

care sunt fagocitați de macrofagele tisulare, celulele epiteliale, celulele musculare netede. În așa mod, până la anihilarea deplină a celulei supuse apoptozei se menține integritatea structurală și funcția membranei celulare (proces, care necesită energie). Aceasta menține intracelular (sau în interiorul corpilor apoptotici) substanțele componente ale celulei (electroliti, enzime, substanțe biologice active) potențial nocive pentru celulele vecine sănătoase, care ar putea provoca moartea acestora sau procesul inflamator (după cum se întâmplă în necroză).

Apoptoza, primordial fenomen fiziologic, are și diferite implicații în patologie.

Există boli prin insuficiența apoptozei, atunci când în pofida stimulilor tanatogeni (de ex., mutații letale, malignizarea celulei, manifestarea de antigene interzise non-self, infectarea cu virusuri) celula nu declanșează apoptoza, ceea ce ar elimina precoce celulele mutante, canceroase, purtătoare de antigen non-self, infectate de virus și ar curma evoluția bolii, ci are loc supraviețuirea celulei cu efecte patologice – multiplicarea și invadarea organismului cu celule mutante, canceroase, declanșarea reacțiilor autoimune cu alterarea și a celulelor sănătoase, multiplicarea și diseminarea în organism a particulelor virale, ceea ce deseori are consecințe fatale pentru organism.

O altă categorie reprezintă bolile prin accelerarea procesului de apoptoză cu depleția populației celulare (de ex., în osteoporoză, SIDA, bolile neurodegenerative).

## 9. Necroza

Moartea celulară reprezintă sistarea ireversibilă a activității celulei în organismul încă viu.

În funcție de semnificația biologică moartea celulară se împarte în:

- a) moarte celulară fiziologică;
- b) moarte celulară patologică – necroza.

În funcție de volumul celulelor mortificate moartea poate să cuprindă individual o singură celulă, o populație celulară și respectiv o porțiune de țesut, un organ întreg în asociere cu dezin-tegrarea structurilor intercelulare, derivate de la celule (De men-ționat că noțiunea de „moarte” se referă doar la celule și nu cu-prinde structurile acelulare.).

*Moartea celulară fiziologică* este înlăturarea din organism a celulelor îmbătrânite, care și-au realizat completamente poten-țialul funcțional în limitele programului genetic și urmează a fi înlocuite cu celule tinere – regenerarea fiziologică. Majoritatea celulelor au un termen limitat de viață și activitate, mor și sunt înlăturate din organism fără careva consecințe patologice, fiind expulzate în mediul ambiant (celulele descuamate ale pielii, tractului gastrointestinal și urogenital, arborelui bronhial) sau sunt fagocitate de sistemul fagocitar macrofagal (de ex., hemati-ile bătrâne).

*Necroza* este sistarea ireversibilă a activității celulei, moar-tea celulei sau a unei părți de țesut, organ în organismul încă viu. Necroza poate fi definită ca moarte accidentală, violentă survenită de pe urma acțiunii factorilor nocivi extracelulari – fie endogeni (din însăși organismul), fie exogeni (parveniți din ambianță). Or, necroza este moartea locală, în timp ce moartea în sens general înseamnă moartea întregului organism. În același context necroza se deosebește și de modificările post mortem în organe survenite după moartea organismului.

Necroza este precedată de necrobioză – procesul de murire a celulei, țesutului, organului. Necrobioza prezintă starea de tranziție a structurii de la viață la moarte („agonia celulară”). Necrobioza include totalitatea de procese patobiochimice, pato-histologice și fiziopatologice, care reflectă modificările metabo-

lice, ale ultrastructurii și funcției celulelor, țesuturilor, organelor în procesul muriri începând de la acțiunea factorului patogen (tanatogen) și până la necroza finisată. Caracterul reversibil (de diferit grad) al modificărilor necrobiotice permite corecția acestora și reîntoarcerea la viață a structurilor alterate – „reanimarea celulară, locală”.

*Etiologia necrozei.* Necroza poate fi provocată de diferiți factori etiologici exogeni cu acțiune patogenă directă asupra celulelor, care rezultă leziuni celulare irecuperabile: factori mecanici, fizici, chimici, biologici. Necroza mai poate fi consecința altor procese patologice celulare, tisulare, de organ și integrale (distrofii, inflamație, modificări hemocirculatorii locale și generale, hipoxie, dishomeostazii, dismetabolisme, dereglări nervoase și endocrine ș.a.).

În funcție de faza ciclului celular, în care survine, necroza poate fi mitotică (survine în faza mitozei celulare) sau interfazică (survine în perioada intermitotică). Necroza mitotică se află în relație cu patologia aparatului mitotic, ceea ce induce mitoze patologice și rezultă celule neviabile. Necroza interfazică este moartea celulelor normale sub acțiunea factorilor nocivi.

Factorii etiologici induc necroza prin afectarea sistemelor vitale ale celulei: sistemelor de receptori și de mesageri secunzi, a homeostaziei ionice, a sistemelor energetice, metabolice, reparative, reproductivă, autofagale ș.a.

Necroza celulară inevitabil induce două categorii de reacții din partea organului de reședință. Din prima categorie face parte inflamația. Reacția inflamatoare ca răspuns la alterarea celulară vizează demarcația și izolarea celulelor moarte, localizarea necrozei, înlăturarea reziduurilor celulelor moarte, regenerarea și restabilirea deficitului de structură. Din a doua categorie fac parte reacțiile suscitade de deficitul structurii și funcției organului supus necrozei și orientate spre menținerea homeostaziei biochi-

mice, structurale și funcționale a organului – reacții compensatorii, protective, reparative. De menționat că necroza include nu numai moartea celulelor, ci și dezintegrarea structurilor acelu-lare – fibrele țesutului conjunctiv, substanța fundamentală.

Or, necrobioza organului include mecanisme tanatogenetice și mecanisme sanogenetice, de relațiile cantitative ale cărora va depinde vectorul procesului în organ: la predominarea reacțiilor sanogenetice – spre convalescență, la predominarea proceselor tanatogene – spre moartea organului.

*Perioadele necrozei.* Sumar necroza trece următoarele peri-oade de evoluție (Policard, Bessis, 1970):

- 1) perioada de boală celulară – leziuni celulare și modificări compatibile cu viața și recuperabile, reversibile;
- 2) perioada agoniei celulare cu alterarea ireversibilă a unor structuri, în timp ce alte structuri celulare își mai păstrează funcționalitatea;
- 3) moartea celulei – sistarea ireversibilă a funcționalității celulei;
- 4) autoliza și autofagia celulelor moarte.

E.Ф.Лушников, 1982 împarte procesul de necrobioză astfel:

- 1) pre-necroza – include terenul, fundalul, biochimia, struc-tura și funcția organului în momentul acțiunii factorului pato-gen; terenul poate fi normal sau modificat; în caz de patologie preexistentă scad capacitățile adaptative, protective, compensatorii și reparative ale organului, iar procesul de murire este acce-lerat;
- 2) perioada de murire – modificări ireversibile în unele structuri celulare;
- 3) perioada morții – încetarea activității vitale a întregii celule;

4) perioada post-mortem – dezintegrarea celulelor moarte, delimitarea acestora de țesuturile vii, autoliza și autofagia reziduurilor celulare.

#### *Patogenia necrozei*

Factorii etiologici potențiali necrobiogeni pot exercita acțiuni multiple asupra celulei, provocând leziuni celulare. Cele mai vulnerabile structuri celulare, asupra cărora acționează factorii patogeni sunt: membrana citoplasmatică, nucleul celular, mitocondriile, aparatul sintetic, lizozomii.

La acțiunea factorului nociv asupra membranei celulare se afectează reactivitatea specifică a celulei și recepția stimulilor extracelulari, funcția de transport și permeabilitate selectivă cu dereglarea homeostaziei ionice intracelulare, a electrogenezei și menținerii potențialului de repaus, presiunea osmotică intracelulară, hidratarea celulară, menținerea intracelulară a enzimelor specifice celulei. La afecțiunea mitocondriilor se dereglează procesele catabolice de oxidare, energogeneza și conservarea energiei prin fosforilarea oxidativă, ceea ce ulterior afectează toate procesele celulare consumatoare de energie: reacțiile anabolice, reparative, protective ș.a.

Alterarea reticulului endoplasmatic dereglează homeostazia intracelulară a calciului și activează procesele autocatalitice induse de ribonucleaze, proteaze, endopeptidaze, fosfolipaze. Alterarea ribozomilor dereglează sinteza de proteine și posibilitatea regenerării structurilor celulare. Alterarea lizozomilor conduce la eliminarea și activarea enzimelor lizozomale și intensificarea proceselor autolitice. Afecțiunile nucleului abolește capacitatea de multiplicare.

În procesul de necrobioză convențional poate fi evidențiată următoarea succesivitate a evenimentelor patologice: modificări biochimice – modificări ultrastructurale subcelulare – modificări structurale celulare – dereglări funcționale.

Importanță patogenetică majoră în necrobioză au următoarele fenomene patologice:

a) formarea de radicali liberi. Inițial generatori de radicali liberi sunt însăși factorii patogeni: hipoxia, radiația ionizantă, inflamația și alte procese patologice. În virtutea topografiei membrana celulară prima suportă atacul oxidativ cu mai multe efecte nocive: peroxidarea lipidelor membranare cu formarea de peroxizi lipidici din acizii grași polinesaturați și lezarea paralelă a membranei citoplasmatică, legarea grupelor SH din componența proteinelor cu fragmentarea acestora, legarea tiaminei din componența ADN cu ruperea lanțului acestuia. Leziunile provocate de stresul oxidativ sunt mai pronunțate în condițiile epuizării sistemului de protecție antioxidantă, care blochează formarea sau înlătură radicalii liberi (scavenger – “măturător”) – vitamina E, cisteina, glutamatul, albuminele serice, ceruloplasmina, transferrina, selenul, zincul, superoxidismutaza (catalizează transformarea superoxidului de oxigen în peroxid de hidrogen), catalaza (catalizează scindarea peroxidului de hidrogen), glutation peroxidaza. De menționat că în celula muribundă procesul de generare a radicalilor liberi este accelerat, devenind un factor tanatogen;

b) dishomeostazia calciului intracelular. Concentrația calciului citozolic este egală cu cca  $10^{-7}$ M, în timp ce concentrația extracelulară a calciului constituie cca  $10^{-3}$  M. Or, există un gradient esențial al concentrației citozolice și extracelulare de calciu, care este menținut de către enzima membranară  $\text{Ca}^{2+}$  – ATP-aza prin expulzarea calciului în afara celulei și recaptarea calciului citozolic în reticulul endoplasmatic. În condiții de necrobioză energogeneza scade, ATP necesar pentru funcționarea pompelor ionice, inclusiv și a celor de calciu, se micșorează și calciul persistă în citozol în concentrație majoră cu diferite efecte patologice – activizarea fosfolipazelor, care scindează fosfolipidele

și dezintegrează membranele celulare și cele ale organitelor celulare cu toate efectele succesive, activizarea ATP-azelor cu depleția ATP și agravarea deficitului de energie, activizarea proteazelor cu scindarea proteinelor simple și a endonucleazelor cu scindarea acizilor nucleici;

c) hipoxia celulară apărută la acțiunea nocivă primară sau survenită de pe urma alterării celulare reduce metabolismul aerob (procesele de oxidare), iar paralel se intensifică procesele anaerobe (glicoliza anaerobă) cu rezultat triplu: micșorarea de ATP din cauza randamentului mic al glicolizei, mărirea de AMP, fosfor anorganic și de lactat;

d) mărirea de AMP intracelular activează fosfofructokinaza și succesiv glicogenfosforilaza cu intensificarea glicogenolizei și glicolizei, acumularea de acid lactic și fosfor anorganic. În finală se instalează acidoza celulară;

e) depleția de ATP, care limitează toate reacțiile endotermice din celulă (sinteza proteinelor, enzimelor, fosfolipidelor) și paralizează toate funcțiile celulare, inclusiv și reacțiile de protecție, reparație necesare pentru opoziția necrobiozei;

f) defectele membranare – pierderea permeabilității selective, a transportului activ, pierderea de electroliți ( $K^+$ ) și inundarea celulei cu  $Na^+$  și  $Ca^{2+}$ , pierderea de proteine și enzime, hiperosmolaritate intracelulară, hiperhidratare intracelulară (edem celular; "balonizarea" celulei);

Rezultatul sumar al proceselor descrise este intumescența celulei, dilatarea reticulului endoplasmatic, detașarea ribozomilor de reticulul rugos, disocierea polizomilor, dezorganizarea microvilozităților. Toate aceste modificări constituie încă stadiul reversibil al necrobiozei.

Continuarea proceselor necrobiotice conduc la modificări ireversibile, ceea ce depinde atât de intensitatea factorului nociv și de durata necrobiozei, cât și de starea anterioară a celulei.

Astfel ficatul suportă 1–2 ore de hipoxie, iar creierul – doar 3–5 minute.

Punctul critic de tranziție de la etapa reversibilă a necrobiozei la cea ireversibilă este lezarea mitocondriilor și incapacitatea acestora de a genera ATP și implicit de a menține procesele celulare. În consecință are loc prevalarea activității fosfolipazei  $A_2$ , care scindează acidul arahidonic din componența membranelor celulare asupra activității sintazelor de fosfolipide și astfel este dereglat turnover-ul de fosfolipide cu degradarea progresivă a membranelor celulare. Concomitent activizarea enzimelor PG (prostaglandin)-sintetazelor generează leucosanoizi, iar aceștia succesiv produc radicali liberi, care alterează membrana citoplasmatică. Încă un proces este activarea reacțiilor  $Ca^{2+}$ -dependente, inclusiv degradarea proteinelor citoscheletului, deformarea celulei (intumescența).

#### *Manifestările necrozei*

Multitudinea de manifestări ale necrozei întrunesc modificările biochimice, ultrastructurale, morfopatologice și dereglările funcționale în diferite substructuri celulare.

Sumar ele pot fi prezentate în aspectul următor.

În citoplasmă are loc intumescența, edemul, plasmorexia (fragmentarea), plasmoliza (distrucția), lezarea substructurilor celulare cu consecințele respective. În nucleu are loc condensarea acestuia (cariopicnoza), hiperchromia, fragmentarea (cariorexis), degradarea (carioliza).

La nivel de țesut sau organ necrobioza se manifestă prin necroză colicvațională și necroză coagulațională.

#### *Consecințele necrozei*

Consecințele necrozei la nivel celular sunt procesele post-mortem: liza celulei, autofagia și fagocitoza cu reutilizarea produselor asimilabile și excreția produselor neasimilabile.



Consecințele necrozei pentru organ constituie procesele patologice (inflamația), delimitarea (demarcația) zonei necrozate cu leucocite, macrofagi, fibroblaști, incapsularea, sechestrarea porțiunii necrotizate, regenerarea completă (restituția), regenerarea incompletă (sclerozarea).

Consecințele pentru organism sunt procesele patologice integrale mediate de resorbția produșilor de dezintegrare (reacția fazei acute, febra, toxemia, hiperkaliemia) și de abolirea funcției organului necrotizat (insuficiența cardiacă, renală, hepatică, respiratorie). Severitatea consecințelor depinde de importanța vitală a organului necrotizat, volumul necrozei, capacitatea organismului de a compensa funcțiile organului necrotizat, capacitatea de reparație a structurilor necrotizate.