

streptococice. Influența sistemului nervos asupra imunității a devenit mai ușor de înțeles după ce s-a descoperit că limfocitele, pe lângă receptori pentru antigen și pentru interleukine, mai dispun și de receptori pentru glucocorticoizi, catecolamine, dopamină, histamină și endorfine, numărul cărora poate crește în stres. Interleukina 1, secretată de limfocite, la rândul său, poate acționa, asupra sistemului nervos, producând tulburări de somn, de respirație, de apetit etc.

Mai multe studii au demonstrat o corelație pozitivă între susceptibilitatea la cancer și anumite caractere psihologice. Se pare, că persoanele extraverte capabile să exprime emoțional sentimentele negative cum ar fi frica, spaima, furia, au mai multe șanse să evite cancerul decât indivizii intraverți, cu caracter stoic și tendință de interiorizare a sentimentelor.

7. Distrofia celulară. Dismetabolismele celulare

Distrofia – proces patologic tipic celular cauzat de dereglările metabolice generale sau celulare și manifestat prin dereglări funcționale și modificări structurale ale celulei. După gradul de afectare a celulei distrofiile pot fi cu predominarea dereglărilor funcționale sau în combinație cu modificări structurale manifeste, reversibile sau ireversibile. În conformitate cu metabolismul dereglat distrofiile pot avea caracter predominant monovalent (cu dereglarea unui tip de metabolism – proteic, lipidic, glucidic, hidric, mineral) sau polivalent cu dereglarea concomitentă a metabolismului câtorva substanțe.

Distrofiile (cu excepția distrofiilor congenitale) nu prezintă entități nozologice, ci doar sindroame în componența maladiilor.

În funcție de aria afecțiunii distrofice distrofiile pot fi generale, care cuprind majoritatea țesuturilor organismului și locale

cu afecțiunea preponderentă a unui organ (distrofia ficatului, rinichilor, miocardului).

În funcție de metabolismul predominant alterat se disting distrofii proteice, lipidice, glucidice, minerale.

Etiologia

În funcție de proveniență distrofiile se clasifică în:

- a) distrofii congenitale;
- b) distrofii achiziționate.

Cauzele generale ale distrofiilor congenitale sunt factorii ereditari, care provoacă enzimopatii celulare congenitale – lipsa, defectul sau deficitul enzimelor celulare. Efectele acestor anomalii este acumularea în exces a substratului enzimei catabolizante deficitare (de ex., lipsa congenitală a enzimei glucozo-6-fosfataza conduce la imposibilitatea glicogenolizei și la acumularea excesivă în celule a glicogenului) sau sinteza și acumularea în celulă a substanțelor anormale.

Cauzele generale ale distrofiilor achiziționate sunt factorii ce provoacă leziuni celulare, dereglări metabolice celulare și procese dismetabolice integrale. Dintre cauzele ce provoacă leziuni celulare fac parte factorii mecanici, fizici, chimici, biologici, hipoxia celulară, deficitul energetic, dereglarea transportului transmembranar și intracelular al substanțelor nutritive, dereglarea exocitozei substanțelor intracelulare. Dintre dereglările generale ale metabolismului, care provoacă distrofii celulare, sunt dishomeostaziile glucidice, lipidice, proteice cu infiltrația structurilor celulare și a spațiilor interstițiale cu proteine, lipide, glucide.

Patogenia distrofiilor celulare

Mecanismul patogenetic principal al distrofiilor sunt dereglările primare sau secundare ale sistemelor enzimactice celulare cu modificarea ulterioară a metabolismului proteic, lipidic și

glucidic, cu dereglări consecutive ale funcțiilor celulare și modificări ale structurilor subcelulare.

În patologia distrofiilor celulare au importanță mai multe mecanisme.

În enzimopatiile congenitale defectele genetice manifestate prin lipsa, insuficiența sau defectul genei responsabile de sinteza enzimei induc distrofiile celulare prin dereglarea proceselor de sinteză, depozitare, mobilizare și utilizare a substanțelor nutritive (proteine, lipide, glucide).

Leziunile celulare induc distrofiile prin diferite căi patogenetice, din care cele mai importante sunt următoarele.

Deficitul energetic este cel mai frecvent mecanism de inițiere a proceselor distrofice. Din cele mai frecvente cauze ale micșorării sintezei de ATP sunt hipoxiile de orice geneză, ischemia, deficiența substanțelor nutritive, afecțiunea directă a proceselor oxidative (de ex., în intoxicații, avitaminoze ș.a.). Deficiența energiei diminuează procesele celulare anabolice – sinteza de glicogen din glucoză, sinteza de fosfolipide și lipoproteine din triacilgliceride, sinteza de proteine din aminoacizi ș.a. În consecință are loc acumularea substanțelor nesolicitate în procesele anabolice (de ex., a monozaharidelor, trigliceridelor, corpiilor cetonici, aminoacizilor), care invadează celula, conducând la distrofia respectivă. La fel deficitul de energie dereglează transporturile intercelulare, creând deficit sau surplus de substanțe depozitate.

Radicalii liberi și peroxidarea lipidelor sunt a doua cauză universală a leziunilor celulare și a distrofiilor. Formarea de radicali liberi ai oxigenului și halogenilor este un mecanism fiziologic de anihilare a xenobionților (inclusiv și a organismelor vii) pătrunși în mediul intern al organismului și care vizează menținerea homeostaziei. Pe de altă parte, radicalii liberi formați în exces sau neînălțurați la timp din cauza insuficienței sistemului

lui antioxidant devin patogeni, provocând ei însăși alterarea structurilor celulare în mod direct sau prin peroxidarea lipidelor membranelor celulare. Consecințele sunt mărirea permeabilității membranelor biologice cu ieșirea enzimelor lizozomale în hialoplasmă și în exteriorul celulei, tumefierea mitocondriilor și dereglarea proceselor oxidative și de fosforilare, destructurizarea nucleului și dereglarea proceselor genetice, sinteza și eliberarea de prostaglandine. Aceste procese patologice sunt anihilate de sistemul antioxidant natural – alfa-tocoferolul, carotinoizii, riboflavinul, superoxidismutaza, catalaza, glutationperoxidaza. În cazul insuficienței absolute sau relative a sistemului antioxidant formarea de radicali liberi conduce la dereglarea proceselor metabolice intracelulare și la distrofie, iar ulterior chiar și la moartea celulei. Distrofia prin intensificarea procesului de formare a radicalilor liberi și peroxidizilor survine în hipoxie, ischemie, stres, șoc, inflamație, infecții, intoxicații, hipersecreție de catecolamine ș.a.

Acumularea intracelulară a calciului este al treilea mecanism patogenetic al distrofiilor. Rolul biologic intracelular al calciului constă în inițierea proceselor de activare celulară (neuron, miocit, trombocit), contracția miofibrilelor din alte celule. Calciul în celula în stare de repaus este concentrat în reticulul endoplasmatic prin captare activă din hialoplasmă. Pomparea calciului din hialoplasmă în reticulul endoplasmatic este efectuată de către ATP-aza $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ dependentă prin transport activ, cu consum de energie contra gradientului de concentrație. La activația celulei calciul este eliberat din reticulul endoplasmatic în citoplasmă, jucând rol de mesager intracelular, care cuplează procesele fiziologice celulare: în mușchi cuplează excitația și contracția, în neuroni – excitația și eliberarea de mediatori, în trombocite – activația și secreția de substanțe depozitate ș.a. După efectuarea actului celular (excitație, contracție) calciul

din citoplasmă este iarăși “pompat” în reticulul endoplasmatic de aceeași enzimă – ATP-aza $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ dependentă. Or, starea de repaus este echivalentă cu depozitarea calciului în reticulul endoplasmatic, în timp ce activarea celulei – cu ieșirea calciului din reticulul endoplasmatic în hialoplasmă.

Astfel, homeostazia intracelulară a calciului este asigurată de echilibrul a două cupluri de procese: a) de pătrunderea în celulă și eliminarea din celulă a calciului prin membrana citoplasmatică și b) de eliberarea calciului din reticulul endoplasmatic în citoplasmă și recaptarea acestui element din citoplasmă în reticulul endoplasmatic.

La dereglarea translocației calciului și persistența acestuia în citoplasma celulară sunt posibile procese distrofice inițiate de însăși ionii de calciu. Cauzele acumulării și persistenței calciului în citoplasmă sunt leziunile membranare cu creșterea permeabilității și torentului liber difuzional de calciu din reticulul endoplasmatic sau spațiul interstițial, inhibiția ATP-azei sau deficitul de energie, ceea ce reduce procesele de eliminare a calciului citoplasmatic în exterior sau în reticulul endoplasmatic. Mecanismul de acțiune nocivă a calciului constă în activizarea fosfolipazei A₂, proteazelor, ATP-azelor și endonucleazelor, care scindează respectiv fosfolipidele membranare, proteinele celulare, ATP și nucleoproteidele nucleare. Astfel, calciul este trigger-ul mecanismelor autocatalitice și distrofice în hipoxie și ischemie. Suplimentar pătrunderea ionilor de calciu în mitocondrii decuplează procesele de oxidare-fosforilare cu deficitul ulterior de energie. Calciul de asemenea provoacă activarea enzimelor lizozomale cu inițierea proceselor digestive intracelulare și autoliza celulei.

Acumularea intracelulară a surplusului de acizi grași neesterificați prezintă un mecanism important al distrofiei celulare lipidogene. Aceasta constă în pătrunderea abundentă a lipidelor

din sânge (în caz de hiperlipidemii), sinteza excesivă intracelulară a lipidelor sau inhibiția utilizării lipidelor de către celule atât în procesele catabolice (lipoliza), cât și în cele anabolice (sinteza de fosfolipide, lipoproteine). Acizii grași intracelulari sunt supuși proceselor de peroxidare cu formarea de peroxizi, care alterează membranele citoplasmice, membranele mitocondriilor, lizozomilor, reticulului citoplasmatic ș.a., activează fosfolipaza A₂, fixează cationii cu formarea de săpunuri și provoacă acidoza intracelulară.

Mecanismul lizozomal al distrofiilor constă în activizarea nespecifică a lizozomilor, creșterea permeabilității membranei, ieșirea în hialoplasmă a enzimelor hidrolitice și inițierea proceselor de autoliză.

Acidoza intracelulară provocată de activizarea glicolizei anaerobe și acumularea de lactat, cetoacizi și acizi grași inhibă procesele oxidative, generarea și transportul ATP, destabilizează membranele organelor celulare, agravează deficitul de energie în celulă.

Catecolaminele în cantitate excesivă de asemenea alterează celulele și declanșează procese distrofice prin multiple mecanisme: prin inițierea hiperfuncției celulei, ceea ce creează un deficit relativ de energie, prin activizarea glicolizei (generarea de acid lactic – acidoza), prin activarea lipolizei cu formarea surplusului de acizi grași, prin activizarea lizozomilor cu autoliza hidrolitică, prin intensificarea proceselor de peroxidare a lipidelor.

Din *dismetabolismele generale* producătoare de distrofii fac parte hiperglicemia, galactozemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, care conduc la infiltrația spațiilor intercelulare cu substanțe respective, suprasolicitarea și epuizarea sistemelor metabolice cu infiltrația și distrofia ulterioară a celulei.

Manifestările distrofiilor celulare

Distrofiile celulare se manifestă prin modificări structurale ale celulei și dereglări funcționale.

Manifestările morfologice ultrastructurale ale distrofiilor în majoritate poartă caracter nespecific, stereotip și se exprimă prin intumescența mitocondriilor, alterarea cristelor acestora, reducerea și dislocația membranelor reticulului endoplasmatic și a aparatului Golgi cu distrucția ribozomilor, edem citoplasmatic, leziuni ale membranei organelor celulare și ale membranei citoplasmatică cu mărirea permeabilității, distrucția lizozomilor și ieșirea în hialoplasmă a enzimelor, distrucția nucleului, necroza celulei. Din modificările specifice fac parte doar dereglările metabolice caracteristice pentru metabolismul fiecărui substrat cu acumularea în celulă a diferitelor substanțe nemetabolizate (depuneri de glicogen, lipide, proteine anormale ș.a.), substanțe anormale, cataboliți.

Modificările-marcher (patognomonice) pentru fiecare formă de distrofie congenitală ar fi depistarea proceselor alterării enzimelor celulare până la locusul respectiv din genom sau specificarea substanțelor anormale acumulate.

Modificările structurale intracelulare conduc la dereglări funcționale în conformitate cu structura predominant alterată.

Or, procesul distrofic constă din dereglări metabolice, funcționale și modificări structurale stereotipe ale celulei.

În funcție de metabolismul predominant alterat distrofiile se divizează în distrofii proteice, lipidice, glucidice și minerale. De menționat că această divizare poartă un caracter relativ și convențional, deoarece metabolismul tuturor substanțelor nutritive se află în interrelații strânse, iar dereglarea metabolismului unei substanțe inevitabil antrenează și dereglări în metabolismul altor substanțe.

În funcție de localizarea predominantă a procesului distrofic (de afectarea predominantă a diferitelor structuri celulare) distrofiile se împart în distrofii parenchimotoase (alterarea predominantă a celulelor specializate ale organelor), mezenchimale (cu alterarea predominantă a elementelor nespecifice mezenchimale ale organului) și mixte (alterarea concomitentă a structurilor parenchimotoase și mezenchimale).

Distrofiile parenchimotoase reprezintă dereglări metabolice în celulele înalt diferențiate și specializate ale parenchimului organelor, în timp ce distrofiile mezenchimale afectează celulele de origine mezenchimală și structurile intercelulare. În prezent această divizare se consideră puțin justificată, deoarece chiar structura, care se definește ca mezenchim (țesutul conjunctiv), conține și "parenchim" – celule înalt diferențiate și specializate, cum ar fi fibroblaștii, mastocitele, plasmocitele și "mezenchim" – fibre colagenice, elastice, substanța fundamentală. Mai mult decât atât, modificările distrofice din structurile extracelulare în majoritatea cazurilor prezintă rezultatul activității patologice a "parenchimului" țesutului conjunctiv – fibroblaști, mastocite, plasmocite. Doar în cazul dereglărilor transportului transendotelial în urma permeabilității crescute a peretelui vasului sau în dismetabolismele generale are loc extravazarea substanțelor sângelui, acumularea acestora în spațiul interstițial și modificările distrofice în "mezenchimul" interstițial independent de activitatea celulelor parenchimotoase.

Formele de distrofii celulare (parenchimotoase)

Disproteinozele parenchimotoase reprezintă forme de distrofii cu dereglarea predominantă a metabolismului proteic, care antrenează modificarea proprietăților fizico-chimice ale proteinelor citoplasmatică și formarea în citoplasmă de incluziuni proteice. Ulterior, dereglările metabolismului proteic conduc prin consecință la modificări ale metabolismului hidrosalin cu

hiperhidratarea celulei – edem intracelular. Din mecanismele morfopatogenetice ale disproteinozelor fac parte infiltrația celulei cu proteine extracelulare, sinteza și acumularea în citoplasmă a proteinelor anormale, transformarea intracelulară a proteinelor inițial normale, decompoziția (faneroza) proteinelor cu formarea de cataboliți anormali. Formele concrete de disproteinoze sunt distrofiile granuloase, hialinoza, distrofia hidropică. Se consideră că aceste distrofii nu sunt forme de sine stătătoare, ci doar diferite etape în degenerescența celulei. Consecința disproteinozelor este în final necroza – moartea celulei.

Din cauzele disproteinozelor fac parte leziunile celulei provocate de factori fizici, chimici, biologici, dereglările energogenezei celulare, hipoxia, dereglările circulației sanguine și limfatice, procesul inflamator, intoxicațiile. Mai frecvent sunt afectați rinichii, miocardul și ficatul. Manifestările morfologice tipice depind de forma disproteinozelor. Astfel, în distrofia granuloasă în citoplasmă apar incluziuni proteice. Din manifestările nespecifice fac parte opacifierea citoplasmei, intumescența mitocondriilor, distrucția cristelor mitocondriilor. În distrofia hialinică în citoplasma celulară apar incluziuni de hialină – substanță proteică cu caracter vitros. În distrofia hidropică citoplasma celulară conține vacuole umplute cu lichid.

Dislipidozele parenchimotoase sunt distrofii lipidice ale parenchimului organelor (ficat, miocard, rinichi), care se manifestă morfologic prin acumulări neadevate de lipide normale în locurile adecvate (în țesutul adipos), acumulări de lipide normale în locurile neadevate (în organele parenchimotoase) sau acumulări de lipide structural modificate. În funcție de tipul lipidelor acumulate distingem acumularea de triacilgliceride (grăsimi neutre) – infiltrația și distrofia grasă, gangliozi-doze, cerebrozi-doze, sfingomielineze.

Distrofia grasă se întâlnește n ai frecvent în ficat, miocard și rinichi. Mecanismul patogenetic (morfogenetic) predominant este infiltrația cu lipidele din sânge în caz de dereglări generale ale metabolismului lipidic (hiperlipidemii alimentare, de transport, retenționale), dereglarea utilizării lipidelor în procesele anabolice de sinteză a lipoproteinelor și fosfolipidelor, dereglarea catabolismului lipidelor – lipoliza intracelulară, oxidarea acizilor grași, sinteza de lipide anormale neutilizabile, transformarea, decompoziția lipidelor.

Distrofia grasă a *ficatului* reprezintă acumularea excesivă și durabilă a grăsimilor în hepatocite și se manifestă prin câteva variante morfologice: distrofia grasă pură, distrofia substanțelor asociată cu reacția mezenchimală și fibroză (ciroză).

Cauzele distrofiei grase a ficatului sunt următoarele: a) pătrunderea abundentă a grăsimilor în hepatocite din sânge în hiperlipidemiile alimentare, de transport și retenționale; b) sinteza abundentă în hepatocite a grăsimilor din acizi grași în hiperlipidemiile de transport; c) afecțiunile hepatocitare primare de origine toxică, infecțioasă cu blocada catabolismului grăsimilor (lipoliza, oxidarea acizilor grași), sintezei lipoproteinelor, fosfolipidelor; d) deficiența proteinelor necesare pentru sinteza enzimelor lipolitice; e) enzimopatiile congenitale.

În etiologia distrofiei grase a ficatului mai frecvent figurează intoxicația cu etanol, diabetul zaharat, consumul exagerat de grăsimi și glucide (care ulterior se transformă în lipide), inaniția proteică, intoxicațiile cu substanțe hepatotoxice. Fiecare din formele etiologice are mecanismele și caracterele sale specifice.

Distrofia grasă a *miocardului* are la bază trei mecanisme patogenetice: hiperlipidemiile cu pătrunderea din sânge în cardiomiocit a cantităților exagerate de acizi grași, dereglările metabolismului lipidic intracelular și dezintegrarea complexilor lipoproteici din structurile celulare. Cele mai frecvente cauze