

Владивостокский государственный медицинский университет

В.Е. Красников

ПАТОЛОГИЯ КЛЕТКИ

Учебное пособие



Владивосток
Медицина ДВ
2010

УДК 616.716.8+613.31

ББК 56.6

К78

*Издано по решению редакционно-издательского совета
Владивостокского государственного медицинского университета*

Рецензенты:

А.П. Анисимов – доктор биол. наук, профессор,
заведующий кафедрой клеточной биологии ДВГУ;

В.Т. Долгих – доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой
патологии с курсом клинической патофизиологии ОГМА;

М.И. Радивоз – доктор мед. наук, профессор,
заведующий кафедрой патофизиологии ДВГМУ

Красников, В.Е.

К78

Патология клетки : учебное пособие. – Владивосток : Меди-
цина ДВ, 2010. – 80 с.

В пособии представлены современные сведения о причинах и механизмах развития структурно-функциональных нарушений клетки на молекулярном уровне. Рассмотрены вопросы о повреждении плазмолеммы клетки и ее внутренних структур: ядра, митохондрий, лизосом, эндоплазматического ретикулума и др., дана их клинко-патофизиологическая оценка. Показана роль изменения информационного обеспечения клетки в ее патологии. Отражено значение защитно-при-
способительных механизмов. Отдельный раздел посвящен основам этиотропной и патогенетической профилактики и терапии патологии клетки.

Пособие рассчитано на студентов медицинских вузов, может быть исполь-
зовано в процессе обучения интернов и ординаторов. Представляет интерес для аспирантов и врачей различных специальностей.

УДК 616.716.8+613.31

ББК 56.6

© Красников В.Е., 2010

© Медицина ДВ, 2010

ВВЕДЕНИЕ

Человеческий организм состоит из 10^7 клонов клеток, включающих около 60 триллионов единиц. Выполнение работы того или иного органа в конечном счете определяется структурно-функциональным состоянием данных элементарных образований. Взаимодействие реагирующих систем организма с этиологическими факторами, особенно на фоне неблагоприятных условий, повреждают клетку: нарушается функция органов и систем – развивается болезнь.

В последнее время благодаря стремительному развитию молекулярной биологии, цитологии, биофизики, биохимии и других смежных дисциплин значительно расширились наши представления о функции клетки и возможности ими управлять. Проект «Геном» и технология рекомбинантной ДНК углубили представления о генетических нарушениях. Появилась реальная возможность введения генов в клетку для исправления поврежденных наследственных механизмов. Прояснились многие вопросы о сложных сигнальных системах и взаимодействиях, регулирующих рост, развитие и программируемую смерть клетки (апоптоз).

Все эти достижения позволили переосмыслить возникновение, развитие и исходы многих заболеваний на качественно новом уровне – **клеточно-молекулярном**. Понимание механизмов развития патологических процессов и болезней на данном уровне сделало реальным осуществлять молекулярную диагностику и прогнозирование течения для многих из них. Особенно успешно это применяется при таких заболеваниях, как рак, диабет, болезни сердца, генетические дефекты и др. Назначение лекарственных препаратов с учетом путей их доставки в пораженную клетку способствует лечению больного на клеточно-молекулярном уровне, что значительно повышает процент исцеления.

Несомненно, данный раздел медицины и впредь будет развиваться успешно (в первую очередь учитывая быстрое прогрессирование молекулярной биологии). Поэтому изучение общих закономерностей возникновения, развития и исходов патологических процессов и заболеваний на этом уровне необходимы врачам всех специальностей.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕАКЦИИ КЛЕТКИ НА ПОВРЕЖДЕНИЕ

Клетка является целостной биологической системой, имеющей все проявления жизни в сложном организме. Ее функционирование представляет собой реализацию определенных генетических программ, активность или пассивность последних определяется влиянием внешней среды, микроокружением и внутренними потребностями клетки. В многоклеточном организме это контролируется различными местными и системными биорегуляторами.

Нормальная клетка, находящаяся в покое, поддерживает оптимальный метаболический уровень, соответствующий условиям (требованиям) среды. Данное стабильно-динамическое состояние получило название **гомеостаза**, **гомеостазиса** (от греч. *homos* – один и тот же, одинаковый + *statis* – стояние, неподвижность).

При взаимодействии клетки с различными физиологическими стимулами происходит переход на новый, чаще более активный уровень функционирования, без снижения ее жизнедеятельности. При этом параметры гомеостаза не выходят за пределы максимально допустимых значений, а метаболическая активность и функциональные возможности клетки могут значительно повышаться. Такой ответ называется **адаптацией** клетки (от лат. *adaptatio* – приспособление). Возрастает или, наоборот, снижается активность действующих программ, включаются новые, ранее репрессированные, – это приводит к увеличению синтеза ферментов, белков, вплоть до увеличения количества клеточных органоидов и их гипертрофии (увеличения массы).

Таким образом, включая механизмы адаптации (а это не что иное, как комплекс защитно-приспособительных реакций), клетка может длительное время выполнять свою функцию в полном объеме, но в уже изменившихся условиях.

Взаимодействие клетки с **патогенным агентом** всегда сопровождается изменением ее стабильно-динамического состояния (гомеостаза), что очень часто проявляется различными структурными и функциональными нарушениями. Наличие последних, степень их выраженности во многом определяются «мощностью» защитно-приспособительных механизмов, в задачу которых входят (как и при ответе на физиологический раздражитель) нормализация клеточного гомеостаза и обеспечение ее адекватного функционирования в изменившихся условиях. Принципиальных различий между механизмами адаптации на физиологический или патогенный раздражитель нет.

В связи с этим можно наблюдать следующие ситуации (рис. 1):

- активность (мощность) механизмов адаптации клетки такова, что они с успехом нивелируют негативные эффекты патогенного агента (достаточные резервы). Это обеспечивает работу клетки на новом, стабильно-динамическом уровне, при этом параметры гомеостаза не выходят за предельно допустимые значения, и повреждения клетки не происходит. После прекращения действия патогенного агента клетка может вернуться к исходному состоянию;
- адаптационные возможности клетки недостаточны (недостаточны резервы) для полного устранения действия патогенного агента. Параметры гомеостаза не могут сохраняться в пределах нормы, что и проявляется в виде различных видов патологии клетки. Процесс, предшествующий гибели клетки и представляющий собой начальные, *обратимые* стадии ее повреждения, получил название **паракнекротиз** (от греч. *para* – пара (при) + *nekros* – мертвый);
- по мере истощения защитно-приспособительных механизмов или в силу их несовершенства (они сами могут порождать вторичные нарушения – «эндогенизация патологического процесса» (Красников В.Е., 2004) клетка подходит к следующему этапу ответа на патогенный агент – **некробиоз** (от греч. *nekros* – мертвый, *bios* – жизнь). Это глубокая, *частично необратимая* стадия повреждения клетки, непосредственно предшествующая моменту ее смерти.

Значительно реже, вместо слова некробиоз используют термин «*преднекротиз*». Самым негативным исходом ответа клетки на патогенный агент является **некротиз** – посмертные изменения *необратимого* характера, характеризующиеся ферментативным разрушением клеточных структур и денатурацией ее белков. Как правило, некротиз наступает вслед за некробиозом. Между двумя этими видами ответа существует **точка необратимости**, пройдя которую, клетка утрачивает всякую возможность остаться живой. Цитологическими критериями необратимости считаются изменения ядра – его конденсация (*кариопикноз*), с последующим распадом на конденсированные глыбки (*кариорексис*) или растворением (*кариолизис*). По биохимическим критериям клетка считается погибшей с момента полного прекращения *синтеза АТФ*.

При взаимодействии клетки с этиологическим фактором, необычным по своей природе или чрезвычайного, экстремального характера, этапности ответа на них может не наблюдаться, в ней практически сразу развивается цепь посмертных изменений. Объясняется это следующим: на необычные по своей природе патогенные агенты в процессе эволюции в организме не сформировались механизмы защиты (они ранее не встречались) или мощность экстремальных факторов значительно превышает возможности адаптации клетки.

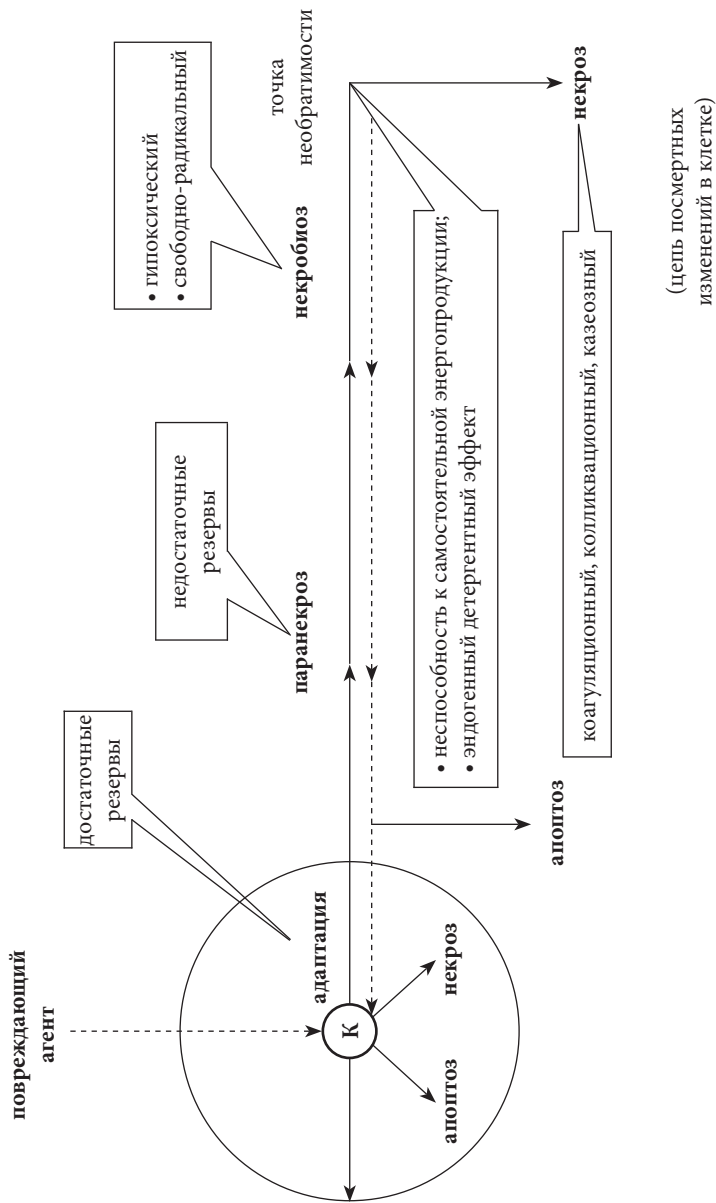


Рис. 1. *Различные варианты ответа клетки на повреждение.*

К – клетка. В овале – максимальные границы нормы показателей гомеостаза клетки, пунктирная – возвращение к исходному состоянию (обратимость ответа).

Существует и другой вариант гибели клетки – **апоптоз** (от греч. *apo* – отделение, удаление + *ptosis* – падение). Поэтический перевод – «*опадание листьев*». Апоптоз определяют как программированную клеточную смерть, в его развитии активную роль играют специализированные и генетически запрограммированные внутриклеточные механизмы.

Рассмотренные варианты ответа клетки на патогенный агент мы используем в качестве своеобразного плана изложения учебного материала. По нашему мнению, это не только улучшит восприятие материала о различных звеньях патогенеза, но и будет способствовать более глубокому пониманию динамической взаимосвязи между ними.

Начнем с определения понятия «патология клетки» и характеристики этиологических факторов, вызывающих ее повреждение.

ПАТОЛОГИЯ КЛЕТКИ: ПРИЧИНЫ И ВИДЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ

Патология клетки – типовой патологический процесс, характеризующийся нарушением внутриклеточного гомеостаза, что ограничивает функциональные возможности клетки и может приводить ее к гибели или снижению продолжительности жизни.

Гомеостаз клетки – способность клетки существовать при изменении условий обитания с сохранением устойчивого динамического равновесия со средой.

Понятие «гомеостаз клетки» включает в себя ряд показателей (констант): *внутриклеточное постоянство ионов водорода, электронов кислорода, субстратов для энергетического и пластического обеспечения жизнедеятельности клетки, ферментов, нуклеотидов и еще ряд веществ.*

Константы (лат. *constantus* – постоянная величина) гомеостаза клетки зависят от:

- *структурно-функционального состояния* ее различных мембран (плазмолеммы, митохондрий, лизосом и др.) и органелл, интенсивности течения внутриклеточных биохимических процессов. Эта своеобразная «**метаболическая составляющая гомеостаза**» определяется работой исполнительного аппарата клетки;
- *информационных процессов*. Нормальная жизнедеятельность клетки невозможна без информации, поступающей к ней из внешней среды. Очень часто она изменяет параметры внутриклеточного постоянства, что является следствием включения приспособительных (адаптивных) программ, позволяющих клетке оптимально приспосабливаться

к конкретной ситуации согласно поступившей информации. «*Правильность*» изменения констант внутриклеточного гомеостаза и их поддержание в границах нормы в данном случае определяется в первую очередь *количеством и качеством* информационного обеспечения клетки (наличием сигнальных молекул, рецепторов, пострецепторных связей и др.). Исполнительный аппарат клетки выполняет лишь «*полученные указания*».

Следовательно, патология клетки может возникнуть без первичного полома ее исполнительного аппарата, из-за нарушений в механизмах сигнализации в так называемой *информационной составляющей* внутриклеточного гомеостаза.

В зависимости от природы этиологического фактора, нарушающего гомеостаз (метаболическое и/или информационное его составляющее) клетки, различают *физические, химические и биологические* повреждающие агенты.

Физические этиологические факторы – это механические и температурные воздействия (гипо- и гипертермия), энергия электрического тока, ионизирующей радиации и электромагнитных волн, влияние факторов космического полета (ускорение, гипокинезия) и др.

Химические этиологические факторы – воздействие многочисленных неорганических и органических веществ (кислоты, щелочи, соли тяжелых металлов, этиловый и метиловый спирт). Патология может быть обусловлена дефицитом или избытком белков, жиров, углеводов, витаминов, микроэлементов и др. веществ. Немаловажное значение в этой группе факторов имеют и *лекарственные препараты*.

Биологические этиологические факторы – прионы, вирусы, бактерии, гельминты, паразитические простейшие и продукты их жизнедеятельности.

Все вышеназванные патогенные факторы вызывают различные повреждения клеток.

Тип (вид) повреждения клетки зависит от:

- *скорости развития основных проявлений нарушений функции клеток.* Выделяют острое и хроническое повреждение клетки. **Острое повреждение** развивается быстро, как правило, в результате однократного, но интенсивного повреждающего воздействия. **Хроническое повреждение** протекает медленно и является следствием многократного влияния, но менее интенсивного по силе повреждения агента;
- *жизненного цикла клетки, на период которого приходится воздействие повреждающего фактора.* Различают **митотические** и **интерфазные** повреждения;
- *от степени (глубины) нарушения клеточного гомеостаза – обратимые и необратимые* повреждения;

- *от характера взаимодействия повреждающего фактора с клеткой.* Если патогенный агент действует непосредственно на клетку, то говорят о **прямом (первичном)** ее повреждении. В условиях целостного организма влияние причины может осуществляться и через формирование цепи вторичных реакций. Например, при механической травме непосредственно в месте воздействия этого агента образуются биологически активные вещества (БАВ) – это продукты распада погибших клеток, гистамин, оксидазы, простагландины и др. соединения, синтезируемые поврежденными клетками. БАВ, в свою очередь, вызывают нарушения функции клеток, ранее не попавших под влияние данного фактора. Такое повреждение получило название **опосредованное**, или **вторичное**. Воздействие этиологического фактора может проявляться опосредованно и через изменения нервных и эндокринных регуляций (шок, стресс), при отклонениях физико-химического состояния организма (ацидоз, алкалоз), при нарушениях системного кровообращения (сердечная недостаточность), гипоксии, гипо- и гипертермия, гипо- и гипергликемия и др.;
- *от характера повреждений, вызванных определенным патогенным фактором.* Рассматривают специфические и неспецифические повреждения.

Специфические повреждения – нарушения, вызванные определенным патогенным фактором конкретных структурно-молекулярных компонентов клетки или механизмов ее информационного обеспечения. Для *механического* причинного фактора специфическим повреждением будет нарушение целостности структур клеток. Специфическими нарушениями для *ионизирующего и ультрафиолетового* облучения является разрушение молекул, поглотивших их энергию с образованием свободных радикалов. Они приводят к нарушению внутриклеточных структур и биохимических процессов. Воздействие *химических* этиологических факторов проявляется большим разнообразием специфичности. Так, *цианиды* подавляют активность цитохромоксидазы (развивается тканевая гипоксия), *атропин* блокирует холинорецепторы различных клеток. Снижение активности пируватоксидазной активности лежит в основе специфичности повреждения клеток при отравлении боевыми отравляющими веществами, содержащими *мышьяк* (люизит). Широким спектром избирательного взаимодействия с клеточными структурами обладают и биологические этиологические факторы. Многие токсины патогенной флоры, проникая в клетку, вызывают угнетение определенных ее процессов. Например, *столбнячный токсин* блокирует выделение тормозного медиатора из окончаний тормозных нейронов в синаптическую щель. Отсюда торможение мотонейронов при раздражении чувствительных нервов снижается. *Дифтерийный токсин* инактивирует транслоказу, вследствие чего ингибируется синтез белка в клетках. *Холерный экзотоксин* (холероген) активирует образование циклического аденозинмонофосфата

(цАМФ) в эпителии тонкого кишечника. Данные клетки (энтероциты) начинают усиленно выделять в просвет кишечника электролиты и воду, формируется диарея. Ряд патогенов биологической природы (вирусы, простейшие) паразитируют в клетках, тем самым резко снижая их функциональные возможности и продолжительность жизни – вирус гепатита А, В, С, ВИЧ-инфекции, малярийный плазмодий и др.

П.Ф. Литвицкий (2002) выделяет и *специфические повреждения определенных* клеток, возникающее при взаимодействии с самыми различными патогенными факторами. В качестве примера приводит развитие контрактур мышечных клеток при влиянии на них физических, химических и биологических факторов или возникновение гемолиза эритроцитов при аналогичных воздействиях.

Неспецифические повреждения – это стандартные, стереотипные изменения в клетках, возникающие при их взаимодействии с широким спектром этиологических факторов. В качестве примера можно привести следующие нарушения:

- повышение проницаемости мембран клеток;
- активация свободно-радикальных и перекисных реакций;
- внутриклеточный ацидоз;
- денатурация молекул белков;
- дисбаланс ионов и воды;
- изменение интенсивности окислительного фосфорилирования.

Взаимосвязи между специфическими и неспецифическими повреждениями клеток разнообразны. Они могут возникать одновременно, либо одно из них предшествует другому. Выяснение конкретных видов нарушений, времени их возникновения и соотношении между собой дает врачу необходимую информацию о характере и интенсивности действия *причинного* фактора, глубине и распространенности патологического процесса. Это в свою очередь обеспечивает проведение этиотропной и патогенетической профилактики и терапии. Например, если при гепатитах различного происхождения регистрируется только увеличение в плазме крови концентрации ионов *K* и аланинаминотрансферазы (АЛТ), это свидетельствуют о *легком течении* или *начале* заболевания. Калий и АЛТ находятся в цитоплазме, возрастание их содержания за пределами клеточной мембраны характерны при нарушении ее проницаемости (неспецифическое повреждение). Появление же в крови довольно специфического для печени фермента – *сорбитдегидрогеназы* и *органеллоспецифичных* – *глутаматдегидрогеназы* (локализация – митохондрии), *кислой фосфатазы* (локализация лизосомы) говорит об *усугублении патологического процесса*, который не ограничивается только мембраной клетки, а затрагивает и внутриклеточные структуры.