

А.И. Струков, В.В. Серов

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

Под редакцией профессора В.С. Паукова

УЧЕБНИК

6-е издание,
переработанное и дополненное

Министерство образования и науки РФ

Рекомендовано ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» в качестве учебника для студентов учреждений высшего профессионального образования, обучающихся по специальности 31.05.01 (060101.65) «Лечебное дело» по дисциплинам «Патологическая анатомия», «Клиническая патологическая анатомия»



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

Сокращения	13
Предисловие	15
Предисловие к первому изданию	16
Предисловие ко второму изданию	17
Предисловие к третьему изданию	18
Введение	19
Содержание и задачи патологической анатомии	19
Объекты, методы и уровни исследования патологической анатомии	21
Краткие исторические данные	23
ОБЩАЯ ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ	
Глава 1. Повреждение	33
Патология клетки	34
Патология клеточного ядра	36
Патология цитоплазмы	46
Эндоплазматическая сеть	49
Митохондрии	54
Лизосомы	57
Микротельца (пероксисомы)	59
Цитоскелет и патология клетки	60
Плазматическая мембрана	64
Патология клеточных стыков	68
Глава 2. Дистрофии	71
Общие сведения	71
Паренхиматозные дистрофии	74
Паренхиматозные белковые дистрофии (диспротеинозы)	74
Паренхиматозные жировые дистрофии (липидозы)	80
Паренхиматозные углеводные дистрофии	84
Стромально-сосудистые дистрофии	87
Стромально-сосудистые белковые дистрофии (диспротеинозы)	87
Стромально-сосудистая жировая дистрофия	103
Стромально-сосудистая углеводная дистрофия	107
Смешанные дистрофии	108
Нарушения обмена хромопротеидов (эндогенные пигментации)	108
Нарушения обмена нуклеопротеидов	119
Нарушения минерального обмена (минеральные дистрофии)	120
Образование камней	125

Глава 3. Апоптоз и некроз.	127
Смерть, признаки смерти, посмертные изменения.	141
Глава 4. Нарушения кровообращения и лимфообращения.	145
Нарушения кровообращения.	146
Полнокровие.	147
Малокровие.	154
Кровотечение	156
Плазморрагия.	158
Стаз.	160
Тромбоз	161
Эмболия.	168
Шок.	173
Нарушения лимфообращения	174
Нарушения содержания тканевой жидкости	177
Глава 5. Воспаление	181
Этиология воспаления.	181
Морфология и патогенез воспаления	182
Терминология и классификация воспаления	190
Морфологические формы острого воспаления	190
Экссудативное воспаление	190
Пролиферативное (продуктивное) воспаление	197
Хроническое воспаление	199
Иммунное воспаление	206
Глава 6. Иммунопатологические процессы.	209
Морфология нарушений иммуногенеза	209
Изменения вилочковой железы при нарушениях иммуногенеза	209
Изменения периферической лимфоидной ткани при нарушениях иммуногенеза	211
Реакции гиперчувствительности.	213
Аутоиммунизация и аутоиммунные заболевания.	220
Иммунодефицитные синдромы.	223
Глава 7. Процессы приспособления (адаптации) и компенсации.	227
Приспособление (адаптация)	227
Атрофия.	228
Компенсация	231
Гипертрофия и гиперплазия.	231
Глава 8. Регенерация.	235
Общие сведения.	235
Регенерация отдельных тканей и органов.	240
Заживление ран.	248

Глава 9. Перестройка тканей	251
Механизмы компенсации	251
Гипертрофия	252
Склероз	254
Глава 10. Опухоли	259
Строение опухоли, особенности опухолевой клетки	260
Рост опухоли	267
Доброкачественные и злокачественные опухоли	267
Морфогенез опухолей	270
Гистогенез опухолей	271
Прогрессия опухолей	272
Иммунная реакция организма на опухоль	273
Этиология опухолей	274
Классификация и морфология опухолей	276
Эпителиальные опухоли без специфической локализации	276
Опухоли экзо- и эндокринных желез и эпителиальных покровов	283
Мезенхимальные опухоли	298
Опухоли меланинообразующей ткани	306
Опухоли нервной системы и оболочек мозга	308
Опухоли системы крови	314
Тератомы	314
ЧАСТНАЯ ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ	
Глава 11. Болезни системы крови	321
Анемии	321
Анемии вследствие кровопотери (постгеморрагические)	322
Анемии вследствие нарушения кроветворения	323
Анемии вследствие повышенного кроверазрушения (гемолитические)	328
Опухоли системы крови, или гемобластозы	330
Лейкозы — системные злокачественные заболевания кроветворной ткани	330
Лимфомы — регионарные опухолевые заболевания кроветворной и лимфатической тканей	348
Тромбоцитопении и тромбоцитопатии	353
Тромбоцитопении	353
Тромбоцитопатии	354
Глава 12. Болезни сердечно-сосудистой системы	357
Эндокардит	357
Инфекционный эндокардит	357
Фибропластический парietальный эндокардит с эозинофилией	361

Миокардит	362
Идиопатический миокардит	362
Пороки сердца	363
Врожденные пороки сердца	363
Приобретенные пороки сердца	363
Кардиосклероз	366
Атеросклероз	367
Клинико-морфологические формы	378
Гипертоническая болезнь	381
Этиология и патогенез гипертонической болезни	381
Течение гипертонической болезни	384
Клинико-морфологические формы	387
Ишемическая болезнь сердца	389
Острая ишемия миокарда	390
Инфаркт миокарда	392
Цереброваскулярные заболевания	397
Кардиомиопатии	400
Первичные (идиопатические) кардиомиопатии	400
Вторичные кардиомиопатии	402
Васкулиты	402
Системные васкулиты	403
Системные заболевания соединительной ткани (ревматические болезни)	409
Ревматизм	410
Ревматоидный артрит	416
Болезнь Бехтерева	421
Системная красная волчанка	422
Системная склеродермия	427
Дерматомиозит	428
Глава 13. Болезни органов дыхания	431
Острый бронхит	431
Острая пневмония	432
Крупозная пневмония	434
Бронхопневмония	436
Межуточная пневмония	439
Острые деструктивные процессы в легких	441
Хронические неспецифические заболевания легких	442
Хронический бронхит	442
Бронхоэктазы	444
Эмфизема легких	446
Бронхиальная астма	448
Хронический абсцесс	449
Хроническая пневмония	449
Интерстициальные заболевания легких	450
Пневмофиброз	452

Пневмокониозы	453
Рак легкого	453
Плеврит	459
Глава 14. Болезни желудочно-кишечного тракта	461
Болезни зева и глотки	461
Болезни слюнных желез	463
Болезни пищевода	463
Рак пищевода	464
Болезни желудка	465
Гастрит	465
Язвенная болезнь	470
Рак желудка	477
Болезни кишечника	485
Пороки развития	485
Энтерит	486
Энтеропатии	489
Колит	490
Неспецифический язвенный колит	493
Болезнь Крона	496
Аппендицит	498
Опухоли кишечника	502
Перитонит	503
Глава 15. Болезни печени, желчного пузыря и поджелудочной железы	505
Болезни печени	505
Гепатоз	505
Гепатит	508
Патологическая анатомия острого и хронического гепатита	509
Вирусный гепатит	510
Цирроз печени	520
Рак печени	527
Болезни желчного пузыря	528
Болезни поджелудочной железы	529
Глава 16. Болезни почек	531
Гломерулопатии	532
Гломерулонефрит	532
Нефротический синдром	541
Амилоидоз почек	545
Тубулопатии	547
Острая почечная недостаточность	547
Хронические тубулопатии	549
Интерстициальный нефрит	550

Тубулоинтерстициальный нефрит	550
Пиелонефрит	551
Мочекаменная болезнь (нефролитиаз)	554
Поликистоз почек	556
Нефросклероз	556
Хроническая почечная недостаточность	557
Опухоли почек	559
Глава 17. Болезни женских половых органов и молочной железы	561
Дисгормональные болезни женских половых органов и молочной железы	561
Воспалительные болезни женских половых органов и молочной железы	563
Опухоли женских половых органов и молочной железы	564
Глава 18. Болезни мужских половых органов	569
Дисгормональные болезни мужских половых органов	569
Воспалительные болезни мужских половых органов	570
Опухоли мужских половых органов	571
Глава 19. Болезни беременности и послеродового периода	573
Гестоз	573
Гестационная трофобластическая болезнь	576
Родовая инфекция матки	578
Глава 20. Болезни желез внутренней секреции	579
Гипофиз	579
Надпочечники	581
Щитовидная железа	581
Зоб	582
Тиреоидиты	584
Околощитовидные железы	584
Поджелудочная железа	585
Сахарный диабет	585
Половые железы	589
Глава 21. Авитаминозы	591
Рахит	591
Цинга	593
Ксерофтальмия	594
Пеллагра	594
Дефицит витамина В ₁₂ и фолиевой кислоты	595
Глава 22. Болезни костно-мышечной системы	597
Болезни костной системы	597
Паратиреоидная остеодистрофия	597

Остеомиелит	599
Фиброзная дисплазия	600
Остеопетроз	602
Болезнь Педжета	604
Болезни суставов	606
Остеоартроз	606
Ревматоидный артрит	607
Болезни скелетных мышц	608
Прогрессивная мышечная дистрофия	608
Миастения	610
Глава 23. Болезни центральной нервной системы	611
Болезнь Альцгеймера	611
Боковой амиотрофический склероз	614
Рассеянный склероз	615
Энцефалиты	617
Клещевой энцефалит	617
Глава 24. Инфекционные болезни	619
Вирусные болезни	622
Острые респираторные вирусные инфекции	622
Синдром приобретенного иммунодефицита	630
Натуральная оспа	638
Бешенство	639
Риккетсиозы	641
Эпидемический сыпной тиф	641
Спорадический сыпной тиф	644
Ку-лихорадка	645
Болезни, вызываемые бактериями	645
Брюшной тиф	645
Сальмонеллезы	649
Дизентерия	650
Иерсиниоз	654
Холера	655
Чума	658
Туляремия	661
Бруцеллез	662
Сибирская язва	664
Возвратный тиф	666
Туберкулез	667
Сифилис	686
Сепсис	691
Грибковые заболевания (микозы)	697
Дерматомикозы	697
Висцеральные микозы	698
Болезни, вызываемые простейшими и гельминтами	702

Малярия	702
Амебиаз	704
Балантидиаз	705
Эхинококкоз	706
Цистицеркоз	708
Описторхоз	708
Шистосомоз	709
Глава 25. Профессиональные болезни	713
Профессиональные болезни, вызываемые воздействием химических производственных факторов.	713
Профессиональные болезни, вызываемые воздействием промышленной пыли (пневмокониозы)	714
Силикоз	715
Силикатозы.	719
Металлокониозы	721
Карбокониозы	724
Пневмокониозы от смешанной пыли	726
Пневмокониозы от органической пыли.	726
Профессиональные болезни, вызываемые воздействием физических факторов.	726
Кессонная (декомпрессионная) болезнь	726
Болезни вследствие воздействия производственного шума (шумовая болезнь).	727
Болезни вследствие воздействия вибраций (вибрационная болезнь).	728
Болезни вследствие воздействия электромагнитных волн радиочастот.	729
Болезни вследствие воздействия ионизирующих излучений (лучевая болезнь)	730
Профессиональные болезни, вызываемые перенапряжением.	733
Профессиональные болезни, вызываемые воздействием биологических факторов.	734
Глава 26. Болезни oroфациальной области.	735
Болезни твердых тканей зуба	735
Кариес	735
Некариозные поражения	739
Болезни пульпы и периапикальных тканей зуба.	741
Реактивные изменения пульпы	741
Пульпит	741
Периодонтит	744
Болезни десен и пародонта	746
Гингивит	746
Зубные отложения.	747
Пародонтит	747

Пародонтоз	750
Идиопатический прогрессирующий пародонтолиз	751
Пародонтомы	751
Болeзни челюстей	753
Воспалительные заболевания	753
Кисты челюстных костей	755
Опухолоподобные заболевания	756
Опухоли	756
Одонтогенные опухоли	758
Болeзни слюнных желез	762
Сиалоаденит	762
Слюннокаменная болeзнь	763
Кисты желез	763
Опухоли слюнных желез	763
Опухолоподобные заболевания	766
Болeзни губ, языка, мягких тканей полости рта	766
Хейлит	766
Глоссит	767
Стоматит	767
Предопухолевые заболевания	768
Опухоли	769
Глава 27. Пренатальная патология	773
Врожденные пороки развития	774
Врожденные пороки центральной нервной системы	778
Врожденные пороки сердца	780
Врожденные пороки органов дыхания	783
Врожденные пороки органов пищеварения	784
Врожденные пороки почек, мочевыводящих путей и половых органов	786
Врожденные пороки развития опорно-двигательного аппарата	790
Врожденные пороки лица и шеи	792
Врожденные пороки, связанные с остановкой эмбрионального развития	792
Множественные врожденные пороки развития	793
Фетопатии	797
Инфекционные фетопатии	797
Неинфекционные фетопатии	798
Глава 28. Патология последа	803
Патология плаценты	805
Плацентарная недостаточность	805
Пороки развития плаценты	809
Патология пуповины	810
Патология плодных оболочек	811

Инфекции последа	813
Опухоли последа	814
Трофобластическая болезнь	815
Глава 29. Перинатальная патология	817
Асфиксия плода и новорожденного	818
Болезнь гиалиновых мембран	821
Пневмония перинатального периода	823
Бронхолегочная дисплазия	823
Гемолитическая болезнь новорожденных	824
Геморрагическая болезнь новорожденных	826
Родовая травма	826
Гипоксические и ишемические повреждения головного мозга	829
Инфекционные заболевания перинатального периода	830
Врожденный токсоплазмоз	831
Врожденная краснуха	833
Врожденная цитомегалия	833
Врожденная герпетическая инфекция	835
Сепсис новорожденных	835
Глава 30. Детские инфекции	839
Ветряная оспа	839
Корь	839
Полиомиелит	840
Дифтерия	841
Скарлатина	843
Менингококковая инфекция	844
Глава 31. Опухоли у детей	847
Дизонтогенетические опухоли	847
Опухоли из эмбриональных камбиальных тканей	848
Предметный указатель	855

Глава 1

ПОВРЕЖДЕНИЕ

Повреждение, или **альтерация** (от лат. *alteratio* — изменение), — изменение структуры клеток, межклеточного вещества, тканей и органов, которые приводят к нарушению их жизнедеятельности. Повреждение начинается на молекулярном или клеточном уровне. Однако до определенного момента клетки и другие структуры организма адаптируются к повреждающим воздействиям без изменения функции. Когда возможности адаптации исчерпаны или сила повреждающих факторов превышает защитный потенциал клетки, наступает обратимое или необратимое повреждение как в физиологических условиях, так и при болезнях или патологических воздействиях.

Повреждение вызывают разнообразные экзогенные и эндогенные причины: физические и химические факторы, инфекционные агенты, иммунные реакции, генетические нарушения, дисбаланс питания, лекарственных средств. Повреждающие факторы действуют на клеточные и тканевые структуры непосредственно или опосредованно — через гуморальные и рефлекторные влияния. При этом характер и степень повреждения зависят от силы и природы патогенного фактора, структурно-функциональных особенностей органа или ткани и от реактивности организма. При всем разнообразии причин, действующих на клетку и ткани, в самой клетке выделяют наиболее чувствительные внутриклеточные системы, повреждение которых ведет к нарушению функции клетки, вплоть до ее гибели. Среди них клеточные и внутриклеточные мембраны, обеспечивающие ионный и осмотический гомеостаз клетки, структуры, осуществляющие окислительное фосфорилирование и образование энергии в виде АТФ, системы, связанные с синтезом ферментов и структурных белков, и, наконец, генетический аппарат клетки. Морфология элементов клетки и протекающие в них биохимические процессы настолько тесно связаны, что повреждение в любом звене приводит к повреждению других клеточных и внеклеточных систем.

Среди множества механизмов, вызывающих повреждение клеток и тканей, наиболее важны четыре.

- Гипоксия, которая приводит к образованию свободных радикалов кислорода, что вызывает перекисное окисление липидов и нарушение практически всех видов обмена веществ.
- Нарушение состояния кальция, увеличение внутриклеточной концентрации которого ведет к повышению активности ряда ферментов, повреждающих клетку, — фосфолипазы, протеазы, АТФазы, эндонуклеазы.

- Повреждения митохондрий и снижение синтеза АТФ, энергии, необходимой для всех биологических процессов, включая мембранный транспорт, синтез белка, липогенез и многие другие.
- Потеря плазмолематической мембраной избирательной проницаемости, которая приводит к нарушениям обмена веществ.

При этом в одних случаях возникают поверхностные и обратимые изменения, касающиеся обычно лишь ультраструктур, в других — глубокие и необратимые, которые могут завершиться гибелью не только клеток и тканей, но и целого органа. Повреждение имеет различное морфологическое выражение на клеточном и тканевом уровне. На клеточном уровне оно представлено разнообразными изменениями ультраструктур клетки вплоть до ее гибели — **апоптозом** и составляет содержание большого раздела общей патологии — **патологии клетки**. На тканевом уровне повреждение представлено двумя общепатологическими процессами — **дистрофией** и **некрозом**, нередко последовательными стадиями альтерации.

ПАТОЛОГИЯ КЛЕТКИ

Клетка — структурно-функциональная единица ткани, живая элементарная система, обладающая способностью к обмену с окружающей средой. Строение клеток организма человека обеспечивает выполнение ими специализированной функции и одновременно восстановление разрушенных в результате функционирования структур. Внутриклеточные структуры, обладая определенными морфологическими особенностями, обеспечивают основные проявления жизнедеятельности клетки (рис. 1-1). С ними связаны дыхание и образование энергии (митохондрии), синтез белков (рибосомы, гранулярная цитоплазматическая сеть), накопление и транспорт липидов и гликогена, детоксикационная функция (гладкая цитоплазматическая сеть), синтез продуктов и их секреция (пластинчатый комплекс), внутриклеточное пищеварение и защитная функция (лизосомы). Деятельность ультраструктур клетки строго координирована, причем координация в выработке специфического продукта клеткой подчинена закону так называемого внутриклеточного конвейера. По принципу ауторегуляции он осуществляет взаимосвязь между структурными компонентами клетки и протекающими в ней процессами обмена веществ.

Ультраструктуры клетки участвуют в различных внутриклеточных процессах. Помимо основной они выполняют и другие функции. Каждое функциональное проявление клетки — результат совместной работы всех ее взаимосвязанных компонентов. Понимание этого позволяет проследить динамику повреждения — от нарушений внутриклеточных структур и их функций до патологии клетки как структурно-функциональной единицы ткани, живой элементарной саморегулируемой системы и от нее — к патологии клеточных коопераций, объединенных конечной функцией, как структурной основы патологии человека.

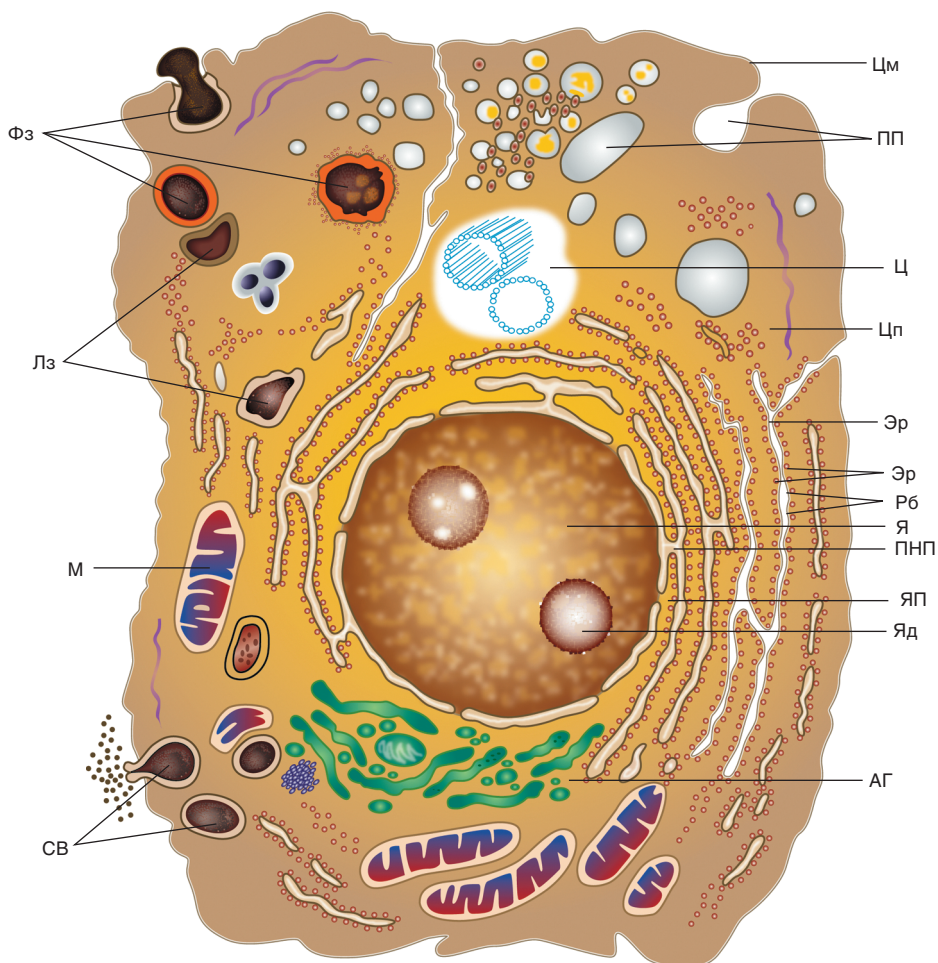


Рис. 1-1. Схема строения клетки: Я — ядро; ЯП — ядерные поры; Яд — ядрышко; ПНП — перинуклеарное пространство; Цп — цитоплазма (гиалоплазма); Цм — оболочка клетки (цитомембрана); Эр — эндоплазматический ретикулум (эндоплазматическая сеть); Рб — рибосомы; М — митохондрии; АГ — пластинчатый комплекс (комплекс Гольджи); Лз — лизосомы; Ц — центросома; СВ — секреторные вакуоли; ПП — пиноцитозные пузырьки; Фз — стадии фагоцитоза

Патология клетки — понятие неоднозначное. Во-первых, патология ее специализированных ультраструктур — не только стереотипные изменения той или иной ультраструктуры в ответ на различные воздействия, но и специфичные изменения ультраструктур, когда можно говорить о хромосомных болезнях и болезнях рецепторов, лизосомных, митохондриальных, пероксисомных и других болезнях клетки. Во-вторых, патология клетки — изменения ее компонентов и ультраструктур, которые находятся

в причинно-следственных связях. При этом речь идет о выявлении общих закономерностей повреждения клетки и ее реакции на повреждение: рецепции патогенной информации клеткой и реакции на повреждение; нарушений проницаемости клеточных мембран и циркуляции внутриклеточной жидкости; нарушений метаболизма клетки; смерти клетки (некроза); клеточной дисплазии и метаплазии, гипертрофии и атрофии; патологии движения клетки, ее ядра и генетического аппарата.

Патология клеточного ядра

Патология клеточного ядра морфологически проявляется в изменении структуры, размеров, формы и количества ядер и ядрышек, в появлении разнообразных ядерных включений и изменений ядерной оболочки. Особая форма ядерной патологии — патология митоза. С патологией хромосом ядра связано развитие хромосомных синдромов и хромосомных болезней.

Структура и размеры ядер

Структура и размеры ядра в интерфазном состоянии зависят в первую очередь от *плоидности*, в частности содержания в ядре ДНК, от функционального состояния ядра. Тетраплоидные ядра имеют диаметр больше, чем диплоидные, октоплоидные — больше, чем тетраплоидные.

Большая часть клеток содержит диплоидные ядра. В размножающихся клетках в период синтеза ДНК (S-фазы) содержание ДНК в ядре удваивается, в постмитотический период, напротив, снижается. Если после синтеза ДНК в диплоидной клетке не происходит нормального митоза, то появляются тетраплоидные ядра. Возникает *полиплоидия* — кратное увеличение числа наборов хромосом в ядрах клеток, или состояние плоидности от тетраплоидии и выше.

Полиплоидные клетки выявляют различными способами: по размеру ядра, по увеличенному количеству ДНК в интерфазном ядре или по увеличению числа хромосом в митотической клетке. Они встречаются в нормально функционирующих тканях человека. Увеличение числа полиплоидных ядер во многих органах отмечают в старости. Особенно ярко полиплоидия возникает при восстановлении клеток после повреждения ткани (печени), увеличении объема клеток (гипертрофии миокарда), при опухолевом росте.

Другой вид изменений структуры и размеров ядра клетки встречается при *анеуплоидии* — изменение в виде неполного набора хромосом. Анеуплоидия связана с хромосомными мутациями. Ее проявления — гипертетраплоидные, псевдоплоидные, приблизительно диплоидные или триплоидные ядра, которые часто обнаруживают в злокачественных опухолях.

Размеры ядер и ядерных структур независимо от плоидии определяют в значительной мере функциональным состоянием клетки. Процессы, постоянно совершаемые в интерфазном ядре, разнонаправлены: во-первых, это репликация генетического материала в S-периоде (полуконсервативный синтез ДНК), во-вторых, образование РНК в процессе транскрипции,

транспортировка РНК из ядра в цитоплазму через ядерные поры для осуществления специфической функции клетки и репликации ДНК.

Функциональное состояние ядра отражено в характере и распределении его хроматина. В наружных отделах диплоидных ядер нормальных тканей расположен конденсированный (компактный) хроматин — гетерохроматин, в остальных ее отделах — неконденсированный (рыхлый) хроматин — эухроматин. Гетеро- и эухроматин отражают различные состояния активности ядра: первый из них — малоактивный или неактивный, второй — достаточно активный. В связи с переходом ядра из состояния относительно функционального покоя в состояние высокой функциональной активности и обратно морфологическая картина распределения хроматина не статична. Возможна гетеро- или эухроматинизация ядер, механизмы которой изучены недостаточно (рис. 1-2). Неоднозначна и трактовка характера и распределения хроматина в ядре. Например, маргинацию хроматина, т.е. расположение его под ядерной оболочкой, трактуют и как признак активности ядра, и как проявление его повреждения. Однако конденсацию эухроматиновых структур (гиперхроматоз стенки ядра), отражающую инактивацию участков транскрипции, рассматривают как патологическое явление, как предвестник гибели клетки.

К патологическим изменениям ядра относят также его *дисфункциональное (токсическое) набухание*, встречающееся при различных повреждениях клетки. При этом происходит изменение коллоидно-осмотического состояния ядра и цитоплазмы вследствие торможения транспорта веществ через оболочку клетки.

Форма ядер и их число

Изменения формы ядра — существенный диагностический признак: деформация ядер цитоплазматическими включениями при дистрофических процессах, полиморфизм ядер при воспалении (гранулематоз) и опухолевом росте (клеточный атипизм).

Форма ядра меняется и в связи с образованием множественных выпячиваний ядра в цитоплазму, которые обусловлены увеличением ядерной поверхности и свидетельствуют об активном синтезе нуклеиновых кислот и белка (рис. 1-3).

Изменения числа ядер в клетке: многоядерность, появление «спутника» ядра и безъядерность. Многоядерность возможна при слиянии клеток. Таковы, например, гигантские многоядерные клетки инородных тел и Пирогова—Лангханса, вероятно, образуемое при слиянии эпителиоидных клеток (см. рис. 5-12). Однако возможно образование многоядерных клеток и при нарушениях митоза — делении ядра без последующего деления цитоплазмы, что наблюдают после радиоактивного облучения или введения цитостатиков и при злокачественном опухолевом росте.

«Спутники» ядра, кариомеры (маленькие ядра), — мелкие, подобные ядру образования с соответствующей структурой и собственной оболочкой, которые расположены в цитоплазме около неизмененного ядра. Причина их образования — хромосомные мутации, например кариомеры в клетках злокачественной опухоли при большом числе фигур патологических митозов.

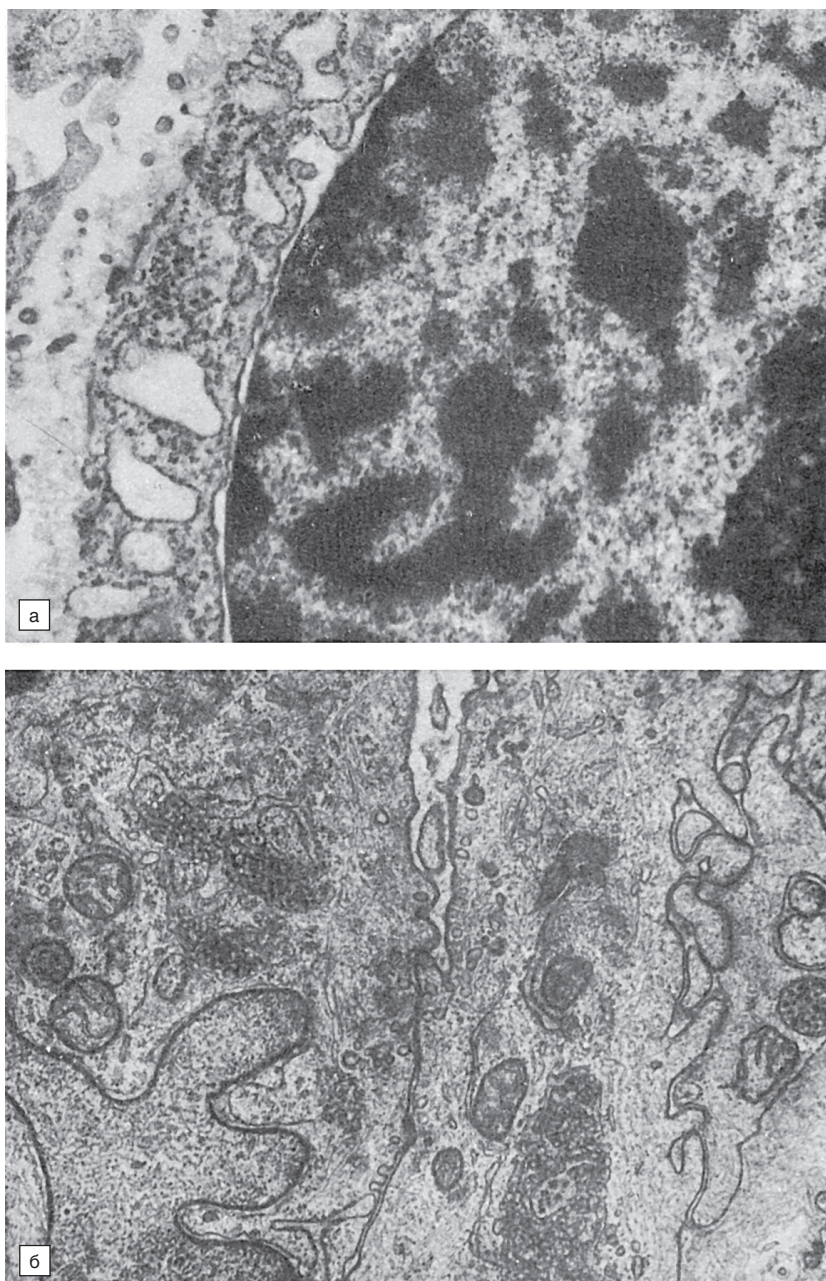


Рис. 1-2. Гетеро- и эухроматизация ядер: а — гетерохроматин ядра опухолей клетки, $\times 25\ 000$; б — эухроматизация хроматина ядра эндотелиоцита. Многочисленные инвагинаты ядерной оболочки; в цитоплазме — тубулярные включения и скопления промежуточных филаментов, $\times 30\ 000$

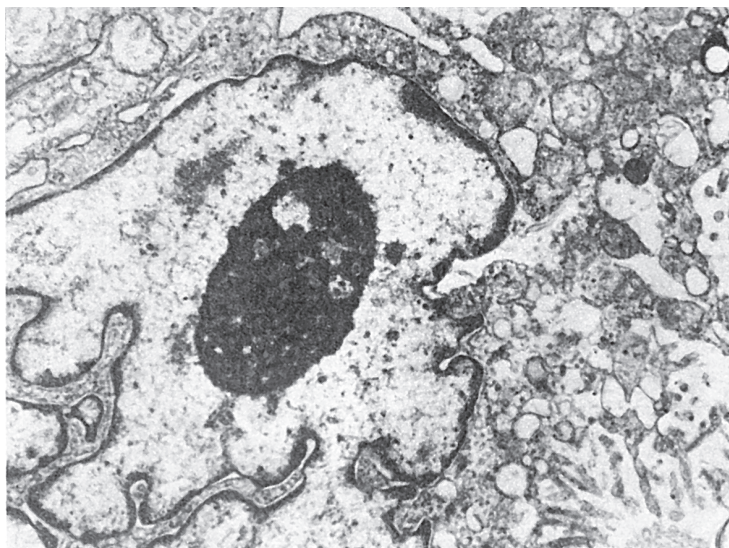


Рис. 1-3. Атипизм ядер клетки опухоли. Множественные выпячивания ядерной оболочки, $\times 15\,500$

Безъядерность при функциональной оценке клетки неоднозначна. Известны безъядерные клеточные структуры — это физиологическое их состояние (эритроциты, тромбоциты). При некоторых патологических реакциях наблюдают жизнеспособные, отделенные от клетки части цитоплазмы, содержащей ядро. Однако безъядерность может свидетельствовать и о гибели ядра — кариопикнозе, кариорексисе (рис. 1-4) и кариолизисе.

Структура и размеры ядрышек

Изменения ядрышек имеют существенное значение в морфофункциональной оценке состояния клетки, так как с ядрышками связаны процессы транскрипции и трансформации рибосомальной РНК (р-РНК). Размеры и структура ядрышек в большинстве случаев соответствуют объему клеточного белкового синтеза, выявляемого биохимическими методами. Размеры ядрышек зависят от функции и типа клеток.

Увеличение размеров и количества ядрышек свидетельствует о повышении их функциональной активности (рис. 1-5). Вновь образованная в ядрышке р-РНК транспортируется в цитоплазму, вероятно, через поры внутренней ядерной мембраны. Интенсивный синтез белка в таких случаях подтверждается увеличением количества рибосом эндоплазматической сети.

Гипергранулированные ядрышки с преобладанием гранул над фибриллярной субстанцией отражают разное функциональное состояние как ядрышек, так и клетки. Эти ядрышки с хорошо выраженной лакунарной системой и резкой базофилией цитоплазмы свидетельствуют как о повы-

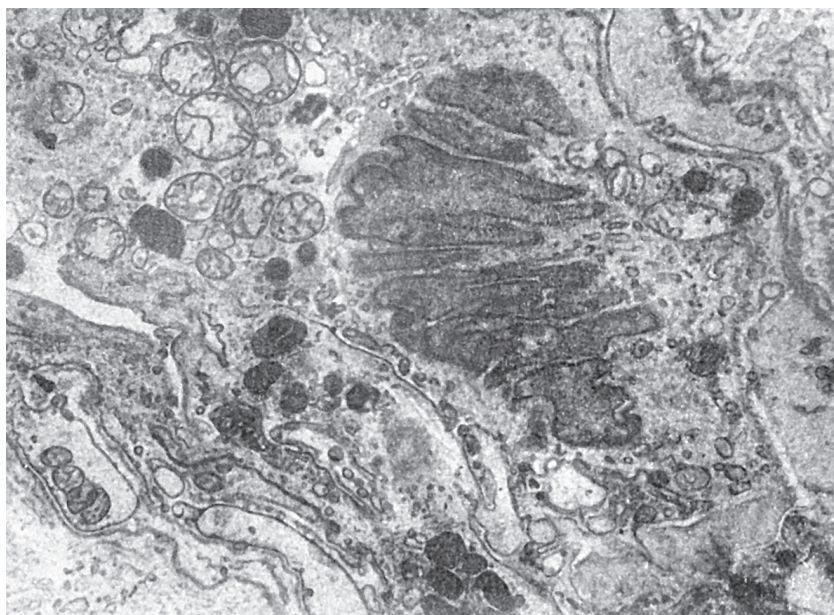


Рис. 1-4. Кариорексис при апоптозе, $\times 15\ 000$

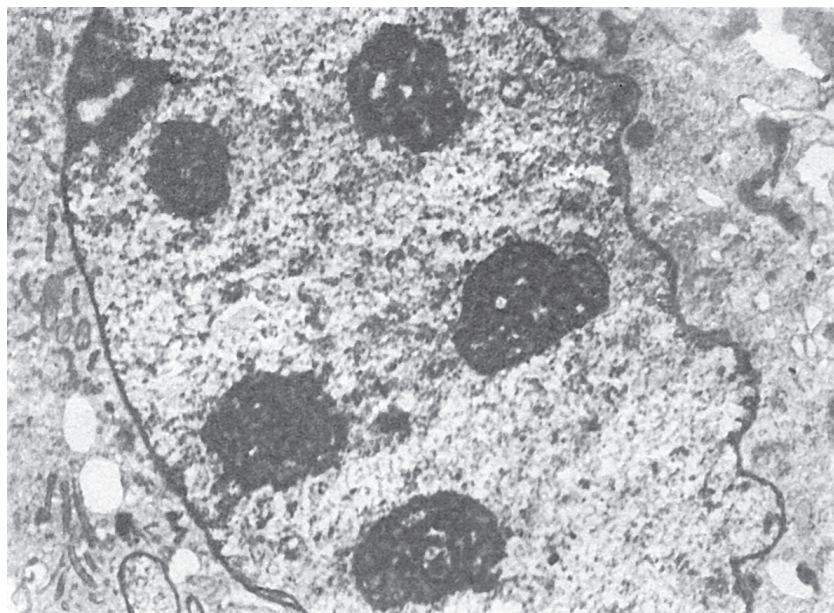


Рис. 1-5. Увеличение количества и размеров ядрышек, $\times 12\ 500$

шенном синтезе р-РНК, так и ее трансмиссии. Гиперфункциональные ядрышки встречаются в молодых плазматических клетках, активных фибробластах, гепатоцитах, во многих опухолевых клетках. Гипергранулированные ядрышки со слабовыраженной базофилией цитоплазмы могут отражать нарушение трансмиссии (транспортировки гранул) при продолжающемся синтезе р-РНК. Их обнаруживают в опухолевых клетках, которые отличаются большим ядром и незначительной цитоплазматической базофилией.

Разрыхление (диссоциация) ядрышек, отражающее их гипогрануляцию, — следствие усиленного транспорта р-РНК в цитоплазму или торможения ядрышковой транскрипции. Дезорганизация (сегрегация) ядрышек отражает, как правило, полное и быстрое прекращение ядрышковой транскрипции: ядро уменьшено, наблюдают выраженную конденсацию ядрышкового хроматина, происходит разделение гранул и протеиновых нитей. Эти изменения встречаются при энергетическом дефиците клетки.

Ядерные включения

Ядерные включения делят на три группы: ядерные цитоплазматические, истинные ядерные и ядерные вирусобусловленные.

Ядерные цитоплазматические включения представляют собой отграниченные оболочкой части цитоплазмы в ядре. Они могут содержать все составные части клетки (органеллы, пигмент, гликоген, капли жира и т.д.). Их появление часто связано с нарушением митотического деления.

Истинные ядерные включения расположены внутри ядра (кариоплазмы) и соответствуют веществам, встречающимся в цитоплазме, — белку, гликогену (рис. 1-6, а), липидам. Эти вещества проникают из цитоплазмы в ядро через неповрежденные или поврежденные поры ядерной оболочки либо через разрушенную ядерную оболочку. Возможно проникновение этих веществ в ядро при митозе, например включения гликогена в ядрах клеток печени при сахарном диабете (ядерный гликоген, дырчатые, пустые ядра).

Вирусобусловленные ядерные включения (тельца ядерных включений) неоднозначны:

- ядерные включения в кариоплазме кристаллической решетки вируса (рис. 1-6, б);
- включения белковых частиц, возникающих при внутриядерном размножении вируса;
- ядерные включения как проявление реакции на поражение вирусом цитоплазмы (реактивные включения).

Ядерная оболочка

Ядерная оболочка выполняет ряд функций, нарушения которых могут служить основой для развития патологии клетки.

О роли ядерной оболочки в поддержании формы и размера ядра свидетельствует образование внутриядерных трубчатых систем, отходящих от внутренней ядерной мембраны, включений в перинуклеарной зоне, которые наблюдают при гипертрофии миокарда, фиброзе легких, системном васкулите, саркоидозе, опухоли печени, дерматомиозите (рис. 1-7).

О ядерной оболочке как месте прикрепления ДНК для облегчения репликации и транскрипции свидетельствует существование в ядерной оболочке структур, модулированных хроматином и ответственных за его ориентацию и структуру. Функциональная активность ДНК связана с ее распределением при делении клетки и со степенью конденсации в интерфазе. При этом

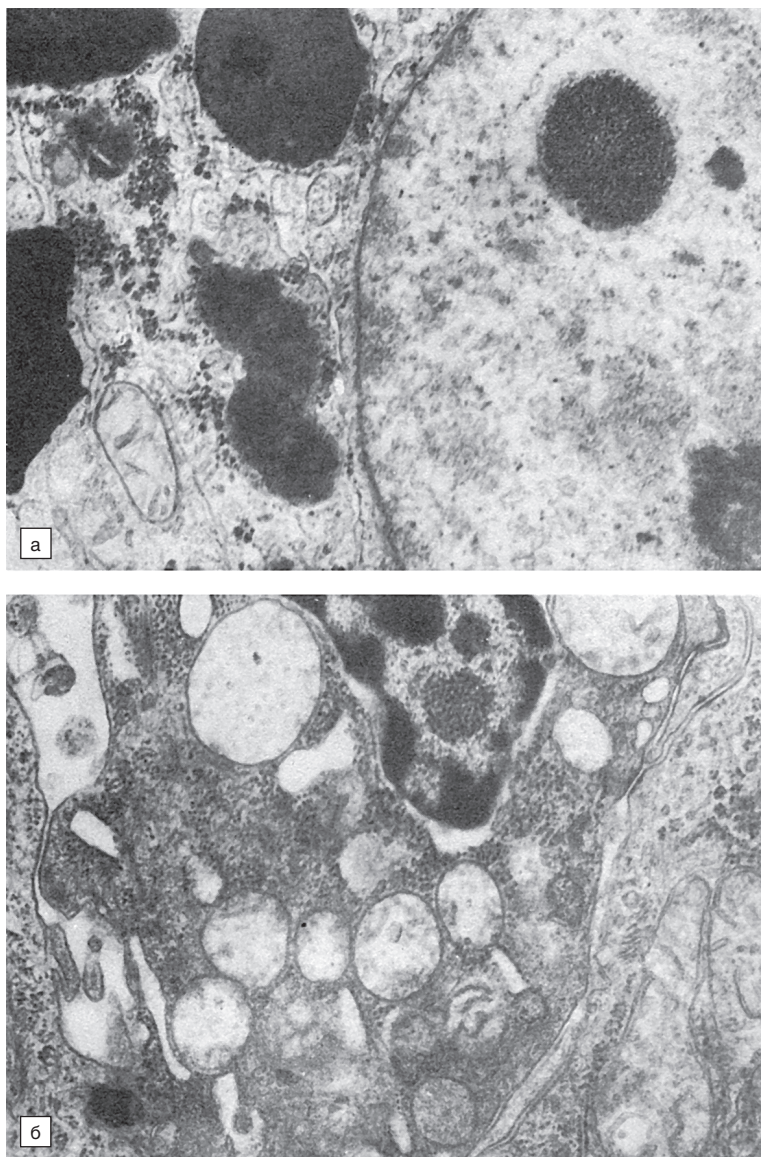


Рис. 1-6. Ядерные включения: а — включения гликогена в ядре гепатоцита, $\times 22\,500$; б — включения вируса в ядре опухолевой клетки, $\times 20\,000$

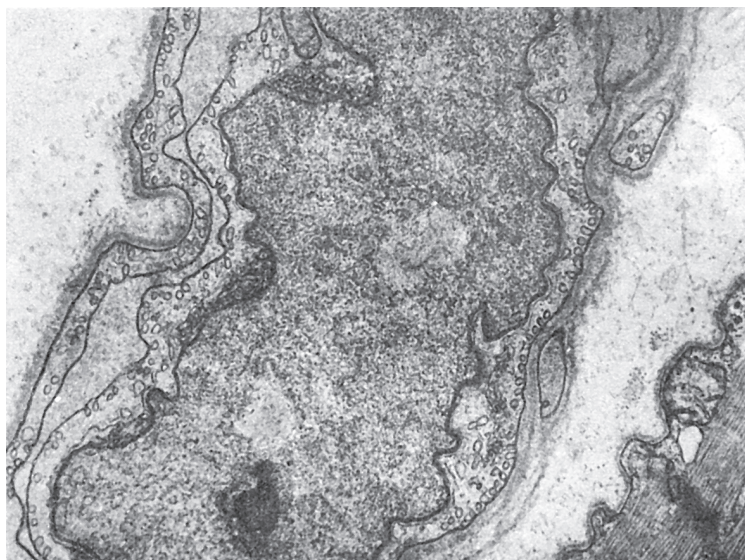


Рис. 1-7. Микротубулярные включения в перинуклеарной зоне эндотелиоцита при дерматомиозите, $\times 15\,500$

повреждение оболочки может вызывать изменения этих участков распределения и быть причиной патологических изменений клетки.

О функции ядерной оболочки как физического барьера и модулятора нуклеоплазматического обмена свидетельствует установленная корреляция между изменениями структуры ядерной оболочки, модулем ее пор и выходом РНК в цитоплазму. Контроль ядерной оболочкой транспорта РНК в цитоплазму существенно влияет на гомеостаз клетки при патологических состояниях. Участие ядерной оболочки в синтезе мембран достоверно не доказано, хотя и считают, что эта роль возможна, так как мембраны ядерной оболочки непосредственно переходят в эндоплазматическую сеть цитоплазмы. О возможном влиянии ферментов ядерной оболочки на функцию ядра свидетельствует наличие в ядерной оболочке различных ферментов детоксикации и веществ, обеспечивающих гормональное управление (аденилатциклазы, рецепторов инсулина и др.).

Патология митоза

В жизненном цикле клетки митоз занимает особое место. С его помощью осуществляется репродукция клеток, а значит, и передача их наследственных свойств. Подготовка клеток к митозу состоит из ряда последовательных процессов: репродукции ДНК, удвоении массы клетки, синтеза белковых компонентов хромосом и митотического аппарата, удвоении клеточного центра, накоплении энергии для цитотомии. В процессе митотического деления различают 4 основные фазы — профазу, метафазу, анафазу и тело-

фазу. При патологии митоза может страдать любая фаза. На этом основании создана **классификация патологии митоза** (Алов И.А., 1972).

- I тип — повреждение хромосом:
 - задержка клеток в профазе;
 - нарушение спирализации и деспирализации хромосом;
 - фрагментация хромосом;
 - образование мостов между хромосомами в анафазе;
 - раннее разъединение сестринских хроматид;
 - повреждение кинетохора.
- II тип — повреждение митотического аппарата:
 - задержка развития митоза в метафазе;
 - рассредоточение хромосом в метафазе;
 - трехгрупповая метафаза;
 - полая метафаза;
 - многополюсные митозы;
 - асимметричные митозы;
 - моноцентрические митозы;
 - К-митозы.
- III тип — нарушения цитотомии:
 - преждевременная цитотомия;
 - задержка цитотомии;
 - отсутствие цитотомии.

Патологию митоза вызывают различные воздействия на клетку: ультрафиолетовое и ионизирующее излучения, высокая температура, химические вещества, в том числе канцерогены и митотические яды, и др. Много патологических митозов наблюдают при развитии злокачественных опухолей (рис. 1-8).

Хромосомные aberrации и хромосомные болезни

Хромосомные aberrации — изменения структуры хромосом, вызванные их разрывами, с последующим перераспределением, утратой или удвоением генетического материала. Они отражают различные виды аномалий хромосом. Из наиболее часто встречаемых хромосомных aberrаций, проявляющихся глубокой патологией, выделяют аномалии числа и структуры хромосом. Нарушения числа хромосом — отсутствие одной из пары гомологичных хромосом (моносомия) или появление добавочной, третьей, хромосомы (трисомия). Общее число хромосом в кариотипе в этих случаях отличается от модального числа и равно 45 или 47. Полиплоидия и анеуплоидия имеют меньшее значение для развития хромосомных синдромов. Нарушения структуры хромосом при общем нормальном их числе в кариотипе: транслокация — обмен сегментами между двумя негомологичными хромосомами; делеция — выпадение части хромосомы; фрагментация; кольцевые хромосомы.

Хромосомные aberrации нарушают баланс наследственных факторов и вызывают многообразные отклонения в строении и жизнедеятельности организма, проявляющиеся в хромосомных болезнях.

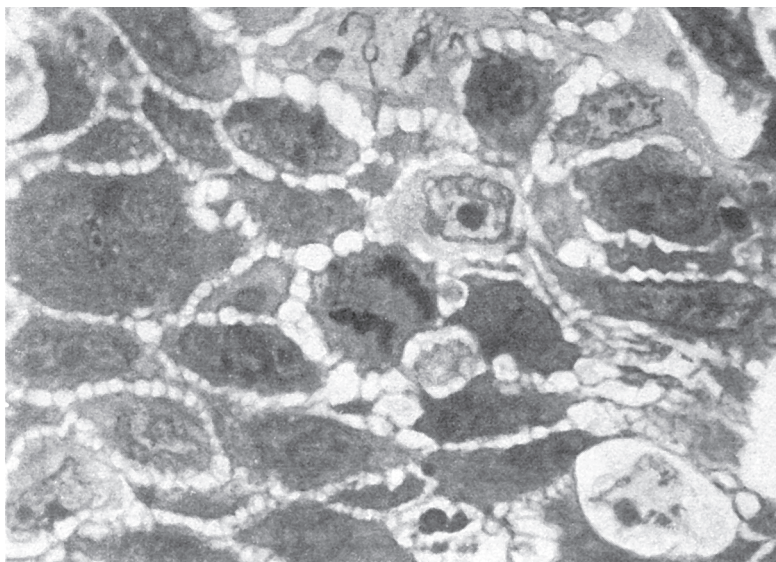


Рис. 1-8. Патология митоза. Полутонкий срез ткани опухоли, $\times 1000$

Хромосомные болезни — болезни, связанные с аномалиями соматических хромосом (аутосом), и болезни с аномалиями половых хромосом (телец Барра). При этом учитывают характер хромосомной аномалии — нарушение числа отдельных хромосом, числа хромосомного набора или структуры хромосом. Эти критерии позволяют выделять полные и мозаичные клинические формы хромосомных болезней.

Хромосомные болезни, обусловленные нарушениями числа отдельных хромосом (трисомиями и моносомиями), — как аутосом, так и половых хромосом.

Моносомии аутосом (любые хромосомы, кроме X- и Y-хромосом) несовместимы с жизнью. Трисомии аутосом достаточно распространены в патологии человека. Наиболее часто они проявляются синдромами Патау (13-я пара хромосом) и Эдвардса (18-я пара), а также болезнью Дауна (21-я пара). Хромосомные синдромы при трисомиях других пар аутосом встречаются значительно реже. Моносомия половой X-хромосомы (генотип XO) лежит в основе синдрома Шерешевского–Тернера, трисомия половых хромосом (генотип XXY) — в основе синдрома Клейнфельтера. Нарушения числа хромосом в виде тетра- или триплоидии обуславливают как полные, так и мозаичные формы хромосомных болезней.

Нарушения структуры хромосом дают самую большую группу хромосомных синдромов (более 700 типов), которые могут быть связаны не только с хромосомными аномалиями, но и с другими этиологическими факторами.

Для всех форм хромосомных болезней характерна множественность проявлений в виде врожденных пороков развития, причем их формиро-

вание начинается на стадии гистогенеза и продолжается в органогенезе, что объясняет сходство клинических проявлений при различных формах хромосомных болезней.

Патология цитоплазмы

Изменения мембран и патология клетки

Клеточные мембраны состоят из двойного слоя фосфолипидов, по обе стороны которого расположены разнообразные мембранные белки. На внешней поверхности мембраны белковые молекулы несут полисахаридные компоненты (гликокаликс), которые содержат многочисленные поверхностные клеточные антигены. Они играют важную роль в распознавании клеток, формировании межклеточных соединений.

Варианты изменений клеточных мембран:

- чрезмерное везикулообразование — «минус-мембрана» (рис. 1-9);
- увеличение поверхности плазмолеммы клеток мембранами микропиноцитозных пузырьков — «плюс-мембрана»;
- усиленный микроклазматоз и клазматоз — «минус-мембрана» (см. рис. 1-9);
- образование цитоплазматических отростков из плазмолеммы клетки;
- образование пузырьков на поверхности клетки;



Рис. 1-9. Изменения мембран эндотелиоцитов. Усиленное везикулообразование и клазматоз, $\times 25\ 500$

- утолщение слоев мембраны;
- образование микропор;
- образование миелоноподобных структур из плазмолеммы и мембран органелл;
- слияние разнородных клеточных мембран;
- локальные разрушения мембран — бреши в плазмолемме;
- «штопка» локально разрушенной плазмолеммы мембранами микропиноцитозных везикул.

Патологию мембран клетки вызывают процессы, связанные с активацией фосфолипаз. Это приводит к гидролизу мембран, особенно мембранных липидов, повышению проницаемости лизосомальных мембран с высвобождением гидролаз, повреждению мембранных структур тяжелыми металлами (ртутью, ураном) и комплементом, угнетению мембранных ферментов. Повреждение мембран клеток и внутриклеточных структур приводит к нарушению мембранного транспорта, изменению проницаемости мембран, межклеточных взаимодействий, изменению подвижности мембран и формы клеток, нарушению синтеза и обмена мембран.

Нарушения мембранного транспорта

Мембранный транспорт предполагает перенос ионов и других субстратов против градиента концентрации. Транспорт может быть активным — тогда он требует АТФ и «подвижности» транспортных белков в мембране, или пассивным — посредством различных диффузионных и обменных процессов. Активный транспорт — функция эпителиальных барьеров. Нарушения мембранного транспорта, ведущие к патологии клетки, хорошо прослежены при ишемии, которая приводит к первичным изменениям митохондрий. В митохондриях резко падает эффективность окислительного фосфорилирования, они набухают, вначале увеличивается проницаемость их внутренней мембраны, в дальнейшем повреждение становится тотальным и необратимым (рис. 1-10).

Ишемическое повреждение митохондрий приводит к слому натриево-калиевого АТФ-насоса, постепенному накоплению в клетке натрия и потере ею калия. Нарушение натриево-калиевого обмена ведет к вытеснению кальция из митохондрий. В результате в цитоплазме повышается уровень ионизированного кальция и увеличивается связывание его с кальмодулином (кальцийсвязывающим белком). С повышением содержания кальций-кальмодулиновых комплексов связаны изменения клетки: расхождение клеточных контактов, поглощение кальция митохондриями, изменение микротрубочек и микрофиламентов, активация фосфолипаз. Эндоплазматическая сеть накапливает воду и ионы, вследствие этого расширяются ее каналы и цистерны, развивается гидропическая дистрофия. Усиление гликолиза сопровождается истощением гликогена, накоплением лактата и снижением клеточного рН. Эти изменения приводят к нарушению структуры хроматина и уменьшению синтеза РНК. Необратимые ишемические повреждения клетки связаны с гидролизом мембранных липидов под действием фосфолипаз и высвобождением лизосомальных гидролаз.

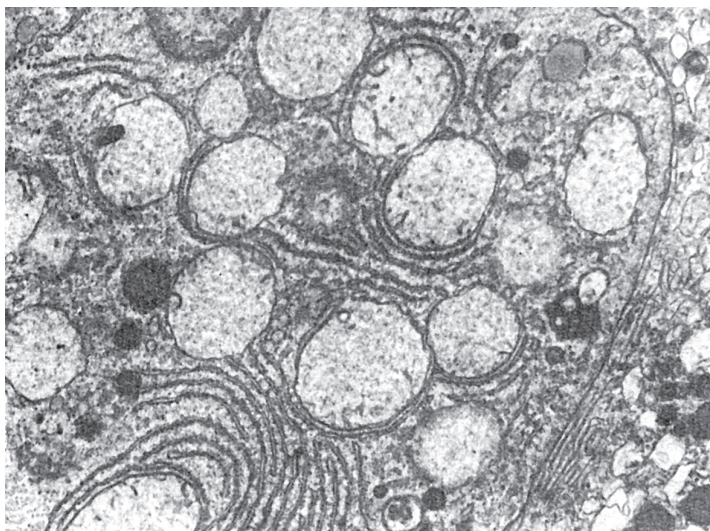


Рис. 1-10. Вакуолизация митохондрий в одном гепатоците (слева) и конденсация их в другом (справа), $\times 16\ 000$

Изменения проницаемости мембран

Контроль мембранной проницаемости предполагает поддержание структуры как фосфолипидного бислоя мембраны с необходимыми обменом и ресинтезом, так и соответствующих белковых каналов. Важная роль в этом контроле принадлежит гликокаликсу, взаимодействию мембранных белков с цитоскелетом и гормоном, взаимодействующим с мембранными рецепторами. Изменения проницаемости могут быть необратимыми или поверхностными. Так, тяжелые металлы, взаимодействуя с сульфгидрильными группами мембранных белков, изменяют их строение и резко увеличивают проницаемость мембраны для натрия, калия, хлора, кальция и магния, что приводит к быстрому набуханию клеток, распаду их цитоскелета. Подобные изменения мембран отмечены и при повреждении их комплектом — болезни гиперчувствительности. В мембранах образуются бреши, которые снижают их сопротивление и резко увеличивают проницаемость.

Изменения взаимодействия клеток и их распознавания

Взаимодействие клеток и распознавание своих и чужих — необходимые свойства клеточного кооперирования. Клеточные взаимодействие и распознавание подразумевают, прежде всего, различия во внешних поверхностях плазматической мембраны и мембран внутриклеточных органелл. Особый интерес в этом отношении представляет гликокаликс мембраны с поверхностными антигенами — маркерами определенного типа клеток.

Изменения взаимодействия и распознавания клеток встречаются при патологических процессах, при которых поверхностные антигены могут

изменяться. При этом различия касаются как типа антигена, так и его доступности со стороны внеклеточного пространства. При исчезновении характерных для клеток антигенов могут появляться эмбриональные и аномальные антигены (например, карциноэмбриональный антиген). Изменения гликолипидов мембраны делают ее более доступной воздействию антител.

Коммуникабельность клеток определяется и состоянием клеточных соединений, которые могут повреждаться при различных патологических процессах и болезнях. В раковых клетках, например, найдена корреляция между изменениями клеточных контактов и нарушением межклеточных связей; в опухолях обнаружены аномальные клеточные соединения.

Изменения подвижности мембран и формы клеток

Различают два типа изменений, связанных с нарушением подвижности мембран: выпячивание мембраны наружу — экзотропию и внутрь цитоплазмы — эзотропию. При экзотропии мембрана, выпячивающаяся во внеклеточное пространство, образует окруженную мембраной цитоплазматическую структуру. При эзотропии появляется окруженная мембраной полость. Изменения формы клеток связаны не только с экзо- и эзотропией, но и с упрощением клеточной поверхности (потерей малых отростков подоцитов при нефротическом синдроме).

Нарушения синтеза и обмена мембран

При действии химических веществ на клетку возможно усиление синтеза мембран или его ослабление (например, снижение синтеза мембран щеточной каемки энтероцитов при угнетении мембранных ферментов). В равной мере возможно усиление обмена мембран при стимуляции аутофагоцитоза или его ослабление при лизосомных болезнях.

Эндоплазматическая сеть

Изменения гранулярной и агранулярной эндоплазматических сетей отражают нарушения функций цитоплазмы и клетки.

Изменения гранулярной эндоплазматической сети и рибосом

Функции гранулярной эндоплазматической сети и рибосом сопряжены достаточно жестко. Морфологические проявления их нарушений касаются, как правило, обеих органелл. Изменения гранулярной эндоплазматической сети и рибосом проявляются увеличением их количества (гиперплазией) и уменьшением их объема (атрофией), упрощением структуры, дезагрегацией (диссоциацией) рибосом и полисом, образованием аномальных рибосомально-пластинчатых комплексов.

Гиперплазия гранулярной эндоплазматической сети и рибосом микроскопически проявляется повышенной базофилией цитоплазмы, которая отражает объемную плотность рибосом и показывает интенсивность белкового синтеза в клетке. Электронно-микроскопически можно судить о сопряжении синтеза и экскреции белка или отсутствии такого сопря-

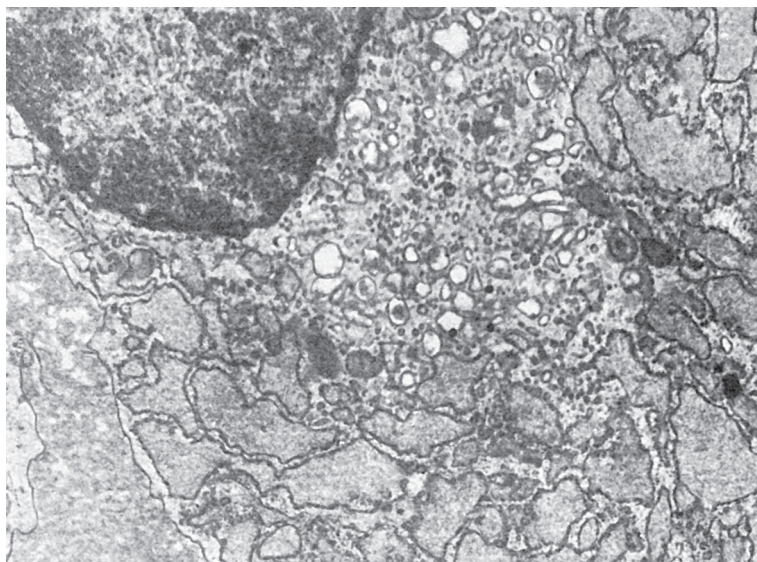


Рис. 1-11. Плазматическая клетка. Гиперплазия гранулярной эндоплазматической сети, расширение ее цистерн, гиперплазия пластинчатого комплекса, $\times 13\ 500$

жения. В интенсивно секретирующих и экскретирующих белок клетках (например, в активных фибробластах) цистерны гранулярной эндоплазматической сети расширены и содержат мало электронно-плотного материала. Отмечена гиперплазия связанных с мембранами свободных рибосом, образующих полисомы; хорошо развит пластинчатый комплекс (комплекс Гольджи), участвующий в экскреции синтезируемого белка (рис. 1-11). При нарушении экскреции белка в гиперплазированных расширенных цистернах эндоплазматической сети с обилием рибосом и полисом накапливается электронноплотный хлопьевидный материал (рис. 1-12), иногда происходит его кристаллизация. Комплекс Гольджи в таких случаях развит плохо.

Атрофия гранулярной эндоплазматической сети, т.е. уменьшение ее объема и размеров, светооптически представлена снижением или исчезновением базофилии цитоплазмы, а электронно-микроскопически — уменьшением размеров канальцев и объема сети, количества и размеров рибосом (рис. 1-13). Она отражает снижение белково-синтетической функции клетки (белковый дефицит при голодании, болезнях печени, старение).

Упрощение структуры гранулярной эндоплазматической сети клеток свидетельствует о недостаточной их дифференцировке, нередко оно встречается в клетках злокачественных опухолей.

Дезагрегация (диссоциация) рибосом и полисом, выражающаяся в нарушениях рибосомальных мембран, неорганизованной ассоциации рибо-

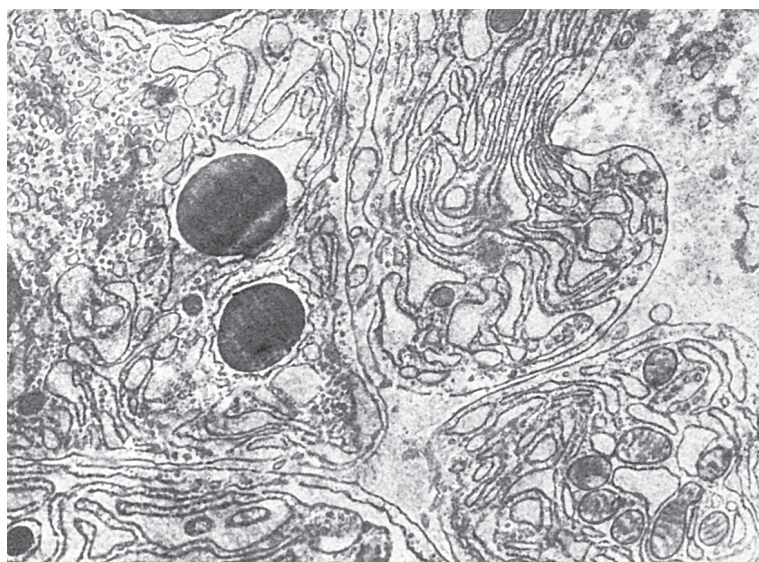


Рис. 1-12. Конденсированный белковый секрет в эндоплазматической сети (плазматическая клетка), $\times 13\ 500$

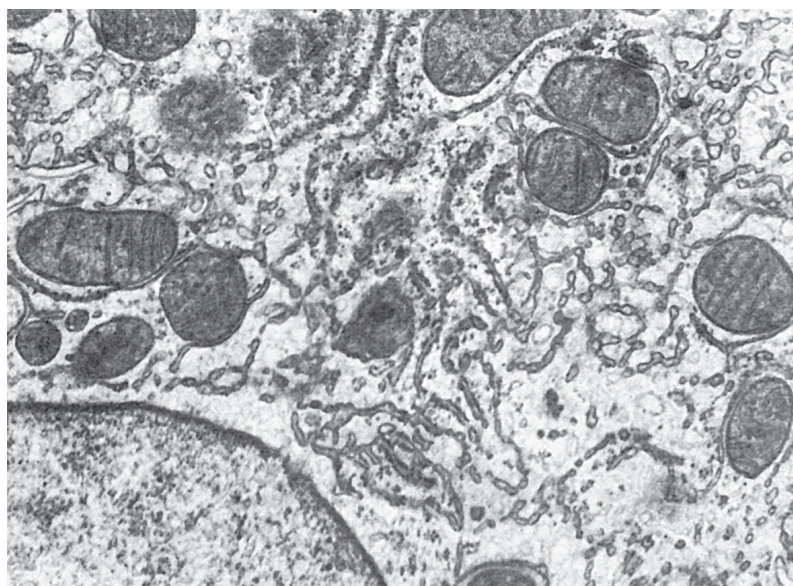


Рис. 1-13. Атрофия гранулярной и гиперплазия агранулярной эндоплазматической сети гепатоцитов, $\times 16\ 500$

сом в полисомы, — выражение структурного упрощения эндоплазматической сети недифференцированной и опухолевой клеток. Те же изменения наблюдаются и в дифференцированных клетках при кислородном голодании и дефиците белка в организме.

Образование аномальных рибосомально-пластинчатых комплексов — выражение субклеточной атипичности, встречается при опухолях системы крови — гемобластозах (см. «Опухоли системы крови»).

Изменения агранулярной эндоплазматической сети

Агранулярная цитоплазматическая сеть претерпевает ряд морфологических изменений, отражающих нарушения разнообразных функций этой органеллы. Из них главные — гиперплазия и атрофия.

Гиперплазия мембран эндоплазматической сети с расширением ее канальцев и систем отражает разные по интенсивности и своей сути процессы (см. рис. 1-13): во-первых, усиление метаболической активности ряда веществ (белков, липидов, лекарственных средств); во-вторых, нарушенный внутриклеточный транспорт метаболизируемых продуктов, которые накапливаются в расширенных канальцах и цистернах сети, при этом пластинчатый комплекс редуцирован; в-третьих, дефицит ферментов (ферментопатию), ведущий к недостаточности специфических функций этого органоида. При нарушении внутриклеточного транспорта метаболизируемых продуктов и ферментопатии в расширенных цистернах эндоплазматической сети накапливаются белки и вода (гидропическая дистрофия) или липиды и липопротеиды (жировая дистрофия).

Атрофия с дальнейшей редукцией (восстановлением) гладкой эндоплазматической сети возникает при остром или хроническом воздействии на клетку различных ядов, токсических веществ и при белковом голодании (рис. 1-14).

Эндоплазматическая сеть и система оксигеназ со смешанной функцией

Ряд чужеродных веществ, подвергаемых метаболизму в эндоплазматической сети, способен взаимодействовать с макромолекулами клетки, что ведет к ее повреждению. Катализаторы метаболических процессов в эндоплазматической сети — группа родственных NADH- и O₂-зависимых ферментов — монооксигеназы (гидроксилазы) или оксигеназы со смешанной функцией (ОСФ). Терминальная оксигеназа этой системы — цитохром P450. Система ОСФ, связанная с цитохромом P450, найдена в эндоплазматической сети клеток многих органов (печени, легких, кишечника, коры надпочечников, семенников, кожи). Эта система может, помимо гидроксилирования стероидов, утилизировать многие липофильные эндогенные (жирные кислоты) и экзогенные (лекарственные препараты, органические растворители, канцерогены) вещества. Метаболизм чужеродных липофильных веществ требует сложного взаимодействия ряда ферментативных процессов, в которых система «ОСФ—цитохром P450» занимает центральное место. Такой метаболизм не всегда ведет к инак-

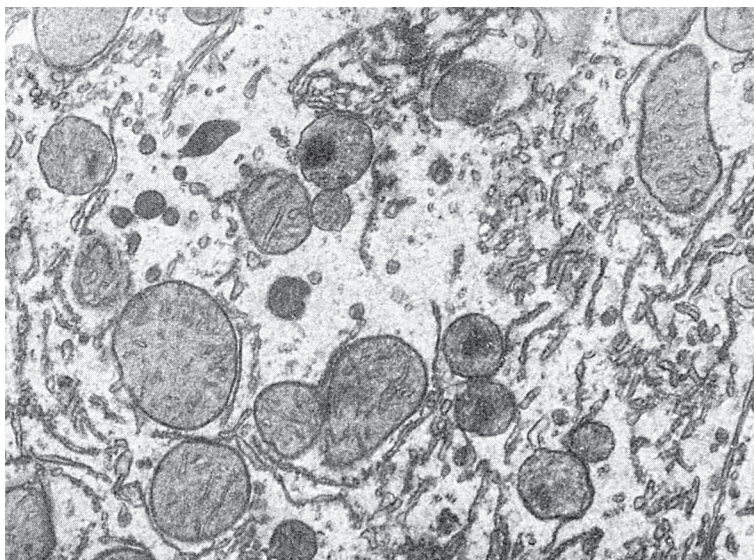


Рис. 1-14. Атрофия гладкой эндоплазматической сети гепатоцита, $\times 18\,000$

тивации метаболитических веществ. Возможно образование реакционно-способных окислительных продуктов, которые могут взаимодействовать с нуклеиновыми кислотами и белками клетки, что ведет к ее повреждению. Основным механизмом такого повреждения — генерация супероксидных радикалов кислорода и перекиси водорода, индуцирующих перекисление липидов.

Пластинчатый комплекс (комплекс Гольджи), секреторные гранулы и вакуоли

Синтетическая деятельность пластинчатого комплекса, тесно связанная с эндоплазматической сетью, завершается образованием секреторных гранул и вакуолей. В связи с этим морфология нарушенной деятельности пластинчатого комплекса отражает и нарушения секреции, т.е. нарушения продукции клеточных включений — гранул и вакуолей. Существуют два основных морфологических проявления нарушенной деятельности пластинчатого комплекса и секретообразования — гипертрофия и атрофия.

Гипертрофия пластинчатого комплекса — увеличение за счет гиперплазии мембран, увеличения количества секреторных гранул, везикул и вакуолей, проявление повышенного синтеза и секреции белков, гликолипидов или полисахаридов (рис. 1-15). При этом увеличивается количество секреторных гранул и везикул в цитоплазме и за пределами пластинчатого комплекса. Гипертрофия пластинчатого комплекса в таких случаях сочетается с гиперплазией эндоплазматической сети. Если синтез тех или иных веществ

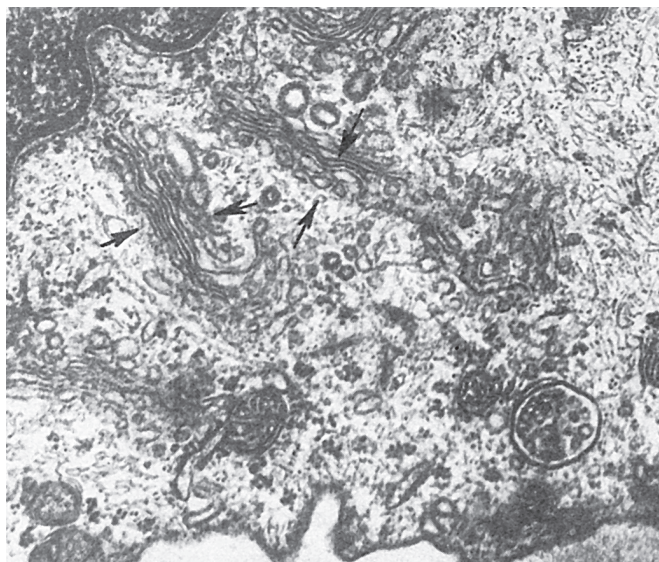


Рис. 1-15. Гиперплазия мембран пластинчатого комплекса в подоците (стрелки), $\times 20\,500$

опережает их секрецию и выведение, эти вещества избирательно накапливаются в гипертрофированном пластинчатом комплексе и могут повреждать его, например скопление желчи в пластинчатом комплексе гепатоцитов при холестазах.

Атрофия пластинчатого комплекса — уменьшение его размеров с редукцией компонентов, потерей секреторных гранул и вакуолей — свидетельствует о снижении его функциональной активности. Одна из причин такого снижения — недостаточность белковых запасов организма (белковое голодание), при этом эндоплазматическая сеть тоже атрофична, в цитоплазме мало секреторных гранул. Другая причина снижения функциональной активности пластинчатого комплекса — нарушение его взаимодействия с эндоплазматической сетью, т.е. повреждение клеточного конвейера. При этом эндоплазматическая сеть гиперплазирована, функционально активна, а цитоплазма заполнена множеством секреторных гранул и вакуолей.

Митохондрии

Митохондрии — наиболее лабильные внутриклеточные структуры, которые первыми изменяются при гиперфункции клетки и различных ее повреждениях. Изменения митохондрий, возникающие при многих патологических процессах и болезнях, достаточно стереотипны, хотя ряд патологических состояний и болезней имеет специфические признаки повреждения митохондрий.

Изменения структуры, размеров, формы и количества митохондрий

Среди **изменений структуры** митохондрий наибольшее значение придают их конденсации и набуханию, появлению митохондриальных включений. Конденсация и набухание митохондрий отражают функциональное напряжение клетки, чаще нарастающее кислородное голодание (см. рис. 1-10). Эти изменения нередко обратимы, однако, прогрессируя, ведут к тяжелой деструкции митохондрий и гибели клетки. При этом к набуханию митохондрий присоединяются уплотнение их внутреннего пространства, деформация и фрагментация крист, потеря митохондриальных гранул, гомогенизация матрикса и появление в нем хлопьевидного материала, очагов обызвествления. В финале возникают разрывы наружной мембраны митохондрий.

Митохондриальные включения — электронно-плотный хлопьевидный материал (липидные вещества), очаги обызвествления (гидроксиапатитоподобные кристаллы) (рис. 1-16), миелиновые фигуры, филаментоподобные и пластинчатые структуры, белковые кристаллы. Включения в митохондрии, как правило, встречаются при патологических состояниях и отражают неспецифическую реакцию митохондрий на повреждение клетки.

По **размерам** митохондрии колеблются от гигантских форм до резко редуцированных. Гигантские митохондрии образуются за счет слияния

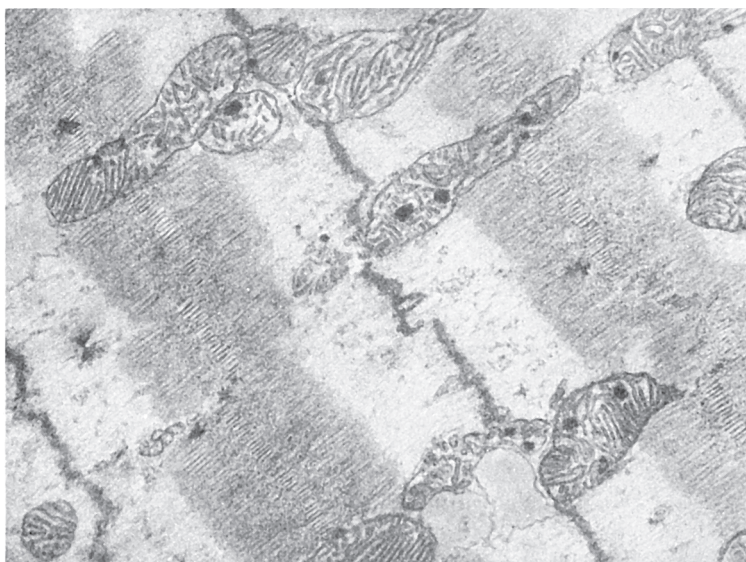


Рис. 1-16. Включения солей кальция в матриксе митохондрий мышечного волокна при ишемии, $\times 18\ 500$

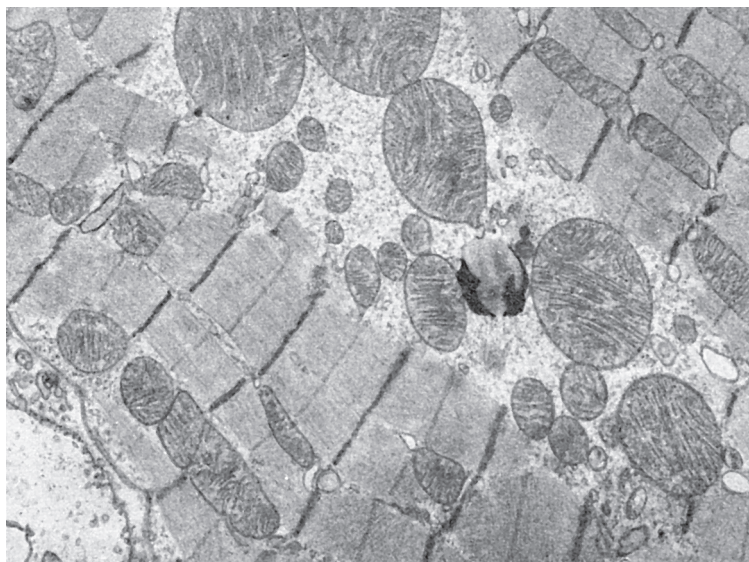


Рис. 1-17. Гигантские митохондрии кардиомиоцитов. Миокард собаки при синдроме длительного раздавливания, $\times 16\,000$

соседних митохондрий, и они встречаются только в патологических условиях (рис. 1-17). Такие митохондрии, нередко с кристаллическими включениями, как правило, обнаруживают в гепатоцитах при алкоголизме. Митохондрии имеют различную форму: сигарообразные, каплеобразные, извитые и т.д.

Количество митохондрий крайне вариабельно. Увеличение (гиперплазия) отражает усиление протекающего окислительного фосфорилирования и характерно для клеток с активацией специализированной функции, что возникает при гипертрофии, пролиферации и трансформации клеток, особенно после повреждения ткани. Большое количество митохондрий крайне характерно для онкоцитов, в том числе и онкоцитарных опухолей. Уменьшение количества митохондрий типично для регрессивных процессов — старения клеток, их атрофии.

Изменения крист митохондрий

Структурные изменения крист митохондрий разнообразны. Пластинчатые кристы появляются при усилении активности митохондрий. Деформация и агрегация крист встречаются при снижении этой активности. Форма крист тоже отражает повышенную или пониженную активность митохондрий. В такой же мере и количество крист отражает активность митохондрий. Гиперплазия крист указывает на возрастающие функциональные потребности клетки; уменьшение количества крист митохондрий свидетельствует о снижении этих потребностей.

Митохондриальный транспорт кальция и повреждение клетки

Одна из важных функций митохондрий — транспорт кальция, который может накапливаться митохондриями в значительных количествах, особенно параллельно с неорганическим фосфатом. Морфологическим подтверждением транспорта кальция митохондриями является обнаружение в митохондриальном матриксе электронноплотных гранул диаметром 20–50 нм, которые, возможно, служат местом аккумуляции двухвалентных ионов. Увеличение размера, плотности и количества этих гранул обнаружено не только при обработке тканей высокими концентрациями Ca^{2+} , но и в интактных клетках тех тканей, которые вовлечены в активный транспорт кальция, — остеокластах, остеобластах. Та же ситуация обнаружена и при гормонально обусловленных гиперкальциемиях — кальцинозах. При некоторых болезнях (ишемической болезни сердца), синдромах (хронической почечной недостаточности) и патологических состояниях (отравлении тиоацетатамидом, папаином, йодоформом) клетки отвечают на повреждение появлением в митохондриальном матриксе многочисленных крупных, плотных гранул кальция (см. рис. 1-16). При этом кальцификация митохондрий предшествует некрозу клетки и часто обратима.

Внутримитохондриальная кальцификация может быть связана как с избыточным притоком кальция в клетку вследствие первичного повреждения плазматической мембраны, так и с первичными нарушениями транспорта кальция митохондриями. При первичном повреждении плазматической мембраны избыточный приток кальция в клетку приводит к накоплению его в митохондриях, что нарушает поток электронов по кристам и прекращает образование энергии АТФ митохондриями. Первичные нарушения митохондриального транспорта кальция встречаются при заболеваниях скелетных мышц — миопатии (болезни Люффа, синдроме Кернса–Сайра). При этих болезнях митохондрии, несмотря на высокий уровень эндогенного кальция, могут дополнительно накапливать значительные его количества. В таких случаях говорят о болезнях нарушенного митохондриального транспорта.

Лизосомы

Лизосомы не только очищают цитоплазму клетки от отработанных продуктов метаболизма и посторонних включений (клеточные мусорщики), но при определенных условиях разрушают клетку, вызывая ее гибель. Они причастны к фагоцитозу и аутофагии. Физиологическая и патологическая активность лизосом зависят в основном от двух факторов — стабилизации мембран лизосом и активности их ферментов. Повреждения клетки, к которым могут быть причастны лизосомы, возникают либо при повышении проницаемости лизосомных мембран и поступлении в цитоплазму гидролаз, либо при недостаточности лизосомных ферментов (ферментопатии), ведущей к накоплению в клетке ряда исходных или промежуточных продуктов обмена.

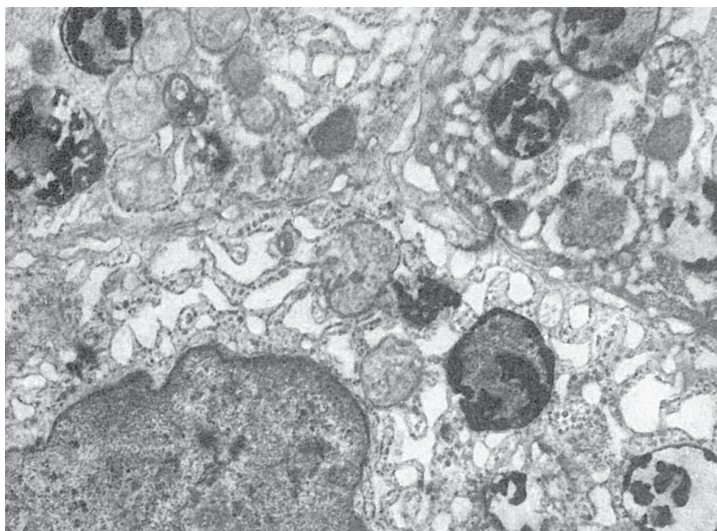


Рис. 1-18. Фаголизосомы в гепатоците, $\times 18\,500$

Дестабилизация мембран лизосом и патология клетки

К дестабилизации (лабилизации) мембран лизосом приводят различные вещества и агенты. Лабилизаторы мембран лизосом — провоспалительные медиаторы воспаления (интерлейкины и другие цитокины), витамины А, D, К и др., голодание и белковая недостаточность, изменения гормонального статуса, шок, травмы, обширные операции, некоторые микотоксины, канцерогенные вещества, фосфолипазы, активаторы и продукты перекисного окисления липидов, двуокись кремния. Лабилизует мембраны лизосом изменение рН цитоплазмы в кислую сторону, что происходит при гипоксии, нарушении кислотно-основного состояния. Антагонисты лабилизаторов мембран лизосом — их стабилизаторы, например антимедиаторы воспаления.

В патологических условиях возникают конкурентные взаимоотношения между лабилизаторами и стабилизаторами лизосомных мембран. Если они в пользу первых, проницаемость мембран становится достаточной для выхода гидролаз в цитоплазму и взаимодействия с субстратом, которым могут стать и субклеточные структуры. Часть клетки или вся клетка погибает. Тот же механизм дестабилизации мембран лизосом возникает при фагоцитозе, когда после контакта первичных лизосом с фагосомами образуются фаголизосомы (рис. 1-18) и цитоллизосомы. Подобный механизм лежит и в основе клеточной аутофагии. Как видно, патология мембран лизосом может определять и патологию фагоцитоза.

Нарушения функций лизосом и наследственные болезни

Среди наследственных болезней, связанных с нарушениями функций лизосом, — лизосомные болезни, прежде всего следует назвать наслед-

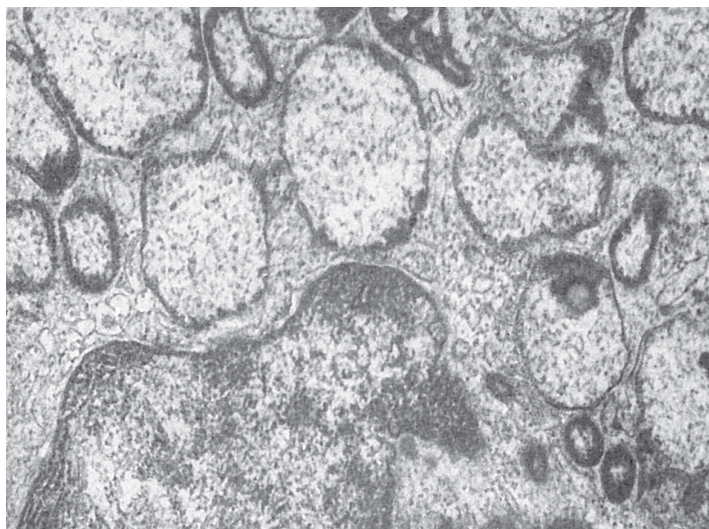


Рис. 1-19. Гигантские светлые лизосомы звездчатого ретикулоэндотелиоцита при врожденной недостаточности α -1-антитрипсина, $\times 21\ 000$

ственные лизосомные энзимопатии. Они являются следствием первичной генной мутации и проявляются либо полным блоком синтеза ферментного белка, либо синтезом белковых молекул со сниженной биокаталитической активностью. Дефект или отсутствие одного или нескольких лизосомных ферментов ведут к накоплению в клетке веществ, которые в норме метаболизируют эти ферменты. Наследственные лизосомные энзимопатии входят в группу болезней накопления, или тезауризмозов: гликогенозы (болезнь Помпе), ганглиозидозы (болезни Тея–Сакса, Сандхофа, ювенильный ганглиозидоз), гепатозы (болезнь Дабина–Джонсона), ожирение (недостаточность липаз адипозоцитов).

Другую группу наследственных болезней, обусловленных нарушением функции лизосом, можно связать с нарушением мембранных взаимодействий органелл клетки, что приводит к образованию гигантских органелл, в том числе гигантских лизосом (рис. 1-19), — возникает синдром Чедиака–Хигаси (циклическая нейтропения).

Микротельца (пероксисомы)

Изменения количества и структурных компонентов микротельцев встречаются при многих болезнях человека (рис. 1-20). Будучи вторичными, они отражают нарушения оксидазно-каталазной активности клетки. Изменения микротельцев могут быть и первичными — это так называемые пероксисомные болезни, имеющие характерные клинические проявления первичной каталазной недостаточности.

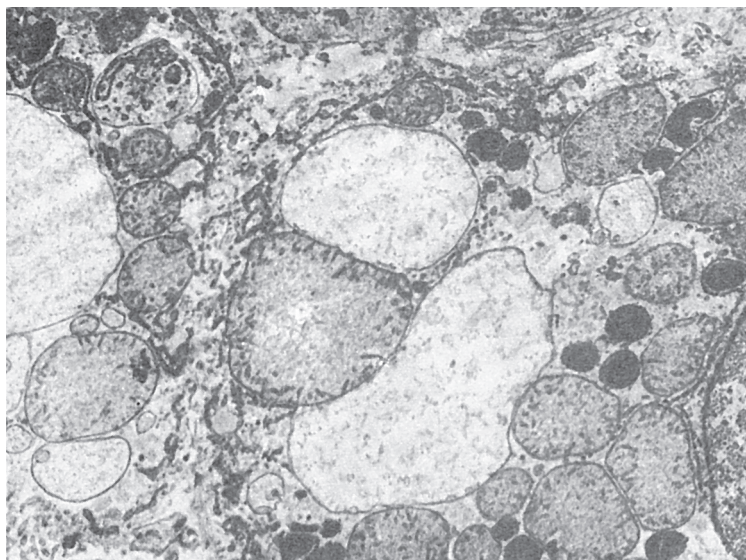


Рис. 1-20. Увеличение количества пероксисом в гепатоцитах, $\times 22\ 000$

Известны три наследственных метаболических расстройства — пероксисомные болезни: акаталаземия, цереброгепаторенальный синдром Целлвегера и системная недостаточность карнитина.

При **акаталаземии** активность каталазы в печени и других органах крайне низка из-за сниженной ее термостабильности. Единственный клинический синдром этого заболевания — гангренозные изъязвления полости рта.

Цереброгепаторенальный синдром Целлвегера характеризуется отсутствием пероксисом в гепатоцитах, эндоплазматическая сеть их редуцирована, митохондрий мало, цитоплазма заполнена гликогеном и липидами. Каталазная активность печени у этих больных составляет примерно 20% нормы. Результат недостаточности пероксисом при этом синдроме — нарушение синтеза желчных кислот.

Системная недостаточность карнитина клинически характеризуется миопатией с периодическими нарушениями функций печени и головного мозга. Выраженный дефицит карнитина обнаруживают в скелетных мышцах, печени, плазме крови, в мышцах не происходит окисления жирных кислот.

Цитоскелет и патология клетки

Скелет клетки выполняет опорную, транспортную, сократительную и двигательную функции. Он состоит из 3 видов филаментов (фибрилл) — микрофиламентов, промежуточных филаментов и микротрубочек. Каждый из филаментов, выполняя ряд общих функций клетки, специализирован на одной из них — сокращения (микрофиламенты), статике (промежуточ-

ные филаменты) или движениях органелл и транспорте (микротрубочки). Цитоскелет претерпевает различные изменения при многих болезнях и патологических состояниях, что влияет на функции клетки.

Микрофиламенты

Микрофиламенты имеют прямое отношение к актину и миозину. Актиновые филаменты, как и миозин, обнаружены почти во всех клетках. Для миозина, независимо от того, принадлежит он мышечным или немышечным клеткам, характерны обратимая связь с актиновыми филаментами и способность катализировать гидролиз АТФ, что требует присутствия самого актина. Количество миозина в мышечных клетках в 50 раз больше и они длиннее и толще, чем филаменты немышечных клеток.

Патология микрофиламентов разнообразна. С их дисфункцией связывают, например, определенные виды холестаза и даже первичный билиарный цирроз печени. Циркуляция желчи в печени регулируется микрофиламентозной системой (рис. 1-21), так как микрофиламенты в большом количестве окружают желчные канальцы и, прикрепляясь к плазматической мембране гепатоцитов, могут влиять на размер просвета желчных канальцев. Показано, что воздействия на микрофиламенты, угнетающие их сократительную способность, ведут к застою желчи. Возможно, подобный механизм лежит в основе некоторых видов холестаза. Значительное увеличение микрофиламентов находят в эпителии желчных протоков при первичном билиарном циррозе, что может быть причиной нарушения кинетики билиарной

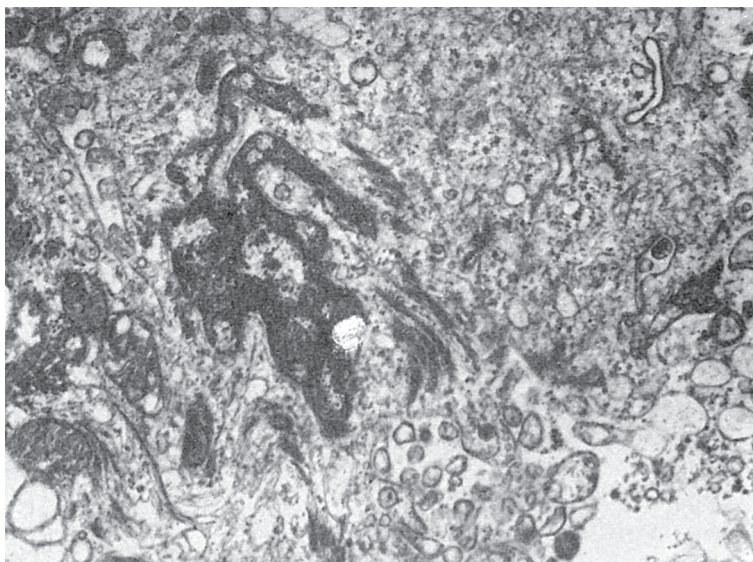


Рис. 1-21. Увеличение количества микрофиламентов в эпителиальной клетке желчного протока при холестазе, $\times 20\ 000$

системы, холестаза и последующего гранулематоза холангиол, характерного для этого заболевания. Однако вопрос о том, первична или вторична аккумуляция микрофиламентов в эпителии билиарной системы при первичном билиарном циррозе печени, еще не решен. Увеличение количества микрофиламентов описано в клетках злокачественных опухолей, особенно в зонах их инвазии. Микрофиламентозная активность характерна и для ряда репаративных процессов, например при заживлении ран.

Микрофиламентозная система способствует и секреторным процессам, фагоцитозу и митозу.

Промежуточные филаменты

Промежуточные филаменты специализированы в зависимости от типа клеток, в которых они встречаются: цитокератины находят в эпителиях, скелетин (десмин) — в мышечных клетках, виментин — в мезенхимальных клетках, нейрофиламенты — в клетках центральной и периферической нервной системы, глиальные филаменты — в клетках глии. Однако в клетках одного и того же происхождения могут встречаться промежуточные филаменты разного типа. Так, в гладких мышцах пищеварительной, дыхательной и мочеполовой систем — главным образом скелетин, в гладких мышечных клетках сосудов, как и во многих мезенхимальных клетках, — виментин. Это объясняет функциональные возможности гладких мышечных клеток сосудов (фагоцитоз, фибробластическую трансформацию и др.).

Патологией промежуточных филаментов, преимущественно их аккумуляцией, пытаются объяснить многие патологические процессы: образование алкогольного гиалина (телец Мэллори), нейрофибриллярных сплетений в нервных клетках и сенильных бляшек при старческом слабоумии и болезни Альцгеймера. С аккумуляцией промежуточных филаментов связывают и развитие некоторых форм кардиомиопатии.

Алкогольный гиалин обнаруживают обычно в гепатоцитах, реже в эпителии желез поджелудочной железы и нервных клетках головного мозга при хроническом алкоголизме, индийском детском циррозе, гепатоцеребральной дистрофии (болезнь Вильсона—Коновалова), первичном билиарном циррозе печени. Он имеет характерную ультраструктуру (рис. 1-22). Однако образование алкогольного гиалина из промежуточных филаментов признают не все исследователи. Многие считают, что при алкоголизме алкогольный гиалин — продукт извращенного синтеза при действии на гепатоцит этанола с участием в этом процессе цитоскелета.

Патологические изменения нейрофиламентов — образование нейрофибриллярных сплетений, которые описаны при многочисленных патологических состояниях. Нейрофибриллярные сплетения вдоль аксонов периферических нервов и в нервных сплетениях характерны для своеобразного заболевания — наследственной нейропатии гигантских аксонов. Нейрофибриллярные сплетения лежат в основе сенильных бляшек головного мозга, патогномоничных для старческого слабоумия и болезни Альцгеймера. Однако при появлении амилоида в сенильных бляшках, т.е. при локальной церебральной форме старческого амилоидо-

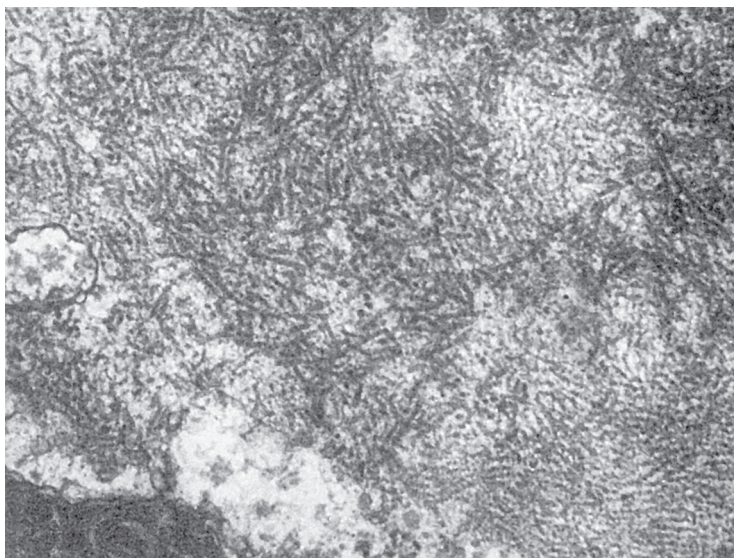


Рис. 1-22. Фибриллярный алкогольный гиалин в цитоплазме гепатоцита при остром алкогольном гепатите, $\times 20\ 000$

за, нет оснований делать вывод, что амилоид строят нейрофиламенты и их сплетения.

Некоторые формы *кардиомиопатий* рассматривают как вторичные по отношению к нарушениям метаболизма промежуточных филаментов (десмина). Описана необычная форма кардиомиопатии с прогрессирующей недостаточностью миокарда, характеризующаяся массивными отложениями в кардиомиоцитах AS-негативного материала, состоящего из промежуточных филаментов. Аккумуляция промежуточных филаментов — морфологический маркер хронического алкоголизма, при котором их скопления находят в клетках эпителиального и мезенхимального происхождения (рис. 1-23).

Микротрубочки

Микротрубочки выполняют много функций: определяют движение и ориентацию хромосом, митохондрий, рибосом, цитоплазматических гранул; принимают участие в секреции, митотическом делении клетки; осуществляют цитоплазматический транспорт. Не менее разнообразна и патология микротрубочек. При воздействии на микротрубочки ряда веществ, активирующих их функции (винбластин, изофлуран), микротрубочки увеличиваются в 2–3 раза. Они образуют скопления, связанные с рибосомами, к ним относятся паракристаллические включения из гексогонально упакованных субъединиц. К тяжелому повреждению микротрубочек ведет ионизирующее излучение, при этом страдает генетический аппарат клетки,

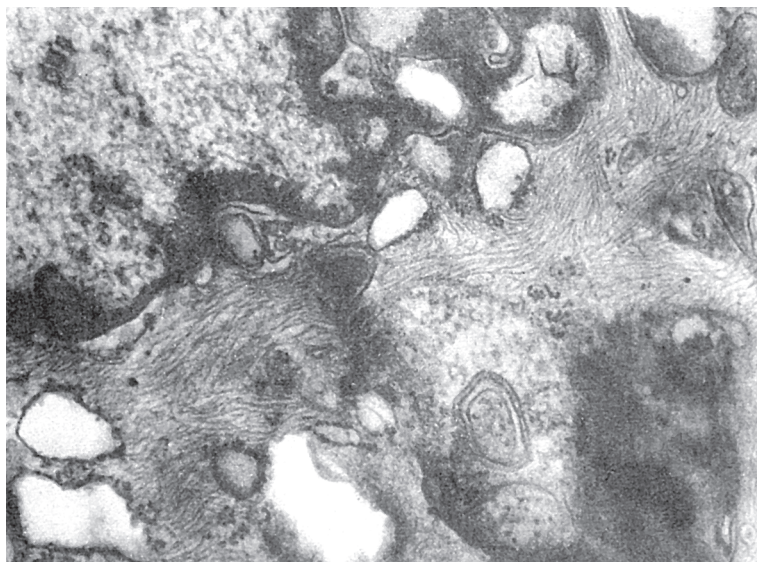


Рис. 1-23. Аккумуляция промежуточных филаментов в цитоплазме эндотелиоцитов сосудов кожи при хроническом алкоголизме, $\times 20\ 000$

возникают патологические митозы. Резко уменьшается количество микротрубочек (особенно в гепатоцитах) при действии этанола, они округляются, вытесняются промежуточными филаментами.

Патология микротрубочек — основа некоторых клинико-морфологических синдромов, например синдрома неподвижных ресничек мерцательного эпителия дыхательных путей и покровного эпителия слизистой оболочки среднего уха (синдрома Картагенера). При этом врожденном синдроме реснички, основой строения которого являются дефектные микротрубочки, малоподвижны. Поэтому мукоцеллюлярный транспорт резко ослаблен или отсутствует, что ведет к хроническому воспалению дыхательных путей и среднего уха. У таких больных неподвижны и сперматозоиды, так как их хвост эквивалентен ресничкам.

Плазматическая мембрана

Основные функции плазматической мембраны: информационная, транспортно-обменная, защитная и контактная. Информационная функция обеспечивается рецепторами мембраны, транспортно-обменная и защитная — самой мембраной, контактная — клеточными стыками.

Клеточная рецепция и патология клетки

Плазмолемма (ее гликокаликс) содержит сложные структуры — рецепторы, воспринимающие различные раздражения (сигналы) внешней среды.

Они специализированы для восприятия сигналов гормонов, многих биологически активных веществ, антигенов, иммуноглобулинов и их фрагментов, компонентов комплемента и т.д. Рецепторы — гликопротеиды, они способны свободно перемещаться как по поверхности клеточной мембраны, так и внутри ее — латеральная диффузия рецепторов. Рецепторы — своеобразные многокомпонентные мембранные комплексы.

Механизм реализации рецепторного сигнала универсален, так как рецепторы связаны с аденилатциклазой. Эта связь представлена трехкомпонентной системой: рецептор на внешней поверхности мембраны, трансдуктор (фосфолипиды) и катализатор на внутренней поверхности мембраны (аденилатциклаза). Аденилатциклаза катализирует внутриклеточное превращение АТФ в АМФ, которое универсально в отношении стимуляции клеточных ферментов. Изменения в любом компоненте рецептора (надмембранном, внутримембранном или подмембранном) приводят к молекулярным изменениям клеток. Таким образом, основная роль нарушения рецепторной информации — разобщение звеньев рецепторного комплекса.

Ряд болезней связан с отсутствием или блокадой рецепторов клетки. Отсутствие апо-В-, Е-рецепторов у паренхиматозных и мезенхимальных клеток ведет к развитию гомозиготной гиперлипопротеинемии IIa типа — семейной эссенциальной гиперхолестеринемии. Пересадка печени с сохраненными апо-В-, Е-рецепторами при гомозиготной гиперлипопротеинемии снижает уровень холестерина в крови до нормы, ведет к исчезновению проявлений атеросклероза и коронарной болезни. С врожденным дефектом рецепторов к Fc-фрагментам иммуноглобулинов у мезангиоцитов связывают идиопатическую мембранозную нефропатию.

Блокаду рецепторов клетки нередко вызывают аутоантитела. Возникает одна из разновидностей цитотоксических реакций (реакции инактивации и нейтрализации), проявляющаяся антительными болезнями рецепторов. Среди них миастения, в развитии которой участвуют антитела к ацетилхолиновым рецепторам нервно-мышечной пластинки, а также инсулинорезистентный сахарный диабет, при котором антитела против клеточных рецепторов к инсулину блокируют эти рецепторы и не позволяют клетке отвечать на инсулиновый сигнал.

Нарушение проницаемости плазматической мембраны и состояние клетки

Существуют два принципиально различных механизма проникновения взвешенных частиц в клетку через плазмолемму: микропиноцитоз (образование микропиноцитозных везикул) и диффузия. При воздействии на клетку факторов, нарушающих проницаемость плазмолеммы, преобладает один из этих механизмов.

Характерные ультраструктурные проявления нарушенной проницаемости плазматической мембраны: усиленное везикулообразование, увеличение поверхности плазмолеммы за счет мембран микропиноцитозных везикул, образование цитоплазматических отростков и инвагинаций плазмолеммы, микроклазмацитоз и клазмацитоз, утолщение плазмолеммы, образование

крупных микропор, бреши в плазмолемме, «штопка» локально разрушенной плазмолеммы, образование миелиноподобных структур.

Усиленное везикулообразование (усиленный эндоцитоз) отражает повышение проницаемости цитолеммы и приводит к дефициту ее поверхности — «минус-мембрана».

Увеличение поверхности плазмолеммы за счет мембран микропиноцитозных пузырьков — признак резкого набухания клетки. Общая площадь плазмолеммы, испытывающей предельное натяжение, при этом увеличивается — «плюс-мембрана». В результате срыва такой адаптации цитолеммы к нарастающему отеку клетки возникает ее гибель.

Образование цитоплазматических отростков и инвагинаций плазмолеммы встречается при воздействии на клетку различных патогенных факторов и свидетельствует об активности цитоплазматической мембраны.

Микроклазмацитоз и клазмацитоз — отделение части цитоплазмы наружу, которая затем распадается и нередко реутилизируется в межклеточной среде. Механизм его сводится к образованию цитоплазматических, ограниченных мембраной выростов, что ведет к отрыву части цитоплазмы от клетки. К усилению микроклазмацитоза и клазмацитоза ведут действия на клетку антигенов, иммунных комплексов, гипоксии.

Утолщение плазмолеммы возникает вследствие разных причин и влияет на мембранную проницаемость. Одна из причин — уменьшение ионов кальция во внеклеточной жидкости, при этом изменяется проницаемость мембраны для ионов натрия и калия, в клетке накапливается жидкость. Другая причина — удаление фосфолипидов из мембраны воздействием фосфолипаз.

Образование крупных микропор в цитоплазматической мембране связано с нарушением обменной диффузии в клетке. В нормально функционирующей клетке, т.е. при нормально протекающей обменной диффузии (ионы калия и натрия, анионы хлора и др.), микропоры не превышают 0,4–0,6 нм; при нарушении обменной диффузии они могут достигать 9 нм. Появление крупных микропор ведет к изоосмотическому набуханию клетки, перерастяжению, а в дальнейшем — и к разрыву клеточных мембран.

Бреши в плазмолемме (локальные разрушения мембраны), размеры которых могут достигать 1 мкм, связаны с лизисом мембраны, который вызывают разные агенты. Бреши в мембране, независимо от того, сквозные они или поверхностные, ведут к осмотическому набуханию клетки и ее гибели.

«Штопка» локально разрушенной плазмолеммы осуществляется мембранами мелких везикул, которые сосредоточиваются в месте повреждения.

Своеобразное изменение плазмолеммы, встречаемое не только при нарушении ее проницаемости, — образование миелиноподобных структур (рис. 1-24). Эти структуры появляются в связи с перекисным окислением липидов мембран, усиливающимся под действием разных агентов. Высвобождаемые из разрушающихся при перекисном окислении мембран фосфолипиды (дезагрегация и реагрегация мембраны) образуют сложные миелиноподобные структуры. Подобные структуры появляются и при скручивании удлиненных цитоплазматических отростков.



Рис. 1-24. Миелиноподобные структуры под плазматической мембраной мышечного волокна при ишемии, $\times 22\,500$

Изменения клетки при повреждении плазмолеммы. Повреждение плазмолеммы ведет к утрате активного мембранного транспорта: концентрации интра- и экстрацеллюлярного натрия и калия выравниваются, внутрь клетки проникают низкомолекулярные анионы, а затем и катионы, повышается внутриклеточное осмотическое давление. Таким образом, резко нарушается мембранный водно-электролитный транспорт, следствием чего становятся набухание и отек клетки. Нарушение активного мембранного транспорта может приводить и к избирательному поступлению в клетку определенных продуктов обмена (белков, липидов, углеводов, пигментов) и накоплению их после истощения ферментных систем, метаболизирующих эти продукты. Так развиваются клеточные дистрофии инфильтрационного генеза — жировая дистрофия гепатоцитов и миокарда при гиперлипидемиях, гиалиново-капельная дистрофия нефроцитов при нефротическом синдроме. При значительном повреждении плазмолеммы и поступлении в клетку ряда токсических или биологически активных веществ возможна деструкция структурных комплексов клетки с высвобождением составляющих их химических веществ (белков, липидов и т.д.), что ведет к их накоплению. Возникают клеточные дистрофии декомпозиционного генеза — жировая дистрофия миокарда при дифтерии, гидропическая дистрофия гепатоцитов при вирусном гепатите. Инфильтрационный механизм развития дистрофии может сменяться декомпозиционным и наоборот. В ряде случаев повреждения плазмолеммы позволяют проникнуть в клетку веществам, способным извратить синтез того или иного продукта. Тогда

возникают клеточные дистрофии извращенного синтеза — синтез алкогольного гиалина гепатоцитом под действием этанола. Финал тяжелого повреждения плазмолеммы — гибель клетки, или ее некроз.

Патология клеточных стыков

В тканях человека клеточные контакты выполняют три главные функции: межклеточную адгезию, герметизацию слоя эпителиальных клеток и межклеточные взаимодействия.

В *межклеточной адгезии* участвуют как десмосомы, так и все типы клеточных соединений. Плотные контакты — структурная основа таких тканевых барьеров, как «кровь—мозг», «кровь—легкие», «кровь—желчь», «кровь—почки». Они предотвращают нерегулируемый обмен белками и другими макромолекулами между клеточными «партнерами» барьеров. Структурные изменения межклеточных контактов касаются, прежде всего, десмосом. Псевдодесмосомы (несовершенные десмосомы) с хорошо развитой пластинкой лишь у одной клетки возникают в результате разрыва дефектных контактов, неполной сборки межклеточного контакта, диссоциации клеток. В основе асимметричных десмосом с недоразвитой пластинкой у одной из клеток лежат, вероятно, те же механизмы. К структурным изменениям межклеточных контактов следует отнести и нарушения их топографии, т.е. появление их на поверхности клеток, где они в обычных условиях не встречаются.

Наиболее частое следствие повреждения тканевых барьеров — увеличение проницаемости плотных межклеточных контактов (рис. 1-25). Это происходит, например, при повышении внутрисосудистого гидростатического давления, мозговой коме, холестазах, шоке, нефротическом синдроме. Изменения структуры десмосом, как и других типов межклеточных контактов, находят при метаплазии, дисплазии, опухолевом росте, в эмбриональных тканях (асимметричные десмосомы). Они найдены при ревматоидном артрите, псориазе.

Герметизация клеток эпителиального пласта обеспечивается плотными контактами, степень ее коррелирует с количеством контактов и внутримембранных тяжей. Плотные сочленения отвечают за поддержание осмотических и электрохимических градиентов эпителиального пласта и отчасти за состояние внеклеточных структур, окружающих этот пласт.

Межклеточные взаимодействия структурно представляют собой систему рецепторных контактов, которые обеспечивают сообщение между клетками. Межклеточные взаимодействия осуществляются информационными (сигнальными) молекулами. Вначале мембранный рецептор связывается с лигандом, что включает каскад механизмов, приводящих в действие биохимические ответы клетки, после чего сигнал устраняется или ослабевает. Специфику реакции клетки определяют набор экспрессируемых ею рецепторов и действующие внешние сигнальные молекулы — первичные мессенджеры (гормоны, биологически активные вещества и т.п.). Внутри клетки приходящий сигнал усиливают вторичные мессенджеры (цАМФ,

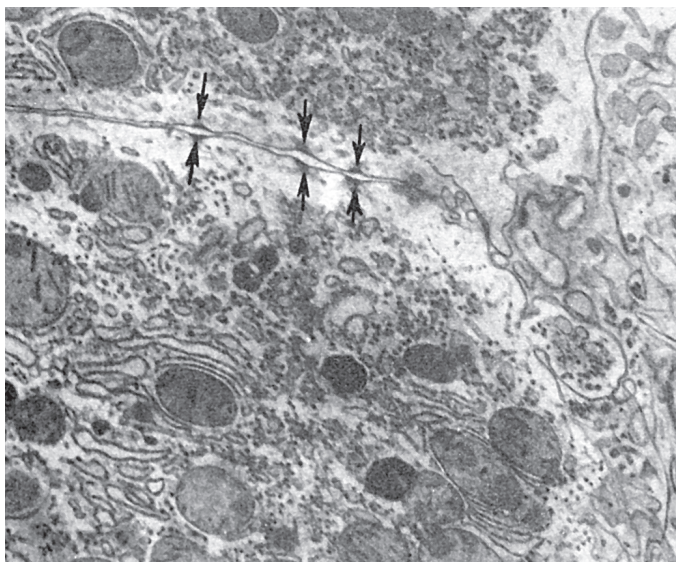


Рис. 1-25. Расхождение десмосомальных контактов между гепатоцитами (указано стрелками) вблизи желчного канальца при первичном билиарном циррозе, $\times 23\,500$

цГМФ, диацилглицерол, Ca^{2+} и др.). Они действуют в течение короткого периода времени и затем инактивируются. Все это способствует регуляции метаболических процессов в клетках, их дифференцировке и функционированию, что обеспечивает специфическую функцию тканей и органов. Изменение межклеточных взаимодействий играет важную роль в развитии патологических процессов, в том числе и опухолей.

В заключение следует подчеркнуть, что патология клетки как интегративное понятие — необходимая база общей патологии человека.

Контрольные вопросы и задания

1. Перечислите четыре основных механизма повреждения клеток. В чем они заключаются?
2. Укажите признаки необратимого изменения клетки на субмикроскопическом уровне.
3. Что такое хромосомные абберации, и как они связаны с хромосомными болезнями?
4. При каких заболеваниях наблюдаются первичные нарушения митохондриального транспорта кальция?
5. Что такое болезни накопления (тезауризмозы), и с нарушением каких клеточных структур они связаны?