующей патогенные свойства (например, ДНК онкогенного вируса, аномального участка ДНК другой клетки).

Помимо изменений в генетической программе, важным механизмом расстройства жизнедеятельности клеток является нарушение реализации этой программы, главным образом, в процессе клеточного деления при митозе или мейозе.



К нарушениям митоза приводят:

- изменения в хромосомном аппарате (сопровождаются изменением структуры и числа хромосом);
- повреждение структур, обеспечивающих процесс митоза (формирование многополюсных или моноцентрических митозов, рассредоточение хромосом в метафазе);
- нарушение деления цитоплазмы и цитолеммы (цитотомии).

### **РАССТРОЙСТВО РЕГУЛЯЦИИ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ ПРОЦЕССОВ**

Важным механизмом повреждения клеток является расстройство регуляции внутриклеточных процессов. Нарушение восприятия клеткой сигналов может быть обусловлено как рецепторами, так и самими лигандами. В основе патологического реагирования клетки на сигнал может лежать:

- избыток или недостаток химического регуляторного сигнала;
- ошибочное восприятие одного сигнала вместо другого («мимикрия» сигнала);
- блокада рецептора.

Избыток сигнала заставляет клетку работать либо излишне интенсивно, либо значительно дольше, чем требуется организму, что в конечном счете приводит к патологическим последствиям (болезнь (синдром) Иценко–Кушинга, базедова болезнь). Так, повышенная продукция тироксина имеет следствием возрастание основного обмена, развитие отрицательного азотистого баланса, усиление катаболизма углеводов, мобилизацию жира из депо, освобождение воды из клетки и увеличение диуреза, повышение температуры тела и др. Избыток адреналина или ацетилхолина вызывает расстройство регуляции вегетативных функций.

Недостаток сигнальных биорегуляторов приводит к тому, что клетка не активируется, когда в организме имеется потребность в ее деятельности. Так, при дефиците инсулина нарушается поступление и утилизация глюкозы клетками на фоне повышенного его содержания в крови (инсулинзависимый сахарный диабет). Недостаток иммуноглобулинов сопровождается В-клеточными и смешанными иммунодефицитами.

В ряде случаев, даже при адекватной сигнализации, клетка не в состоянии ответить должным образом, если она «слепа и глуха» по отношению к данному сигналу. Именно такая ситуация создается при отсутствии или дефиците рецепторов, соответствующих какому-либо биорегулятору. Примером такой патологии может служить семейная гиперхолестеринемия, патогенез которой связан с дефицитом белка-рецептора, ответственного за распознавание клетками сосудистой стенки и некоторых других тканей и органов белкового компонента липопротеинов низкой и очень низкой плотности — апопротеина В, а также инсулинорезистивная форма сахарного диабета.

Особый интерес представляет «мимикрия» сигнальных лигандов. Рецептор, контролирующей включение тех или иных программ, стимулируется или блокируется сигналом, ошибочно принятым клеткой за гормональный или медиаторный стимул. Ситуации, связанные с «мимикрией» сигналов, как правило, вовлекают иммунную систему, что чаще всего приводит к выработке аутоантител, иммунологически копирующих те или иные гормоны или медиаторы и способных связываться с соответствующими рецепторами.

Десенситизация (или отсутствие чувствительности) клетки к сигналу может возникнуть при взаимодействии с нормальным рецептором лиганда-антагониста либо при прочной связи с ним адекватного рецептору лиганда.

Расстройство внутриклеточных механизмов регуляции функции клеток может быть результатом нарушений, развивающихся на одном или нескольких уровнях регуляторных механизмов:

- на уровне взаимодействия биологически активных веществ (гормонов, нейромедиаторов и др.) с рецепторами клетки;

- на уровне клеточных, так называемых вторичных посредников (мессенджеров), нервных влияний: циклических нуклеотидов — аденозинмонофосфата (цАМФ) и гуанозинмонофосфата (цГМФ), образующихся в ответ на действие первичных посредников — гормонов и нейромедиаторов. Примером может служить нарушение формирования мембранного потенциала в кардиомиоцитах при накоплении в них цАМФ, что является, в частности, одной из возможных причин развития сердечных аритмий;

- на уровне метаболических реакций, регулируемых циклическими нуклеотидами или другими внутриклеточными факторами. Так, нарушение процесса активации клеточных ферментов может существенно изменить интенсивность метаболических реакций и, как следствие, привести к расстройству жизнедеятельности клетки.

## **ОСНОВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОВРЕЖДЕНИЙ КЛЕТКИ**

### **Дистрофии**

Под дистрофиями (*dys* — нарушение, расстройство, *trophe* — питаю) понимают нарушения обмена веществ в клетках и тканях, сопровождающиеся расстройствами их функций, пластических проявлений, а также структурными изменениями, ведущими к нарушению их жизнедеятельности.

Основными механизмами дистрофий являются:

- ← синтез аномальных веществ в клетке, например белково-полисахаридного комплекса амилоида;

- избыточная трансформация одних соединений в другие, например жиров и углеводов в белки, углеводов в жиры;

– декомпозиция (фанероз), например, белково-липидных комплексов мембран;

– инфильтрация клеток и межклеточного вещества органическими и неорганическими соединениями, например холестерином и его эфирами стенок артерий при атеросклерозе.

К числу основных клеточных дистрофий относят белковые (диспротеинозы), жировые (липидозы), углеводные и минеральные.

### ДИСПЛАЗИИ

Дисплазии (dys — нарушение, расстройство, plaseo — образую) представляют собой нарушения процесса развития клеток, проявляющиеся стойким изменением их структуры и функции, что ведет к расстройству их жизнедеятельности.

Причиной дисплазии является повреждение генома клетки. Именно это обуславливает стойкие и, как правило, наследуемые от клетки к клетке изменения, в отличие от дистрофий, которые нередко носят временный, обратимый характер и могут устраниться после прекращения действия причинного фактора.

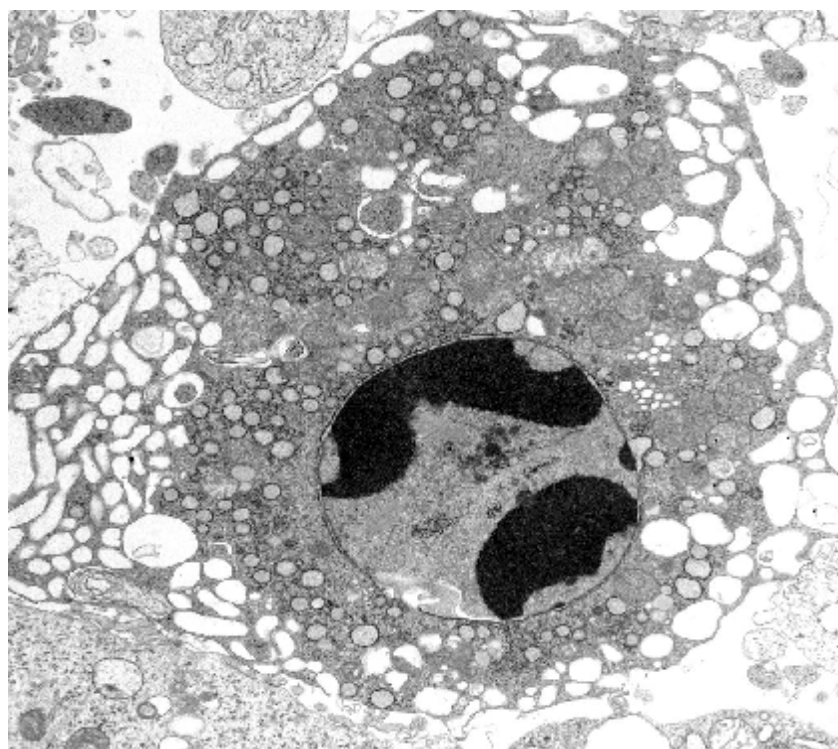
Основным механизмом дисплазий является расстройство процесса дифференцировки, который заключается в формировании структурной и функциональной специализации клетки. Структурными признаками дисплазий являются изменения величины и формы клеток, их ядер и других органелл, числа и строения хромосом. Как правило, клетки увеличиваются в размерах, имеют неправильную, необычную форму («клетки-монстры»), соотношение различных органелл в них диспропорционально. Нередко в таких клетках обнаруживаются различные включения, признаки дистрофических процессов. В качестве примеров дисплазий клеток можно назвать образование мегалобластов в костном мозге при пернициозной анемии, серповидных эритроцитов при патологии гемоглобина, крупных нейронов при поражении коры головного мозга (туберозный склероз). Клеточные дисплазии являются одним из проявлений морфологического атипизма опухолевых клеток.

**Изменение структуры и функций клеточных органелл при повреждении клетки.** Повреждение клетки характеризуется большим или меньшим нарушением структуры и функции всех ее компонентов. Однако при действии различных патогенных факторов могут преобладать признаки повреждения тех или иных органелл.

*Митохондрии.* При действии патогенных факторов отмечается изменение общего количества митохондрий (уменьшение их числа по отношению к общей массе клетки). Стереотипным для действия большинства повреждающих факторов изменением отдельных митохондрий является уменьшение или увеличение их размеров. Многие патогенные воздей-

ствия на клетку (гипоксия, эндо- и экзогенные токсические агенты, в том числе лекарственные препараты при их передозировке, ионизирующая радиация, изменение осмотического давления) сопровождаются набуханием митохондрий, что может привести к разрыву их мембраны, фрагментации и гомогенизации крист. Нарушение структуры митохондрий приводит к существенному подавлению процесса дыхания в них и образования АТФ, а также к дисбалансу ионов внутри клетки.

*Ядро.* Повреждение ядра сочетается с изменением его формы, конденсацией хроматина по периферии ядра (маргинация хроматина), нарушением двуконтурности или разрывами ядерной оболочки (рис. 1). Может отмечаться пикноз ядра, кариорексис и кариолизис.



*Рис. 1.* Фрагментация и маргинация хроматина на внутренней поверхности ядерной оболочки (Zhi-Jun Dai и др., 2012)

*Лизосомы.* При патогенных воздействиях высвобождение и активация ферментов лизосом может привести к аутолизу клетки. Выход лизосомальных гидролаз в цитоплазму может быть обусловлен механическими разрывами их мембраны или значительным повышением проницаемости последних. Это является следствием накопления в клетках ионов водорода (внутриклеточный ацидоз), продуктов СПОЛ, токсинов и других агентов.

*Рибосомы.* При действии повреждающих факторов наблюдается разрушение полисом, состоящих обычно из нескольких рибосом, уменьшение числа рибосом, отрыв органелл от внутриклеточных мембран, распад рибосом на отдельные субъединицы. Эти изменения сопровождаются снижением интенсивности процесса синтеза белка в клетке.

*Эндоплазматическая сеть.* При повреждении отмечается расширение канальцев сети, вплоть до образования крупных вакуолей и цистерн вследствие накопления в них жидкости, очаговая деструкция мембран канальцев сети, их фрагментации.

*Аппарат Гольджи.* Повреждение аппарата Гольджи сопровождается структурными изменениями, сходными с таковыми в эндоплазматической сети. При этом нарушается выведение из клетки продуктов жизнедеятельности, что обуславливает расстройство ее функции в целом.

*Цитоплазма* представляет собой жидкую, слабовязкую среду, в которой находятся органеллы и включения клетки. Действие на клетку повреждающих факторов может обуславливать уменьшение или увеличение содержания в цитоплазме жидкости, протеолиз или коагуляцию белка, образование включений, не встречающихся в норме. Изменение состояния цитоплазмы, в свою очередь, существенно влияет на процессы метаболизма, протекающие в ней, в связи с тем, что многие ферменты (например, энзимы гликолиза) находятся в клеточном матриксе и влияют на функцию органелл, на процессы восприятия регулирующих и других воздействий на клетку.

## НЕКРОЗ И АУТОЛИЗ

**Некроз** (некро — мертвый) — гибель клеток и тканей, сопровождающаяся необратимым прекращением их жизнедеятельности. Некроз нередко является завершающим этапом дистрофий, дисплазий, а также следствием прямого действия повреждающих факторов значительной силы. Некрозу предшествуют **паранекроз** (когда метаболические и структурные изменения еще обратимы) и **некробиоз (патобиоз)**. На этапе некробиоза патогенные изменения приобретают необратимый характер и приводят к некрозу. Основные звенья патогенеза некроза те же, что и при повреждении клеток, но в первом случае они максимально интенсифицированы и развиваются на фоне недостаточности адаптивных механизмов (защиты и регенерации поврежденных структур, компенсации нарушенных процессов в клетке).

Примерами патобиоза могут служить процессы омертвления тканей при нейротрофических расстройствах в результате денервации тканей, вследствие длительной венозной гиперемии или ишемии. Некробиотические процессы протекают и в норме, являясь завершающим этапом жизненного цикла многих клеток. Большинство погибших клеток подвергаются аутолизу, т. е. саморазрушению структур.

Основным механизмом **аутолиза** является гидролиз компонентов клеток и межклеточного вещества под влиянием ферментов лизосом (**лизис**). Этому способствует развитие ацидоза в поврежденных клетках.

В процессе лизиса поврежденных клеток могут принимать участие и другие клетки — фагоциты, а также микроорганизмы. В отличие от аутолитического механизма последний называют гетеролитическим. Таким образом, лизис некротизированных клеток (некролиз) может обеспечиваться ауто- и гетеролитическими процессами, в которых принимают участие ферменты и другие факторы как погибших, так и контактирующих с ними живых клеток.

### АПОПТОЗ И ЕГО ПРОЯВЛЕНИЯ

Другим вариантом гибели клеток является апоптоз. **Апоптоз** — форма гибели отдельных клеток, возникающая под действием вне- или внутриклеточных факторов, осуществляющаяся путем активации специализированных внутриклеточных процессов, регулируемых определенными генами.

Термин «апоптоз», предложенный в 1972 г. английскими учеными J. F. R. Kerr, A. H. Wyllie и A. R. Currie, состоит из двух греческих слов и означает в буквальном смысле «отделение лепестков от цветов», а применительно к клетке — особый тип смерти путем разделения ее на части (апоптозные тельца), которые впоследствии фагоцитируются соседними клетками разного типа.

Таким образом, апоптоз — запрограммированная гибель клетки. В этом его принципиальное отличие от некроза. Другое принципиальное отличие состоит в том, что программу апоптоза запускает информационный сигнал, тогда как некроз клетки развивается под влиянием повреждающего агента. В финале некроза происходит лизис клетки и освобождение ее содержимого в межклеточное пространство, а апоптоз завершается фагоцитозом фрагментов разрушенной клетки. Некроз всегда патология, тогда как апоптоз наблюдается в ходе многих естественных процессов, а также при адаптации клетки к повреждающим факторам. Апоптоз в отличие от некроза является энергозависимым и требует синтеза РНК и белков.

При апоптозе уплотняется цитоплазма клетки, конденсируется хроматин, ядро подвергается пикнозу с последующим кариорексисом. Фрагментации ядра предшествует межнуклеосомная упорядоченная деградация ядерной ДНК с образованием последовательно уменьшающихся фрагментов длиной до 180 пар оснований. Распад ДНК на отдельные нуклеосомные фрагменты с разрывами нуклеотидной цепочки приводит к появлению фрагментов ДНК разной длины. В конечной стадии апоптоза фрагментации подвергаются сами клетки с формированием так называемых апоптотических телец — окруженных мембраной фрагментов клеток, включающих остатки органелл, цитолеммы, цитоплазмы, хроматина. Клетки, вошедшие в апоптоз, и апоптозные тельца фагоцитируются мак-

рофагами и гранулоцитами; фагоцитоз при этом не сопровождается местным воспалением (рис. 2).

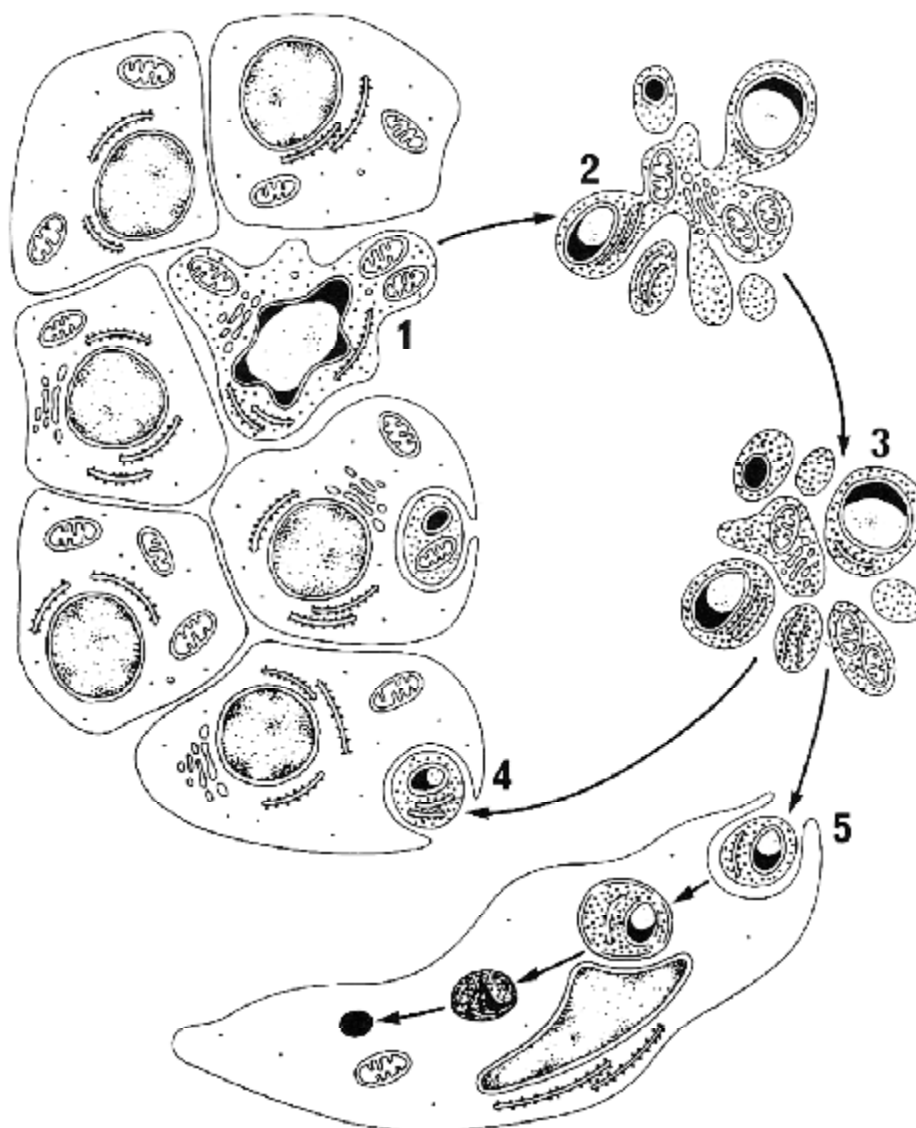


Рис. 2. Ультраструктурные изменения в клетке при апоптозе: 1 — конденсация цитоплазмы и фрагментация внутриядерной ДНК (показано черным цветом), что характерно на ранней стадии апоптоза для клетки, подвергающейся апоптозу в ткани; 2 — фрагментация ядра и клетки с образованием апоптотических телец, окруженных мембраной; 3 — захват апоптотических телец эпителиальными клетками (4) или мононуклеарными фагоцитами (5) (В. V. Harmon, D. J. Allan, 1996)

Апоптоз может проявляться в различных формах. Основные из них следующие:

1. *Запрограммированная гибель клеток* — естественный процесс массовой гибели клеток и элиминации целых клонов в ходе эмбрионального развития, гистогенеза и морфогенеза органов. В данном случае речь идет о гибели клеток, не достигших состояния терминальной дифферен-

цировки. Примером служит запрограммированная гибель нейробластов (от 25 до 75 %) на определенных этапах развития мозга.

2. *Гибель клеток, выполнивших свою функцию.* Наблюдается при удалении клонов иммунокомпетентных клеток при иммунном ответе. Эозинофилы погибают после дегрануляции. Клетки, выполнившие свою функцию, гибнут путем апоптоза. Механизм гибели клеток, достигших состояния терминальной дифференцировки и выполнивших свою функцию, изучен недостаточно, но ясно, что он генетически детерминирован. Так, экспрессия гена *fos* служит маркером терминальной дифференцировки и одновременно предшествует гибели клеток.

3. *Дегенерация.* При некоторых патологических состояниях наблюдают относительно избирательную гибель клеток, например в нервной системе при боковом амиотрофическом склерозе (болезнь Шарко) и болезни Альцгеймера.

4. *Ликвидации аутоагрессивных Т-клеток* в процессе развития тимуса или удаления лимфоцитов после реализации иммунного ответа; удаление клеток тканей, подвергшихся воздействию цитотоксических Т-лимфоцитов или естественных киллеров.

5. *Старение* (например, путем гормонозависимой инволюции клеток эндометрия и атрезии фолликулов яичников у женщин в менопаузе, ткани простаты и яичек у пожилых мужчин).

6. *Трансфекция* — внедрение в клетку нуклеиновой кислоты вируса (например, при вирусных гепатите, миокардите, энцефалите, СПИДе).

7. *Повреждение клетки* — воздействие на клетку агентов, повреждающих ее, но не приводящих к некрозу (например, высокая температура, радиация, цитостатики, гипоксия). Увеличение интенсивности этих воздействий приводит обычно к некрозу.

8. *Опухолевый рост* (апоптоз выявляется как при формировании опухолевого узла, так и при его деструкции).

**Механизм и стадии апоптоза.** При реализации апоптоза условно можно выделить четыре стадии:

- инициация;
- программирование;
- реализация программы;
- удаление погибшей клетки, ее фрагментирование.

**Стадия инициации.** На этой стадии информационные сигналы воспринимаются клеткой. Патогенный агент либо сам является сигналом, либо обуславливает генерацию сигнала в клетке и его проведение к внутриклеточным регуляторным структурам и молекулам.

Иницирующие апоптоз стимулы могут быть трансмембранными или внутриклеточными.



*Трансмембранные сигналы* подразделяют на отрицательные, положительные и смешанные.

К отрицательным сигналам относится отсутствие или прекращение воздействия на клетку факторов роста, цитокинов, регулирующих деление и созревание клетки, а также гормонов, контролирующих развитие клеток.

В норме действие названных выше групп биологически активных веществ на мембранные рецепторы обеспечивает подавление программы гибели клеток и нормальную их жизнедеятельность. Их отсутствие или снижение эффектов, напротив, «освобождает» программу апоптоза. Так, для нормальной жизнедеятельности ряда нейронов необходимо постоянное наличие нейротрофических факторов. Их устранение или снижение эффектов на нервные клетки может привести к включению программы смерти нейрона.

Положительные сигналы в итоге генерируют запуск программы апоптоза. Так, связывание фрагмента FasL с его мембранным рецептором CD95 (Fas) активирует программу смерти клетки.

Смешанные сигналы являются комбинацией воздействий сигналов первой и второй групп. Так, апоптозу подвергаются лимфоциты, стимулированные митогеном, но не контактировавшие с чужеродными антигенами. Погибают и те лимфоциты, на которые воздействовал антиген, но которые не получили других сигналов, например митогенного или от HLA.

*Внутриклеточными стимулами*, инициирующими апоптоз, являются: избыток  $H^+$ , свободные радикалы липидов и других веществ, повышенная температура, внутриклеточные вирусы и гормоны, реализующие свой эффект через ядерные рецепторы (например, глюкокортикоиды).

**Стадия программирования.** На этой стадии специализированные белки либо реализуют сигнал к апоптозу путем активации исполнительной программы (ее эффекторами являются цистеиновые протеазы — каспазы и эндонуклеазы), либо блокируют потенциально летальный сигнал.

Выделяют два (не исключаящих друг друга) варианта реализации стадии программирования:

1) прямая активация эффекторных каспаз и эндонуклеаз (минуя геном клетки);

2) опосредованная активация через геном передачи сигнала на эффекторные каспазы и эндонуклеазы.

Прямая передача сигнала осуществляется через адапторные белки, гранзимы и цитохром С.

*Адапторные белки.* В качестве адапторного белка выступает, например, каспаза-8. Так реализуют свое действие цитокины Т-лимфоцитов-киллеров в отношении чужеродных клеток, фактор некроза опухолей альфа и другие лиганды CD95.

*Цитохром С.* Выделяясь из митохондрий, цитохром С вместе с белком Араф-1 и каспазой-9 формирует комплекс активации (апоптосому) эффекторных каспаз. Каспаза-8 и каспаза-9 активируют эффекторные каспазы (например, каспазу-3), которые участвуют в протеолизе белков.

*Гранзимы.* Эти протеазы выделяют цитотоксические Т-лимфоциты. Они проникают в клетки-мишени через цитоплазматические поры, предварительно сформированные перфоринами. Гранзимы активируют аспаратспецифические цистеиновые протеазы клетки-мишени, подвергаясь апоптозу.

Прямая передача сигнала наблюдается обычно в безъядерных клетках, например эритроцитах.

Опосредованная передача сигнала подразумевает репрессию генов, кодирующих ингибиторы апоптоза, и активацию генов, кодирующих промоторы апоптоза.

Белки-ингибиторы апоптоза (например, продукты экспрессии антиапоптотных генов Bcl-2, Bcl-XL) блокируют его, в частности, путем уменьшения проницаемости мембран митохондрий, тем самым уменьшая вероятность выхода в цитозоль одного из пусковых факторов апоптоза — цитохрома С.

Белки-промоторы апоптоза (например, белки, синтез которых контролируется генами Bad, Bax, антионкогенами Rb или t53) активируют эффекторные каспазы и эндонуклеазы.

***Стадия реализации программы апоптоза*** (исполнительная, эффекторная) состоит собственно в гибели клетки, которая осуществляется посредством активации протеолитического и нуклеолитического каскадов.

Непосредственными исполнителями процесса «омертвления» клетки являются  $Ca^{2+}$ -,  $Mg^{2+}$ -зависимые эндонуклеазы (катализируют распад нуклеиновых кислот) и эффекторные каспазы (подвергают протеолитическому расщеплению различные белки, в том числе белки цитоскелета, ядра, регуляторные белки и ферменты).

В результате разрушения белков и хроматина в процессе апоптоза клетка подвергается деструкции. В ней формируются и от нее отпочковываются фрагменты, содержащие остатки органелл, цитоплазмы, хроматина и цитолеммы, — апоптотные тельца.

***Стадия удаления фрагментов погибших клеток.*** На поверхности апоптотных телец экспрессируются лиганды, с которыми взаимодействуют рецепторы фагоцитирующих клеток. Фагоциты быстро обнаруживают, поглощают и разрушают апоптотные тельца. Благодаря этому содержимое разрушенной клетки не попадает в межклеточное пространство и при апоптозе отсутствует воспалительная реакция. Этот признак отличает апоптоз от некроза, который сопровождается развитием перинекротического воспаления.

## СПЕЦИФИЧЕСКИЕ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ КЛЕТОК

Любое повреждение клетки вызывает в ней комплекс специфических и неспецифических изменений.

Под **специфическими** понимают изменения свойств клеток, характерные для данного фактора при действии его на различные клетки либо свойственные лишь данному виду клеток при воздействии на них повреждающих агентов различного характера. Так, действие на любую клетку механических факторов сопровождается нарушением целостности ее мембран. Под влиянием разобщителей процесса окисления и фосфорилирования снижается или блокируется сопряжение этих процессов. Высокая концентрация в крови одного из гормонов коры надпочечников — альдостерона — обуславливает накопление в различных клетках избытка ионов натрия. С другой стороны, действие повреждающих агентов на определенные виды клеток вызывает специфические для них изменения. Например, влияние различных патогенных факторов на мышечные клетки сопровождается развитием контрактуры миофибрилл, на нейроны — формированием так называемого потенциала повреждения, на эритроциты — гемолизом и выходом из них гемоглобина.

Повреждение всегда сопровождается комплексом и **неспецифических**, стереотипных изменений в клетках. Они наблюдаются в различных видах клеток при действии на них разнообразных агентов. К числу часто встречающихся неспецифических проявлений альтераций клеток относятся ацидоз, чрезмерная активация свободнорадикальных и перекисных реакций, денатурация молекул белка, повышение проницаемости клеточных мембран, повышение сорбционных свойств клеток.

Выявление комплекса специфических и неспецифических изменений в клетках органов и тканей дает возможность судить о характере и силе действия патогенного фактора, о степени повреждения, а также об эффективности применяемых с целью лечения медикаментозных и немедикаментозных средств.

## КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КОМПЕНСАЦИИ И АДАПТАЦИИ ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ

Действие на клетку патогенных факторов сопровождается активацией (или включением) различных реакций и процессов, направленных на устранение либо уменьшение степени повреждения и его последствий, а также обеспечивающих устойчивость клеток к повреждению. Комплекс этих реакций направлен на приспособление (адаптацию) клетки к изменившимся условиям ее жизнедеятельности, без которых полноценное

функционирование клеток невозможно. Однако адаптационные возможности в условиях действия чрезвычайного раздражителя оказываются несостоятельными, и возникает повреждение. К числу основных приспособительных механизмов в условиях повреждения относят реакции компенсации — восстановления и замещения утраченных или поврежденных структур и нарушенных функций, а также регуляторное снижение их функциональной активности. Весь комплекс таких реакций условно можно разделить на две группы: внутриклеточные и внеклеточные (межклеточные).

### **ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КОМПЕНСАЦИИ**

К внутриклеточным механизмам компенсации при повреждении клетки относятся:

- компенсация нарушений энергетического обеспечения клеток;
- защита мембран и ферментов клеток;
- уменьшение степени или устранение дисбаланса ионов и жидкости в клетках;
- устранение нарушений в генетической программе клеток;
- компенсация расстройств механизмов регуляции внутриклеточных процессов;
- снижение функциональной активности клеток;
- регенерация;
- гипертрофия;
- гиперплазия.

**Компенсация нарушений процесса энергетического обеспечения клеток.** Одним из способов компенсации нарушений энергетического обмена вследствие поражения митохондрий является интенсификация процесса гликолиза. Определенный вклад в компенсацию нарушений энергообеспечения внутриклеточных процессов при повреждении вносит активация ферментов транспорта и утилизация энергии АТФ (адениннуклеотидтрансферазы, креатинфосфокиназы, АТФ-аз), а также снижение функциональной активности клетки. Последнее способствует уменьшению расхода АТФ.

**Защита мембран и ферментов клеток.** Одним из механизмов защиты мембран и ферментов клеток является ограничение свободнорадикальных и перекисных реакций ферментами антиоксидантной защиты (супероксиддисмутазой, каталазой, глутатионпероксидазой).

Другим механизмом защиты мембран и энзимов от повреждающего действия, в частности ферментов лизосом, может быть активация буферных систем клетки. Это обуславливает уменьшение степени внутриклеточного ацидоза и, как следствие, избыточной гидролитической активности лизосомальных энзимов. Важную роль в защите мембран и ферментов

клеток от повреждения играют ферменты микросом, обеспечивающие физико-химическую трансформацию патогенных агентов путем их окисления, восстановления, деметилирования и т. д. Альтерация клеток может сопровождаться дерепрессией генов и, как следствие, активацией процессов синтеза компонентов мембран взамен поврежденных или утраченных.

**Компенсация дисбаланса ионов и жидкости.** Уменьшить или устранить дисбаланс содержания ионов в клетке можно путем активации механизмов энергетического обеспечения ионных насосов, а также защиты мембран и ферментов, принимающих участие в транспорте ионов. Определенную роль в снижении степени ионного дисбаланса играет действие буферных систем. Активация внутриклеточных буферных систем (карбонатной, фосфатной, белковой) может способствовать восстановлению оптимальных соотношений ионов  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$  и других путем уменьшения содержания в клетке ионов водорода. Снижение степени дисбаланса ионов, в свою очередь, может сопровождаться нормализацией содержания внутриклеточной жидкости.

**Устранение нарушений в генетической программе клеток и механизмах ее реализации.** Повреждения участка ДНК могут быть обнаружены и устранены с участием ферментов репаративного синтеза ДНК. Эти ферменты обнаруживают и удаляют измененный участок ДНК (эндонуклеазы и рестриктазы), синтезируют нормальный фрагмент нуклеиновой кислоты взамен удаленного (ДНК-полимеразы) и встраивают его на место удаленного (лигазы). Помимо этих сложных ферментных систем репарации ДНК в клетке имеются энзимы, устраняющие незначительные биохимические изменения в геноме. К их числу относятся деметилазы, удаляющие метильные группы и лигазы и устраняющие разрывы в цепях ДНК.

**Компенсация расстройств механизмов регуляции внутриклеточных процессов.** К такого рода реакциям относятся: изменение количества рецепторов гормонов, нейромедиаторов и других физиологически активных веществ на поверхности клетки, а также чувствительности рецепторов к этим веществам. Количество рецепторов может меняться благодаря тому, что их молекулы способны погружаться в мембрану или цитоплазму клетки и подниматься на ее поверхность. От числа и чувствительности рецепторов, воспринимающих регулирующие стимулы, в значительной мере зависит характер и выраженность ответа на них. Избыток или недостаток гормонов и нейромедиаторов или их эффектов может быть компенсирован также на уровне вторых посредников — циклических нуклеотидов. Известно, что соотношение цАМФ и цГМФ изменяется в результате действия не только внеклеточных регуляторных стимулов, но и внутриклеточных факторов, в частности фосфодиэстераз и ионов кальция. Нарушение реализации регулирующих влияний на клетку может компенсироваться и на уровне внутриклеточных метаболических процес-

сов, поскольку многие из них протекают на основе регуляции интенсивности обмена веществ количеством продукта ферментной реакции (принцип положительной или отрицательной обратной связи).

**Снижение функциональной активности клеток.** В результате снижения функциональной активности клеток уменьшается расходование энергии и субстратов, необходимых для осуществления функций и реализации пластических процессов. В результате этого степень и масштаб повреждения клеток при действии патогенного фактора существенно уменьшается, а после прекращения его действия отмечается более интенсивное и полное восстановление клеточных структур и их функций. К числу главных механизмов, обеспечивающих временное понижение функции клеток, можно отнести изменение содержания гормонов и медиаторов во внутренней среде организма, уменьшение эфферентной импульсации от нервных центров, снижение числа или чувствительности рецепторов на поверхности клетки, внутриклеточное регуляторное подавление метаболических реакций.

Приспособление клеток в условиях повреждения происходит не только на метаболическом и функциональном уровнях. Длительное повторное или значительное повреждение обуславливает существенные структурные перестройки в клетке, имеющие приспособительное значение. Они достигаются за счет процессов регенерации, гиперплазии, гипер- или гипотрофии.

**Регенерация** (regeneratio — возрождение, восстановление) означает восстановление числа клеток и/или их отдельных структурных элементов взамен погибших, поврежденных или закончивших свой жизненный цикл. Регенерация структур сопровождается восстановлением их функций. Выделяют так называемую клеточную и внутриклеточную (субклеточную) формы регенерации. Первая характеризуется гиперплазией — увеличением количества клеток путем митоза или амитоза. Внутриклеточная регенерация проявляется увеличением массы, объема оставшихся неповрежденных субклеточных структур и восстановлением органелл — митохондрий, ядра, эндоплазматической сети и других — вместо поврежденных или погибших.

**Гипертрофия** (hyper — чрезмерно, увеличение, trophe — питаю) представляет собой увеличение объема и массы структурных элементов, в частности клеток. Гипертрофия неповрежденных органелл клетки компенсирует нарушение или недостаточность функций ее поврежденных элементов.

**Гиперплазия** (hyper — чрезмерно, plaseo — образуя) характеризуется увеличением числа клеток или структурных элементов, в частности органелл в клетке. Нередко в одной и той же клетке наблюдаются признаки и гиперплазии, и гипертрофии. Оба процесса обеспечивают не только

компенсацию структурного дефекта, но и возможность повышенного функционирования клетки.

### **МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПРИСПОСОБЛЕНИЯ КЛЕТОК**

В пределах тканей и органов клетки не разобщены. Они взаимодействуют друг с другом путем обмена метаболитами, физиологически активными веществами, ионами. В свою очередь взаимодействие клеток тканей и органов в организме в целом обеспечивается функционированием систем лимфо- и кровообращения, эндокринными, нервными и иммунными влияниями.

Характерной чертой межклеточных (внеклеточных) механизмов адаптации и компенсации является то, что они реализуются в основном при участии клеток, которые не подвергались непосредственному действию патогенного фактора (например, гиперфункция кардиомиоцитов за пределами зоны некроза при инфаркте миокарда).

По уровню и масштабу такие реакции при повреждении клеток можно разделить на органно-тканевые, внутрисистемные, межсистемные.

Примером приспособительной реакции органно-тканевого уровня может служить активация функции неповрежденных клеток печени или почки при повреждении клеток части органа. Это снижает нагрузку на клетки, подвергшиеся патогенному воздействию, и способствует уменьшению степени их повреждения.

К числу внутрисистемных реакций относится расширение артериол при снижении работы сердца (например, при инфаркте миокарда), что обеспечивает работоспособность и предотвращает (или уменьшает степень) повреждение кардиомиоцитов.

Вовлечение в приспособительные реакции нескольких физиологических систем наблюдается, например, при общей гипоксии. При этом активируется работа систем дыхания, кровообращения, крови и тканевого метаболизма, что снижает недостаток кислорода и субстратов метаболизма в тканях, повышает их утилизацию и уменьшает благодаря этому степень повреждения их клеток. Активация дублирующих систем, проявляющаяся, например, при повреждении одной из почек, приводит не только к гиперфункции второй почки, но и к усиленному выведению продуктов азотистого обмена системой внешнего дыхания, системой пищеварения, сальными и потовыми железами.

Для реализации долговременных реакций компенсации имеют значение: активация функций vikарных органов (почки, легкие, надпочечники) и функции дублирующих систем органов; формирование коллатералей на основе предрасполагающих анастомозов и сосудистых реакций; особенности строения ЦНС (охранительное торможение).

Активация внутриклеточных и межклеточных механизмов приспособления при повреждении реализуется во многом за счет надежности работы и регулирующих систем (нервная и эндокринная). Механизмы адаптации предотвращают гибель клеток, обеспечивают выполнение ими функций и способствуют ликвидации последствий действия патогенного фактора. В этом случае говорят об обратимых изменениях в клетках. Если сила патогенного агента велика и/или защитно-приспособительные реакции недостаточны, развивается необратимое повреждение клеток и они погибают.

## **ОБЩИЕ РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА НА ПОВРЕЖДЕНИЕ**

Повреждение, вызываемое различными болезнетворными факторами, кроме местных изменений, одновременно приводит к развитию общих, в первую очередь, срочных реакций организма, которые направлены на поддержание гомеостаза в новых условиях существования и имеют различную степень выраженности и разное проявление. К этим реакциям относятся такие защитно-приспособительные реакции организма, как викарная компенсация, активация дублирующих органов и систем, формирование коллатералей на основе предсуществующих анастомозов, а также реакции острой фазы, шок, кома, коллапс и др.

Действие чрезвычайных раздражителей на организм приводит к активации целого ряда неспецифических реакций защитно-приспособительного характера, активации системы «гипофиз – щитовидная железа» и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, которые обеспечивают готовность организма к бегству, бою, преодолению трудностей, его устойчивость к повреждающему фактору. Эти изменения описаны как стресс-реакция, или стресс. Стресс — общеадаптационный синдром, направленный на сохранение возможностей организма для выживания в неблагоприятных для существования условиях, которые ранее были несовместимы с нормальной жизнедеятельностью. Однако если сила действующего раздражителя является чрезвычайно высокой и нарастает за короткий промежуток времени, то адаптационные возможности организма становятся несостоятельными и происходит повреждение. На возникающий дефект метаболизма, структуры и функции, т. е. на повреждение, формируется реакция, направленная на восстановление, возмещение утраченных или погибших функциональных единиц.

Так, повреждение части органа, его долей сопровождается повышением активности неповрежденных частей или долей органа (например, печень), т. е. заместительной компенсацией, а повреждение парных органов (почки, надпочечники, яичники и др.) — викарной компенсацией, когда неповрежденный орган берет на себя функцию поврежденного.



Формирование коллатералей, в частности «*carut medusae*» при циррозе печени, как одного из симптомов при портальной гипертензии, на основе предсуществующих portoкавальных анастомозов, также направлено на поддержание гомеостаза, процессов жизнедеятельности в условиях такой патологии печени.

Повреждение, вызванное действием различных патогенных факторов и приводящее к той или иной степени выраженности нарушений гомеостаза, вызывает наряду с местными ряд общих системных реакций, обусловленных вовлечением важнейших регуляторных и защитно-приспособительных систем организма. Взаимодействие нервной, иммунной и эндокринной систем при повреждении в его остром периоде на новом уровне сопровождается развитием разной степени выраженности и имеющих разное проявление симптомов, совокупность которых получила название «ответ острой фазы».

Важнейшие проявления ответа острой фазы, связанные с активацией нервной, эндокринной, иммунной и кроветворной систем, следующие: лихорадка, сонливость, потеря аппетита (анорексия), безразличие к окружающему, боли в мышцах (миалгия), в суставах (артралгия). В крови регистрируют появление специфических белков острой фазы. У человека к основным таким белкам относят: С-реактивный белок,  $\alpha 1$ -антихимотрипсин,  $\alpha 2$ -макроглобулин, гаптоглобулин, антитромбин III, амилоид А и Р. Уровень белков ответа острой фазы в крови определяется, прежде всего, синтезом и секрецией их клетками печени. Важнейшая роль в регуляции этих процессов принадлежит ИЛ-6, в меньшей степени — ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ . Повышение концентрации белков острой фазы в циркулирующей крови представляет собой маркер острого воспаления. При этом наблюдается ряд изменений лабораторных показателей: увеличение СОЭ, часто лейкоцитоз, понижение альбумин-глобулинового коэффициента. Из нейтрофилов поступает лактоферрин. Вне острой фазы некоторые белки, такие как С-реактивный белок и  $\alpha 2$ -макроглобулин, практически отсутствуют в крови, в то время как другие присутствуют в небольших концентрациях и в норме. Параллельно уменьшается образование альбумина и трансферрина. Увеличивается СОЭ и повышаются агрегационные свойства форменных элементов крови. Одновременно происходит активация клеток иммунной системы, увеличение секреции адренокортикотропного гормона, инсулина, вазопрессина. Отмечается отрицательный азотистый баланс, снижение содержания в сыворотке железа (гипосидеремия) и цинка, увеличение содержания в ней меди.

**Экстремальными состояниями** (лат. *extremalis* — чрезмерный, чрезвычайный, крайний, предельный) принято называть тяжелые состояния организма, которые возникают при воздействии на него особо патогенных внешних факторов или при неблагоприятном развитии имеющих-

ся заболеваний, вызывающих грубые нарушения метаболизма и жизненно важных функций, представляют угрозу для жизни и требуют срочного активного терапевтического вмешательства. Самостоятельный выход организма из такого состояния, как правило, невозможен. Экстремальные состояния наиболее часто проявляются в виде шока, коллапса, комы (см. главу «Экстремальные состояния» учебного пособия «Общая патофизиология» авт. Ф. И. Висмонт, Е. В. Леонова, А. В. Чантурия, 2011).

**Шок** (англ. *shock* — удар, потрясение) — крайне тяжелое состояние организма, остро возникающее вследствие общей рефлекторной реакции на действие чрезвычайного раздражителя, характеризующееся резким уменьшением капиллярного кровотока в различных органах и угнетением всех жизненных функций в результате расстройств их нервно-гуморальной регуляции.

Шок может возникнуть под действием самых разнообразных по своей природе и характеру раздражителей, но отличающихся необычайной, чрезмерной силой.

Всевозможные неблагоприятные воздействия на организм, предшествующие шокогенному раздражителю, действующие вместе с ним или после него, облегчают возникновение шока и утяжеляют его течение. К числу таких дополнительных, сопутствующих факторов относятся кровопотеря, перегревание или переохлаждение организма, длительная гиподинамия, голодание, переутомление, нервное перенапряжение, психическая травма и даже такие, казалось бы, индифферентные раздражители, как яркий свет, громкий разговор и т. п. Способствуют развитию шока и неблагоприятные метеорологические условия: резкие перепады атмосферного давления, температуры, магнитные бури. Развитие шока и его последующее течение зависит от реактивности организма. Течение шока бывает более благоприятным у детей и особенно неблагоприятным у лиц старческого возраста.

Критерием для выделения видов шоковых состояний служит, главным образом, их причинный фактор. Таким образом, выделяют следующие виды шока: травматический, ожоговый, анафилактический, гемотрансфузионный, геморрагический, кардиогенный, токсикосептический, электрический, лучевой, психогенный и др. Близок к шоку краш-синдром (синдром раздавливания). Патогенез каждого вида шока имеет свои особенности, свои ведущие звенья, однако в конечном счете все разновидности шока развиваются по одним и тем же общим закономерностям.

Вне зависимости от причины и особенностей развивающегося повреждения основными патогенетическими звеньями шока являются интоксикация, гиповолемия, обильная болевая афферентация, снижение насосной функции сердца, ведущие в конечном счете к тяжелой недостаточности нутритивной функции системы микроциркуляции.

В патогенезе всех видов шока имеет значение последовательное включение двух типов компенсаторно-приспособительных механизмов. Это активация симпатoadреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем, которая во многом обуславливает первую стадию — *стадию компенсации*. В результате такой активации возникает вазоконстрикция на периферии и резко ограничивается кровоток в периферических органах и тканях (кожа, подкожная клетчатка, органы брюшной полости). Вследствие того, что альфа-адренорецепторный компонент наиболее выражен в сосудистом русле на периферии, а не в коронарных и мозговых сосудах, происходит так называемая централизация кровообращения, т. е. сохранение кровотока в жизненно важных органах — сердце и мозге, и поддерживается давление в крупных артериальных сосудах. Однако ишемия и развивающаяся гипоксия органов и тканей в результате резкого снижения кровотока в сосудах на периферии способствует активации протеолитических систем, дегрануляции тучных клеток, избыточному образованию вазоактивных аминов, пептидов и других биологически активных веществ и, в конечном счете, усугублению вазодилатации, повышению проницаемости сосудов, выходу жидкости из сосудов в ткани, нарушению микроциркуляции в тканях, уменьшению венозного возврата и сердечного выброса, снижению артериального давления. При дальнейшем снижении артериального давления начинает уменьшаться коронарный и мозговой кровоток, наступает ишемия тканей ЦНС, снижается активность центральных отделов симпатической нервной системы, что способствует дальнейшему падению артериального давления, усугублению ишемии на периферии, в миокарде и в ЦНС. Включаются механизмы повреждения по принципу порочного круга.

Наступает *стадия декомпенсации*. Образование в условиях ишемии, гипоксии веществ с вазодилататорными свойствами, истощение запасов катехоламинов в нервных окончаниях способствует не только дальнейшему уменьшению венозного возврата крови к сердцу, падению минутного объема кровотока, но и увеличению сосудистой проницаемости, развитию сладж-феномена, ДВС-синдрома, повреждению клеток, органов, тканей и особенно чувствительных к гипоксии и действию токсических факторов шоковых органов (легкие, почки, печень), к возникновению синдромов острого респираторного дистресса, ранее известного как «шоковое легкое», «шоковая почка» и «шоковая печень». Степень активации симпатoadреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем, а также характер, количество и соотношение образующихся биологически активных веществ при различных видах шока различны, это отражается на скорости развития и выраженности микроциркуляторных нарушений в разных органах и во многом определяет особенности и тяжесть шока. Для оценки тяжести шока, наряду с его этиопатогенетическими характеристи-

ками, имеет значение его динамика и выраженность нарушений процессов жизнедеятельности. Динамика шока — его фазное развитие — определяется степенью нарушений важнейших функций организма. В итоге течение шока в стадии декомпенсации может завершиться переходом в терминальное состояние.

С общебиологической точки зрения необходимо отметить, что в процессе эволюции шок сформировался как ответ организма на агрессию, повреждение, который можно отнести к категории пассивной защиты, направленной на сохранение жизни в условиях повреждения, воздействия экстремальных факторов. Так, Н. Н. Бурденко рассматривал шок не как этап умирания, а как реакцию организма, способного выжить. У высших животных и человека основными являются активные формы защиты, позволяющие избежать действия неблагоприятных, повреждающих факторов окружающей среды. При несостоятельности данных форм защиты возникает совокупность пассивно-оборонительных реакций, обеспечивающих до определенных пределов сохранение жизни индивида, — шок. Суть шока заключается в торможении большинства функций, уменьшении энергетических затрат, т. е. предельно экономном использовании сохранившихся резервов организма.

**Коллапс** (лат. *collaps* — крах, падение) — патологический процесс, клиническая картина позднего этапа которого очень сходна с картиной глубокого шока. Это острая сердечно-сосудистая недостаточность, обусловленная падением тонуса артериол и вен и резким снижением артериального и венозного давления, уменьшением массы циркулирующей крови. Человек при этом теряет сознание. Нарушения в ЦНС развиваются в отличие от шока вторично, вследствие сосудисто-сердечной недостаточности.

По этиологическому признаку различают следующие виды коллапса:

- инфекционный (в результате интоксикации организма бактериальными токсинами при тяжело протекающих острых инфекционных заболеваниях);
- гипоксемический (у людей, попадающих в условия низкого атмосферного давления (при подъеме на воздушном шаре, в барокамере, при разгерметизации на большой высоте кабины самолета и т. п.) или вынужденных дышать воздухом с низким содержанием кислорода (на затонувшей подводной лодке, в завалах каменноугольных шахт и т. п.));
- геморрагический (в результате острой массивной кровопотери);
- панкреатический (в результате тяжелой травмы, сопровождающейся кровоизлиянием в ткань поджелудочной железы и поступлением в кровь панкреатического сока с активными протеолитическими ферментами);
- ортостатический (при быстрой смене положения тела из горизонтального в вертикальное у больных, длительно выдерживающих постельный режим; недостаточность венозного тонуса у таких пациентов ведет к

перераспределению крови с увеличением общего объема венозного русла и резким снижением притока крови к сердцу);

- гипертермический и др.

Ведущими патогенетическими факторами коллапса являются:

- резкое уменьшение объема циркулирующей крови: абсолютное (при острой массивной кровопотере, значительном обезвоживании организма в случае профузных поносов, неукротимой рвоты, массивной полиурии) или относительное (вследствие избыточного депонирования крови при выраженном снижении тонуса мелких сосудов, сердечной недостаточности правожелудочкового типа, сопровождающейся застоем крови в венах большого круга кровообращения);

- первичное значительное уменьшение сердечного выброса, обусловленное ослаблением сократительной функции сердца или нарушением венозного возврата к сердцу (при инфаркте миокарда, тампонаде сердца, тяжелых токсических поражениях миокарда, некоторых видах аритмии, таких как, например, пароксизмальная тахикардия);

- первичное падение общего периферического сопротивления в результате воздействий, снижающих нейрогенный и миогенный компоненты тонуса резистивных и емкостных сосудов.

**Кома** (греч. кома — сон, дремота) — состояние, характеризующееся потерей сознания в связи с нарушением функции коры больших полушарий головного мозга и расстройством рефлекторной деятельности жизненно важных функций организма (кровообращения, дыхания, метаболизма). Отличительной особенностью любой комы является полная и стойкая утрата сознания. Наиболее часто встречаются следующие виды комы:

- эндокринологические;
- нейрогенные;
- печеночная;
- уремическая.

**Эндокринологические комы** возникают при гипо- или гиперфункции некоторых желез внутренней секреции (диабетическая, гипо- и гипергликемические, гипотиреоидная, тиреотоксическая и др.).

В частности, *диабетическая* (у диабетика в случае перерыва во введении инсулина или грубых нарушений пищевого режима) развивается медленно в течение дней и недель. Первые симптомы включают общее недомогание, жажду, потерю аппетита, головную боль, запоры или поносы, тошноту, сонливость, депрессию, тахикардию, низкое артериальное давление, дыхание Куссмауля, запах ацетона в выдыхаемом воздухе.

*Гипогликемическая кома* (при передозировке инсулина или недостаточном перекрытии его углеводами пищи) сопровождается внезапным ощущением голода, чувством страха, сердцебиением, обильным потоотделением, дрожью, иногда судорогами, психическими реакциями, бредом

и др. После внутривенного введения глюкозы состояние быстро нормализуется. Главный патогенетический фактор — субстратное (дефицит глюкозы) голодание мозга и связанная с этим его энергетическая и кислородная недостаточность.

**Нейрогенные комы** возникают при остром расстройстве мозгового кровообращения, причиной которого чаще всего являются ишемический и геморрагический инсульт, черепно-мозговая травма, эпилепсия, опухоли головного мозга и его оболочек.

**Печеночная кома** — крайнее, наиболее тяжелое проявление функциональной печеночной недостаточности. Облегчают диагностику такие предшествующие симптомы, как желтуха, повышенная кровоточивость (кровоподтеки, носовые, геморроидальные, пищеводные кровотечения), боли в области печени, биохимические анализы, свидетельствующие о нарушении ее функции, «печеночный» запах изо рта, признаки коллатерального портокавального кровообращения. Ведущим звеном в механизме развития является отравление организма аммиачными соединениями в результате нарушения мочевинообразовательной функции печени и/или поступления их в кровоток с портальной кровью. Определенный вклад вносит нарастающая гипогликемия, холацидемия, ацидоз и другое, что связано с нарушением участия печени в углеводном обмене, поддержании постоянства КОС и т. д.

**Уремическая кома** возникает при почечной недостаточности как следствие высокой азотемии. Характерные признаки следующие: светлая моча с низким удельным весом, высокий уровень мочевины и азотистых оснований крови, тяжелые проявления интоксикации организма, запах мочевины изо рта и др.

В числе других форм комы следует назвать **аноксическую** (при удушье, утоплении, тяжелой хронической сердечно-легочной недостаточности), **кому, связанную с экзогенной интоксикацией организма** (отравление этиловым и особенно метиловым спиртом и другими промышленными ядами, фосфорорганическими соединениями, грибами, лекарственными препаратами) и др. (см. лекции доцента каф. патологической физиологии БГМУ Н. А. Степановой).

В механизме формирования комы решающую роль играет сильное токсическое воздействие на клетки ЦНС и, прежде всего, коры больших полушарий мозга ряда факторов:

- аммиачных соединений, производных фенола и других веществ, необезвреживаемых печенью вследствие значительного нарушения ее антитоксической функции при диффузных поражениях органа или их избыточного поступления в печень (при почечной недостаточности);
- кетоновых тел, осмолярных нарушений крови при тяжелых формах сахарного диабета;

– избытка тиреоидных гормонов при тяжелых формах базедовой болезни.

При развитии комы важное значение имеет также резко выраженная гипогликемия при передозировке инсулина больному сахарным диабетом и т. п.

В патогенезе любой комы, от какой бы причины она ни развивалась, существенное значение имеют резкое кислородное голодание, ацидоз, электролитный дисбаланс, расстройство мозгового кровообращения, ликвородинамические изменения. Под влиянием действия перечисленных патогенетических факторов нарушается клеточное дыхание и обмен энергии в коре и подкорковых образованиях мозга, развивается запредельное торможение. Особую роль в развитии комы играет дисфункция ретикулярной формации с прекращением активирующего влияния на кору головного мозга и угнетением функции подкорковых образований и центров вегетативной нервной системы. Вот почему ведущим проявлением комы является помрачение, а при глубокой коме наблюдается потеря сознания, постепенное угасание рефлексов, полная прострация, расслабление скелетной мускулатуры, непроизвольное мочеиспускание и дефекация. Нарушения мозгового кровообращения и ликворообращения ведут к отеку, а если процесс длится долго — набуханию мозга. Чем глубже кома, тем серьезнее нарушения соматических функций: дыхания, кровообращения, обменных процессов. При несвоевременном оказании лечебной помощи в случае глубокой комы процесс может закончиться смертью больного. Прогноз всегда определяется характером основного заболевания, глубиной комы и ее продолжительностью.

Коматозные состояния у человека характеризуются, прежде всего, нарушением сознания. Степень его нарушений нередко играет определяющую роль в исходе многих заболеваний и патологических процессов. Поэтому определение состояния сознания — один из основных моментов при обследовании больного, особенно в экстренных ситуациях.

От экстремальных необходимо отличать терминальные состояния, которые представляют собой конечные этапы жизни организма, пограничное состояние между жизнью и смертью. К терминальным состояниям относят все стадии умирания: предагонию, агонию, клиническую смерть.

Терминальные состояния обычно являются следствием неблагоприятного течения экстремальных. Если при терминальном состоянии не проводятся интенсивные врачебные мероприятия или они неэффективны, то наступает клиническая и затем биологическая смерть.

Экстремальные и терминальные состояния имеют ряд общих признаков: сходные причины, ключевые звенья патогенеза; данные состояния занимают пограничное положение между жизнью и смертью, чреватые гибелью организма, требуют неотложной врачебной помощи.

## ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

### СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

1. У больной Н. 43 лет при обследовании выявлены: повышенный аппетит, ожирение, сильно выраженная слабость, профузный пот, бледность, дрожь, тахикардия, в анамнезе приступы гипокликемии (2,4 ммоль/л). Отмечается повышенная раздражительность, имеют место вспышки немотивированного гнева. При ультразвуковом исследовании выявлена опухоль поджелудочной железы.

1. Какие клетки поджелудочной железы, на ваш взгляд, вовлечены в формирование указанной патологии у данной больной?

2. Какой вид чрезмерного тканевого роста лежит в основе данной патологии?

3. Какие исследования желателно провести?

2. Верно ли приведены механизмы и последовательность процессов при развитии гипоксической гибели клетки при ишемии: ишемия → повышение синтеза макроэргов → активация ионных насосов → вход в клетку ионов калия и выход из клетки натрия, кальция и воды → внутриклеточный алкалоз, дегидратация + снижение концентрации кальция в клетке → торможение активности липаз, фосфолипаз и процессов СПОЛ → повреждение мембран и ферментных систем → гибель клетки?

Приведите свою версию.

3. В организме животного, подвергнутого действию высоких доз ионизирующего излучения, имеет место повреждение клеток.

1. Какие из нижеперечисленных факторов будут способствовать развитию повреждения, вызванного ионизирующим излучением, а какие тормозить его? Почему?

Оубаин — ингибитор  $\text{Na}^+$ -,  $\text{K}^+$ -АТФ-азы; ионол — антиоксидант; верапамил — блокатор кальциевых каналов; этилмеркурхлорид — ингибитор SH-группы ферментов; актиномицин D — блокатор процессов белкового синтеза, подавляющий рост и дифференцировку клеток.

4. Можно ли установить тип пораженных клеток на основании следующих биохимических показателей: концентрация калия в плазме крови — 5,5 ммоль/л, активность в ней АсАТ — 1,7, АлАТ — 1,2, в моче обнаружен миоглобин?

### Ответы на ситуационные задачи

1. У больной, по всей видимости, можно заподозрить наличие опухоли поджелудочной железы — инсулому, которая вырабатывает за счет  $\beta$ -клеток островков Лангерганса повышенное количество инсулина.



В основе формирования данной патологии опухолевого роста лежит канцерогенез, который реализуется на уровне повреждения генетической информации и механизмов ее реализации, а также расстройства регуляции внутриклеточных процессов, проявляющихся в гиперпродукции инсулина опухолевыми клетками.

Инструментальные методы обследования, используемые для диагностики органов панкреатодуоденальной зоны, в том числе и опухолей поджелудочной железы, подразделяют на неинвазивные (рентгенологическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки, УЗИ поджелудочной железы, магнитно-резонансная и компьютерная томография) и инвазивные (эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, селективная артериография, чреспеченочная портография, чрескожная чреспеченочная холангиография и лапароскопия).

2. Ишемия → *снижение* синтеза макроэргов → *инактивация* ионных насосов → вход в клетку ионов *натрия, кальция и воды* и выход из клетки ионов *калия* → внутриклеточный *ацидоз, гипергидратация* + *повышение* концентрации кальция в клетке → *повышение* активности липаз, фосфолипаз и процессов СПОЛ → повреждение мембран и ферментных систем → гибель клетки.

3. *Оубаин* — сердечный гликозид — повышает силу сердечных сокращений, урежает ЧСС, замедляет проводимость; при сердечной недостаточности увеличивает ударный и минутный объем сердца, способствует уменьшению венозного давления и отеков, повышению диуреза. При действии на организм ионизирующего излучения он может способствовать снижению функциональной активности клеток миокарда, что обеспечивает уменьшение расходов субстратов и энергии, так же, как и *верапамил*, который снижает нагрузку на клетку со стороны  $Ca^{2+}$ , патогенное действие которого описано в главе «Общие механизмы повреждения клеток».

*Ионол* — антиоксидант — обладает способностью нейтрализовывать свободные радикалы и прерывать цепные реакции с участием свободных радикалов, защищает липиды клеточной мембраны от перекисного окисления и тем самым тормозит повреждение клеток.

*Этилртутихлорид* является сильным ядом, который ингибирует SH-группы ферментов, тем самым усугубляя развитие повреждения клеток.

*Актиномицин D* (Actinomycin D) — цитотоксический лекарственный препарат, который как ингибитор белкового синтеза будет подавлять рост и дифференцировку клеток и способствовать повреждению костного мозга у человека при воздействии ионизирующего излучения.

4. *Наибольшая активность АсАТ* отмечается в миокарде, печени, скелетной мускулатуре, почках. Активность АсАТ в сыворотке крови повышается при поражении органов и тканей, богатых данным ферментом.

Увеличение активности АсАТ в плазме указывает, скорее, на повреждение клеток, а не на нарушения функции органа. Наиболее выраженное повышение активности АсАТ имеет место при поражении сердечной мышцы. При инфаркте миокарда активность АсАТ в сыворотке может увеличиваться в 2–20 раз. Прогрессирующее повышение активности может свидетельствовать как о расширении очага инфаркта, так и о вовлечении в процесс других органов и тканей, например печени. Активность фермента повышается также при остром гепатите и других тяжелых поражениях гепатоцитов. Одновременное определение активности двух аминотрансфераз (АлАТ и АсАТ) является ценным диагностическим тестом. В норме соотношение активностей АсАТ/АлАТ (*коэффициент де Ритуса*) равно  $1,33 \pm 0,42$ . При патологии печени это соотношение снижается, а при сердечной патологии — резко повышается.

В норме миоглобин в моче не обнаруживается. Миоглобинурия свидетельствует о распаде мышечной ткани. Существуют некоторые заболевания и патологические процессы, сопровождающиеся миоглобинурией: травматическая миоглобинурия (синдром длительного сдавления, тупая травма мышц, тяжелые физические нагрузки, глубокие ожоги, электротравма), нетравматическая миоглобинурия (*инфаркт миокарда*, гнойное расплавление мышечной ткани при инфекционных процессах, отравление угарным газом (окисью углерода), прогрессирующие миопатии).

Гиперкалиемия является следствием повреждения клеток и выходом из них  $K^+$ .

Таким образом, из анализа приведенных в задаче биохимических показателей крови и мочи можно заключить, что наиболее вероятными клетками, которые подверглись повреждению, являются типичные кардиомиоциты.

## ТЕСТЫ

### **1. Недостаточность цитохрома С является причиной нарушения:**

- а) генетического аппарата клетки;
- б) реализации генетической программы клетки;
- в) образования АТФ;
- г) транспорта АТФ;
- д) использования АТФ.

### **2. Причинами дефицита образования АТФ может быть недостаток:**

- а) кислорода;
- б) креатина;
- в) глюкозы;
- г) белка G;
- д) С-реактивного белка.

**3. Повреждение митохондрий является причиной, главным образом, нарушения:**

- а) процессов энергообразования;
- б) механизмов реализации генетической программы клетки;
- в) транскрипции;
- г) трансляции;
- д) ионного равновесия.

**4. Причиной дисбаланса воды и ионов в клетке является повреждение:**

- а) ядра;
- б) рибосом;
- в) пероксисом;
- г) клеточной мембраны;
- д) гладкого эндоплазматического ретикулума.

**5. Причиной нарушения рецепции является повреждение:**

- а) митохондрий;
- б) лизосом;
- в) пероксисом;
- г) клеточной мембраны;
- д) гладкого эндоплазматического ретикулума.

**6. Повреждение гладкого эндоплазматического ретикулума является причиной:**

- а) снижения синтеза белков;
- б) нарушения водного баланса клетки;
- в) снижения синтеза углеводов;
- г) нарушения транспорта АТФ;
- д) нарушения генетического аппарата клетки.

**7. Последствиями повреждения аппарата Гольджи является нарушение:**

- а) синтетических процессов;
- б) транспорта веществ;
- в) процессов детоксикации;
- г) образования АТФ;
- д) репликации.

**8. Снижение каталазной активности отмечается при повреждении:**

- а) ядра;
- б) лизосом;
- в) пероксисом;
- г) клеточной мембраны;
- д) гладкого эндоплазматического ретикулума.

**9. Инсулиннезависимый сахарный диабет является проявлением нарушений:**

- а) процессов клеточной сигнализации;
- б) образования инсулина;
- в) распределения воды и ионов в клетке;
- г) рецепторного аппарата клетки;
- д) энергообеспечения клетки.

**10. Нарушение реализации пострецепторных механизмов связано с дисбалансом:**

- а) ионов кальция;
- б) диацилглицерола;
- в) интерферона;
- г) эпидермального фактора роста;
- д) фактора роста нервов.

**11. Основными эффекторными молекулами в реализации апоптоза являются:**

- а) цитохром С;
- б) трансаминазы;
- в) каспазы;
- г) эндонуклеазы;
- д) гистамин.

**12. Патология клетки может возникать вследствие изменения ее генетической программы:**

- а) при экспрессии патологических генов;
- б) репрессии нормальных генов;
- в) транслокации генов;
- г) изменении структуры генов;
- д) экспрессии генов главного комплекса гистосовместимости.

**13. Дисбаланс ионов и жидкости в клетке при ее ишемическом повреждении проявляется:**

- а) накоплением  $K^+$ ;
- б) накоплением  $Na^+$ ;
- в) снижением содержания  $Cl^-$ ;
- г) накоплением  $PO_4^-$ ;
- д) гипергидратацией.

**14. Одним из последствий повреждения клетки является расстройство регуляции внутриклеточных процессов в результате нарушения:**

- а) взаимодействия биологически активных веществ с рецепторами клеток;
- б) эффектов вторых посредников, образующихся в ответ на действие гормонов и нейромедиаторов;
- в) метаболических процессов, регулируемых циклическими нуклеотидами;
- г) активности клеточных ферментов;
- д) перmissивного действия гормонов.

**15. Основными факторами повреждения клеточных мембран являются:**

- а) интенсификация свободнорадикальных и липопероксидных реакций;
- б) выход в цитозоль лизосомных гидролаз и их активация;
- в) активация мембранных и внутриклеточных фосфолипаз;
- г) активация транспорта глюкозы в клетку;
- д) осмотическая гипергидратация клетки и субклеточных структур.

**16. Апоптоз отличается от некроза тем, что он:**

- а) обеспечивает удаление «лишних» клеток в физиологических условиях;
- б) инициирует воспаление;
- в) реализуется с участием лизосомальных ферментов;
- г) реализуется с участием каспаз цитозоля;
- д) генетически запрограммирован;
- е) может возникать при дефиците гормональных факторов.

**17. От патогенного действия свободных радикалов клетку защищают:**

- а) токоферолы;
- б) двухвалентные ионы железа;
- в) супероксид дисмутаза;
- г) пероксидазы;
- д) глюкуронидаза;
- е) витамин А.

**18. Чрезмерная активация свободнорадикальных и перекисных реакций вызывает:**

- а) конформационные изменения липопротеидных комплексов мембран клетки;
- б) инактивацию сульфгидрильных групп белков;
- в) активацию фосфолипаз;
- г) подавление процессов окислительного фосфорилирования;
- д) активацию функции мембраносвязанных рецепторов.

**19. Неспецифическими проявлениями повреждения клетки являются:**

- а) усиление перекисного окисления липидов;
- б) ацидоз;
- в) набухание клетки;
- г) накопление плазменных белков в клетке;
- д) гемолиз.

**20. Клеточными органеллами, которые, как правило, в первую очередь и в наибольшей мере реагируют на повреждение, являются:**

- а) эндоплазматический ретикулум;
- б) рибосомы;
- в) лизосомы;
- г) комплекс Гольджи;
- д) митохондрии.

**21. Причинами гипергидратации клетки при ее повреждении являются:**

- а) увеличение активности  $\text{Na}^+$ -,  $\text{K}^+$ -АТФ-азы;
- б) уменьшение внеклеточной  $[\text{Na}^+]$ ;
- в) увеличение внутриклеточной  $[\text{Na}^+]$ ;
- г) подавление окислительного фосфорилирования;
- д) увеличение проницаемости плазматической мембраны.

**22. О повреждении клетки свидетельствуют:**

- а) прижизненное окрашивание трипановым синим и другими красителями;
- б) активация синтеза белка;
- в) чрезмерная активация перекисного окисления липидов;
- г) выход лактатдегидрогеназы в окружающую среду;
- д) повышение внутриклеточной концентрации  $\text{Na}^+$ .

**23. Амфифильные соединения в высоких концентрациях:**

- а) активируют гликолиз;
- б) агрегируют липопротеиды в мицеллы, которые внедряются в мембраны клеток;
- в) встраиваются в гидрофильный слой мембран в виде мономеров;
- г) разрушают липидный бислой мембраны клетки;
- д) образуют неселективные высокопроницаемые каналы в мембране.

**24. Повышение содержания  $\text{Ca}^{2+}$  в цитозоле клетки при ишемии обусловлено:**

- а) увеличением активности  $\text{Na}^+$ -,  $\text{K}^+$ -АТФ-азы;
- б) снижением интенсивности окислительного фосфорилирования в митохондриях;
- в) снижением активности  $\text{Ca}^{2+}$ -,  $\text{Mg}^{2+}$ -АТФ-аз эндоплазматического ретикулума;
- г) снижением активности L-кальциевых каналов;
- д) увеличением неселективной проницаемости плазматической мембраны.

**25. К ферментам антимутационной системы клетки относятся:**

- а) рестриктаза;
- б) гистаминаза;
- в) гиалуронидаза;
- г) ДНК-полимераза;
- д) ДНК-лигаза.

## ОТВЕТЫ К ТЕСТАМ

**1** — в; **2** — а, в; **3** — а; **4** — г; **5** — г; **6** — в; **7** — а, б; **8** — в; **9** — а, г; **10** — а, б; **11** — в, г; **12** — а, б, в, г; **13** — б, г, д; **14** — а, б, в, г; **15** — а, б, в, д; **16** — б, г, д, е; **17** — а, в, г, е; **18** — а, б, в, г; **19** — а, б, в, г; **20** — в, д; **21** — б, в, г, д; **22** — а, г, д; **23** — б, г, д; **24** — б, в, д; **25** — а, г, д.

## ЛИТЕРАТУРА

### *Основная*

1. *Патологическая физиология* : учеб. / под ред. Н. Н. Зайко, Ю. В. Быця. 3-е изд. М. : МЕДпресс-информ, 2006. С. 296–310.
2. *Висмонт, Ф. И.* Общая патофизиология : учеб. пособие / Ф. И. Висмонт, Е. В. Леонова, А. В. Чантурия. Минск : Выш. шк., 2011. 364 с.
3. *Литвицкий, П. Ф.* Патофизиология : учеб. / П. Ф. Литвицкий. 4-е изд., перераб. и доп. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 43–58.
4. *Патофизиология* : учеб. для мед. вузов / под ред. В. В. Новицкого, Е. Д. Гольдберга. Томск : Изд-во Том. ун-та, 2001. С. 682–746.
5. *Литвицкий, П. Ф.* Задачи и тестовые задания по патофизиологии : учеб.-метод. пособие / П. Ф. Литвицкий. М., 2011. 393 с.

### *Дополнительная*

6. *Некрасова, И. И.* Местные и общие реакции организма на повреждение : учеб.-метод. пособие / И. И. Некрасова. Ставрополь, 2008. 163 с.
7. *Общая патофизиология* : учеб. : в 2 т. / под ред. А. Ш. Зайчик, Л. П. Чурилова. СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2001. Т. 1. 624 с.
8. *Патофизиология* : учеб. / под ред. А. Д. Адо [и др.]. М. : Триада-Х, 2006. 574 с.
9. *Патофизиология* : учеб. / под ред. В. А. Черешнев, Б. Г. Юшков. М. : Вече, 2000. 704 с.
10. *Шанин, В. Ю.* Патофизиология критических состояний / В. Ю. Шанин. СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2003. 436 с.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений .....	3
Мотивационная характеристика темы.....	4
Повреждение как типовой патологический процесс .....	7
Общая этиология повреждения клетки .....	8
Причины повреждения клетки по их природе.....	8
Причины повреждения клетки по их происхождению.....	11
Общие механизмы повреждения клеток .....	12
Нарушение энергетического обеспечения .....	12
Повреждение мембран и ферментов .....	13
Дисбаланс ионов и жидкости в клетке .....	15
Повреждение генетической программы и/или механизмов ее реализации .....	16
Расстройство регуляции внутриклеточных процессов.....	17
Основные проявления повреждений клетки.....	18
Дистрофии .....	18
Дисплазии.....	19
Некроз и аутолиз.....	21
Апоптоз и его проявления .....	22
Специфические и неспецифические изменения при повреждении клеток.....	27
Клеточные механизмы компенсации и адаптации при повреждении .....	27
Внутриклеточные механизмы компенсации.....	28
Межклеточные механизмы взаимодействия и приспособления клеток.....	31
Общие реакции организма на повреждение .....	32
Задания для самостоятельной работы .....	40
Ситуационные задачи .....	40
Тесты.....	42
Литература.....	47