

ПОВРЕЖДЕНИЕ КЛЕТКИ

В патогенезе многих врожденных и приобретенных заболеваний выявляется тесная взаимосвязь с нарушениями функций клеточных органелл. Концепция биологических механизмов старения основана на прогрессировании кумулятивной и зависимой от возраста дисфункции митохондрий, возникающей вследствие избыточного накопления оксидантных повреждений митохондриальной ДНК. Митохондрии играют доминирующую роль в обеспечении тканей организма энергией, генерации супероксид-радикала, реализации механизмов программированной клеточной смерти (ПКС) и участвуют в депонировании внутриклеточных ионов Ca^{2+} . Это определяет центральную роль митохондрий в развитии многих патологических процессов (рис. 1). Нарушения ми-

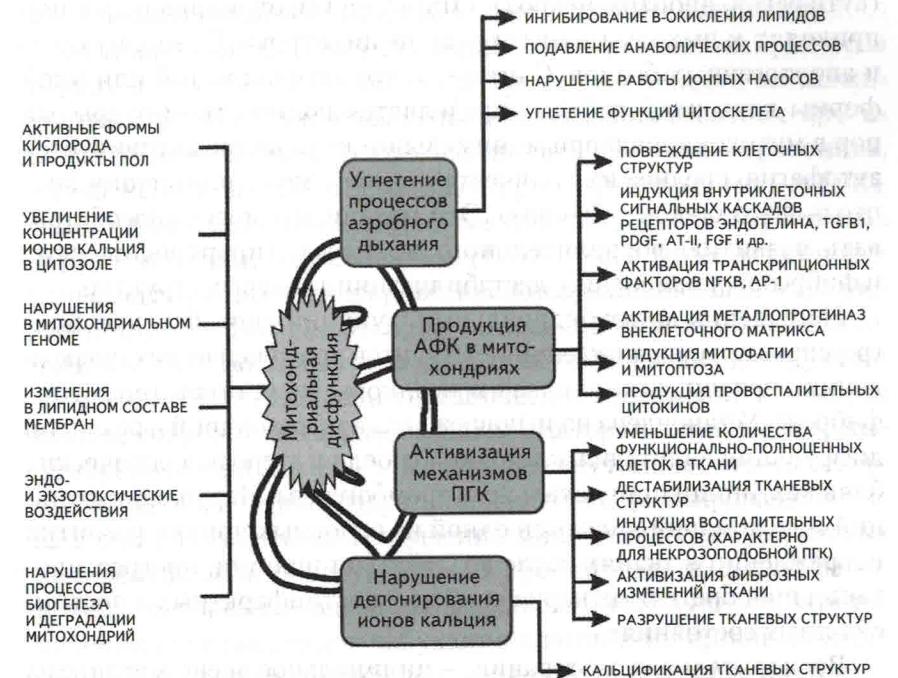


Рис. 1. Факторы развития митохондриальной дисфункции и механизмы ее участия в патологических процессах

тохондриальных функций при различных патологических процессах возникают преимущественно как следствие нарушения энергетического обмена в митохондриях и синтеза аденозинтрифосфата (АТФ), подавления β -окисления липидов, повреждения митохондриальных структур под влиянием свободнорадикальных процессов и активации механизмов деградации митохондрий. Повышенное содержание продуктов свободнорадикального окисления липидов и депрессия системы антиоксидантной защиты в тканях представляют собой локальное проявление общего окислительного стресса. Наиболее распространенными факторами, инициирующими данные процессы, являются нарушения липидного обмена, гипергликемия, формирование белковых агрегатов в клетках, ишемия/реперфузия, токсические повреждения.

Митохондрии являются основным звеном, интегрирующим различные сигналы, регулирующие процесс клеточной гибели (аутофагия, апоптоз, некроз). Открытие митохондриальных пор приводит к выходу из митохондрий цитохрома С, эндонуклеаз и апоптогенных белков. Считается, что активация той или иной формы клеточной гибели определяется количеством открытых пор в митохондриях: при минимальном количестве активируется аутофагия, среднее их количество способствует инициации апоптоза, а тотальное — некроза. Эти механизмы могут способствовать развитию воспалительного процесса, гипертрофических и фиброзных изменений, дестабилизации тканевых структур.

Нарушения митохондриальных функций способствуют прогрессированию повреждений гепатоцитов при токсических повреждениях печени, алкогольных и неалкогольных стеатогепатитах, фиброзе. Установлена роль повреждения митохондрий в развитии дисфункции эндотелия, клеточной гибели в атеросклеротических бляшках, инициации локального тромбоза. Нарушения функций митохондрий являются одной из основных причин развития повреждений в тканях после воздействия ишемии, прогрессировании приобретенных нарушений при постинфарктных и постинсультных состояниях.

Воспалительная альтерация — инициальное звено механизма развития воспаления. Причиной формирования зоны альтерации является флогогенный фактор, действующий на ткань. Характе-

ризуется зона альтерации физико-химическими изменениями и расстройством функции поврежденных, но еще жизнеспособных участков ткани, различными формами дистрофии и наличием некротических участков. К морфологическим изменениям приводят нарушение процессов энергетического обеспечения, повреждение клеточных мембран и ферментных систем, нарушение клеточных и органо-тканевых механизмов регуляции. Для клеток при воспалительной альтерации характерны изменения в цитозоле, плазмолемме, мембранах органелл: митохондрий, лизосом, эндоплазматической сети, комплекса Гольджи и др. Повреждение клеточных структур усугубляется избытком свободных радикалов и неметаболизируемых цитотоксических веществ с детергентным действием (гидроперекисей липидов), металлопротеиназ, простагландинов и лейкотриенов, ферментов лизосом, образующихся в ходе воспалительной реакции. Высокое содержание ионов H^+ и Ca^{2+} оказывает разобщающее действие на процесс окислительного фосфорилирования (ОФ). Усиление липопероксидных процессов в очаге воспаления связано со снижением активности антиоксидантных ферментов и повышением содержания агентов с прооксидантным действием (катехоламинов, гистамина, серотонина, ионов железа, высвобождающихся при разрушении миоглобина, гемоглобина, кининов и других соединений), а также субстратов перекисного окисления липидов (ПОЛ), главным образом полиненасыщенных высших жирных кислот: арахидоновой, линоленовой и других. Проявляются нарушения липидного обмена накоплением избытка продуктов липолиза, обладающих деструктивным эффектом в отношении органических соединений и мембран клеток, поврежденных флогогенным фактором, развитием трансмембранного дисбаланса, увеличением внутриклеточного содержания Na^+ и Ca^{2+} , гипергидратацией клеток и формированием отека в очаге воспаления. Нарушение микроструктуры клеточных мембран приводит к нарушению их проницаемости, дефектам цитоскелета, образованию микроразрывов. В совокупности эти изменения обуславливают набухание клеток и их органелл, перерастание и разрыв мембран и в конце концов гибель клеток.

Внутриклеточное повышение концентрации кальция при ишемическом повреждении головного мозга приводит к каскаду от-

сроченных метаболических нарушений в мембране и цитоплазме клетки: снижению содержания фосфолипидов в клеточной мембране, увеличению концентрации ненасыщенных жирных кислот, высвобождению свободных радикалов, активации простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов, протеаз, липаз и протеинкиназы С, окислению белков, нуклеиновых кислот и липидов активными формами кислорода. Возникающий при гипоксии метаболический ацидоз, образование ионов водорода вследствие накопления недоокисленных продуктов углеводного и липидного обмена, снижение утилизации ионов водорода вследствие подавления синтеза АТФ — факторы риска, обладающие мембраноповреждающей активностью.

Среди биохимических процессов, активируемых в постгипоксическом периоде, ведущее место принадлежит свободнорадикальному окислению, гиперактивация которого рассматривается в качестве ключевого звена патогенеза большинства заболеваний сердечно-сосудистой системы. Ключевая роль в их патогенезе отводится окислительному стрессу (ОС), в результате которого в клетке образуются свободные радикалы. Патогенетическая роль свободнорадикального окисления липидов состоит в перекисной модификации липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Активация перекисного метаболизма приводит к возрастанию доли насыщенных фосфолипидов в микроокружении функциональных белков, которое сопровождается уменьшением жидкостности мембраны, включением функционально активных пептидов в жесткую липидную матрицу и снижением их активности. Продуктами ПОЛ являются лизофосфолипиды, токсичные для клеточных мембран, диеновые конъюгаты, также обладающие цито- и мембранотоксическим действием, производные арахидоновой кислоты (простагландины, лейкотриены, липоксины). Конечные продукты ПОЛ — карбонильные соединения — взаимодействуют со свободными аминокгруппами функциональных мембранных белков, образуя межмолекулярные «сшивки», инактивирующие эти белки.

Антиоксидантная недостаточность организма, закономерно развивающаяся при гипоксии, является фактором активации ПОЛ. В ранний период воздействия гипоксии резко снижается анти-

окислительная активность липидов. Активация антиоксидантных систем, использование природных и синтетических антиоксидантов предупреждает или ограничивает стрессорные повреждения миокарда, слизистой оболочки желудка, сетчатки глаз, нарушение противоопухолевого иммунитета.

При хронических заболеваниях различных органов наблюдается быстрое истощение систем антиоксидантной защиты и окислительное повреждение тканей вследствие образования активных форм кислорода (АФК), а при недостаточности антиоксидантной защиты развивается окислительный стресс. Основными источниками АФК являются нейтрофильные гранулоциты крови — главные участники ранней ответной реакции на любые изменения в тканях организма. Интенсификация процессов перекисидации приводит к окислительной модификации липопротеинов и структурной перестройке мембран, изменению их физического состояния: микровязкости, текучести, стереохимической ориентации, осмотической стойкости, проницаемости, величины трансмембранного потенциала и неблагоприятным условиям для функционирования мембраносвязанных ферментов.

У больных хроническими заболеваниями при избыточной липоперекисидации и истощении антиоксидантных ферментов выявлены изменения в спектре продуктов ПОЛ. Преобладающими патогенетическими изменениями являются уменьшение относительного содержания фосфатидилхолина и сфингомиелина и повышение уровня фосфатидилсерина и фосфатидилэтаноламина. Поскольку фосфатидилхолин обладает способностью ингибировать ПОЛ, истощение его пула может быть одним из элементов ослабления антиоксидантной защиты клеточных мембран. Увеличение доли фосфатидилсерина в клеточных мембранах осложняет выведение из кровотока поврежденных клеток и модифицированных липопротеинов, что способствует воспалительному процессу. Воздействие на клеточные мембраны эндотелиальных клеток фермента фосфолипазы А₂ способствует выделению эйкозаноидов и фактора активации тромбоцитов. Эйкозаноиды — это продукты метаболизма арахидоновой кислоты, протекающего по циклооксигеназному пути с образованием тромбоксана и про-

стагландинов либо по липооксигеназному пути с образованием лейкотриенов.

Оксид азота (NO), накапливаясь в клетке в неадекватно большом количестве, может вызывать повреждение ДНК. Цитотоксический эффект NO наблюдается при эндотоксемии, септическом шоке, воспалительных заболеваниях легких. Усиление воспалительных процессов под влиянием NO связано с его способностью взаимодействовать с супероксид-анионом, накапливающимся в очаге воспаления, с образованием пероксинитрита, повреждающего клетки. Пероксинитрит — это сильнодействующий оксидант, участвующий в процессах эндотоксемии и вызывающий разрушение белков и липидов мембран. Его повышенное образование отмечено при синдроме острого повреждения легких.

Липополисахарид эндотоксин является одним из наиболее биологически активных соединений и играет универсальную роль в механизмах развития большинства важнейших заболеваний человека. Развитию эндотоксинемии способствуют повреждения слизистой оболочки кишечника при таких заболеваниях, как хронический язвенный колит, острые кишечные инфекции, нарушения кровоснабжения кишечника (при инфаркте миокарда, хронической недостаточности кровообращения) и болезнь Крона. Небольшое содержание эндотоксина в крови может быть идентифицировано у большинства практически здоровых взрослых людей. Взаимодействуя с клеточными мембранами, эндотоксин проявляет свойства неспецифического мультипотентного активатора метаболических систем клетки. Повторяющиеся эпизоды поступления в общий кровоток избыточных количеств эндотоксина могут приводить к чрезвычайной по силе мобилизации резервных возможностей адаптационных систем, а впоследствии — к транзиторной полиорганной недостаточности.

Наиболее полная реализация патологических свойств эндотоксина имеет место при септическом шоке и сопровождается значительным увеличением концентрации в крови кининов, гистамина и серотонина, ростом активности лизосомальных ферментов. Арахидоновая кислота, высвобождающаяся под воздействием липополисахарида из лейкоцитарных мембран, метаболизируется через

циклооксигеназный и липооксигеназный пути в простагландины, тромбоксан и лейкотриены. Нарушение функции кардиомиоцитов при эндотоксиновом шоке опосредовано повреждением биомембран токсичными метаболитами ПОЛ. У больных с эндотоксиновым шоком более 40% потребленного кислорода расходуется на утилизацию эндогенных субстратов, что обуславливает прогрессирование сердечной недостаточности. Супероксид и протеолитические ферменты активированных липополисахаридом альвеолярных макрофагов повреждают близлежащие эпителиальные клетки и компоненты базальной мембраны при респираторном дистресс-синдроме и других заболеваниях легких.

Таким образом, наряду с исключительно важной ролью в жизнедеятельности клетки процессов энергообмена и свободнорадикальных процессов, они обладают высоким разрушающим потенциалом. Их нарушение способствует развитию дефицита энергии в клетке и инициации механизмов ПКС. Нарушение митохондриальных функций является универсальным механизмом развития большого числа патологических состояний, ассоциированных с продукцией свободных радикалов и ишемией/реперфузией.

Литература

1. Мартынов А. И. Эндоинтоксикация — взгляд клинициста / А. И. Мартынов, И. А. Макарова, А. А. Фищенко // *Лечебное дело*. — 2006. — 3. — С. 19–28.
2. Можяев А. В. Современные представления о роли гемореологических отклонений и функционального состояния эндотелия в патогенезе острых воспалительных заболеваний легких и бронхов у детей / А. В. Можяев, Р. Р. Шиляев, М. Р. Гринева, О. А. Пахрова // *Вопросы современной педиатрии*. — 2007. — Т. 6, № 2. — С. 58–62.
3. Очиров О. И. Лекарственные растительные средства в лечении хронических нарушений мозгового кровообращения (обзор литературы) / О. И. Очиров, Г. Ф. Жигаев, Е. В. Кривигина, Е. Ю. Лудупова // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. — 2009. — Т. 3, № 67. — С. 149–160.
4. Судаков Н. П., Никифоров С. Б., Невинский Г. А., Константинов Ю. М., Новикова М. А. Роль митохондриальной дисфункции в патогенезе социально-значимых заболеваний / Н. П. Судаков и др. // *Известия Иркутского государственного университета. Серия «Биология. Экология»*. — 2008. — Т. 1, № 2. — С. 11–14.