1

Ушкодження клітини, її загибель та адаптація

ЗМІСТ РОЗДІЛУ

Вступ до патології 1
Реакції клітини на стрес та шкідливі чинники 1
Причини ушкодження клітини 2
Послідовні етапи ушкодження і загибелі клітини 2
Оборотне ушкодження клітини 2
Загибель клітини 4
Некроз 5
Морфологічні типи некрозу тканин 5
Апоптоз 6
Причини апоптозу 7
Механізми апоптозу 8
Автофагія 10
Механізми ушкодження та загибелі клітини 10
Дисфункції та ураження мітохондрій 11
Оксидантний стрес 12
Утворення та видалення активних форм кисню 12
Ушкодження клітин, спричинене активними формами кисню 13
Ушкодження мембран 13
Порушення гомеостазу кальцію 14
Стрес ЕР (ендоплазматичного ретикулуму) 14
Ушкодження ДНК 14
Клініко-патологічні приклади ушкодження і некрозу клітин 15
Гіпоксія та ішемія 15
Ішемічно-реперфузійне ушкодження 16
Ушкодження клітин, спричинене токсинами 16
Адаптація клітини до стресу 17
Гіпертрофія 17
Гіперплазія 18
Атрофія 19
Метаплазія 19
Внутрішньоклітинні та позаклітинні відкладення 20
Внутрішньоклітинні відкладення 20
Позаклітинні відкладення: патологічна кальцифікація 22
Старіння клітин 22

ВСТУП ДО ПАТОЛОГІЇ

Патологія як наука вивчає причини захворювання та зміни в клітинах, тканинах й органах, пов'язаних з його розвитком. Отже, **патологія забезпечує наукове підґрунтя для практичної медицини**. Є два важливі поняття, з якими доведеться стикнутися студентам під час вивчення патології та медицини:

- *Етіологія* – походження захворювання, зокрема основні причини та модифікувальні фактори. Цілком зрозуміло, що багато поширених захворювань, таких як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет і рак, зумовлені поєднанням спадкової генетичної схильності та різноманітних чинників зовнішнього середовища. Висвітлення генетичних та екологічних чинників, що лежать в основі захворювань, є основною метою сучасної медицини.
- *Патогенез* вивчає механізми розвитку та прогресування захворювання від початкових етіологічних чинників до клітинних і молекулярних змін, які є причинами специфічних функціональних та структурних відхилень, що характеризують будь-яку конкретну хворобу. Отже, етіологія пояснює причину захворювання, а патогенез описує його розвиток (рис. 1.1).

Правильне визначення етіології та патогенезу захворювання потрібне не тільки для його розуміння, воно також є основою для розроблення раціонального лікування й ефективних профілактичних заходів. Наразі прийнято вважати, що навіть хвороби, які мають подібні морфологічні ознаки (наприклад, рак конкретного органа), у різних випадках демонструють важливі молекулярні відмінності (наприклад, мутації, епігенетичні модифікації). Це усвідомлення дало початок напряму *прецензійної* (або *персоналізованої*) медицини, в якій терапія розробляється для кожного пацієнта окремо, а не для хвороби в цілому.

Щоб встановити діагноз і призначити лікування в клінічній практиці, патологи визначають зміни на макро- або мікроскопічному рівні (морфологія) клітин і тканин та їх складників (наприклад, генів чи білків), а також біохімічні зміни в рідинах організму (таких як кров і сеча). Визначення цих змін у хворих тканинах сприяє діагностиці, а також прогнозуванню наслідків та вибору оптимальних методів лікування.

РЕАКЦІЇ КЛІТИНИ НА СТРЕС ТА ШКІДЛИВІ ЧИННИКИ

Клітини активно взаємодіють із навколишнім середовищем, постійно коригуючи свою структуру та функції, щоб відповідати мінливості та позаклітинним стресам, а також підтримувати внутрішньоклітинне середовище доволі постійним; такий стан називають *гомеостазом*. Коли клітини зазнають фізіологічного стресу або впливу потенційно шкідливих умов, вони можуть пройти *адаптацію*, досягаючи нового стабільного стану та зберігаючи функції. Якщо адаптивна здатність перевищена або якщо зовнішній стрес за своєю природою шкідливий чи



РИС. 1.1 Етапи розвитку хвороби. Наведено лише деякі основні причини хвороби (етіологічні чинники)

надмірний, розвивається *ушкодження клітин* (рис. 1.2). У певних межах ушкодження *оборотне*, і клітини повертаються до стабільних вихідних умов; однак якщо стрес сильний, стійкий чи швидко розвивається, це призводить до *необоротного ушкодження* та загибелі уражених клітин. *Загибель клітини* має вирішальне значення у розвитку багатьох захворювань.

Ушкодження клітин лежить в основі всіх хвороб. У цьому розділі ми обговоримо причини, механізми й наслідки оборотного ушкодження та загибелі клітини. Далі ми розглянемо механізми адаптації клітин до стресу і завершимо двома іншими процесами, які впливають на клітини й тканини: накопичення шкідливих речовин та старіння клітин.

ПРИЧИНИ УШКОДЖЕННЯ КЛІТИНИ

Більшість причин ушкодження клітини можна розділити на такі категорії.

- *Гіпоксія та ішемія.* Гіпоксія (дефіцит кисню) й ішемія (недостатнє кровопостачання) – найпоширеніші причини ушкодження клітин. Обидва чинники позбавляють тканини кисню, а ішемія, окрім того, призводить до дефіциту необхідних поживних речовин. Найчастішою причиною гіпоксії є ішемія, що виникає внаслідок закупорки артерій; дефіцит кисню також може бути наслідком неадекватної оксигенації крові, наприклад, за різноманітних захворювань легень або зниження здатності крові переносити кисень, наприклад, при анемії будь-якої етіології.
- *Токсини.* Потенційно токсичні речовини є постійними компонентами довкілля; до них належать забруднювачі повітря і пил, інсектициди, CO, азбест, сигаретний дим, етанол та медикаменти. Багато лікарських препаратів у терапевтичних дозах можуть призвести до ушкодження клітин чи тканин у сприйнятливого пацієнта або у багатьох людей, якщо їх застосування є надмірним чи невідповідним (розд. 7).
- *Збудники інфекцій.* Усі типи інфекційних збудників, таких як віруси, бактерії, гриби та паразити, можуть ушкоджувати клітини, задіюючи різні механізми, зокрема виділення токсинів, що зумовлюють шкідливі імунні реакції.
- *Імунні реакції.* Хоча імунна система захищає організм від патогенних мікробів, імунні реакції також можуть призвести до ушкодження клітин і тканин. Прикладами є автоімунні реакції проти власних тканин, алергійні реакції на речовини навколишнього середовища й надмірні чи хронічні імунні реакції на мікроби (розд. 5). У всіх цих ситуаціях імунні реакції спричинюють запалення, яке часто призводить до ушкодження клітин і тканин.
- *Генетичні аномалії.* Деякі хромосомні відхилення чи мутації можуть зумовити різноманітні патологічні зміни: помітні (природжені вади розвитку, пов'язані із синдромом Дауна) або приховані (наприклад, заміщення однієї амінокислоти в гемоглобіні, що зумовлює серпоподібно-клітинну анемію; розд. 4). Мутації можуть спричинити ушкодження клітини і як наслідок: недостатність (наприклад, ферменти у разі природжених метаболічних розладів) чи підвищення функції білка, або накопичення ушкоджених ДНК, неправильне згортання білків, що призводить до загибелі клітин. Мутації також є центральним чинником у розвитку пухлин (розд. 6).
- *Незбалансоване харчування.* Недостатній уміст білків та низька енергетична цінність раціону залишається основною причиною ушкодження клітин, а специфічний дефіцит вітамінів не є рідкісним навіть у розвинених країнах із високим рівнем життя (розд. 7). З іншого боку, надмірне споживання їжі може призвести до ожиріння, а також слугує важливою причиною багатьох захворювань, таких як цукровий діабет 2-го типу й атеросклероз.
- *Фізичні чинники.* Травми, екстремальні перепади температури, радіація, ураження електричним струмом та різкі зміни атмосферного тиску мають згубний вплив на клітини (розд. 7).

Після вступу ми перейдемо до обговорення процесу та морфологічних проявів ушкодження клітин, а потім – до біохімічних механізмів ушкодження, спричиненого різними шкідливими чинниками.

ПОСЛІДОВНІ ЕТАПИ УШКОДЖЕННЯ І ЗАГИБЕЛІ КЛІТИНИ

Хоч шкідливі чинники ушкоджують клітини за допомогою різноманітних біохімічних механізмів, усі вони зумовлюють стереотипну послідовність морфологічних та структурних змін у більшості типів клітин.

Оборотне ушкодження клітини

Оборотне ушкодження – це етап, протягом якого функція та морфологія ушкоджених клітин можуть нормалізуватися, якщо зникне руйнівний чинник (рис. 1.3). Внутрішньоклітинні органели зазвичай набря-



РИС. 1.2 Послідовність оборотного ушкодження та загибелі клітини

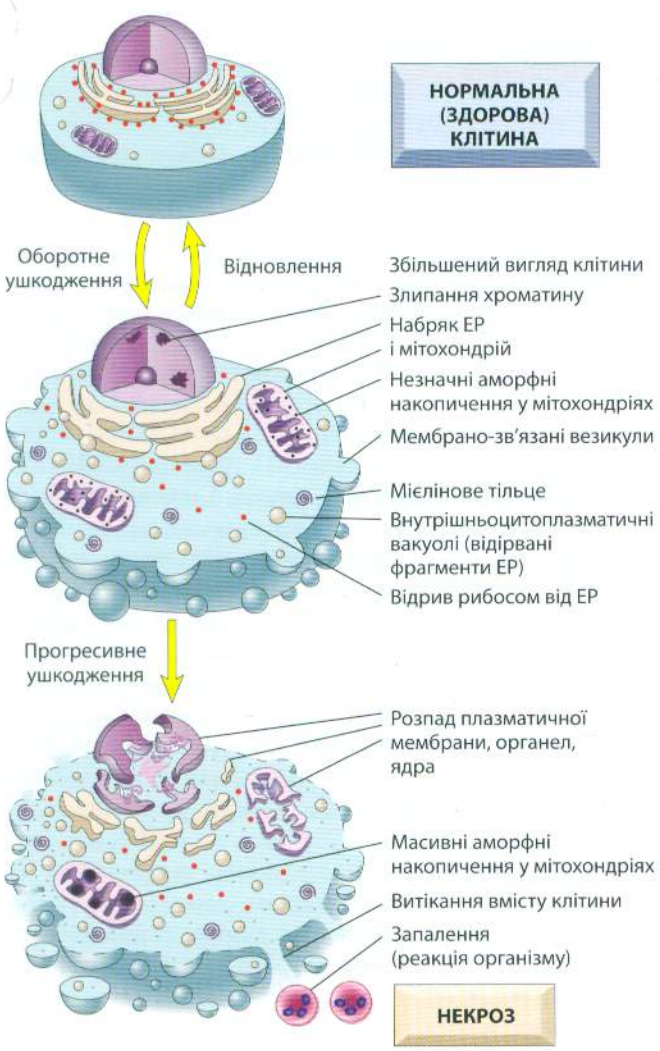

РИС. 1.3 Оборотне ушкодження і некроз. Показані зміни, характерні для оборотного ушкодження і некрозу. Якщо причину ушкодження не усунути, розвивається некроз

кають, оскільки накопичують воду внаслідок порушення функції енергозалежних йонних насосів у плазматичній мембрані, що призводить до неможливості підтримувати йонний та рідинний гомеостаз. При деяких формах ушкодження дегенеративні органели і ліпіди можуть накопичуватися всередині вражених клітин.

МОРФОЛОГІЯ

Два основних морфологічних прояви оборотного ушкодження клітини – це набряк клітин і жирові зміни.

- **Набряк клітин** (рис. 1.4, *Б*) зазвичай спостерігається при ушкодженні, спричиненому гіпоксією, отруйними речовинами чи іншими чинниками. Його важко побачити під світловим мікроскопом (оскільки рідина з клітини виділяється під час обробки тканини), але його часто добре видно, коли оглядають весь орган. Якщо набряк охоплює більшість клітин, виникають блідість (унаслідок стискання капілярів), посилення тургору і збільшення маси органа. Мікроскопія може виявити малі прозорі вакуолі всередині цитоплазми; це розтягнуті й защемлені сегменти ЕР (ендоплазматичного ретикулуму). Таку картину нелетального ушкодження іноді називають **гідропічною зміною**, або **вакуолярною дегенерацією.**
- **Жирові зміни** проявляються утворенням у цитоплазмі ліпідних вакуолей. Переважно це характерно для органів, які беруть участь в обміні ліпідів, наприклад печінки, і тому цю тему буде розглянуто в розд. 14.

Цитоплазма ушкоджених клітин може також ставати червонішою (еозинофільною); тобто забарвлюватися в червоний колір барвником еозином *Е* (при забарвленні гематоксиліном й еозином [H&E]) – це зміна, яка стає більш вираженою з прогресуванням до некрозу (див. далі). Інші внутрішньоклітинні зміни, пов'язані з ушкодженням клітин (див. рис. 1.3), включають: (*1*) зміни плазматичної мембрани, зокрема утворення вакуолей, згладжування або спотворення мікроворсинок, розпушування міжклітинної тканини; (*2*) зміни мітохондрій, такі як набряк й утворення багатих на фосфоліпіди аморфних згущень; (*3*) розширення ЕР з відривом рибосом та дисоціацією полісом; (*4*) зміни ядер, зокрема скупчення хроматину. Цитоплазма може містити **«фігури мієліну»** – скупчення фосфоліпідів, які нагадують мієлінову оболонку; це частинки ушкоджених клітинних оболонок.

У деяких випадках потенційно небезпечні ушкодження спричиняють специфічні зміни в органелах клітин, наприклад, у ЕР. Гладкий ЕР бере участь у метаболізмі різних хімічних речовин, зокрема алкоголю та лікарських засобів, таких як барбітурати (розд. 7). У клітині, яка піддалась впливу цих хімікатів, спостерігається гіпертрофія гладкого ЕР як адаптивна реакція, що може спричинити важливі функціональні зміни. Клітини, адаптовані до одного препарату, можуть мати підвищену здатність до метаболізму інших сполук, які обробляються тією ж системою. Наприклад, якщо пацієнти, які вживають фенобарбітал при епілепсії, почнуть частіше вживати спиртні напої, у них може знизитись концентрація у крові протиепілептичних препаратів до субтерапевтичних рівнів через гіпертрофію гладкого ЕР у відповідь на дію алкоголю.

При постійному або надмірному ушкодженні клітина проходить «точку необоротності» і гине, що характерно для процесу некрозу. Хоч немає остаточних морфологічних чи біохімічних критеріїв необоротного ушкодження, воно обов'язково характеризується трьома ознаками: неможливістю відновлення функції мітохондрій (окисне фосфорилювання і генерація АТФ) навіть після того, як визначили первинне ушкодження; порушенням структури та функцій плазматичної мембрани і внутрішньоклітинних мембран; втратою структурної цілісності ДНК і

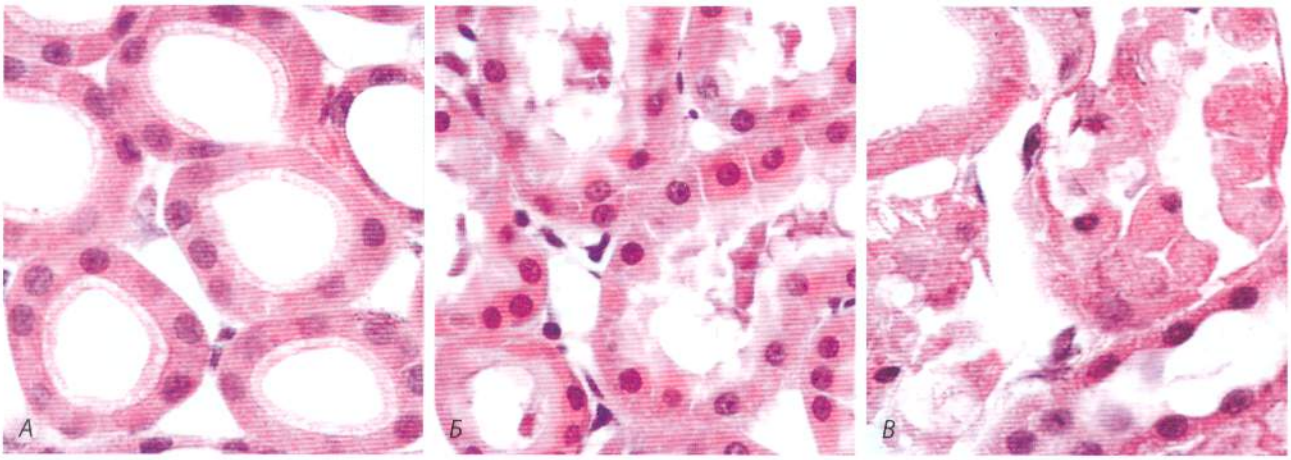

РИС. 1.4 Морфологічні зміни при оборотному ушкодженні клітини та некрозі: *А* – нормальні ниркові канальці із життєздатними епітеліальними клітинами; *Б* – рання (оборотна) ішемія із везикулами на плазматичній мембрані, посиленням еозинофілії цитоплазми та набряку окремих клітин; *В* – некротичне (необоротне) ушкодження епітеліальних клітин із втратою ядер, фрагментацією клітин і витіканням умісту (*З архіву Drs N. Pinckard і M.A. Venkatachalam, University of Texas Health Sciences Center, San Antonio, Texas.*)

Таблиця 1.1 Ознаки некрозу та апоптозу

Ознака	Некроз	Апоптоз
Розмір клітини	Збільшений (набряк)	Зменшений (зморщування)
Ядро	Пікноз → каріорексис → каріолізис	Фрагментація на частинки величиною як нуклеосома
Плазматична мембрана	Порушена	Цілісна; зміна структури, особливо стосовно ліпідів
Уміст клітини	Ферментативне травлення; може вивільнятися із клітини	Цілісний; може виділятися з апоптичними тільцями
Запалення прилеглих ділянок	Часто	Немає
Фізіологічна або патологічна роль	Незмінно патологічний (кульмінація необоротного ушкодження клітини)	Часто є фізіологічним способом усунення небажаних клітин; може бути патологічною після деяких форм ушкодження клітин, особливо ушкодження ДНК і білка

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота

хроматину. Ушкодження мембран у лізосомах (детальніше див. далі) призводить до ферментативного розщеплення ушкодженої клітини, що і є кульмінацією некрозу.

Загибель клітини

Механізми загибелі ушкоджених клітин різні й залежать від характеру і тяжкості ураження (табл. 1.1).

- *Некроз.* Тяжкі порушення, такі як втрата кисню та поживних речовин, спричинюють швидку й неконтрольовану форму, так звану «випадкову» загибель клітин. Морфологічним проявом такої форми є **некроз** (від грец. *nekros* – смерть). Це основний шлях загибелі клітин у більшості випадків ушкодження, які виникають унаслідок ішемії, дії токсинів, впливу інфекцій і травм. Некроз традиційно вважають неминучим кінцевим результатом тяжкого ушкодження, яке має необоротний характер і не регулюється специфічними сигналами або біохімічними механізмами; іншими словами, некроз розвивається тоді, коли ушкодження настільки сильне, що клітина вже не може відновитись і функціонувати.
- *Апоптоз.* Але якщо ушкодження незначне або клітини необхідно знищити під час фізіологічних процесів, у клітинах починає діяти ціла низка молекулярних механізмів, які призводять до їх загибелі, що називається **апоптозом** (див. табл. 1.1). Апоптоз залежить від певних генів і біохімічнх шляхів, і повинен бути під жорстким контролем, оскільки якщо він починається – він необоротний; тому його називають «регульованою» загибеллю клітин. Відкриття механізмів, що регулюються генами (які можна ідентифікувати) та сигнальними шляхами, показало, що загибель клітини можна спричинити навмисно, і це може бути *контрольованим процесом*. Апоптоз – це процес, який усуває клітини із внутрішніми аномаліями та сприяє видаленню фрагментів мертвих клітин, не спричиняючи запальної реакції. Ця «чиста» форма самогубства клітин відбувається в патологічних ситуаціях, коли ДНК або білки клітини ушкоджені й не підлягають відновленню, або клітина позбавлена необхідних засобів виживання. **Однак на відміну від некрозу, який завжди є ознакою патологічного процесу, апоптоз виникає у здорових тканинах** і не обов'язково пов'язаний із патологічним ушкодженням клітин. Він забезпечує позбавлення від небажаних клітин під час нормального розвитку та підтримання постійної кількості клітин. Цей тип фізіологічної загибелі клітин також називають *запрограмованою загибеллю клітин.*