**Лекция 1.**

**Тема: «Предмет патологии клеток. Влияние повреждающих факторов на структуру и функцию клеток»**

 Патология клеток— это научная дисциплина, изучающая «больную» клетку, не только морфологические изменения клетки, но и нарушения ее функций. Подобно нормальной цитологии, патологическая цитология исследует структуру и функцию клетки, но в условиях патологии.

«Попробуем представить себе, чем была бы медицина, если бы ее средства исследования ограничивались областью патологической анатомии. Чем была бы патоморфология, если бы она основывалась исключительно на изучении трупов? Чем была бы клиника, если бы она руководствовалась только выводами, полученными при исследовании трупов? Между тем до последнего времени патология клетки базировалась только на изучении «трупов» клеток, которые исследовались на гистологических срезах. Благодаря применению фазового контраста и микрокиносъемки появилась возможность изучать изменения в живых клетках. Возникла, так сказать, клиника больных клеток; начались исследования симптомов их поражения, их реакции на вмешательство извне, процессов, ведущих к гибели клеток или к их выздоровлению. Микрокиносъемка в фазовом контрасте в сочетании с микродиссекцией и культурой in vitro — весьма ценные динамические методы изучения живых клеток» — писал французский гистолог-цитолог А. Поликар.

В классической общей патологии различают клетки здоровые (нормальные) и клетки с нарушенными функциями (вследствие регрессивных и прогрессивных изменений), а также мертвые клетки, которые проявляются в виде некроза ткани, и имеют самые различные формы.

Со строением и функциями нормальной клетки вы подробно знакомились в курсах общей биологии, гистологии, биохимии. В задачу же настоящего раздела входит дать наиболее общие представления о «больных» клетках, о тех функциональных нарушениях, что отмечаются в них.

Структуры живой клетки образуют несколько систем:

— генетического программирования (ядро),

— восприятия внешних сигналов (рецепторы и внутриклеточные посредники-мессенджеры),

— энергетического обеспечения (митохондрии),

— пластического обеспечения (рибосомы),

* накопления и распределения различных веществ (эндоплазматическая сеть накапливает и распределяет кальций),

— обеспечения специфических функций (миофибриллы, нейрофибриллы, тонофибриллы, микроворсинки, десмосомы, лизосомы в фагоцитах и др.),

— репаративные системы, деятельность которых направлена па восстановление нарушенных структур или на их обновление (лизосомы),

— система внутриклеточных регуляторов.

В патологической физиологии клетки мы можем выделить патологию восприятия сигналов, патологию клеточных органелл, общую патологию клетки и патологию клеточных популяций.

 **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 (плазмолемы, митохондрий, лизосом и др.) и органелл, интенсивности течения внутриклеточных биохимических процессов. Это своеобразная «***метаболическая составляющая гомеостаза***» и 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 указание*».

Следовательно, патология клетки может возникнуть и без первичного «*полома*» ее исполнительного аппарата, а 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, гипокенезия) 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, выше названные 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, и 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, простогландины 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, алколоз), при нарушениях системного кровообращения (сердечная недостаточность), гипоксии, гипо- и гипертермия, гипо- и гипегликемия и др.
* *от характера повреждений вызванных* *определенным патогенным фактором*. Рассматривают специфические и неспецифические повреждения.

***Специфические повреждения*** – это 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 холинрецепторы различных клеток. Снижение активности пируватоксидазной активности лежит в основе специфичности повреждения клеток при отравлении боевыми отравляющими веществами, содержащих *мышьяк* (люизит). Широким спектром избирательного взаимодействия с клеточными структурами обладают и *биологические* этиологические факторы. Многие токсины патогенной флоры, приникая 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 (ц.АМФ) 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.

Литвицкий П.Ф. (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 более этиотропной и патогенетической профилактики и терапии. Например, если при гепатитах различного происхождения регистрируется только увеличение в плазме крови концентрации *ионов К* и *аланинаминотрансферазы* (АЛТ) то это свидетельствуют о *легком течении* или *начале* заболевания. Калий и АЛТ находятся в цитоплазме, возрастание их содержание за пределами клеточной мембраны характерны при нарушении ее проницаемости (неспецифическое повреждение). Появление же в крови довольно специфического для печени фермента – *сорбитдегидрогеназы* и *органеллоспецифичных* – глютаматдегидрогеназы (локализация - митохондрии), *кислой фосфотазы* (локализация лизосомы) говорит об *усугублении патологического процесса*. Он уже не ограничивается только мембраной клетки, а затрагивает и внутриклеточные структуры.

Как было отмечено выше, патология клетки возникает вследствие нарушения ее гемостаза. Он может изменяться не только при непосредственном воздействии патогенного агента на клетку (тем самым, нарушая в основном работу ее исполнительного аппарата), но и при недостаточности информационных механизмов, инициирующих включение тех или иных адаптогенных программ. В связи с этим, природу заболеваний человека можно рассматривать с двояких позиций – ***материально-энергетических*** и ***информационных*** (А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов, 1999). Болезнь развивается, и при повреждении исполнительного аппарата клетки (*материально-энергетическая позиция*), и при нарушении ее информационных механизмов (*информационная позиция*). Основываясь на последнем положеним, существует даже специальная терминология – «*болезни регуляции*», «*дизрегуляционная патология*».

Данные позиции легче выявляются на начальных этапах патологии клетки. По мере ее развития различия между ними более затруднительны, и тем не менее, этиотропная и патогенетическая терапия будет более адекватной и успешной при установлении истинного механизма (причины) развития того или иного проявления патологии.

Сейчас мы приступаем непосредственно к рассмотрению ответа клетки на патогенный агент. Согласно нашего плана (рис. 1), сюда входят вопросы адаптации и паранекроза. Они между собой тесно связаны, так как любой патологический процесс (болезнь) состоит из двух компонентов: повреждения (*альтерации*) и защитно-приспособительных (*адаптивных*) механизмов. Альтерация моментально вызывает активацию адаптивных механизмов, направленных на поддержание жизнедеятельности клетки в изменившихся условиях. Параллельное изучение вопросов альтерации и защитно-приспособи-тельных механизмов создает определенные трудности в усвоении учебного материала. Поэтому мы первоначально разберем механизмы повреждения гомеостаза клетки, а затем защитно-приспособительных реакций. *При этом будем помнить, что начальный этап альтерации клетки* ***– паранекроз –*** *это не только повреждение, но и наличие защитно-приспособительных механизмов, пусть и не в полной мере выполняющих свое назначение.*

Рассмотрение патологии клетки начинаем с нарушений, возникающих при *непосредственном воздействии* на нее патогенного агента. Взаимодействие этиологического фактора с различными структурными образованиями клетки, ведет к нарушению ее гомеостаза (*его метаболической составляющей*), и, следовательно, развитию болезни. Патология может возникнуть при повреждении различных биомембран клетки (особенно часто повреждается плазмолемма) и внутриклеточных образований: ядра, митохондрий, лизосом и др. (рис. 2).

 Повреждение, или **альтерация** (от лат. alteratio — изменение), — изменения 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 повреждения 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 плазматической 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**.

 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. 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.

 **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.

**Контрольные вопросы:**

* 1. Дайте определение гомеостаза клетки и его показателей (констант).
	2. Охарактеризуйте этиологические факторы (физические, химические, биологические), нарушающие гомеостаз клетки.
	3. Охарактеризуйте типы (виды) повреждения клетки: острое и хроническое, прямое и опосредованное, специфическое и неспецифическое.
	4. Дайте определение альтерации (повреждения) и патологии клетки.

**Рекомендуемая литература:**

1. Сахаров А.В., Макеев А.А. Патология клетки. Учебное пособие.-Новосибирск: Изд. ФГБОУ ВПО «НГПУ», 2013.-104 с.
2. Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия. Учебник 6-е издание, под ред. Паукова В.С..- Москва, Изд. «ГЭОТАР –Медиа» , 2019. 860 с.
3. [В. А. Черешнев Б. Г. Юшков. Патофизиология. –М.:Академия, 2001](https://scicenter.online/fiziologiya-patologicheskaya-scicenter/patofiziologiya.html).- 314 с.
4. Общая патология: учебное пособие для мед. вузов//под ред. Н.П.Чесноковой.- М.:Академия, 2006.-336 с.
5. Пальцев М.А. Руководство к практическим занятиям по патологической анатомии.- М.: Медицина, 2002.- 896с.