

М.А.Пальцев, Н.М.Аничков

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

часть I

Учебная
литература
для студентов
медицинских
вузов



Учебная литература
для студентов медицинских вузов

М.А.Пальцев, Н.М.Аничков

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

В двух томах

том **1** Общий курс

Допущен Департаментом образовательных
медицинских учреждений и кадровой политики
Министерства здравоохранения Российской
Федерации в качестве учебника для студентов
медицинских вузов



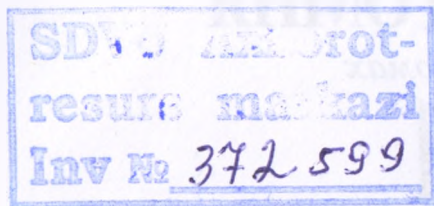
Москва
"Медицина"
2001

УДК 616-091(075.8)
ББК 52.5
П14

616-091

П 146

Федеральная программа книгоиздания России



Пальцев М.А., Аничков Н.М.
П14 Патологическая анатомия: Учебник. В 2 т. Т.1. — М.: Медицина, 2000. — 528 с.: ил. — (Учеб. лит. Для студ. мед. ин-тов). — ISBN 5-225-04185-X

Учебник состоит из двух томов. В 1-м томе дано описание общепатологических процессов: повреждения, воспаления, опухолей и т.д. Приводятся также генетическая патология и патология воздействий окружающей среды. Во 2-м томе описана патологическая анатомия бо-лезней человека по системно-органному принципу.

В обоих томах главенствуют патоморфологические данные. Но наряду с ними приводятся сведения по гистологии и цитологии, биохимии, иммунологии, генетике, патологической физиологии, клиническому и клинико-лабораторным дисциплинам. Кроме того, при подготовке учебника использованы новейшие данные, полученные в последние время благодаря применению современных методов морфологического исследования, включая молекулярно-биологические. В целях лучшего усвоения материала в начале глав и основных разделов учебника приведены основные сведения о стрессии и функционировании тех или иных органов и тканей в норме.

ББК 52.5

ISBN 5-225-04185-X

© М.А.Пальцев, Н.М.Аничков, 2000

Все права авторов защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.

W

ПРЕДИСЛОВИЕ

После выхода 3-го, исправленного и дополненного издания учебника А.И.Струкова и В.В.Серова «Патологическая анатомия» прошло более 6 лет. В связи с бурным развитием медико-биологических наук материалы, представленные в учебнике, который более 20 лет является настольной книгой как для студентов-медиков, так и для патологоанатомов, катастрофически быстро устаревают. Вместе с моим учеником М.А.Пальцевым мы с группой сотрудников кафедры патологической анатомии Московской медицинской академии имени И.М.Сеченова подготовили и издали в 1998 г. курс лекций по патологической анатомии, призванный ликвидировать возникший дефицит информации.

Вместе с тем все убыстряющийся прогресс патологической анатомии, появление в ее арсенале более современных методов исследования, бурное развитие молекулярной биологии, которые позволяют современному патологу изучать патологический процесс на макромолекулярном уровне, потребовали подготовки нового учебника по патологической анатомии, в котором были бы отражены последние достижения этой науки, а также учтен опыт подготовки подобных учебников за рубежом.

Такой учебник подготовлен моим учеником профессором М.А.Пальцевым и представителем одной из наиболее авторитетных российских школ патологоанатомов профессором Н.М.Аничковым. При подготовке настоящего учебника учтен столетний опыт подготовки и издания учебников по патологической анатомии кафедры патологической анатомии вначале медицинского факультета Московского университета, затем I Московского медицинского института имени И.М.Сеченова и в настоящее время — Московской медицинской академии имени И.М.Сеченова. С выходом настоящего учебника славная традиция указанной кафедры, которая в 1999 г. отметила свой 150-летний юбилей, будет продолжена.

Академик РАМН и РАЕН
В. В. Серов

ПРЕДИСЛОВИЕ АВТОРОВ

Этот учебник адресован студентам и врачам, а по объему и уровню подачи материала он максимально приближен к передовым зарубежным аналогам.

Привычное разделение предмета на две части — общую и частную патологическую анатомию — сохранено, однако содержание обоих разделов, равно как и большинства глав, отличается новизной. В I-м томе, посвященном общим патологическим процессам, больше внимания уделено патогенезу. Наряду с главенствующими патоморфологическими (макро- и микроскопическими) данными приводятся сведения из генетики, патологической физиологии, биохимии, биологии, гигиены, экологии человека. Эти сведения входят в современную патологию и освещаются в учебнике с позиций тех концепций, которые считаются прочно утвердившимися. Во втором томе, посвященном системной и органной патологии, охарактеризованы болезни человека, в нем рассматривается большинство нозологических форм и их осложнений. В необходимом объеме здесь приведены клинические, клинико-лабораторные и другие показатели, позволяющие лучше представить различные болезни.

Все обозначения, в том числе эпонимические, а также рубрики и классификации выдержаны в соответствии с традициями и лексиконом, сложившимися в международном медицинском сообществе к началу XXI века, а также с учетом общепринятых стандартов.

В связи с тем что в 90-х годах XX века отечественная патологическая анатомия из-за отсутствия средств и устойчивой законодательной базы оказалась в критическом положении, нам, авторам книги, не удалось привлечь к ее созданию достаточное количество узких специалистов, обладающих широкими познаниями и иллюстративными материалами, необходимыми для подготовки современного учебника. Поэтому мы обращались за помощью лишь в подборе отдельных иллюстраций и оформлении некоторых материалов.

В ходе работы был использован опыт подготовки и издания учебников по патологической анатомии кафедры патологической анатомии Московской медицинской академии имени И.М.Сеченова, которой в разное время заведовали корифеи отечественной медицины М.Н.Никифоров, А.И.Абрикосов, А.И.Струков, В.В.Серов. Между тем создать абсолютно ориги-

нальный современный учебник по патологической анатомии нам не удалось. Поэтому были детально изучены современные иностранные аналоги. Наиболее удачным по структуре и содержанию из числа доступных изданий оказался учебник R.S.Cotran, V.Kumar, S.L.Robbins «Robbins pathologic basis of disease», который впервые был издан в 1974 г. и к 1999 г. выдержал 6 изданий. Именно эта книга была избрана в качестве некоего прототипа нашего учебника. Из других пособий, которые нам помогли в работе, следует назвать книгу «Muir's textbook of pathology» (1994), изданную R.N.M.MacSween, K.Whally.

Мы выражаем глубокую благодарность профессорам М.В.Александрову, Б.М.Ариэлю (и его сотруднице Т.В.Белышевой), А.Е.Барсукову, В.Л.Белянину, В.К.Верину, А.С.Горделадзе, С.И.Данилову, И.В.Двораковской, Н.А.Карловой, Б.Г.Лисочкину, Е.С.Мишину, В.А.Нагорневу (и его сотруднице С.В.Мальцевой), Г.Д.Никитину, В.Н.Парусову, К.М.Пожарискому, А.В.Раку, М.Г.Рыбаковой и Т.В.Сологуб, докторам медицинских наук Р.В.Вашетко, Д.Е.Мацко, В.Ф.Ивановой, В.Ф.Шеферу, доцентам И.В.Антоновой, Д.В.Борщукору, О.Д.Васильеву, И.А.Даниловой, Л.П.Ильиной, А.Г.Панину, В.А.Пирятинской, Н.А.Плотниковой, О.А.Смирнову, ассистентам, кандидатам медицинских наук С.В.Азанчевской, Н.А.Митрофанову, Т.А.Новицкой и И.Н.Чупрову, врачам, кандидатам медицинских наук Т.П.Кононовой, Т.В.Кузнецовой, Н.Л.Минченко, врачу Л.С.Сазоновой за предоставление некоторых иллюстративных материалов, главным образом микропрепаратов.

В качестве иллюстраций нами также использовано несколько рисунков из компьютерного атласа, подготовленного под редакцией проф. М.А.Пальцева доцентами кафедры патологической анатомии Московской медицинской академии имени И.М.Сеченова А.В.Берестовой и А.Б.Пономаревым. Кроме того, в учебнике приведены отдельные фотографии из архива кафедры патологической анатомии СПГМА им. И.И.Мечникова, снятые в 1965—1980 гг. профессорами Д.И.Головиным, И.А.Яковлевой, А.Е.Колосовым, кандидатами медицинских наук И.В.Васильевым, Д.Л.Грюнвальд, Г.Д.Ешуткиным, И.Н.Келиной, В.И.Колодиным, И.Б.Кулябко и С.М.Петровой.

Искренние слова признательности мы адресуем руководству Международной академии патологии (IAP, Washington) и руководству Американско-канадского отделения IAP, учебные материалы которого, переданные нам в дар, использованы при работе над некоторыми разделами книги. Мы высоко ценим любезное разрешение проф. G.Flandrin (Paris) и соавт., а также издательства Coultron Coutronics на воспроизведение избранных иллюстраций по патологии эритроцитов и лейкоцитов (см. главу 12). Столь же высоко следует оценить переданные нам в дар материалы для преподавания патологии, выпущенные проф. E.Grundmann (Muenster) и соавт. (издательство «Urban &

Schwarzenberg», 1989), проф. Н.-Е. Schaefer (Freiburg) и соавт. (издательство G.Thieme, 1989). Часть из них также использована в учебнике.

В подготовке некоторых глав учебника приняли участие доктор медицинских наук А.А.Иванов и доцент И.Н.Волошук (см. оглавление).

Мы очень обязаны фотографам Н.С.Ефимову и С.Д.Петрушину. Их помощь в техническом обеспечении иллюстративной части нашей работы бесценна. Особую благодарность следует выразить Н.А.Степановой за помощь в подготовке окончательной компьютерной версии учебника к изданию.

Учебник предназначен для студентов лечебного, педиатрического, медико-профилактического и стоматологического факультетов и составлен в соответствии с программой по патологической анатомии в 1998 г.

Академик РАН И РАМН **М.А.Пальцев**

Профессор **Н.М.Аничков**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВС	— авидин-биотиновый комплекс
АДФ	— аденозиндифосфат
АПК	— антигенпредставляющие клетки
АТФ	— аденозинтрифосфат
ГДФ	— гуанозиндифосфат
ГЗТ	— гиперчувствительность замедленного типа
ГКГС	— главный комплекс гистосовместимости
ГМФ	— гуанозинмонофосфат
ГТФ	— гуанозинтрифосфат
ДВС-синдром	— синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
ИЛ	— интерлейкин
ИПФР	— инсулиноподобный фактор роста
ИЭЛ	— интраэпителиальные лимфоциты
КСФ	— колониестимулирующий фактор
кФРФ	— кислый фактор роста фибробластов
ЛПНП	— липопротеины низкой плотности
ЛПОНП	— липопротеины очень низкой плотности
ЛППП	— липопротеины промежуточной плотности
МАК	— мембраноатакующий комплекс
мРНК	— матричная РНК
оФРФ	— основной фактор роста фибробластов
ПАП	— пероксидазно-антипероксидазный комплекс
ПГ	— простагландин
Т _ц ФР	— тромбоцитарный фактор роста
ТФР	— трансформирующий фактор роста
ТхА ₂	— тромбосан
ФАТ	— фактор активации тромбоцитов
ФНО	— фактор некроза опухоли
цАМФ	— циклический аденозинмонофосфат
ЭФР	— эпидермальный фактор роста
CTL	— цитотоксические Т-лимфоциты
del	— делеция
EVB	— вирус Эпштейна-Барр
GALT	— кишечно-ассоциированные лимфоидные ткани
HVВ	— вирус гепатита В
HEV	— высокий эндотелий посткапиллярных венул
HLA	— лейкоцитассоциированный антиген
I, inv	— инверсия
MAIT	— мукозоассоциированные лимфоидные ткани
NK	— естественные киллеры
NO	— оксид азота
r	— кольцевая хромосома
SMA	— гладкомышечный актин
t	— транслокация
TCR	— Т-клеточный рецептор лимфоцитов

ВВЕДЕНИЕ

Термин «патология», составленный из двух греческих слов, означает «наука о болезни». Дисциплина, которая в настоящее время обозначается этим термином в большинстве стран, имеет и другие названия: патологическая анатомия, патоморфология, морбидная анатомия, анатомическая патология, гистопатология, хирургическая патология и др. В отечественной медицине указанную дисциплину принято называть патологическая анатомия.

Патологическая анатомия — научно-прикладная дисциплина, изучающая патологические процессы и болезни с помощью научно-го, главным образом микроскопического, исследования изменений, возникающих в клетках и тканях.

Под патологическим процессом понимают любое нарушение структуры и функции, а болезнь — это сочетание одного или нескольких патологических процессов, приводящих к нарушению нормального состояния и жизнедеятельности организма.

Основателем современной патологической анатомии считается Рудольф Вирхов (R. Virchow, 1821—1902) — немецкий исследователь, создавший учение о клеточной патологии. В качестве материального субстрата болезни были впервые признаны клетки тканей. Все последовавшее развитие методических приемов исследования и патологии в целом углубляло и расширяло представления о болезнях, начинающихся на клеточном или субклеточном, в том числе молекулярном, уровне.

Используя разнообразный арсенал методик, современный патологоанатом обычно может ответить на вопросы, что это за нарушение, в какой последовательности развивается, к чему приводит. Реже удается полно ответить на вопросы о причинах и механизмах процесса. Современная патологическая анатомия обязательно включает в себя изучение причин (этиологию), механизмов развития (патогенез), а также осложнений и исходов болезни. Она занимается также исследованием причин и механизмов смерти (танатогенез) при разных болезнях, изменчивостью заболеваний человека (патоморфоз), а также патологией, вызываемой лечением (ятрогенная патология, или ятрогения).

ОБЩИЙ КУРС

Глава 1.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ

Объекты, изучаемые патологоанатомом, можно разделить на три группы: трупный материал, субстраты, полученные от больных при их жизни (органы, ткани и их части, клетки и их части, продукты секреции, жидкости) и экспериментальный материал.

1. *Трупный материал.* Традиционно органы и ткани трупов умерших являются предметом изучения в ходе патологоанатомических вскрытий (аутопсий, секций) лиц, умерших от болезней. Случаи смерти, произошедшей не от болезней, а в результате преступлений, катастроф, несчастных случаев или неясных причин, исследуют судебные медики.

Трупный материал исследуют на анатомическом (табл. 1.1) и гистологическом уровнях. Реже используются рентгенологические, микробиологические и биохимические методы. В патологоанатомическом отделении вместе с покойником доставляются история болезни и вся имеющаяся медицинская документация. Перед вскрытием патологоанатом обязан все это изучить, а затем пригласить на аутопсию лечащих врачей. Клиницисты должны удостовериться в тех находках, которые подтверждают или опровергают их представления о процессах и изменениях, произошедших в организме при жизни больного. Нередко во время вскрытия между клиницистами и патологоанатомом возникают профессиональные споры. Результаты аутопсии патологоанатом заносит в протокол вскрытия, а причины смерти больного указывает в свидетельстве о смерти, которое затем выдает родственникам покойного.

Основная цель аутопсии — установление окончательного диагноза и причин смерти больного. Оцениваются также правильность или ошибочность клинического диагноза, эффективность лечения. Существуют критерии оценки расхождений клинического и патологоанатомического диагнозов, а также классификация причин расхождений (см. главу 10). Другая цель вскрытия — взаимное обогащение научно-практического опыта клиницистов и патологоанатомов. Значение секционной работы

Т а б л и ц а 1.1. Масса и линейные параметры внутренних органов взрослого человека в норме

Органы	Масса, г	Длина, см	Ширина, см	Толщина, см
Головной мозг	1300	16	14	11
Сердце:	270—280	9	9	3,5
— стенка правого желудочка				0,2
— стенка левого желудочка				1
Печень	1600	20	28	8
Поджелудочная железа	105	23	3,5	2
Почки	160	11	5	3,5
Селезенка	175	11	7	3,5

патологоанатома состоит не только в контроле за качеством лечебно-диагностической деятельности клиницистов (контроль этот сложен и осуществляется не только патологоанатомами), но и в накоплении статистических и научно-практических данных о болезнях и патологических процессах.

Если секционная работа организована высокопрофессионально и адекватно оснащена методически, то выполнение ее в полном объеме в настоящее время обходится очень дорого. Например, в США стоимость одной аутопсии с дополнительными исследованиями превышает 1 тыс. долларов. Поэтому родственники умершего, страховые компании и другие лица и организации, вносящие деньги в госпитальную кассу, довольно редко соглашаются оплатить аутопсию, особенно если клинический диагноз не вызывает сомнений. Это и стало одной из причин значительного сокращения числа госпитальных вскрытий в ряде промышленно развитых стран. Тенденция к сокращению количества вскрытий наметилась и в России.

2. Материал, взятый при жизни больного. Гораздо больший объем в работе патологоанатома занимает микроскопическое изучение материала, полученного с диагностической целью при жизни больного. Чаще всего такой материал поступает от оперирующих клиницистов: хирургов, гинекологов, урологов, оториноларингологов, офтальмологов и др. Понятно, что диагностическая роль патологоанатома здесь велика и его заключение нередко определяет формулировку клинического диагноза. Для патологоанатома существует правило: «Нельзя садиться к микроскопу, не обладая полной и адекватной клинической информацией о поступившем материале». Последняя должна сопровождаться не только паспортными данными больного, но и развернутым клиническим диагнозом, а также сведениями о локализации, продолжительности и особенностях течения процесса.

При необходимости должны быть приведены и данные лабораторных анализов. Чаще всего объекты, взятые оперирующими клиницистами, исследуют гистологически или цитологически.

Гистологическое исследование. Этому исследованию подвергают *операционный и биопсийный материалы*. При поступлении к патологоанатому операционного материала клинический диагноз, как правило, уже установлен. Требуется лишь гистологическое подтверждение (уточнение) диагноза. Однако в случае биопсии и сама операция, и взятие материала (биоптат) производятся с целью установления диагноза, в данном случае гистологического. В обеих ситуациях чрезвычайно важна немедленная фиксация удаленных тканей в формалине (10—15 % водный раствор формальдегида), в крайнем случае — в 70—96 % этиловом спирте или в ацетоне. Даже не очень долгое пребывание удаленных кусочков или субстратов на воздухе, в воде или солевом растворе может привести к необратимым, искусственно вызванным изменениям в материале, которые затруднят или исключат постановку правильного гистологического диагноза. Большие фрагменты и части органов следует перед помещением в фиксатор разрезать на пластины толщиной 0,5 см, проложив их затем лоскутами ваты или марли. Разрезы желательно делать без пересечения анатомических магистралей (каналы следует вскрывать), без нарушения анатомо-топографических связей, особенно между патологическим очагом и окружающими тканями. Объем фиксатора должен превышать объем объекта не менее чем в 10, лучше в 15—20 раз. При комнатной температуре время фиксации составляет 1—2 сут, в 37-градусном термостате оно сокращается до 15—17 ч.

Из фиксированного материала острой бритвой вырезают кусочки не более 1 см диаметром, затем их закладывают в специальные кассеты и помещают в автоматы для гистологической проводки. В них они проходят через ряд спиртов восходящей крепости, масел, затем через хлороформ и жидкий парафин. Вся эта процедура занимает несколько часов. Затем обезвоженный и обезжиренный материал, пропитанный парафином, заливают в специальных формах другим жидким парафином, охлаждают и иссекают в виде отдельных парафиновых блоков. Последние закрепляют в микротоме, после чего нарезают с них гистологические срезы толщиной 5—10 мкм. Срезы наклеивают на предметные стекла, депарафинируют, окрашивают тем или иным способом, затем заключают в оптически прозрачные среды под покрывное стекло.

При срочных биопсиях, проводимых нередко во время обширных вмешательств, с целью быстрого получения гистологического диагноза, часто определяющего ход и объем операции, фиксируют небольшие кусочки (биоптаты) в кипящем формалине. Ткань, фиксированную таким способом, охлаждают, затем замораживают и нарезают на криостате или замораживают

щем микротоме. Замороженные срезы обычно толще парафиновых, но они пригодны для предварительной диагностики. В этом случае на приготовление гистологического препарата затрачивается 15—30 мин, после чего патологоанатом, исследовав препарат, сообщает клиницисту свой диагноз. Криостат и замораживающий микротом применяют также и в других ситуациях: с целью избежать гистологической проводки и сохранить спирторастворимые и прочие компоненты в ткани, которые бывают важны для диагностики (например, жир).

Для обычной диагностики широко используют универсальную гистологическую окраску срезов гематоксилином и эозином. Тинкториальные, т.е. красящие, свойства гематоксилина реализуются в слабощелочной среде, и структуры, окрашенные этим красителем в синий или темно-синий цвет, принято называть базофильными. К ним относятся ядра клеток, отложения солей извести и колонии бактерий. Слабую базофилию могут давать некоторые виды слизи. Эозин, напротив, при pH менее 7 окрашивает так называемые оксифильные компоненты в розово-красный или красный цвет. К ним относятся цитоплазма клеток, волокна, эритроциты, белковые массы и большинство видов слизи. Очень часто применяют окраску пикрофуксином по Ван-Гизону (I.Th. van Gieson), избирательно, т.е. избирательно, окрашивающую в красный цвет коллагеновые волокна соединительной ткани, тогда как прочие структуры становятся желтыми или зеленовато-желтыми. Метод Ван-Гизона позволяет обнаружить даже небольшое количество соединительной ткани, неразличимое при окраске гематоксилином и эозином. Существует множество гистологических окрасок для выявления тех или иных компонентов ткани или патологических субстратов. Важнейшие из них мы будем называть при описании соответствующих изменений.

Цитологическое исследование проводят по мазкам, сделанным из содержимого полых или трубчатых органов, а также по препаратам-отпечаткам, пунктатам и аспиратам (аспирационным пунктатам, отсасываемым шприцем). Мазки нередко изготавливают из материала смывов со стенок органов, что позволяет захватить клетки, находящиеся в процессе естественного или патологического слушивания (десквамация, эксфолиация), например с шейки матки. Более активным вмешательством является соскоб со стенок органов. Если материал соскоба обилен, то его обрабатывают с помощью гистологических методик. В частности, так поступают с диагностическими соскобами эндометрия. При скудных соскобах материал идет в цитологическую обработку. Нередко препараты изготавливают из мокроты, слизи, тканевых вытяжек и осадков в жидкостях. Осадки можно получить после центрифугирования взвесей.

В онкологической практике распространено получение пунктатов с помощью специальной длинной и тонкой иглы без

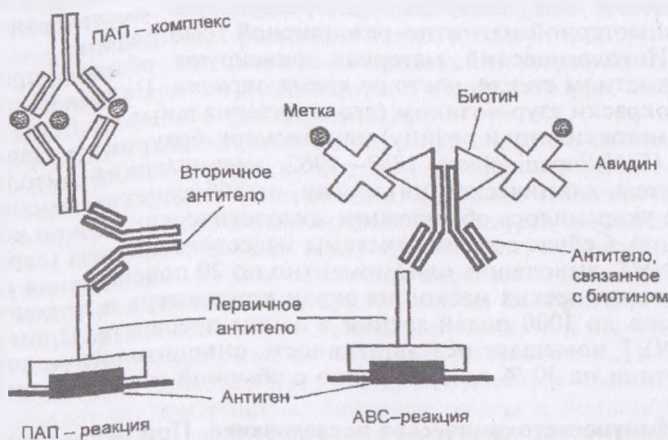
мандрена, снабженной выраженным косым срезом. В частности, широко исследуют аспирационные пунктаты, для которых нужны ультратонкие иглы. Аспирационную пункцию (FNA, Fine-needle aspiration) глубокорасположенных тканей и органов проводят под контролем ультразвукового исследования или компьютерной магнитно-резонансной томографии.

Цитологический материал фиксируют обычно прямо на предметном стекле, часто во время окраски. Наиболее популярны окраски азур-эозином (его тинкториальные свойства близки к гематоксилину и эозину) или бисмарк-брауном по Папаниколау (С. N. Papanicolaou, 1883—1962, американский цитолог, основатель клинической цитологии, по аббревиатуре имени которого укоренилось обозначение цитологических мазков как Papanicou). Сейчас созданы системы массового анализа (скрининг) PapNET, выводящие одномоментно по 20 полей зрения и более с цитологических мазков на экран компьютера и позволяющие изучить до 1000 полей зрения в одном препарате. Применение PapNET повышает результативность онкоцитологической диагностики на 30 % по сравнению с обычной микроскопией мазков.

Иммуногистохимическое исследование. При некоторых патологических состояниях, особенно опухолях, бывает трудно и даже невозможно с помощью гисто- или цитологических окрасок определить тип ткани или ее происхождение (гистогенез). Подобные трудности возникают и при установлении вида возбудителя инфекции. Между тем верификация здесь имеет важное значение для диагностики и прогнозирования. Поэтому используют различные дополнительные методические подходы. Одним из них является иммуногистохимический метод. При нем на гисто- или цитологические препараты наносят растворы с антителами к искомым антигенам — опухолевым, вирусным, микробным, аутоантигенам и др. Антигены при обычных гисто- или цитологических окрасках тканей не видны. Антитела в сыворотках несут на себе метку: либо флуорохром, т.е. краситель, светящийся в темном поле (иначе говоря, дающий флуоресценцию), либо красящий фермент. Если искомым антиген есть в исследуемых тканях или клетках, то возникший комплекс антиген—антитело плюс маркер точно укажут его локализацию, количество, помогут изучить некоторые свойства.

Иммунофлуоресценцию чаще всего используют при изучении срезов, приготовленных в криостате или на замораживающем микротоме, а также при исследовании цитологических препаратов. Применяют сыворотки с антителами (так называемые антисыворотки), конъюгированные чаще всего с таким названием флуорохромом, как флуоросцеин-изотиоцианат. Наиболее популярен непрямой метод, позволяющий выявить антигены с помощью двойной реакции с антителами. Для этого препарат обрабатывают сывороткой крови больного, содержащей

Схема 1.1. Механизмы двух наиболее распространенных иммуногистохимических реакций



Обозначения:

ПАП — пероксидазно-антипероксидазный комплекс

АВС — авидин-биотиновый комплекс

антитела, затем после ее удаления и промывки — антисывороткой с антителами, меченными флуорохромом. Так поступают при поиске тканевых антигенов (белков, гормонов), микроорганизмов, а также иммунных комплексов.

Еще более распространен иммунопероксидазный метод. Антитела красящей сыворотки несут не флуорохром, а фермент — пероксидазу хрена, реже другой энзим, например щелочную фосфатазу. Существует несколько вариантов указанного метода. Наиболее часто используют два из них — пероксидазно-антипероксидазный (РАР-метод, ПАП-метод) и метод авидин-биотинового комплекса (АВС-метод, АВС-метод) (схема 1.1). При ПАП-методе цепь промежуточных антител, связывающих энзим с антигеном, несколько длиннее, чем при непрямом иммунофлуоресцентном методе. Энзимное, т.е. пероксидазное, антитело связывается с первичным антителом, уже находящимся на антигене, посредством еще одного антитела-мостика. Последний как бы развернут к связываемым звеньям так, чтобы своими короткими иммуноглобулиновыми цепями связать их длинные цепи. Таким образом, имеется 3 слоя субстанций: антиген со связанным антителом в ткани, антитело-мост и ПАП-комплекс, в котором молекулы пероксидазы располагаются между двумя короткими цепями двух связанных антител, несущих энзим.

При авидин-биотиновом методе первичное антитело, находящееся на антигене и меченное биотином, связывается с ПАП-комплексом через промежуточное антитело, меченное авидином (см. схему 1.1). Оба белка — авидин и биотин — резко повышают качество реакции, и потому АВС-метод считается более чувствительным.

Для иммуногистохимических реакций используют 2 типа антител: поли- и моноклональные. Первые получают из сывороток иммунизированных кроликов, у которых, правда, могут формироваться различные дополнительные иммуноглобулины, дающие помехи в реакциях, что является недостатком метода. Однако его достоинствами являются дешевизна и чувствительность к широкому спектру антигенов. Моноклональные антитела получают в культуре тканей или из асцитической жидкости, полученной из брюшной полости лабораторных животных. Последним перед этим вводят внутривенно взвесь клеток миеломы (опухоль из плазматических клеток — продуцентов антител), которые отобраны для выработки антител. Эти селективные клеточные линии (клоны) предварительно получают путем искусственного слияния клеток миеломы с лимфоцитами селезенки лабораторных мышей, иммунизированных искомым антигеном. Такое слияние является частью метода гибридизации соматических клеток. Моноклональные антитела абсолютно специфичны по отношению к антигену и не дают перекрестной реактивности. Однако их не всегда можно применять на тканях, фиксированных, например, в формалине.

Популярность иммунопероксидазного метода связана, в основном с его простотой и доступностью. Существует множество коммерческих наборов (kits) сывороток к различным антигенам, специфичным для тканей или опухолей и получившим название маркеров. Термин «маркер», как бы приравненный к понятию «признак», указывает на диагностическое значение этих антигенов при выявлении и типировании тканей (табл. 1.2) или патологических процессов в них. Выгоды применения иммунопероксидазных реакций объясняются высокой чувствительностью (по сравнению с иммунофлуоресценцией ПАП-метод чувствительнее в 1000 раз, а АВС-метод — в 10 000 раз), относительной стойкостью, возможностью применения некоторых реакций на депарафинированных срезах, прошедших и фиксацию, и промывку через спирты.

Методы молекулярной биологии. В хорошо оснащенных патологоанатомических отделениях и научно-исследовательских институтах для прижизненной диагностики применяют методы молекулярной биологии: проточную цитометрию и технику гибридизации *in situ*, т.е. на месте, на гистологическом срезе. Первый метод необходим для количественного анализа содержания ДНК в клетках опухолей и других патологических субстратов.

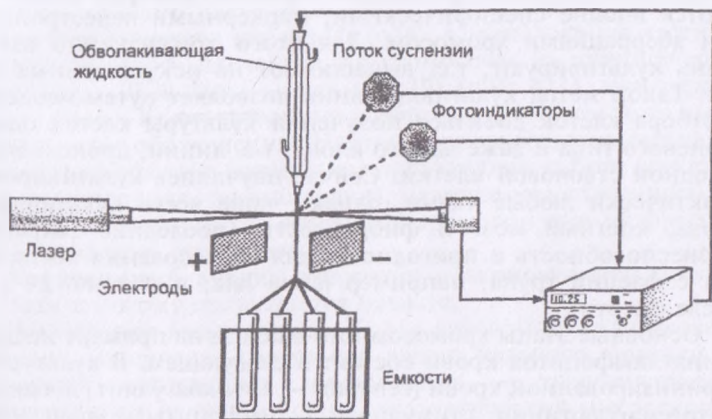
Т а б л и ц а 1.2. Тканевые и опухолеспецифичные маркеры, выявляемые в тканях и опухолях

Маркер	Ткани и типы опухолей, возникающие в них
Цитокератины Виментин	Эпителиальные ткани: карциномы (рак) различных видов Мезенхимальные, главным образом стромальные ткани: саркомы (злокачественные опухоли из неэпителиальных тканей)
Десмин	Мышечные ткани и миосаркомы
Нейрофиламент	Нейроны, а также многие типы нейроэндокринных клеток, имеющиеся в разных органах: опухоли мозга нейронального происхождения; опухоли из нейроэндокринных клеток (карциноиды)
Глиальный фибриллярный кислый белок S 100-белок	Глиальная ткань головного мозга и возникающие из нее опухоли — глиомы Меланоциты различных органов, шванновские клетки (леммоциты оболочек миелиновых нервных волокон), хондроциты (зрелые клетки хрящевой ткани): меланомы, шванномы, хондромы
Общий лейкоцитарный антиген	Клетки крови и кроветворных тканей, кроме эритроцитов и тромбоцитов — лимфомы

С этой целью исследуемый кусочек нефиксированной ткани с помощью ферментов подвергают дезагрегации, т.е. разъединению и размельчению до отдельных клеток. Затем в специальной установке (схема 1.2) поток суспензии изолированных клеток толщиной в 1 клетку, окруженный обволакивающей жидкостью, проходит через считывающий лазерный пучок. Недавно научились изолировать ядра клеток и проводить их в более узких потоках, что усовершенствовало и без того точный анализ.

Свечение, испускаемое люминесцирующими клетками, предварительно помеченными флуорохромами, например, по непрямой методике, попадает на фотоиндикаторы, с которых сигнал определенной силы подается на компьютер. Сигнал, перемещающийся с компьютера, заряжает жидкостный поток, вызывая его отклонения на соответствующую величину согласно величинам искомых параметров клеток (например, количества ДНК) при их прохождении между заряженными электродами. Так осуществляется сортировка, а отсортированные клетки направляются в разные емкости. Размеры клеток или изолированных ядер определяют в компьютере после анализа переднего углового светового рассеивания, которое прямо пропорционально этим размерам. Для параллельного определения содержания в клетках ДНК и РНК клеточную суспензию окрашивают акридин-оранжем — флуорохромом, который окрашивает ДНК в зеленый, а РНК — в оранжево-красный цвет.

Схема 1.2. Проточная цитометрия с сортировкой клеток



С помощью гибридизации *in situ* достигается совмещение генетического материала (фрагментов ДНК, генов) *in vitro* на основе комплементарности, т.е. взаимного соответствия, например, пуриновых или пиримидиновых оснований у нуклеиновых кислот. Этот метод применяется в основном в трех областях патологии: для идентификации по геному микробов или вирусов, находящихся в тканях или жидкостях; для изучения генома при его врожденных нарушениях; при диагностике опухолей, в частности для распознавания вирусных онкогенов. Есть множество модификаций метода.

Очень популярна полимеразная цепная реакция, которая осуществляется прямо на гистологических срезах. Вначале проводят денатурацию исследуемой ДНК, т.е. разделение двух ее спиральных нитей и получение одной из них в изолированном состоянии. Затем наслаивают другую, инородную нить (чаще РНК), меченную флуорохромом или ПАП-комплексом. Молекулярная структура этой нити, т.е. последовательность ее оснований, заведомо известна. Если, например, имеется комплементарность с исследуемой нитью (взаимное соответствие оснований; см. главу 8); то красящая реакция на гистологическом препарате положительна, а строение этой нити становится известным.

Исследование хромосом. Во многих современных патологоанатомических отделениях и научно-исследовательских институтах проводят хромосомный анализ, позволяющий определять отклонения в генетическом аппарате (геноме) клеток, имеющие врожденный или приобретенный характер (хромосомы —

прерывистые единицы генома, состоящие из ДНК и белков). Этот анализ приобретает особое значение при распознавании и изучении опухолей, различные варианты которых сопровождаются вполне специфическими, маркерными перестройками или абберациями хромосом. Для этого прижизненно берутую ткань культивируют, т.е. выращивают на искусственных средах. Такой метод культивирования позволяет путем пересевов и отбора клеток добиться получения культуры клеток одного тканевого типа и даже одного клона, т.е. линии, происходящей от одной стволовой клетки. Сейчас научились культивировать практически любые ткани, однако чаще всего культивируют кровь, костный мозг и фибробласты (последние сохраняют жизнеспособность и пригодность для исследования после взятия с фасций трупа, например *fascia lata*, в течение 2—3 сут после смерти).

Основные этапы хромосомного анализа на примере исследования лимфоцитов крови состоят в следующем. В культуру гепаринизированной крови (гепарин — антикоагулянт) добавляют фитогемагглютинин, стимулируя Т-лимфоциты к трансформации в бласты (менее зрелые формы, способные к митозу и делению). Через 2—3 сут инкубации в культуру вносят колхицин для задержки митозов на стадии метафазы у делящихся лимфоцитов. Именно в метафазе хромосомы как бы расправляются, что удобно для изучения. Затем клетки переносят на предметное стекло, фиксируют и окрашивают, чаще всего по методу Гимзы (G. Giemsa). В результате в каждой паре хромосом выявляются светлые (неокрашенные) и темные (окрашенные) полосы (bands), поэтому метод называют бэндингом хромосом. Расположение фолос в нормальном кариотипе (наборе хромосом) высокоспецифично для каждой пары хромосом, и диаграммы (карты) бэндинга в норме хорошо известны. Основную символику, часто встречающуюся в литературе по патологии кариотипа, мы рассмотрим в главе 8. Здесь же отметим, что короткие плечи хромосом обозначают буквой р, длинные — буквой q. В каждом плече выделено по несколько сегментов и подсегментов. Удлинение или укорочение плеч обозначаются знаками «+» или «-», которые ставят сразу после буквы, относящейся к какому-либо плечу. При патологии возникают различные качественные и количественные абберации, как внутривхромосомные, так и межхромосомные. К ним относятся делеция (del), т.е. утрата генов, подсегментов и даже целых сегментов хромосом; формирование кольцевых хромосом (r), появляющихся при соединении обломков хромосом; инверсия (i, inv), возникающая вследствие двух разрывов, причем перед воссоединением частей хромосом сегмент, находящийся между разрывами, поворачивается на 180 градусов; транслокация (t) (реципрокная транслокация характеризуется обменом, т.е. взаимным перемещением генетического материала с хромосомы на хромосому внутри гено-

ма, нерцепрокная — также переносом материала, но в одну сторону, с одной хромосомы на другую).

Приведем примеры обозначения некоторых аберраций. Так, делеция длинного плеча хромосомы 1-й пары ниже ее сегмента q34 символизируется как del (1) (q34), а транслокация части материала длинного плеча той же хромосомы на длинное плечо хромосомы 19-й пары — как t (1;19) (q34; q11), или, проще, t (1q-, 19q+). Количественные аберрации хромосом тоже имеют специальные обозначения. Назовем основные: увеличение количества хромосом в нормальном диплоидном наборе (триплоидия, тетраплоидия, полиплоидия), наличие недостаточного или избыточного количества отдельных хромосом или их фрагментов (моносомия, трисомия).

Хромосомный анализ относится к экономически дорогим методам и потому применяется нечасто.

Электронная микроскопия. В ходе диагностических исследований на материале, взятом при жизни больного, нередко используется электронная микроскопия — трансмиссионная (в проходящем пучке, подобно светооптической микроскопии) и сканирующая (снимающая рельеф поверхности). Первую применяют чаще, особенно для изучения в ультратонких срезах ткани деталей строения клеток, выявления микробов, вирусов, отложений иммунных и других комплексов и др. Основные этапы обработки материала следующие.

Только что иссеченный маленький кусочек ткани диаметром 1—1,5 мм немедленно фиксируют в глутаральдегиде или другом фиксаторе, затем в четырехокиси осмия. После проводки материал заливают в специальные эпоксидные смолы или другую плотную среду. Ультратонкие срезы, нарезанные в ультратомомах, контрастируют (окрашивают), помещают на специальные сетки и исследуют в трансмиссионном электронном микроскопе.

Ультраструктурное исследование стоит очень дорого, однако нередко применяется в онкоморфологии и диагностической (табл. 1.3) и научной целях.

3. Экспериментальный материал. Исследуя ткани, взятые при жизни или после смерти больного человека, патологоанатом наблюдает изменения в момент изъятия ткани. Что было до того и могло быть после — остается неизвестным. Эксперимент с достаточным количеством лабораторных животных (белых мышей, белых крыс, морских свинок, кроликов, собак, обезьян и др.) позволяет моделировать и изучать болезни и патологические процессы на любом этапе их развития.

Экспериментальной патологией люди занимаются давно. Вначале особенно успешно развивались работы с различными инфекциями, возбудители которых патогенны и для человека, и для лабораторных животных. Затем стали применять реагенты, вызывающие всевозможные изменения в различных органах и

Т а б л и ц а 1.3. Диагностически значимые ультраструктурные признаки для различных опухолей

Вид опухоли	Признак	Значение признака
Тимома (опухоль тимуса)	Наличие десмосом у опухолевых тимоцитов	Дифференцировка клеток в эпителиальном направлении (десмосомы) исключает наличие медиастинальной лимфомы, сходной по строению с тимомой
Гистиоцитоз X (опухоль из отростчатых эпидермальных макрофагов Лангерганса) (P. Langerhans)	Гранулы Бирбека (M.S. Birbeck)	Указанные цитоплазматические гранулы свойственны только этому поражению гистиоцитов Лангерганса
Меланома (опухоль из меланинообразующих клеток)	Наличие в цитоплазме премеланосом	Этот тип электронно-плотных гранул характерен только для меланоцитов и не встречается при раке
Карциноид (опухоль из нейроэндокринных клеток)	Гранулы с электронно-плотной сердцевиной, часто окруженной светлой зоной (halo)	Этих гранул нет в клетках не нейроэндокринной природы
Рабдомиосаркома (опухоль поперечно-полосатой мышечной ткани)	Наличие в цитоплазме опухолевых клеток Z-дисков	Такой признак свойствен только клеткам (волоконкам) поперечнополосатой мышцы
Липосаркома (опухоль из жировой ткани)	Характерные включения (капли) жира в цитоплазме клеток опухоли	Признак, специфичный для жировых клеток

системах органов. Наиболее важными были опыты с химическими канцерогенами и мутагенами. В настоящее время, несмотря на растущую дороговизну экспериментальных исследований, ими широко пользуются и проводят *in vivo* (в организме живого животного) и *in vitro* (в культурах тканей, взятых от животных, в пробах крови и т.д.).

Живым системам свойственны такие качества, как метаболизм (обмен веществ), самоподдержание и изменчивость, способность к реакции на раздражение и к передвижению, самовоспроизведение и передача наследственных признаков потомству. Структуры живых систем непостоянны. Они непрерывно разрушаются и восстанавливаются. Их обновление протекает с разной скоростью. К быстро обновляющимся субстанциям можно отнести гликоген, тогда как довольно стабильными являются ДНК и некоторые полисахариды. Мерой оценки скорости обновления служит период биологической полужизни (полуобновление) — время, в течение которого половина данного вещества заменяется новыми молекулами. Так, у лабораторных крыс период полужизни гликогена в печени достигает 20—24 ч, а обменного (резервного) жира — 16—20 сут.

Все живые организмы представляют собой открытые термодинамические системы, поскольку, с одной стороны, они постоянно поглощают новые вещества, а с другой — выделяют продукты своего метаболизма. Для выполнения многочисленных функций и сами организмы, и их более мелкие структурно-функциональные единицы, например клетки, структурированы на компартменты (отделы). Каждый такой отдел выполняет или регулирует то или иное звено какой-либо функции либо всю функцию. Процессы, характеризующиеся синтезом соединений, обладающих большим запасом энергии, чем исходные соединения, носят название анаболических, а процессы деградации (расщепления) веществ — катаболических. Всевозможные типы молекул, формирующиеся в ходе обмена, называют метаболитами.

В различных вариантах метаболизма ведущее значение имеют три полимера (полимеры — высокомолекулярные соединения с повторяющимися последовательностями или химическими группировками), синтезирующиеся в организме: полинуклеотиды (нуклеиновые кислоты), полипептиды (цепочки остатков аминокислот, соединенные амидными связями) и полисахариды (углеводы, содержащие более 10 моносahаридных остатков).

Энергия, освобождающаяся при распаде пищевых органических веществ, не используется в клетках одновременно. Вначале она запасается в форме промежуточных высокоэнергетических соединений — как правило, в форме аденозинтрифосфата (АТФ). АТФ состоит из аденина (пуриновое основание), рибозы (широко

распространенный моносахарид из группы пентоз — 5-углеродных сахаров) и трех молекул фосфорной кислоты в виде фосфатных групп. Последние соединены между собой так называемыми высокоэнергетическими связями. При гидролитическом расщеплении (гидролиз — реакция разложения вещества с участием воды) в физиологических условиях только одна такая связь выделяет энергию более 25 кДж/моль. В результате отщепления концевой фосфатной группы из АТФ образуется аденозиндифосфат (АДФ) и освобождается около 30 кДж/моль. При отщеплении второй фосфатной группы получается аденозинмонофосфат (АМФ), что дает еще примерно 30 кДж/моль. Гидролитическое отщепление последней фосфатной группы освобождает несколько меньшее количество энергии.

В биологическом преобразовании энергии выделяют два основных этапа: синтез пирогосфатных связей АТФ и использование их для совершения работы. В энергии, освобождаемой при расщеплении АТФ, нуждаются процессы активного транспорта, клеточные биосинтетические реакции, сократительные, кинетические и многие другие процессы. Поскольку запасы АТФ весьма ограничены, использованные количества этого высокоэнергетического соединения должны очень быстро восполняться. Действительно, каждая молекула АТФ расщепляется и вновь регенерирует 2400 раз в сутки. Поэтому средняя продолжительность ее жизни составляет менее 1 мин. Восполнение происходит за счет фосфорилирования АДФ в АТФ в цепи тканевого дыхания (аэробных окислительно-восстановительных реакций) и других процессов.

В ходе эволюции выделились две большие линии живых организмов — прокариоты, не обладающие оформленным клеточным ядром и типичным хромосомным аппаратом (вирусы, бактерии и др.), и эукариоты, имеющие ядро (растения, животные, человек). Прежде чем перейти к описанию общепатологических процессов и, в частности, изменений при повреждении, необходимо напомнить основные сведения об элементах функциональной компартиментализации клеток про- и эукариот, сконцентрировав главное внимание на последних. Но вначале о прокариотах.

Известно, что вирусы в естественной среде представляют собой неклеточные формы. Прокариотическую живую форму они приобретают, проникая в животные, растительные или бактериальные клетки. Частицы вирусов состоят из белка и нуклеиновой кислоты. Их форма разнообразна: сферическая, палочковидная и др. Размеры также варьируют от 10 до 450 нм (1 нанометр = 10^{-9} м). Вирусы, инфицирующие бактерии, называются бактериофагами, или фагами. Наиболее мелкие бактерии имеют диаметр около 100 нм, но длина самых крупных достигает 60 000 нм. Бактерии приобретают всевозможные формы: сферические, овальные, бобовидные, палочковидные, бочковидные, спиральные и др.

В цитоплазме прокариот нет целого ряда органелл, присущих эукариотам (органеллы — обязательные для всех клеток микроструктуры, выполняющие в цитоплазме жизненно важные функции). Основными органеллами являются рибосомы (плотные сферические частицы, состоящие из РНК и белков и обладающие биосинтетическими и другими функциями) и плазмиды (кольцевые внехромосомные нуклеиновые кислоты, способные к автономной репликации). Хромосомы прокариот представлены двунитевыми, реже однонитевыми кольцевыми молекулами ДНК, в ряде случаев — молекулами РНК. Нуклеиновые кислоты хромосом состоят из длинных полимерных молекул. Они плотно упакованы, и это позволяет им при большой длине занимать минимальный объем. Прокариоты всегда существуют только в виде одноклеточных организмов. Размножаются они простым делением, наступающим после репродукции их хромосом.

2.1. Строение и функции клеток

В отличие от прокариот клетки эукариот наряду с более сложным строением ядра имеют ряд специфических компартментов в цитоплазме, таких как цитоскелет, мембраносвязанные компартменты (в частности, эндоплазматическая сеть), митохондрии и др. Наличие таких внутриклеточных отделов способствует передаче информации, накоплению различных субстанций, повышению реактивности и др. Сильное развитие полупроницаемых липидосодержащих мембран в различных компартментах обеспечивает протекание окислительного фосфорилирования и других процессов, требующих пространственного разделения промежуточных метаболитов. Некоторые компартменты или их части (органеллы) в течение жизни клетки изменяются мало, тогда как другие, например элементы цитоскелета, имеют периоды полужизни, равные лишь нескольким минутам или секундам, и за это время совершают многочисленные функции (табл. 2.1). Эукариоты лишь частично представлены одноклеточными (простейшими) формами, такими как амёбы, инфузории и т.д., а в большинстве своем это сложные многоклеточные организмы. Так, в состав тела человека входит около 14 млрд клеток. Напомним главные элементы строения и функции этих клеток.

Ядро является крупнейшим компартментом клетки и центральным хранилищем информации. Различные системы контроля обеспечиваются через его взаимодействие с цитоплазмой. Ядро заключено в оболочку, состоящую из двух мембран, пронизанных многочисленными отверстиями (ядерными порами) (схема 2.1). Поры обеспечивают прохождение молекул белков и нуклеиновых кислот, которыми обмениваются ядро и цитоплаз-

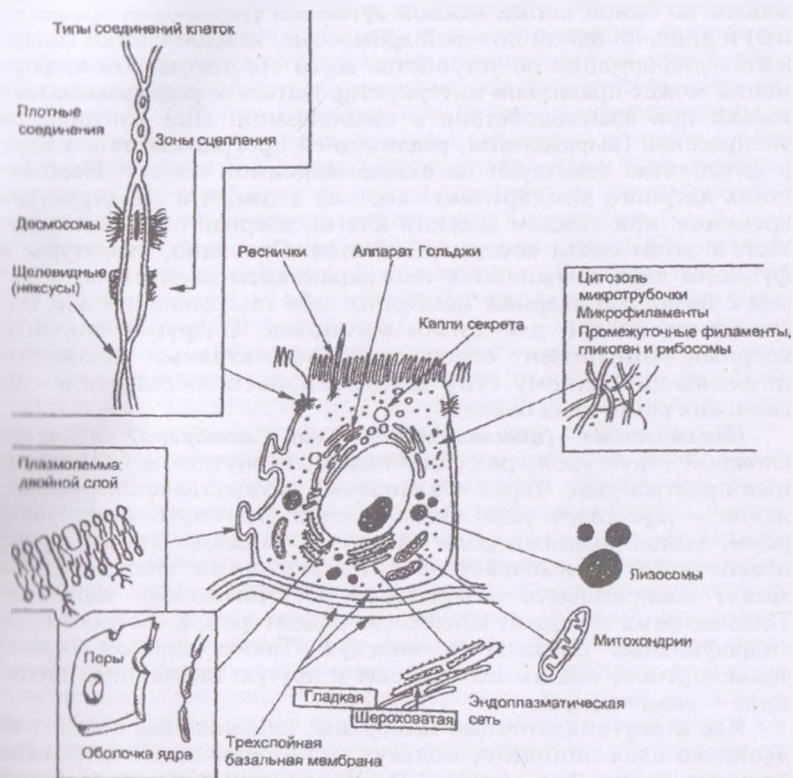
Т а б л и ц а 2.1. Продолжительность биологических процессов в клетках и тканях *in vivo*

Процесс	Продолжительность
Структурные изменения в клетках	Микросекунды (?)
Открытие ионных каналов	»
Диффузия растворимых молекул	Секунды
Раздражитель, действующий после полимеризации микрофиламентов	30 с
Изменения формы клеток	Минуты
Период полужизни микротрубочек	5 мин
Время обновления плазмолеммы	10 мин
Митоз	1—2 ч
Новая экспрессия гена	2—4 ч
Репликация ДНК	4 ч
Клеточный цикл в быстро пролиферирующих клетках	24 ч
Обновление эпителия	4 дня
Средний период жизни белка	4 дня
Время, в течение которого формируются лейкоциты	12—14 дней
Стимуляция иммунного ответа	8 дней
Восстановление с помощью соединительной ткани	Недели—месяцы
Обновление соединительной ткани	Месяцы—годы
Инкубационный период (время накопления до начала заболевания) медленно размножающихся вирусов	Годы
Старение организма	В течение всей жизни
Старение клеточной популяции	60 удвосний (делений)
Изменение пенетрантности нового аллеля	Жизни нескольких поколений

ма. Форма ядра стабилизируется группой полипептидов (ламини А, В, С), имеющих некоторое сходство с фиброзными белками или промежуточными филаментами, о которых речь пойдет ниже. Ламины связаны с белками внутренней мембраны ядерной оболочки и на ее ядерной стороне формируют электронно-плотный слой — ядерную пластину, которая поддерживает мембрану и контактирует с хромосомами и ядерными РНК.

Внутри ядер клеток человека содержится 46 хромосом. Каждая из них состоит из одной молекулы ДНК общей длиной около 5 см, компактно упакованной в сложной комбинации с положительно заряженными структурными белками (гистонами) и формирующей нитчатые структуры (нуклеосомы). Тесно упакованные нуклеосомы образуют электронно-плотный гетерохроматин, который, по-видимому, не участвует в транскрип-

С х е м а 2.1. Строение секретирующей эпителиальной клетки



ции (синтезе РНК на матрицах ДНК) и часто концентрируется на периферии ядра. Транскрипция РНК, напротив, происходит и более свободно распределенном и электронно-светлом эухроматине. Транскрипты РНК упаковываются в рибонуклеопротеиновые комплексы, что способствует их последующему процессингу. В ходе процессинга определенные нуклеотидные последовательности РНК удаляются, а оставшиеся «сращиваются» (сплайсируются). После завершения сплайсинга упаковывающие белки удаляются и молекулы РНК переносятся из ядра в цитоплазму (мРНК).

Размещение хромосом внутри ядра, по-видимому, не является случайным, беспорядочным. В пользу этого говорит хотя бы тот факт, что гены интерфазных хромосом, необходимых для образования ядрышка, собираются вместе в определенной области ядра.

Несмотря на то что в гаплоидном наборе хромосом, содержащем по одной копии каждой аутосомы (неполовой хромосомы) и лишь по одной половой хромосоме, каждой клетки содержится информация об устройстве всего организма, эта информация может правильно интерпретироваться и реализовываться только при взаимодействии с цитоплазмой. При контроле за экспрессией (выражением, реализацией программы) генов ядро и цитоплазма действуют на взаимозависимой основе. Необычность ядерного компартмента состоит в том, что его структура временна: при каждом делении клетки ядерная оболочка исчезает, а затем снова восстанавливается. Очевидно, структуры и функции ядра сохраняются или охраняются наилучшим образом с помощью ядерной мембраны, ибо их изменение или повреждение опасно для жизни организма. С другой стороны, ядерный компартмент обеспечивает эффективный сплайсинг, позволяющий одному гену детерминировать образование нескольких различных белков.

Плазмолемма (цитоплазматическая мембрана) является сложной структурой, разграничивающей внутри- и внеклеточные пространства. Через плазмолемму осуществляется прохождение — *транспорт* различных молекул, регулируемое структурами, выполняющими роль насосов и каналов. Эта мембрана обеспечивает взаимодействие с прилежащими клетками, она может воспринимать раздражение электрическими зарядами. Плазмолемма содержит множество рецепторов, в частности для гидрофильных сигнальных молекул. Таким образом, кроме транспортной, она выполняет еще и другую важнейшую функцию — *рецепторную*.

Как и внутриклеточные мембраны, плазмолемма состоит из двойного слоя липидных молекул, в которые заключены мембранные белки (см. схему 2.1). В некоторых участках белки вмонтированы в строго определенном порядке, в других местах — произвольно. Двойной фосфолипидный слой плазмолеммы отличается гибкостью и имеет жидкое состояние. Он соответствует любой форме, которую принимаетдвигающаяся клетка, и способствует перераспределению и различным взаимодействиям белков в составе мембраны. Этот слой состоит из наружных гидрофильных полярных групп (см. схему 2.1) и центральных гидрофобных (хвостовых) частей, построенных из длинных цепей углеводов. Гидрофобные части непроницаемы для гидрофильных молекул. Свойства белков плазмолеммы в значительной мере определяют свойства этой мембраны и в общих чертах как бы маркируют специфичность фенотипа или тип дифференцировки клетки. Мембранные белки различаются по локализации, строению и функции. Внутренние белки встроены в двойной липидный слой, либо пронизывая его полностью (трансмембранные протеины), либо выступая из него на его наружной или внутренней поверхности. Периферические мембранные

белки связаны более свободно и удерживаются на своих местах с помощью взаимодействия с внутренними белками или ковалентной связи с гидрофобными группами молекул, такими как гликолипиды (ковалентная связь осуществляется парой электронов, находящейся в общем владении двух атомов, образующих связь). Многие мембранные белки гликозилированы, в частности, на своих внеклеточных (наружных) доменах (участках аминокислотной последовательности). При этом у разных клеток углеводные группы (цепи) различаются по составу (см. схему 2.1), но их функции остаются пока неясными.

Внутренний и внешний листки плазмолеммы различаются по составу входящих туда фосфолипидов. Внутренний листок представлен главным образом фосфатидилинозитом, фосфатидилэтаноламином и фосфатидилсерином, а внешний — фосфатидилхолином, сфингомиелином и гликолипидами. Кроме своей структурной роли, фосфолипиды, в частности фосфатидилинозит, участвуют также в сигнальной трансдукции (переносе генетического материала), о которой речь пойдет дальше.

Свойства жидкости фосфолипидного двойного слоя плазмолеммы влияют на подвижность и иногда на нормальные функции интегральных (неотъемлемых) мембранных белков, например, с помощью ограничения структурных изменений. Так, изменение активности ионного насоса может повлечь за собой смещение трансмембранного ионного распределения, используемого для передачи нервных импульсов. Многие анестетики действуют путем возможного видоизменения липидного окружения каких-либо определенных белков. Жидкое состояние плазмолеммы регулируется холестерином, который, в частности, делает клетки менее чувствительными к температурным колебаниям. Поэтому плазмолемма поддерживает свое жидкое состояние даже при низких температурах.

Значительный дефект структуры плазмолеммы несовместим с выживанием клетки, и потому ее повреждение часто приводит к гибели клетки. Повреждение двойного липидного слоя бактериальными ферментами (например, лецитиназой, вырабатываемой *Clostridium perfringens* — возбудителем анаэробной гангрены), расщепляющим действием активированных комплементов (см. главу 4) или воздействием цитотоксических Т-лимфоцитов (см. главу 5) способствует вымыванию мелких молекул и проникновению через плазмолемму воды. В итоге клетка набухает и гибнет.

Известны также генетические повреждения цитоплазматической мембраны. Нарушение чрезмембранного транспорта связано с отсутствием специфических мелких молекул транспортных белков. При наследственной болезни Хартнупа (E. Hartnup) развивается дефект транспорта аминокислот через эпителий кишки и почечных канальцев, что приводит к уменьшению всасывания, в частности триптофана, и ненормальному

выделению аминокислот с мочой. У больных мышечной дистрофией (псевдогипертрофической миопатией) Дюшенна (G. V. A. Duchenne), являющейся сложным рецессивным заболеванием, связанным с X-хромосомой (см. главу 24), тоже возникает дефект мембранного белка, в данном случае — дистрофина. Мальчики с такой патологией нередко умирают в юношеском возрасте от прогрессирующего мышечного истощения и дыхательной недостаточности.

Цитоскелет. Важную роль в обеспечении механической прочности клетки выполняет набор микрофиламентов, микротрубочек и промежуточных филаментов, составляющих цитоскелет (филаменты — нитчатые или нитчато-волоконистые структуры). Микрофиламенты и микротрубочки участвуют в двигательной функции и вместе с тем являются структурными элементами. Промежуточные филаменты поддерживают структуру клетки и противостоят ее растяжению. Белки цитоскелета связаны с интегральными мембранными протеинами с помощью различных субплазмолеммальных (подмембранных) белков, таких как винкулин, анкирин и спектрин. Строение цитоскелета вначале изучали на примере эритроцитов, претерпевающих значительные деформации при прохождении через микроциркуляторное русло. Изменения цитоскелета этих клеток встречаются при таких нарушениях, как наследственный сфероцитоз (глава 12), когда форма эритроцитов изменена из-за отсутствия спектрина. Такие ненормальные эритроциты не могут перенести деформацию в селезенке. Они застаиваются в тяхах красной пульпы селезенки, период их жизни уменьшен, и это приводит к анемии. Белки, подобные мембранным структурным протеинам, встречаются не только в эритроцитах, но и в других типах клеток, включая эндотелий.

М и к р о ф и л а м е н т ы в клетке представлены нитеобразным актином, являющимся линейным полимером глобулярного актина, и миозином. Микрофиламенты нитеобразного актина сходны с филаментами актина поперечнополосатых мышц, однако не связаны с тропонином и лишь иногда связаны с тропомиозином. Миозин есть почти во всех клетках позвоночных и всегда находится в сократительных пучках, образуемых в цитоплазме актиновыми филаментами скелетных мышц; он связывается с микрофиламентами в форме наконечника копья или стрелы, обозначая внутреннюю полярность полимера, существенную для движения.

Микрофиламенты разделены на две группы: в виде сетчатых структур, скрепленных с плазмолеммой с помощью спектрина и анкирина и обеспечивающих многие механические свойства клеточной поверхности; в виде пучков, формирующихся актин-связывающими белками, в частности фимбрином и фасцином. Прикрепление к плазматической мембране позволяет пучкам микрофиламентов передавать тянущее усилие на субстрат —

клетку или внеклеточный матрикс. Актиновые нити способны к линейному сокращению посредством скольжения филаментов, лежащих рядом и параллельно друг другу. Пучки параллельных филаментов актина поддерживают микроворсины кишечного эпителия, фиксируясь с помощью молекул спектрин в апикальной части клеток и молекул мини-миозина на плазматической мембране. Актин — один из наиболее распространенных клеточных белков (на его долю приходится 8—14 % массы всего белка организма). Он очень хорошо сохраняется, поскольку взаимодействует с многочисленными протеинами. Дефекты актина пока не изучены.

М и к р о т р у б о ч к и — вторая из трех главных групп нитевидных элементов цитоскелета. Они представляют собой линейные полимеры, построенные из гетеродимеров тубулина, образованных двумя прочно связанными глобулярными субъединицами (α - и β -тубулины). Общая длина актиновых филаментов по меньшей мере в 30 раз больше общей длины микротрубочек. Это отражает фундаментальную разницу в структурной организации и функциях этих двух цитоскелетных полимеров. Если актиновые нити образуют соединенные сшивками сети и небольшие пучки на периферии цитоплазмы, то микротрубочки, как правило, представлены отдельными нитями, расходящимися в различные стороны через цитоплазму из области вблизи ядра. Различают три класса микротрубочек — цитоплазматические, веретенovidные и осевые.

Цитоплазматические микротрубочки происходят из центра, организующего микротрубочки — центриоли, которая находится в перичентриольной зоне цитоплазмы (см. схему 2.1). Подобно микрофиламентам, эти микротрубочки имеют полярность. Недавно были открыты двигательные системы, связанные с микротрубочками, и показана их роль в стабилизации формирования клеточных органелл. Оказалось, что в этом процессе участвуют две различные «моторные» молекулы — кинезин, транспортирующий органеллы к периферическим концам микротрубочек, и цитоплазматический динеин, несущий их обратно к центру, организующему микротрубочки. Разрушение системы микротрубочек колхицином приводит к рассредоточению аппарата Гольджи (С. Golgi), разрушению эндоплазматической сети, активному перераспределению промежуточных филаментов в направлении к перинуклеарной зоне, в котором участвует актин. Сходные механизмы участвуют в транспорте материала от главного тела нейрона вдоль аксонов (аксоплазматический поток) и обратно. Таким образом, нормальная организация цитоплазмы клеток зависит от активности указанных моторных систем.

Веретенovidные микротрубочки имеют существенное значение для митоза (деление клетки) и мейоза (деление гамет, т.е. половых клеток). Разрушение этих трубочек, как иногда гово-

рят, веретена, с помощью колхицина приводит к остановке клеточного деления на стадии метафазы.

Осевые микротрубочки приобретают устойчивость при взаимодействии с другими белками и являются необходимой частью реснитчатой моторной системы. Повреждение осевого динеина сопровождается синдромом неподвижных реснитчатых структур (синдромом Картагенера, M. Kartagener). Оно приводит к мужскому бесплодию из-за неподвижности сперматозоидов, а также к инфекциям органов дыхания из-за неподвижности ресничек в апикальных отделах призматических клеток респираторного эпителия.

Промежуточные филаменты представляют собой группу волокнистых белков, выполняющих структурную роль или роль белков, препятствующих растяжению клетки. Несмотря на то что имеется несколько различных групп тканеспецифичных промежуточных филаментов (табл. 2.2) с разной молекулярной массой и аминокислотной последовательностью, все они имеют гомологичный (идентичный по составу) домен, который при димеризации белка образует жесткую структуру из обвивающих друг друга спиралей. Такие спирали складываются в большие пучки и формируют филаменты диаметром в 8—10 нм, *промежуточные* по размеру между микрофиламентами и толстыми филаментами (миозин). Организация промежуточных микрофиламентов зависит от взаимодействия с микротрубочками и также может определяться их взаимодействием с цитоплазматической мембраной. Так, в эпителиальных клетках цитокератиновые филаменты присоединяются к плазмолемме в зоне нахождения десмосом, о которых будет сказано дальше. Клетки тканей различных типов содержат разные промежуточные филаменты, которые часто выявляют с помощью иммуногистохимических реакций (см. главу 1). Нередко иммуногистохимические маркеры (см. табл. 1.2 в главе 1) помогают патологоанатому установить тип (направление) тканевой дифференцировки злокачественной опухоли (см. главу 7). Злокачественные эпителиальные опухоли (карциномы) обычно содержат молекулы цитокератинов, а злокачественные неэпителиальные новообразования (саркомы) — виментин (см. табл. 1.2 и 2.2). И все же добавочная экспрессия (коэкспрессия) промежуточных филаментов, не соответствующих данному типу клеток, может встречаться и в тех, и в других новообразованиях, например цитокератина — в некоторых саркомах и виментина — в карциномах.

Патологический процесс может повреждать промежуточные филаменты. При алкогольных поражениях печени следствием такого поражения является формирование в цитоплазме набухших гепатоцитов изолированных эозинофильных включений, известных как тельца (гиалиновые тельца) Маллори (F.V. Mallory, см. главу 17). Повреждение цитоскелета может вызывать набухание или баллонизацию клеток. При синдроме Кушинга

Т а б л и ц а 2.2. Белки промежуточных филаментов и белки с гомологичными последовательностями

Белки	Группа гомологии (структурного соответствия)	Молекулярная масса, кДа	Клетки
Цитокератины	I (кислые) II (нейтральные и основные)	50—60 50—70	Эпителиальные
Виментин	III	53	Преимущественно мезенхимальные
Десмин	III	52	Мышечные
Глиальный фибриллярный кислый белок	III	51	Глиальные клетки, астроциты
Полипептиды нейрофиламентов	IV	57—150	Нейроны
Ядерные ламины	V	60—70	Клетки всех эукариотов

(H.W.Cushing; синдром гиперфункции коры надпочечников) в цитоплазме кортикотропцитов аденогипофиза появляются галиновые включения Крука (A.C.Strooke, см. главу 23). Появление пучков или сплетений нейрофибрилл при болезни Альцгеймера (A.Alzheimer; разновидность пресенильного слабоумия) и синдроме Дауна (J.Down; синдром врожденной трисомии 21-й пары хромосом, см. главу 26) трактуют как последствия повреждения цитоскелета.

Передвижение клеток. Движение клетки, вызывающее подчас изменение ее формы (например, при миграции или поглощении каких-либо частиц), зависит от функции актиновых микрофиламентов и в некоторых случаях — миозина. Передвижение клеток лежит в основе многих процессов при закладке и формировании тканей и органов, воспалении, заживлении, иммунной защите, распространении злокачественных опухолей и росте новообразованных капилляров (ангиогенез). Существует два этапа в перемещении тела клетки. Вначале происходит выпячивание части клетки в том направлении, куда она будет двигаться, а затем сокращение и подтягивание оставшейся части к первой из них. Первый этап, по-видимому, почти полностью реализуется за счет функции филаментов актина, поперечно связанных с актинсвязывающими белками — талином, винкулином, α -актином. Чтобы произошло движение, требуется временное прикрепление клетки к субстрату, в котором она находится. При этом важен именно кратковременный характер прикрепления, так как необратимая адгезия (прилипание, прикрепление) будет фиксировать клетку на месте. Однако если при-

крепление не является адекватным, движение клетки не состоится.

Так, фибробласты образуют дискретные (состоящие из разных реакций и частей) контакты с субстратом своего окружения и могут оказывать на него весьма сильное местное воздействие. При заживлении ран миофибробласты действуют подобно лебедкам, стягивая воедино субстрат, с которым произошли контакты, и вызывая контракцию (сужение, сжатие) раны (см. главу 4). И хотя это уменьшает площадь раневого дефекта, имеются потенциально вредные воздействия, такие как контрактуры после ожогов или контракция стекловидного тела глаза, вызывающая отслойку сетчатки (см. главу 26). Клетки, более инвазивные, чем фибробласты, т.е. обладающие еще большими возможностями для проникновения через субстрат, не оказывают на него сильного местного давления и имеют свойства к адгезии скорее диффузного, чем местного характера. Способность к диффузной (распространенной) адгезии позволяет клетке продвигаться через субстраты слабой жесткости, например через поверхность других клеток. Если клетка не способна продвигаться сквозь окружающие ее клетки, то она пребывает в состоянии контактного торможения. Утрата контактного торможения процесса передвижения дает возможность клетке освободиться от позиционного контроля и стать инвазивной, т.е. способной к передвижению в субстрате и матриксе микроокружения. Конечно же, далеко не все инвазивные клетки являются опухолевыми, злокачественными. Вот два примера очень частой неопухолевой клеточной инвазии: полиморфно-ядерные нейтрофильные лейкоциты способны к обширной и дистантной инвазии разных тканей при воспалении (см. главу 4), а эпителиоциты могут проходить через территорию, занятую фибробластами, в ходе заживления ран.

Про дефекты основных движущих систем клетки известно немного. Главные проблемы связаны с системами контроля, регулирующими поведение, в частности, взаимоотношения с другими клетками. Эти важные системы цитоскелета настолько необходимы для многочисленных функций клетки, включая митоз и передвижение, что любое их серьезное нарушение может быть несовместимым с жизнью и развитием клетки, ткани, организма. Итак, если существуют какие-либо дефекты, то они, очевидно, трудноуловимы и скорее касаются систем контроля, а не структур цитоскелета. Примером служит изменение фибробластов в культуре ткани, трансформированных чувствительным к температуре вирусом саркомы Рауса (F.P.A.Rous). В течение 20 мин после перемещения этих клеток в температурные условия, разрешающие вирусную трансформацию, организация системы микрофиламентов фибробластов полностью изменяется. Параллельно клетки малигнизируются, т.е. озлокачествляются. Таким образом, изменения в двигательном поведении злокаче-

ственных клеток составляют важное звено в обеспечении их инвазии и метастазирования.

В отличие от клеточной инвазии, представляющей собой лишь проникновение клеток в субстрат и матрикс микроокружения, а также их передвижение, инвазия злокачественных опухолевых клеток — это более сложный и многокомпонентный патологический процесс, протекающий с большим повреждением элементов микроокружения (см. главу 7).

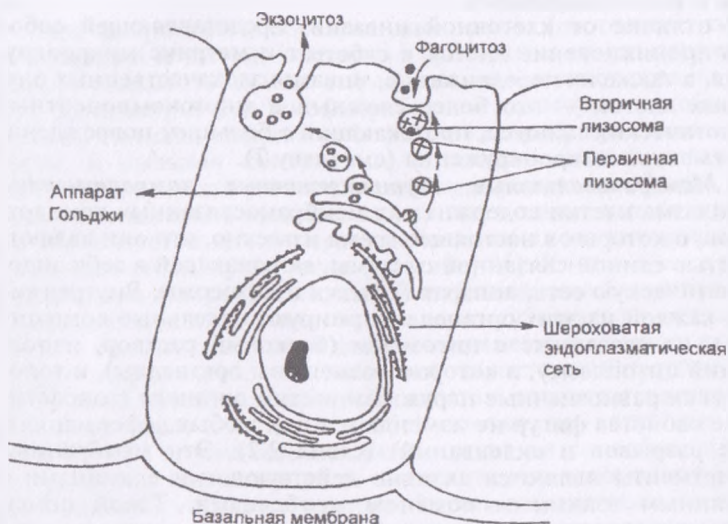
4. Мембраносвязанные внутриклеточные компартменты.

Цитоплазма клетки содержит ряд мембраносвязанных компартментов, о которых в настоящее время известно, что они являются частью единой связанной системы, включающей в себя эндоплазматическую сеть, аппарат Гольджи и лизосомы. Внутренние части каждой из этих органелл формируют отдельные компартменты, не связанные с цитозолем (белковый раствор, наполняющий цитоплазму, в котором размещены органеллы), и топологически равнозначные наружным частям органелл (топологические свойства фигур не изменяются при любых деформациях, кроме разрывов и склеиваний) (схема 2.2). Эти мембранные компартменты являются активно действующими единицами с постоянным взаимным обменом мембранами. Такой обмен приводит к восстановлению мембранных белков через внутренние везикулы. При этом материал может поступать снаружи в цитоплазматические везикулы (эндоцитоз) или же содержимое везикул может освобождаться в наружные части клетки (экзоцитоз). Наличие конкретного набора мембранных белков обуславливает функциональную способность мембраны.

Белки, предназначенные для экспорта, в большинстве случаев синтезируются на рибосомах, связанных с шероховатой эндоплазматической сетью (сборка аминокислот в полипептидную цепь по аналогу мРНК — это трансляция, она выполняется рибосомами — специальными органеллами в виде мелких частиц, состоящими из РНК и белка). Часть белков синтезируется в свободно лежащих рибосомах. Доставка белков в пространство цистерн шероховатой эндоплазматической сети начинается еще до того, как полипептидная цепь полностью сформирована, т.е. он происходит одновременно с трансляцией. Специфическое связывание с шероховатой эндоплазматической сетью обусловлено механизмом распознавания, основанным на наличии сигнального пептида. Частичный (неполный) перевод белка в пространство цистерн эндоплазматической сети приводит его в состояние интегрального (цельного) мембранного протеина. После перемещения в указанное пространство белок частично гликозилируется и упаковывается в транспортные пузырьки, сливающиеся с ближайшей цистерной аппарата Гольджи, где гликозилирование завершается.

Этот процесс на молекулярном уровне известен только для лизосомальных гидролаз. Они содержат маннозу-6-фосфат, ко-

Схема 2.2. Пути движения мембраносвязанных везикул



Обозначения: ⊕ – белки, связанные с маннозо-6-фосфатом, ○ – белки, лишенные маннозо-6-фосфата, ● – фагосомы, содержащие поглощенный материал

который связывается с рецепторами, группирующимися на мембранах аппарата Гольджи. Отделенные от остальных белков лизосомальные гидролазы вместе с рецепторами собираются в покрытых клатрином окаймленных транспортных пузырьках, которые быстро теряют свою кайму и сливаются с эндолизосомами. Лизосомальные ферменты в эндолизосоме отделяются от белка-рецептора маннозо-6-фосфата. Освобожденный рецептор восстанавливает свою структуру и возвращается в мембраны аппарата Гольджи, возможно, в составе окаймленных пузырьков, для повторного (челночного) использования. Протеины, лишенные связи с маннозой-6-фосфатом, направляются в другие везикулы либо для сохранения, либо для немедленной секреции из клетки (см. схему 2.2).

Нарушение этого механизма приводит к редкому метаболическому заболеванию — муколипидозу II с фибриллярными и гранулярными включениями в мембраносвязанных вакуолях фибробластов и других мезенхимальных клеток (см. главу 9). У больных, гомозиготных для этого рецессивного заболевания, обнаруживают высокий уровень лизосомальных ферментов в различных внеклеточных жидкостях. При этом отмечают дефицит или отсутствие ферментов в самих лизосомах. Все это обу-

словлено отсутствием фермента, который присоединяет маркер распознавания маннозы-6-фосфата к гидролазам. Поэтому последние остаются не упакованными в лизосомы и направляются в секреторные везикулы. Возможно, сходные способы соединения действуют и в других компартментах. В группу этих болезней входит дефицит α_1 -антитрипсина, при котором замещение единственной аминокислотной группы сопровождается накоплением α_1 -антитрипсина в шероховатой эндоплазматической сети гепатоцитов. Такое накопление белка в виде мелких шариков в цитоплазме печеночных клеток можно увидеть при окрашке гистологических срезов в малиново-красный цвет при ШИК-реакции, а также специфическими антителами (иммуногистохимическая реакция, см. главу 1).

Мембраносвязанные везикулы избирательно нацелены на конкретные зоны плазмолеммы. В эпителиальных клетках секреторные продукты, такие как муцин (слизь) или пищеварительные ферменты, освобождаются с апикальной поверхности клетки, в то время как компоненты базальной мембраны — ламинин и коллаген IV типа откладываются на базальной поверхности. Таким образом, существует два отчетливых мембранных домена — апикальный и базолатеральный, каждый с разными функциями и различными интегральными протеинами. Диффузия мембранных белков между этими доменами ограничена плотными контактами клеток (см. схему 2.1).

На случай экстренного запроса внутри клетки накапливается немало секреторных продуктов. Например, по получении соответствующего гормонального сигнала ацинарные клетки поджелудочной железы освобождают пищеварительные ферменты, которые сохраняются в форме неактивных предшественников (проферменты) в везикулах накопления (гранулы зимогена). При слиянии мембраны везикулы с апикальной частью плазмолеммы содержимое везикулы освобождается в пространство ацинусов, где путем ферментного расщепления предшественники превращаются в активные формы. Перевод везикул в апикальную зону клетки является активным процессом и связан с регуляцией содержания внутриклеточного кальция.

Отдельно следует сказать об *эндоцитозе, опосредованном рецепторами*. Это процесс, при котором специфические субстанции связываются с рецепторами клеточной поверхности, а затем перемещаются в цитоплазму, что позволяет эффективно использовать специфические макромолекулы. Молекулы, которые связываются с рецепторами, называются лигандами. В зонах переноса макромолекул в цитоплазму обнаружены углубления, или ямки, имеющие электронно-плотные покрытия на внутреннем слое плазмолеммы, богатые различными белками, включая клатрин. Когда происходит связывание соответствующих лигандов с рецепторами, ямки в плазмолемме, покры-

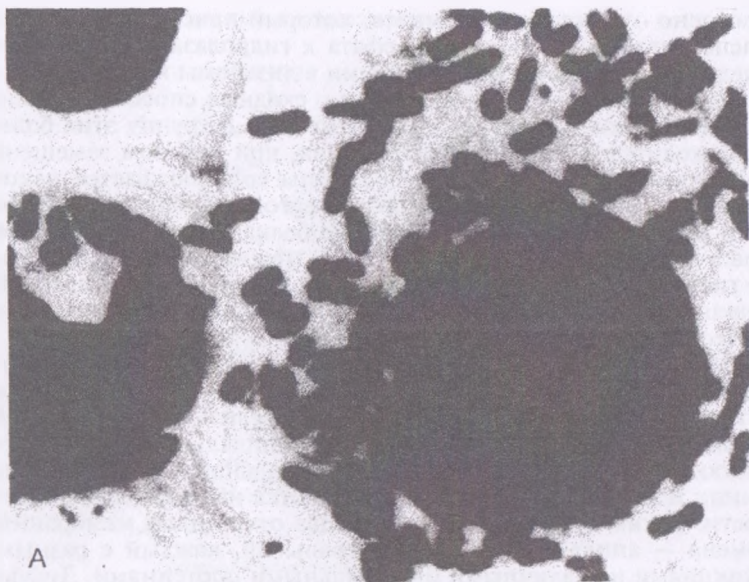


Рис. 2.1 А. Фагоцитоз микроорганизмов макрофагами (мазок-отпечаток. Препарат В.Л.Белянина).

тые изнутри клатрином, быстро втягиваются в цитоплазму и превращаются в покрытые везикулы.

Характерным примером эндоцитоза является работа рецепторной системы липопротеина низкой плотности (ЛПНП). Ген этой системы находится в хромосоме 19. Поглощение ЛПНП, богатого холестерином, осуществляется путем связывания со специфическим рецептором. Рецепторно-лигандные комплексы втягиваются в везикулы, которые сливаются друг с другом и формируют более крупные везикулы — *эндосомы*. Последние в свою очередь сливаются с первичными лизосомами, формируя вторичные лизосомы, в которых осуществляется гидролиз эфиров холестерина. В результате холестерин становится пригодным для синтеза новых мембран, в то время как рецепторы ЛПНП восстанавливаются на клеточной поверхности. При наследственной гиперхолестеринемии (см. главу 8) имеется недостаточность системы поглощения, поэтому уровень холестерина крови повышается и атеросклероз развивается в раннем возрасте (см. главу 11). У таких больных обнаружены различные дефекты генетической природы: частичное или полное отсутствие рецепторов ЛПНП, недостаточность связывания лигандов или втягивания в цитоплазму рецепторно-лигандного комплекса.

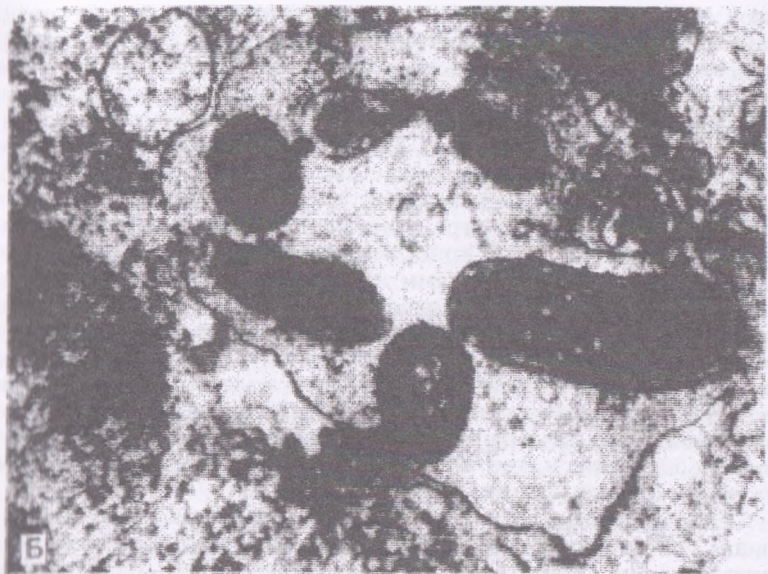


Рис. 2.1 Б. Вторичная лизосома (фагосома) в цитоплазме макрофага, содержащая бактерии. Электронограмма (негатив В.Л.Белянина).

Лизосомы ограничены однослойной мембраной и содержат ряд гидролитических ферментов, которые, как уже говорилось, направляются в этот компартмент путем прикрепления к маннозе-6-фосфату. Транспорт материала в лизосомы может осуществляться с помощью уже описанного эндоцитоза, *аутофагии* и *фагоцитоза*. Аутофагия — процесс захвата отработанных частей самой клетки, в результате чего образуется аутофагосома, а после слияния с лизосомой — аутофаголизосома. Фагоцитоз осуществляется только специализированными для захвата больших частиц и микроорганизмов клетками — нейтрофилами и макрофагами (см. главу 4), в цитоплазме которых образуются фагосомы. Фагосома превращается в фаголизосому после слияния с лизосомой. Большинство лизосомальных ферментов обладает максимальной активностью при кислом pH. Они не активны, пока лизосомы не набухают или не сливаются с первичными фагосомами (рис. 2.1, А и Б). В результате слияния лизосомы и фагосомы происходит активация кислых гидролаз (см. схему 2.2).

Повреждение лизосом связано с несколькими причинами. Например, их проницаемость может быть нарушена бактериальными, в частности стрептококковыми, токсинами, или сурфактантами (поверхностно-активные вещества) при гипервитами-

нозе А. Так, вдыхаемые частицы кварца поглощаются макрофагами и частично превращаются в кремниевую кислоту, которая повреждает фосфолипиды лизосомальной мембраны. Это приводит к фиброзу легочной ткани и развитию заболевания из группы профессиональных болезней, которое называется силикозом (см. главу 9). Частицы, слишком крупные для полного их поглощения, могут тем не менее вызывать освобождение лизосомальных ферментов непосредственно во внеклеточное пространство. Так, при подагре в синовиальной жидкости находятся длинные игловидные кристаллы урата натрия. Они поглощаются полиморфно-ядерными нейтрофильными лейкоцитами. Последние освобождают лизосомальные ферменты, способствующие развитию тяжелого воспаления в суставах. При порфирии (наследственное нарушение обмена пигментов порфиринов и синтеза гема — допигментной части молекулы гемоглобина) поглощенные порфирины вызывают химическое повреждение лизосомальных мембран. Очевидно, освобождение расщепляющих ферментов в цитоплазму в результате повреждения лизосом является повреждающим фактором.

Если клетки не способны к расщеплению какого-либо материала, то он может накапливаться во вторичных лизосомах с постепенным формированием остаточных телец. Примеры заболеваний лизосомального накопления, при которых отмечается недостаток специфических лизосомальных ферментов, описаны в главе 9. Совместное культивирование *in vitro* фибробластов, полученных от больных с болезнями накопления, с нормальными фибробластами приводит к полному восстановлению функций лизосом в пораженных клетках. Кроме того, пересадка тканей могла бы способствовать появлению в тканях реципиента недостающих специфических ферментов. Так, пересадку печени проводят для исправления ферментативных дефектов, в которые вовлечены гепатоциты (например, при болезни накопления гликогена I и IV типов и гиперлипидемии IV типа).

5. **Митохондрии** являются главными органеллами для продукции АТФ. Ферменты, обеспечивающие расщепление жирных кислот и пирувата (соли пировиноградной кислоты) и участвующие в цикле лимонной кислоты, находятся в матриксе митохондрий (субстанция, заполняющая органеллу), в то время как ферментные системы, участвующие в окислительном фосфорилировании, распределены в строгом порядке на внутренней мембране митохондрий. Образование АТФ требует создания протонного градиента, действующего через мембрану митохондрий, поэтому их существование в виде закрытого компартмента весьма существенно для реализации их функций. Расщепление АТФ служит «двигателем» активного транспорта. Через плазмолемму переносятся протоны (элементарные частицы, образующие вместе с нейтронами ядра атомов) и неоргани-

ческие ионы. С помощью протонного и ионного насосов создаются электрохимические потенциалы, используемые для параллельного или антипараллельного (против градиента концентрации) транспорта. Несмотря на их обычный цилиндрический вид и длину в 0,5—1 мкм, митохондрии значительно варьируют по форме и могут образовывать сеть с развитыми взаимосвязями.

Митохондрии относятся к полуавтономным органеллам. Они развиваются путем роста и деления предсуществующих митохондрий, имеют собственную ДНК и рибосомы. Многие биологи придерживаются концепции симбиоза, предполагающей, что на ранних этапах эволюции клетки эукариот заселялись бактериями и между ними устанавливался режим симбиоза (взаимоотношения, при которых оба вида совместно регулируют отношения с внешней средой, извлекая обоюдную выгоду). Таким образом, бактериальные митохондрии удовлетворяют энергетические требования клеток-хозяев, в то время как многие митохондриальные белки кодируются ядерной ДНК и синтезируются в цитоплазме. Стоит только этим белкам подвергнуться избирательному транспорту через митохондриальную мембрану, как они претерпевают структурные изменения, предотвращающие их обратный переход через мембрану. Несмотря на то что репликация митохондрий не зависит от деления клеток, она не является полностью неуправляемой. Общее количество митохондрий в клетке — это показатель ее энергетических запросов, а их локализация — индикатор главной зоны потребления АТФ. Обычно активные митохондрии имеют больше крист (гребней), обеспечивающих большую поверхность для распределения дыхательных комплексов (цепь дыхания или цепь транспорта электронов состоит из оксидоредуктаз, которые, будучи интегральными белками внутренней мембраны митохондрий, образуют мультиферментные комплексы).

Функциональные расстройства митохондрий у млекопитающих крайне редки. Так, при наследственных митохондриальных миопатиях (см. главу 26), протекающих с офтальмоплегией (паралич мышц глаз) или без нее, возникают дефекты в дыхательной цепи. Эти дефекты приводят либо к продукции токсинов, тормозящих функции митохондрий, либо к нехватке кислорода, необходимого для окислительного фосфорилирования. Таким образом, клеточный запас АТФ быстро истощается и энергозависимые системы прекращают действовать. Основное значение здесь имеют ионные насосы, такие как натриево-калиево-АТФазный, в плазмолемме, обеспечивающие осмотическое равновесие в клетке. Осмос — диффузия воды через полупроницаемую плазмолемму, которая хорошо пропускает воду, но малопроницаема для растворенных в ней веществ. Поэтому набухание клетки является общим и частым признаком ее повреждения.

6. *Цитозоль (гиалоплазма, матрикс цитоплазмы)*. Мы описали важнейшие компартменты и органеллы клетки, о функциях и морфофункциональных нарушениях которых пойдет речь при рассмотрении патологических процессов. Осталось коротко сказать о цитозоле, составляющем около половины объема эукариотической клетки, за вычетом органелл. В состав цитозоля входит множество ферментов промежуточного обмена и свободно лежащие рибосомы, синтезирующие белки. Около половины всех белков, образующихся на свободно лежащих рибосомах, остается в цитозоле в качестве постоянных компонентов. Многие из них претерпевают ковалентные модификации.

2.2. Межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия

В многоклеточном организме взаимодействия между клетками имеют огромное значение. Клетки должны постоянно находиться в контакте друг с другом или с внеклеточным матриксом. Имеется в виду не только механическая связь, но и коммуникационная (передача и обмен информацией). Невозможно рассмотреть виды коммуникаций во всех четырех главных типах тканей — эпителиальной, мезенхимальной, скелетно-мышечной и нервной. Рассмотрим принципы взаимодействий на примере эпителия и соединительной ткани.

1. *Эпителиальные ткани* состоят из пластов тесно сцепленных клеток. Эти пласты прочно прикреплены к базальной мембране. Эпителиоциты связаны друг с другом с помощью специальных межклеточных соединений, которые можно разделить на три функциональные группы: запирающие соединения, прикрепительные контакты и коммуникационные контакты (см. схему 2.1).

Плотные соединения (запирающие контакты) представляют собой несколько слияний участков плазмолеммы двух соседних клеток и выполняют не только роль механического соединения клеток, но и барьера, препятствующего прохождению даже мелких молекул между клетками, например из просвета органа к базальной мембране. Они действуют также как барьеры для диффузии белков внутри плазмолеммы, поддерживая в сохранности апикальный и базолатеральный домены.

Десмосомы и адгерентные соединения (зоны сцепления) представляют собой основной тип прикрепительных контактов. Межклеточные адгерентные соединения весьма разнообразны. Во многих неэпителиальных тканях они имеют форму точечных или линейных контактов, связывающих актиновые микрофиламенты в кортикальной цитоплазме смежных клеток. В эпителиальных пластах они часто образуют непрерывный адгерентный пояс около апикального

конца каждой из контактирующих клеток. Адгерентный пояс часто называют опоясывающей десмосомой, однако по химическому составу он отличается от настоящих десмосом. Десмосомы представляют собой небольшие площадки протяженностью до 0,5 мкм, в которых между плазмолеммами соседних клеток имеется зона с высокой электронной плотностью. В этой зоне к обеим плазмолеммам со стороны цитоплазмы обеих клеток прилегают участки электронно-плотного вещества, так что внутренний слой плазмолемм кажется утолщенным. К таким утолщениям в десмосомах прикреплены промежуточные филаменты (цитокератины в эпителиях), а в зонах сцепления — микрофиламенты актина. Благодаря такой связи между плазмолеммой и цитоскелетом клеток механическая роль обоих видов межклеточных соединений существенно повышена. При помощи десмосом промежуточные филаменты соседних клеток объединяются в непрерывную сеть, пронизывающую всю ткань. Однако оба этих вида могут нарушаться при патологических состояниях. Так, при пузырчатке (дерматоз с высыпанием пузырей на коже, см. главу 25) в сыворотке крови больных можно обнаружить аутоантитела, направленные против десмосомальных гликопротеинов. Эти антитела связываются с десмосомами и разрушают их, вызывая разъединение эпителиоцитов и образование больших интраэпидермальных пузырей. Полудесмосомы морфологически сходны с десмосомами, но отличаются от них функциональными и химическими особенностями. Они прикрепляют не плазматические мембраны соседних клеток, а базальную поверхность этих клеток со специализированной структурой внеклеточного матрикса — базальной мембраной (см. ниже).

Щелевидные соединения (нексусы) представляют собой зоны протяженностью 0,5—3 мкм, в которых плазмолеммы разделены промежутком в 2—3 нм. Здесь возможно прохождение мелких молекул от клетки к клетке. Поэтому соседние клетки могут посылать друг другу химические или электрические коммуникационные сигналы.

Многочисленные и разнообразные функции эпителиальных тканей отражаются в их различном строении. Эпителий секреторного типа, например выстилка панкреатического ацинуса, имеет клетки кубической формы, содержит хорошо развитую шероховатую эндоплазматическую сеть и располагается веерообразно, образуя секреторные концевые отделы вставочных протоков. В гистологических срезах секреторные отделы имеют вид обычных железистых трубочек. Иное дело многослойный плоский эпителий. Такая выстилка, как эпидермис, должна постоянно выдерживать механические воздействия. Поэтому, кроме выраженной многослойности, ему присущи обильный набор промежуточных филаментов и многочисленные десмосомы.

Базальная мембрана. Эпителиальные клетки вырабатывают компоненты внеклеточного матрикса, которые организуются в сложную пространственную структуру — базальную мембрану, состоящую из сети коллагена IV типа, гликопротеинов ламинина, фибронектина и энтактина, а также протеогликанов, главным образом гепаран-сульфата (называемого также гепарин-сульфатом). Эпителиальные клетки прикрепляются к базальной мембране посредством полудесмосом, которые, как и десмосомы, служат местами фиксации цитоплазматических промежуточных филаментов. Прикрепление клетки к коллагеновой сети, возможно, осуществляется ламинином и фибронектином, которые связываются и с трансмембранными рецепторами клеточной поверхности — интегринами и с коллагеном. При буллезном пемфигоиде (см. главу 25) аутоантитела, реагирующие с базальной мембраной многослойного плоского эпителия, имеются в сыворотке крови и, вероятно, участвуют в процессе возникновения субэпидермальных пузырей.

Контакт с базальной мембраной необходим эпителиальным тканям для поддержания всех характеристик и специфичности своего фенотипа, или для поддержания дифференцировки. Кроме того, базальная мембрана всегда служит в качестве своеобразных строительных лесов при восстановлении поврежденного эпителия. По ней клетки могут перемещаться в ходе не только патологической, но и физиологической регенерации. Малигнизированные (озлокачествленные) эпителиоциты (см. главу 7) способны к разрушению базальной мембраны и проникновению за ее пределы, после чего осуществляется их инвазия в окружающие ткани и в кровоток. После циркуляции в кровотоке такие раковые клетки снова должны преодолевать базальную мембрану кровеносных сосудов. В дальнейшем мы увидим, что продукция коллагеназ и других протеолитических ферментов лишь отчасти способствует этому процессу.

2. Соединительная ткань. В отличие от эпителиоцитов клетки соединительной ткани рассеяны. В большей степени это касается волокнистых соединительных (стромальных) тканей, в меньшей — тканей с более специальными свойствами (гладкомышечной, ретикулярной, жировой, пигментной и др.). Наибольшее значение имеют фибробласты (синтезируют белки и гликозаминогликаны), гладкомышечные клетки (обладают сократительными и иными функциями) и макрофаги (гистиоциты, блуждающие клетки, способные к поглощению и перевариванию поглощенного материала, синтезирующие множество биологически активных веществ). Эти и другие клетки располагаются во внеклеточном матриксе, который может быть плотным (кость) или эластичным (фиброзная ткань). Конечно, и кровь можно отнести к соединительной ткани, в которой внеклеточный матрикс имеет жидкий вид (плазма крови), а клетки необычайно подвижны. Мы еще вернемся к более полному рас-

смотрению компонентов внеклеточного матрикса в главе 6, а здесь коснемся его лишь в связи с общим обзором по соединительной ткани. Будучи в значительной степени изолированными, клетки соединительной ткани, вместе с тем, способны к межклеточным взаимодействиям. Между такими клетками нередко возникают различные соединения, кроме десмосом. Постоянные сокращения гладкомышечных и сердечных волокон требуют прочного прикрепления соседних волокон (гладкая мускулатура и миокард относятся к мезенхимальным тканям в отличие от скелетных мышц).

Различные виды соединительной ткани зависят от наличия в ней тех или иных типов клеток — фибробластов, остеобластов, хондроцитов и др., а также от химического состава внеклеточного матрикса, вырабатываемого этими клетками, и от структурной организации компонентов матрикса. Эти компоненты делятся на три категории: элементы, противостоящие линейному натяжению (например, коллаген); молекулы, наполняющие пространство и противостоящие сжатию ткани (например, протеогликаны); связующие белки (например, фибронектин) (табл. 2.3). Такие отдельные компоненты могут иметь совершенно разное строение. Так, коллагеновые волокна бывают собраны в параллельные пучки (в сухожилиях), в прямоугольные полосы (в роговице) или петлистую сеть (в стекловидном теле глаза).

Таблица 2.3. Важнейшие функции главных составных частей соединительной ткани

Главные структуры	Функция
Коллаген I—III и V—XIII типов Эластин	Устойчивость к растяжению
Гиалуроновая кислота. Гликозаминогликаны. Коллаген IV типа (?). Гидроксиапатит (продукт остеобластов). Вода	Наполнение пространства, устойчивость к сжатию
Фибронектин (и изоформы). Ламинин	Связующие белки, образующие поперечные связи

Несмотря на то что обновление внеклеточного матрикса происходит медленнее, чем клеток, известно несколько заболеваний, при которых неспособность к расщеплению компонентов внеклеточного матрикса влечет за собой ряд проблем. Например, при остеопетрозе (утолщении кости за счет увеличения доли компактного вещества) остеокласты не способны к резорбции крицевого шаблона развивающейся кости. При этом не высвобождаются пространства для костного мозга, что в итоге приводит к тяжелой анемии. Существует также несколько вариантов нарушенного биосинтеза коллагена, имеющих клиническое

выражение. При несовершенном остеогенезе нарушение функции гена коллагена I типа сопровождается патологической ломкостью костей с повторными и множественными переломами (см. главу 24). При цинге отсутствие витамина С препятствует гидроксिलированию остатков пролина в коллагене, а вслед за этим утрачивается способность коллагеновых волокон к перекрестному связыванию. Кроме того, снижение способности к такому связыванию у коллагена и эластина лежит в основе многих возрастных изменений кожи, точнее ее дермы. Нарушения, касающиеся строения и содержания протеогликанов, обнаружены в хряще при дегенеративных поражениях суставов и при остеоартрите.

3. *Молекулы клеточной адгезии.* В биологии и патобиологии тканевой важную роль играют не только специализированные виды соединений клеток, о которых шла речь, но и непостоянные, подчас скоротечные взаимодействия между клетками, а также между клетками и матриксом. Перечислим ряд важнейших из них: взаимодействия лейкоцитов и тромбоцитов с эндотелием при воспалении, взаимодействия между различными типами клеток при иммунном ответе, адгезия (прикрепление) лейкоцитов к микробам для последующего их фагоцитоза (поглощения), временное прикрепление клеток к матриксу для их передвижения, для восстановительных процессов или для инвазии. Упомянем также о взаимодействии между одинаковыми клетками в таких специализированных тканях, как эпителий, нервная ткань и др.

Существует две главные концепции, объясняющие клеточную адгезию. Физико-химическая концепция предполагает, что силы электростатического отталкивания, действующие между отрицательно заряженными клетками, уравновешиваются электродинамическими силами притяжения, действующими между фосфолипидами плазмолеммы. Все клетки несут на своей поверхности отрицательный электрический заряд, обусловленный карбоксильной группой терминальных остатков силовой кислоты на гликопротеинах плазмолеммы. Даже при неспецифической природе этого механизма обеспечиваются количественные различия в адгезии. Если прикрепление сходных клеток друг к другу сильнее, чем у несходных, то смешанная клеточная популяция постепенно рассортируется по территориям, первоначально занятым сходными клетками.

Другая концепция говорит о том, что в процесс клеточной адгезии вовлечены лигандно-рецепторные взаимодействия, определяющие их специфичность и многообразие функций. Молекулы, участвующие в таком процессе, называют молекулами клеточной адгезии (cellular adhesion molecules — CAMs). Однако это название неточное, так как эти молекулы могут содействовать и другим функциям, например трансмембранной сигнальной передаче. Известно несколько групп CAMs (табл. 2.4). При-

таблицы, разумеется, не полна, поскольку все время открываются новые молекулы и дополнительные функции. Селенины — адгезивные молекулы, лектиноподобный домен которых обеспечивает адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам. Они играют важную роль в острых воспалительных реакциях и в коагуляции, содействуя адгезии лейкоцитов или тромбоцитов к эндотелию (см. главы 3 и 4). Интегрины — семейство гетеродимерных трансмембранных гликопротеинов, молекулы которых состоят из ковалентно связанных α - и β -цепей, формирующих трансмембранные рецепторы. Существует несколько основанных на различиях в их β -цепях подсемейств интегринов. Функция каждого интегринина определяется его единственной в своем роде α -цепью. Рецепторы семейства β_1 (VLA) были впервые описаны как антигены, появляющиеся на стимулированных лимфоцитах через несколько недель (very late antigen). Они реагируют с белками внеклеточного матрикса и обеспечивают адгезию клеток, выполняя важную роль в передвижении клеток во время эмбриогенеза или при заживлении ран. Семейство β_2 -интегринов (лейкоцитарные интегрины) участвует в прикреплении лейкоцитов к эндотелиальным клеткам при иммунных процессах (см. главу 4). Экспрессия одного из их лигандов — молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1, intercellular adhesion molecule) — перестает быть управляемой при некоторых видах острого и хронического воспаления, развивающихся, например, при вирусных инфекциях, отторжении почечного или печеночного аллотрансплантата (гомотрансплантата, т.е. участка ткани либо целого органа от особи того же вида, взятого для пересадки). Семейства интегринов β_3 (цитoadгезины) и β_4 сходны с группой β_1 и включают рецепторы к фибриногену, витронектину, тромбоспдину и ряду других лигандов. Валтерины, включающие в себя много семейств, являются авлигандозависимыми молекулами, важными для взаимодействия между сходными клетками в очень многих тканях и организации их цитоскелета. Суперсемейство иммуноглобулинового типа включает рецепторы, которые реагируют с антигенами (например, T-клеточный рецептор лимфоцитов — TCR), и лиганды, реагирующие с лимфоцитарными (ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1, см. главу 5) или гомофильными (имеющими такую же структуру) рецепторами соседних клеток.

В ответ на разнообразные стимулы молекулы адгезии претерпевают количественные и качественные изменения. Более того, искусственный синтез сходных молекул или использование неспецифических моноклональных антител к этим молекулам может иметь клиническое значение при возможности влияния на воспалительное или иммуноопосредованное повреждение тканей.

Молекулы адгезии взаимодействуют только с поверхностью, несущей на себе соответствующий лиганд. Перед фагоцитом, взаи-

Т а б л и ц а 2.4. Молекулы клеточной адгезии (CAMs)

Семейство	Биохимическая природа	Виды молекул	Функция
Селектины		Молекула адгезии эндотелия (ELAM-1)	Прикрепление к эндотелию нейтрофильных лейкоцитов
	Трансмембранные гликопротеины, углеводные лиганды	Молекула адгезии лейкоцитов (LAM-1) Белки наружных мембран гранул, зависящие от активации тромбоцитов (PADGEM), или белок-140 мембран гранул (GMP-140)	Расселение лимфоцитов Прикрепление лейкоцитов к эндотелию
Интегрины		Семейство β_1 : молекулы очень поздней активации (VLA1-6)	Шесть молекул, лиганды которых включают коллаген, фибронектин и ламинин
	Гетеродимеры α/β ; разные лиганды, включающие последовательности RGD (аргинин-аспартат-глицин), LDV (лейцин-аспартат-валин) Кальцийзависимая адгезия	Семейство β_2 : молекула-1, связанная с функцией лейкоцитов (LFA-1) MAC-1 p150, 95	Реагирует с молекулами межклеточной адгезии ICAM-1 и -2
		Семейство β_3 ; VNR; гликопротеин тромбоцитов	Рецепторы компонента С3bi
		Семейство β_4	Рецептор витронектина; фактор прикрепления тромбоцитов
Кадгерины	Трансмембранные гликопротеины; кальцийзависимая адгезия; обычно одностороннее связывание	Е-кадгерин N-кадгерин P-кадгерин	Компонент клеточной адгезии в гемидесмосомах
		Десмоколлин	Адгезия эпителиальных, нервных и плацентарных клеток
Суперсемейство гена иммуноглобулинов	Гликопротеины с иммуноглобулиноподобными доменами; кальцийнезависимая адгезия; гликопротеин с односторонним и двусторонним связыванием	N-CAM ICAM-1 VCAM-1	Компонент десмосом Молекула адгезии нервных клеток Лейкоцитарно-эндотелиальное взаимодействие с LFA-1 Лейкоцитарно-эндотелиальное взаимодействие с β_1 -интегрином (VLA-4)

модействующим с чужеродными поверхностями, до сих пор не встречавшимися, стоит задача преодолеть эти поверхности путем их покрытия антителом или компонентами комплемента, опсонизации (опсонины — плазменные белки, которые, покрывая какую-либо частицу, облегчают ее фагоцитоз). Кроме того, важным является распознавание некоторых общих качеств у чужеродных поверхностей. Существует соответствие между гидрофобностью поверхности (неспособность смачиваться или растворяться в воде) какой-либо частицы и той легкостью, с которой эта частица фагоцитируется. В связи с этим отметим, что бактерии, патогенные для человека, имеют обычно весьма гидрофильные поверхности (связывающие воду).

4. Информационный процесс. Межклеточные взаимодействия требуют хорошего информационного обеспечения, при котором должен происходить обмен разнообразными и многочисленными сигналами, а информация должна проходить через плазмолеммы. Существуют различные механизмы передачи химических сигналов. При классическом эндокринном действии вещество секретируется в кровоток и воздействует на клетки-мишени, удаленные от места секреции. При паракринном сигнальном процессе освобождаются мессенджеры (молекулы-передатчики), которые действуют только в непосредственном окружении продуцирующей клетки на соседние, близко расположенные клетки. Такой способ действия весьма характерен для диффузной эндокринной системы (см. главу 6). Наконец, клетки могут выделять вещества, которые связываются с рецепторами на поверхности самой продуцирующей клетки и изменяют функцию клетки — аутокринная стимуляция. Многие системы (эндокринная, иммунная и центральная нервная) используют не только сходные механизмы для передачи сигналов, но и одни и те же мессенджеры. Поэтому одна и та же молекула может действовать как гормон, нейротрансмиттер или цитокин в зависимости от того, где она подверглась освобождению и для каких клеток-мишеней предназначена.

Механизмы сигнальной трансдукции (передачи информации). Поскольку часть весьма важных сигналов направлена на рост клеток (либо при обновлении, либо при патологических состояниях), то механизмы сигнальной трансдукции мы подробнее рассматриваем в главе 6. Однако множество сигналов служит и другим целям, а потому заслуживает краткого обсуждения. Большинство сигнальных молекул водорастворимо, и немногие из них беспрепятственно пересекают гидрофобный центр плазмолеммы. Поэтому они реагируют с рецепторами на клеточной поверхности. Рецепторами для таких сигнальных молекул являются интегральные (встроенные) мембранные протеины. Таким образом, сама сигнальная молекула часто не проникает в цитоплазму, однако она вызывает формирование вторичных мессенджеров (молекулы-передатчики сиг-

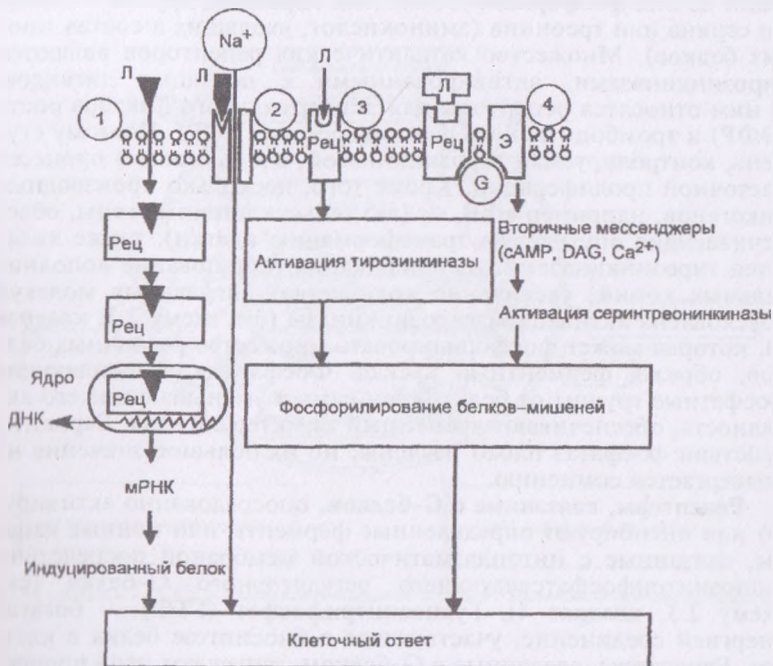
нала внутри цитоплазмы). При реализации сигнальной трансдукции должны учитываться следующие условия: необходимо, чтобы система обнаружения была достаточно чувствительной и улавливала бы сигнальные молекулы; поскольку концентрация лигандных молекул бывает невелика, то требуется ее увеличение; бывает необходимо объединять функциональные возможности нескольких рецепторов, а для активации разных эффекторов (молекул, обеспечивающих контроль над изменением и синтезом белка, в частности на матричной РНК, т.е. мРНК) использовать объединенный сигнал; если сигнал используется повторно, он должен носить временный характер; чтобы система проводила все разнообразие многочисленных сигналов, нужна ее адаптация к ним.

Сигнальные молекулы пересекают плазмолемму по одному из следующих путей: путем прямого перемещения через нее (так проходят стероидные и тиреоидные гормоны); с помощью изменения ионных каналов (например, в зоне нервно-мышечных соединений); путем связывания сигнальной молекулы со специфическими рецепторами, что вызывает структурные изменения и запуск целого ряда внутриядерных процессов по активации синтеза внутриклеточных белков (см. главу 6).

Передача сигналов через внутриклеточные рецепторы (схема 2.3, квадрат 1). Указанные рецепторы входят в суперсемейство рецепторов клеточного ядра и включают рецепторы стероидных и тиреоидных гормонов, витамина D и ретиноловой кислоты. Они представляют собой полипептиды, состоящие примерно из 800 аминокислот, и имеют три функциональных домена: карбоксильно-терминальный гормоносвязывающий домен; внутренний домен, связывающийся с ДНК; аминокислотный терминальный домен, активирующий или тормозящий транскрипцию генов. Некоторые рецепторы в неактивном состоянии находятся в цитозоле, в то время как другие — в ядре (см. схему 2.3). Предполагается, что, будучи в неактивном состоянии, домен, связывающийся с ДНК, образует комплекс с ингибиторным белком. Связывание с гормоном вызывает отделение рецептора от ингибиторного протеина. В результате этого рецептор приобретает повышенное сродство к определенным последовательностям ДНК, которые начинают работать как энхансеры, т.е. стимулировать транскрипцию нескольких соседних генов. Продукты этих генов могут активировать другие гены, усиливая таким образом действие гормона. Один и тот же рецептор в разных клетках-мишенях активирует различные наборы генов, поскольку для транскрипции специфических генов нужны и другие связывающиеся с ДНК белки, которые в разных клетках различны.

Рецепторы, связанные с каналами. Для управления регулируемые медиаторами ионными каналами, участвующими в основном в быстрой синаптической передаче сигналов между

Схема 2.3. Четыре распространенных механизма сигнальной трансдукции



Обозначения: Л – лиганд, Рец – рецептор, G – G – белок, Э – эффекторный фермент

Электрически возбудимыми клетками, используются нейромедиаторы. Связывание с лигандом приводит к открытию или закрытию особого ионного канала (см. схему 2.3, квадрат 2), изменяющего проницаемость плазмолеммы для какого-либо иона, например натрия.

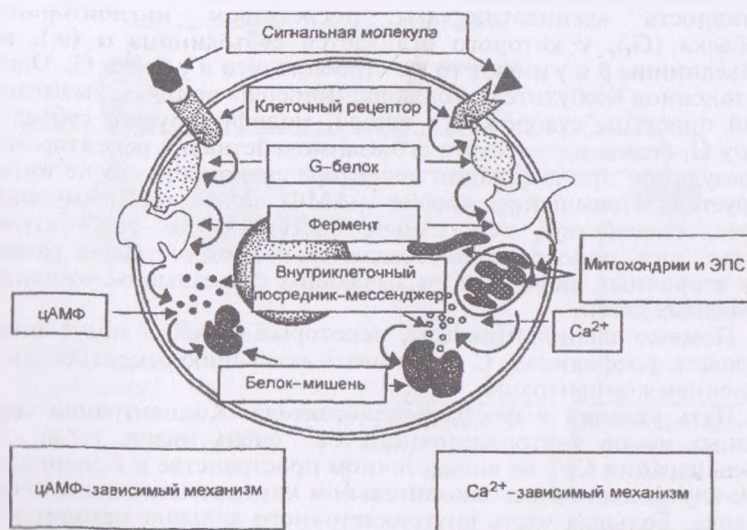
Каталитические рецепторы (катализ — ускорение биохимической реакции в присутствии катализатора, обычно фермента) при активации лигандом начинают работать как ферменты. Большинство известных каталитических рецепторов — трансмембранные белки, цитоплазматический домен которых обладает тирозинкиназной активностью. Активация тирозинкиназы (тирозин — аминокислота, участвующая в синтезе очень многих белков, киназы — ферменты, катализирующие перенос концевой фосфатной группы с АТФ и других нуклеозидтрифосфатов на различные группы других веществ). Обычным механизмом, изменяющим активность белка, является фосфорилирование, т.е. присоединение остатков фосфорных кислот в процессе

окисления или синтеза. Существует два типа тирозинкиназ. Один из них фосфорилирует остатки тирозина, другой — остатки серина или треонина (аминокислот, входящих в состав многих белков). Множество каталитических рецепторов являются тирозинкиназами, активированными с помощью лигандов. К ним относятся рецепторы для эпидермального фактора роста (ЭФР) и тромбоцитарного фактора роста (ТцФР). Поэтому степень, контролируемая тирозинкиназой, очень важна в процессе клеточной пролиферации. Кроме того, несколько производных онкогенов, например *erbB*, *sis* (активные клеточные гены, обеспечивающие опухолевую трансформацию клетки), также являются тирозинкиназами. Амплификация (образование дополнительных копий, увеличение количества) сигнальных молекул обусловлена активацией тирозинкиназы (см. схему 2.3, квадрат 3), которая может фосфорилировать множество различных белков, образуя ферментный каскад. Фосфатазы, отщепляющие фосфатные группы от белка и тем самым уменьшающие его активность, обеспечивают временный характер сигнала. Варианты действия фосфатаз плохо изучены, но их большое значение не подвергается сомнению.

Рецепторы, связанные с G-белком, опосредованно активируют или ингибируют определенные ферменты или ионные каналы, связанные с цитоплазматической мембраной посредством гуанозинтрифосфатсвязывающего регуляторного G-белка (см. схему 2.3, квадрат 4). Гуанозинтрифосфат (ГТФ) — богатое энергией соединение, участвующее в биосинтезе белка в клетках. Рецепторы, связанные с G-белком, запускают цепь процессов, изменяющих концентрацию одной или нескольких сигнальных молекул — мессенджеров — циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и Ca^{2+} . Изменение концентрации этих мессенджеров ведет к изменению активности и других клеточных белков. Известно два главных пути передачи сигналов, связанных с G-белком: путь цАМФ и путь Ca^{2+} и фосфатидилинозитола (схема 2.4).

Путь цАМФ. Циклический аденозинмонофосфат образуется из АТФ с помощью фермента аденилатциклазы, локализованного в плазмолемме. Повышенные уровни цАМФ приводят к активации цАМФ-зависимой протеинкиназы, которая запускает целый ряд реакций фосфорилирования. Для активации аденилатциклазы необходим мембранный G-белок. Поскольку этот белок участвует в активации фермента, он получил название стимуляторного G-белка (G_s). Подобно всем гетеротримерным G-белкам он включает в себя три субъединицы: α , β и γ . Субъединица α содержит ГТФазу, которая на стадии инактивации гидролизует ГТФ до гуанозиндифосфата (ГДФ). Субъединицы β и γ формируют комплекс, закрепляющий белок на внутренней стороне плазмолеммы. Активация рецептора приводит к замене связи с ГДФ на связь с ГТФ, что вызывает отделение

Схема 2.4. Два основных пути образования внутриклеточных посредников с помощью G-белков



Обозначения: ЭПС – эндоплазматическая сеть; цАМФ – циклический аденозинмонофосфат

субъединицы α от комплекса G_s . Отделенная от субъединиц β и γ α -субъединица связывается с аденилатциклазой, тем самым активируя фермент, в результате чего синтезируется множество молекул цАМФ.

Чтобы быстро реагировать на соответствующие тканевые запросы, уровень активного цАМФ должен обеспечивать быстрые изменения, что достигается с помощью трех механизмов. Во-первых, выработка цАМФ может продолжаться только до тех пор, пока комплексы рецепторов с мессенджерами сохраняются на поверхности клеток. Вместе с тем такие комплексы быстро удаляются при эндоцитозе или нарушениях взаимосвязей. Во-вторых, активированный G_s -белок инактивируется при превращении ГТФ в ГДФ с помощью эндогенной активности ГТФазы в субъединице α . Затем эта субъединица снова объединяется со своими аналогами β и γ для формирования неактивного гетеротримера. В-третьих, цАМФ быстро гидролизуется под воздействием фосфодиэстераз.

Например, при холере энтеротоксин возбудителя *Vibrio cholerae*, предотвращая гидролиз ГТФ, обеспечивает устойчивую активацию белка G_s в эпителиальных клетках кишечника. Высокий уровень цАМФ становится причиной избыточного выде-

ления воды и электролитов в просвет кишки, объясняющего наличие некупируемой диареи.

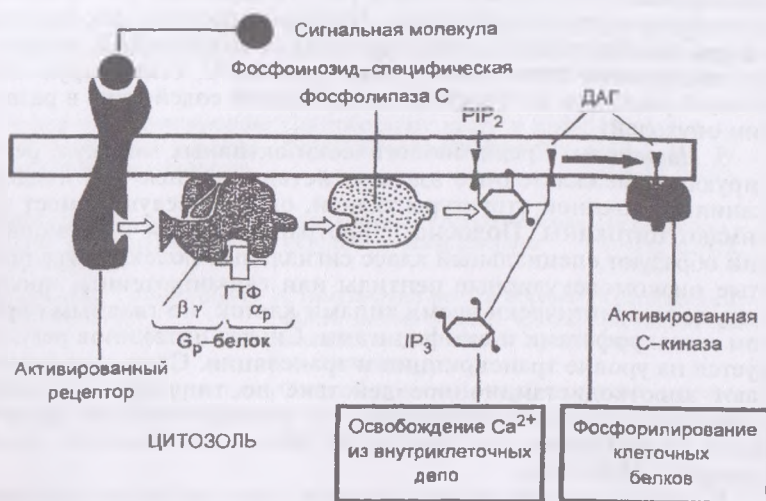
Некоторые рецепторно-лигандные взаимодействия тормозят активность аденилатциклазы посредством ингибиторного G-белка (G_i), у которого отличается субъединица α (α_i), но субъединицы β и γ имеют то же строение, что и у белка G_s . Один из токсинов возбудителя коклюша *Bordetella pertussis*, вызывающий приступы судорожного кашля, модифицирует α -субъединицу G_i -белка, препятствуя его взаимодействию с рецепторами. В результате при активации рецептора активность его не ингибируется. Повышение уровня цАМФ подавляет иммунный ответ, способствуя тем самым выживаемости возбудителя. Кроме того, одновременно создаются возможности для развития вторичных инфекций, вызывающих серьезные осложнения у больных детей.

Помимо аденилатциклазы, некоторые G-белки могут активировать фосфолипазу C и связывать активацию рецептора с изменением концентрации Ca^{2+} .

Путь кальция и фосфатидилинозитола. Концентрация свободных ионов внутриклеточного Ca^{2+} очень низка, тогда как концентрации Ca^{2+} во внеклеточном пространстве и в специальном внутриклеточном накопительном компартменте достаточно высока. Большая часть внутриклеточного кальция находится в неионной форме и изолирована в различных органеллах или объединена в фосфат кальция или же связана кальцийсвязывающими белками. В связи с этим образующийся высокий градиент Ca^{2+} стремится «проталкивать» их в цитозоль через плазматическую мембрану и мембраны накопительных органелл. Чрезвычайно высокая концентрация Ca^{2+} во всей толще плазмолеммы поддерживается энергией, получаемой в результате гидролиза АТФ, чтобы нагнетать эти ионы против градиента как из клеток, так и в органеллы. Открытие Ca^{2+} -каналов под действием какого-либо сигнала приводит к потоку Ca^{2+} в цитозоль, локальному повышению их концентрации и активации чувствительных к ним механизмов. Подобный механизм характерен для электрически чувствительных нервных клеток. Деполаризация плазматической мембраны в момент прихода потенциала действия вызывает открытие потенциалзависимых Ca^{2+} -каналов, поглощение Ca^{2+} нервным окончанием и инициирует секрецию нейромедиатора.

Другой механизм передачи сигналов Ca^{2+} характерен для всех эукариотических клеток. Связывание сигнальной молекулы с клеточным рецептором ведет к освобождению Ca^{2+} из внутриклеточных хранилищ. Открытие Ca^{2+} -каналов во внутриклеточных мембранах связано с действием инозитол-1,4,5-трифосфата (IP_3). Он образуется в плазмолемме в результате быстрого гидролиза инозитолфосфолипидов. Наиболее важную роль в передаче сигнала играют два фосфорилированных произ-

Схема 2.5. Два направления инозитолфосфолипидного пути



Обозначения: ГТФ — гуанинозинтрифосфат, IP₃ — инозитолтрифосфат, DAG — диацилглицерол, PIP₂ — фосфатидилбифосфат

подных фосфатидилинозитола (PI) — PI-фосфат (PIP) и PI-бифосфат (PIP₂).

Присоединение сигнальной молекулы к плазмолемме активирует G-белок (G_p), который в свою очередь активирует фосфолипазу C, а последняя превращает PIP₂ в два вторичных мессенджера — IP₃ и диацилглицерол (ДАГ). Здесь пути передачи сигнала разделяются на два направления (схема 2.5).

IP₃ повышает уровень внутриклеточного Ca²⁺ путем стимуляции его освобождения из резервов эндоплазматической сети. Подобно цАМФ уровень цитозольного кальция может быстро измениться. Быстрое поступление внеклеточного Ca²⁺ или освобождение его из внутриклеточных резервов уравниваются продуктивным нагнетанием (накачиванием) кальция из цитозоля в органеллы или во внеклеточную жидкость. Ca²⁺ активирует многочисленные внутриклеточные ферменты путем прямого или непрямого связывания и активации кальцийсвязывающего белка кальмодулин. Одной из важнейших функций кальмодулина является активация кальмодулинзависимой протеинкиназы.

ДАГ может распадаться дальше с образованием арахидоновой кислоты, необходимой для синтеза простагландинов и других медиаторов липидной природы (см. главу 4), или активиро-

вать кальцийзависимую протеинкиназу С, которая затем фосфорилирует особые белки на остатках серина и треонина, контролирующие внутриклеточный рН. Повышение рН в клетке способствует ее пролиферации. Очевидно поэтому форболовые эфиры (форболэстеры), действующие как аналоги ДАГ, вызывают постоянную активацию протеинкиназы С, стимулируя клеточный рост, чем и объясняется их мощное содействие в развитии опухолей.

5. **Цитокины.** Среди биологически активных молекул, регулирующих межклеточные взаимодействия, важные для поддержания постоянной структуры тканей, одно из ведущих мест занимают цитокины. Подобно нейротрансмиттерам и гормонам, они образуют специальный класс сигнальных молекул. Это простые низкомолекулярные пептиды или гликопротеины, продуцируемые практически всеми типами клеток, но главным образом — макрофагами и лимфоцитами. Синтез цитокинов регулируется на уровне транскрипции и трансляции. Сами они оказывают короткодистанционное действие по типу ауто- и паракринного механизма, связываясь со специфическими клеточными рецепторами, но некоторые цитокины обладают эндокринным эффектом.

В зависимости от направленности этого действия выделяют 6 групп цитокинов (табл. 2.5), из которых наиболее изучены интерлейкины и факторы роста. Подробнее о функциях и роли этих и других цитокинов речь пойдет в других главах. Здесь же мы ограничимся общей характеристикой некоторых интерлейкинов (ИЛ) и факторов роста (ФР).

В ответ на инфекцию, действие микробных токсинов, агентов воспаления, продуктов активированных лимфоцитов и компонента в тканях и плазме крови обнаруживается высокий уровень ИЛ-1 (эндогенный пироген) в двух его полипептидных вариантах ИЛ-1_α и ИЛ-1_β. Связывание ИЛ-1 с соответствующими рецепторами на Т-лимфоцитах и макрофагах сопровождается рядом проявлений пирогенного эффекта: повышением температуры тела, головной болью, нарушением сна и др. Подобные эффекты связаны с действием ИЛ-1 на термосенсорные центры в переднем гипоталамусе и стимуляцией образования простагландина (ПГ)Е₂. Сходное действие оказывает и другой цитокин — фактор некроза опухоли (ФНО). Оба его варианта: ФНО_α и ФНО_β, — помимо пирогенного эффекта и активации клеток воспалительного ответа, способны *in vitro* уничтожать опухолевые клетки. Отсюда и возникло название фактора. Ряд других цитокинов, например колониестимулирующие факторы (КСФ), оказывают стимулирующее влияние на клетки-предшественники в костном мозге. Стимулируя пролиферацию этих клеток, они способствуют развитию нейтрофильного лейкоцитоза и лимфоцитоза (увеличение в крови количества соответствующих клеток) при разных формах воспаления.

Т а б л и ц а 2.5. Классификация цитокинов

Группа	Направленность действия	Виды
Цитокины, опосредующие естественный иммунитет	Вызывают неспецифический иммунный ответ. Обеспечивают защиту против вирусной инфекции	ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО _α , интерфероны
Цитокины, регулирующие рост, активацию и дифференцировку лимфоцитов	Способствуют росту и дифференцировке лимфоцитов	ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-12, ТФР _β
Цитокины, активирующие клетки воспалительного инфильтрата	Активируют клетки воспалительного инфильтрата	Интерферон-γ, ФНО _α , ФНО _β , ИЛ-8
Цитокины, стимулирующие гемопоэз	Стимулируют рост и образование новых клеток крови, воздействуя на клетки-предшественники	Колонiestимулирующие факторы
Цитокины, регулирующие рост резидентных клеток	Стимулируют или тормозят рост и дифференцировку резидентных клеток	ЭФР, оФРФ, кФРФ, ТцФР, ИПФР-1, ИПФР-2, ТФР _α , ИЛ-1, ФНО _α
Цитокины, связанные с внеклеточным матриксом Мембраносвязанные цитокины	Стимулируют ангиогенез	оФРФ, ТФР _β

Примечание. ИЛ — интерлейкин, ФНО — фактор некроза опухоли, ТФР — трансформирующий фактор роста, ЭФР — эпидермальный фактор роста, ФРФ — фактор роста фибробластов; о — основной; к — кислый, ТцФР — фактор роста тромбоцитов, ИПФР — инсулиноподобный фактор роста.

Спектр биологического действия факторов роста не менее, а подчас и более широк, чем у интерлейкинов (см. табл. 2.5). Они могут стимулировать и тормозить рост клеток (пролиферация), хемотаксис (передвижение клеток, основанное на разнице в концентрации ионов или какого-либо вещества на клеточных рецепторах и в микроокружении) и даже дифференцировку (приобретение специализированного фенотипа) клеток. Большинство факторов роста действует по паракринному или аутокринному типу. Некоторые из них, например инсулиноподобный фактор роста (ИПФР), имеют эндокринный механизм или способны оказывать интракринное действие. В этом случае факторы роста никуда не выделяются и не нуждаются в рецепторах на плазмолемме. Они остаются внутри клеток-продуцентов и действуют как внутриклеточные мессенджеры, регулируя функции клеток. К таким веществам относятся тромбоцитар-

ный фактор роста (ТцФР), основной и кислый факторы роста фибробластов (кФРФ и оФРФ). Внутриклеточные факторы роста устойчивы к разрушению и могут непосредственно влиять на генетический аппарат клетки.

Эпидермальный фактор роста (ЭФР), обладая эндо-, пара- и эндокринными функциями и будучи обнаруженным в крови, ликворе, слюне, желудочном соке и др., играет важную роль в канцерогенезе (см. главу 7). В плазмолемме клеток большинства эпителиальных тканей сильно развиты рецепторы (ЭФР-Р) к этому полипептиду. Недавно выяснилось, что естественным лигандом для этого рецептора является пептид, тесно связанный с ЭФР и названный трансформирующим фактором роста α (ТФР $_{\alpha}$). Экспрессия ТФР $_{\alpha}$ существенно увеличивается при развитии новообразований на фоне уменьшения экспрессии ЭФР. Помимо ТФР $_{\alpha}$, существует ТФР $_{\beta}$, свойства которого существенно отличаются от ТФР $_{\alpha}$. В наибольшем количестве они синтезируются тромбоцитами и моноцитами при различных повреждениях и, кроме своих стимулирующих свойств (например, ТФР $_{\beta}$ индуцирует образование внеклеточного матрикса при заживлении), обладают также трансформирующим действием на клетки (см. главу 7).

Функции большинства цитокинов и ростовых факторов достаточно разнообразны и во многом зависят от клеточного микроокружения.

2.3. Морфология повреждения

Нормальная клетка выполняет довольно определенное количество функций. На ее структуру и функции влияют определенные генетические программы метаболизма, дифференцировки (специализации), ограничивающие влияние соседних клеток и метаболического субстрата. А в совокупности клетки способны удовлетворять физиологические запросы организма — поддерживать нормальный гомеостаз.

Под воздействием некоторых избыточных физиологических, а также патологических стимулов в клетках может развиваться процесс адаптации, в результате которого они достигают нового устойчивого состояния, которое позволяет им приспособиться к новым условиям. Если лимиты адаптационного ответа клетки исчерпаны, а адаптация невозможна, наступает повреждение клетки. До определенного предела повреждение клетки обратимо. Однако, если неблагоприятный фактор действует постоянно или его интенсивность очень велика, наступают необратимое повреждение клетки и ее смерть. Например, если в каком-либо сегменте миокарда прекращено кровоснабжение в течение 10—15 мин, но затем восстановлено, то клетки миокарда претерпевают повреждение, однако могут восстановиться и нормально

работать. Если же кровоснабжение не налаживается в течение одного часа, то повреждение миокарда становится необратимым и его клетки в указанном сегменте погибают.

Смерть клетки — конечный результат ее повреждения, наиболее распространенное событие в патологии, сопровождающее существование любого типа клетки, главным следствием ишемии (местное малокровие ткани), инфекции, интоксикации, иммунных реакций. Кроме того, это еще и естественное событие в процессе нормального эмбриогенеза, развития лимфоидной ткани, инволюции органа под действием гормонов, а также желанный результат при радиотерапии и химиотерапии рака.

Существует два типа клеточной смерти — некроз и апоптоз. Некроз клетки — наиболее распространенный тип смерти клетки при экзогенных воздействиях, включая ишемию и химические стимулы. Он проявляется резким набуханием или разрушением клетки, денатурацией и коагуляцией цитоплазматических белков, разрушением клеточных органелл.

Апоптоз служит для нормальной элиминации (устранения) ненужных клеточных популяций в процессе эмбриогенеза и при различных физиологических процессах. Главными морфологическими особенностями апоптоза являются конденсация и фрагментация хроматина. Хотя механизмы некроза и апоптоза различны, между этими процессами много общего.

1. Причины повреждения клеток. Гипоксия является исключительно важной и распространенной причиной повреждения и смерти клеток.

Уменьшение кровоснабжения (ишемия), возникающее при появлении препятствий в артериях, обычно при атеросклерозе или тромбозе, является основной причиной гипоксии. Другой причиной может быть неадекватная оксигенация крови при сердечно-сосудистой недостаточности. Снижение способности крови к транспортировке кислорода, например при анемии и отравлении окисью углерода, является третьей и наиболее редкой причиной гипоксии.

Физические агенты включают механическую травму, чрезмерное снижение или повышение температуры окружающей среды, внезапные колебания атмосферного давления, радиацию и электрический шок.

Химические агенты и лекарства. Даже простые химические соединения, такие как глюкоза и поваренная соль, в гипертонических концентрациях могут вызвать повреждение клеток непосредственно или путем нарушения их электролитного гомеостаза. Даже кислород в высоких концентрациях очень токсичен. Следовые количества веществ, известных как яды, такие как мышьяк, цианиды, соли ртути, могут разрушить достаточно большое количество клеток в течение минут и часов. Разрушительным действием обладают также многие факторы внешней среды: пыль, инсектициды и гербициды; промышлен-

ные и природные факторы, например уголь и асбест; социальные факторы: алкоголь, курение и наркотики; высокие дозы лекарств.

Инфекционные агенты включают как субмикроскопические вирусы, так и ленточных червей. К ним относятся риккетсии, бактерии, грибы, а также более высокоорганизованные формы паразитов.

Иммунологические реакции могут защищать организм, а могут вызвать его смерть. Хотя иммунная система защищает организм от воздействия биологических агентов, иммунные реакции могут тем не менее привести к повреждению клеток. Развитие некоторых иммунных реакций лежит в основе так называемых аутоиммунных болезней.

Генетические повреждения клеток могут быть следствием, как правило, врожденных пороков развития, например болезни Дауна. Многие врожденные нарушения метаболизма связаны с энзимопатиями.

Дисбаланс питания нередко является основной причиной повреждения клеток. Дефицит белковой пищи, специфических витаминов остается распространенным явлением во многих странах.

2. Механизмы повреждения клеток. Молекулярные механизмы повреждения клеток, приводящие к их смерти, очень сложны. Так же как существует много причин повреждения клеток, так и нет общего, единого механизма их смерти (по R.S.Cotran, V.Cumar, T.Collins, 1998).

Хотя точку приложения повреждающего агента не всегда удастся определить, известны четыре наиболее чувствительные внутриклеточные системы. Во-первых, поддержание целостности клеточных мембран, от чего зависит ионный и осмотический гомеостаз клетки и ее органелл, во-вторых, аэробное дыхание, включающее окислительное фосфорилирование и образование АТФ, в-третьих, синтез ферментов и структурных белков, в-четвертых, сохранение генетического аппарата клетки.

Структурные и биохимические элементы клетки настолько тесно связаны, что повреждение в одном месте приводит к обширным вторичным эффектам. Например, нарушение аэробного дыхания повреждает натриевый насос, который поддерживает ионно-жидкостный баланс, что в свою очередь вызывает нарушение внутриклеточного содержания ионов и воды.

Морфологические изменения выявляются только после того, когда нарушения биологической системы клетки пройдут некий критический уровень, причем развитие морфологических признаков смертельного повреждения клетки занимает больше времени, чем появление обратимых изменений. Например, набухание клетки обратимо и может развиваться в течение нескольких минут. Однако достоверные светооптические изменения, свидетельствующие о смерти клетки, обнаруживаются в миокарде лишь через 10—12 ч

после тотальной ишемии, хотя и известно, что необратимые повреждения наступают уже через 20—60 мин. Естественно, ультраструктурные повреждения будут видны раньше, чем светоптические.

Реакция клеток на повреждающие воздействия зависит от типа, продолжительности и тяжести последних. Так, малые дозы токсинов или непродолжительная ишемия могут вызвать обратимые изменения, тогда как большие дозы того же токсина и продолжительная ишемия приводят к немедленной гибели клетки или медленному необратимому повреждению, приводящему к клеточной смерти.

Тип, состояние и приспособляемость клетки также влияют на последствия ее повреждения. Для ответа клетки на повреждение важны ее гормональный статус, характер питания и метаболические потребности. Поперечнополосатая мышца голени в покое, например, может обойтись без кровоснабжения, а сердечная мышца — нет. Одни и те же концентрации токсина, например четыреххлористого углерода, могут быть безопасными для одного индивидуума, но приводят к гибели клеток печени у другого, что объясняют содержанием в печени ферментов, расщепляющих четыреххлористый углерод до нетоксичных продуктов.

Механизмы действия многих агентов хорошо известны. Целый ряд токсинов вызывает повреждение клеток, воздействуя на эндогенные субстраты или ферменты. При этом особенно чувствительными становятся гликолиз, цикл лимонной кислоты и окислительное фосфорилирование на внутренних мембранах митохондрий. Цианид, например, инактивирует цитохромоксидазу, а флуороацетат препятствует реализации цикла лимонной кислоты, что приводит к истощению АТФ. Некоторые анаэробные бактерии, такие как *Clostridium perfringens*, вырабатывают фосфолипиды, которые атакуют фосфолипиды клеточных мембран.

Наиболее важными для развития повреждения и смерти клетки считают четыре механизма. *Во-первых*, в основе повреждения клетки при ишемии лежит отсутствие кислорода. При недостаточном поступлении кислорода в ткани образуются его свободные радикалы, вызывающие перекисное окисление липидов, что оказывает разрушительное действие на клетки.

Во-вторых, особую роль в повреждении клетки имеет нарушение гомеостаза кальция. Свободный кальций присутствует в цитозоле в исключительно низких концентрациях по сравнению с таковым вне клетки. Это состояние поддерживается связанными с клеточной мембраной, энергозависимыми Ca^{2+} -, Mg^{2+} -АТФазами. Ишемия и некоторые токсины вызывают увеличение концентрации кальция в цитозоле путем его избыточного поступления через плазматическую мембрану и высвобождения из митохондрий и эндоплазматической сети. Повышен-

ное содержание кальция является следствием повышения проницаемости плазмолеммы. Оно ведет к активации ряда ферментов, повреждающих клетку: фосфолипаз (повреждение клеточной мембраны); протеаз (разрушение плазмолеммы и белков цитоскелета), АТФаз (истощение запасов АТФ) и эндонуклеаз (фрагментация хроматина).

В-третьих, потеря митохондриями пиридиннуклеотидов и последующее истощение АТФ, а также снижение синтеза АТФ являются характерными как для ишемического, так и для токсического повреждения клеток. Высокоэнергетические фосфаты в форме АТФ необходимы для многих процессов синтеза и расщепления, происходящих в клетках. К этим процессам относятся мембранный транспорт, синтез белка, липогенез и реакции деацилирования — реацилирования, необходимые для фосфолипидного обмена (ацилирование — введение в молекулы остатка карбоновых кислот). Имеется достаточно данных о том, что истощение АТФ играет важную роль в потере целостности плазмолеммы, что характерно для смерти клетки.

В-четвертых, ранняя потеря избирательной проницаемости плазматической мембраной — постоянный признак всех видов повреждения клеток. Такие дефекты могут возникать из-за потери АТФ и активации фосфолипаз. Кроме того, плазматическая мембрана может быть повреждена в результате прямого действия некоторых бактериальных токсинов, вирусных белков, компонентов комплемента, веществ из лизированных лимфоцитов (перфорины), а также ряда физических и химических агентов.

3. Виды повреждения клеток. Различают три основных формы повреждения клеток: ишемическое и гипоксическое повреждение; повреждение, вызванное свободными радикалами кислорода; токсическое повреждение.

Ишемическое и гипоксическое повреждение чаще всего связано с окклюзией (закупоркой) артерий. Вначале гипоксия действует на аэробное дыхание клетки — окислительное фосфорилирование в митохондриях. Так как напряжение кислорода в клетке снижается, прекращается окислительное фосфорилирование, а образование АТФ уменьшается или останавливается. Уменьшение содержания АТФ влияет на многие системы клетки. Сердечная мышца, например, прекращает сокращаться через 60 с после окклюзии коронарной артерии, хотя это и не означает смерти кардиомиоцита. Снижение содержания АТФ в клетке и связанное с ним увеличение АМФ вызывают активацию фосфофруктокиназы и фосфорилазы. В результате происходит усиление анаэробного гликолиза, а поддержание энергетических запасов клетки обеспечивается путем образования АТФ из гликогена. АТФ образуется также анаэробно с помощью креатинкиназы из креатинфосфата. Гликолиз сопровождается аккумуляцией молочной кислоты и неорганического фосфата

из-за гидролиза фосфатных эфиров. Все это вызывает снижение внутриклеточного рН. Происходит конденсация ядерного хроматина.

Исчезновение АТФ ведет к острому набуханию (отек) клетки — одному из ранних проявлений ишемического повреждения. Отек клетки связан с нарушением регуляции объема клетки со стороны плазматической мембраны. Клетки млекопитающих обладают высоким внутриклеточным осмотическим коллоидным давлением, на которое влияет концентрация белка, более высокая внутри клеток, а не вне их. Чтобы уравновесить это давление, содержание натрия поддерживается внутри клеток на более низкой концентрации, чем вне клеток. Делается это с помощью энергетически зависимого натриевого насоса, который также поддерживает концентрацию калия внутри клетки значительно более высокой, чем внеклеточная. Нарушение этого активного транспорта ведет к аккумуляции натрия внутри клетки и диффузии калия за ее пределы. Приток жидкости в клетку сопровождается ее набуханием и расширением цистерн эндоплазматической сети. Второй механизм набухания клеток при ишемии — увеличение внутриклеточной осмотической нагрузки, вызванное накоплением катаболитов, таких как неорганические фосфаты, лактат и пуриновые нуклеозиды. Наблюдаются отделение рибосом от мембран шероховатой эндоплазматической сети и диссоциация полисом в моносомы, возможно, из-за разрыва энергетически зависимых связей между мембранами эндоплазматической сети и рибосомами.

Если гипоксия продолжается, развиваются и другие изменения, отражающие повышенную проницаемость клеточной мембраны и ослабление функции митохондрий. На поверхности клеток образуются выпячивания, содержащие только цитозоль, а клетки, имеющие на поверхности микроворсинки, начинают их терять (эпителий проксимальных канальцев почек). В цитоплазме клеток и вне их появляются *миелиновые фигуры*, формирующиеся из вещества цитоплазмы клеток и мембран органелл. Наблюдается набухание митохондрий, связанное с потерей контроля над их объемом. Цистерны эндоплазматической сети остаются расширенными. Клетки выглядят сильно набухшими, с повышенным содержанием воды, натрия и хлорида натрия, но сниженной концентрацией калия. Все описанные изменения обратимы при условии восстановления снабжения кислородом.

Если же ишемия продолжается, то развиваются необратимые изменения, которые морфологически ассоциируются с выраженной вакуолизацией митохондрий и их крист, повреждением плазматических мембран и набуханием лизосом. В матриксе митохондрий появляются крупные хлопьевидные аморфные уплотнения. В миокарде признаки необратимости повреждения наблюдаются через 30—40 мин после начала ишемии. Массив-

ное поступление кальция в клетку сопровождается потерей белков, ферментов и РНК. Клетки могут также терять метаболиты, необходимые для восстановления запасов АТФ. Повреждение лизосомальных мембран приводит к выделению их ферментов в цитоплазму и активации кислых гидролаз. Так как лизосомы содержат РНКазы, ДНКазы, протеазы, фосфатазы, глюкозидазы и катепсины, происходит расщепление компонентов клетки, которое сопровождается разрушением рибонуклеопротеинов, дезоксирибонуклеопротеинов и гликогена, а также различными изменениями в ядре.

Вслед за гибелью клетки ее компоненты прогрессивно разрушаются, происходит выброс ферментов клетки во внеклеточное пространство. Наконец, умершие клетки превращаются в образования, состоящие из фосфолипидов в виде миелиновых фигур. Последние подвергаются фагоцитозу и разрушаются до жирных кислот. Проникновение ферментов сквозь поврежденную клеточную мембрану в сыворотку крови позволяет определять параметры смерти клетки клинически. Сердечная мышца, например, содержит трансаминазы, лактатдегидрогеназу и креатинкиназу. Повышение содержания этих ферментов в сыворотке крови является клиническим критерием инфаркта миокарда (смерть кардиомиоцитов).

Таким образом, основными признаками необратимости повреждения клетки служат необратимые изменения митохондрий, приводящие к потере АТФ, и плазматических мембран. Основным фактором патогенеза необратимого повреждения клетки при гипоксии является разрушение ее мембраны, в основе которого лежит ряд биохимических механизмов.

Во-первых, в некоторых ишемизированных тканях, например печени, необратимые изменения сопровождаются заметным уменьшением содержания фосфолипидов в клеточной мембране, которое происходит под действием кальцийзависимых фосфолипаз. Во-вторых, активация протеаз, связанная с повышением концентрации кальция в цитозоле, ведет к повреждению цитоскелета, выполняющего роль якоря между плазматической мембраной и внутренним содержимым клетки. В результате в процессе набухания клетки происходит отслойка клеточной мембраны от цитоскелета, что делает мембрану более податливой к растяжению и разрыву. В-третьих, при ишемии появляется небольшое количество высокотоксичных свободных радикалов кислорода.

Таким образом, основными причинами гибели клетки при гипоксии являются нарушение окислительного фосфорилирования, приводящее к истощению АТФ и повреждение мембран клетки, а важнейшим медиатором необратимых биохимических и морфологических изменений является кальций.

Повреждение клетки, вызванное свободными радикалами кислорода, чаще всего возникает под воздействием химических

веществ, ионизирующего излучения, кислорода и других газов, при старении клеток, разрушении опухолей макрофагами и в некоторых иных случаях.

Свободные радикалы представляют собой молекулы кислорода, имеющие один непарный электрон на внешней орбите. В таком состоянии радикал исключительно активен и нестабилен и вступает в реакции с неорганическими и органическими соединениями — белками, липидами, углеводами и особенно с ключевыми молекулами в мембранах и нуклеиновых кислотах. Более того, свободные радикалы инициируют аутокаталитические реакции, в ходе которых молекулы, с которыми они реагируют, также превращаются в свободные радикалы, вызывающие цепь разрушений.

Образование свободных радикалов в клетках может быть инициировано ультрафиолетовыми и рентгеновскими лучами, эндогенными окислительными реакциями, связанными с нормальным метаболизмом клетки, а также происходит при ферментном расщеплении некоторых химических веществ и лекарств, поступающих в клетку извне. Непарный электрон может быть связан практически с любым атомом, но в биологических объектах — чаще всего с кислородом, углеродом и азотом. В норме под воздействием цитохромоксидазы кислород превращается в воду. Однако в клетке образуются и токсичные промежуточные соединения кислорода. Наиболее важными среди них являются супероксид, перекись водорода и гипероксильные ионы. Они образуются под влиянием различных окислительных ферментов в цитозоле, митохондриях, лизосомах, пероксисомах и плазматической мембране.

Перекисное окисление липидов мембран. Свободные радикалы в присутствии кислорода могут вызывать перекисное окисление липидов плазматической мембраны и мембран органелл. Липидно-радикальные взаимодействия приводят к образованию перекисей, которые сами по себе являются активными соединениями, инициирующими последующее повреждение других жирных кислот. Таким образом возникает цепь аутокаталитических реакций, приводящая к обширному повреждению клеток.

Окислительное превращение белков. Свободные радикалы вызывают перекисное связывание таких лабильных аминокислот, как метионин, гистидин, цистин и лизин, а также фрагментацию полипептидных цепей. Окислительное превращение усиливает разрушение ключевых ферментов посредством нейтральных протеаз, содержащихся в цитозоле.

Повреждение ДНК. Свободные радикалы вступают в реакцию с тиминном, входящим в состав ДНК, что приводит к гибели клетки или ее злокачественному превращению.

Конечный результат действия свободных радикалов зависит от баланса между их образованием и разрушением.

Токсическое повреждение возникает под действием химических веществ, которые воздействуют на клетки посредством одного из двух механизмов. Во-первых, часть водорастворимых соединений может действовать непосредственно, связываясь с некоторыми молекулами или органеллами. Например, при попадании в организм хлорида ртути происходит связывание сульфгидрильных групп клеточной мембраны, которое приводит к повышению проницаемости последней и торможению АТФаза-зависимого транспорта. В подобных случаях наиболее выраженные изменения наблюдаются в клетках, которые используют, абсорбируют, выделяют или концентрируют эти химические соединения. Поэтому при попадании в организм хлорида ртути в наибольшей степени страдают клетки желудочно-кишечного тракта и почек. Цианид действует непосредственно на ферменты митохондрий. Многие противоопухолевые химиотерапевтические препараты, в том числе антибиотики, также вызывают повреждение клеток благодаря их цитотоксическому действию.

Во-вторых, большинство химических соединений, особенно жирорастворимые токсины, биологически неактивно и вначале превращается в токсичные метаболиты, которые затем действуют на клетки-мишени. Хотя эти метаболиты могут вызывать повреждение мембран и клеток путем прямого ковалентного связывания с мембранными белками и липидами, наиболее важным является образование свободных радикалов кислорода и последующее перекисное окисление липидов.

4. Морфология повреждения и смерти клеток. Обратимые повреждения. В классической морфологии нелетальное повреждение клеток называется дистрофией, или обратимым повреждением клеток. Светооптически различают два вида таких изменений: набухание и жировые изменения.

Набухание развивается тогда, когда клетки не способны поддерживать ионный и жидкостный гомеостаз (рис. 2.2).

Жировые изменения также могут быть признаком обратимого повреждения клетки. Для них характерно появление мелких или крупных липидных включений в цитоплазме. Они встречаются при гипоксидических и различных формах токсических повреждений, главным образом в клетках, участвующих или зависящих от обмена жиров, таких как гепатоциты (рис. 2.3, А и Б) и миокардиоциты (рис. 2.4).

Некроз наряду с апоптозом является одним из двух морфологических выражений смерти клетки и представляет собой спектр морфологических изменений, которые развиваются вслед за смертью клетки в живой ткани. Это результат разрушающего действия ферментов на летально поврежденную клетку. Фактически развиваются два конкурирующих процесса: ферментное переваривание клетки и денатурация белков. Каталитические ферменты выходят из лизосом гибнущей клетки (аутолиз) или из лизосом

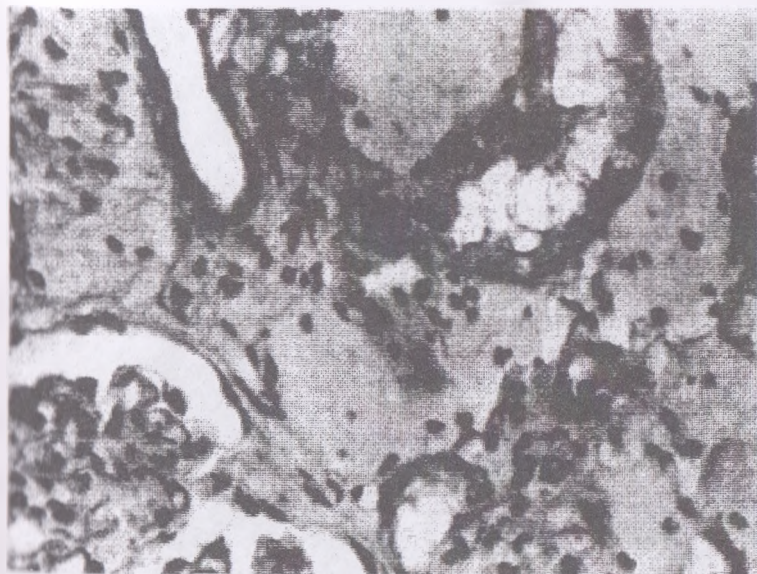


Рис. 2.2. Гидропическая дистрофия эпителия канальцев почек.

лейкоцитов (гетеролиз). В зависимости от того, происходит денатурация белков или ферментное переваривание, развивается одна из двух разновидностей некроза. В первом случае наблюдается коагуляционный некроз, а во втором — колликвационный (растжижающий) некроз.

Требуется несколько часов для развития обоих процессов, и поэтому в случае внезапной смерти, вызванной, например, инфарктом миокарда, соответствующие структурные изменения в пораженных миокардиоцитах просто не успевают развиться. Наиболее ранние гистологические признаки некроза сердечной мышцы появляются через 10—12, в лучшем случае через 8 ч после включения механизмов необратимой гибели ткани (рис. 2.5). Однако утрата ферментов, например лактатдегидрогеназы в зоне поражения, может быть надежно определена с помощью реакции с трифенилтетразолием уже через 4—6 ч. Как макро-, так и микроскопически зона инфаркта элективно окрашивается в темно-красный цвет.

На ранних этапах некротических изменений в ткани может развиваться эозинофилия цитоплазмы погибающих клеток. Это связано с утратой нормальной слабо выраженной базофилии, обеспечиваемой в цитоплазме РНК, а также с повышением оксифильности клеточных белков, подвергающихся все возрастающей денатурации. По мере ферментного пере-

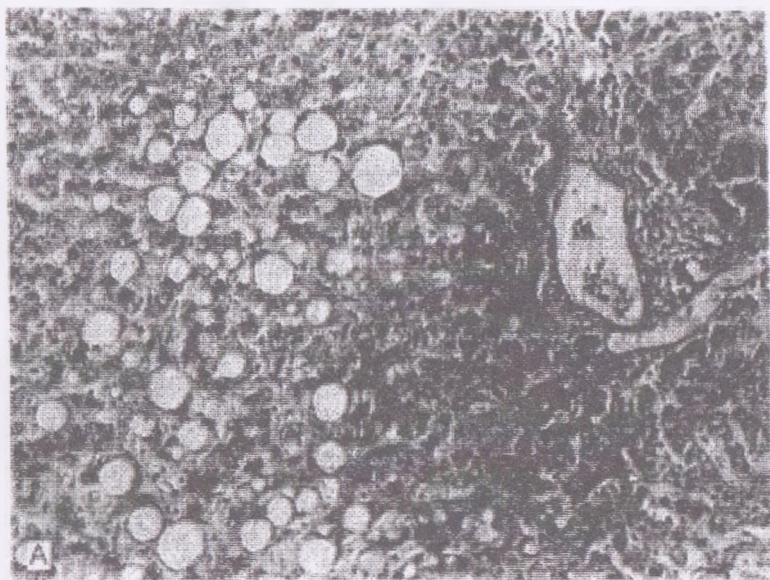


Рис. 2.3, А. Жировая инфильтрация печени (окраска гематоксилином и эозином).

варивания органелл в цитоплазме на их месте появляются вакуоли. Однако все эти процессы могут лишь косвенно говорить о развивающемся некрозе. Да они и не столь постоянны.

Куда более надежными признаками патологической гибели ткани являются изменения ядер клеток. Так, в результате, по-видимому, активности ДНКаз исчезают не только базофилия хроматина, но и контуры, и вообще какие-либо субстраты ядер (рис. 2.6). Это *кариолизис* — наиболее достоверный признак некроза. Другим таким маркерным изменением является *кариоликноз* — сморщивание и гиперхромность ядра, вызванные конденсацией ДНК, третьим признаком служит *кариорексис* — фрагментация или разрыв ядра на глыбки. Скопление последних в некротическом поле называется детритом, или частицами детрита (кашицеобразной массой распада ткани). Массы некротизированных клеток формируют очаг некроза.

Различают пять видов некроза: коагуляционный, колликвационный, гангренозный (гангрена), казеозный и жировой.

Коагуляционный некроз подразумевает сохранение общих контуров очага в течение по крайней мере нескольких дней. Предполагается, что само повреждение или возрастающий впоследствии внутриклеточный ацидоз денатурирует не только

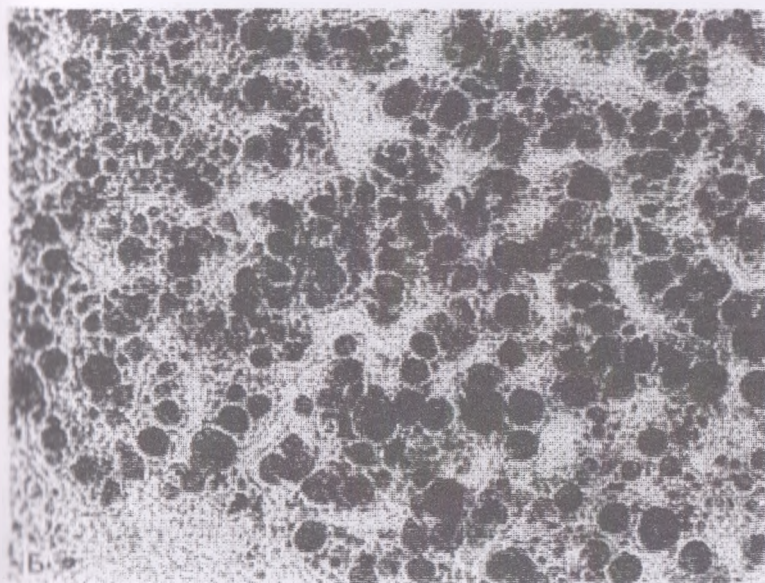


Рис. 2.3, Б. Жировая инфильтрация печени (окраска суданом III).

структурные белки, но и ферменты и тем самым блокирует протеолиз клетки. Коагуляционный некроз характерен для гипоксической гибели ткани во всех органах, кроме головного мозга. Типичный пример — инфаркт миокарда. С течением времени некротизированные миокардиоциты фрагментируются и удаляются с помощью фагоцитов (макрофагов и лейкоцитов) и протеолиза лизосомальными ферментами лейкоцитов.

Колликвационный (влажный) некроз развивается в результате аутолиза или гетеролиза (аутолиз — распад клеток под влиянием разных ферментов). Чаще он встречается в очагах поражения бактериальными инфекционными агентами и обусловлен раздражающим действием лейкоцитарных ферментов в этих очагах. Что касается влажного некроза при гипоксической гибели ткани головного мозга, то причины его развития остаются неясными. Некоторые исследователи объясняют природу такого некроза тем, что ткань мозга богата водой и процессы аутолиза в ней преобладают над коагуляционными изменениями.

Гангрена — некроз черного или очень темного цвета, развивающийся в тканях, прямо или через анатомические каналы соприкасающихся с внешней средой. Помимо конечностей, гангрена возникает в легких, кишечнике, коже щек и других мес-



Рис. 2.4. Жировая дистрофия миокарда (окраска суданом III).

тах. При *сухой гангрене* некроз имеет коагуляционный характер. *Влажная гангрена* развивается при инфицировании погибшей ткани бактериями, обычно анаэробными, например из группы клостридий. Темный цвет гангренозной ткани создается сульфидом железа, образующимся из железа гемоглобина и сероводорода воздуха. Разновидностью сухой или влажной гангрены является *пролежень*. Изредка встречается *газовая гангрена*, при которой пузырьки с сероводородом, произведенным обычно микробом *Clostridium welchii*, находятся внутри некротизированной ткани.

Казеозный (творожистый, сыровидный) некроз как частная разновидность коагуляционного чаще всего появляется в туберкулезных очагах. Макроскопически он действительно напоминает творог или мягкий сыр. Микроскопически для него характерна гранулематозная реакция, представленная туберкулезными бугорками (см. главу 14).

Жировой (ферментный) некроз, или стеатонекроз, представляет собой очаги разрушенной жировой клетчатки замазкообразного вида разной формы и величины. Чаще всего это следствие освобождения активированных липаз поджелудочной железы, действующих прямо в брюшной полости при остром панкреатите. У живых людей большинство некротизированных клеток и их остатков исчезает в результате комбинированного про-



Рис. 2.5. Исчезновение гликогена из мышечных клеток в зоне ишемии миокарда (ШИК-реакция).

цесса ферментного переваривания и фрагментации и последующего фагоцитоза остатков клеток лейкоцитами. Если же клетки и их остатки полностью не разрушаются и не реабсорбируются, они подвергаются кальцификации (дистрофическое обызвествление).

Если некроз считается патологической формой клеточной смерти, возникающей в результате резкого повреждающего воздействия на клетку, то **апоптоз** противопоставляется ему как контролируемый процесс самоуничтожения клетки.

Подробные данные об ультраструктурных нарушениях в клетках при апоптозе и некрозе получены в результате электронно-микроскопических и биохимических исследований. При некрозе на ранних стадиях наблюдается конденсация хроматина, затем происходит набухание клетки с разрушением цитоплазматических структур и последующим лизисом ядра. Морфологическими проявлениями апоптоза являются конденсация ядерного гетерохроматина и сморщивание клетки с сохранением целостности органелл. Клетка распадается на апоптозные тельца, представляющие собой мембранные структуры с заключенными внутри органеллами и частицами ядра, затем апоптозные тельца фагоцитируются и разрушаются при помощи лизом окружающих клетками (схема 2.6).

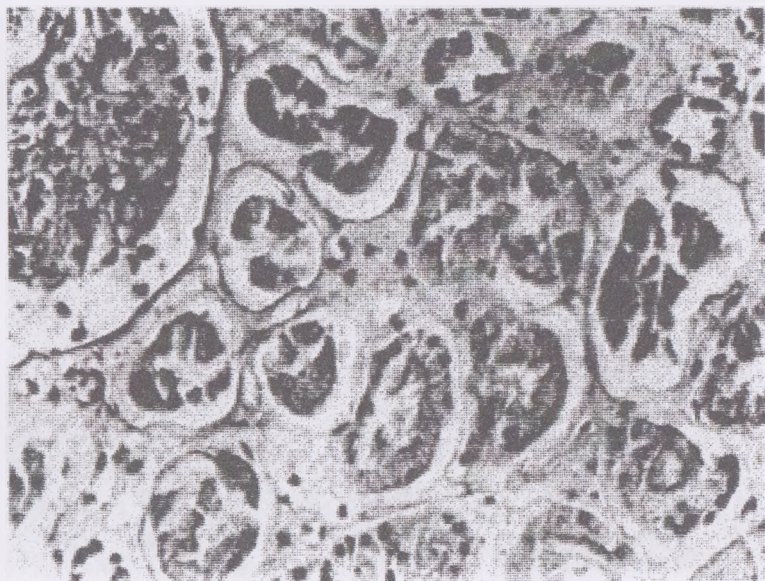
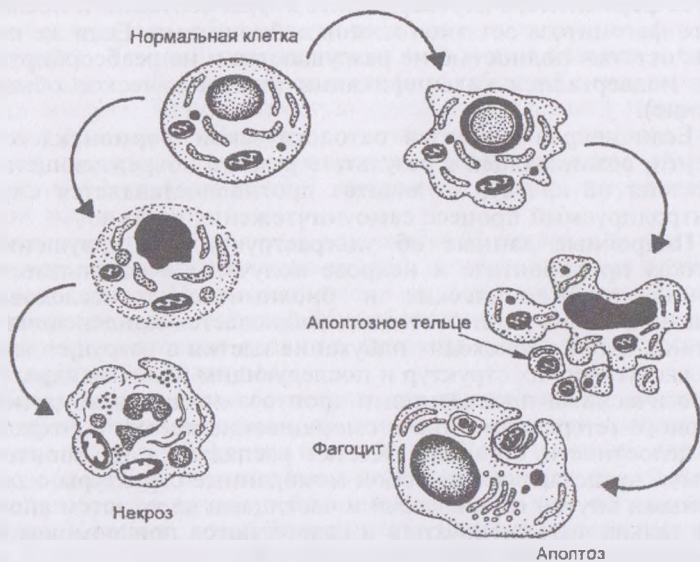


Рис. 2.6. Некроз эпителия канальцев почки (некротический нефроз).

Схема 2.6. Некроз и апоптоз



При некрозе в результате повреждающего воздействия на клетку резко уменьшается синтез макроэргических фосфатов с последующим нарушением проницаемости мембран и их целостности. Внутриклеточные антигены попадают в межклеточное пространство и индуцируют воспалительный ответ.

При апоптозе повреждение ДНК, недостаток факторов роста, воздействие на рецепторы, нарушение метаболизма ведут к активации внутренней программы самоуничтожения. Синхронно с уплотнением хроматина под влиянием эндонуклеаз начинается деградация ДНК до фрагментов в 180—200 пар оснований. Показано, что эндонуклеазы расщепляют двойную цепочку ДНК между нуклеосомами. В результате активации цитоплазматических протеаз происходит разрушение цитоскелета, межклеточных контактов, связывание белков и распад клетки на апоптотные тельца. Быстрое распознавание и фагоцитоз апоптотных телец указывают на наличие на их поверхности специфических рецепторов, облегчающих адгезию и фагоцитоз. Важнейшим свойством апоптоза считается сохранение внутриклеточного содержимого в мембранных структурах, что позволяет осуществить элиминацию клетки без развития воспалительного ответа.

Характерные признаки апоптоза связаны с характером воздействия и типом клеток.

Конденсация хроматина связана с расщеплением ядерной ДНК, которое происходит в участках связей между нуклеосомами и приводит к образованию фрагментов. Такие фрагменты создают характерную для апоптоза картину ядра в отличие от некроза, при котором ядро выглядит пятнистым. Эта интернуклеосомальная фрагментация ДНК развивается с участием кальцийчувствительной эндонуклеазы. Эндонуклеаза постоянно присутствует в некоторых типах клеток, например тимоцитах, в других клетках фермент образуется перед началом апоптоза.

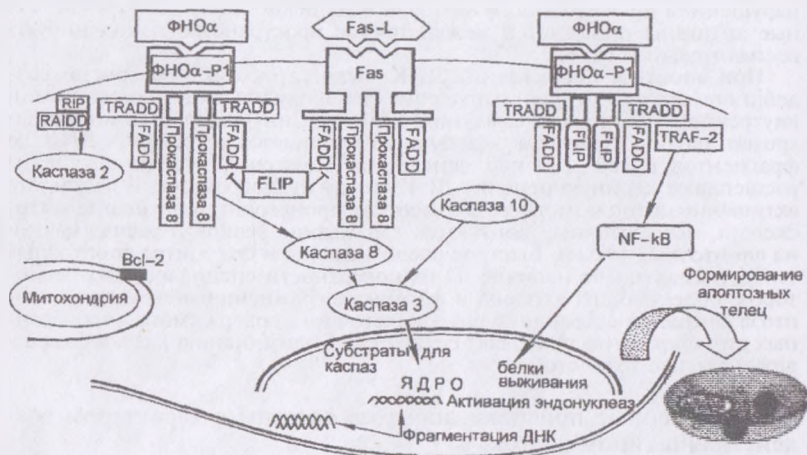
Нарушения объема и размеров клеток связаны с активностью транслугтаминазы. Этот фермент вызывает перекрестное связывание цитоплазматических белков, образующих оболочку под плазматической мембраной.

Фагоцитоз апоптотных телец макрофагами и другими типами клеток обеспечивается рецепторами последних. Одним из таких рецепторов у макрофагов является витронектиновый рецептор $\alpha_5\beta_3$ -интегрин, обеспечивающий фагоцитоз апоптотных нейтрофилов.

Одной из важных особенностей апоптоза является его зависимость от активации генов и синтеза белка. Индукция апоптотспецифических генов обеспечивается за счет специальных стимулов, таких как протеины теплового шока и протоонкогены.

Некоторые гены, участвующие в возникновении и росте злокачественной опухоли (онкогены и супрессорные гены), играют регуляторную роль в индукции апоптоза. Например, онкоген p53 стимулирует апоптоз в норме.

Схема 2.7. Механизмы апоптоза



Обозначения: ФНО α – фактор некроза опухоли α ; Fas – поверхностный рецептор семейства ФНО α ; Fas-L – Fas-лиганд; FADD – Fas-ассоциированный домен смерти; TRADD – ФНО-ассоциированный белок с доменом смерти; RIP – рецептор-взаимодействующий протеин; RAIDD – RIP-ассоциированный белок с доменом смерти; FLIP – белок-ингибитор каспазы; TRAF-2 – ФНО-ассоциированный фактор-2, инициирующий ядерный фактор κ B(NF- κ B); ФНО α -R1 – рецептор для ФНО α .

Механизм запуска апоптоза и внутриклеточной передачи сигнала от рецепторной системы, приводящий к запуску генетической программы самоуничтожения клетки, связан с системой рецепторов ФНО α (ФНО α -R1)/Fas (схема 2.7). Fas является трансмембранным белком, принадлежащим к семейству рецепторов ФНО α . Рецептор к Fas – Fas-L (Fas-ligand), который называется также ФНО β , индуцирует апоптоз клеток при взаимодействии с Fas – Fas-L/ФНО α -R1-ФНО α . Взаимодействие Fas и Fas-L или ФНО α -R1 и ФНО α вызывает образование индуцирующего смерть клетки белкового комплекса – DISC (death inducing signaling complex). При образовании комплекса Fas – Fas-L в процесс вовлекается белок-адаптер: Fas и Fas-ассоциированный домен смерти – FADD (Fas-associated death domain), который связывается с соответствующим доменом смерти цитоплазматической части Fas. Затем FADD взаимодействует с проэнтимной формой фермента каспазы-8, вызывая димеризацию так называемого *эффекторного домена смерти* каспазы-8. В формирование белкового комплекса может быть вовлечен рецепторвзаимодействующий протеин – RIP (receptor-interacting protein). Описаны и другие молекулы, такие как RAIDD (RIP associated ICH/CED-3-homologous protein with death domain) и CRADD (caspase and RIP adapter with death

domain), участвующие в этом сигнальном пути и индуцирующие апоптоз. Взаимодействие ФНО α с ФНО α -R1 вызывает образование DISC, которое включает в себя активацию каспазы-8, RIP и FADD, как и при образовании комплекса Fas — Fas-L. Кроме того, в ассоциации ФНО α с ФНО α -R1 участвует специфический белок — ФНО-ассоциированный домен смерти — TRADD (TNF-associated death domain).

В обеих рецепторных системах в результате формирования DISC активируется каспаза-8, которая в свою очередь активирует каскад других белков этого семейства с передачей сигнала на ядро и индукцией апоптоза. Однако некоторые вирусы и клетки могут содержать специфические белки — FLIPs (FLICE inhibitor proteins) — ингибиторы каспазы-8.

Изучение роли цистеиновых протеаз в осуществлении апоптоза началось с обнаружения специфических генов клеточной гибели на генетической модели — нематоде *Caenorhabditis elegans*. У животных, несущих мутацию в специфических *ced*-генах (от англ. cells death — клеточная смерть), процесс клеточной гибели блокируется на определенных стадиях. Показано, что экспрессия генов *ced-3* и *ced-4* инициирует смерть для всех типов соматических клеток нематоды. Если один из этих генов инактивирован, все клетки, погибающие в норме в течение эмбрионального развития, выживают. Оказалось, что ген *ced-3* кодирует у нематод белок, сходный с белками группы цистеиновых протеаз млекопитающих, к которой принадлежит ИЛ-1 β -конвертирующий фермент — ICE (interleukin-1 β -converting enzyme). Эти исследования позволяют предположить, что основные генетические механизмы регуляции апоптоза сохранены в процессе эволюции и примерно одинаковы для всех животных, от нематод до млекопитающих. Позднее были открыты другие цистеиновые протеазы, и это семейство получило название каспазы (caspases — cysteinyl aspartate-specific proteases). Помимо каспазы 8, в настоящее время предполагается участие в апоптозе каспаз 2, 3, 6, 7, 9, 10. Субстратами для каспаз служат ядерные и цитоплазматические белки, например ДНК-зависимая протеинкиназа и поли(А)ДФ-рибоза)полимераза.

На той же модели *C. elegans* идентифицирован другой ген, участвующий в клеточной смерти, — *ced-9*. Функцией этого гена является защита клетки от возможной смерти. Установлено, что этот ген кодирует белок, аналогичный Bcl-2 млекопитающих (см. главу 7). Ген Bcl-2 (B-cell lymphoma-2) был впервые описан при фолликулярных В-клеточных лимфомах человека, несколько позже была установлена его апоптотная активность в отсутствие факторов роста. В настоящее время, помимо Bcl-2, известны и другие члены этого семейства. Bcl-2, Bcl-X_L, Bcl-w и некоторые другие ингибируют апоптоз, а Bax, Bik, Bad, Bid, Bcl-8, способствуют его индукции. Эти белки в разных сочетаниях служат агонистами и антагонистами друг другу, образуя гомо-

гетеродимеры. Протеины семейства Bcl-2 локализируются на мембранах митохондрий, эндоплазматической сети и ядра. Механизмы действия Bcl-2, вероятно, связаны с регуляцией транспорта Ca^{2+} и взаимодействием с каспазами.

В некоторых тканях Fas-опосредованный апоптоз может быть вызван только при одновременном действии блокатора белкового синтеза циклогексимида. Блокада Fas-опосредованного апоптоза в этих тканях возможна за счет активации NF- κ B (nuclear factor — κ B)-опосредованной транскрипции. Взаимодействие ФНО с ФНО α -R1 вызывает активацию TRAF-2 (TNF associated factor-2), который индуцирует образование активной формы NF- κ B, ответственной за усиление транскрипции анти-апоптозных белков. Помимо семейства Bcl-2, другие онкогены также участвуют в регуляции апоптоза.

Онкоген p53 играет важную роль в управлении клеточным циклом, подавляя его до начала репликации ДНК. При повреждении ДНК повышенный синтез p53 вызывает апоптоз клетки. Однако, по всей вероятности, этот ген не участвует в апоптозе, вызванном другими факторами.

Недостаточно ясно роль онкогена c-myc в регуляции апоптоза. Первоначально было установлено, что c-myc является необходимым фактором для вступления клеток в клеточный цикл. Однако впоследствии оказалось, что в определенных условиях c-myc может индуцировать апоптоз. В настоящее время считается, что c-myc участвует в регуляции как процесса пролиферации, так и апоптоза, взаимодействуя с другими онкогенами, такими как p53 и bcl-2.

Апоптоз ответствен за многочисленные физиологические и патологические процессы, идущие в организме:

- апоптоз опосредует запрограммированное удаление клеток в процессе эмбриогенеза (включая имплантацию, органогенез и инволюцию);
- гормонзависимая инволюция клеток у взрослых, например отторжение клеток эндометрия в процессе менструального цикла, атрезия фолликулов в яичниках во время менопаузы, регрессия лактирующей грудной железы после прекращения кормления ребенка регулируются с помощью апоптоза;
- уничтожение клеток в пролиферирующих клеточных популяциях, таких как эпителий крипт тонкой кишки;
- смерть клеток в опухолях;
- смерть аутореактивных клонов Т-лимфоцитов;
- патологическая атрофия гормонзависимых тканей, например атрофия простаты после кастрации и исчезновение лимфоцитов в тимусе после введения гликопротеидов;
- патологическая атрофия паренхиматозных органов после перекрытия протока, например поджелудочной железы, околоушной слюнной железы, почки;

- смерть клеток, вызванная цитотоксическими Т-клетками, например, при отторжении трансплантата;
- гибель клеток при некоторых вирусных заболеваниях, например при вирусном гепатите, при котором фрагменты клеток при апоптозе известны как тельца Каунсилмена (W.T.Councilman);
- клеточная смерть, вызванная различными слабыми повреждающими воздействиями, которые в больших дозах приводят к гибели клетки (термальные воздействия, радиация, цитотоксические противоопухолевые препараты и, возможно, гипоксия).

5. *Субклеточные изменения при повреждении клеток* (по R.S.Cotran, V.Kumar, T.Collins, 1998).

Гетерофагия и аутофагия. Лизосомы содержат различные гидролитические ферменты, в том числе кислую фосфатазу, глюкуронидазу, сульфатазу, рибонуклеазу, коллагеназу и др. Эти ферменты синтезируются в шероховатой эндоплазматической сети, а затем упаковываются в аппарате Гольджи. На этой стадии их называют первичными лизосомами. Первичные лизосомы сливаются с окруженными мембраной вакуолями, содержащими продукты переваривания, и образуют фаголизосомы. Лизосомы участвуют в утилизации фагоцитированного материала посредством гетерофагии и аутофагии.

Гетерофагия представляет собой феномен, посредством которого материал извне захватывается клеткой с помощью эндоцитоза. Поглощение частиц называется *фагоцитозом*, а растворенных мелких макромолекул — *пиноцитозом*. Гетерофагия характерна для фагоцитирующих клеток, таких как нейтрофилы и макрофаги. В качестве примеров гетерофагоцитоза можно привести поглощение бактерий нейтрофильными лейкоцитами и удаление апоптотных клеток и телец макрофагами. Слияние фагоцитарной вакуоли с лизосомой заканчивается растворением захваченного материала.

При **аутофагии** внутриклеточные органеллы и порции цитозоля вначале отделяются от цитоплазмы в аутофагические вакуоли, образованные из свободных от рибосом мембран шероховатой эндоплазматической сети, которые затем сливаются с первичными лизосомами или элементами комплекса Гольджи, образуя *аутофаголизосому*. Аутофагия — распространенный феномен, направленный на удаление разрушенных органелл поврежденной клетки. Он особенно выражен в клетках, атрофирующихся в результате недостаточного питания или гормональной инволюции.

Ферменты лизосом способны разрушать большинство белков и углеводов, хотя некоторые липиды все равно остаются непереваженными. Лизосомы с непереваженными остатками встречаются в клетках в виде *остаточных телец*. Гранулы пиг-

мента липофусцина представляют собой непереваренный материал, который образовался после внутриклеточного перекисного окисления липидов. Некоторые нерастворимые пигменты, такие как частицы угля, попадающие из атмосферы, или пигмент, вводимый при татуировке, могут находиться в фаголизосомах макрофагов десятилетиями.

В лизосомах накапливаются также вещества, которые клетки не могут адекватно метаболизировать. При болезнях накопления, для которых характерен дефицит ферментов, разрушающих макромолекулы, происходит ненормальное накопление этих веществ в лизосомах клеток всего тела, особенно в нейронах, приводя к развитию тяжелых заболеваний.

Д и с ф у н к ц и я м и т о х о н д р и й играет важную роль при остром повреждении клетки. Различные изменения количества, размеров и формы митохондрий наблюдаются в патологических условиях. Например, при гипертрофии и атрофии наблюдаются увеличение и уменьшение количества митохондрий соответственно. Митохондрии могут быть очень крупными и принимать различную форму (мегамитохондрии), например, при алкогольной болезни печени. При некоторых врожденных метаболических заболеваниях скелетных мышц — митохондриальных миопатиях — дефекты метаболизма митохондрий сочетаются с увеличением их количества, причем митохондрии часто бывают необычно крупными, имеют аномальные кристы и содержат кристаллоиды. Кроме того, некоторые опухоли (слизистых желез, щитовидной и околощитовидной желез, почек), так называемые онкоцитомы, состоят из клеток с множеством вытянутых митохондрий.

А н о м а л и и ц и т о с к е л е т а встречаются при различных заболеваниях. Как уже говорилось, в норме цитоскелет состоит из микротрубочек, тонких актиновых нитей, толстых миозиновых нитей и различных промежуточных филаментов. Аномалии цитоскелета делятся на дефекты функций клетки (локомоторная и движение внутриклеточных органелл) и накопления фибриллярного материала внутри клетки.

Функционирующие миофиламенты и микротрубочки необходимы для различных стадий миграции лейкоцитов и фагоцитоза. Поэтому именно с недостаточностью цитоскелета связаны некоторые дефекты движения лейкоцитов в ответ на повреждающие стимулы или неспособность таких клеток осуществлять адекватный фагоцитоз. Например, дефект полимеризации микротрубочек при синдроме Чедиака—Хигаши (А.М. Chediak, О. Higashi) вызывает замедленное слияние лизосом с фагосомами в лейкоцитах и, таким образом, нарушается фагоцитоз бактерий, а в цитоплазме лейкоцитов появляются крупные аномальные лизосомы. Некоторые лекарства, такие как цитохалазин В, тормозят функцию микрофиламентов и, таким образом, нарушают фагоцитоз. Дефекты в организации микротрубочек

могут тормозить подвижность сперматозоидов, вызывая стерильность у мужчин, а также приводить к неподвижности ресничек дыхательного эпителия, что препятствует очищению дыхательных путей от бактерий и способствует развитию бронхоэктазов.

При некоторых типах повреждений клеток наблюдается накопление промежуточных филаментов. Например, тельца Маллори (F.V.Mallory), или алкогольный гиалин, представляют собой эозинофильные включения в клетках печени, которые характерны для алкогольной болезни. Такие включения состоят главным образом из промежуточных филаментов. Нейрофибрилярные включения в мозге при болезни Альцгеймера (A. Alzheimer) содержат белки и нейрофиламенты и отражают повреждение цитоскелета нейронов.

б. Внутриклеточные скопления. Одним из клеточных проявлений метаболических нарушений является аккумуляция ненормальных количеств различных веществ: 1) воды, липидов, белков и углеводов; 2) аномальных веществ, в том числе экзогенных, таких как ионы, продукты нарушенного метаболизма; 3) пигментов. Все они могут накапливаться транзитно или постоянно и быть безвредными или очень токсичными. Вещества могут быть локализованы в цитоплазме (чаще всего в лизосомах) или в ядре.

Различают три разновидности внутриклеточных скоплений. Во-первых, скопления естественных эндогенных метаболитов, которые образуются в нормальном или ускоренном ритме, а скорость их удаления недостаточна, например при жировых изменениях печени, обусловленных внутриклеточным накоплением триглицеридов (см. рис. 2.3).

Во-вторых, нормальное или ненормальное накопление эндогенных веществ, которые не могут метаболизироваться. Они откладываются внутри клетки в виде аморфных или филаментозных скоплений. Важной причиной этого является генетический дефект фермента. В результате некоторые продукты метаболизма не могут быть использованы клеткой и развиваются болезни накопления.

В-третьих, аккумуляция аномальных экзогенных веществ, которые клетка не может ни разрушить с помощью ферментов, ни транспортировать в другое место. Примерами такого типа повреждений клеток служат отложения частиц угля, кремнезема, а также вирусные включения.

Л и п и д ы. Все классы липидов могут накапливаться в клетках: триглицериды, эфиры холестерина и фосфолипиды. Фосфолипиды также входят в состав миелиновых фигур, обнаруживаемых в некротизированных клетках. Аномальные комплексы липидов и углеводов аккумулируются при некоторых генетических болезнях накопления, таких как мукополисахаридозы и болезнь Гоше (Ph.Ch.E.Gaucher).

Стеатоз — накопление триглицеридов в паренхиматозных клетках. Чаще всего такие жировые изменения встречаются в печени, которая является главным органом, участвующим в метаболизме жиров, а также в сердце, мышцах и почках. Стеатоз вызывают токсины, сахарный диабет, тучность и другие причины. Одной из наиболее частых причин стеатоза печени является прием алкоголя.

Липиды транспортируются в печень из жировой ткани в виде свободных жирных кислот или из пищи в виде хиломикрон или свободных жирных кислот. Свободные жирные кислоты попадают в печеночные клетки и превращаются в триглицериды. Некоторые из них превращаются в холестерин и инкорпорируются в фосфолипиды или окисляются в митохондриях в кетоновые тела. Некоторые жирные кислоты синтезируются непосредственно в печени из ацетата. Прежде чем покинуть печень, внутриклеточные триглицериды соединяются с молекулами апопротеина (липидный акцепторный белок), образуя липопротеины.

Накопление триглицеридов в печени происходит в результате дефектов в процессе превращения жирных кислот в липопротеин. Возникновение ряда таких дефектов вызывает алкоголь, повреждающий функции митохондрий и микросом. CCl_4 снижает синтез липидного акцепторного белка. Гипоксия тормозит окисление жирных кислот. Голодание увеличивает мобилизацию жировой ткани и ускоряет синтез триглицеридов.

Значение стеатоза зависит от причины и выраженности накопления липидов. Слабо выраженное накопление липидов не влияет на функцию клеток, а выраженная аккумуляция липидов может нарушать функцию клетки и необратимо повреждать внутриклеточные процессы.

Холестерин и его эфиры. Большинство клеток использует холестерин для синтеза клеточных мембран. Однако при некоторых патологических процессах может происходить накопление холестерина в клетках.

При атеросклерозе холестерин и его эфиры находят в атеросклеротических бляшках, гладкомышечных клетках и макрофагах в интиме аорты и крупных артерий. Некоторые из этих клеток разрываются, выделяя липиды во внеклеточное пространство. Внеклеточный холестерин может кристаллизоваться, приобретая форму длинных игл.

При врожденных гиперлипидемических состояниях скопления пенистых клеток, содержащих холестерин, обнаруживаются в субэпидермальной соединительной ткани кожи и в сухожилиях. Они образуют опухолеподобные скопления (ксантомы).

Пенистые макрофаги часто встречаются в местах повреждения клеток в очагах воспаления. Они образуются вследствие фагоцитоза холестерина из мембран разрушенных клеток.

Б е л к и. Избыток белка является причиной морфологически выявляемых скоплений вещества в клетках, которые выглядят как округлые эозинофильные капли, вакуоли или массы.

При почечных заболеваниях, связанных с потерей белка с мочой (протеинурия), белки проходят через гломерулярный фильтр в проксимальные канальцы, откуда белок реабсорбируется эпителиальными клетками с помощью пиноцитоза. Пиноцитозные пузырьки сливаются с лизосомами, формируя фаголизосомы, которые образуют капли в цитоплазме эпителиальных клеток проксимальных канальцев.

Эндоплазматическая сеть плазматических клеток участвует в активном синтезе иммуноглобулинов и может выглядеть растянутой и заполненной крупными гомогенными эозинофильными включениями, которые называют тельцами Русселя (W. Russell).

Г л и к о г е н. Внутриклеточные скопления гликогена встречаются при нарушениях метаболизма глюкозы или гликогена. Например, при сахарном диабете гликоген обнаруживается в эпителиальных клетках дистального отдела извитых канальцев почек и иногда в нисходящей части петли Генле, а также в клетках печени, В-клетках островкового аппарата и кардиомиоцитах. Гликоген также накапливается в клетках при гликогенозах (болезнях накопления).

П и г м е н т ы — окрашенные вещества; одни из них встречаются в клетках в норме, а другие накапливаются при определенных патологических состояниях. Пигменты могут быть экзогенными и эндогенными. Самым распространенным *экзогенным пигментом* является уголь. Попадая в легкие, он захватывается альвеолярными макрофагами и по лимфатическим каналам проникает в регионарные лимфатические узлы. При татуировках пигмент фагоцитируется макрофагами дермы, в которых и остается.

К *эндогенным пигментам* относятся липофусцин, меланин и некоторые производные гемоглобина.

Липофусцин — нерастворимый пигмент, известный также как липохром, или пигмент старения. Липофусцин состоит из полимеров липидов и фосфолипидов, связанных с белком. Полагают, что это продукт перекисного окисления полиненасыщенных липидов субклеточных мембран. Его находят в клетках, подвергающихся медленным, регрессивным изменениям, чаще всего в печени и миокарде старых людей или у больных с тяжелыми нарушениями питания или раковым истощением. Обычно происходит уплотнение органа и уменьшение его размеров (бурая атрофия).

Меланин образуется в меланоцитах тогда, когда тирозиназа катализирует окисление тирозина в дегидроксифенилаланин.

Гемосидерин — пигмент гемоглобина, аккумулирующий железо в клетках. В норме железо доставляется с помощью транспортных белков трансферринов. В клетках железо накапливает-

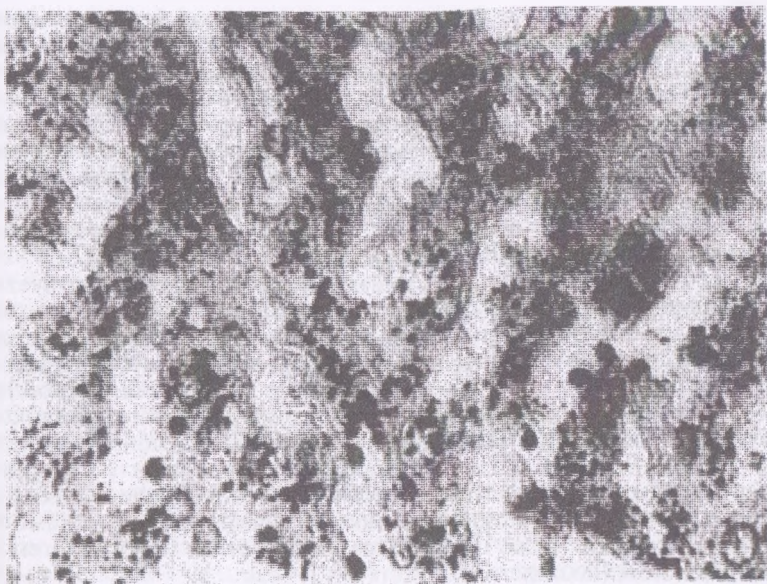


Рис. 2.7. Гемосидероз печени. Реакция Перлса.

ся, связываясь с белком апоферритином и образуя мицеллы ферритина. Ферритин встречается во многих типах клеток в норме. Когда имеется общий или местный избыток железа, ферритин образует гранулы гемосидерина. Таким образом, гемосидерин представляет собой агрегаты мицелл ферритина. В норме малые количества гемосидерина встречаются в мононуклеарных фагоцитах костного мозга, селезенки и печени — органах, участвующих в разрушении эритроцитов.

Местное накопление железа и гемосидерина бывает при обширных или множестве мелких кровоизлияний. Лучшим примером местного гемосидероза является обычный синяк.

При системном накоплении железа гемосидерин откладывается во многих органах и тканях (гемосидероз), обычно при повышенном всасывании железа из пищи, нарушенной утилизации железа, гемолитических анемиях и переливаниях крови (рис. 2.7).

В большинстве случаев системного гемосидероза пигмент не повреждает паренхиматозные клетки и не вызывает нарушений функций органа. Более выраженное накопление железа, например, при гемохроматозе, сопровождается повреждением печени и поджелудочной железы, развитием фиброза печени, сердечной недостаточности и сахарного диабета.

Билирубин — нормальный пигмент желчи. Он образуется из гемоглобина, но не содержит железа. Билирубин выявляется морфологически в клетках и тканях только при желтухе. Хотя пигмент попадает во все органы, ткани и жидкости тела, его накопление происходит лишь в печени и почках. В печени, особенно при заболеваниях, сопровождающихся нарушением оттока желчи, билирубин встречается в синусоидах, купферовских клетках и гепатоцитах. Скопления билирубина могут вызывать некроз гепатоцитов. Билирубин накапливается также в эпителиальных клетках канальцев почек при различных формах желтухи.

7. Патологическое обызвествление. При патологическом обызвествлении происходит аномальное выпадение солей кальция одновременно с малыми количествами железа, магния и других минеральных солей. Различают две формы патологического обызвествления: дистрофическое и метастатическое.

При **дистрофическом обызвествлении** соли кальция откладываются в участках некроза. Кальцификация происходит в атеросклерозе при выраженном атеросклерозе, который сопровождается повреждением интимы аорты и крупных артерий. При старении и ревматических болезнях соли кальция откладываются в клапанах сердца.

При дистрофическом обызвествлении образуются кристаллические минералы, состоящие из фосфата кальция, в виде апатита, похожего на гидроксиапатит костей. Процесс дистрофического обызвествления складывается из двух фаз: инициации (нуклеации) и распространения — и развивается как в клетках, так и внеклеточно. Вне клеток фаза инициации проходит в окруженных мембраной пузырьках около 200 нм в диаметре. Полагают, что кальцит концентрируется в этих пузырьках благодаря его сродству с кислыми фосфолипидами, а фосфаты аккумулируются, видимо, в результате действия фосфатаз, связанных с мембраной. Инициация внутриклеточного обызвествления происходит в митохондриях умерших или умирающих клеток, которые накапливают кальций.

В фазе распространения происходит образование кристаллов, которое зависит от концентрации кальция и фосфора во внеклеточных пространствах, а также от наличия минеральных ингибиторов, коллагена и других белков. Кроме того, остеоопонтин, кислый, связанный с кальцием фосфопротеин с высоким сродством к гидроксиапатиту, участвует в минерализации костей и, видимо, в дистрофическом обызвествлении, по крайней мере артерий и почки. А коллаген ускоряет образование кристаллов.

Хотя дистрофическое обызвествление может быть просто признаком повреждения клеток, оно может вызывать и нарушение функций органов, например, при обызвествлении клапанов сердца и атеросклерозе.

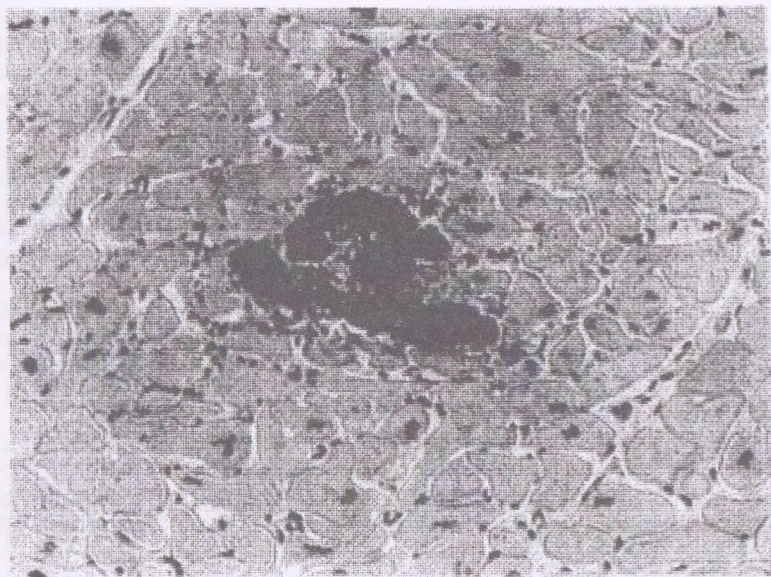


Рис. 2.8. Известковые метастазы в миокарде.

Метастатическое обызвествление происходит в нормальных тканях при гиперкальциемии. Гиперкальциемия усиливает дистрофическое обызвествление. Причиной гиперкальциемии являются гиперпаратиреозидизм, интоксикация витамином D, системный саркоидоз, гипертиреозидизм, идиопатическая гиперкальциемия, болезнь Аддисона (адренокортикальная недостаточность), усиленное разрушение костей, связанное с диссеминированной костной опухолью (множественная миелома и метастатический рак), лейкоз, сниженное образование кости при иммобилизации. Гиперкальциемия в некоторых случаях развивается также при выраженной почечной недостаточности с задержкой фосфора, приводящей к вторичному гиперпаратиреозидизму.

Метастатическое обызвествление может распространяться по всему телу, но обычно поражает интерстициальные ткани кровеносных сосудов, почек, легких и слизистой оболочки желудка (рис. 2.8). Во всех этих участках морфологически соли кальция напоминают таковые при дистрофическом обызвествлении. Таким образом, они могут быть представлены как некристаллическими аморфными депозитами, так и гидроксипатитовыми кристаллами. Метастатическое обызвествление обычно начинается в митохондриях, за исключением почечных канальцев, где оно развивается в базальных мембранах, возможно,

в связи с внеклеточными пузырьками, отпочковывающимися от эпителиальных клеток.

Чаще всего минеральные соли не вызывают дисфункции органов клинически, однако массивное обызвествление, например, тканей легкого, вызывает выраженную дыхательную недостаточность. Массивные депозиты в почках (нефрокальциноз) могут привести к их повреждению.

8. Гиалиновые изменения. Термин «гиалин» чаще используется как описательная гистологическая характеристика, чем специфический маркер клеточного повреждения. Обычно это повреждение клеток и внеклеточного вещества, которое дает гомогенное розовое окрашивание при использовании гематоксилина и эозина. В качестве примера внутриклеточных гиалиновых депозитов можно привести накопления белка, описанные ранее (капли при реабсорбции в канальцах почки, тельца Русселя и алкогольный гиалин Маллори).

Внеклеточный гиалин труднее поддается анализу. Например, может гиалинизироваться соединительная ткань в старых рубцах. При длительной гипертензии и сахарном диабете стенки артерий, особенно почеч, становятся гиалинизированными благодаря проникновению белков сквозь стенки сосудов и их отложению в базальной мембране.

Таким образом, хотя термин «гиалин» используется достаточно часто, важно учитывать механизмы, вызывающие эти изменения при различных патологических состояниях.

2.4. Старение клеток

Несмотря на универсальность, процессу старения трудно дать четкое определение. С возрастом происходят физиологические и структурные изменения почти во всех системах органов. При старении имеют большое значение генетические и социальные факторы, характер питания, а также связанные с возрастом болезни, такие как атеросклероз, диабет, остеоартрит. Кроме того, повреждения клеток, связанные с возрастом, также являются важным компонентом старения организма.

С возрастом прогрессивно страдает ряд функций клеток: снижаются окислительное фосфорилирование в митохондриях, синтез ферментов и рецепторов клеток; стареющие клетки обладают сниженной способностью к поглощению питательных веществ и восстановлению хромосомных повреждений. Морфологические изменения в стареющих клетках включают неправильные и долчатые ядра, полиморфные вакуолизованные митохондрии, уменьшение эндоплазматической сети и деформацию комплекса Гольджи. Одновременно происходит накопление пигмента липофусцина.

Старение клеток является многофакторным процессом. Он включает эндогенные молекулярные программы клеточного

старения, а также экзогенные влияния, приводящие к прогрессирующему вторжению в процессы выживаемости клеток.

Феномен клеточного старения интенсивно изучается в опытах *in vitro*. Показано, что в стареющих клетках происходит активация специфических для старения генов, повреждаются гены — регуляторы роста, стимулируются ингибиторы роста, а также включаются и другие генетические механизмы.

Полагают, что генные дефекты могут быть связаны с теломерным укорочением хромосом. Теломеры играют важную роль в стабилизации концевых участков хромосом и прикреплении их к ядерному матриксу. Теломеры уменьшаются в длине в последних пассажах культуры клеток и в культуре клеток людей старческого возраста. Обнаружена связь между длиной теломера и активностью теломеразы.

Приобретенные повреждения клеток при старении возникают под действием свободных радикалов. Причинами этих повреждений может быть воздействие ионизирующей радиации или прогрессирующее снижение антиоксидантных механизмов защиты, например витамина Е, пероксидазы глутатиона. Накопление липофусцина сопровождается повреждением клетки свободными радикалами, однако сам по себе пигмент не токсичен для клетки. Кроме того, перекисное окисление липидов и свободные радикалы вызывают повреждение нуклеиновых кислот как в ядре, так и в митохондриях. Мутации и уничтожение митохондриальной ДНК с возрастом становятся просто драматическими. Свободные радикалы кислорода катализируют также образование модификаций белков, включая ферменты, делая их чувствительными к повреждающему действию нейтральных и щелочных протеаз, содержащихся в цитозоле, что ведет к дальнейшему нарушению функций клетки.

Посттрансляционные изменения внутри- и внеклеточных белков также возникают с возрастом. Одной из разновидностей таких изменений является неферментное гликирование клеточных продуктов, способных к перекрестному связыванию с белками. Количество таких продуктов увеличивается с возрастом, и они играют важную роль в патогенезе микроциркуляторных нарушений при сахарном диабете. Связанное с возрастом гликирование белков хрусталика лежит в основе старческой катаракты.

Наконец, имеются данные о нарушении образования стрессорных белков *in vitro* у экспериментальных животных при старении. Образование стрессорных белков — важнейший механизм защиты от различных стрессов.

Таким образом, различные формы повреждения клеток: обратимые и необратимые формы острого повреждения, регулируемый тип клеточной смерти, представленный апоптозом, патологические изменения органелл, различные виды внутриклеточных скоплений, включая пигментации, лежат в основе повреждения органов при различных заболеваниях.

НАРУШЕНИЯ РАВНОВЕСИЯ ЖИДКИХ СРЕД ОРГАНИЗМА И РАССТРОЙСТВА КРОВООБРАЩЕНИЯ

Жидкая среда организма человека состоит из двух составляющих частей: внутри- и внеклеточной жидкости. Большинство клеток находится во внеклеточной жидкой среде, из которой они получают кислород, питательные вещества, микроэлементы и гормоны, регулирующие их активность. Сами эти клетки в то же время выделяют в жидкую среду продукты своего метаболизма. Внеклеточная жидкость подразделяется на интрисосудистую (кровь, лимфа) и интерстициальную, т.е. находящуюся в межклеточной ткани (строме). В этой главе мы рассмотрим нарушения равновесия и циркуляторные расстройства в жидких системах. Многие сведения, содержащиеся в разделах 3.1, 3.2 и 3.3, освещаются более подробно в программе патофизиологии, а также в какой-то степени в курсах биохимии и анестезиологии. Вместе с тем патологоанатом нередко сталкивается с проблемами патологии водно-электролитного обмена в своей прозекторской деятельности. Ему приходится обсуждать эти проблемы у секционного стола в дискуссиях с клиницистами.

3.1. Нарушения водно-электролитного баланса

У нормального взрослого мужчины вода составляет около 60 % массы тела, а у женщины — около 40 %. Если масса тела мужчины составляет в среднем 70 кг, то примерно на 42 л воды в его теле приходится 30 л внутриклеточной и 12 л внеклеточной жидкости, причем последняя включает около 3 л воды в объеме крови и 9 л — во внесосудистых тканях. В указанных 42 л в довольно постоянном соотношении находятся натрий (около 2520 ммоль) и калий (3348 ммоль). Объемы внутри- и внеклеточной жидкостей зависят от осмолярности каждой из них, а также от онкотического (коллоидно-осмотического) давления, влияющего на пассивный переход жидкости из внутри- во внеклеточное состояние и наоборот.

Осмотическое давление в растворе (в частности, в плазме крови) создается веществами (солями и белками плазмы), растворенными в нем, при соприкосновении с еще более сильным раствором (внесосудистая жидкость) через полупроницаемую мембрану (стенка капилляров). В плазме крови величина этого давления составляет примерно 7,6 атмосфер. В основном эта величина

обеспечивается хлоридом натрия. *Осмолярность* определяется количеством (ммоль) вещества, растворенного в 1 л воды, и количеством недиссоциированных субстанций — глюкозы, мочевины и др. В одном моле (1 М) содержится $6,002 \cdot 10^{23}$ молекул данного вещества. Осмолярность плазмы крови колеблется в пределах 285—295 ммоль/л.

Онкотическое давление оказывают белки, главным образом альбумины, действуя через клеточные мембраны. Белки, являясь коллоидами, связывают воду и задерживают ее, не позволяя выходить из кровеносного русла. Поэтому указанное давление часто называют коллоидно-осмотическим. Из общей величины осмотического давления, упомянутой выше, на него приходится около 0,02 атм. Территория действия этого давления меньше, чем у осмотического давления. Оно имеет значение при обмене на уровне капилляров, в которых катионы и анионы обеспечивают осмотическое давление.

Поскольку обмен воды в различных частях организма пассивен, распределение натрия и калия во внутри- и внеклеточной жидкости зависит от транспортной активности, обусловленной АТФазой клеточных мембран. Концентрация электролитов определяется как их количеством, так и количеством жидкого растворителя. Например, снижение концентрации натрия бывает не только при малом его количестве, но и при возрастании объема плазмы крови.

1. *Наружное водно-натриевое равновесие.* Общее количество воды в организме относительно постоянно и уравновешено потреблением и выведением. Потребность в воде контролируется механизмом жажды. При выведении воды осмотическое давление внеклеточной жидкости (плазменной и интерстициальной) возрастает, стимулируя осморепторы в гипоталамусе. Эти рецепторы контролируют в узких пределах осмотическое давление в плазме крови (по R.N.M. MacSween, K. Whaley, 1994). Выведение воды с мочой регулируется аргинин-вазопрессином (антидиуретический гормон). Гормон вырабатывается нейронами гипоталамуса и накапливается в нейрогипофизе, откуда и поступает в кровь. Это вещество воздействует на собирательные трубки почки, повышая реабсорбцию (обратное поступление из первичной мочи в кровь воды и растворенных в ней веществ). Падение осмотического давления крови приводит к торможению секреции аргинин-вазопрессина и уменьшает реабсорбцию воды. Выведение натрия контролируется следующими системами: уровнем клубочковой фильтрации (уровень фильтрации крови в первичную мочу через стенку капилляров почечных клубочков), ренин-ангиотензин-альдостероновой системой, адренергическим нервным аппаратом и предсердными натрийуретическими пептидами.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система. Ренин — протеолитический фермент, продуцируемый миоэпителиальными

клетками юкстагломерулярного аппарата почек, представляющего собой комплекс клеток в области входа в клубочек приносящей и выхода из него выносящей артериол (см. главу 18). Ренин секретируется в ответ на падение перфузионного давления в приносящих артериолах, снижение концентрации Na^+ в дистальных канальцах или стимуляцию симпатической нервной системы. В состав юкстагломерулярного аппарата входит также плотное пятно (*macula densa*). Оно представляет собой скопление специализированных канальцевых эпителиоцитов, выстилающих дистальную часть извитых канальцев, прилегающую к артериолам клубочка. Это — чувствительное звено аппарата, контролирующее освобождение ренина в ответ на изменение концентрации Na^+ во внутриканальцевой моче. Ренинсодержащие миоэпителиальные клетки можно выявить с помощью антисыворотки к ренину и ПАП-реакции на гистологических срезах почки.

Ренин расщепляет ангиотензиноген (один из плазменных и тканевых глобулинов), отделяя от него ангиотензин I. С помощью ангиотензинпревращающего фермента этот отщепленный белок, циркулируя в кровотоке, превращается в октапептид ангиотензин II. Последний через рецепторы клеток коры надпочечников стимулирует секрецию гормона альдостерона. Ангиотензин II обладает сильным прессорным действием (повышает давление крови), осуществляя сужение периферических сосудов и воздействуя на рецепторы средней (гладкомышечной) оболочки сосудов. Ангиотензин II разрушается аминокотидазами.

Альдостерон стимулирует реабсорбцию путем накопления воды в дистальных канальцах почки. А поскольку реабсорбция способствует увеличению объема крови, при этом может усиливаться прессорный эффект. Возрастание секреции альдостерона в ответ на повышение содержания ренина заканчивается вторичным альдостеронизмом, который следует отличать от первичного, когда избыток альдостерона обусловлен аденомой надпочечника.

Предсердный натрийуретический пептид (ПНП, атриопептин, см. главу 11). Расширение (дилатация) предсердий из-за увеличения в них объема крови, что бывает при разной патологии, сопровождается освобождением предсердного натрийуретического пептида из миоцитов предсердия. Этот белок связывается с рецепторами гладкомышечных клеток средней оболочки сосудов, рецепторами почечных канальцев, клеток коры надпочечников, головного мозга. В свою очередь рецепторы связаны с циклическим нуклеотидом — гуанозин 3,5-монофосфатом (ГМФ, часть ДНК) в качестве информационной системы. Через эту систему осуществляются вазодилатация, натрийурез (выведение ионов натрия с мочой) и диурез (выведение мочи), торможение секреции альдостерона и подавление освобождения

аргинин-вазопрессина и ренина. Высокие уровни предсердного натрийуретического пептида бывают при беременности, хронической почечной недостаточности, сердечной слабости и артериальной гипертензии.

Нарушение водного и натриевого гомеостаза. Поскольку в норме внутри- и внеклеточные жидкие среды находятся в состоянии осмотического равновесия, изменения количества воды в организме распространяются очень быстро через составные части тканевой жидкости. Однако у больных, которые теряют изотоническую жидкость (ее осмотическое давление равно таковому в плазме крови), важнейшие изменения происходят во внеклеточной жидкой среде, поскольку перенос жидкости из нее во внутриклеточную среду минимален или отсутствует. Таким образом, потеря изотонической жидкости — более серьезная проблема, чем потеря воды, и она требует срочного вмешательства.

Главные причины водно-натриевого истощения или, напротив, избытка этих важных частей обмена представлены в табл. 3.1. Хотя некоторые из состояний, указанных в таблице, могут быть связаны с низкой концентрацией натрия в плазме крови, все же это отмечается не всегда. У ряда лиц с острой потерей изотонической жидкости концентрация плазменного натрия нормальна даже при тяжелой гиповолемии (уменьшении объема крови) или шоке. У больных с задержкой воды и натрия эта концентрация также может оказаться нормальной, но бывает и повышенной, и пониженной.

2. Внутреннее водно-натриевое равновесие. Эндотелий капилляров функционирует как полупроницаемая мембрана, обеспечивая высокую проницаемость для воды и почти всех веществ, растворенных в плазме, за исключением белков. Прохождение воды через стенки мелких кровеносных сосудов определяется взаимодействием гидростатического и онкотического давления. В норме, как известно, жидкость изгоняется из артериального конца микроциркуляторного русла с помощью гидростатического давления (сила тяжести крови, действующая на единицу площади сосуда) и снова засасывается в венозный конец с помощью онкотического (коллоидно-осмотического) давления (по R.N.M. MacSween, K. Whaley, 1994). Повышение гидростатического давления или падение плазменного онкотического давления приводит к более интенсивному вытеснению жидкости в интерстициальное пространство. Из этого пространства жидкость постоянно удаляется через лимфатические сосуды, но если они не справляются с объемом поступающей жидкости, то возникает *отек*. Таким образом, отек может быть вызван возрастанием гидростатического давления, снижением плазменного онкотического давления, нарушением лимфооттока. К этому нужно добавить также задержку натрия и воды.

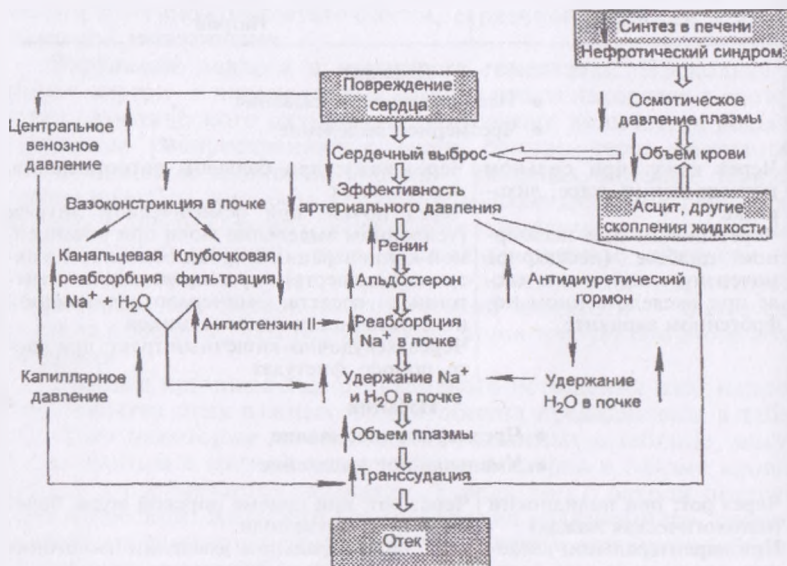
Т а б л и ц а 3.1. Важнейшие причины дефицита и избытка воды и натрия в организме

Вода	Натрий
Дефицит	
<ul style="list-style-type: none"> ● Недостаточное всасывание ● Чрезмерное выделение 	
<p>Через кожу: при сильном потоотделении, жаре, лихорадке</p> <p>Через почки: при несахарном диабете (несахарном мочеиспускании), в том числе при наследственном нефрогенном варианте</p>	<p>Через кожу: при большом потоотделении, жаре, ожогах</p> <p>Через почки: при осмотическом диурезе (усиленном выделении мочи при повышенной концентрации в крови осмотически активных веществ), при применении мочегонных средств, минералокортикоидной недостаточности надпочечников</p> <p>Через желудочно-кишечный тракт: при рвоте, поносе, фистулах</p>
Избыток	
<ul style="list-style-type: none"> ● Чрезмерное всасывание ● Уменьшенное выделение 	
<p>Через рот: при полидипсии (патологическая жажда)</p> <p>При парентеральном введении гипотонических растворов</p> <p>Через почки: при избыточной продукции аргининапрессина (гормон гиповофии)</p>	<p>Через рот: при приеме морской воды, большого количества соли</p> <p>При парентеральном введении гипотонических растворов, содержащих натрий</p> <p>Через почки: при острой почечной недостаточности, вторичном альдостеронизме (гиперсекреция альдостерона, стероидного гормона надпочечников, вызванная физическим перенапряжением, уменьшенным кровоснабжением почек, но не связанная с поражением самой коры надпочечников)</p>

Возрастание гидростатического давления может иметь местный и общий характер. Местное повышение обычно связано с ослаблением венозного оттока и венозным застоем в одном органе или его части. Чаще всего это связано с резким снижением работы сердца, например с острой левожелудочковой недостаточностью, приводящей к острому венозному застою в малом круге кровообращения и к отеку легких. Общее возрастание гидростатического давления тоже может быть обусловлено венозным застоем, но уже более распространенным, в венозной системе большого круга кровообращения. Такой застой приводит к накоплению отечной жидкости в серозных полостях.

Уменьшение плазменного онкотического давления. Генерализованный отек, который становится клинически заметным лишь при задержке и накоплении в тканях не менее 5 л жидкости, сопровождается, кроме задержки натрия, еще и гипопроteinемией. Онкотическое давление в плазме обеспечивается белка-

Схема 3.1. Механизмы отека



ми, главным образом альбумином. Когда уровень альбумина падает ниже 25 г/л вследствие избыточной потери или недостаточного синтеза, онкотическое давление снижается и возникает отек. Большая потеря альбумина и общий отек встречаются при нефротическом синдроме (см. главу 18), а снижение синтеза этого белка — при циррозе печени (см. главу 17), голодании. Во всех этих случаях перемещение жидкости из плазмы в интерстициальную ткань приводит к уменьшению объема плазмы.

Снижение объема дренажа лимфы сопровождается отеком, который называется *лимфедемой* и возникает при пережатии лимфатических сосудов опухолью, воспалительным инфильтратом или рубцеванием. Выраженную лимфедему нижних конечностей, а иногда и наружных гениталий называют *слоновостью*.

Задержка солей может стать причиной отека при острой почечной недостаточности различного генеза. Задержка солей и воды влечет за собой расширение объема внутрисосудистой жидкости, а затем повышение гидростатического давления и отек (схема 3.1).

Жидкость, накапливающаяся в тканях или полостях при отеке, называется *транссудатом*. Последний следует отличать от жидкого экссудата, имеющего тоже плазмменное происхождение, но появляющегося при воспалении (см. главу 4). Транссу-

лит обычно прозрачен из-за отсутствия в нем клеток и наличия менее 2 % белка, он не имеет цвета, а ткани, омываемые им, сохраняют блеск. Экссудат, напротив, мутный (из-за клеток и белка), часто имеет цветовой оттенок, а ткани, омываемые им, обычно тусклые.

Выраженный отек хорошо заметен макроскопически. Существует несколько его форм: *анасарка* — распространенный отек подкожных тканей и кожи, *гидроторакс* и *гидроперикард* — скопления трансудата в полости плевры и в сердечной сорочке, *асцит* — отек брюшной полости. Из внутренних органов отеку чаще всего подвергаются легкие и головной мозг. В легких он бывает сильнее выражен в нижних долях, которые становятся тяжелыми и тестоватыми на ощупь. С поверхности их разреза стекает много прозрачной пенистой жидкости, т.е. трансудата с пузырьками воздуха. При отеке головного мозга ткань его по-прежнему влажная. На разрезе желудочки растянуты светлой, прозрачной жидкостью (ликвор и трансудат). При сочетании отека с набуханием ткани мозга его извилины могут быть уплощены, а борозды сглажены, особенно в теменной области. Из-за повышения внутримозгового и внутричерепного давления на менистилах мозжечка и стволовой части видны вдавления от затылочной кости, в частности от большого затылочного отверстия.

3. Нарушения обмена калия. Из примерно 3400 ммоль калия, содержащегося в организме взрослого мужчины, лишь около 100 ммоль, т.е. примерно 2 %, располагается вне клеток. Наружное равновесие калия зависит в основном от состава пищи, выделительной функции почек, работы кишечника. Так, при тяжелой диарее вместе с жидким калом выводится много калия. И норме то большее, то меньшее поступление калия с пищей уравнивается колебаниями в его выделении через дистальные канальцы почек, которое регулируется альдостероном и уровнем доставки натрия к этим канальцам.

Внутреннее равновесие калия зависит от активного и пассивного обмена между внутри- и внеклеточными жидкими средами (по R. N. M. MacSween, K. Whaley, 1994). Натриево-калиевая АТФаза клеточных мембран активно переносит калий в клетки, в то время как натрий из них выходит. Пассивный перенос калия зависит от рН внеклеточной жидкости. Ацидоз (кислая среда) способствует потере калия клетками, алкалоз (щелочная среда) — его накоплению. Главные причины нарушения обмена калия приведены в табл. 3.2.

Гипокалиемиа. Недостаточное всасывание калия может привести к истощению его содержания в организме, поскольку компенсаторное снижение экскреции калия с мочой в дистальных канальцах развивается медленно. Минералокортикоиды (гормоны коры надпочечников), включая альдостерон, повышают проницаемость канальцевого эпителия, способствуя выведе-

Т а б л и ц а 3.2. Основные причины гипо- и гиперкалиемии

Гипокалиемия	Гиперкалиемия
<p>Повышенное выделение калия почками при:</p> <ul style="list-style-type: none"> — избытке минералокортикоидов — применении мочегонных средств и осмотическом диурезе — метаболическом алкалозе (нарушение кислотно-основного равновесия в щелочную сторону) — наркомании — ацидозе почечных канальцев (их неспособности выводить ионы водорода) <p>Выделение через желудочно-кишечный тракт при:</p> <ul style="list-style-type: none"> — рвоте — потере жидкости при диарее — ворсинчатых полипах толстой кишки, секреторирующих калий <p>Сдвиг между внутри- и внеклеточным содержанием калия при:</p> <ul style="list-style-type: none"> — острым алкалозе — инсулинотерапии — семейном периодическом гипокалиемическом параличе (наследственном заболевании) 	<p>Избыточное всасывание калия</p> <p>Уменьшенное выделение почками при:</p> <ul style="list-style-type: none"> — падении уровня клубочковой фильтрации (острая или хроническая почечная недостаточность) — уменьшении канальцевой секреции <p>Сдвиг равновесия между внутри- и внеклеточным содержанием калия в сторону последнего при:</p> <ul style="list-style-type: none"> — ацидозе (обменный сдвиг в сторону увеличения содержания анионов) — массивных повреждениях какой-либо ткани (при гемолизе, травмах, ожогах) — распаде злокачественной опухоли — гиперкалиемическом периодическом параличе (наследственное заболевание) — передозировке лекарственных препаратов наперстянки — диабетической гиперкалиемии

нию калия с мочой. Мочегонные средства, стимулирующие его выведение в просвет проксимальных и дистальных канальцев, обеспечивают выделение калия путем повышения электрохимического градиента (разница электропотенциалов), что облегчает пассивный перенос калия в просвет канальцев. При хроническом метаболическом алкалозе вторично возникающий альдостеронизм приводит к выведению калия. В то же время при ацидозе в проксимальных канальцах потеря гидрокарбонатов заканчивается увеличением отрицательного электрического потенциала и утратой калия (см. табл. 3.2).

Из желудочно-кишечного тракта калий выводится с жидкостью. Особенно значительная потеря калия наблюдается при холере или в ответ на секрецию гормона вазоинтестинального полипептида опухолью островков поджелудочной железы. Реже выброс калия осуществляется крупными ворсинчатыми опухолями толстой кишки, секреторирующими много слизи, богатой калием. Гипокалиемия может быть осложнением инсулинотерапии при диабетической коме, так как инсулин стимулирует вход калия в клетки. Более редкое наследственное заболевание — семейный периодический гипокалиемический паралич — характе-

ризуется эпизодами выраженной потери калия, что бывает при употреблении пищи, богатой углеводами (см. табл. 3.2). При любой патологии концентрация калия в плазме около 2,0 ммоль/л может вызвать мышечную слабость, а еще меньший уровень — паралич с дыхательной недостаточностью. Очень часто гипокалиемия сопровождается аритмиями и болями в сердце с соответствующими изменениями на электрокардиограмме.

Гиперкалиемия. Избыточное всасывание калия бывает редко, но оно все же встречается при передозировке во время внутривенных вливаний, а также при употреблении в очень большом количестве фруктовых соков. Сдвиги в равновесии внутри- и внеклеточного калия в сторону последнего могут вызвать острую гиперкалиемию, однако во многих случаях показатели повышенного количества калия в плазме не отражают действительного его содержания в целом организме.

Уменьшение экскреции калия — общий признак острой и хронической почечной недостаточности (см. табл. 3.2). Правда, при хронической форме значительная гиперкалиемия бывает только тогда, когда уровень клубочковой фильтрации падает очень низко, и это связано с обменным ацидозом. Гиперкалиемия встречается и при ацидозе, и при массивном разрушении тканей, например размождениях, ожогах, гемолизе и др. Этот процесс может сопровождать также быстрое развитие гипергликемии (повышение концентрации глюкозы в крови) у больных сахарным диабетом. Высокие уровни глюкозы в плазме повышают осмотическое давление во внеклеточной жидкости, что сопровождается размещением большого количества жидкости во внеклеточном пространстве и широким пассивным распространением калия. Отсутствие инсулина и обменного ацидоза приводит к недостаточности возврата калия в клетки. При любой патологии гиперкалиемия снижает функции клеточных мембран и повышает возбудимость сердечной мышцы. Слишком высокие концентрации калия в плазме создают угрозу для жизни и могут привести к остановке сердца.

3.2. Гиперемия, венозный застой, шок

Термины *гиперемия* (полнокровие) и *венозный застой* отражают патологическое повышение объема циркулирующей крови в пораженной системе, ткани или органе. Первый термин употребляется чаще для обозначения активной, т.е. артериальной гиперемии, хорошо заметной лишь у живого человека. В зависимости от причин, условий и связанных с ними механизмов развития выделяют воспалительную, постишемическую (после шока), т.е. местного малокровия (ткани) и дисконпресссионную (при редкой смене барометрического давления) гиперемиию.

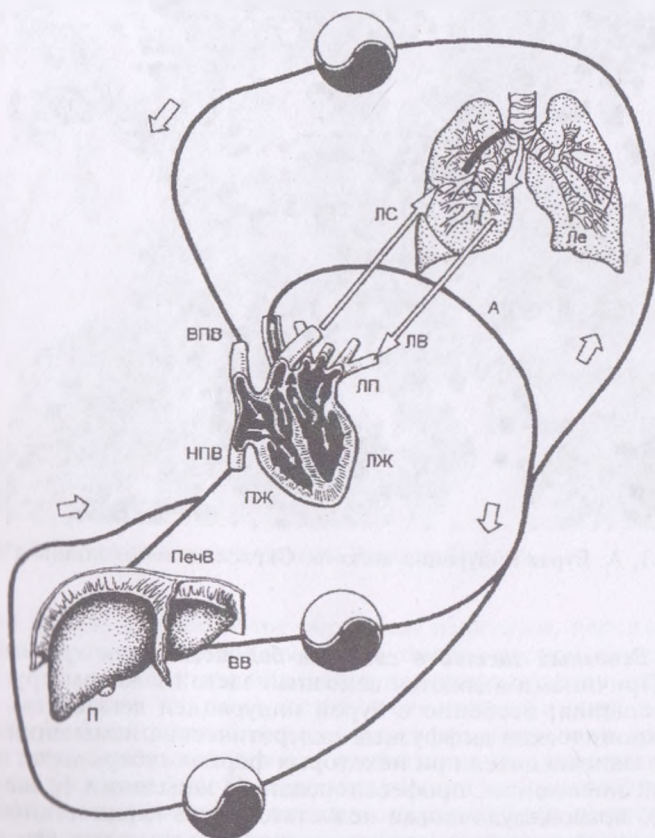
Гиперемированные ткани приобретают красноватый оттенок, их местная температура может повышаться.

Гораздо большее значение в практике имеет пассивная, или венозная, гиперемия (венозный застой). *Острый венозный застой* сопровождается резким смещением равновесия между гидростатическим и онкотическим давлением в плазме в сторону увеличения первого из них. Это приводит к отеку той ткани, от которой пораженная вена(ы) осуществляет(ют) отток крови. Медленно развивающийся, или *хронический, венозный застой* характеризуется хронической гипоксией пораженной ткани. Гипоксия влечет за собой патологическое разрастание стромы, результатом чего является фиброз (или склероз) органа. Фиброз на основе венозного застоя называют *индурацией*, т.е. уплотнением, ткани. Постоянная венозная гиперемия сопровождается также вытеснением эритроцитов из переполненных вен. За пределами сосудов эритроциты разрушаются, и в тканях происходит накопление железосодержащего бурого пигмента — *гемосидерина*. Ткани приобретают темно-коричневую окраску, а весь процесс называется *бурой индурацией*. Часть гемосидерина фагоцитируется стромальными макрофагами. После поглощения большого количества пигмента эти клетки называют *гемосидерофагами*.

При пережатии или закупорке какой-либо магистральной вены проксимальнее этого места возникает *местный венозный застой*. Однако он встречается реже, чем *системный или общий венозный застой*, причины которого, как правило, связаны с поражением сердца, легких и печени. В сообщающихся системах (кругах) кровообращения определенный объем крови должен проходить в какую-то единицу или отрезок времени какое-то расстояние, величина которого в норме колеблется в узких пределах. Если этого не происходит и кровоток по каким-либо причинам задерживается, то развивается застой. Рассмотрим причины и динамику изменений при венозном застое в малом, большом круге кровообращения и в системе воротной вены (схема 3.2).

1. **Венозный застой в системе малого круга кровообращения.** Причинами этого состояния являются недостаточность (сократительная слабость) левого желудочка сердца; митральный порок с преобладанием либо стеноза (сужения) отверстия, либо недостаточности клапана (негерметичное смыкание его створок); аортальный порок; сжатие легочных вен опухолью средостения. В самом начале действия первых двух причин стенка левого предсердия (см. схему 3.1), компенсируя задержку кровотока, подвергается рабочей гипертрофии (утолщению). Затем очень быстро наступает декомпенсация и патологическое расширение (дилатация) левого предсердия. С этого времени прогрессирование застоя крови в венах легких становится неуклонным. При аортальном пороке (третья причина) два упомянутых этапа — рабочая гипертрофия и дилатация при декомпенсации — сменяют друг друга вначале в левом желудочке, потом в

Схема 3.2. Кровообращение человека



Обозначения: ВПВ – верхняя полая вена; ЛВ – легочные вены, Ле – легкие; ЛП – левое предсердие; ЛС – легочный ствол; ПЖ – правый желудочек; ЛЖ – левый желудочек; ПечВ – печеночные вены; НПВ – нижняя полая вена; П – печень; ВВ – венозная вена, А – аорта

венозном предсердии (см. схему 3.2). Четвертая причина — внесердечная, при ней нет таких изменений в сердце. Она возникает редко. Острый венозный застой в малом круге кровообращения сопровождается отеком легких, хронический застой — бурой индурацией легких (рис. 3.1). В последнем случае при микроскопическом анализе мокроты больного в нем можно найти гемосидероциты, которые иногда называют клетками *сердечной недостаточности*, или *сердечного порока*.

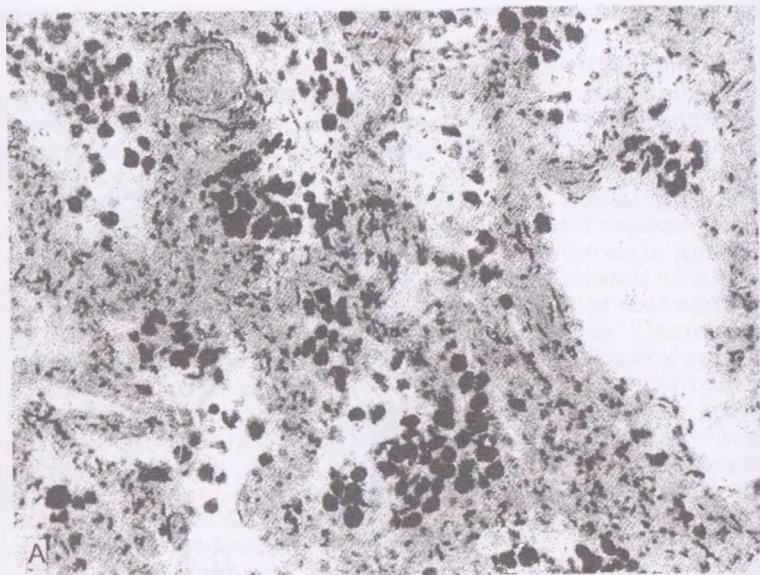


Рис. 3.1, А. Бурая индурация легкого. Окраска гематоксилином и эозином.

2. Венозный застой в системе большого круга кровообращения. Причинами являются венозный застой в малом круге кровообращения, особенно с бурой индурацией легких (см. схему 3.2); хронические диффузные склеротические изменения в легких, развивающиеся при некоторых формах туберкулеза, хронической пневмонии, профессиональном запылении (у шахтеров и др.); правожелудочковая недостаточность кардиогенной природы; пороки правого сердца; сжатие устьев полых вен опухолью средостения. При первых двух причинах развивается компенсаторная гипертрофия стенки правого желудочка (*легочное сердце*), что приводит к ее утолщению в 5—6 раз и более. Затем довольно скоро наступают декомпенсация легочного сердца, дилатация правого желудочка и его сократительная слабость. С этого времени прогрессирует застой крови в венах большого круга. Третья причина застоя — правожелудочковая недостаточность кардиогенной природы (при инфаркте, ранении или миокардите). Четвертая причина — опухоли средостения — встречается редко.

Динамика изменений при таком застое выражается в развитии отеков (анасарка, гидроторакс, асцит, гидрперикард) и застойном увеличении печени. Последняя на разрезе имеет рисунок мускатного ореха (рис. 3.2 и 3.3) и получила название мус-

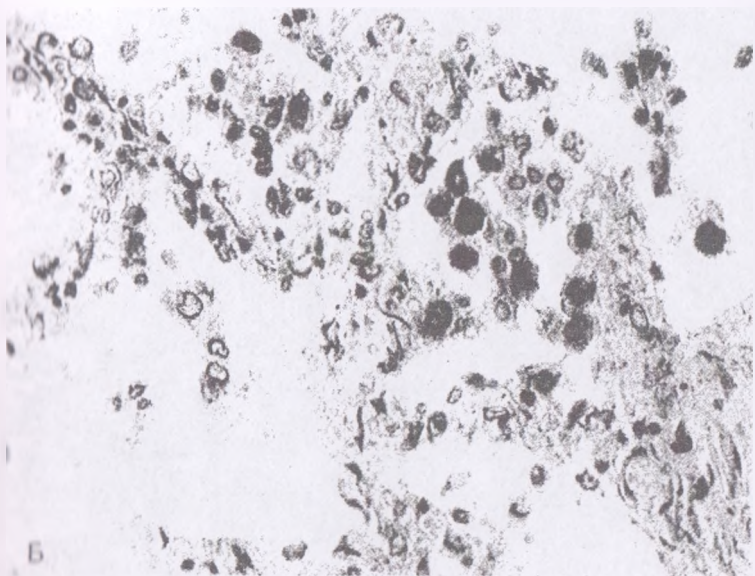


Рис. 3.1, Б. Бурая индурация легкого. Реакция Перлса.

китной печени. Рисунок этот образован извитыми, переплетающимися желтоватыми полосками на темно-красном фоне. Полоски — это периферические части печеночных долек, перенесшие гипоксию в условиях застоя, с отложениями жира в гепатоцитах. Темно-красный фон — резко полнокровные центры долек, т.е. центральные вены и примыкающие к ним части синусоидов (см. рис. 3.2). Попадают участки центрилобулярного геморрагического некроза, вызванного сдавлением гепатоцитов кровью. С течением времени, подобно индурации легких, застой в печени может закончиться ее *сердечным фиброзом*, т.е. диффузным склерозом.

3. *Пенозное полнокровие в системе воротной вены, или портальная гипертензия.* Любой диффузный склеротический процесс в печени, сдавливающий ее микроциркуляторное русло, будет препятствовать прохождению крови через этот орган из воротной вены в печеночную и далее в нижнюю полую. Наиболее частой причиной портальной гипертензии является мелкоузловой (портальный) цирроз печени, возникающий после гепатита. В качестве других причин выступают застойный, или сердечный, фиброз печени, синдром Бадда—Киари (G. Budd, Ch. Kiari) при закупорке или сжатии печеночных вен; шистосомоз (поражение печени паразитами — шистосомами); закупорка или сдавление опухолью устья воротной вены.

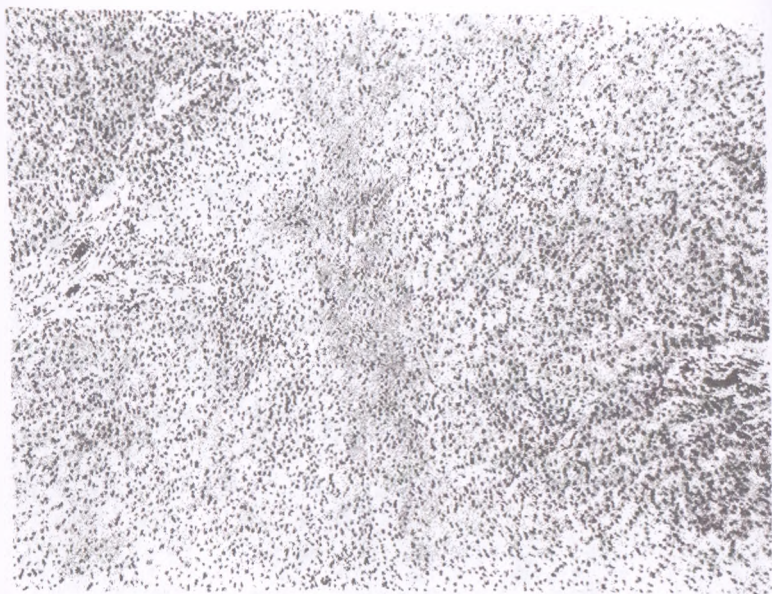


Рис. 3.2. Хроническое венозное полнокровие печени — мускатная печень. Окраска гематоксилином и эозином.

Для портальной гипертензии характерно наличие асцита, застойной спленомегалии (увеличение селезенки), варикозного расширения внепеченочных портокавальных анастомозов. Асцит становится клинически заметным, когда в брюшной полости накапливается не менее 500 мл транссудата. Объем последнего может достигать и многих литров, что приводит к значительному вздутию живота. По сравнению с другими видами транссудата асцитическая жидкость наиболее богата белком, в основном альбумином, и содержит также глюкозу, натрий и калий. Поэтому даже медленная эвакуация большого ее количества влечет за собой существенную утрату указанных компонентов плазмы.

В отличие от других видов системной венозной гиперемии портальная гипертензия возникает неостро. Отек брюшной полости нарастает постепенно. Патогенез асцита сложен и включает один или несколько механизмов:

- гипертензия венозной крови во внутريدольковых синусоидах приводит к выпоту транссудата в пространстве Диссе (J. Disse; щели между синусоидами и печеночными балками, которые в норме незаметны); этот транссудат удаляется в брюшную полость через лимфатические пути печени;

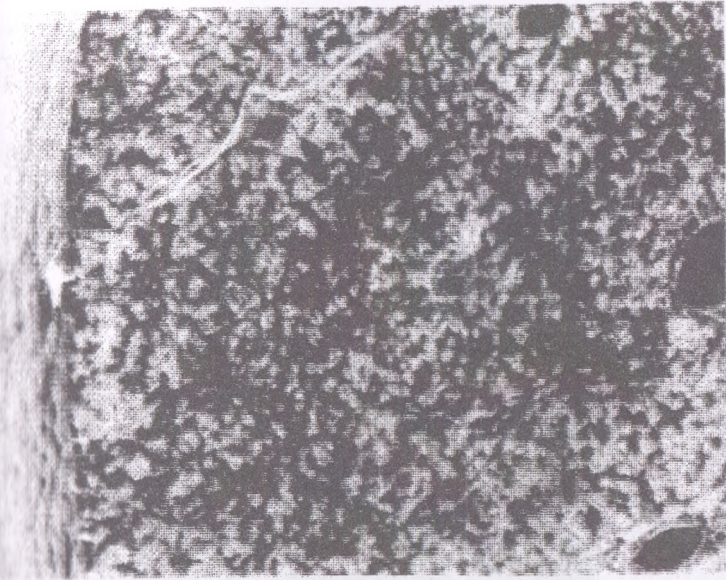


Рис. 1.3 Поверхность разреза печени при хроническом венозном застое. Видно рубчик мускатного ореха.

и перемещении трансудата играет роль и смещение плазменно-тканевого равновесия в содержании альбуминов и электролитов;

- просачивание жидкости из лимфатических сосудов капсулы печени в брюшную полость; при фиброзной (цирротической) деформации капсулы нормальный объем лимфы, уходящей от печени в грудной проток, уменьшается в 40—50 раз, что способствует выходу жидкости из лимфатических сосудов капсулы в брюшную полость;
- выходу экссудата содействует задержка почками натрия и воды, несмотря на более высокую, чем в норме, концентрацию натрия в крови.

Увеличение селезенки бывает очень значительным. Ее масса может достигать 700 г и более. Под микроскопом в органе видны резко расширенные синусоиды с утолщенными стенками, периферические цирротические кровоизлияния, на месте которых с течением времени формируются фиброзные тельца Гампы—Ганди (С. Gamna, Gandy) с отложениями гемосидерина и солей извести. Варикоз портально-системных (портально-системных) анастомозов встречается по ходу сброса масс застойной крови из портальной вены в систему общих вен в следующих четырех группах вен:



Рис. 3.4. Кардиальный отдел пищевода и часть кардии желудка при портальной гипертензии. Разрывы варикозно-расширенных вен пищевода.

- в венах пищевода и кардии желудка (рис. 3.4), которые связывают левую желудочную вену (портальная система) и малую непарную (*v. hemiazygos minor*), относящуюся к каваальной системе;
- в венах прямой кишки и ануса, связывающих верхнюю (портальная система), а также среднюю и нижнюю (кавальная система) геморроидальные вены;
- в венах круглой связки печени, связывающих левую ветвь воротной вены с поверхностными венами передней брюшной стенки через пупочное сплетение, варикоз вен которого клинически имеет вид *головы медузы*;
- в венах, расположенных в местах контактов органов живота и задней брюшной стенки.

Из перечисленных видов варикоза наиболее важным является первый. Около 65 % больных циррозом печени страдают кровотечениями из варикозно-расширенных вен пищевода и кардии, нередко они погибают от постгеморрагической анемии (см. рис. 3.4).

4. **Шок.** Этот раздел подробно освещен в курсе патофизиологии, где шок отнесен к разделу экстремальных состояний.

Определения шока варьируют. В патологической анатомии он определяется как *тяжелое состояние, наступающее после сверхсильного воздействия на организм.*

Шок — *тяжелое патологическое состояние, наступающее при острой недостаточности кровообращения (циркуляторном коллапсе) после сверхсильного воздействия на гомеостаз.* Различают три основных типа шока — гиповолемический, кардиогенный и септический, а также два более редких типа: нейрогенный, вызываемый осложнениями наркоза, повреждениями спинного мозга и проявляющийся в выраженной вазодилатации периферического сосудистого русла, и анафилактический, вызываемый генерализованными реакциями гиперчувствительности (см. главу 5).

Гиповолемический шок проявляется уменьшением объема циркулирующей крови. Наиболее частая причина — тяжелая острая кровопотеря. При обширных ожогах с утратой 10 % и более поверхности кожи гиповолемия является следствием выпотевания плазмы из поврежденного микроциркуляторного русла, хотя в этом случае она развивается медленнее, чем при обширном кровотечении, а сгущение крови выражено сильнее. Гиповолемический шок вызывает тяжелая дегидратация при сильной многократной рвоте и профузном поносе.

Нормальный взрослый мужчина может потерять до 550 мл крови, т.е. около 10 % циркулирующей крови, без какой-либо выраженной симптоматики. Этот объем восстанавливается через несколько часов за счет перехода внесосудистой жидкости в сосуды. Возмещение плазменных белков занимает 1—2 сут, а восстановление эритроцитной массы — несколько недель. Утрата 25 % объема крови (около 1250 мл) приводит к значительной гиповолемии в течение следующих 36 ч, а быстрая потеря около 50 % массы крови сопровождается наступлением комы (тяжелое бессознательное состояние) и смерти.

Кардиогенный шок развивается в ответ на острое снижение объема сердечного выброса (минутный объем сердца, т.е. объем крови, выбрасываемый желудочками за 1 мин). Он бывает при инфаркте миокарда, при быстро образующихся дефектах клапанов сердца или при гемоперикарде с тампонадой сердечной сорочки. Снижается центральное венозное и желудочковое диастолическое давление. Изменения аналогичны тем, что бывают при гиповолемии и связаны с падением кровяного давления и снижением кровенаполнения тканей. Смертность при кардиогенном шоке достигает 80 %.

Септический шок возникает при распространении возбудителей тяжелых воспалительных и инфекционных процессов, он может осложнять инфицированные ожоги и быть следствием различных хирургических вмешательств (на урогенитальном и желчевыносящем трактах, при полостных операциях) в случае занесения инфекции. Этот шок встречается у лиц

с иммунодефицитными состояниями, в частности, при лейкозах и лимфомах, а также как осложнение иммуносупрессивной терапии. Септический шок обычно вызывают грамотрицательные бактерии, выделяющие эндотоксин *E.coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Bacteroides* и, особенно при ожогах, *Pseudomonas aeruginosa*. Гораздо реже причиной шока становятся грамположительные бактерии: стафилококки, стрептококки или пневмококки.

Считается, что при воздействии эндотоксинов важную патогенетическую роль играют активация компонента, коагуляция, фибринолитическая и кининовая системы с последующей активацией тромбоцитов и нейтрофильных лейкоцитов. Эндотоксины способствуют быстрому освобождению оксида азота (NO) (см. главу 11), фактора некроза опухоли α , эндорфинов, интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6 и ИЛ-8) и других цитокинов, входящих в группу эндогенных медиаторов, участвующих в патогенезе шока.

Различают три стадии шока: непрогрессирующую (ранний шок), прогрессирующую и необратимую. Для первой из них характерно компенсированное снижение давления крови, снижение объема сердечного выброса, расширение сосудов с сохранением нормального кровенаполнения органов. Второй стадии присуще пониженное кровенаполнение органов и начало метаболических и циркуляторных расстройств. В третью, необратимую, стадию возникает недостаточность кровообращения на уровне микроциркуляторного русла, повреждаются эндотелий, затем мембраны клеток в тканях. Потом наступает гибель поврежденных клеток, сопровождающаяся функциональной недостаточностью внутренних органов. Третья стадия шока заканчивается смертью.

При аутопсии наибольшие изменения находят в головном мозгу, сердце, легких, почках и надпочечниках. В мозге может возникать ишемическая энцефалопатия, в сердце появляются субэндокардиальные кровоизлияния или участки некроза, а также участки сжатия и уплотнения мышечных волокон сердца, в которых происходит укорочение саркомер, фрагментация Z-дисков, искривление миофиламентов и вытеснение митохондрий. Для *шокового легкого* характерны очаги ателектаза (спадение легочной ткани), серозно-геморрагический отек, иногда с выпадением фибрина в просвет альвеол, а также с тромбами в микроциркуляторном русле. В почках развивается некроз эпителия канальцев. Изменения в надпочечниках выражаются в липидном истощении клеток коры, прогрессирующем от ретикулярной к пучковой зоне, что отражает сложные процессы функциональной перестройки, направленные на использование липидов для синтеза стероидов. Реже обнаруживаются кровоизлияния и участки некроза (острые язвы) в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, сходные поражения в печени, где также может быть ожирение гепатоцитов.

3.3. Гемостаз, кровотечение, тромбоз, эмболия

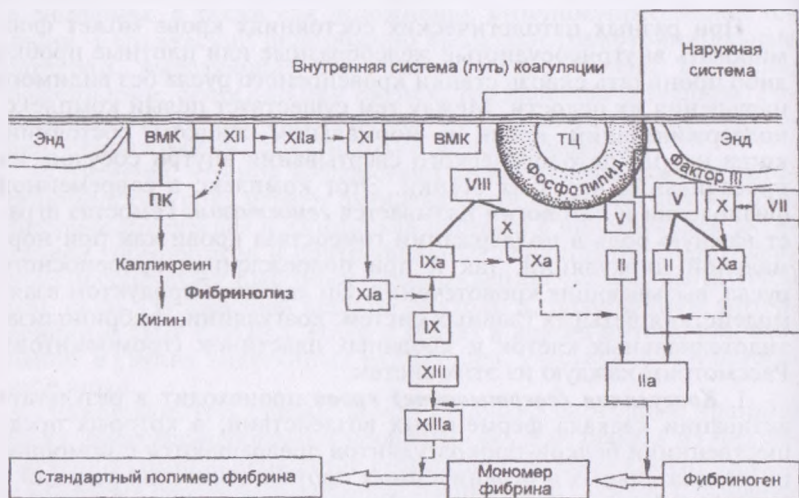
При разных патологических состояниях кровь может формировать внутрисосудистые желеобразные или плотные пробки либо проникать сквозь стенки кровеносного русла без видимого нарушения их целостности. Между тем существует целый комплекс, поддерживающий кровь в нормальном жидком состоянии, когда нет ни патологического свертывания внутри сосудов, ни просачивания через их стенки. Этот комплекс в современной физиологии и патологии называется *гемостазом*. Гемостаз играет важную роль в поддержании гомеостаза крови как при нормальной циркуляции, так и при повреждениях кровеносного русла, вызывающих кровотечения. Он является продуктом взаимодействия четырех главных систем: коагуляции, фибринолиза, эндотелиальных клеток и кровяных пластинок (тромбоцитов). Рассмотрим каждую из этих систем.

1. **Коагуляция (свертывание) крови** происходит в результате активации каскада ферментных воздействий, в которых предшественники белков-прокоагулянтов превращаются с помощью последовательных и ограниченных протеолитических реакций в активные формы. Плазменные факторы коагуляции обозначают римскими цифрами (порядковые номера давали по мере открытия этих факторов): I — фибриноген, II — протромбин, III — тканевый фактор, IV — кальций, V — проакцелерин, VII — протромпертин, VIII — антигемофильный фактор, XII — фактор Хагемана (W. Hageman) и др. Конечная стадия коагуляции крови выражается в превращении фибриногена в нерастворимый полимер фибрин, что лежит в основе перехода плазмы из золя в гель.

Принято думать, что коагуляция сочетает в себе действие двух систем: *внутренней и внешней*. Первая из них реализуется с момента вхождения крови в контакт с любым неэндотелиальным субстратом, несущим отрицательный электрический заряд. Таким субстратом может оказаться базальная мембрана сосуда или коллагеновые волокна внесосудистой соединительной ткани (стромы). Вторая, внешняя, система действует с помощью тканевого фактора III, освобождающегося из поврежденного эндотелия и внесосудистых тканей. Поначалу обе системы (или оба пути) реализуются независимо друг от друга, затем сливаются в одну финальную систему. Каждая из них требует отдельного рассмотрения (схема 3.3).

Внутренняя система коагуляции. После повреждения стенки сосуда или капилляра на подлежащих к нему коллагеновых волокнах стромы, несущих отрицательный электрический заряд, откладываются факторы контакта: фактор XII, прекалликреин и высокомолекулярный кининоген. Фактор XII превращает прекалликреин в активный фермент калликреин (по R.N.M. MacSween, K. Whaley, 1994). Последний вызывает активацию системы кини-

Схема 3.3. Система свертывания крови



Обозначения:

ВМК — высокомолекулярный кининоген

Энд — эндотелий

ТЦ — тромбоцит

ПК — предшественник калликреина

на, а также фактора XII, переходящего в протеолитический вариант — фактор XIIa. Так формируется круг положительной обратной связи: после фазы отставания на несколько минут от момента повреждения образуется значительное количество фактора XIIa, который активирует не только следующую ступень каскада коагуляции, но и систему фибринолиза, а затем включается еще система кинина (см. схему 3.3). С упомянутым высокомолекулярным кининогеном связывается также фактор XI, который опять же с помощью фактора XIIa конвертируется в активную форму XIa. Это дает начало реакциям амплификации: фактор X активируется в форму Xa, фактор II (протромбин) — в форму IIa (тромбин), который и формирует фибрин из фибриногена.

Внешняя система коагуляции действует через тканевый фактор — апопротеино-липидный комплекс, содержащийся в цитоплазматических мембранах. Вначале происходит связывание факторов VII, X и ионов кальция. При этом фактор X активируется и в свою очередь активирует фактор VII, который еще более усиливает активность X фактора. Это также часть круга положительной обратной связи, упомянутого выше. Затем формируется фактор Xa, а также начинается образование тромбина (II фактор), потому что образование фибрина проис-

ходит так же, как и во внутренней системе (по R.N.M. Mac-Sween, K. Whaley, 1994). Перекрестная — от обеих систем — активация распространяется на факторы VII—Ха и IX—VIIa (см. схему 3.3).

Молекула фибриногена состоит из трех пар дисульфид-связанных полипептидных цепей. Тромбин отщепляет малые пептиды от N-терминалов двух пар указанных цепей для формирования мономеров фибрина, подвергающихся быстрой спонтанной полимеризации и превращающихся в нерастворимый фибрин. В дальнейшем полимеры фибрина укрепляются под воздействием фактора XIIIa, являющегося трансаминазой, перекрестно связывающей прилежащие молекулы полимеризованного фибрина. Фактор XIII превращается в свою активную форму под действием тромбина. Таким образом, последний играет две важные роли в ходе коагуляции, способствуя превращению фибриногена в фибрин и активации фактора XIII для стабилизации перекрестных связей фибрина. Стабильный полимер фибрина строит сетчатую основу для клеток, участвующих в восстановлении поврежденного сосуда по обе стороны от базальной мембраны.

В дополнение к вышеупомянутому кругу положительной обратной связи на каждой стадии коагуляции осуществляется амплификация (многократное повторение), в ходе которой одна молекула фермента может активировать много молекул того субстрата, в котором она действует. При отсутствии механизмов регуляции процесс коагуляции мог бы продолжаться до тех пор, пока весь фибриноген плазмы крови не превратился бы в фибрин. Среди физиологических ингибиторов, тормозящих на определенном этапе коагуляцию, лучше всего изучены два: анти-тромбин III (АТ III) и система белок С/белок S. Антиромбин III нейтрализует тромбин и ряд активированных факторов свертывания: Ха, IXa, XIa, XIIa. Его действие усиливается в присутствии гепарина и, возможно, гепариноидов, вырабатываемых эндотелием.

Белки С и S являются витамин К-зависимыми протеинами, синтезируемыми в печени, причем последний из них также продуцируется эндотелием. Белок С с помощью тромбина превращается в активную форму, которая совместно с ее кофактором белком S ингибирует факторы Va и VIIIa. У лиц с врожденной недостаточностью антиромбина III или белков С и S часто развивается тромбоз, причем рецидивирующий. К ингибиторам коагуляции относят также С1 (инактиватор компонента), α₂-макроглобулин и α-1-антитрипсин.

2. **Фибринолиз.** Коагуляты и свертки, образующиеся при кровотечениях в области повреждения сосудов и иногда неправильно называемые тромбами, должны не только закрывать повреждение, способствовать заживлению, но и не препятствовать кровотоку. Поэтому в ходе эволюции выработался механизм свое-

временного удаления их излишков. Это система фибринолиза. Механизм фибринолиза включает активацию неактивного проэнзима плазминогена путем его перехода в протолитический фермент плазмин с помощью нескольких активаторов плазминогена. Хотя основным физиологическим субстратом воздействия для плазмина является фибрин, плазмин также быстро разрушает фибриноген и факторы коагуляции V и VIII.

Система фибринолиза активируется одновременно с реализацией внутренней системы коагуляции. Происходит это с помощью контактной цепи, состоящей из фактора XII, калликреина и высокомолекулярного кининогена. Кроме того, есть еще 2 типа активаторов плазминогена: тканевый, вырабатываемый эндотелием, и урокиназный, синтезируемый разными клетками, в том числе эндотелием. Когда образуется фибрин, с ним связываются плазминоген и тканевый активатор. Тканевый активатор, связанный с фибрином, превращает связанный с фибрином плазминоген в плазмин, который в свою очередь удаляет излишки фибрина. Этот важный механизм препятствует формированию тромба.

Урокиназный активатор плазминогена (урокиназа) может также участвовать в растворении избытков фибрина, однако более важную роль он выполняет за пределами кровеносного русла. Многие клетки, нормальные и, например, опухолевые, имеют на цитоплазматических мембранах специфические рецепторы к урокиназе, которая, будучи связанной с мембраной, может превращать плазминоген в плазмин. В результате он обеспечивает клетки эффективным механизмом растворения внеклеточного матрикса для их передвижения при воспалении, злокачественной инвазии и др.

Фибринолиз регулируется двумя основными видами ингибиторов протеазы в плазме: ингибиторами активатора плазминогена и ингибиторами плазмина, например α_2 -плазмином и С1. Основным видом ингибитора активаторов плазминогена в плазме является ингибитор активаторов плазминогена 1, вырабатываемый эндотелием и имеющийся также в тромбоцитах. Он ингибирует как тканевый, так и урокиназный активатор, тогда как α_2 -плазмин действует как главный ингибитор плазмина. Его наличие в плазме ограничивает активность плазмина пределами формирования фибрина.

Таким образом, фибринолитическая активность предотвращает развитие и распространение тромбоза, но патологическая сверхактивность фибринолиза приводит к нестойкости коагулятов, свертков и даже струпов в области повреждения сосуда. Фибринолитические ингибиторы — ингибитор активатора плазминогена 1 и α_2 -плазмин — обеспечивают важный порог действия, когда лизис указанных коагулятов не происходит преждевременно, т.е. до восстановления целостности стенки сосуда.

Разрушение излишков фибрина с помощью плазмина происходит поэтапно. При этом от полимеров фибрина отщепляются

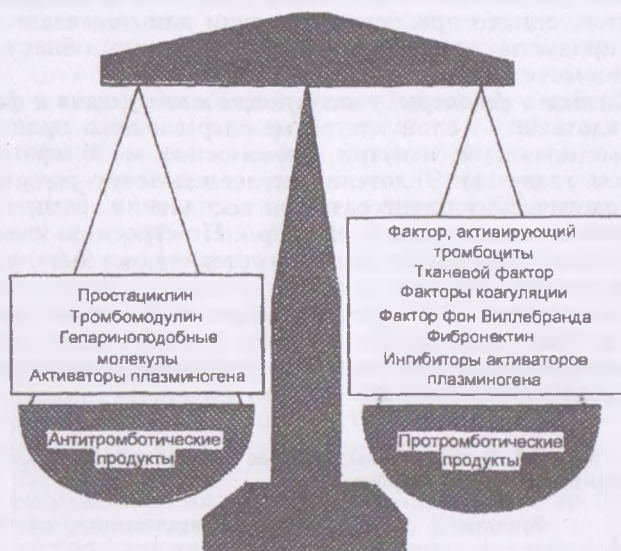
фрагменты, известные как продукты деградации фибрина. Эти продукты удаляются из кровотока системой мононуклеарных фагоцитов, однако при перенасыщении или подавлении фагоцитов продукты деградации фибрина можно обнаружить в крови и в моче.

3. **Клетки и факторы, участвующие в коагуляции и фибринолизе.** Эндотелий — слой клеток мезодермального происхождения, выстилающий изнутри кровеносное и лимфатическое русло (см. главу 11). Эндотелий играет ключевую роль во многих патологических процессах (при воспалении, распространении злокачественных опухолей и др.). По строению клетки эндотелия неоднородны. Например, в артериях они вытянуты своими длинными осями вдоль сосуда, в венах — напоминают булыжную мостовую. Эти клетки вырабатывают и выделяют множество регуляторных продуктов (табл. 3.3). В почках, печени и некоторых других органах эндотелий выполняет ряд высокоспециализированных функций.

Т а б л и ц а 3.3. Вещества, выделяемые эндотелиальными клетками и участвующие в гемостазе и кровотоке

Вещество	Направленность действия
Регуляция коагуляции	
Фактор V Фактор VIII Фактор III (тканевый фактор) Фактор фон Виллебранда	Факторы коагуляции
Гепариноподобные молекулы Тромбомодулин Белок S	Направлены на антикоагуляцию
Фактор, активирующий тромбоциты Коллаген базальных мембран разных типов	Обеспечивают активацию тромбоцитов
Простаглицлин Аденозин-дифосфатаза (АДФаза) Оксид азота (NO, продуцируемый эндотелием релаксирующий фактор)	Способствуют инаktivации тромбоцитов
Тканевый активатор плазминогена Ингибитор активатора плазминогена	Обеспечивает фибринолиз Тормозит фибринолиз
Регуляция кровотока	
Эндотелин I Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ)	Осуществляют вазоконстрикцию
Оксид азота (NO) Простаглицлин	Обеспечивает вазодилатацию

Схема 3.4. Анти- и протромботические продукты эндотелия



В норме кровь легко скользит по эндотелию, плотно покрывающему базальную мембрану. Скольжение обеспечивается белками антикоагуляции, выделяемыми эндотелием, в частности тромбомодулином. Последний является гликопротеином и выступает в роли рецептора для тромбина. Если тромбин связан с тромбомодулином, то фибриноген не превращается в фибрин, а фактор V — в Va. Активации тромбоцитов также нет, но происходит активация белка C.

Вместе с тем нормальный эндотелий вырабатывает и субстанции, способствующие коагуляции, так называемые протромботические продукты (схема 3.4). К ним относятся факторы фон Виллебранда (vWF) и активации тромбоцитов, а также фибронектин, обеспечивающий адгезию (прилипание тромбоцитов и факторов V, VIII, III). Такие противоположные функции эндотелия обеспечивают *тромбогеморрагическое равновесие* (схема 3.4). На поверхности нормального эндотелия преобладают антикоагуляционные механизмы, а протромботическая активность минимальна.

Повреждение эндотелия приводит к сдвигу указанного равновесия в сторону возрастания протромботической активности и ослабления антикоагуляционных механизмов. В ответ на повреждение рядом расположенные клетки эндотелия сжимаются, обнажая *тромбогенные*, т.е. способствующие коагуляции, субэндотелиальные компоненты стромы: коллаген, эластин, фибронектин, тромбоспондин, ламинин и гликозаминогликаны. Все

они, в частности коллаген, способствуют адгезии и активации тромбоцитов, а также обеспечивают именно ту поверхность, которая запускает внутреннюю систему коагуляции.

Тромбоциты (кровяные пластинки) циркулируют в кровотоке в качестве самостоятельных безъядерных клеток, имеющих дисковидную форму и содержащих α -гранулы, плотные гранулы и лизосомы. Кроме той роли, которую они выполняют в коагуляции, эти клетки участвуют в разных патологических процессах. К нормальному эндотелию пластинки не прилипают, однако уже через несколько секунд после повреждения и сжатия эндотелия они прилипают к обнажившейся базальной мембране сосуда или капилляра и образуют агрегат. Три важных процесса сменяют друг друга в ходе формирования тромбоцитарного агрегата: адгезия, секреция и агрегация.

А д г е з и я (прилипание). Первоначально процесс адгезии осуществляется с помощью псевдоподий (выпячиваний цитоплазмы) тромбоцитов. Она зависит от фактора фон Виллебранда, соединяющего гликопротеиновые рецепторы тромбоцитов с коллагеном базальной мембраны сосуда или стромы. Почти тотчас же тромбоциты наслаиваются, закрывая дефект и увеличивая свои адгезивные свойства. При небольшом повреждении сразу же в этом месте происходит адгезия, затем по слою тромбоцитов, закрывающему дефект, продвигается пролиферирующий эндотелий и происходит восстановление (по R. N. M. Mac-Sween, K. Whaley, 1994). При более обширных повреждениях происходит формирование тромбоцитарных агрегатов, часто выполняющих роль своеобразных «затычек», достаточных для прекращения кровотечения. Адгезия тромбоцитов сама по себе стимулирует их активацию, обеспечивающую следующие два процесса: секрецию и агрегацию.

С е к р е ц и я. Вскоре после начала адгезии происходит реакция высвобождения, т.е. выброс из цитоплазмы тромбоцитов различных веществ (см. главу 4). Из α -гранул высвобождаются фибриноген, фибронектин, тромбоцитарный фактор роста и β -тромбомодулин. Плотные гранулы выделяют Ca^{2+} , аденозиндифосфатазу (АДФ), гистамин и серотонин. При этом на поверхности тромбоцитов активируется фактор III, который связывается с факторами коагуляции VIII и V. Последние являются кофакторами при активации факторов X и II, обеспечивающих работу внутренней системы коагуляции. В ходе активации тромбоцитов образуются метаболиты арахидоновой кислоты, в частности тромбоксан A_2 (TxA_2).

А г р е г а ц и я стимулируется тремя продуктами: вышеуказанным тромбоксаном, АДФ и тромбином. В самом начале это обратимый процесс, но по мере своего прогрессирования и соединения трех стимулирующих продуктов становится необратимым. Полимер фибрина, формирующийся при воздействии тромбина на фибриноген, связывается с коагулятом и способствует образо-

ванию стабильного агрегата, иногда неправильно называемого тромбом. Кроме TxA_2 , к метаболитам арахидоновой кислоты относят простаглицлин — простаглицлин I_2 . Первый из них — результат активации тромбоцитов, второй вырабатывается эндотелием. TxA_2 — сильный вазоконстриктор и агрегатор пластинок — очень неустойчив и существует в изолированной форме не дольше 30 с. PGI_2 существует около 2 мин и является мощным вазодилататором и ингибитором агрегации тромбоцитов. В малых количествах он вырабатывается нормальным эндотелием, но повреждение сосуда сопровождается значительным увеличением его продукции.

Повреждение эндотелия вызывает два противоположных эффекта. Первый выражается в том, что обнажение субэндотелиальных структур вызывает адгезию и агрегацию тромбоцитов, которые находятся под влиянием двух синергистов, вырабатываемых эндотелием, — расслабляющим фактором-дериватом эндотелия и PGI_2 . Второй эффект заключается в том, что PGI_2 предупреждает агрегацию тромбоцитов в гораздо меньшей концентрации, чем это нужно для предупреждения адгезии. Поэтому минимальное повреждение эндотелия приводит к адгезии, но не к агрегации пластинок.

Таким образом, в норме существует равновесие между воздействиями TxA_2 (стимулятор агрегации), с одной стороны, и PGI_2 , а также расслабляющим фактором-дериватом эндотелия (ингибитор агрегации), с другой. Нарушение этого равновесия может сопровождаться кровотечением или тромбозом.

4. **Кровотечение** (геморрагия) — выход крови из кровеносного русла в ткани или во внешнюю среду. Тенденция к спонтанному кровотечению или кровопотере в ответ на повреждение, подчас незначительное, обозначается сборным понятием *геморрагический диатез*. Такое состояние может быть обусловлено количественными или качественными изменениями тромбоцитов, недостаточностью одного или более факторов коагуляции, патологической ломкостью или повышенной проницаемостью сосудистой стенки.

Причины кровотечений (кровоилияний) следующие.

1. Ломкость сосудистой стенки
 1. Врожденные дефекты стенок капилляров: геморрагическая телеангиэктазия (аномальное расширение капилляров, синдром Ослера—Рандю; W. Osler, H. J. L. Rendu)
 2. Инфекции: риккетсиозы, корь, менингококковые инфекции и др.
 3. Некоторые виды воспаления: геморрагический васкулит (пурпура Шенлейна—Геноха; J. L. Schoenlein, E. H. Henoch), васкулит гиперчувствительности

4. Нарушение структуры стромы: цинга, кортикостероидная терапия, синдром Кушинга (H.W.Cushing); синдром нарушения строения соединительной ткани при гиперфункции коры надпочечников, синдром Элерса—Данлоса (E.Ehlers, H.A.Danlos); синдром недостаточного развития коллагеновых волокон соединительной ткани

II. Дефекты тромбоцитов

1. Тромбоцитопения (уменьшение количества тромбоцитов до 20 тыс. в 1 мм^3 и менее)
2. Ослабленная адгезия: болезнь фон Виллебранда (von E.A.Willebrand); наследственное снижение содержания фактора VIII и удлиненное время свертывания крови, тромбоцитодистрофия Бернара—Сулье (J.Bernard, J.P.Soulier); наследственный геморрагический диатез
3. Ослабленная агрегация: наследственная тромбастения (недостаточность ферментов в тромбоцитах)
4. Уменьшенная секреция: недостаточность накопления и секреции циклооксигеназы, синтеза тромбоксана

III. Недостаточность факторов коагуляции

1. Врожденная:
по фактору VIII — гемофилия А, по фактору IX — гемофилия В, болезнь фон Виллебранда, по факторам I, II, IV, VII, X, XI
2. Приобретенная:
поражения печени, наличие антагонистов витамина К (является антигеморрагическим фактором), наличие антител к факторам коагуляции VIII и IX

IV. Избыточная внутрисосудистая коагуляция

1. ДВС-синдром

Из различных причин, указанных в табл. 3.4 и приведенных в других главах, мы остановимся на последней, относящейся к группе IV. При *синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром)* прогрессирующая активация коагуляции приводит в конце концов к недостаточности всех компонентов гемостаза. Отсюда другое название этого состояния *коагулопатия потребления*. ДВС-синдром может вызывать как острое, подчас смертельное, так и многократно повторяющееся кровотечение.

ДВС-синдром развивается вслед за массивным или продолжительным освобождением в кровотоке растворимых тканевых факторов, а также тромбопластинов — дериватов эндотелия. При этом происходит генерализованная активация системы коагуляции. Например, злокачественные опухоли могут продуцировать тромбопластины или при некрозе освобождать тканевые факторы. Повреждение эндотелия вызывает не только освобож-

дение тромбопластинов в кровотоке, но и уменьшение синтеза ПП₂ и белка S. Выше уже говорилось о том, что обнажение субэндотелиального коллагена способствует активации системы коагуляции. Эта активация повсеместно в кровотоке ведет к образованию сети фибрина. Интенсивное потребление факторов коагуляции приводит к снижению уровней ингибиторов коагуляции антитромбина III и белка С, которые используются факторами свертывания.

Результатом агрегации тромбоцитов с помощью тромбина является уменьшение их количества (тромбоцитопения). Агрегаты тромбоцитов либо откладываются в поврежденных участках кровеносного русла, либо удаляются мононуклеарными фагоцитами.

Из поврежденного эндотелия, а также из тромбоцитов и лейкоцитов освобождаются активаторы пламиногена, которые превращают его в плазмин, в свою очередь расщепляющий фибрин. В крови появляются продукты деградации фибрина. Эффективность фибринолитического процесса в конечном счете определяется объемом фибрина, депонированного в мелких сосудах. Между тем активацию фибринолиза нельзя считать полностью благотворной, поскольку плазмин растворяет фибриноген, факторы V и VIII, уменьшая затем уровень коагуляции крови.

ДВС-синдром — всегда осложнение каких-либо заболеваний. Около 50 % его острых форм приходится на акушерскую патологию: *эмболия околоплодными водами, отслойка плаценты, гипоксия новорожденных*. Острые формы бывают также при *сепсисе, шоке, ожогах, тяжелых травмах, острых панкреатитах и укусах ядовитых змей*. Хронические формы иногда осложняют течение рака поджелудочной железы, желудка, легкого, а также болезней почек. Большое значение кровопотери для больных заставляет рассматривать этот синдром именно в разделе кровотечений. Однако более подробно ДВС-синдром обсужден в главе 12.

Скопление в ткани излившейся крови называется *гематомой*. Например, при разрыве аорты в области атеросклеротической аневризмы (выпячивание стенки) может сформироваться массивная забрюшинная гематома; при этом острая потеря большого количества крови заканчивается смертью. Скопления крови в различных полостях называются *гемотораксом, гемоперикардом, гемоперитонеумом, гемартрозом*. Мелкие, иногда точечные, кровоизлияния в кожу, слизистые и серозные оболочки называют *петехиями*, а более крупные и тоже множественные — *пурпурой*. Сияк диаметром не более 2 см называют *экхимозом*. Распространенные петехии и экхимозы встречаются в коже при ДВС-синдроме. Для этого синдрома, а также других заболеваний, характерны также *эпистаксис* (носовое кровотечение), *гематурия* (кровь в моче), кровоизлияния в пищеварительный и

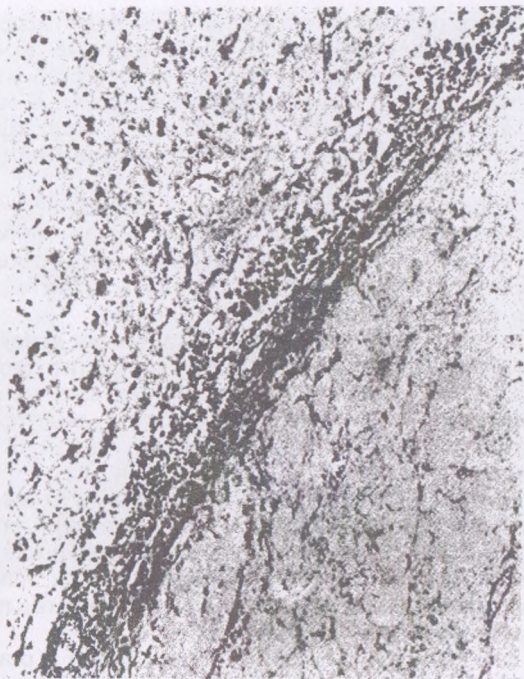


Рис. 3.5. Старое кровоизлияние в ткани головного мозга.

дыхательный тракты, в головной мозг. Кроме того, в практике встречаются названия *гематометра* (кровь в матке в результате *метроррагии*, т.е. кровотечения в этот орган), *мелена* (кровь в кале) и др.

Свежее кровоизлияние представляет собой макро- и микроскопически обычную кровь, в той или иной мере раздвигающую, иногда сдавливающую окружающие ткани. Старое кровоизлияние — это гемолизированная кровь, т.е. гомогенная белковая масса, окруженная либо зоной воспаления (рис. 3.5), либо соединительнотканной капсулой с гемосидерофагами. Гемоглобин, освобождающийся в кровоизлияниях из разрушенных эритроцитов, превращается в билирубин, а затем в гемосидерин. У больных с обширными кровоизлияниями происходит массивное высвобождение билирубина с развитием гемолитической желтухи.

Значение геморрагий зависит от объема кровопотери, ее темпа и локализации процесса. Быстрая потеря до 20 % объема циркулирующей крови или медленная потеря даже еще большего ее количества имеют, как правило, небольшое клиническое

значение. Более острые и более крупные кровопотери могут вызвать гиповолемический шок. Многократные кровотечения, особенно наружные, приводят не только к утрате массы крови, но и к уменьшению количества железа в плазме. В свою очередь хроническая потеря железа заканчивается железодефицитной анемией. Наиболее опасным является кровоизлияние в головной мозг.

ДВС — синдром, о котором говорилось выше, характеризуется не только кровотечениями. При нем в мелких сосудах кожи, почек, реже других органов формируются тромбы. В случае закупорки ими сосудов могут погибать значительные участки органов, например корковый слой почек.

5. **Тромбоз — приобретенная патологическая коагуляция крови в просвете кровеносного русла.** К нему приводит нарушение регуляции гемостаза, т.е. сбалансированного взаимодействия четырех его систем: коагуляции, фибринолиза, эндотелия и тромбоцитов. Р.Вирхов (R.Virchow) выделял три группы причин тромбоза (триада Вирхова).

Повреждение структуры и нарушение функции эндотелия — наиболее важная причина тромбообразования. Самые частые примеры: формирование тромбов на атеросклеротических бляшках, особенно изъязвленных, или на поверхности поврежденного эндокарда, покрывающего подлежащую зону инфаркта миокарда (см. главу 11).

Замедление и изменение направления (завихрения) кровотока. Замедление тока крови особенно часто приводит к тромбозу вен, в которых и в норме скорость кровотока ниже, чем в артериях. Различные патологические деформации стенок кровеносного русла (варикозное расширение вен, аневризмы сердца и сосудов) способствуют возникновению в этих зонах тромбоза. Большое значение имеет также стаз, т.е. временная патологическая остановка кровотока (рис. 3.6). Например, при полицитемии (см. главу 12) повышенная вязкость крови вызывает стаз и как следствие тромбоз мелких сосудов. При нормальной циркуляции форменные элементы крови перемешаются в *осевом слое кровотока*. Внешние слои представлены плазмой. При стазе тромбоциты выходят во внешний слой кровотока, контактируют с эндотелием, прилипают к нему. Стаз способствует также местному накоплению активированных факторов коагуляции. Что касается завихрений, то они сопровождаются уменьшением образования ПГ₂ и тканевого активатора плазминогена.

Изменения состава крови, располагающие к агрегации тромбоцитов и формированию фибрина. После серьезных травм, хирургических операций, на поздних сроках беременности или после родов, а также при диссеминированном канцероматозе встречается повышенная склонность крови к коагуляции. Многие из этих состояний располагают к увеличению



Рис. 3.6. Стаз в сосудах головного мозга.

количества тромбоцитов, которые становятся более адгезивными. Возрастают также уровни содержания факторов коагуляции в плазме, а уровни антитромбина III и белка С, напротив, снижаются. Повышенная свертываемость крови наблюдается и при нефротическом синдроме, при котором антитромбин III выводится с мочой, и, конечно, при врожденной недостаточности антитромбина III. В качестве одного из факторов риска для тромбоза рассматривают появление аутоантител к фосфолипидам, которое встречается у 10 % больных системной красной волчанкой (см. главу 5).

По цвету и строению различают *белые* (бледные), *красные* и *смешанные* тромбы. Белые тромбы в виде плотных, хрупких, серовато-беловатых масс, тесно связанных в каком-либо месте со стенкой сосуда, встречаются только в артериях. Они состоят из тромбоцитов, фибрина и лейкоцитов. Красные тромбы представлены, как правило, более мягкими, желатинозными, темно-красными массами, также прикрепленными к стенке кровеносного русла. Это тромб *застойного кровотока*. Он встречается в венах и, помимо тромбоцитов, фибрина и лейкоцитов, имеет в своем составе множество эритроцитов. Чаще всего встречаются смешанные тромбы (рис. 3.7). В них чередуются зоны белого и красного цвета. Нередко они имеют характерное строение: головку (место прикрепления со строением белого тромба), тело

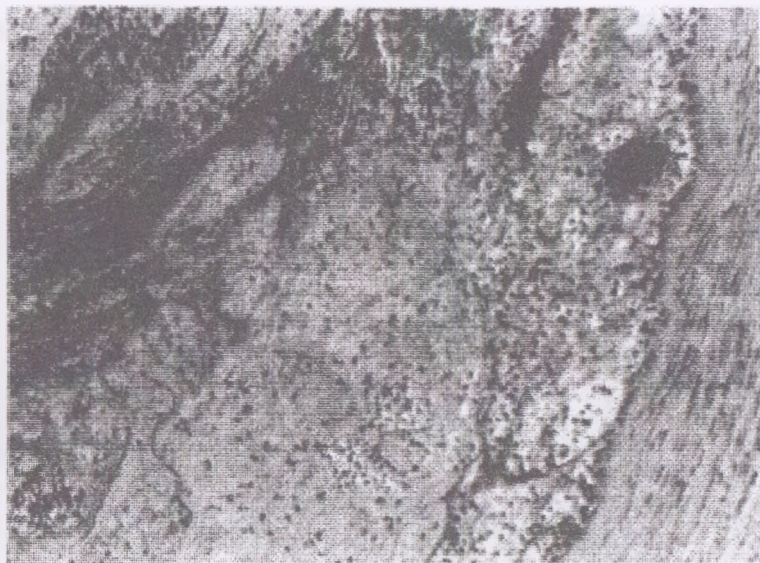


Рис. 3.7. Смешанный тромб.

(свободно лежащее в просвете и включающее зоны белого и красного цвета) и хвост (красный тромб). Важными макроскопическими отличиями тромбов от посмертных сгустков крови являются вид поверхности — тусклый у тромба, гладкий и блестящий у сгустка; отношение к стенке кровяного русла — тромб плотно прикреплен, а сгусток лежит свободно. По отношению к просвету сосуда или камерам сердца тромбы бывают *пристеночные*, *обтурирующие* (закупоривающие) и *шаровидные*. Последний вид возникает в аневризмах (рис. 3.8) или в предсердиях. Рассмотрим теперь особенности тромбоза в венах, артериях и полостях сердца.

Тромбоз вен часто возникает в нижних конечностях (глубокие вены мышц голени), обычно носит ограниченный характер, но может распространяться в заднюю большеберцовую, подколенную, бедренную, тазовую, а иногда даже и в нижнюю полую вену. Такое распространение при медленном кровотоке происходит очень быстро, но чаще развивается поэтапно и встречается у обездвиженных, тяжелых и обычно пожилых больных с сердечной недостаточностью, после сложных полостных операций, инфарктов миокарда.

Послеродовой тромбоз тазовых вен бывает редко. Он начинается в гипертрофированных венах матки, в которых после родов довольно резко падает интенсивность кровотока. При



Рис. 3.8. Шаровидный тромб в хронической аневризме левого желудочка сердца.

распространении такой процесс достигает внутренней и общей тазовых вен.

Располагают к тромбозу в венах долгое и тяжелое течение злокачественных опухолей и инфекций. Тромбы, появляющиеся в таких ситуациях, называют *марантическими* (по-гречески *изнуряющими*, а не *застойными*, как их иногда неправильно называют). Отдельно следует упомянуть воспаление вен — *флебит*, протекающий нередко как *тромбофлебит*, а также септические поражения вен, сопровождающиеся тромбозом.

Тромбоз артерий. Самой частой причиной тромбоза артерий является наличие в стенке сосуда выпуклых, иногда изъязвленных атеросклеротических бляшек. Последние вызывают заворачивания кровотока, а поврежденный эндотелий на бляшках — адгезию. В крупных артериях эластического типа (аорта, легочный ствол), в которых давление крови достигает 120—130 мм рт.ст., а скорость кровотока — 0,5—1,3 м/с, тромбоз обычно носит *пристеночный* характер. В артериях мышечно-эластического типа, например в подключичных и сонных, а также в артериях мышечного типа, имеющих средний и мелкий калибр и проходящих в конечностях, в полостях тела и внутренних органах, тромбы могут быть *обтурирующими*. Аневризмы артерий часто сопровождаются появлением *дилатационных* тромбов.

Тромбоз в полостях сердца нередко развивается в предсердиях, в частности в области ушка, особенно справа. Условиями возникновения является сердечная недостаточность, фибрилляция расширенного предсердия, например, при митральном стенозе. В последнем случае левое предсердие может быть почти целиком заполнено тромбом. В желудочках причиной пристеночного тромбоза становится эндокард, поврежденный над зоной инфаркта. Наконец, небольшие, в основном тромбоцитарные *вегетации*, т.е. наложения, возникают при острых формах ревматизма, при сепсисе.

К исходам тромбоза относят: 1) контракцию (сжатие) ткани тромба за счет сокращения в ней массы фибрина; 2) лизис с помощью плазмينا и протеолитических ферментов нейтрофильных лейкоцитов; 3) организацию, т.е. прорастание соединительной тканью; 4) инкорпорацию в стенку кровеносного русла, особенно в области аневризмы, с последующей эндотелизацией.

Окклюзивные красные тромбы в венах обычно хорошо подвергаются контракции. Они могут оставаться прикрепленными к стенке в том месте, где был поврежден эндотелий, а затем со стороны стенки началась организация. Ретракция (сжатие и отход от стенки сосуда) тромба, его растворение под воздействием плазмينا, а также ферментов макрофагов и лейкоцитов, приводит к *канализации* тромба (рис. 3.9) и *реканализации* сосуда, т.е. полному или частичному восстановлению просвета и кровотока. Важную роль в этих процессах выполняет сеть капилляров, бурно развивающаяся в ткани тромба при его организации. Если канализации не происходит, то тромб полностью замещается грануляционной тканью, которая по мере созревания и коллагенизации становится фиброзной. Таким образом, вена в участке тромбоза может превратиться в плотный рубцовый шнур. В некоторых, особенно тазовых, венах попадают флеболиты — венные камни, или конкременты, являющиеся результатом *петрификации* (обызвествление) тромба.

В артериях окклюзивные белые тромбы, формирующиеся медленнее, чем их красные аналоги в венах, содержат большое количество тромбоцитов. Поскольку эндотелий в артериях является относительно бедным источником активаторов плазминогена, это способствует длительному прикреплению тромба. Реканализация пораженной артерии — процесс еще более редкий по сравнению с венами.

Пристеночные тромбы, например, в камерах сердца обычно плотно фиксируются грануляционной тканью, быстро врастающей в них со стороны стенки, в данном случае сердца. Причем крупные тромбы через несколько лет могут быть еще не полностью организованными, но уже целиком покрытыми эндотелием.

6. Эмболия — процесс, выражающийся в переносе кровотоком материалов или частиц, которые в нормальной крови отсутст-



Рис. 3.9. Организующийся обтурирующий тромб с явлениями канализации.

ают. Если эмбол не слишком мелкий, то, как правило, он приводит к закупорке какого-либо сосуда вдали от места происхождения эмбола. Чаще всего встречаются тромбоэмболия, клеточная и микробная эмболия. Гораздо меньшее значение в практике имеют жировая и воздушная эмболия, а также эмболия околоплодными водами и инородными телами.

Т р о м б о э м б о л и я. При тяжелых операциях, травмах и других повреждениях и процессах в венах нижних конечностей и таза могут образовываться тромбы. При отрыве от места прикрепления они начинают циркуляцию, попадают в нижнюю полую вену и далее, через правое сердце, в легочный ствол (см. схему 3.2). Крупные эмболы, исходящие из зон тромбоза в бедренных или тазовых венах, застревают в области бифуркации легочного ствола на левую и правую легочные артерии. Двигаясь при большом давлении крови, иногда они закупоривают обе артерии. Это приводит к внезапному прекращению кровоснабжения легких, объем которого падает минимум на 60 %, и к резкой дилатации правого желудочка (*острое легочное сердце*). Бы-

стро возникает тяжелая правожелудочковая недостаточность, а затем наступает смерть от сердечно-сосудистого коллапса.

Закупорка ветвей легочных артерий среднего калибра частями эмбола приводит к кровоизлияниям в легочную ткань и к правожелудочковой недостаточности, а обструкция мелких, концевых ветвей — к инфарктам легких. Случаи поражений средних и концевых артерий занимают 20—30 % от числа всех наблюдений тромбоэмболии системы легочного ствола. Остальное количество относится к внезапной смерти от коллапса, описанной выше. Это тяжелое осложнение представляет собой большую проблему, унося, например, в США ежегодно до 50 тысяч жизней.

Тромбоэмболия бывает и в других отделах артериального русла. Особенно часто ее источником служат тромбы, возникшие на изъязвленных атеросклеротических бляшках. Из аорты, пораженной атеросклерозом, эмболы попадают в сосуды почек, нижних конечностей, реже других органов. Источником тромбоэмболии могут быть также пристеночные тромбы в камерах и на клапанах сердца. В этом случае есть опасность попадания эмболов в сосуды головного мозга (см. схему 3.2).

К л е т о ч н а я э м б о л и я встречается обычно у больных злокачественными опухолями. Последние, прорастая и разрушая ткани на своем пути, прорастают и сосуды, давая клеточный отсев в лимфатическое и кровеносное русло. Далее в результате эмболии опухолевых клеток развиваются метастазы, дистантные опухолевые узлы в других органах и тканях (см. главу 7). Так, при раке бронха возникают метастазы в региональных лимфатических узлах, далее гематогенные поражения головного мозга, печени, костей. Рак предстательной железы метастазирует в лимфатические узлы таза, иногда в парааортальные и даже надключичные узлы, затем гематогенно — в кости.

М и к р о б н а я э м б о л и я может начинаться в крупных гнойниках, абсцессах. Расплавляющее действие ферментов гноя на ткани создает условия для проникновения микробов в кровеносное русло и при определенных условиях — для их диссеминации с формированием дочерних (метастатических) абсцессов или очагов воспаления, удаленных от источника.

Ж и р о в а я э м б о л и я возникает при переломах трубчатых костей и разможжениях тканей, что способствует проникновению частиц жира в венозное русло. Частицы эти можно затем обнаружить в капиллярах легких (рис. 3.10), реже — почек, головного мозга. Постепенно они уничтожаются макрофагами.

Э м б о л и я о к о л о п л о д н ы м и в о д а м и (амниотической жидкостью) — нечастое и непредсказуемое осложнение родов, возникающее при обычном родоразрешении или кесарево сечении, а также при выкидыше. Заканчивается смертью примерно у 80 % больных, у которых она возникает. Амниотическая жидкость, включающая элементы плода, через плацентарное русло попадает в вены матки и дальше — в большой круг

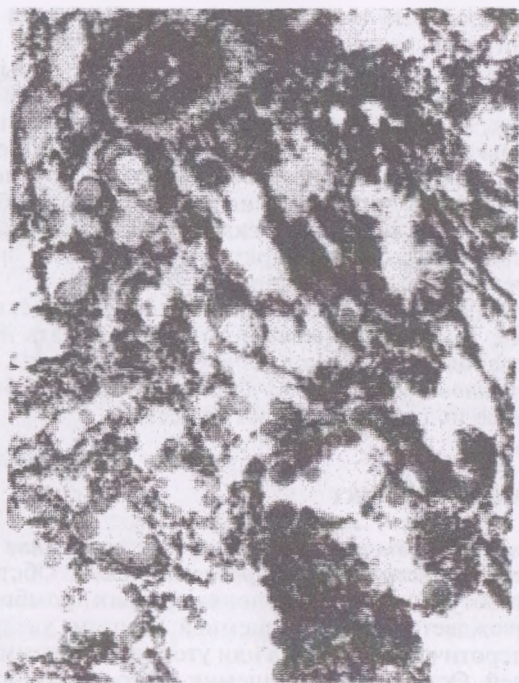


Рис. 3.10. Жировая эмболия сосудов легкого. Часть капель жира искусственно сместилась в альвеолы при изготовлении среза. Окраска суданом III.

кровообращения. Гуморальные факторы жидкости вызывают спазм легочных сосудов и сократительную слабость сердца, а элементы плода — ДВС-синдром.

Воздушная эмболия может развиваться при ранениях шеи с повреждением крупных вен. В этом случае в поврежденные вертикальные венозные стволы, в которых давление ниже атмосферного, может засасываться воздух. Воздушная эмболия осложняет торакальные операции, венозную или артериальную катетеризацию, внутривенное введение крови или жидкостей. Маленькие объемы воздуха быстро поглощаются (абсорбируются), но объем более 100 мл может вызвать тяжелую дыхательную недостаточность (дистресс-синдром), а объем более 300 мл — смерть.

Риск воздушной эмболии возникает и при декомпрессионной болезни, когда адаптация к повышенному атмосферному давлению сменяется быстрым переходом к нормальному давлению (во время внезапных подъемов водолазов), либо при резкой смене нормального атмосферного давления на пониженное

(во время скоростных стартов летчиков). При этом растворенные в крови газы воздуха, главным образом азот, выходят из растворенного состояния и циркулируют в виде пузырьков. Различают острую и хроническую формы декомпрессионной болезни (см. главу 9). Для острой формы характерна обструкция сосудов пузырьками воздуха, что проявляется дистресс-синдромом, комой и может закончиться смертью. Легкие варианты острой формы представлены мышечно-суставными болями того же сосудистого генеза. Хроническая форма (кессонная болезнь) может сопровождаться инфарктами головного и спинного мозга. Встречается и ДВС-синдром.

Эмболия инородными телами — самый редкий вид эмболий. В качестве эмболов могут выступать пули, осколки мин и снарядов, попадающие в крупные сосуды. Часты случаи *ретроградной эмболии*, т.е. движение против тока крови, в данном случае под действием сил тяжести.

3.4. Ишемия, инфаркт

1. *Ишемия (местное малокровие)* — состояние ткани при уменьшенном, недостаточном кровоснабжении. Обструкция, окклюзия или обтурация, т.е. закупорка артерии тромбом или эмболом, сопровождается полной ишемией, а спазм, увеличивающаяся атеросклеротическая бляшка или утолщение интимы — частичной ишемией. Острая полная ишемия часто переходит в инфаркт. Хроническая частичная ишемия органа приводит к атрофии его паренхимы от недостатка кровоснабжения и ее постепенному замещению стромой (склерозирование, или фиброзирование). Склероз может оказаться настолько выраженным, что от него начинают страдать и функция, и архитектоника органа. Чувствительность тканей к ишемии разная; это зависит от анатомофизиологических особенностей и метаболизма ткани (см. схему 3.5).

Роль коллатерального кровоснабжения. Легкие и печень относительно устойчивы к ишемии из-за так называемого двойного типа кровоснабжения. При окклюзии ветвей легочной или печеночной артерий дефицит кровенаполнения устраняется за счет систем бронхиальных артерий и воротной вены соответственно. В других органах действует коллатеральное снабжение через анастомозы. Например, если виллизиев круг (Th. Willis) не поврежден, а одна из четырех артерий шеи, снабжающих головной мозг, закупорена или пережата, то повреждений мозговой ткани может и не быть. Точно так же окклюзия бедренной артерии может не вызвать повреждения тканей голени, если артериальные анастомозы на конечности сохранены. В условиях компенсаторного напряжения коллатеральные артерии расширяются и несут гораздо больший, чем в норме, объем крови. Именно так могут переполняться дисталь-

Схема 3.5. Внутриклеточные процессы при ишемии



ные ветви брыжеечных артерий, образующие на стенке кишечника накладывающиеся друг на друга аркады. Они депонируют кровь в случае прекращения функции других ветвей из той же системы. В то же время в таких органах, как почки и селезенка, нет зон с взаимоперекрывающим типом артериального снабжения. Там при выключении какой-либо из концевых ветвей артериального дерева, как правило, возникает инфаркт. Аналогичным образом, т.е. как концевые ветви, работают артерии головного мозга, расположенные дистальнее виллизиева круга. Оклюзия любой из них приводит к инфаркту.

Если выключение магистральной артерии происходит постепенно, то компенсация за счет коллатерального кровоснабжения может развиваться также поэтапно. В такой ситуации в случае окончательного выхода из строя магистральной артерии коллатеральный кровоток способен поддерживать адекватный уровень кровоснабжения. Именно так чаще всего бывает в сердце, когда в течение долгого времени атеросклеротические бляшки постепенно сужают какую-либо из концевых ветвей коронарной системы. Хотя именно в сердце при падении артериального давления и там же венечных артерий опасность развития инфаркта остается наибольшей.

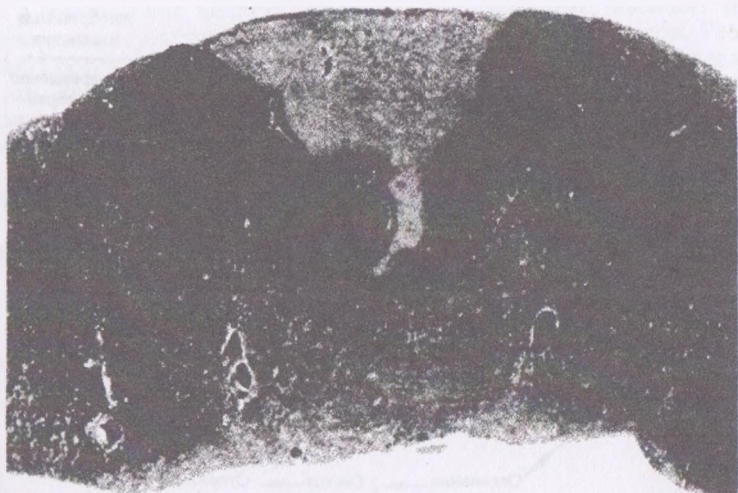


Рис. 3.11. Белый (ишемический) инфаркт селезенки.

Ишемия и особенности метаболизма тканей. Клетки любой паренхимы, т.е. специализированной ткани органа, более чувствительны к ишемии, чем клетки и другие структуры стромы, а также жировой, хрящевой или костной ткани. Помимо тонкой и сложной морфофункциональной организации (дифференцировка) паренхимы, важную роль играет ее зависимость от гематогенных факторов, приносимых с кровью, тогда как строма и некоторые другие ткани способны долгое время обходиться тканевыми факторами питания, снижая до минимума уровень метаболизма, и даже осуществлять его в анаэробных условиях. Например, известна низкая устойчивость к местной гипоксии и ишемии тканей головного мозга и сердца; эти ткани имеют высокий уровень метаболизма, аэробный его характер и очень ограниченные резервы гематогенного снабжения.

Острая ишемия может не иметь макроскопического выражения, так как едва намечающаяся бледность ткани возникает не сразу и может остаться незамеченной. Поэтому для выявления ишемии применяют окраску солями тетразолия, например теллуридом калия. Этот реактив взаимодействует с дегидрогеназами и окрашивает нормальные ткани, содержащие ферменты, в серый или черный цвет. Зоны ишемии, в которых активность ферментов сильно уменьшается или исчезает, остаются неокра-



Рис. 3.12. Красный (геморрагический) инфаркт легкого.

шенными. Для микроскопического распознавания ишемии используют окраски на гликоген или на окислительно-восстановительные ферменты. В пораженных участках гликоген исчезает, а активность энзимов сильно падает.

Хроническая ишемия обычно приводит к атрофии ткани (см. главу 6) с последующим ее замещением соединительной тканью.

2. Инфаркт — *очаг некроза в ткани или органе, возникающий вследствие прекращения или значительного снижения артериального притока.* Прекращение венозного дренажа, останавливающее артериальный приток, тоже может приводить к инфаркту. Чаще всего инфаркт вызывается закупоркой артерии тромбом или эмболом. Макроскопически инфаркты подразделяют на два вида: белые, или ишемические (анемические, бескровные), и красные, или геморрагические.

Белые инфаркты обычно связаны с закупоркой какой-либо артерии. Они встречаются в миокарде, селезенке (рис. 3.11), почках, головном мозге. Через 24—48 ч после начала действия причины зона некроза обычно хорошо контрастирует своим бледным видом с окружающей тканью. Например, в сердце она беловатая или светло-коричневая на фоне темно-коричневого миокарда, в селезенке — желтовато-белая или серовато-белая на

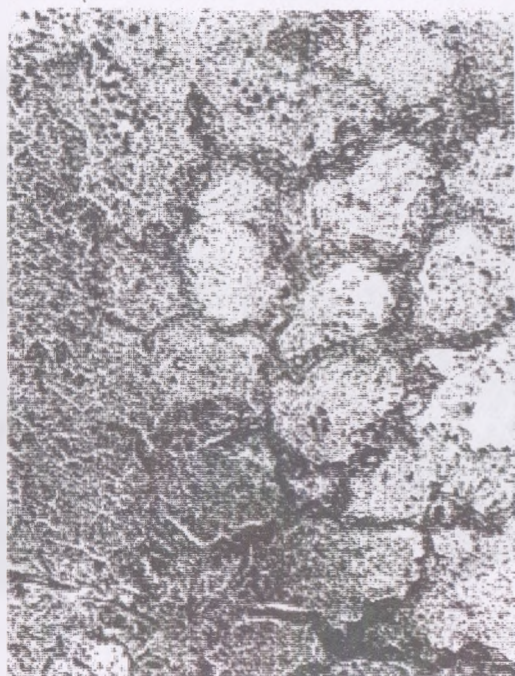


Рис. 3.13. Красный (геморрагический) инфаркт легкого. Окраска гематоксилином и эозином.

фоне вишнево-коричневой ткани. По внешнему контуру зона инфаркта в сердце и почках может иметь темно-красную окантовку (пояс гиперемии). Белый инфаркт в большинстве случаев представляет собой сухой, *коагуляционный некроз*, но в головном мозге он — влажный, *колликвационный*.

Красные инфаркты возникают при закупорке и артерий, и вен. Они встречаются в легких (рис. 3.12), тонкий кишечке, яичниках, печени и головном мозге (в мозге бывают и белые, и красные инфаркты). Большое значение в патогенезе таких инфарктов имеет уже упомянутый двойной тип кровоснабжения, а также наличие венозного застоя. Благодаря пропитыванию кровью темно-красная зона некроза хорошо выделяется на фоне непораженной ткани. Большинство красных инфарктов связано с закупоркой артерий, однако при динамических перекрутах кишечных петель и их странгуляциях, т.е. ущемлениях в грыжевом мешке, возникает пережатие вен и как следствие геморрагический инфаркт кишки. Красные инфаркты головного мозга тоже могут быть связаны с окклюзией венозного русла.

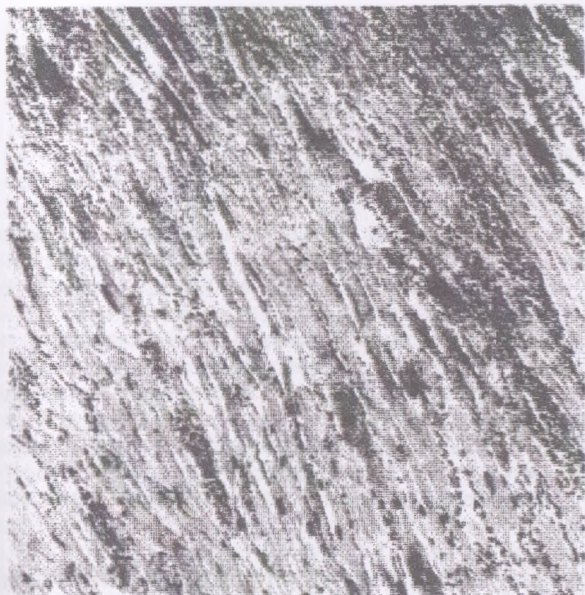


Рис. 3.14. Инфаркт миокарда.

В полых и трубчатых органах инфаркты бывают трансмуральными (с поражением всей толщи стенки) и интрамуральными (с поражением какого-либо внутреннего слоя стенки). Известно, что при обширном трансмуральном инфаркте миокарда, в особенности подвергшемся вторичной колликации (размягчение в ходе воспаления), весьма велика опасность разрыва сердца в зоне поражения.

Под микроскопом уже на вторые сутки по краям некротического поля инфаркта заметны признаки развивающегося воспаления (рис. 3.13 и 3.14). Гиперемия, отек, прогрессирующая лейкоцитарная и макрофагальная инфильтрация по краям инфаркта начинают формировать зону демаркационного, т.е. ограничительного, воспаления. Если инфаркт достигает серозной поверхности органа, то на ней может появиться фибрин. В течение нескольких дней лейкоциты и макрофаги внедряются в погибшую ткань, способствуя ее частичной резорбции. Затем с краев инфаркта вглубь распространяется грануляционная ткань, после чего постепенно завершается *организация с исходом в рубец*. Лишь в головном мозге финал другой — образование на месте инфаркта *кисты* (полость, иногда заполненная жидкостью).

В любом организме в ответ на повреждение развиваются два главных процесса: ограничение распространения повреждения — воспаление и восстановление структуры и функции поврежденной ткани — репарация и регенерация.

Четыре «классических» клинико-патологических признака воспаления — *tumor, calor, dolor, rubor* (покраснение, припухлость, повышение температуры, боль) — были описаны еще в древнеегипетском папирусе примерно за 3000 лет до н.э. Однако указанные латинские обозначения, ставшие затем общеизвестными, ввел в практику древнеримский ученый Цельс (A.C. Celsus). Пятый признак воспаления — *functio laesa* (снижение функции) — был добавлен позднее основателем патологии Р.Вирховым.

История изучения воспаления богата великими открытиями и выдающимися именами. У нас нет возможности рассмотреть ее подробно и поэтому мы упомянем лишь двух ученых, труды которых ознаменовали собой крупнейшие этапы в познании воспалительных реакций. Современник Р.Вирхова немецкий патолог Конгейм (J.F. Conheim) впервые использовал оптический микроскоп для изучения воспаления в брыжейке и языке лягушек. Он проследил стадии повышения сосудистой проницаемости и эмиграции лейкоцитов. Чуть позже российский биолог и патолог И.И. Мечников (1845—1916) открыл процесс фагоцитоза (см. главы 2, 4). В 1908 г. И.И. Мечников и П. Эрlich (P. Ehrlich — автор гуморальной теории воспаления) были удостоены Нобелевской премии.

Существует множество определений воспаления. Мы придерживаемся традиционного определения, принятого в России и ряде других стран. *Воспаление* — это комплексный, местный и общий патологический процесс, возникающий в ответ на повреждение (*alteratio*) или действие патогенного раздражителя и проявляющийся в реакциях (*exudatio* и др.), направленных на устранение продуктов повреждения, а если возможно, то и агентов (раздражителей), а также приводящий к максимальному для данных условий восстановлению (*proliferatio*) в зоне повреждения. Из этого определения следует, что при разных видах воспаления существует инициальная (начальная) стадия, выражающаяся не обязательно в повреждении, но обязательно в таких изменениях, при которых обеспечивается запуск реактивной стадии. Последняя проявляется в самых различных, подчас очень сложных реакци-

ях, которые будут описаны далее. Финальной стадией является восстановительный (продуктивный) процесс.

Воспаление является защитным ответом, исключительная роль которого состоит в избавлении организма как от инициальной причины повреждения клеток, например от микробов, токсинов, так и от последствий повреждения — некротизированных клеток и тканей. Без завершения такого ответа инфекция была бы постоянной, раны никогда бы не заживали, а в поврежденных органах происходил бы процесс нагноения. Однако воспаление и восстановление могут быть и потенциально вредными. Воспалительные реакции, например, лежат в основе опасных для жизни реакций гиперчувствительности на слюну кровососущих насекомых, лекарства и токсины, а также в основе некоторых хронических заболеваний, таких как ревматоидный артрит, атеросклероз и фиброз легких. Восстановление посредством склероза может привести к кишечной непроходимости, развитию почечной или печеночной недостаточности, нарушению подвижности суставов. В связи с этим были разработаны многочисленные «противовоспалительные препараты», которые усиливают положительный эффект воспаления.

Типовой ответ на местное повреждение у беспозвоночных, одноклеточных организмов и многоклеточных паразитов включает фагоцитоз повреждающего агента, захват раздражающих веществ специализированными клетками или органеллами, которые переваривают их, а также нейтрализацию вредных стимулов с помощью гипертрофии клетки или одной из ее органелл. Все эти реакции сохранились в процессе эволюции, однако характерным отличием воспалительного процесса у высших форм является реакция кровеносных сосудов, приводящая к накоплению жидкости и лейкоцитов вне сосудистого русла.

В настоящее время воспаление рассматривается как динамическое взаимодействие гуморального и клеточного ответов. К сожалению, при изучении гистологических образцов воспаление представляется в виде застывшей картины, хотя на самом деле является сложным и динамичным процессом.

Изучая воспаление, необходимо помнить, что микроскопическая картина зависит от действия трех факторов. Первый фактор — *природа повреждающего агента*. Воспаление может быть вызвано бактериями, грибами, многоклеточными паразитами, определенными аллергенами, трансплантированной тканью и самими клеточными компонентами. Некоторые из этих агентов вызывают характерную тканевую реакцию.

Второй фактор — *время наблюдения*. Поскольку воспаление является динамичным процессом, его морфология варьирует в соответствии со временем наблюдения. Например острое повреждение, сопровождающееся выраженной клеточной реакцией (гиперклеточностью), отличается от более позднего, в большинстве случаев безклеточного повреждения в стадии скле-

роза. Третьим фактором, влияющим на картину воспаления, является *иммунный статус хозяина*. Предварительно сенсибилизированный специфическим патогеном организм реагирует с большей, чем необходимо, силой. В то же время организм с иммунодефицитом имеет ослабленный или извращенный ответ на действие повреждающих факторов.

Традиционно воспаление классифицируют по клиническим проявлениям и времени ответа. Острое воспаление относительно короткое по времени, продолжается несколько минут или часов, подострое — протекает несколько дней или недель, хроническое — до нескольких месяцев. К сожалению, это деление условно, и многие морфологические признаки присутствуют в каждом периоде.

Основными характеристиками острого воспаления являются экссудация жидкости и белков плазмы (отек) и эмиграция лейкоцитов, преимущественно нейтрофилов. Хроническое воспаление — более длительный процесс и гистологически связано с появлением лимфоцитов и макрофагов, новообразованием кровеносных сосудов и соединительной ткани. Многие факторы влияют на течение и морфологические признаки как острого, так и хронического воспаления.

4.1. Острое воспаление

Острое воспаление — непосредственный и ранний ответ на повреждающий агент. Оно складывается из трех основных компонентов: увеличения просвета сосудов, сопровождающегося усилением кровотока; изменения структуры стенки сосудов, приводящего к выходу из кровотока белков и лейкоцитов; выхода лейкоцитов из микроциркуляторного русла и их накопления в месте повреждения.

Наиболее простым ответом на повреждение является *трансудация*. Трансудат представляет собой жидкость с низким содержанием белка, главным образом альбумина (г/л) и удельным весом менее 1,012. Обычно трансудат представляет собой ультрафильтрат плазмы крови, образующийся при нарушении гидростатического баланса на уровне эндотелия сосудов (см. главу 3). При воспалении трансудация крайне редко носит самостоятельный характер. Однако она является начальной стадией *экссудации* — выхода жидкости, белков и клеток крови из сосудистого русла в интерстициальную ткань или полости тела. Экссудат представляет собой воспалительную внесосудистую жидкость, имеющую высокую концентрацию белка (>3 г/л), множество остатков клеток и удельный вес более 1,020. Повышенная сосудистая проницаемость, приводящая к выходу богатой белком жидкости — экссудата — в интерстициальную ткань, является стержнем острого воспаления. Потеря плазмой крови

богатой белком жидкости ведет к снижению внутрисосудистого осмотического давления и увеличению осмотического давления интерстициальной жидкости. Одновременно с повышенным гидростатическим давлением, обусловленным расширением сосудов, происходит выход и накопление жидкости в интерстициальной ткани. Клинически и гистологически оба этих процесса проявляются как *отек*.

При повреждении вслед за кратковременным спазмом артериол происходит *расширение кровеносных сосудов*, клиническими признаками которого являются жар и покраснение. *Замедление кровотока*, развивающееся вследствие расширения сосудов, сопровождается повышением проницаемости сосудистой стенки и выходом богатой белком жидкости за пределы сосудов. В результате эритроциты концентрируются в мелких сосудах и происходит повышение вязкости крови (*стаз*). Стаз способствует развитию феномена, описанного как *краевое стояние лейкоцитов*, в результате которого лейкоциты, главным образом нейтрофилы, прилипают к эндотелию (*адгезия*) и проникают сквозь сосудистую стенку в интерстициальную ткань (*эмиграция*).

Накопление лейкоцитов в месте повреждения является важнейшим этапом воспаления. Количество лейкоцитов зависит от природы повреждающего агента. Лейкоциты переваривают повреждающие агенты, уничтожают бактерии, разрушают некротизированные ткани и чужеродные антигены. Воспалительный экссудат, богатый лейкоцитами, главным образом нейтрофилами, и остатками паренхиматозных клеток, называется *гноем*. Образование гноя может происходить как под действием пиогенных (гноеродных) микроорганизмов, так и в стерильных условиях, например в результате ишемии ткани. Если пиогенные стимулы не полностью элиминируются, происходит формирование абсцесса, морфологически проявляющееся образованием барьера из фиброваскулярной ткани, моноцитов, макрофагов и лимфоцитов вокруг повреждающего агента. Одновременно с накоплением нейтрофилов и мононуклеарных клеток начинается процесс восстановления поврежденной ткани — *репарация*. Комбинация лейкоцитарной экссудации и репарации характерна для инфекционных процессов, образования язв и инфарктов, а также для рассасывающихся геморрагий. Несомненно, лейкоциты могут пролонгировать воспаление и вызывать разрушение ткани ферментами, химическими медиаторами и токсическими соединениями кислорода. В результате этого развивается хроническое воспаление.

Таким образом, *исходами острого воспаления* являются полное разрешение, заживление путем замещения соединительной тканью (фиброз), образование хронического абсцесса, прогрессирование в различные формы хронического воспаления (по В. Cotran, V. Kumar, T. Collins, 1998).

Полное разрешение. Биологический смысл воспаления состоит в нейтрализации повреждающего фактора и восстановлении поврежденного участка. Полное восстановление наблюдается при малых объемах повреждения. Разрешение воспаления включает нейтрализацию химических медиаторов, восстановление нормальной сосудистой проницаемости, прекращение лейкоцитарной инфильтрации и, наконец, удаление отечной жидкости, белка, лейкоцитов, инородных агентов и некротизированных остатков.

Заживление путем замещения соединительной тканью (фиброз). Процесс начинается после частичного разрушения ткани или при развитии воспалительного повреждения в тканях, не способных регенерировать, а также при массивной экссудации фибрина. В том случае, если фибриновый экссудат в ткани или серозных полостях (на плевре и брюшине) рассасывается (резорбируется) не полностью, соединительная ткань прорастает экссудат, превращая его в массу фиброзной ткани. Этот процесс называют *организацией*.

Образование хронического абсцесса. Наблюдается при инфекциях и связано с неполным удалением пиогенных микроорганизмов или их фрагментов. Хронический абсцесс отграничен от остальной ткани фиброзной капсулой.

Прогрессирование остро го воспалительного ответа в различные формы хронического воспаления. Встречается в тех случаях, когда острый воспалительный ответ не разрешается, имеется персистирование повреждающего агента или нарушение процесса организации. Например бактериальная инфекция легкого начинается как фокус острого воспаления (пневмония), однако расплавление поврежденных тканей может привести к выраженной дистрофии последних и образованию полости, в которой продолжается воспаление, обуславливающее формирование хронического абсцесса легкого. Другой пример хронического воспаления с персистирующей стимуляцией — это развитие пептической язвы желудка или двенадцатиперстной кишки. Пептические язвы могут персистировать в течение месяцев и лет и проявляться как острой, так и хронической воспалительными реакциями.

4.2. Хроническое воспаление

Под *хроническим воспалением* понимают продолжительный процесс (недели и месяцы), при котором повреждение тканей, реактивные изменения и рубцевание развиваются одновременно. Несмотря на то что хроническое воспаление может следовать за острым, часто оно начинается как слабый, иногда бессимптомный, процесс. Этот последний вариант хронического воспаления характерен для таких генерализованных инвалиди-

зирующих заболеваний, как ревматоидный артрит, атеросклероз, туберкулез и хронические заболевания легких и почек.

Причины хронического воспаления:

персистирующие (долго сохраняющиеся) инфекции, вызываемые некоторыми микроорганизмами, такими как бактерии туберкулеза, бледная трепонема (возбудитель сифилиса) и некоторые грибы. Эти микроорганизмы обладают низкой токсичностью и ведут к развитию иммунных реакций гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). Воспалительный ответ при этом носит специфический характер в виде гранулематозной реакции;

длительное воздействие потенциально токсичных экзогенных и эндогенных веществ. Наблюдается при попадании в организм неразрушающихся неорганических веществ. Например, при длительном вдыхании частиц кремния возникает воспалительное заболевание легких — силикоз;

при некоторых заболеваниях формируются защитные реакции против собственных тканей организма, что приводит к развитию *аутоиммунных болезней*. При этих заболеваниях аутоантигены вызывают самопроизвольную иммунную реакцию, обуславливающую возникновение некоторых генерализованных хронических воспалительных заболеваний — например, рассеянного склероза, ревматоидного артрита, системной красной волчанки (см. главу 5).

В отличие от острого воспаления, проявляющегося сосудистыми реакциями, фиброзным выпотом, отеком и выраженной инфильтрацией нейтрофилами, хроническое характеризуется инфильтрацией мононуклеарными клетками, включающими макрофаги, лимфоциты и плазматические клетки, отражающими персистирующую реакцию на повреждение; разрушением тканей, обычно вызываемым воспалительными клетками; попыткой восстановления разрушенных тканей путем их замещения соединительной тканью, а именно новообразованием мелких кровеносных сосудов (ангиогенез) и частично фиброзом.

Признаки хронического воспаления:

1) *мононуклеарная инфильтрация*. Традиционное гистологическое понятие «мононуклеарные клетки, мононуклеары» подразумевает все одноядерные клетки, имеющие происхождение из стволовой кровяной клетки (СКК), кроме эритроцитов, сегментоядерных лейкоцитов. *Макрофаг* — основная клетка хронического воспаления. Макрофаги являются компонентами системы мононуклеарных фагоцитов, ранее известной как ретикулоэндотелиальная система. Система мононуклеарных фагоцитов состоит из тесно связанных клеток костномозгового происхождения, включая моноциты крови и тканевые макрофаги. Последние диффузно разбросаны в соединительной ткани, перитонциальной полости или сосредоточены в органах, например

в печени (клетки Купфера), селезенке и лимфатических узлах (синусовые гистиоциты), коже (клетки Лангерганса) и легких (альвеолярные макрофаги). Все они имеют общего предшественника в костном мозге, который дает начало клеткам моноцитарного ряда. Из крови моноциты мигрируют в различные ткани и превращаются в макрофаги. Моноциты крови живут около одного дня, тогда как тканевые макрофаги — несколько месяцев.

При хроническом воспалении встречаются и другие типы «моноклеаров» — лимфоциты, плазматические клетки, эозинофилы и тучные клетки. *Лимфоциты* являются главным компонентом реакций ГЗТ — тканевого ответа на вирусные инфекции, а также, по неизвестным причинам, при неимунном воспалении. Лимфоциты разных типов (Т-, В-лимфоциты) или в разных состояниях (нативном, активированном) используют разные адгезивные молекулы и химические медиаторы. При хроническом воспалении они имеют реципрокную связь с макрофагами. Активированные лимфоциты продуцируют лимфокины, причем основным стимулятором моноцитов и макрофагов является γ -интерферон. Цитокины из активированных макрофагов (монокины), наоборот, активируют лимфоциты, которые сами по себе также продуцируют воспалительные медиаторы. Так обеспечивается стадия *персистенции* воспалительного ответа.

Плазматические клетки продуцируют антитела, направленные против персистирующего антигена в очаге воспаления или против компонентов разрушенной ткани.

Эозинофилы характерны для иммунных ответов, связанных с аллергическими реакциями, и паразитарных инфекций. Скопления эозинофилов наблюдаются в респираторном тракте при аллергенассоциированной астме и в тканях, инфицированных многоклеточными паразитами, в частности гельминтами. Подобно нейтрофилам, они используют адгезивные молекулы и хемотаксические агенты, образованные тучными клетками, лимфоцитами и макрофагами, для выхода за пределы кровеносного русла. Их гранулы содержат главный белок, а также катионный белок, токсичный для паразитов и вызывающий лизис эпителиальных клеток млекопитающих.

Несмотря на то что нейтрофилы играют главную роль при остром воспалении, многие формы хронического воспаления, продолжающиеся месяцами, также сопровождаются накоплением большого количества нейтрофилов. Это связано с сохранением (персистенцией) бактерий или выбросом медиаторов макрофагами или некротизированными клетками. При хроническом бактериальном воспалении костей (остеомиелит) нейтрофильный экссудат может обнаруживаться в течение нескольких месяцев. Нейтрофилы играют важную роль в хроническом повреждении легких, связанном с курением и иными причинами;

2) *персистирующая деструкция соединительной ткани* является основой хронического воспаления. Поэтому восстановление разрушенных тканей состоит в замещении поврежденных паренхиматозных клеток соединительной тканью, в результате чего развивается *фиброз* или происходит *рубцевание*. Этот процесс имеет сходство с заживлением ран, однако из-за того, что повреждение персистирует, а воспалительная реакция то стихает, то возникает, события становятся менее предсказуемыми.

4.3. Гранулематозное воспаление

Гранулематозное воспаление — специализированная форма хронической воспалительной реакции, при которой преобладающим типом клеток являются активированные макрофаги, имеющие модифицированный эпителиоидный вид. Это воспаление развивается как при хронических иммунных и инфекционных заболеваниях, тесно связанных с иммунными реакциями, так и при неиммунных заболеваниях (табл. 4.1). Гранулематозное воспаление наблюдается при туберкулезе, саркоидозе, болезни кошачьих царапин, паховой лимфогранулемы, лепре, бруцеллезе, сифилисе, некоторых грибковых инфекциях, бериллиозе и реакциях на введение раздражающих липидов. Из-за ограниченного количества заболеваний, при которых оно встречается, очень важным является распознавание вида гранулематоза при биопсии.

Т а б л и ц а 4.1. Гранулематозные заболевания

Бактериальные туберкулез лепра бруцеллез сальмонеллез листериоз сифилис ангоридка Ку	Гельминтные шистосомоз трихинеллез филяриатоз
Индуктированные металлами бериллиоз цирконисый гранулематоз	Индуктированные чужеродными телами пневмония чужеродных тел кремневый гранулематоз
Грибковые гистоплазмоз бластомироз гиперчувствительная пневмония	Неясной причины саркоидоз болезнь Крона гранулематоз Вегенера гигантоклеточный артериит первичный билиарный цирроз кольцевидная гранулема ревматоидный артрит
Вирусные и хламидийные болезнь кошачьих царапин лимфогранулема венерум	

Г р а н у л е м а служит местным проявлением гранулематозного воспаления. Она представляет собой скопление макрофагов, которые трансформируются в эпителиоидные клетки, окруженные кольцом из мононуклеарных клеток, главным образом лимфоцитов и иногда плазматических клеток. На обычных препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, эпителиоидные клетки имеют бледно-розовую зернистую цитоплазму с нечеткими границами. Часто эпителиоидные клетки как бы сливаются друг с другом. Ядра у них насыщены хроматином меньше, чем у лимфоцита, имеют овальную или вытянутую форму и складчатую ядерную мембрану. Более старые гранулемы окружены фибробластами и соединительной тканью. Часто эпителиоидные клетки сливаются, образуя многоядерные гигантские клетки диаметром 40—50 мкм на периферии или в центре гранулем. Они содержат большую массу цитоплазмы и около 20 и более мелких ядер, расположенных полукругом в краевой зоне цитоплазмы (гигантские клетки типа Лангханса при туберкулезе) или произвольно (гигантские клетки типа инородных тел).

При туберкулезе гранулема, которую также называют бугорком, часто характеризуется наличием в центре творожистого (казеозного) некроза (см. главу 14). Казеозный некроз редко встречается при других гранулематозных болезнях. Морфологические проявления при различных гранулематозных болезнях могут сопровождаться специфическими признаками, что облегчает патологоанатому постановку диагноза. Встречается много атипичных проявлений, поэтому всегда необходимо идентифицировать специфический этиологический агент. Его можно выявить гистологически с помощью специальных методов окрашивания микроорганизмов, путем бактериологического посева и получения культуры возбудителя (туберкулез, грибковые заболевания), а также в ходе серологического исследования (сифилис). Этиология саркоидоза неизвестна.

Таким образом, гранулематозное воспаление является специфическим типом хронической воспалительной реакции, характеризующейся накоплением модифицированных макрофагов (эпителиоидные клетки) и возникающей в ответ на внедрение различных инфекционных и неинфекционных агентов. Наличие слаборастворимых раздражающих веществ или Т-клеточного иммунитета к этим веществам, или того и другого является необходимым условием образования гранулемы.

4.4. Медиаторы воспаления

В настоящее время идентифицировано громадное количество медиаторов воспаления. Они обладают следующими наиболее важными свойствами (по R.S.Cotran, V.Kumar, T.Collins, 1998).

1. Медиаторы могут иметь как клеточное, так и внеклеточное (плазменное) происхождение. Медиаторы плазмы крови, например комплемент, находятся в плазме в виде предшественников, которые активируются путем протеолитического расщепления, после чего могут проявлять свои биологические свойства. Медиаторы клеточного происхождения обычно сосредоточены во внутриклеточных гранулах (например, гистамин в гранулах тучных клеток). Они должны секретироваться или синтезироваться *de novo* (т.е. сразу как таковые, например, простагландины) в ответ на соответствующие стимулы.

2. Большинство медиаторов проявляет свою биологическую активность, связываясь со специфическими рецепторами на клетках-мишенях. Некоторые, однако, обладают прямой ферментативной активностью (например, протеазы лизосом) или вызывают окислительные повреждения (например, метаболиты кислорода).

3. Химические медиаторы могут стимулировать выброс медиаторов самими клетками-мишенями. Эти вторичные медиаторы идентичны или похожи на первичные медиаторы, но могут также обладать противовоспалительной активностью. Они обеспечивают механизмы усиления или, в некоторых случаях, нейтрализации действия первичных медиаторов.

4. Медиаторы могут действовать на один или несколько типов клеток-мишеней или даже давать разные эффекты в зависимости от типов клеток и тканей.

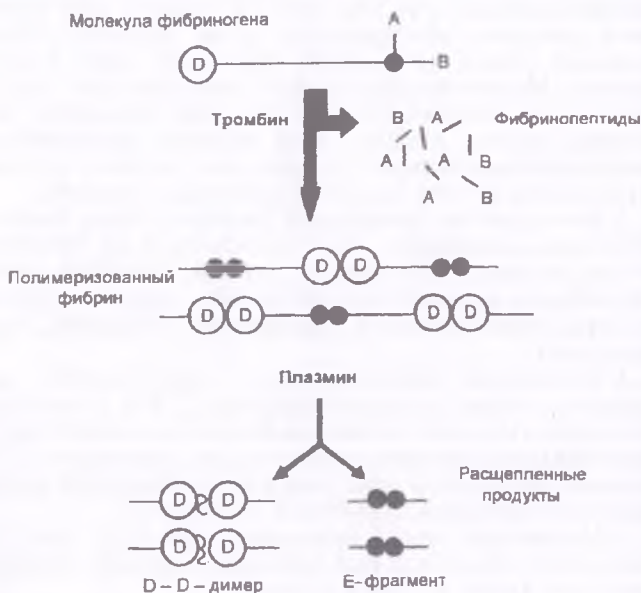
5. Большинство медиаторов являются короткоживущими. Они спонтанно разрушаются (например, метаболиты арахидоновой кислоты), инактивируются ферментами (например, кининаза инактивирует брадикинин), удаляются (антиоксиданты удаляют токсические метаболиты кислорода) или тормозятся (например, ингибиторами комплемента). Таким образом, существует система контроля и баланса в регуляции действия медиаторов.

6. Большинство медиаторов обладает как положительными, так и отрицательными эффектами.

Плазменные медиаторы. Различные проявления воспалительной реакции регулируются тремя взаимосвязанными факторами плазмы: системой свертывания крови, кининами и комплементом.

Свертывающая система крови представляет собой группу белков плазмы, которые могут активироваться фактором Хагемана (схема 4.1). Конечный этап каскада — превращение фибриногена в фибрин под действием тромбина. В процессе этого превращения образуются фибринопептиды, вызывающие увеличение сосудистой проницаемости и хемотаксической активности в отношении лейкоцитов. Тромбин также опосредует увеличение адгезии лейкоцитов и пролиферацию фибробластов.

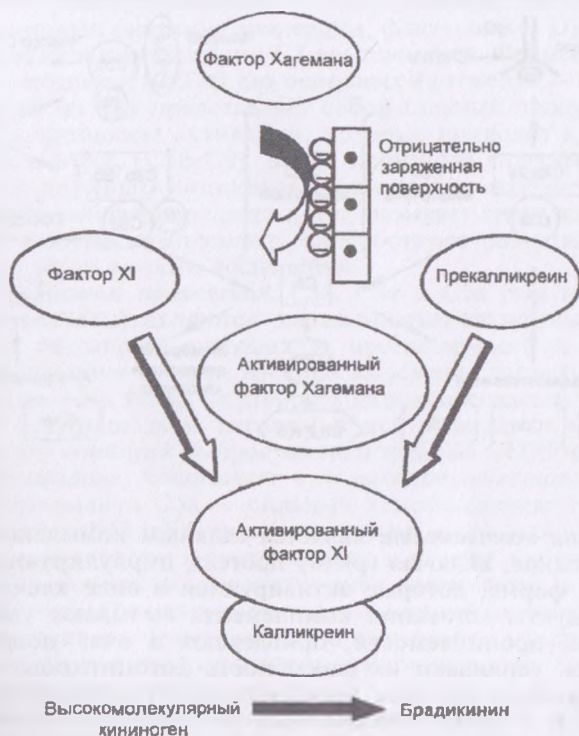
Схема 4.1. Коагуляционные продукты воспаления



Фибринолитическая система крови способствует развитию сосудистых феноменов при воспалении (см. главу 3). Активатор плазминогена (выделяется эндотелием, лейкоцитами и другими тканями) расщепляет плазминоген — белок плазмы, который связывается с развивающимся фибриновым тромбом, образуя плазмин — мультифункциональный фермент. Калликреин и активированный фактор Хагемана также могут превращать плазминоген в плазмин *in vitro*, но физиологический смысл этого явления непонятен. Плазмин играет важную роль в растворении фибриновых тромбов, вызывая расщепление фибрина, который влияет на проницаемость сосудов.

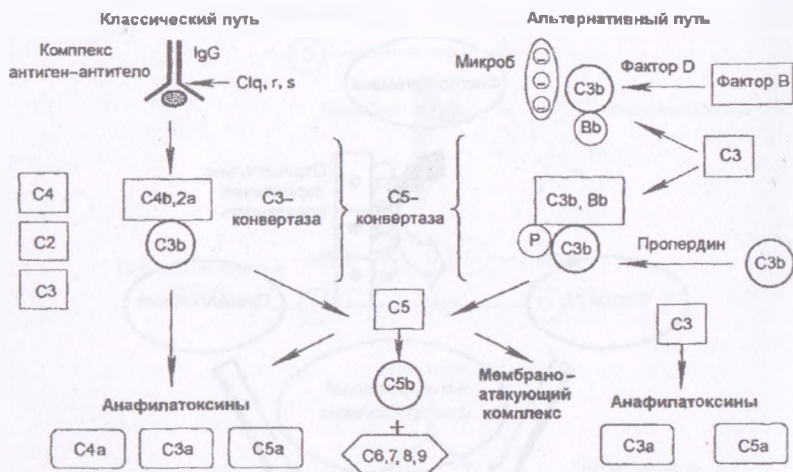
Кинины — полипептиды с потенциальными вазоактивными свойствами — способствуют повышению сосудистой проницаемости, сокращению гладких мышц, расширению кровеносных сосудов, формированию феномена «краевого стояния лейкоцитов». Они образуются после ферментной обработки плазменных предшественников — кининогенов. Ферментная обработка осуществляется сериновыми протеазами — калликреинами, формирующимися в тканях или плазме системой контактной активации. Эта система содержит 4 плазменных белка: фактор Хагемана (коагуляционный фактор XII), прекалликреин, высококомо-

Схема 4.2. Механизм образования кинина в плазме



Молекулярный кининоген и коагуляционный фактор XI. Продукция кинина начинается с активации фактора Хагемана в результате контакта с такими отрицательно заряженными поверхностями, как коллаген и базальные мембраны. После образования фрагмента фактора XII (активатор прекалликреина, или фактор XIIa) прекалликреин плазмы превращается в активную протеолитическую форму — фермент калликреин. Калликреин расщепляет плазменный гликопротеиновый предшественник — высокомолекулярный кининоген, в результате чего образуется брадикинин (схема 4.2). Брадикинин является короткоживущим соединением, так как быстро инактивируется под действием кининазы. Кроме того, калликреин обладает хемотаксической активностью, а также непосредственно вызывает превращение компонента комплемента C5 в C5a.

Схема 4.3. Активация системы комплемента



Система комплемента является главным комплексом плазменных белков, включая группу протеаз, циркулирующих в зимогенной форме, которые активируются в виде каскада реакций. Продукты активации комплемента вызывают увеличение сосудистой проницаемости, привлекают в очаг повреждения лейкоциты, усиливают их способность фагоцитировать sensibilizированные частицы, иммобилизируют лейкоциты в очаге воспаления, а также способствуют фиксации цитолитических комплексов на поверхности клеток. Белки системы коагуляции, фибринолиза и кининообразования, как и другие группы белков плазмы, имеют в своей основе принцип реакций латентного ограниченного протеолиза. В несколько последовательных стадий происходит активация предшественника, или зимогена, в протеазу, которая и расщепляет белок плазмы. При этом высвобождается активирующий пептид, генерируется новая протеаза или изменяется специфичность уже активированной протеазы. Этот вновь образованный протеолитический фермент в свою очередь расщепляет еще один белок плазмы, давая начало следующей протеолитической активности. Каскад реакций заканчивается образованием мембраноатакующего комплекса (C5b-C9) (МАК).

Существует два пути активации комплемента (схема 4.3). *Классический путь* инициируется после фиксации компонента комплемента C1 на изотипах IgM, IgG1, IgG2, IgG3 (см. главу 5). *Альтернативный путь* включается отрицательно

заряженными поверхностями, в частности полисахаридами, грибами, бактериями, вирусами и агрегированными иммуноглобулинами, особенно изотипа IgA. Альтернативный путь включает участие группы сывороточных компонентов, так называемую пропердиновую систему (пропердин, факторы В и D). Оба пути требуют активации фракции С3 комплемента. Фермент С3-конвертаза расщепляет С3 на два основных фрагмента — С3а и С3б. Последний из них представляет собой главный продукт, вовлекаемый в процессы активации, которые приводят к образованию С5а и МАК (С5b-С9). МАК, производя гидрофобное связывание с двойным липидным слоем клеток-мишеней, формирует трансмембранные каналы, что вызывает лизис клеток.

Компоненты комплемента способствуют развитию следующих признаков острого воспаления.

1. *Сосудистые проявления.* С3а, С4а и С5а (так называемые анафилатоксины) являются выраженными катионными белками. Они повышают сосудистую проницаемость и вызывают отек, сокращение гладких мышц и выделение гистамина из тучных клеток. С5а также активирует липоксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты в нейтрофилах и моноцитах, вызывая дальнейший выброс воспалительных медиаторов.

2. *Прилипание, хемотаксис и активация лейкоцитов.* Компонент комплемента С5а — сильный хемотаксический агент для лейкоцитов и фибробластов (хемотаксис — это таксис, или движение, направленное к раздражителю и от него и обусловленное разницей в концентрации каких-либо соединений, в частности электролитов). Он усиливает прилипание лейкоцитов к эндотелию, повышая их функциональную активность, усиливает avidность поверхностных рецепторов лейкоцитов к их лигандам на эндотелиальных клетках.

3. *Фагоцитоз.* Компоненты комплемента С3б и iС3b фиксируются к стенке бактериальной клетки, действуя как опсопины, и способствуют фагоцитозу нейтрофилами и макрофагами, которые обладают рецепторами к С3б на поверхности клетки.

Ключевые медиаторы. Вазоактивные амины. Гистамин — широко распространен в тканях. Богатейшим источником гистамина служат тучные клетки, которые в норме расположены в соединительной ткани рядом с сосудами. Он обнаружен также в базофилах крови и тромбоцитах. Гистамин высвобождается в гранулах тучных клеток и выделяется из них в ответ на физическое повреждение (травма, холод или жар); иммунные реакции, участвующие в связывании антител со стволовыми клетками; анафилатоксины (С3а и С5а); белки, стимулирующие выделение гистамина и содержащиеся в лейкоцитах; нейропептиды (например, субстанция Р); цитокины (ИЛ-1, ИЛ-8). Гистамин является главным медиатором немедленной фазы повышенной сосудистой проницаемости, связанной с сокращением

эндотелия венул и расширением промежутков между эндотелиальными клетками. Этот медиатор воздействует на микроциркуляцию, главным образом через H_1 -рецепторы.

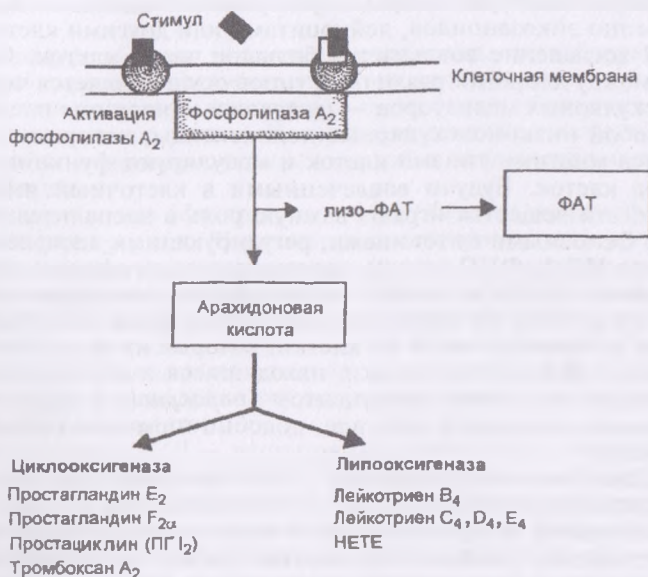
Серотонин (5-гидрокситриптамин) — вазоактивный медиатор, обладающий сходным с гистамином действием. Он встречается в тромбоцитах, энтерохромаффинных и тучных клетках. Выброс серотонина и гистамина из тромбоцитов происходит в процессе агрегации тромбоцитов после контакта с коллагеном, тромбином, аденозиндифосфатом и комплексами антиген—антитело. Агрегация тромбоцитов и выброс серотонина стимулируются фактором активации тромбоцитов, который выделяется из тучных клеток в процессе IgE-обусловленных реакций. Выделение серотонина тромбоцитами приводит к увеличению проницаемости сосудов при иммунных реакциях.

Метаболиты арахидоновой кислоты — простагландины и лейкотриены. Вещества, образующиеся в процессе метаболизма арахидоновой кислоты, так называемые эйкозаноиды, влияют на различные биологические процессы, включая воспаление и гемостаз. Их также называют аутокоидами, или местными короткодистантными гормонами, которые быстро образуются, оказывают местное действие, а затем разрушаются спонтанно или под влиянием ферментов.

Арахидоновая кислота представляет собой полиненасыщенную жирную кислоту, имеющую 20 углеродных остатков. Она поступает в организм непосредственно из пищи или возникает в результате превращения из линолевой кислоты; в клетках в свободном виде не встречается, а образуется из фосфолипидов мембраны, особенно из фосфатидилхолина и фосфатидилинозитола путем активации клеточных фосфолипаз посредством механических, химических и физических факторов или под действием иных медиаторов (например, $C5a$). Метаболизм арахидоновой кислоты осуществляется посредством одного из двух основных путей (схема 4.4).

Циклооксигеназный путь приводит к синтезу простагландинов и тромбоксана A_2 , каждый из которых образуется под воздействием специфического фермента. Некоторые из этих ферментов имеют определенную локализацию. Например, тромбоциты содержат фермент тромбоксансинтетазу. Тромбоксан A_2 вызывает агрегацию тромбоцитов и спазм сосудов, однако очень нестабилен и быстро превращается в неактивную форму — тромбоксан B_2 . Эндотелий сосудов испытывает дефицит тромбоксансинтазы, но обладает простаглицинсинтетазой, которая вызывает образование простаглицина и его стабильного конечного продукта. Простаглицин расширяет сосуды и является мощным ингибитором агрегации тромбоцитов. Тромбоксан A_2 и простаглицин играют в гемостазе противоположную роль. Аспирин и нестероидные противовоспалительные препараты, например индометацин, тормозят циклооксигеназу и, следова-

Схема 4.4. Метаболизм арахидоновой кислоты



только, синтез простагландинов. На липооксигеназу, однако, эти противовоспалительные препараты не действуют.

При липооксигеназном пути под действием 5-липооксигеназы образуются лейкотриены (B_4 , C_4 , D_4 и E_4) и гидроксйэйкозатетраноидные кислоты (НЕТЕ). Лейкотриен B_4 — сильный хемотаксический агент, вызывающий агрегацию и прилипание лейкоцитов к эндотелию венул; он является также выраженным хемотаксическим агентом, действующим в наномолярных концентрациях. Лейкотриены C_4 , D_4 и E_4 вызывают гистаминнезависимый спазм сосудов, бронхоспазм и повышение сосудистой проницаемости. НЕТЕ (5-НЕТЕ, 12-НЕТЕ) служат хемотаксическими факторами для нейтрофилов и эозинофилов.

Фактор активации тромбоцитов (ФАТ) является мембранным фосфолипидным медиатором. Он образуется после активации фосфолипазы A_2 и часто выделяется совместно с метаболитами арахидоновой кислоты. Помимо этого, ФАТ стимулирует агрегацию и активацию тромбоцитов, вызывает спазм сосудов и бронхов, а в низких концентрациях — расширение сосудов и увеличение проницаемости венул в 100—10 000 раз сильнее, чем гистамин. ФАТ усиливает прилипание лейкоцитов к эндотелию и хемотаксис. Многие типы клеток, включая базофилы, нейтро-

филы, моноциты и эндотелиальные клетки, могут вырабатывать ФАТ, действующий непосредственно на клетки-мишени через специфические рецепторы и ускоряющий синтез медиаторов, особенно эйкозаноидов, лейкоцитами или другими клетками.

В воспаление вовлекается большое число клеток. Сообщение между клетками различных типов осуществляется через сеть молекулярных медиаторов — *цитокинов*. Цитокины представляют собой низкомолекулярные полипептиды, которые продуцируются многими типами клеток и модулируют функцию других типов клеток. Будучи вовлеченными в клеточный иммунный ответ, эти вещества играют важную роль в воспалительном ответе. Основными цитокинами, регулирующими воспаление, являются ИЛ-1, ФНО (α и β), хемокины, γ -интерферон, кислый и основной факторы роста фибробластов, трансформирующий фактор роста β . Их эффекты реализуются тремя способами. Они могут действовать на те же клетки, которые их выделяют (*аутокринный эффект*), на клетки, находящиеся в непосредственной близости от клеток-продуцентов (*паракринный эффект*) или оказывать системное действие, подобно гормонам (*эндокринный эффект*).

Семейство интерлейкина-1 (ИЛ-1) включает две формы α и β и антагонист рецептора ИЛ-1. Первоначально он был описан как основной продукт моноцитов и макрофагов, позже найден в нейтрофилах, лимфоцитах, кератиноцитах, в глиальных, эндотелиальных и большинстве стромальных клеток. Синтез ИЛ-1 вызывают эндотоксины бактерий и вирусы. Его провоспалительная активность включает стимуляцию лимфоцитов, синтеза простагландинов, хемокинов и экспрессии эндотелиальных адгезивных молекул. Повышение уровня ИЛ-1 в крови вызывает нейтрофильный лейкоцитоз, лихорадку и продукцию белков острой фазы. В то же время ИЛ-1 стимулирует выработку глюкокортикоидов, которые подавляют продукцию ИЛ-1 по принципу обратной связи. Макрофаги способны продуцировать антагонист рецептора ИЛ-1, который способен ингибировать биологические эффекты ИЛ-1.

Факторы некроза опухоли (ФНО)— α и β (лимфотоксин) — два других важных фактора воспаления. ФНО α , основным источником которого являются моноциты, впервые был открыт в плазме животных после введения бактериального эндотоксина. Многие функции этого цитокина подобны таковым ИЛ-1. Парентеральное введение ФНО α вызывает подъем температуры тела, лейкопению и гипотензию. ФНО α является главным медиатором септического шока и кахексии при хронических заболеваниях. ФНО β , или лимфотоксин, продуцируется активированными В-лимфоцитами.

Интерлейкин-8 (ИЛ-8) — наиболее известный полипептид из семейства «малых» цитокинов, или хемокинов. Наряду с моноцитарным хемоаттрактантным белком-1 и макрофагальными

воспалительными белками — 1α и β , является сильным хемоаттрактантом и активатором лейкоцитов. Хемокины выделяются под действием других цитокинов, главным образом ИЛ-1 и ФНО α .

γ -Интерферон, как и другие интерфероны, ингибирует репликацию вирусов. В отличие от других интерферонов, продуцируемых стромальными клетками, γ -интерферон образуется клетками миелоидного ряда. γ -Интерферон способен активировать лейкоциты, в первую очередь моноциты, и поддерживает рост В-лимфоцитов.

Факторы роста (фактор роста фибробластов и трансформирующий фактор роста β) являются хемотаксическими агентами для лейкоцитов и мезенхимальных клеток, регулируют их пролиферативную и синтетическую активность. Эти факторы активно участвуют как в контроле воспалительной реакции, так и в процессе репарации поврежденной ткани. Тромбоцитарный фактор роста принимает участие в регуляции инфильтрации зоны повреждения лейкоцитами и регулирует пролиферацию мезенхимальных клеток.

Оксид азота (NO) — растворимый свободный газообразный радикал, который выделяется эндотелиальными клетками и макрофагами. Он синтезируется из L-аргинина, молекулярного кислорода и НАДФ с помощью синтазы NO. Различают две формы фермента. Одна из них постоянно присутствует в эндотелиальных клетках и быстро активируется при повышении концентрации цитоплазматических ионов кальция в присутствии кальмодулина. Вхождение кальция в эти клетки приводит к быстрому образованию NO. В макрофагах, наоборот, после активации их цитокинами, например γ -интерфероном, образуется индуцибельная форма фермента. Увеличение концентрации цитоплазматического кальция при этом не наблюдается. NO вызывает релаксацию гладкомышечных клеток, уменьшает агрегацию и прилипание тромбоцитов. NO, образованный макрофагами, действует как свободный радикал, обладающий цитотоксическими свойствами в отношении микробов и опухолевых клеток.

Содержимое лизосом. Нейтрофилы, моноциты и тромбоциты содержат *лизосомальные гранулы*, которые могут участвовать в воспалительном ответе. Более мелкие специфические (вторичные) гранулы содержат лактоферрин, лизоцим, щелочную фосфатазу, компоненты НАДФ-оксидазы, интрацитоплазматический пул интегринов и коллагеназу. Крупные азурофильные (первичные) гранулы содержат бактерицидные факторы (лизозим, дефензины), кислые гидролазы и различные нейтральные протеазы (эластаза, неспецифические коллагеназы, протеиназа). Эти ферменты выделяются также после гибели клеток. Имеются, однако, и различия мобилизации специфических и азурофильных гранул. Специфические гранулы легче

секретируются под действием меньших концентраций агонистов, хотя потенциально более деструктивные азурофильные гранулы выделяют свое содержимое вначале в фагосому, а для выделения за пределы клетки они нуждаются в очень высокой концентрации агонистов.

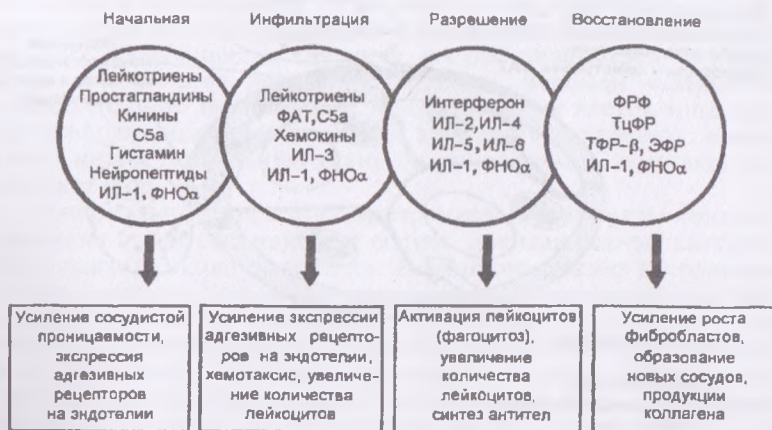
Кислые протеазы разрушают белки при кислых значениях рН. Наиболее вероятным механизмом их действия является разрушение бактерий и остатков поврежденных тканей в фаголизосомах, где имеется кислое рН. *Нейтральные протеазы* способны разрушать различные внеклеточные компоненты. Эти ферменты могут атаковать коллаген, базальную мембрану, фибрин, эластин и хрящ, вызывая разрушение тканей, характерное для гнойного воспаления. Нейтральные протеазы могут непосредственно расщеплять С3 и С5, выделяя анафилатоксины и кининоподобный пептид из кининогена. Моноциты и макрофаги также содержат кислые гидролазы, коллагеназу, эластазу и активатор плазминогена. Они наиболее активны при хроническом воспалении. Изначальная лейкоцитарная инфильтрация может потенцировать дальнейшее увеличение сосудистой проницаемости, хемотаксиса и тканевых повреждений. Протеазы регулируются системой ингибиторов протеаз, содержащейся в сыворотке крови или тканевой жидкости. Дефицит этих ингибиторов может привести к усилению действия лейкоцитарных протеаз.

Свободные радикалы кислорода могут выделяться лейкоцитами за пределы клетки под действием хемотаксических агентов, иммунных комплексов или факторов, стимулирующих фагоцитоз. Их продукция зависит от активации НАДФ-окислительной системы и образования перекиси. Сыворотка, тканевая жидкость и клетки-мишени обладают защитными механизмами, которые обеспечивают детоксикацию потенциально опасных радикалов кислорода. Эти антиоксиданты включают: содержащий медь сывороточный белок церулоплазмин; железосодержащую фракцию сыворотки трансферрин; фермент супероксиддисмутазу, которая находится или может быть активирована в различных типах клеток; фермент каталазу, которая нейтрализует H_2O_2 ; глутатионпероксидазу — еще один мощный инактиватор H_2O_2 . Таким образом, влияние свободных радикалов кислорода при любой воспалительной реакции зависит от баланса между образованием и инактивацией этих метаболитов клетками и тканями.

Нейропептиды, например субстанция Р, вызывают расширение сосудов и увеличение их проницаемости как непосредственно, так и путем стимуляции выброса гистамина и эйкозаноидов тучными клетками.

Таким образом, для любой стадии воспалительного ответа на повреждение присущ свой спектр медиаторов, которые обеспечивают регуляцию основных событий, характерных только для этой стадии (схема 4.5).

Схема 4.5. Стадии воспалительного ответа



Обозначения: ИЛ – интерлейкин, ФНО – фактор некроза опухоли, C5a – фактор системы комплемента, ЭФР – эпидермальный фактор роста, ФРФ – фактор роста фибробластов, ТцФР – тромбоцитарный фактор роста, ТФР – трансформирующий фактор роста, ФАТ – фактор активации тромбоцитов

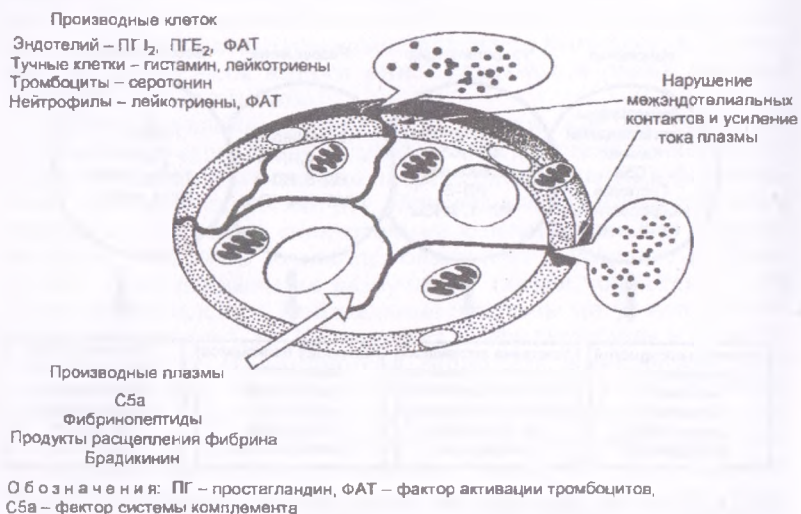
4.5. Клеточные и молекулярные процессы воспаления

Нарушение структуры эндотелия и усиление его проницаемости — один из важнейших этапов воспаления. В зоне повреждения происходят кратковременный спазм прекапиллярных артериол, последующая их дилатация с усилением перфузии и, как следствие, увеличение проницаемости мелких и средних посткапиллярных венул (схема 4.6). Описаны 5 основных механизмов увеличения проницаемости эндотелия при воспалении.

1. **Сокращение эндотелиальных клеток** под действием гистамина, брадикинина, лейкотриенов и некоторых других классов медиаторов приводит к расширению межклеточных щелей. Это наиболее распространенный механизм сосудистой проницаемости. Подобное повышение сосудистой проницаемости развивается сразу после воздействия медиатора, обычно непродолжительного (15–30 мин) и обратимого.

2. **Реорганизация цитоскелета и межклеточных контактов** происходит под действием таких цитокинов, как ИЛ-1, ФНО и интерферон. Эти цитокины вызывают структурную реорганизацию цитоскелета, в результате чего эндотелиальные клетки отделяются друг от друга в местах межклеточных контактов.

Схема 4.6. Факторы, регулирующие сосудистую проницаемость



3. **Прямое повреждение эндотелия**, приводящее к некрозу и слущиванию эндотелиальных клеток, обычно возникает при непосредственном воздействии повреждающих факторов на эндотелий, например при тяжелых ожогах или под действием бактерий, вызывающих лизис тканей (через ФНО α). В большинстве случаев увеличение проницаемости сосудов происходит сразу после повреждения и поддерживается на высоком уровне в течение нескольких часов, пока поврежденные сосуды не тромбируются или не восстановятся. При этом механизме нарушены все уровни микроциркуляции, включая вены, капилляры и артериолы. Отслойка эндотелиальных клеток часто сопровождается прилипанием тромбоцитов и тромбозом.

4. **Повреждение эндотелия, вызванное лейкоцитами**. Адгезия активированных лейкоцитов к эндотелию развивается на относительно ранней стадии воспаления. Активированные лейкоциты способны выделять токсичные соединения кислорода и протеолитические ферменты, вызывающие повреждение или отслойку эндотелия, что ведет к повышению сосудистой проницаемости.

5. **Повышенная проницаемость регенерирующих капилляров**. В процессе репарации эндотелиальные клетки пролиферируют и образуют новые кровеносные сосуды (ангиогенез). Эти капиллярные ростки остаются проницаемыми, пока идет дифференцировка эндотелиальных клеток и образуются межклеточные соединения.

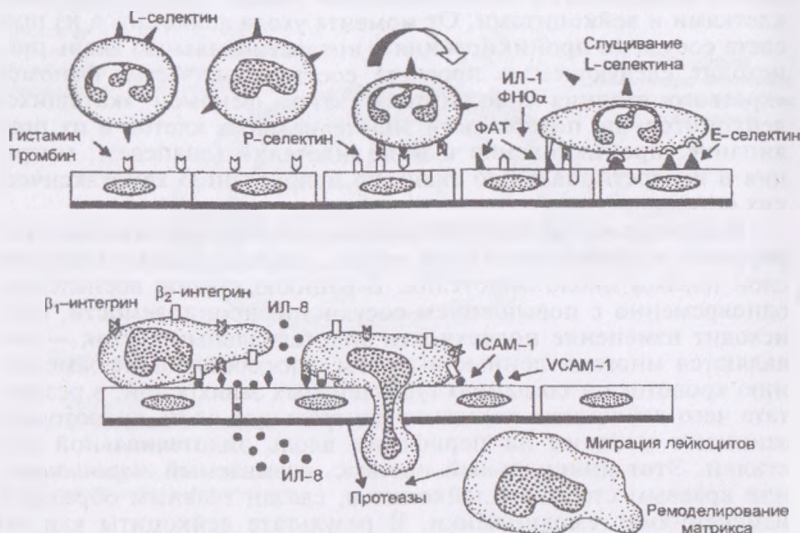
Аккумуляция лейкоцитов в зоне повреждения вызывает серию комплексных взаимодействий между эндотелиальными клетками и лейкоцитами. От момента ухода лейкоцитов из просвета сосуда до проникновения в интерстициальную ткань происходит следующее: в просвете сосуда развивается феномен «краевого стояния лейкоцитов», затем феномен «катящихся лейкоцитов» по поверхности эндотелиальных клеток и их прилипание; проникновение сквозь эндотелий (диapedез); миграция в интерстициальную ткань по направлению хемотаксических сигналов.

В нормальном кровотоке эритроциты и лейкоциты концентрируются в центральной зоне сосуда, покидая бедные клетками слои плазмы около эндотелия. В раннюю стадию воспаления, одновременно с повышением сосудистой проницаемости, происходит изменение поверхности эндотелиальных клеток — появляются многочисленные выросты, способствующие замедлению кровотока и созданию турбулентных завихрений, в результате чего лейкоциты покидают центральную часть кровотока и занимают позиции на периферии вдоль эндотелиальной выстилки. Этот инициальный процесс, называемый *маргинацией*, или краевым стоянием лейкоцитов, связан главным образом с изменениями гемодинамики. В результате лейкоциты как бы катятся вдоль эндотелия, задерживаясь на короткое время, затем полностью останавливаются и плотно прилипают. После плотного прилипания лейкоциты выпускают псевдоподии в местах межклеточных соединений эндотелиальных клеток, проникают сквозь интерэндотелиальные контакты, пенетрируют базальную мембрану и попадают в околососудистое пространство.

Прилипание и проникновение лейкоцитов определяется связыванием адгезивных молекул на лейкоцитах и поверхности эндотелия химическими медиаторами — хемоаттрактантами и некоторыми цитокинами. *Адгезивные рецепторы* представлены тремя семействами молекул — *селектинами*, *иммуноглобулинами* и *интегринами*.

На начальных этапах адгезия нейтрофилов осуществляется с помощью связывания селективных лейкоцитов и эндотелиальных клеток с их лигандами (P-селектина на эндотелии и L-селектина на нейтрофилах). Поскольку количество P-селективных постоянно меняется (за счет интернализации рецепторов), нейтрофилы задерживаются на поверхности эндотелия на короткое время и катятся дальше. Гистамин и тромбин стимулируют продукцию ИЛ-1 и ФНО α лейкоцитами. Эти цитокины инициируют появление дополнительных адгезивных молекул на эндотелии — E-селектина и межклеточной адгезивной молекулы-1 (ICAM-1), семейства иммуноглобулинов и β_2 -интегринов на лейкоцитах, обеспечивающих полную остановку нейтрофилов и их проникновение через сосудистую стенку. Во время адгезии

Схема 4.7. Механизмы адгезии лейкоцитов к эндотелию и их выхода из сосудистого русла



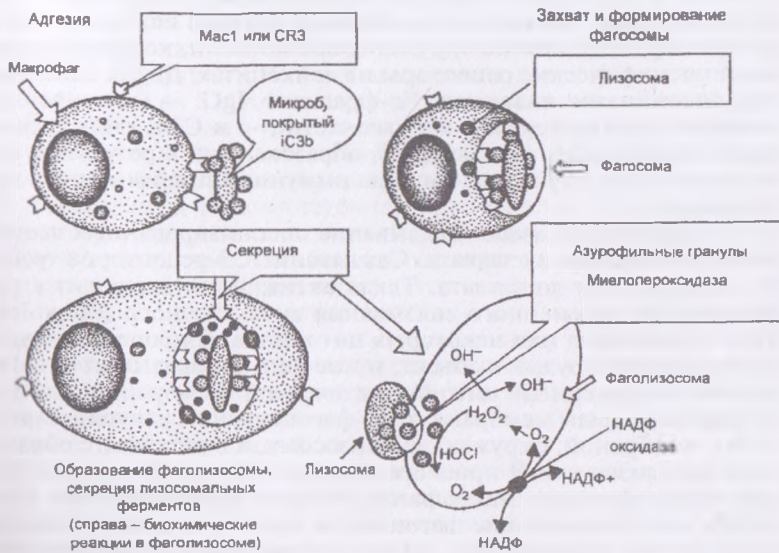
Обозначения: ИЛ – интерлейкин, ФНО – фактор некроза опухоли, ФАТ – фактор активации тромбоцитов, ICAM – межклеточная адгезивная молекула, VCAM – сосудистая адгезивная молекула

происходит слущивание L-селектинов с поверхности лейкоцитов, поскольку функциональная необходимость в этих рецепторах исчезает (схема 4.7).

Миграция всех типов лейкоцитов сквозь сосудистую стенку происходит в области межклеточных соединений. После пересечения эндотелиальных контактов лейкоциты временно задерживаются базальной мембраной, но окончательно проникают сквозь нее благодаря выделению нейтральных протеаз, разрушающих базальную мембрану. Миграция нейтрофилов в место повреждения — хемотаксис — обеспечивается хемотаксическими молекулами, выделяемыми как эндотелиальными клетками, так и другими клетками зоны повреждения. Хемотактанты — С5а, лейкотриен В4, фактор активации тромбоцитов и хемокины (ИЛ-8)* вызывают образование инозитол-трифосфата (IP $_3$) и 1,2-диацилглицерола (ДАГ), которые через вторичные мессенджеры (фосфолипазу С, протеинкиназу С) создают градиент (изменение концентрации) внутриклеточного кальция, обеспечивающий движение клеток в очаг повреждения (см. главу 2).

* Хемотактанты — вещества, вызывающие хемотаксис, а хемокины — вещества, способствующие передвижению клеток.

Схема 4.8. фагоцитоз



□ обозначения: CR3 – рецептор комплемента, iC3b – компонент комплемента.
Mac1 – рецептор макрофага, НАДФ – никотинамидеиндинуклеотидфосфат

В более поздние сроки изменяется спектр адгезивных молекул на эндотелии. Комплексное действие ИЛ-1, ФНО α и γ -интерферона вызывает появление на эндотелии сосудистой адгезивной молекулы — 1 (VCAM-1), соответствующей лиганду на моноцитах и лимфоцитах — β 1-интегрину (VLA-4), и исчезновение Е-селектина. В результате в процессе адгезии участвуют преимущественно моноциты и лимфоциты. Появление среди молекул-аттрактантов хемокина — моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (MCP-1) одновременно с экспрессией определенных адгезивных рецепторов на эндотелии способствует смене клеточных популяций в инфильтрате. Нейтрофильная инфильтрация сменяется моноцитарно-лимфоцитарной. Моноциты в очаге повреждения трансформируются в макрофаги.

Фагоцитоз и выброс ферментов нейтрофилами и макрофагами являются наиболее важными процессами, связанными с накоплением лейкоцитов в очаге воспаления (схема 4.8). Фагоцитоз состоит из трех взаимосвязанных стадий: 1) распознавания и связывания частиц лейкоцитом; 2) поглощения частиц с одновременным образованием фагоцитарной вакуоли; 3) уничтожения или разрушения поглощенного материала.

Распознавание и связывание. Нейтрофилы и макрофаги распознают и поглощают бактерии и инородные вещества вне воротки крови. Большинство микроорганизмов не распознается до тех пор, пока они не окружены опсонинами, которые связывают специфические рецепторы на лейкоцитах. Двумя основными опсонинами являются Fc-фрагмент IgG — естественный антитело против перевариваемых частиц — и C3b, так называемый опсонин C3, образованный в результате активации комплемента с помощью иммунных и неиммунных механизмов.

Захват и поглощение. Связывание опсонизированных частиц является началом их захвата. Связывание C3-рецепторов требует их активации до захвата. Такая активация происходит в результате одновременного связывания внесклеточного фибронектина и ламинина или некоторых цитокинов. В процессе захвата псевдоподии окружают объект, после чего он оказывается в фагосоме, окруженный цитоплазматической мембраной клетки. Ограничивающая мембрана этой фагоцитарной вакуоли сливается с мембраной, окружающей лизосому, и в результате образуется фаголизосома. В процессе захвата наблюдается дегрануляция нейтрофилов и макрофагов. Многие биохимические процессы, сопровождающие фагоцитоз и дегрануляцию, похожи на таковые при хемотаксисе. Захват сопровождается связыванием рецептора с лигандом, активацией фосфолипазы C и повышением концентрации кальция в цитозоле.

Уничтожение и разрушение. Основной этап фагоцитоза бактерий — их уничтожение и разрушение. Уничтожение бактерий обычно осуществляется с помощью кислородзависимого механизма. Фагоцитоз стимулирует усиленное потребление кислорода, гликогенолиз, окисление глюкозы, а также образование реактивных метаболитов кислорода. Количество H_2O_2 , образующейся в фаголизосоме, недостаточно для того, чтобы убить бактерии. Азурофильные гранулы нейтрофилов содержат фермент миелопероксидазу, антимикробное действие которой связано с окислением белков и липидов (перекисное окисление липидов). Подобный механизм эффективен также против грибов, вирусов, простейших и гельминтов.

Уничтожение бактерий может происходить и с помощью веществ, содержащихся во вторичных гранулах лейкоцитов. Они включают *бактерицидный катионный белок*, вызывающий активацию фосфолипазы, разрушение фосфолипидов и повышение проницаемости наружной мембраны микроорганизмов; *лизоцим*, вызывающий гидролиз соединения мураминовой кислоты с N-ацетил-гликозаминном, находящегося в гликопептидной оболочке всех бактерий; *лактоферринсодержащий белок* — в специфических гранулах; *главный основной белок* — катионный белок эозинофилов, обладающий ограниченной бактерицидной активностью, но цитотоксичный для многих паразитов; *дефен-*

зины — катионные белки, содержащиеся в гранулах, богатых аргинином, и цитотоксичные для микробов.

Разрушение убитых микробов происходит под действием кислых гидролаз, находящихся в азурофильных гранулах фаголизосом. При этом рН в фаголизосомах после фагоцитоза колеблется от 4 до 5, что является оптимальным для действия ферментов. Изменения в мембранах, развивающиеся в нейтрофилах и моноцитах/макрофагах в процессе хемотаксиса и фагоцитоза, приводят к выделению определенных веществ не только в фаголизосомы, но и во внеклеточное пространство. Наиболее важные из них: ферменты лизосом, находящиеся в нейтрофильных гранулах; активные метаболиты кислорода; продукты метаболизма арахидоновой кислоты, в том числе простагландины и лейкотриены. Эти вещества являются сильными медиаторами для повреждения эндотелия и разрушения тканей. Поэтому, если лейкоцитарный инфильтрат персистирует и ничем не ограничен, он сам по себе может вызывать повреждение тканей, что наблюдается при ревматоидном артрите и некоторых формах хронических заболеваний легких.

Таким образом, для острого воспаления характерно увеличение кровотока через зону повреждения, возникающее в связи с расширением артериол и открытием капилляров. Повышенная сосудистая проницаемость приводит к накоплению богатой белком жидкости за пределами сосудов и формированию экссудата. Белки плазмы покидают сосуды преимущественно через расширенные промежутки между эндотелиальными клетками венул или в результате повреждения эндотелиальных клеток. Лейкоциты, вначале преимущественно нейтрофилы, прилипают к эндотелию с помощью адгезивных молекул, мигрируют сквозь эндотелий и проникают в место повреждения под влиянием хемотаксических агентов. Далее происходит фагоцитоз чужеродных агентов, который может привести к гибели микроорганизмов. В процессе хемотаксиса и фагоцитоза активированные лейкоциты могут выделять токсические метаболиты и протеазы за пределы клеток, вызывая повреждение ткани и создавая основу для развития хронического воспаления.

При хроническом воспалении накопление макрофагов, поддерживаемое различными механизмами, приобретает устойчивый характер. Преобладает один из следующих типов:

1) *продолжение инфильтрации ткани моноцитами из кровотока* возникает из-за постоянной индукции экспрессии адгезивных молекул и хемотаксических факторов. Эти клетки — наиболее важный источник макрофагов. Хемотаксическими стимулами для моноцитов, помимо С5а, ИЛ-8 и MCP-1, являются некоторые факторы роста, фрагменты разрушенного коллагена и фибронектина, а также фибринопептиды;

2) *местная пролиферация макрофагов* после их эмиграции из кровеносного русла имеет исключительное значение, в частности при формировании атеросклеротических бляшек;

3) *иммобилизация макрофагов в месте воспаления*. Некоторые цитокины (фактор торможения макрофагов) и окисленные липиды могут вызывать такую иммобилизацию.

Макрофаг является центральным элементом хронического воспаления. Это связано с множеством биологически активных веществ, которые он продуцирует. Некоторые из них токсичны для клеток (например, метаболиты кислорода) или внеклеточного матрикса (протеазы), другие вызывают выход иных типов клеток (например, цитокины, хемотаксические факторы), третьи — пролиферацию фибробластов и накопление коллагена (например, ТФРβ). Этот обширный арсенал медиаторов делает макрофаги мощными союзниками в защите организма, однако макрофаги могут вызывать и значительные повреждения ткани. Поэтому деструкция ткани становится одним из основных проявлений хронического воспаления.

4.6. Морфологические проявления острого и хронического воспаления

Тяжесть воспалительной реакции, ее причина, особенности ткани и пораженного участка определяют морфологические варианты острого и хронического воспаления (по R.S.Cotran, V.Kumar, T.Collins, 1998).

Серозное воспаление. Проявляется пропотеванием жидкости, которая в зависимости от объема повреждения образуется из сыворотки крови или в результате секреции мезотелиальных клеток, выстилающих брюшную, плевральную и перикардальную полости. Типичный пример: образование волдыря на коже в результате ожога или при вирусной инфекции, что представляет собой скопление серозной жидкости под эпидермисом.

Фибринозное воспаление. При наиболее тяжелых повреждениях, приводящих к значительному увеличению сосудистой проницаемости, более крупные молекулы, такие как фибрин, способны преодолевать сосудистый барьер. Фибринозный экссудат появляется, когда резко увеличена сосудистая проницаемость или в интерстициальной ткани (строме) есть прокоагулянтный стимул (например, некоторые раковые клетки). Его формирование характерно для воспаления в полостях тела (в перикарде, плевре), а также для воспаления в различных слизистых оболочках. Традиционно выделяют две формы фибринозного экссудативного воспаления. *Крупозная форма* возникает при поверхностном повреждении серозных покровов или тех слизистых оболочек, которые покрыты однослойным эпители-

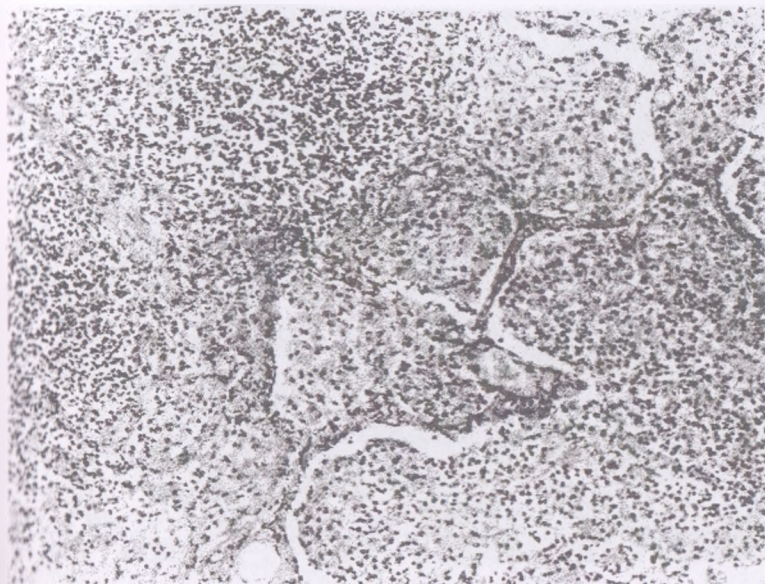


Рис. 4.1. Крупозная пневмония. Окраска гематоксилином и эозином.

ем. При этом экссудат обычно размещается в виде беловатых пленок. Он легко отделяется от пораженной поверхности, обнажая зону повреждения. Типичный пример: крупозный трахеит, иллюстрирующий происхождение термина «крупозный» (по-шотландски *croup* — хриплый кашель). Отдельную разновидность представляет собой крупозная пневмония (рис. 4.1; см. главу 15).

Дифтеритическая форма фибринозного воспаления развивается при более глубоком повреждении слизистых оболочек (полости рта, зева, небных миндалин, пищевода, голосовых связок и др.), которые, как правило, покрыты многослойным эпителием. Массы фибрина плотно связаны с эпителием и пропитывают его (рис. 4.2). Такое же пропитывание может происходить и в тех слизистых оболочках, которые имеют однослойную выстилку и рыхлую, например ворсинчатую, архитектуру (дифтеритический колит). При отторжении части слизистой оболочки, пропитанной фибрином, возникают язвы. Гистологически фибрин выявляется как эозинофильная сеть, состоящая из белковых нитей, или как белковый аморфный сгусток. Фибринозный экссудат может быть удален посредством фибринолиза, а это отдельные частицы — с помощью макрофагов. Этот процесс, называемый разрешением, может привести к восстановле-

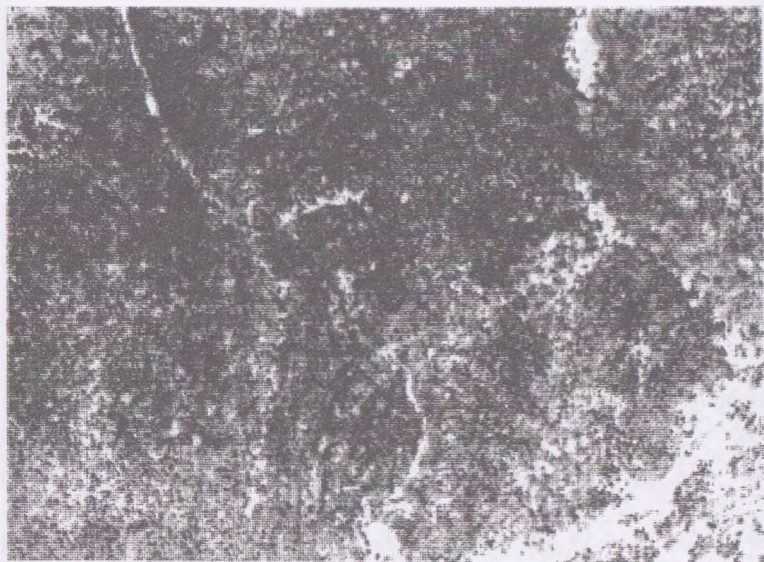


Рис. 4.2. Дифтеритическое воспаление зева.

нию структуры ткани, но, если фибрин не удален, может стимулировать рост фибробластов и кровеносных сосудов и, таким образом, вызвать организацию — превращение фибринозного экссудата в рубцовую ткань. Организация в сердечной сорочке ведет к плотному фиброзному утолщению перикарда и эпикарда («панцырное сердце») или, еще чаще, к появлению фиброзных спаек в перикардиальном пространстве.

Гнойное воспаление. Этот вид воспаления характеризуется образованием большого количества гноя и гнойного экссудата, содержащего нейтрофилы, некротизированные клетки и отечную жидкость. Некоторые микроорганизмы, особенно представители кокковой флоры (стафилококки), вызывают развитие гнойного воспаления. Их называют пиогенными бактериями. При известных условиях пиогенный эффект могут оказывать разные грамотрицательные микробы, например представители кишечной микрофлоры. Характерным примером острого воспаления служит острый аппендицит. Он часто проявляется во флегмонозной форме.

Флегмона — разлитое гнойное воспаление, при котором отмечается диффузное пропитывание пораженного органа гнойным экссудатом (рис. 4.3). Другой формой гнойного воспаления является *абсцесс*. Под абсцессами понимают местное скопление гноя во вновь сформированной полости в ткани. Острый

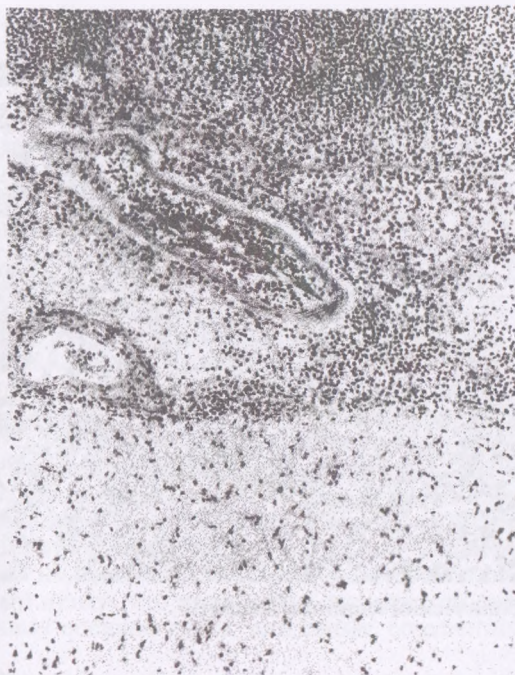


Рис. 4.3. Цереброспинальный гнойный лептоменингит.

абсцесс образуется в результате глубокого обсеменения ткани эндогенными бактериями. В центральной его части обнаруживаются некротизированные лейкоциты и клетки ткани. Обычно имеется зона сохранных нейтрофилов и около фокуса некроза определяется внешняя часть с расширенными сосудами и пролиферирующими паренхиматозными клетками и фибробластами — признаками начинающегося восстановления (рис. 4.4). Хронический абсцесс может быть окружен соединительной тканью, что ограничивает его дальнейшее распространение.

Скопление гноя в серозных полостях и некоторых полых органах называют *эмпиемой*. Последняя может возникнуть в условиях, когда между абсцессом и полостью возникает свищевой ход.

Одной из самых частых форм экссудативного воспаления, которая может иметь острый и хронический характер, является *катаральное воспаление*. Типичный пример: острый катар верхних дыхательных путей, при котором к серозному экссудату быстро добавляется слизистый компонент. Хронический катар

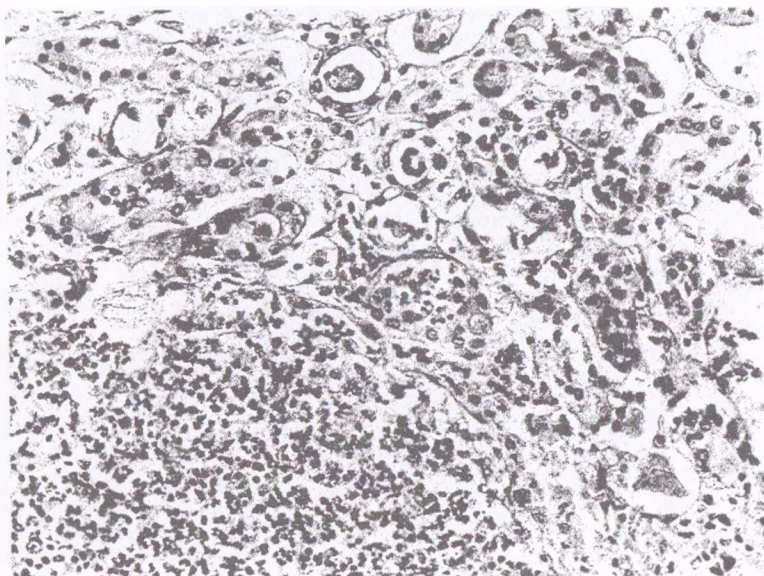


Рис. 4.4. Эмболический гнойный нефрит.

может встречаться в бронхах, желудке, кишечнике. Следует упомянуть также о *геморрагическом воспалении*, возникающем в тех случаях, когда экссудат содержит много эритроцитов.

Помимо перечисленных форм экссудативного воспаления, в практике нередко, а при некоторых заболеваниях даже чаще встречаются *смешанные формы* воспаления. В таких случаях применяют следующие названия процесса и самого экссудата: серозно-фибринозный, фибринозно-гнойный, серозно-геморрагический, гнойно-геморрагический и др.

Язвы. Язва — это местный дефект на поверхности органа или ткани, который образуется в результате эвакуации или слущивания воспаленной и некротизированной ткани. Изъязвление возникает только тогда, когда некроз развивается на самой поверхности или сразу под ней. Чаще всего язвы встречаются при воспалительном некрозе слизистой оболочки рта, желудка, кишки или мочеполового тракта; в случае подкожного воспаления нижних конечностей у стариков, у которых имеются расстройства кровообращения, они приводят к развитию обширного некроза (трофических язв). Изъязвления можно лучше всего продемонстрировать на примере пептической язвы желудка или двенадцатиперстной кишки (см. главу 16). В острую стадию появляются интенсивные полиморфно-ядерные инфильтраты и расширение сосудов на границах дефекта. При хронизации в

краях и дне язвы начинаются пролиферация фибробластов, рубцевание и накопление лимфоцитов, макрофагов и плазматических клеток.

4.7. Общие проявления воспаления

Лихорадка (повышение температуры тела) — наиболее распространенное системное проявление острого воспаления, особенно когда оно обширно и вызвано инфекцией. В острую фазу лихорадочной реакции наблюдаются различные системные проявления, в том числе удлинение медленно-волновой фазы сна, снижение аппетита, усиление разрушения белков, гипотензия и другие гемодинамические нарушения, синтез печенью белков острой фазы, сывороточного амилоида А, комплемента и белков системы свертывания крови, а также различные изменения лейкоцитов в периферической крови. Лихорадка развивается вследствие взаимодействия цитокинов, выделенных лейкоцитами и другими клетками, с сосудистыми рецепторами в центре терморегуляции гипоталамуса. Путем прямого воздействия или благодаря местной продукции простагландинов цитокины передают информацию из переднего гипоталамуса через задний в сосудодвигательный центр, что приводит к стимуляции симпатических нервов, спазму сосудов кожи, снижению сердечного выброса и лихорадке.

Лейкоцитоз. Это общее проявление воспалительных реакций, особенно вызванных бактериальной инфекцией. Обычно количество лейкоцитов возрастает до $15,0\text{--}20,0 \cdot 10^9/\text{л}$, но иногда может достигать необычайно высоких цифр — $40,0\text{--}100,0 \cdot 10^9/\text{л}$. Такое увеличение расценивается как лейкомоидная реакция, так как она напоминает лейкомию. Первоначально лейкоцитоз возникает из-за усиленного выхода клеток из постмитотического резервного пула костного мозга и связан с увеличением количества незрелых нейтрофилов в крови. Большинство бактериальных инфекций вызывает нейтрофилию, однако инфекционный мононуклеоз, свинка, корь являются исключениями; при этих заболеваниях лейкоцитоз возникает за счет абсолютного увеличения количества лимфоцитов (*лимфоцитоз*). Имеется также группа заболеваний, включающая бронхиальную астму, септическую лихорадку и паразитарные инфекции, при которых происходит абсолютное увеличение количества эозинофилов (*эозинофилия*).

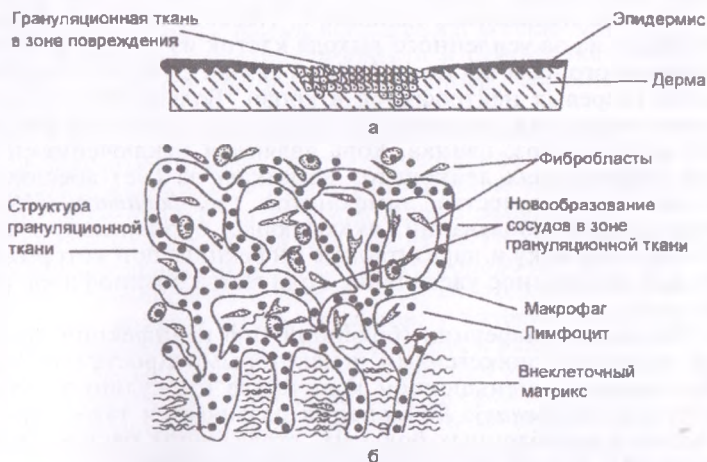
Некоторые инфекции (брюшной тиф и инфекции, вызванные вирусами, риккетсиями и некоторыми простейшими) сопровождаются уменьшением количества циркулирующих лейкоцитов (*лейкопения*). Лейкопения развивается также при инфекциях у ослабленных больных, страдающих распространенным раком или прогрессирующим туберкулезом.

4.8. Репарация, регенерация и заживление ран

После нейтрализации повреждающих факторов начинается восстановление поврежденной ткани. В процессе заживления поврежденная ткань восстанавливается в результате регенерации паренхиматозных клеток или замещается путем заполнения дефекта соединительной тканью (рубцевание), или вследствие комбинации этих двух процессов. Различают 4 компонента процесса заживления: 1) новообразование кровеносных сосудов (ангиогенез); 2) миграцию и пролиферацию фибробластов; 3) продукцию внеклеточного матрикса; 4) созревание и организацию соединительной ткани.

Процесс восстановления начинается в раннюю фазу воспаления. Иногда уже через 24 ч после повреждения пролиферируют фибробласты и эндотелиальные клетки, образуя (через 3—5 дней) специализированный тип ткани (грануляционную ткань), которая играет главную роль в рубцевании (схема 4.9, а, б). Эта ткань называется грануляционной потому, что, располагаясь на поверхности раны (а), имеет зернистый (гранулярный) вид (б). Для нее характерна пролиферация вновь образованных мелких кровеносных сосудов и фибробластов. Множественные изгибы мелких сосудов создают макроскопически впечатление сероватых зерен (гранул). Новые сосуды образуются от существующих почкованием или ответвлением. Этот процесс называется ангиогенезом, или неоваскуляризацией. В развитии новых капиллярных сосудов различают четыре этапа: 1) протео-

Схема 4.9. Грануляционная ткань



литическое разрушение базальной мембраны сосудов с образованием капиллярных отростков и одновременной миграцией клеток; 2) миграцию эндотелиальных клеток в направлении ангиогенного стимула; 3) пролиферацию эндотелиальных клеток сразу после миграции клеток; 4) созревание эндотелиальных клеток и их организацию в капиллярные трубки. Вновь образованные сосуды имеют проницаемые межэндотелиальные контакты, допускающие выход белков и эритроцитов из сосудистого русла. Поэтому грануляционная ткань нередко бывает отечной.

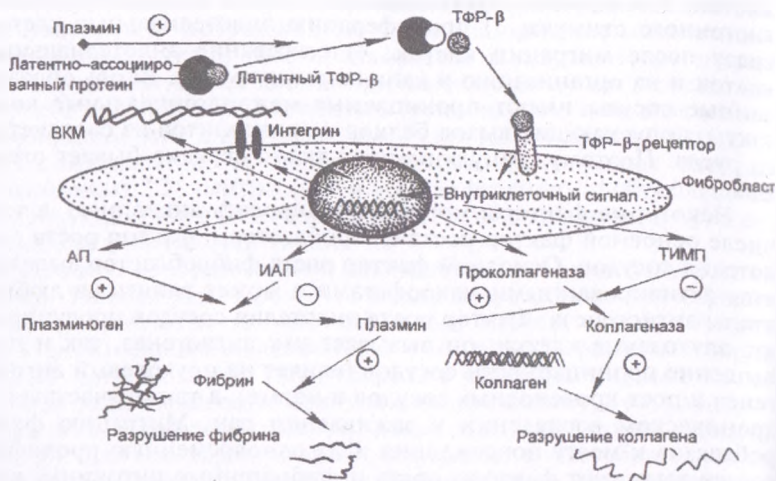
Некоторые факторы могут стимулировать ангиогенез, в том числе основной фактор роста фибробластов и фактор роста эндотелия сосудов. Основной фактор роста фибробластов выделяется активированными макрофагами и может влиять на любые этапы ангиогенеза. Фактор роста эндотелия сосудов продуцируют опухолевые клетки; он вызывает как ангиогенез, так и повышение проницаемости сосудов (влияет на опухолевый ангиогенез и рост кровеносных сосудов в норме), а также участвует в хроническом воспалении и заживлении ран. Миграцию фибробластов к месту повреждения и их одновременную пролиферацию вызывают факторы роста и фиброгенные цитокины, которые образуются в макрофагах. Некоторые из этих факторов роста стимулируют синтез коллагена и других молекул соединительной ткани, а также модулируют синтез и активацию металлопротеиназ и ферментов, участвующих в разрушении компонентов внеклеточного матрикса (схема 4.10).

Заживление ран. Классическим примером заживления ран является заживление чистых, неинфицированных хирургических разрезов, соединенных с помощью хирургического шва. Такое заживление называют *первичным соединением*, или *заживлением первичным натяжением*. Разрез вызывает гибель ограниченного количества эпителиальных и соединительнотканых клеток и нарушение целостности эпителиальной базальной мембраны. Улкое пространство разреза сразу заполняется свертками крови, содержащими фибрин и клетки крови; дегидратация поверхности свертка крови приводит к образованию струпа, закрывающего рану.

Через 24 ч в краях разреза появляются нейтрофилы, которые прилегают к фибриновому сгустку. Эпидермис по краям разреза утолщается в результате митотической активности базального слоя кератиноцитов и фибробластов, и через 24—48 ч тяжи из эпителиальных клеток как мигрирующие, так и растущие вдоль краев разреза дермы образуют по мере движения компоненты базальной мембраны. Они сливаются посередине поверхности струпа, формируя таким образом непрерывный, но тонкий слой эпителия.

Через 3 дня нейтрофилы обычно заменяются макрофагами. Постепенно грануляционная ткань замещает пространство раз-

Схема 4.10. Регуляция продукции внеклеточного матрикса (ВКМ) фибробластами при репарации ткани



Обозначения. ТИМП – тканевой ингибитор металлопротеиназ, АП – активатор плазминогена, ИАП – ингибитор активатора плазминогена, ТФР – трансформирующий фактор роста

реза. Коллагеновые волокна имеются в краях разреза, однако вначале они ориентированы вертикально и не образуют мостиков через разрез. Продолжается пролиферация эпителиальных клеток, утолщается покрывающий слой эпидермиса.

Через 5 дней пространство разреза заполняется грануляционной тканью. Новообразование сосудов достигает наибольшей интенсивности. Фибриллы коллагена становятся более многочисленными, начинается образование мостиков через разрез. Эпидермис достигает нормальной толщины, а дифференцировка поверхностных клеток приближается к уровню архитектоники зрелого эпидермиса с поверхностной кератинизацией.

В течение 2-й недели продолжают накапливаться коллаген и пролиферация фибробластов. Лейкоцитарный инфильтрат и отек обычно исчезают. В это время начинается продолжительный процесс поبلеднения рубцовой ткани, обусловленный накоплением коллагена в рубце и уменьшением васкуляризации.

В конце 1-го месяца рубец содержит ячеистую соединительную ткань, свободную от воспалительного инфильтрата и покрытую интактным эпидермисом. Придатки кожи, разрушенные вдоль разреза, полностью утрачиваются. Сила натяжения раны (контракция) увеличивается, но до полного заживления может потребоваться еще несколько месяцев.

Когда происходит значительная утрата клеток и тканей, например при инфаркте, изъязвлении, образовании абсцесса, а также поверхностных ранах с большими дефектами тканей, репаративные процессы затруднены. Основной проблемой во всех этих случаях является значительный дефект ткани, который должен быть замещен. Регенерация паренхиматозных клеток не может полностью восстановить оригинальную архитектуру. Обильная грануляционная ткань растет с краев, формируя рубец. Такое заживление ран называется *заживлением вторичным соединением*, или *вторичным натяжением*.

Вторичное заживление отличается от первичного следующими признаками:

1) значительные тканевые дефекты вначале заполняются большим количеством фибрина и остатков некротизированных тканей, а также экссудатом, которые должны быть удалены. Следовательно, развивается более интенсивная воспалительная реакция;

2) образуется значительно большее количество грануляционной ткани. Когда крупные дефекты имеются в более глубоких тканях, например в органах, формируется грануляционная ткань, которая утилизирует остатки разрушенной ткани, так как поверхностный дренаж отсутствует;

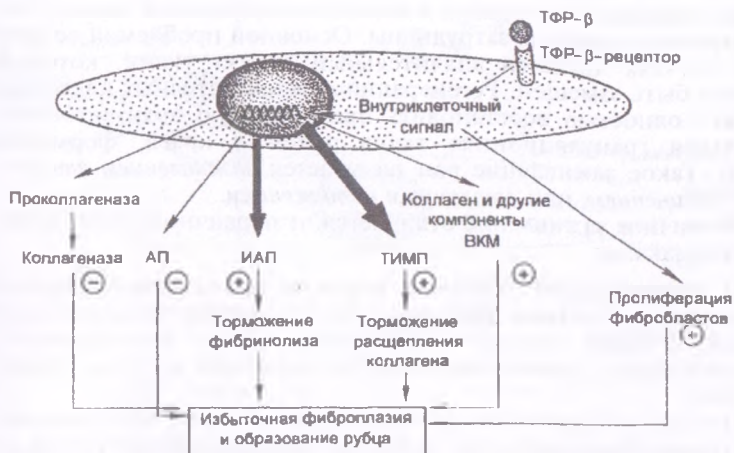
3) возможно, особенностью, которая позволяет легче всего отличить первичное заживление от вторичного, является феномен сжатия раны, который наблюдается при больших раневых поверхностях. Сжатие связывают с наличием миофибробластов — измененных фибробластов, которые имеют ультраструктурные характеристики гладкомышечных тканей и экспрессируют гладкомышечный актин (SMA), не характерный для типичных фибробластов.

Таким образом, заживление ран является сложным феноменом, включающим острое воспаление, регенерацию паренхиматозных клеток, миграцию и пролиферацию как паренхиматозных, так и соединительнотканых клеток, синтез белков внеклеточного матрикса, перестройку соединительной ткани и паренхиматозных компонентов, а также коллагенизацию и натяжение раны. В основе большинства этих процессов лежат уже описанные механизмы: медиаторы острого воспаления, факторы роста и взаимодействие клеток с внеклеточным веществом в процессе миграции клеток, их пролиферации и дифференцировки, а также механизмы ангиогенеза и фиброза (схема 4.11).

Отложение соединительнотканного матрикса, особенно коллагена, его перестройка в рубец, возникновение феномена натяжения раны — основные этапы заживления ран.

Коллаген — наиболее распространенный в животном мире белок, формирующий опорную внеклеточную сеть для всех многоклеточных организмов. В настоящее время найдено 19

Схема 4.11. Механизмы образования рубца



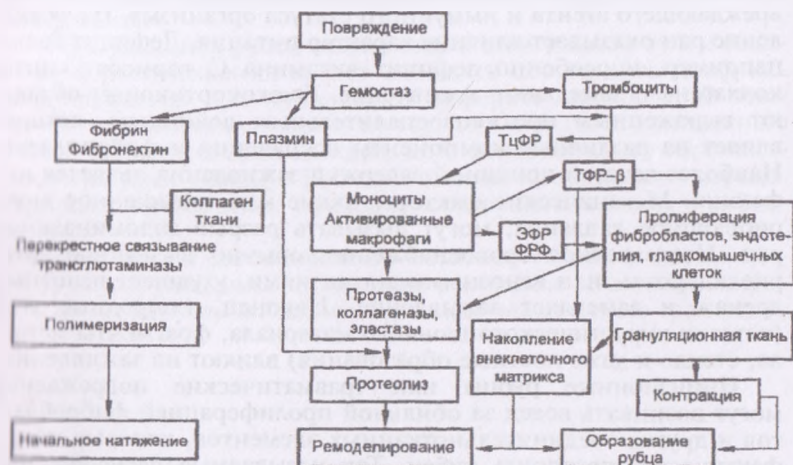
Обозначения. АП – активатор плазминогена, ИАП – ингибитор активатора плазминогена, ТИМП – тканевые ингибиторы металлопротеиназ, ВКМ – внеклеточный матрикс, ТФР – трансформирующий фактор роста

различных типов коллагена. Интерстициальные фибриллярные коллагены I и III типов обеспечивают натяжение заживающих ран. Синтез коллагена фибробластами происходит в начале заживления ран, через 3–5 дней, и продолжается несколько недель, в зависимости от размеров раны. Синтез коллагена стимулируется факторами роста и цитокинами, которые секретируются лейкоцитами и фибробластами в заживающей ране. Формирование коллагеновой сети, однако, зависит не только от синтеза, но и от разрушения коллагена и других компонентов внеклеточного матрикса.

Другими важными компонентами внеклеточного матрикса служит *эластин* — гидрофобный негликозилированный нерастворимый белок, центральным ядром которого является эластиновое волокно, а также *ламелин*, *фибронектин* и *протеогликаны*.

Разрушение коллагена и других белков внеклеточного матрикса обеспечивается семейством нейтральных протеаз — *металлопротеиназ*, для активации которых необходимы ионы цинка. Семейство металлопротеиназ включает интерстициальные коллагеназы, которые расщепляют фибриллярный коллаген I и III типов; желатиназы, разрушающие аморфный коллаген IV типа, а также фибронектин; стромелизины, действующие на различные компоненты внеклеточного матрикса, включая протеогликаны, ламелин, фибронектин и аморфные коллагены

Схема 4.12. Взаимодействие гуморальных и клеточных факторов в процессе репарации



Обозначения: ТцФР – тромбоцитарный фактор роста, ТФР – трансформирующий фактор роста, ЭФФ – эндермальный фактор роста, ФФФ – фактор роста фибробластов.

Эти ферменты образуются несколькими типами клеток (фибробластами, макрофагами, нейтрофилами, синовиальными и некоторыми эпителиальными клетками), а их секреция стимулируется факторами роста и цитокинами. Некоторые цитокины подавляют активность металлопротеиназ, стимулируя синтез их тканевых ингибиторов.

Ремоделирование внеклеточного матрикса считается крайне важным процессом, поскольку индивидуальные компоненты внеклеточного матрикса усиливают или замедляют подвижность клеток, регулируют их активацию и дифференцировку.

Таким образом, заживление ран является прототипом многих других форм восстановления ткани, динамичным и меняющимся процессом. Ранняя фаза — это воспаление, следующая стадия — фиброплазия, а затем перестройка ткани и рубцевание. Удивительно точная «режиссура» этих событий в норме возможна со специфическими растворимыми медиаторами и их рецепторами на особых клетках, с клеточно-матриксными взаимодействиями и контролирующим действием физических факторов, включающих силы, генерирующие изменения размеров и пластичность клеток (схема 4.12).

Патологические аспекты воспаления и восстановления (регенерации). Многие системные и местные факторы в организме человека влияют на адекватность воспалительно-репаративного

ответа. Исход последнего в первую очередь зависит от структуры ткани, в которой развивается это повреждение, природы повреждающего агента и иммунного статуса организма. На заживление ран оказывает влияние характер питания. Дефицит белка, например, и особенно дефицит витамина С тормозят синтез коллагена и замедляют заживление. Глюкокортикоиды обладают выраженным противовоспалительным действием, которое влияет на различные компоненты воспаления и фиброплазии. Наиболее важной причиной задержки заживления является инфекция. Механические факторы, такие как повышенное внутрибрюшное давление, могут вызывать разрыв абдоминальных ран. Неадекватное кровоснабжение, обычно вызванное артериосклерозом или венозными аномалиями, ухудшает венозный дренаж и замедляет заживление. Наконец, инородные тела (остатки хирургического шовного материала, фрагменты металла, стекло и даже костные образования) влияют на заживление.

Инцизионные рубцы или травматические повреждения могут возникать вслед за обильной пролиферацией фибробластов и других соединительнотканых элементов, которые могут, фактически, повторить рубец. Так называемые *десмоиды*, или *агрессивные фиброматозы*, занимают промежуточное положение между доброкачественными пролиферациями и злокачественными опухолями (см. главу 25). Действительно, граница между доброкачественной гиперплазией, характерной для восстановления, и новообразованием часто бывает условной. Накопление больших количеств коллагена может привести к образованию опухолеподобного рубца, известного как *келоид*. Для образования келоида нужны индивидуальные предпосылки. Например, по неизвестным причинам он чаще образуется у людей, принадлежащих к африканской расе. Отклонением при заживлении ран является также образование избыточной грануляционной ткани, которая выдавливается на уровне окружающей кожи и фактически блокирует реэпителизацию. Этот процесс называют *избыточной грануляцией*, или образованием *дикого мяса*. Избыточные грануляции приходится удалять хирургическим путем, чтобы восстановить непрерывность эпителия.

Механизмы фиброплазии при заживлении ран — пролиферация клеток, межклеточные взаимодействия, клеточно-матриксные взаимосвязи и осаждение внеклеточного матрикса — похожи на те, которые отмечают при фиброзе, сопровождающем хроническое воспаление (ревматоидный артрит, фиброз легких, цирроз печени). При заживлении ран, однако, фиброз связан с персистированием начальных стимулов для гиперплазии или развитием иммунных и аутоиммунных реакций, при которых лимфоцитарно-моноцитарные взаимодействия поддерживают синтез и секрецию факторов роста и фиброгенных цитокинов, протеолитических ферментов и других биологически активных молекул. Разрушение коллагена коллагеназой, напри-

мер, которое играет важную роль в нормальном заживлении ран, вызывает тяжелые повреждения суставов при ревматоидном артрите.

Образующийся рубец сам по себе в зависимости от его величины и расположения может вызывать постоянную дисфункцию, например при рубцевании инфаркта миокарда. В этом случае соединительная ткань не только приводит к уменьшению объема сократительной мышцы, но и дополнительно обременяет оставшуюся мышцу. При хроническом воспалении персистирующее повреждение приводит к разрушению ткани и рубцеванию.

Воспаление и восстановление являются динамичными процессами, регулирующимися клеточными и внеклеточными медиаторами и обеспечивающими самоподдержание человеческого организма.

Эта глава начинается с краткого обзора особенностей строения и функций иммунной системы. Затем рассматриваются все важнейшие общие патологические процессы, в которых участвуют иммунные силы организма человека. Что касается болезней органов лимфоретикулярной системы, то они, как и болезни других органов и систем, освещаются в разделе частной (системной) патологии (см. главу 13).

Иммунная система развилась у человека в качестве защиты против микробных инфекций. Она обеспечивает две формы иммунитета: специфическую и неспецифическую. Специфический иммунный ответ защищает организм от конкретного возбудителя, и основное внимание в этой главе отводится именно ему. Он вступает в действие тогда, когда неспецифический иммунный ответ исчерпывает свои возможности.

5.1. Структура и функции иммунной системы

1) *Неспецифический иммунный ответ.* Механическая защита. Нормальная кожа и всевозможные эпителиальные покровы слизистых оболочек образуют первый, простой и весьма эффективный барьер на пути инвазии патогенных возбудителей. В большинстве случаев в слизистых оболочках используются механизмы, облегчающие изгнание таких возбудителей. К ним относятся движение стенок органов, высланных эпителием, например при кашле, чиханье и рвоте, а также постоянное движение слизи в дыхательных путях в проксимальном направлении, обеспечиваемое работой ресничек респираторного эпителия (см. главу 15). Сходная функция осуществляется в кишечнике с помощью перистальтики. Наконец, ток стерильной мочи способствует очищению мочевых путей, а ток слезной жидкости — очищению глаз.

Гуморальные механизмы. Жидкости, вырабатываемые большинством тканей организма, содержат факторы, способные убивать или тормозить рост патогенных возбудителей. Так, пот, выделяемый потовыми железами кожи, обладает противомикробными свойствами, а кровь, слезная жидкость, слюна и секреторные продукты кишечника богаты ферментом лизоцимом, полиаминами и прочими антибактериальными суб-

стратами (см. главу 14). Ряд *защитных белков*, имеющихся в крови и других жидких средах организма, содержит компоненты комплемента, С-реактивный белок и интерфероны. Кроме того, в состав кишечных секреторных продуктов входят такие факторы, обладающие неспецифическими иммунными свойствами, как желудочный сок, панкреатические ферменты и соли желчных кислот. Их наличие делает местную окружающую среду для возбудителей, попавших в кишечник, неприемлемой. Понятно, что у многих возбудителей выработаны механизмы преодоления защитных барьеров.

Клеточные механизмы. Множество типов клеток участвует в механизмах неспецифического иммунитета: все полиморфно-ядерные лейкоциты (нейтрофильные, базофильные и эозинофильные), мононуклеарные фагоциты, тучные клетки и естественные киллеры (natural killer, NK). Хорошо известно, насколько широко в тканях организма распространены клетки системы мононуклеарных фагоцитов. В зависимости от органной принадлежности они имеют разные обозначения: в соединительной ткани и лимфоидной системе — *гистиоциты*, в печени — *купферовские клетки* (K.W.Kupffer), в легких — *альвеолярные макрофаги*, в головном мозге — *клетки микроглии*, в почечных клубочках — *мезангиоциты*, в других тканях — *макрофаги*. Лейкоциты и макрофаги способны поглощать и уничтожать возбудителей (см. главу 2). NK-клетки составляют субпопуляцию лимфоцитов. С помощью неспецифических механизмов они способны уничтожать клетки организма хозяина, инфицированные каким-либо возбудителем. Все перечисленные механизмы действуют быстро и на ранних этапах инфекции. Иногда они функционируют в отсутствие специфического иммунного ответа. Но многие из них бывают иницированы или усилены компонентами специфической иммунной системы.

2) **Специфический иммунный ответ.** Признаками такого ответа, отличающими его от неспецифических иммунных реакций, являются специфичность, иммунологическая память, распознавание «своего» и «чужого».

Специфичность проявляется в том, что инфекция, вызванная каким-либо возбудителем, приводит к развитию защиты только против этого возбудителя или близкородственного агента.

Память возникает после реализации иммунного ответа на какой-либо конкретный возбудитель и, как правило, сохраняется в течение всей последующей жизни в качестве защиты от повторной инфекции, вызываемой этим же возбудителем (по И.Н.М. MacSweep, К. Whaley, 1994). Такой механизм обеспечивается способностью иммунной системы к быстрому воссоединению в памяти биохимического состава некоторых субстанций патогенного возбудителя. Механизм иммунологической памяти обуславливает ускоренный и сильный ответ (вторичный иммун-

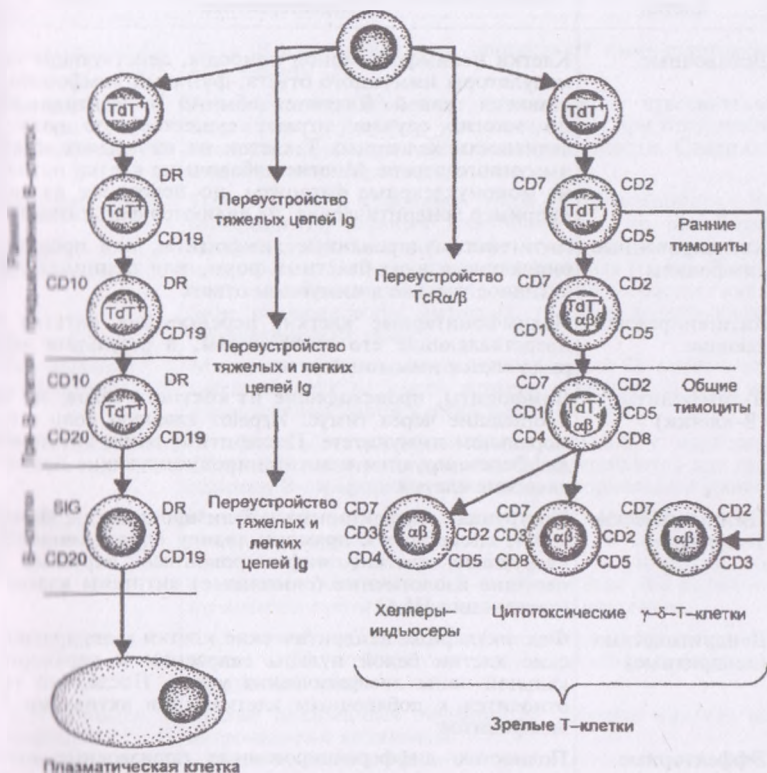
ный ответ) при повторной инфекции. Он является основой развития *иммунизации*, т.е. естественной или искусственно созданной иммунологической защиты против такой инфекции.

Различение «своего» и «чужого» — важный механизм специфического иммунного ответа, выражающийся в распознавании компонентов собственных тканей организма и чужеродных продуктов. Изредка организм принимает указанные компоненты за чужеродные и осуществляет *аутоиммунный ответ*. Однако следует иметь в виду, что период контактов с компонентами собственных тканей в ходе внутриутробного развития плода является вполне достаточным для возникновения состояния стабильной специфической невосприимчивости к своим тканям. Указанное состояние называют *иммунологической толерантностью*. Специфические иммунные ответы запускаются *антигенами*. Эти ответы проявляются гуморальными и клеточными реакциями. *Гуморальные иммунные ответы* выражаются в синтезе антител, которые нейтрализуют антиген, запуская синтез. *Антитела* относятся к группе белков, суммарно обозначаемых как иммуноглобулины. Защита с помощью антител может создаваться искусственным путем: после введения сыворотки крови от иммунного (имеющего антитела) индивидуума неиммунному человеку. У последнего в этом случае развивается пассивный иммунитет. *Клеточные иммунные механизмы* не зависят от выработки антител. Они реализуются с помощью лимфоцитов.

Нормальная защитная реакция на инфекцию включает в себя обе формы иммунного ответа и является сложным процессом, в котором происходит взаимодействие между разными видами лимфоцитов, а также между лимфоцитами, макрофагами и другими клетками.

3) *Клеточные основы иммунного ответа* (по R.S.Cotran, V.Kumar, T.Collins, 1998) (табл. 5.1). Все специфические иммунные ответы обеспечиваются лимфоцитами. Антитела вырабатываются с помощью *В-лимфоцитов*, а клеточные иммунные реакции реализуются с помощью *Т-лимфоцитов*. Указанные лимфоциты часто именуют В- и Т-клетками. Все лимфоциты развиваются в костном мозге из общей клетки-предшественника. Далее происходит дифференцировка (созревание) либо в ткани костного мозга (В-клетки), либо в тимусе (Т-клетки) (схема 5.1). Эти органы обозначают как *первичные лимфоидные органы*. И гуморальный, и клеточный иммунные ответы нуждаются в единственном покоящемся, или «девственном», лимфоците для связывания с единственной в своем роде антигенной детерминантой. Такое связывание происходит с помощью специфического рецептора, после чего лимфоцит дает начало большому количеству идентичных дочерних клеток, сохраняющих антигенную специфичность первоначального предшественника. Суммарно эти новые клетки-потомки составляют клон (см. главу 6)

Схема 5.1. Дифференцировка лимфоцитов



Обозначения: TdT – терминальная дезоксирибонуклеотидилтрансфераза (маркер незрелых лимфоцитов), CD – лейкоцитарные антигены дифференцировки, TcR – T-клеточный рецептор, DR – антигены главного комплекса гистосовместимости II класса, SIG – поверхностные иммуноглобулины

Именно клональная пролиферация и обеспечивает то, что без утраты специфичности иммунный ответ может быть быстро усвоен.

Развитие T- и B-клеточных клонов представляет собой сложный процесс пролиферации и дифференцировки. Оно приводит к возникновению популяции коммитирующих (определяющих) эффекторных элементов, функция которых состоит в делении лимфоцитов до способности к почти полной ликвидации антигена. В системе B-лимфоцитов такими эффекторными элементами являются *плазматические клетки*, а в системе T-лимфоцитов — *цитотоксические T-клетки* и *T-клетки, участ-*

Т а б л и ц а 5.1. Клетки, участвующие в иммунном ответе

Клетки	Характеристика
Добавочные	Клетки нелимфоцитарной природы, действующие как модуляторы иммунного ответа, функций лимфоцитов, развития тканей. Являются обычно Ia-позитивными. Во многих случаях играют существенную роль в активности хелперных Т-клеток на начальных этапах иммунного ответа. Многие добавочные клетки похожи на мононуклеарные фагоциты, но некоторые из них, например дендритические, не являются фагоцитами
Активированные лимфоциты	Антигенстимулированные лимфоциты, или пролиферирующие в виде бластных форм, или принимающие активное участие в иммунном ответе
Антигенпредставляющие	Нелимфоцитарные клетки, переносящие антиген и представляющие его лимфоцитам, в результате чего развивается иммунный ответ
В-лимфоциты (В-клетки)	Лимфоциты, происходящие из костного мозга, но не прошедшие через тимус. Играют главную роль в гуморальном иммунитете. После стимуляции антигеном дифференцируются в антигенпродуцирующие плазматические клетки
Цитотоксические Т-клетки	Подгруппа эффекторных Т-лимфоцитов (обычно CD8), способных к прямому лизису клеток-мишеней. Разрушают клетки, инфицированные вирусами и несущие изоэлогичные (сингенные) антигены класса I (рестрикция HLA)
Дендритические (дендритные)	Фолликулярные дендритические клетки и дендритические клетки белой пульпы селезенки и паракортикальной зоны лимфатических узлов. Последний тип относится к добавочным клеткам для активации Т-лимфоцитов
Эффекторные лимфоциты	Полностью дифференцированные производные антигенстимулированных лимфобластов, выполняющие прямые функции в иммунном ответе. Плазматические клетки — «лимфоцитарные эффекторы» В-клеточного ряда
Фолликулярные дендритические	Обнаруживаются в герминативных центрах фолликулов селезенки и лимфатических узлов. Обладают цитоплазматическими отростками, способными долго сохранять антиген
Иммунобласты	Являются лимфоцитами, стимулированными антигеном, после чего они становятся эффекторными лимфоцитами
Лимфобласты	Представляют собой бластные элементы лимфопоэза с нежной сетью хроматина и базофильными ядрышками в ядрах. Формируются <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> под воздействием антигенной или митогенной стимуляции. Делятся и образуют популяцию эффекторных лимфоцитов
Макрофаги	Составляют многочисленные виды клеток системы мононуклеарных фагоцитов (СМФ). Полагают, что большинство из них — дериваты моноцитов крови

Клетки	Характеристика
Клетки памяти	T- и B-клетки, которые опосредуют иммунологическую память
Естественные киллеры (NK-клетки)	Лимфоидные элементы, уничтожающие чувствительные к ним опухолевые клетки-мишени при отсутствии иммунизации и антигенной специфичности. Содержат в цитоплазме крупные гранулы
Плазматические	Представители конечного этапа дифференцировки B-лимфоцитов, главный клеточный тип по выработке иммуноглобулинов и важнейшие клетки гуморального иммунитета. Встречаются в лимфоидных тканях. После антигенной стимуляции их количество возрастает как в зоне входных ворот антигена, так и в дренирующих лимфатических узлах
Покоящиеся лимфоциты	Малые лимфоциты, находящиеся в фазе G ₀ клеточного цикла. Могут не иметь встречи с антигеном или же представляют собой клетки памяти
T-хелперные	Лимфоциты — дериваты тимуса (обычно, с маркером CD4). Их наличие и помощь (help) требуются для выработки B-лимфоцитами антител на нормальном уровне
T-лимфоциты (T-клетки)	Лимфоциты — производные тимуса. Играют главную роль как антигенреактивные клетки и эффекторные клетки в клеточно-опосредованном иммунитете и как элементы кооперации с B-лимфоцитами для выработки антител против тимусзависимых антигенов
T-супрессорные	Субпопуляция T-лимфоцитов, которая обладает маркером CD8. Эти клетки непосредственно подавляют иммунный ответ
«Действенные» лимфоциты	Малые покоящиеся лимфоциты, которые никогда не встречались с антигеном

ствующие в реакциях гиперчувствительности. При T-клеточной дифференцировке также вырабатываются лимфоциты, обладающие регуляторными функциями, — *хелперные* и *супрессорные T-клетки* (оба прилагательных означают «помогающие» и «подавляющие»). Кроме того, клональная пролиферация T- и B-клеток приводит к возникновению популяции антигенспецифических *клеток памяти*. Их функция заключается в быстром ответе на будущее воздействие существующего в памяти антигена, иными словами в обеспечении вторичного иммунного ответа. Клеточные механизмы, начинающие свою работу в ходе и после распознавания антигена, реализуются во *вторичных лимфоидных органах* — лимфатических узлах, селезенке, небных миндалинах, пейеровых (E. Peyer) бляшках (групповые лимфатические фолликулы) тонкой кишки и лимфатическом аппарате перитриального отростка слепой кишки.

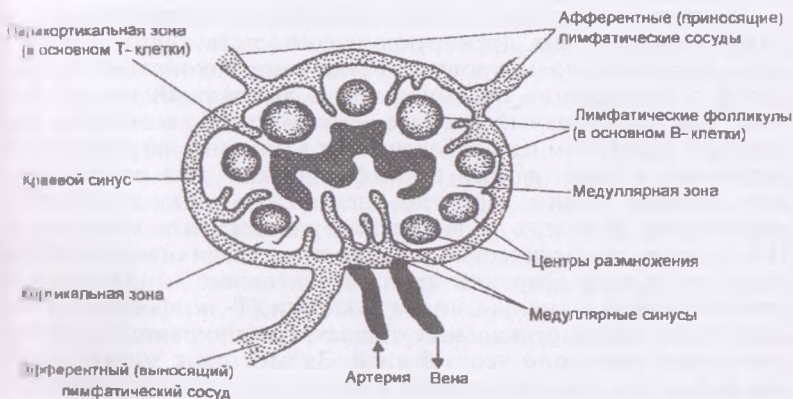
4) *Строение иммунной системы.* Т и м у с. Элементы строения этого органа развиваются в очень раннем периоде внутриутробной жизни плода в виде эпителиальных вращаний энтодермы на уровне третьей и четвертой бронхогенных (жаберных) дуг. Эти вращания подвергаются инфильтрации мезенхимными элементами, имеющими эктодермальное происхождение. На ранних сроках II триместра беременности примитивная строма будущего тимуса заселяется стволовыми клетками гемопоэтического происхождения. После этого орган приобретает характерный вид и строится из отдельных долек, имеющих внешнюю корковую и внутреннюю медуллярную (мозговую) части. В коре тимуса развита сеть эпителиальных клеток. Она содержит также клетки, подобные макрофагам, и включает в себя большинство тимусных лимфоцитов. В клеточных суспензиях, получаемых из ткани тимуса, можно обнаружить элементы, известные как *поддерживающие клетки*, или «клетки-няньки», представляющие собой конгломераты из лимфоцитов и кортикальных эпителиоцитов. Полагают, что они играют важную роль в дифференцировке Т-клеток. Кора тимуса представляет собой зону, в которой происходят и интенсивный лимфопоз, и значительная часть процесса гибели клеток. Подсчитано, что около 1 % лимфоцитов, образовавшихся в тимусе, покидают его в виде зрелых Т-клеток (см. раздел о регуляции иммунного ответа). Медуллярная ткань тимуса содержит гораздо меньше лимфоцитов и признаков физиологической смены (оборота) клеток. Она заполнена добавочными клетками, необходимыми для реализации финальных стадий дифференцировки Т-клеток.

Будучи первичным лимфоидным органом, тимус не принимает участия в формировании иммунного ответа на специфические антигены. Его функции, не связанные с антигеном, реализуются почти исключительно в ходе внутриутробной жизни плода или раннем неонатальном периоде. Давно известно, что врожденное отсутствие тимуса (или удаление его при рождении) создает почти полную недостаточность функции Т-клеток. После рождения из этого органа перемещается большое количество Т-клеток в другие (периферические) ткани и органы. В половозрелом организме тимус играет незначительную роль, потому что в большинстве случаев клеточно-опосредованный иммунитет обеспечивается долгоживущими Т-клетками в так называемых периферических тканях.

Л и м ф а т и ч е с к и е у з л ы обладают двумя главными функциями — перехватом и удалением инородного материала, проходящего через них в потоке лимфы, а также участием в формировании иммунного ответа.

Каждый такой орган состоит из поверхностной — корковой — и центральной — медуллярной — зон (схема 5.2). Остов органа представлен сетью нежных ретикулиновых волокон, перемежающихся с многочисленными лимфатическими синусами, выстлан-

С л о в а 5.2. Строение лимфатического узла



ными ретикулярными клетками. Большинство свободных клеток лимфатического узла составляют лимфоциты. В корковой зоне лимфоциты располагаются тесно, а в поверхностных корковых отделах имеются их очаговые скопления, называемые *первичными фолликулами*. После стимуляции внутри первичных фолликулов появляются округлые зоны лимфопоэза — *центры размножения*, или *герминативные центры*. Первоначально фолликулы состоят из В-клеток, хотя там находится и небольшое количество хелперных Т-клеток. Центры размножения содержат В-лимфоциты и фолликулярные дендритические клетки, которые участвуют в улавливании антигена и представлении его В-клеткам.

Более глубокие отделы корковой зоны, называемые иногда паракортикальными, представлены нечетко очерченными мономорфными участками ткани, лежащей между поверхностной корковой и медуллярной зонами. Эти отделы называют также *лимфоустависимыми*. Они заполнены Т-клетками и взаимовыживающимися (интердигитирующими) дендритными клетками, представляющими антиген Т-клеткам. Паракортикальные отделы содержат также специализированные кровеносные сосуды, известные как *венулы с высоким (кубическим) эндотелием (HPEV)*. Последние являются посткапиллярным отрезком венулярного русла, важным для выхода лимфоцитов из кровотока в лимфатические узлы. Лимфа, попадающая в лимфатический узел по приносящим лимфатическим сосудам, поступает в периферический синус, идущий по окружности органа и связанный в зоне ворот с выносящим сосудом. Из периферического синуса дренаж лимфы осуществляется в медуллярную зону по синусам, простирающимся от поверхностных кортикальных отделов до глубоких отделов коры. В медуллярной зоне много-

численные лимфатические синусы объединяются в выносящий лимфатический сосуд.

В ответ на местный антигенный стимул, направленный на лимфатические узлы, дренирующие соответствующий регион, в узлах возникают полнокровие, интенсивное накопление лимфоцитов и уменьшение их эмиграции в выносящий сосуд. Этот ответ как своеобразный процесс «выключения», возможно, вызывается антигеном или добавочными клетками, нагруженными антигеном и прибывшими в лимфатический узел по приносящим сосудам. За ним, вероятно, следуют активация антигенспецифических Т-клеток и выделение растворимых медиаторов. После этого лимфатические узлы заметно увеличиваются в размерах из-за пролиферации антигенреактивных лимфоцитов. В течение 2 дней активированные Т-клетки (Т-лимфобласты) появляются в паракортикальных отделах, где становятся наиболее заметными примерно через 5 дней. За этот срок многие из Т-лимфобластов обнаруживаются в выносящем сосуде в процессе эмиграции из лимфатического узла. В то же время немалое количество этих клеток остается на месте и дифференцируется в малые Т-клетки памяти, которые затем поступают в фонд *рециркуляции* (в лимфу и кровь, циркулирующие в замкнутых системах). После короткого интервала описанные изменения в тимусзависимой зоне сопровождаются активацией и пролиферацией В-лимфоцитов в фолликулах и последующим появлением центров размножения и плазматических клеток. Кроме того, некоторые В-лимфобласты дифференцируются в малые рециркулирующие клетки памяти. Первичная роль центров размножения заключается в создании плазматических клеток, вырабатывающих антитела, и образовании клеток памяти. Успех этой роли зависит от продолжительности задержки антигена на поверхности фолликулярных дендритических клеток. Долгая задержка дает вполне достаточное время для представления антигена В-клеткам в центрах размножения.

С е л е з е н к а. Лимфоидная часть селезенки — *белая пульпа* (лимфоидные фолликулы, имеющие также устаревший синоним — аналог названия почечных клубочков — *мальпигиевы тельца*; М. Malpighi) — подразделяется на Т- и В-клеточные зоны. Т-клетки обнаруживаются в *перипертериолярных лимфатических оболочках*, т.е. вокруг артериол, проходящих в центре лимфоидных фолликулов селезенки. В-клетки определяются в периферических зонах фолликулов. Полоски ткани, располагающиеся между лимфоидными фолликулами и остальной (ретикулярной) тканью органа — *красной пульпой* — называются *маргинальными* (краевыми) *зонами*. Именно здесь происходит важный процесс — эмиграция лимфоцитов крови. В этих зонах можно выявить оседлые (*резидентные*) В-клетки. Они отличаются от В-клеток фолликулов тем, что не являются рециркуляторными и тем, что на своей поверхности несут не IgD, а IgM

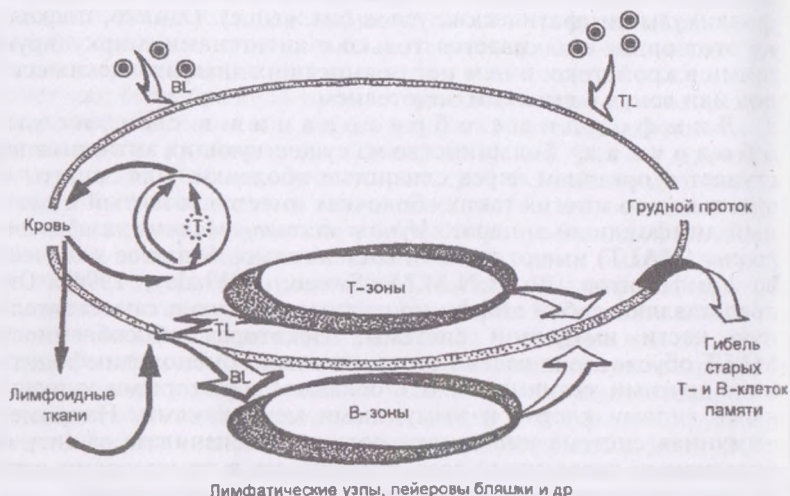
Функция этих лимфоцитов в основном связана с иммунитетом против тимуснезависимых антигенов. Белая пульпа селезенки реагирует на антигенную стимуляцию так же, как ее аналог — фолликулы лимфатических узлов (см. выше). Однако, поскольку этот орган сталкивается только с антигенами, циркулирующими в кровотоке, в нем нет приносящих лимфатических сосудов или венул с высоким эндотелием.

Лимфоидные образования в слизистых оболочках. Большинство из существующих антигенов поступает в организм через слизистые оболочки. Для защиты от антигенов во многих таких оболочках имеется развитый и сложный лимфоидный аппарат. *Мукозо-ассоциированные лимфоидные ткани (MALT)* имеют в своем составе самое большое количество лимфоцитов (по R.N.M. MacSween, K. Whaley, 1994). Они представляют собой диффузно распределенную и самостоятельную часть иммунной системы. Некоторая обособленность MALT обусловлена весьма ограниченным обменом лимфоцитами с другими тканями. MALT обладают некоторыми уникальными типами клеток и иммунными механизмами. Например, иммунная система кишечника должна обеспечивать защиту от инвазивных патогенных возбудителей, но в то же время оставаться неактивной по отношению к пищевым антигенам.

MALT имеются в желудочно-кишечном и дыхательном трактах, урогенитальной системе, а также, возможно, в молочной железе и других экзокринных органах, включая слюнные и слезные железы. Из всех органных разновидностей MALT лучше всего изучены кишечно-ассоциированные лимфоидные ткани (GALT). Они состоят из *пейеровых бляшек, солитарных лимфоидных фолликулов, брыжеечных лимфатических узлов и червеобразного отростка слепой кишки*. Эти образования обладают общими особенностями строения и относятся к вторичным лимфоидным тканям. Правда, некоторые из них, например пейеровы бляшки, могут действовать и как первичные лимфоидные органы, создавая В-клетки. Пейеровы бляшки покрыты кишечным эпителием, отделяющим лимфоидную ткань от просвета кишки. Этот *сводчатый эпителий* содержит в своей толще множество лимфоцитов и макрофагов и является местом поглощения антигенов. В толще сводчатого эпителия находится также специализированная популяция из *микроворсинчатых клеток* (М-клетки). Последние, по-видимому, предназначены для обработки антигенов, поступающих из просвета кишки, с помощью множества складок и пор в плазмолемме, замыкающих обычные микроворсинки энтероцитов. Антиген, поглощенный М-клетками, очень быстро поступает в пейерову бляшку, в которой переносится к добавочным клеткам.

Кроме GALT, по всей собственной пластинке слизистой оболочки кишечника и по его эпителию рассеяны многочисленные лимфоидные клетки. Собственная пластинка содержит большое количество Т- и В-лимфоцитов, плазматических клеток, макро-

Схема 5.3. Рециркуляция долгоживущих Т-лимфоцитов (ТЛ) и В-лимфоцитов (ВЛ)



фагов, тучных клеток и эозинофилов. Примерно 90 % плазматических клеток вырабатывают антитела класса IgA. У человека это составляет большую часть ежесуточной продукции иммуноглобулинов. Около 15 % клеток, находящихся в эпителии тонкой кишки, являются лимфоцитами. Практически все *интраэпителиальные лимфоциты* (ИЭЛ) являются Т-клетками. В отличие от их аналогов в других тканях они экспрессируют маркер CD8 (см. схему 5.1). Функция интраэпителиальных лимфоцитов неизвестна.

Рециркуляция лимфоцитов (схема 5.3). Различные отделы лимфоидной системы в настоящее время не следует рассматривать в отдельности, так как между ними существует постоянный обмен лимфоидными клетками. Такой обмен повышает вероятность встречи с антигеном у небольшого количества антигенспецифических лимфоцитов, находящихся в любой части организма. Он также позволяет стимулированным лимфоцитам, располагающимся в некоторых специализированных тканях, следовать своим запрограммированным путем дифференцировки.

Малые лимфоциты крови попадают в лимфатические узлы, проходя через HEV, имеющиеся во всех вторичных лимфоидных органах, кроме селезенки. Распознавание HEV лимфоцитами, возможно, опосредовано хоуминг-рецепторами (специфическими рецепторами, обеспечивающими возвращение лимфоцитов во вторичные лимфоидные органы), содержащимися на лимфоцитах и эндотелиоцитах HEV (рис. 5.1). Рецепторы вклю-



Рис. 5.1. Лимфоцит в просвете вены, осуществляющий контакт с эндотелием с помощью выпячиваний цитоплазмы. Электроннограмма.

чают в себя молекулы адгезии как лимфоцитов, так и сосудистых клеток (см. главу 2). После прохождения через HEV вплоть до паракортикальных отделов рециркулирующие лимфоциты мигрируют в соответствующую зону: Т-клетки — в паракортикальную ткань, а В-клетки — в зону фолликулов. Затем клетки могут оставаться в лимфатическом узле или же через медуллярный синус выходить в выносящий лимфатический сосуд и возвращаться в венозную систему. Такая же миграция из крови в лимфу встречается в селезенке, но рециркулирующие лимфоциты здесь выходят из капилляров, открытых в красную пульпу или маргинальную зону для того, чтобы затем проникнуть в белую пульпу. Рециркулирующие лимфоциты являются долгоживущими клетками, из которых наибольшую часть составляют клетки памяти с продолжительностью жизни в несколько десятков дней. Наибольшая часть рециркулирующих лимфоцитов представлена Т-клетками, которые способны к более быстрой и эффективной рециркуляции, нежели меньшее количество рециркулирующих В-клеток. Т-лимфобласты не связываются с

HEV и не рециркулируют через лимфоидные органы. Они накапливаются в нелимфоидных тканях, претерпевающих воспалительные изменения. Таким образом лимфоциты, стимулированные в кровотоке или лимфатическом узле, могут быстро мигрировать обратно к месту контакта с антигеном.

Пути специализированной рециркуляции. Лимфоидные ткани, расположенные в слизистых оболочках, не только образуют самостоятельный отдел иммунной системы, но и характеризуются своими, присущими только им путями рециркуляции лимфоцитов. В- или Т-клетки, претерпевшие активацию в пейеровых бляшках (групповые лимфатические фолликулы) или брыжеечных лимфатических узлах, обладают селективной способностью мигрировать в слизистую оболочку кишечника, в то время как лимфоциты из других лимфоидных органов такой способностью не обладают. Несмотря на то что это обстоятельство облегчает размещение IgA-детерминированных В-клеток в местах их воздействия в кишечной стенке, все же в селективной миграции участвуют также и Т-клетки. Поэтому она не является IgA-детерминированной. В слизистой оболочке кишечника нет истинных HEV, но родственные структуры встречаются и здесь. Они обеспечивают специфические лимфоцитарно-сосудистые взаимодействия.

5) **Факторы, воздействующие на иммунный ответ.** Форма иммунного ответа зависит от природы антигена, его дозы, пути проникновения в организм, а также от генетической конституции индивидуума.

Антигены. Антигеном считается любая субстанция, способная взаимодействовать с продуктами специфического иммунного ответа, такими как антитела или антигенные рецепторы на лимфоцитах. Другими словами, антигены — это крупные молекулы (с молекулярной массой более 30 KDa), жесткие по структуре и представляющие собой белок или углевод с какими-либо составными частями, например с липидами или без таковых. Реакции антиген — антитело являются результатом стереохимических взаимодействий между молекулами с взаимодополняющей конфигурацией, аналогично взаимодействию ключа и замка. Несмотря на то что все антигены способны к таким взаимодействиям с продуктами иммунного ответа, не каждый из них может вызвать иммунный ответ после своего попадания в организм. Для того чтобы это произошло, антиген должен обладать иммуногенностью. **Иммуногены** — это те антигены, которые способны запустить иммунный ответ с помощью антигенспецифических рецепторов на лимфоцитах. Отсутствие иммуногенности объясняется или недостаточной величиной молекулы антигена для создания связи с рецепторами или же тем, что соответствующие лимфоциты не могут реагировать на запускающий сигнал.

Несмотря на то что некоторые мелкие молекулы, такие как молекулы парааминобензойной кислоты, сами по себе не имму-

погенны, они все же способны становиться таковыми, если прикрепляются к более крупным молекулам, например сывороточного альбумина. В этих обстоятельствах мелкие молекулы становятся *гаптенами*, т.е. субстанциями, участвующими в специфической иммунологической реакции, но не способными вызвать иммунный ответ.

Изучение синтетических полипептидных и полисахаридных антигенов показало, что их распознавание зависит от трехмерной конфигурации небольшого количества аминокислот и моносахаридов. Макромолекулы, встречающиеся в естественных условиях, имеют несколько таких мест, которые могут распознаваться иммунной системой. Каждое такое место (сайт) называется *антигенной детерминантой*, или *эпитопом*. Крупные и сложные антигенные частицы и живые организмы, например бактерии, содержат огромное количество разнообразных эпитопов. Они являются по сравнению с мелкими растворимыми молекулами значительно более сильными иммуногенами. Изменения, происходящие даже в одной аминокислоте или сахарной цепи антигенной детерминанты, способны приводить к утрате реактивности антигена с антителом или лимфоцитами. Все это подчёркивает специфичность иммунного ответа.

Пути поступления антигена в организм оказывают влияние на иммунный ответ и с качественной, и с количественной стороны. Возможно, это обусловлено различиями у добавочных клеток, встречающих антиген и участвующих в его представлении. Подкожный, внутримышечный и внутрикожный пути поступления антигена, как правило, сопровождаются сильно выраженными иммунными ответами, в то время как внутривенное попадание (или введение) антигена обычно вызывает слабое ответное образование антител и специфическую иммунологическую толерантность. Небольшие объёмы растворимых антигенов, поступающих через рот, но избегающих разрушения пищеварительными соками и потому всасываемых, как правило, тоже вызывают иммунологическую толерантность. Однако живые организмы и антигены из плотных частиц стимулируют активные иммунные ответы при попадании на поверхность слизистых оболочек. Мукозные иммунные реакции обычно ограничены пределами поверхности слизистой оболочки, которая первой встречает антиген, в то время как парентеральный путь попадания антигена редко вызывает реакцию слизистых оболочек.

Доза вводимого антигена. Чем выше доза антигена, попадающего в организм, тем сильнее иммунный ответ. Однако исключительно малые или, наоборот, слишком большие дозы антигена могут приводить к иммунологической толерантности.

Роль генетической конституции человека. Разнообразие специфических иммунных ответов, которые могут проявляться у индивидуума, зависит от некоторых генетически детерминированных факторов. Последние включают в себя раз-

личные антигенсвязывающие сайты, имеющиеся и на молекулах антител, и на рецепторах поверхности Т-клеток. Иммунитет ко многим патогенным возбудителям может быть также детерминирован генами, контролирующими неспецифические иммунные факторы, например фагоцитарную и расщепляющую функции макрофагов. Кроме того, *гены специфического иммунного ответа* (Iг-гены), локализующиеся внутри главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) на хромосоме 6, хотя и не кодируют антигенсвязывающие сайты антител или Т-клеток, но оказывают влияние на представление антигенов этим клеткам.

Тканевые антигены. Когда клетки или ткани, взятые от одного индивидуума, вводят или пересаживают другому, в большинстве случаев отмечается быстрый иммунный ответ, который вызывает отторжение трансплантата. Чем больше выражены индивидуальные генетические различия, тем сильнее проявляется иммунный ответ. Терминология, которая используется для характеристики таких генетически детерминированных иммунных ответов, отражена в табл. 5.2. Если антиген или ткань происходят из источников, отличающихся от иммунизируемого хозяина, они

Т а б л и ц а 5.2. Важнейшие группы антигенов, антител и тканевых трансплантатов

Доноры и реципиенты	Генетические обозначения	Обозначения антител и антигенов	Названия трансплантатов
Один и тот же организм	—	Аутоантигены (собственные антигены организма) Аутоантитела	Аутотрансплантат (ткань или орган, пересаженный в пределах одного организма)
Однородные (инбредные, монозиготные) близнецы или представители одного и того же родственного (инбредного) штамма	Сингенные (изогенные или изолигичные) организмы или их части	—	Изотрансплантат (биологически совместимая ткань для донора и реципиента)
Неродственные (аутбредные) организмы одного вида или различные инбредные штаммы одного вида	Аллогенные организмы или их части (относящиеся к другой особи того же вида)	Изоантигены (или аллогенные, гомологичные, групповые антигены) Изоантитела (или изоиммунные, изолигичные антитела)	Аллотрансплантат (гомотрансплантат)
Представители разных видов	Гетерогенные (ксеногенные) организмы или их части	Гетероантигены Гетероантитела	Гетеро- или ксенотрансплантат (например, опухоль человека, пересаженная подопытной мыши)

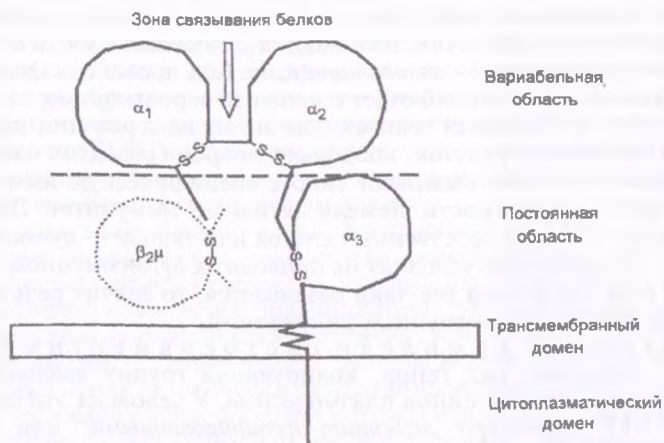
называются *гетероантигенами*, а антитела, возникающие в таком случае, именуются *гетероантителами*. К этому типу относятся антитела, возникающие против бактерий. Антигены, имеющие внутривидовые различия, называются *аллоантигенами*, а соответствующие антитела — *аллоантителами*. Как правило, аллоантигены вызывают иммунный ответ с меньшей вероятностью, чем гетероантигены. Здоровый человек обычно не дает реакции на антигены собственных клеток, поскольку во время развития плода эти тканевые антигены вызывают скорее специфическую иммунологическую толерантность, нежели активный иммунитет. Поэтому введение человеку собственных клеток или тканей — *аутоантигенотип* — в нормальных условиях не приводит к аутоиммунному ответу. А если последний все-таки развивается, то значит речь идет о каком-либо из аутоиммунных заболеваний.

Главный комплекс гистосовместимости. ГКГС включает ряд генов, кодирующих группу высокополиморфных гликопротеинов плазмолеммы. У человека эти антигены ГКГС называют *лейкоцит-ассоциированными*, или *HLA-антигенами*. Они играют ключевую роль в иммунном распознавании. Комплекс генов ГКГС, локализующийся на коротком плече хромосомы 6, включает в себя три группы (три класса) генов — I, II и III. Весь район ГКГС занимает примерно 3×10^6 пар оснований (3 Mbp) (см. главу 8). Районы I и II классов разделяются районом III класса, содержащим гены, кодирующие C4, C2, фактор В (Вf), белок теплового удара 70 (HSP 70), ФНО α и β . Гены из районов I и II классов кодируют белки, занимающиеся распознаванием антигена, а белки, кодируемые генами района III класса, имеют отношение к эффекторному плечу иммунного ответа и тканевому ответу на повреждение.

Антигены ГКГС I класса выявляются на всех клетках, имеющих ядра, и кодируются генами районов A, B и C в локусе HLA (схема 5.4). Указанные гены кодируют полиморфную трансмембранную гликопептидную цепь с молекулярной массой 44 кДа (именчивую α -цепь), которая связана нековалентной связью с меньшей и неменяющейся цепью β_2 -*микроглобулина*, кодируемой в свою очередь геном на хромосоме 15. α -Цепь проникает через плазмолемму, в то время как β -цепь лишь связана с ней и не прикрепляется к мембране. Поскольку аллель I класса экспрессируется кодоминантным образом, ткани человека несут антигены обоих родителей.

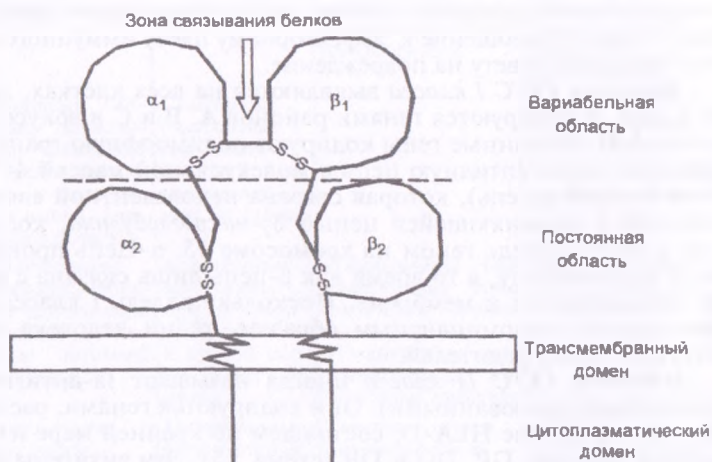
Антигены ГКГС II класса иногда называют Ia-антигенами (иммуноассоциированными). Они кодируются генами, расположенными в районе HLA-D, состоящем по крайней мере из трех главных локусов: DP, DQ и DR (схема 5.5). Эти антигены обладают экспрессией устанавливающего характера на В-клетках, макрофагах и дендритических клетках лимфоидных органов и участвуют в представлении антигена Т-лимфоцитам. Некоторые

С х е м а 5.4. Структура молекулы HLA I класса



α – цепь нековалентно связана с β₂-микроглобулином.
 Зона связывания белков сформирована углублением внеклеточной части молекулы с участками доменов α₁ и α₂

С х е м а 5.5. Структура молекулы HLA II класса



Две нековалентно связанные α и β-цепи.
 Зона связывания белков сформирована углублением внеклеточной части молекулы с участками доменов α и β

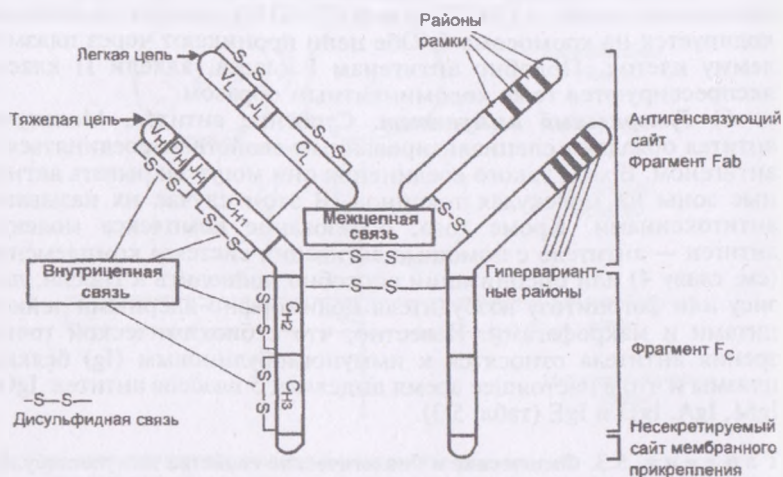
другие клетки способны экспрессировать антигены II класса в случае их стимуляции γ -интерфероном. Антигены II класса состоят из двух нековалентно связанных трансмембранных гликопептидных цепей: α (34 KDa) и β (29 KDa), каждая из которых кодируется на хромосоме 6. Обе цепи проникают через плазмолемму клеток. Подобно антигенам I класса, аллели II класса экспрессируются тоже кодоминантным образом.

б) *Гуморальный иммунитет.* Строение антител. Молекулы антител обладают специализированным свойством соединяться с антигеном. В ходе такого соединения они могут закрывать активные зоны на молекулах токсинов. В этом случае их называют антитоксинами. Кроме того, образование комплекса молекул антиген — антитело с помощью активации системы комплемента (см. главу 4) или опсонизации способно приводить к гибели, лизису или фагоцитозу возбудителя полиморфно-ядерными лейкоцитами и макрофагами. Известно, что с биохимической точки зрения антитела относятся к иммуноглобулиновым (Ig) белкам плазмы и что в настоящее время выделяют 5 классов антител: IgG, IgM, IgA, IgD и IgE (табл. 5.3).

Т а б л и ц а 5.3. Физические и биологические свойства иммуноглобулинов человека

Свойства	Классы				
	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Молекулярная форма	Мономер	Моно- и полимер	Пентамер	Мономер	Мономер
Подклассы	IgG ₁ , IgG ₂ , IgG ₃ , IgG ₄	IgA ₁ , IgA ₂	Нет	Нет	Нет
Молекулярная масса	150 000	160 000	950 000	175 000	190 000
Концентрация в сыворотке (мг/дл)	1250	210	125	4	0,03
Валентность антитела	2	2	10	2	2
Активация комплемента	+(IgG ₁ —IgG ₃)	—	+	—	—
Клетки, в которых происходит связывание	Макрофаги, нейтрофилы	Нет	Нет	Нет	Тучные клетки
Другие свойства	Участвует во вторичном ответе, передается через плаценту	Определяется в секреторных продуктах на различных поверхностях	Участвует в первичном ответе, входит в состав антигенного рецептора В-клеток	Входит в состав антигенного рецептора В-клеток	Участвует в реализации реакции гиперчувствительности I типа и изгнании паразитов

С х е м а 5.6. Мономер молекулы иммуноглобулина



Все иммуноглобулины построены из одной или нескольких сходных единиц, каждая из которых состоит из двух пар идентичных полипептидных цепей (схема 5.6). Одна пара — *тяжелые цепи* — обладает молекулярной массой, превышающей таковую другой пары — *легких цепей* — примерно в 2 раза. В свою очередь каждая цепь составлена из более мелких субъединиц (*доменов*), имеющих сходную общую структуру и форму, а также характерную внутрицепную дисульфидную связь. Тяжелые цепи у каждого класса иммуноглобулинов имеют структурные отличия. Для их обозначения используют греческие буквы: γ (гамма), μ (ми), α (альфа), δ (дельта) и ϵ (эпсилон). В противоположность тяжелым цепям во всех классах антител имеются лишь два типа легких цепей — κ (каппа) и λ (лямбда), и каждая молекула иммуноглобулина обладает κ - или λ -цепью.

Антигенный рецептор на В-клетках представляет собой мономер IgM (\pm IgD) (мономер — общее название низкомолекулярных соединений, например аминокислот). Специфичность комплекса антиген — антитело зависит от соединяющего сайта антитела, который имеет форму, соответствующую антигенной детерминанте и позволяющую закрыть зону соответствия. Форма соединяющего сайта детерминируется аминокислотной последовательностью N-терминальных окончаний тяжелых и легких цепей. В отличие от большинства других белков, каждый из которых у конкретного индивидуума имеет одинаковую аминокислотную последовательность, иммуноглобулины обнаруживают заметную гетерогенность

своих N-терминальных доменов (изменчивых районов). Эта гетерогенность насчитывает до нескольких миллионов вариантов, большинство из которых встречается в 3—4 (*гипервариантных*) районах. Каждая пара тяжелых и легких цепей складывается таким образом, что для составления антигенсвязывающего сайта в интактной и противостоящей молекулах открыты гипервариантные районы. Такое разнообразие лежит в основе широкого набора антител, которые могут возникать в ответ на стимуляцию громадным количеством антигенов.

По результатам исследования антител, развивающихся против гаптенов, биохимическая структура которых известна, можно прийти к выводу о специфичности комплекса антиген — антитело. Устойчивость соединения антигенсвязывающих сайтов антитела и антигена (устойчивость *иммунологического средства*) зависит от степени закрытия зоны соответствия. Антитела могут быть близкородственными (обладать высокой степенью сродства) или отдаленно родственными (с низкой степенью сродства). Перекрестные реакции обычно происходят при низкой степени сродства.

Иммуноглобулин G (IgG) является мономером. Этого иммуноглобулина больше всего в плазме крови и внесосудистой жидкости. На макрофагах и полиморфно-ядерных лейкоцитах имеются Fc-рецепторы для зоны Fc молекулы IgG. Эти рецепторы облегчают прикрепление и фагоцитоз соответствующих антигенов. IgG дает перекрестную реакцию с плацентой человека через рецепторы Fc-γ, перенося свойства пассивного иммунитета от матери к ребенку. Имеются четыре подкласса IgG, которые различаются своими свойствами (табл. 5.4).

Иммуноглобулин M (IgM) представляет собой макроглобулин и является первым классом молекул, вырабатываемых после первоначального попадания антигена в организм, поэтому он

Т а б л и ц а 5.4. Свойства иммуноглобулинов класса G

Показатели	IgG ₁	IgG ₂	IgG ₃	IgG ₄
Общее количество IgG в сыворотке крови	65	23	8	4
Электрофоретическая подвижность	Медленная	Медленная	Медленная	Быстрая
Способность к комбинации со стафилококковым протеином А	+++	+++	—	+++
Возможность прохождения через плаценту	++	±	++	++
Способность активации комплемента	+++	++	+++	±
Способность связываться с моноцитами	+++	+	+++	±

наиболее важен в первичном иммунном ответе. Наличие антигенов IgM к микроорганизму свидетельствует о недавней или продолжающейся инфекции. IgM обладает десятью сайтами соединения. Поэтому сила его связывания с молекулами антигена очень высока. Иными словами, ему свойственна высокая *avidность* (степень родства) к соответствующему антигену. IgM является также наиболее эффективным иммуноглобулином в активации комплемента. Из-за размера молекулы распространение IgM ограничено главным образом пределами плазмы крови, в которой он реализует важнейшие функции по разрушению микроорганизмов. Мономерный IgM имеется на плазмолемме В-клеток. Здесь он действует в качестве рецептора антигена.

Имуноглобулин А (IgA) является главным антителом, вырабатываемым на поверхности слизистых оболочек, и вторым по значению (после IgG) иммуноглобулином в плазме крови. Он встречается в двух основных формах: *циркуляторного IgA*, являющегося мономером, и *секреторного IgA* — продукта различных желез, имеющего димерную молекулу. При прохождении через эпителий слизистых оболочек к нему присоединяется добавочный белок — *секреторный компонент (SC)*. Небольшая часть сывороточного IgA тоже димерна, но не содержит SC. У IgA имеется два подкласса: IgA₁ и IgA₂, которые в равных количествах содержатся в плазме, в то время как в секреторных продуктах преобладает IgA₂.

Димерный IgA синтезируется плазматическими клетками в собственной пластинке слизистой оболочки кишечника, дыхательного и мочевыводящего трактов. Затем этот иммуноглобулин в большом количестве выделяется в просвет кишечника и других трактов, что достигается с помощью двух специфических транспортных систем.

Первая система: местно вырабатываемый IgA получает доступ в просвет органа благодаря предварительному комплексованию с SC; последний действует в качестве рецептора на базальной поверхности эпителиоцитов и является высокоспецифичным по отношению к полимерному иммуноглобулину, в частности к димеру IgA; IgA подвергается затем эндоцитозу и транспортируется к поверхности просвета органа, здесь SC частично связывается, а освобожденный комплекс IgA—SC выделяется в просвет органа, где улавливается слоем слизи. Полагают, что, помимо своей транспортной функции, SC защищает молекулу IgA от протеолиза. Среди других классов иммуноглобулинов только полимерный IgM может быть транспортирован через эпителий слизистой оболочки в просвет органа.

Вторая система: IgA может достигать просвета кишечника и иных трактов по непрямому пути; димерный IgA, вырабатываемый в собственной пластинке слизистых оболочек, просачивается в кровоток портальной системы, удаляется гепатоцитами и после комплексования с SC на каналикулярной поверхности

гепатоцитов быстро направляется в желчь. Этот механизм объясняет не только низкое содержание димерного IgA в сыворотке крови, но и высокие сывороточные уровни этого иммуноглобулина при болезнях печени.

Функции IgA полностью не изучены. Прикрепляясь к эпителию слизистых оболочек, он формирует важную часть мукозного защитного барьера и способен действовать в качестве невоспалительного элиминатора патогенных возбудителей. Этот иммуноглобулин не активирует комплемент, но может обладать опсонической активностью, поскольку его рецепторы имеются на нейтрофилах. IgA способен также к нейтрализации бактерий и вирусов.

Имуноглобулин E (IgE). IgE присуще специфическое свойство прикрепляться к тучным клеткам и базофильным лейкоцитам с помощью Fc-фрагмента. При этом специфические сайты соединения остаются открытыми для антигенов. Антитела IgE участвуют в реакциях гиперчувствительности немедленного типа (ГНТ).

Имуноглобулин D (IgD). Биологические свойства циркуляторного IgD неизвестны. Но на В-клетках, на которых он обнаружен вместе с IgM, циркуляторный IgD действует как рецептор антигена.

Выработка антител. Попадание в организм антигена, с которым человек ранее не встречался, приводит к *первичному антительному ответу*. Во время такого ответа, примерно через 7 дней после попадания антигена в организм, в крови появляется небольшое количество специфических антител IgM. Повторное попадание того же антигена в организм в более отдаленный срок приводит к *вторичному, или анамнестическому, ответу* (ответ памяти). Появляются уже большие количества специфического IgG. Такой вторичный ответ развивается примерно через 4 дня и может продолжаться несколько недель.

При выработке антител происходят пролиферация и дифференцировка (созревание) В-клеток. Последние становятся лимфоцитами и дифференцируются в В-лимфоциты памяти или в плазматические клетки, содержащие в своей цитоплазме развитую эндоплазматическую сеть. Антитела, циркулирующие в кровотоке, в основном вырабатываются плазматическими клетками селезенки, костного мозга и лимфатических узлов. Однако указанные клетки определяются также в изобилии в лимфатических образованиях слизистых оболочек; известно, что их бывает много и в зонах воспаления. Каждая плазматическая клетка постоянно продуцирует легкие цепи — κ или λ , но никогда те и другие одновременно — вместе с тяжелыми цепями лишь одного класса иммуноглобулинов (табл. 5.5).

7) **Клеточно-опосредованный иммунитет.** Т- и м ф о ц и т ы. Различные эффекторские функции, относимые к клеточно-опосредованному иммунитету, подчинены Т-клеткам, которые

Т а б л и ц а 5.5. Маркеры клеточных антигенов — кластеров дифференцировки (CD), относящихся к иммунной системе

Номер CD	Другие названия (синонимы) CD	Виды клеток, экспрессирующих тот или иной CD
1	T6	Тимоциты, дендритические клетки
2	T11; рецептор EFRC	Все Т-клетки, NK-клетки
3	T3	Дифференцированные (зрелые) Т-клетки
4	HIV-рецептор	T _H -подгруппа Т-клеток, некоторые моноциты и макрофаги
5	—	Т-клетки; подгруппа В-клеток
7	IGM-рецептор	Активированные и незрелые Т-клетки
8	—	Цитотоксические Т-клетки, T _S -подгруппа Т-клеток; некоторые NK-клетки
11a	α-Цепь LFA-1	Все лейкоциты
11b	α-Цепь C3b-рецептора	Моноциты и макрофаги, нейтрофилы, NK-клетки
11c	α-Цепь gp 150/95	Моноциты и макрофаги, нейтрофилы, NK-клетки
16	Fc γ-рецептор III	NK-клетки, моноциты и макрофаги
18	β-Цепь для CD 11a, b, c	
19	—	В-клетки
23	Рецептор IgE с низким сродством	Подгруппа В-клеток
25	Tac; β-цепь рецептора ИЛ-2	Активированные Т-клетки (некоторые В-клетки, моноциты и макрофаги)
28	—	Т-клетки
29	Тромбоцитарный GPIIb VLA-β-цепи	Большинство лейкоцитов, включая подгруппу Т-клеток
45	Общий лейкоцитарный антиген	Все лейкоциты
45RO	UCHL1	Подгруппа Т-клеток, В-клетки
56	NKH1; Leu 19	NK-клетки
57	Leu 7; HNK-1	NK-клетки, некоторые Т-клетки

играют центральную роль в регуляции специфического иммунного ответа и ответственны за стимуляцию многих неспецифических механизмов воспаления. На Т-клетки приходится около 70 % лимфоцитов периферической крови, и внутри их популяции имеется значительная разнородность (табл. 5.6).

Таблица 5.6. Подгруппы Т-лимфоцитов

Подгруппа Т-клеток	Фенотип	Рестрикция (классы) ГКГС	Функция
Цитотоксические (CTL, Тс) лимфоциты	CD3+4-8+	Класс I	Уничтожают клетки-мишени
Т _H 1 Хелперные Лимфоциты	CD3+4+8-	Класс II	Участвуют в реакциях гиперчувствительности замедленного типа, воспалении; вырабатывают ИЛ-2, ИНФ γ , ФНО
Т _H 2	CD3+4+8-	Класс II	Способствуют продукции антител, вырабатывают ИЛ-4, ИЛ-5
Супрессорные	CD3+4-8+	?	Участвуют в регуляции иммунных реакций

Существует две главные группы *эффекторных Т-клеток* (эффекторные — в данном случае не только совершающие действие, но и опосредующие): *цитотоксические Т-лимфоциты* (CTL), непосредственно лизирующие соответствующие клетки-мишени, способные к уничтожению некоторых клеток злокачественных опухолей и трансплантатов, а также *Т-клетки*, опосредующие ответы *гиперчувствительности замедленного типа* (ГЗТ). Ответы ГЗТ осуществляются с помощью выработки растворимых медиаторов и цитокинов, которые способствуют выполнению и активации клеток неспецифического воспалительного ответа, прежде всего макрофагов. Реакции ГЗТ чрезвычайно важны для защиты от всевозможных возбудителей, склонных к интруклеточному паразитированию (см. главу 14), а также при отторжении трансплантатов и аутоиммунных реакциях.

Различают по меньшей мере две группы *регуляторных Т-клеток*. *Хелперные Т-лимфоциты* (Th) помогают в выработке антител в ответ на воздействия большинства антигенов (отсюда и название «to help» — помогать). *Супрессорные Т-клетки* (Ts), наоборот, играют роль в предотвращении аутоиммунных реакций и в регуляции общего уровня и устойчивости защитных иммунных ответов (их название возникло от глагола to suppress — подавлять, сдерживать).

Фенотипические признаки Т-клеток. При использовании традиционных обзорных гистологических и цитологических окрасок (см. главу 1) различить различные классы лимфоцитов практически невозможно. Иное дело, если применить иммуногистохимические методы. Так, в отличие от В-клеток у Т-лимфоцитов нет поверхностного иммуноглобулина. Т-клетки обладают также поверхностным рецептором, позволяю-

щим им *in vitro* связываться с эритроцитами барана. Ранее эта способность использовалась для отличия Т-лимфоцитов от В-клеток. В настоящее время с помощью моноклональных антител, применяемых в иммуногистохимических реакциях, можно определить множество разнообразных поверхностных антигенов, специфичных только для Т-клеток. Каждый из этих антигенов обозначается как кластер дифференцировки (CD), имеющий свой порядковый номер (см. схему 5.1; табл. 5.5).

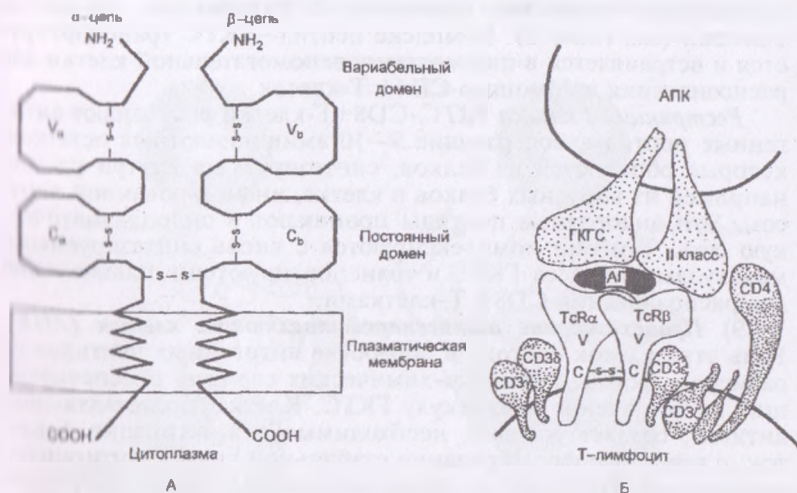
Т-клетки можно выявить по наличию поверхностного антигена CD3, связанного с их антигенным рецептором. Кроме того, на всех Т-лимфоцитах обнаруживаются CD2 — рецептор для В-клеток, способных к специфическому ответу (SRBC), и кластер CD5. Три указанных кластера называют *пан-Т-клеточными маркерами*. Для надежной же идентификации Т-лимфоцитов опираться только на эти маркеры нельзя, так как они иногда выявляются и на других лимфоцитах.

Более 95 % зрелых Т-клеток экспрессируют молекулы или CD4, или CD8, но никогда оба маркера одновременно. Основная роль этих молекул состоит в том, чтобы направлять Т-лимфоциты для распознавания инородного антигена при его взаимодействии с молекулами разных классов ГКГС. Методически взаимоисключаемые подгруппы Т-клеток (CD4+ или CD8+) часто принимают соответственно за функционирующие хелперные Т-лимфоциты или цитотоксические супрессорные Т-клетки. Несмотря на общую закономерность такой связи, все же показано, что встречаются и обратные варианты: (CD8+) — хелперные и (CD4+) — цитотоксические клетки. Для отличия девственных, покоящихся Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD45RA — одну из форм кластера CD45, от клеток памяти, экспрессирующих другую форму того же кластера CD45RO, используют реакции с общим лейкоцитарным антигеном CD45.

Распознавание антигена Т-клетками. Строение Т-клеточного антигенного рецептора (TcR). Около 95 % Т-клеток периферической крови несут TcR, представляющий собой гетеродимер, образованный α и β -цепями, связанными между собой дисульфидной связью (схема 5.7). Обе цепи имеют молекулярную массу 40—45 КДа и включают в себя два иммуноглобулиноподобных домена. Каждый домен обладает дисульфидной связью внутри цепи и значительной гомологичностью (соответствием) индивидуальным иммуноглобулиновым цепям. Каждая из цепей TcR имеет цитоплазматический хвост — неизменный трансмембранный район, а также дистальный *внеклеточный домен V*. Последний варьирует гораздо заметнее у различных Т-клеток, нежели более проксимальный *постоянный домен C*.

Оставшиеся 5 % зрелых CD3+ Т-клеток не экспрессируют α - β -форму TcR, но имеют альтернативную его форму, включающую в себя γ - и δ -цепи. Большинство из γ - δ -Т-клеток не экспрессируют молекулы CD4 или CD8 и представляют собой

Рис. 6.7. Структура Т-клеточного рецептора (А) и его участие в представлении антигена (Б)



Обозначения: S-S — дисульфидная связь, ГКГС — главный комплекс гистосовместимости, АГ — антиген, АПК — антигенпредставляющая клетка, TcR — Т-клеточный рецептор, CD — рецепторы лимфоцитов

отдельную линию α-β-Т-клеток. Однако γ- и δ-цепи имеют такую же общую структуру белка, что и α- и β-молекулы. Функции γ-δ-Т-клеток неизвестна, однако они появляются на ранних стадиях онтогенеза.

В) Рестрикция (ограничение) главного комплекса гистосовместимости (ГКГС). Т-клетки способны связываться с антигеном, только если он представлен на поверхности другой клетки в форме комплекса с молекулой ГКГС. Такое «ограничение ГКГС» зависит от способности Т-клеток связывать сингенные молекулы ГКГС, имеющие слабое сродство. Несмотря на относительно слабый характер этой реакции, она может усиливаться, если молекула ГКГС слегка изменена из-за наличия антигенного пептида в углублении поверхности молекулы ГКГС. Эта молекула подвергается рестрикции, и TcR взаимодействует как с антигенным пептидом, так и с окружающими петлями молекулы ГКГС. Рассмотрим два типа рестрикции II и I классов ГКГС.

Рестрикция II класса ГКГС. CD4+Т-клетки распознают малые антигенные пептиды, состоящие из 10—15 аминокислот и связанные с молекулами II класса ГКГС. Вспомогательные клетки поглощают экзогенный растворимый антиген с помощью пиноцитоза, а гранулярные формы антигена — с помощью фагоцитоза. Поглощенный антиген поступает в эндосомальные молекулы, в которых подвергается частичному протеолизу. Образующиеся в результате этого пептиды обретают связь с вновь

синтезированными молекулами II класса ГКГС, когда пептид-содержащие эндосомы сливаются с пузырьками комплекса Гольджи (см. главу 2). Комплекс пептид—ГКГС транспортируется и встраивается в плазмолемму вспомогательной клетки для распознавания с помощью CD4+ Т-клеток.

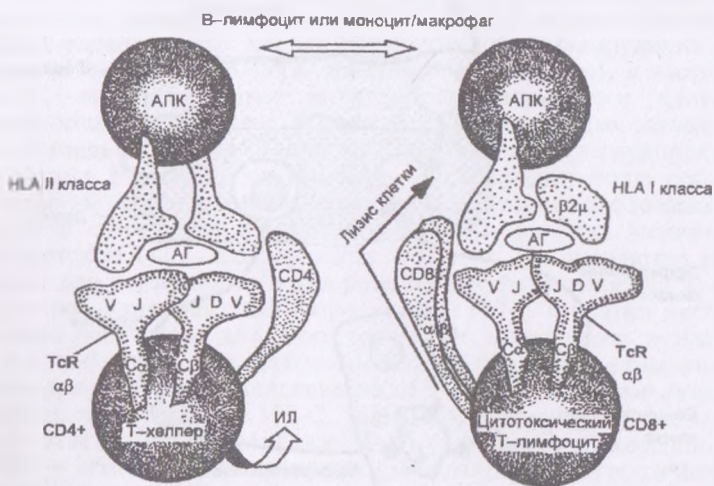
Рестрикция I класса ГКГС. CD8+Т-клетки распознают антигенные пептиды, содержащие 9—10 аминокислотных остатков, которые образуются из белков, синтезируемых внутри клеток, например из вирусных белков в клетке, инфицированной вирусом. Эти эндогенные пептиды проникают в эндоплазматическую сеть. Там они комплексируются с вновь синтезируемыми молекулами I класса ГКГС и транспортируются к плазмолемме для распознавания CD8+ Т-клетками.

9) *Происхождение антигенпредставляющих клеток (АПК).*

Роль этих клеток состоит в обработке антигенных пептидов до размеров, формы и физико-химических свойств, обеспечивающих их вставление в молекулу ГКГС. Клетка, представляющая антиген, создает условия, необходимые для активации Т-клеток, с помощью формирования стабильной связи с антигенспецифической Т-клеткой и продукции костимулирующих (содружественно стимулирующих) факторов. Наличие молекул I класса ГКГС практически на всех клетках, имеющих ядра, и способность этих молекул связываться с белками — производными цитоплазмы означают, что большинство метаболически активных тканевых клеток потенциально способны к представлению антигена CD8+Т-клетками (понятием «тканевые клетки» в современной иммунологии обозначают элементы, не относящиеся к системам крови и кроветворения) (схема 5.8).

Весьма ограниченное количество клеточных типов сталкивается с более строгими запросами CD4+Т-клеток, адресуемыми антигенпредставляющим клеткам. Такие антигенпредставляющие элементы должны экспрессировать антигены II класса ГКГС и способны поглощать и обрабатывать сложные антигены. Они продуцируют ряд костимулирующих факторов, необходимых для полной активации Т-клеток. Среди этих факторов лучше всего изучен ИЛ-1. Среди антигенпредставляющих клеток лучше всего охарактеризованы интердигитирующие дендритические клетки, выявляемые в Т-клеточных зонах лимфоидных органов («интердигитации» — это пальцевидные взаимовпячивания цитоплазмы соседних клеток). Сходные дендритические клетки макрофагальной природы можно обнаружить и в других тканях. Одним из наиболее изученных типов дендритических элементов является клетка Лангерганса (P.Langerhans) эпидермиса. Эти клетки принимают антиген, направленный или относящийся к коже, а затем мигрируют в дренажный лимфатический узел (коллектор) через приносящие лимфатические сосуды (схема 5.9). В дренажном коллекторе клетки Лангерганса дифференцируются в интердигитирующие дендритические клетки и

Схема 5.8. Взаимодействие Т-клеточного рецептора с антигенами главного комплекса гистосовместимости I и II классов на антигенпредставляющих клетках.



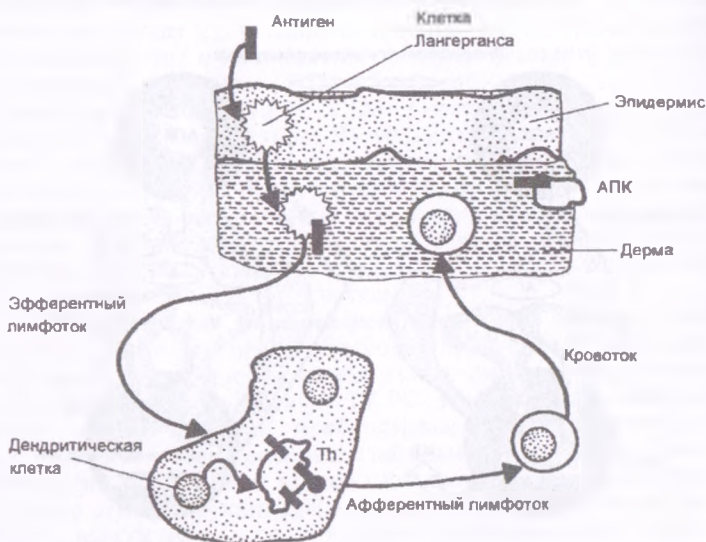
Обозначения: АПК – антигенпредставляющая клетка, HLA – антигены главного комплекса гистосовместимости, TcR – Т-клеточный рецептор, CD – рецептор лимфоцитов (кластер дифференцировки), ИЛ – интерлейкин, АГ – антиген, V, J, J, D, V – локусы гена в переменном домене, C α , C β – постоянные домены α – β -цепей

только тогда становятся полностью способными к активации Т-клеток. Сходный путь, по-видимому, используется на поверхностях слизистых оболочек в желудочно-кишечном и дыхательном трактах, где эти оболочки контактируют с большим количеством всевозможных антигенов.

Дендритические клетки представляют собой не единственные антигенпредставляющие элементы, способные к активации CD4+Т-клеток. В связи с отсутствием в их цитоплазме лизосомальных ферментов, требуемых для переваривания более сложных антигенов, например бактерий, необходимо присутствие тканевых макрофагов. При определенных обстоятельствах макрофаги сами могут действовать как антигенпредставляющие клетки. Поскольку макрофаги экспрессируют молекулы II класса ГКГС после активации медиаторами Т-клеток, например γ -интерфероном, представление антигена на их поверхности происходит главным образом в очагах хронического воспаления.

В-клетки тоже способны представлять антиген CD4+Т-клеткам. Это может иметь существенное значение для индукции большинства первичных иммунных ответов. Давая положительную реакцию ко II классу ГКГС, В-клетки могут представлять подчас широкий спектр экзогенных антигенов после неспеци-

Схема 5.9. Клеточно-опосредованный иммунный ответ



Обозначения: АПК – антигенпредставляющая клетка, Th – Т-хелпер

фического поглощения (см. выше). Однако антигенспецифичные В-клетки обладают дополнительным преимуществом, выражающимся в возможности концентрации соответствующего антигена на их поверхности с помощью прикрепления к поверхностному иммуноглобулину. В результате представление В-лимфоцитами специфического антигена CD4+Т-клеткам оценивается как в тысячи раз более эффективное, нежели представление других неспецифических антигенов.

Многие типы клеток: кератиноциты эпидермиса, эпителий кишечника, щитовидной железы и почечных канальцев, клетки островков поджелудочной железы, эндотелий сосудов — могут факультативно (не обязательно) секретировать антигены II класса ГКГС. Это встречается при аутоиммунных состояниях и других формах иммуноопосредованного воспаления, например при отторжении трансплантата или болезни *трансплантат против хозяина*. Подобная факультативная экспрессия антигенов II класса ГКГС не приводит к запуску иммунного ответа, но может оказывать усиливающее иммунопатологическое влияние с помощью дальнейшей стимуляции Т-клеток. Полагают также, что молекулы II класса ГКГС, экспрессирующиеся на так называемых тканевых клетках (см. выше), способны регулировать воспалительный ответ путем торможения активации Т-клеток.

Активация Т-клеток. Несмотря на то что распознавание антигена с помощью ГКГС и TcR дает первоначальный стимул для активации Т-клеток, этого еще недостаточно, чтобы вызвать их пролиферацию. Размножение Т-клеток требует наличия определенных неспецифических костимулирующих факторов. Некоторые из таких факторов (цитокинов), в частности ИЛ-1, вырабатываются антигенпредставляющими клетками после взаимодействия с Т-клетками. Последующее связывание рецептора CD28 на Т-клетках усиливает костимулирующую функцию. У CD4+Т-клеток такая последовательность событий быстро вызывает синтез множества медиаторов, продолжающих процесс стимуляции. Наиболее важным из этих медиаторов считается ИЛ-2 — фактор роста Т-клеток. Он абсолютно необходим для репликации и завершения дифференцировки Т-лимфоцитов. Одновременно с продукцией ИЛ-2 Т-клетки экспрессируют рецепторы для этого цитокина, подвергаясь аутокринной стимуляции. Секретируемый ИЛ-2 оказывает стимулирующее паракринное воздействие на те Т-клетки, которые экспрессируют рецепторы для ИЛ-2. Таким образом он усиливает местный ответ. Другой медиатор Т-клеточного происхождения — ИЛ-4 — обладает сходными ауто- и паракринными воздействиями на некоторые Т-лимфоциты.

Пролиферация CD8+Т-клеток также регулируется ИЛ-2. Однако лишь небольшая часть таких клеток вырабатывает этот цитокин. Поэтому для пролиферации и дифференцировки указанных клеток требуется наличие CD4+Т-клеток, секретирующих ИЛ-2.

Функции активированных Т-клеток. В иммунном ответе Т-клетки играют двоякую роль — эффекторную и иммунорегуляторную. Эффекторные Т-клетки, определяющие клеточно-опосредованный иммунный ответ, включают две отчетливые группы элементов: цитотоксические Т-клетки и Т-клетки, вырабатывающие цитокины (Т-клетки, участвующие в ГЗТ). Рассмотрим обе группы.

Цитотоксические Т-клетки (CTL) представляют собой популяцию полностью дифференцированных, антигенспецифических Т-лимфоцитов, функция которых состоит в реализации антигенспецифического лизиса клеток-мишеней путем непосредственного межклеточного контакта. Эти CTL зачастую содержат немногочисленные цитоплазматические гранулы и, как правило, но не всегда, относятся к Т-клеткам, ограниченным типом CD8+ I класса ГКГС.

Благодаря экспрессии I класса ГКГС на всех клетках, содержащих ядра, и способности ГКГС связываться с эндогенно синтезированными пептидами CD8+, цитотоксические Т-клетки выполняют важные защитные функции в тканях при вирусных инфекциях. Более того, поскольку многие вирусные антигены, распознаваемые CTL, синтезируются на ранних стадиях вирусной репликации, элиминация инфицированных клеток может происходить до освобождения и выделения инфицирующего ви-

руса. Менее изученной, но тоже важной представляется роль СТЛ в отторжении трансплантатов и клиренсе (очищении) от бактериальных и паразитарных патогенных возбудителей.

Точный механизм, используемый СТЛ при уничтожении клеток-мишеней, остается неясным. Первоначальное распознавание таких клеток с помощью TcR и связывание соответствующих добавочных молекул вводят в действие энерго- и катионозависимую фазы тесного межмембранного контакта. За этим следуют полярное расположение цитоплазматических гранул в СТЛ по направлению к клетке-мишени и доставка предполагаемой «летальной дозы». Последняя может выражаться в освобождении из гранул медиаторов, например сериновых протеаз или других токсических ферментов, в частности лимфотоксина (ФНО β). Гранулы СТЛ содержат также белковый комплекс, названный *перфорином*, который гомологичен МАК (см. главу 4). Перфорин подвергается полимеризации и участвует в *формировании пор* в плазмолемме клеток-мишеней. Однако такое повреждение плазмолеммы не является основным в литическом воздействии СТЛ, так как еще до этого в клетках-мишенях могут происходить фрагментация ядер и изменения, подобные тем, которые отмечаются при апоптозе (см. главу 2). Каждый СТЛ устойчив по отношению к своим собственным цитолитическим субстратам и после уничтожения одной клетки-мишени способен восстанавливаться для уничтожения многих последующих.

Реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) и Т-лимфоциты, принимающие в них участие, относят ко второму компоненту клеточно-опосредованного иммунитета. Различные виды реакций ГЗТ будут описаны далее в этой главе, а здесь обсуждаются важнейшие их механизмы и роль лимфоцитов. Типичным примером механизмов таких реакций и роли лимфоцитов в ГЗТ является кожная реакция на введение туберкулина. Ответы ГЗТ характеризуются выраженной инфильтрацией тканей Т-лимфоцитами и макрофагами. Как следует из названия, реакции развиваются медленно, в течение 24—48 ч.

В основе тканевых проявлений ГЗТ в отличие от изменений при ответах с помощью СТЛ лежат значительно более сложные процессы. В большинстве случаев местная реакция инициируется популяцией Т-лимфоцитов, *ограниченных типом CD4+ II класса ГКГС*. Важнейшей функцией этих клеток является выделение цитокинов (табл.5.7), которые дополняют и активируют функции других клеток воспалительного инфильтрата: макрофагов, эозинофилов, базофилов и тучных клеток. Из цитокинов, приведенных в табл.5.7, наиболее изученным является γ -интерферон. Он важен для реализации эффективного клеточно-опосредованного иммунного ответа. γ -Интерферон активирует макрофаги, стимулируя тем самым их фагоцитарную активность. Он повышает экспрессию молекул II класса ГКГС и стимулирует выработку других воспалительных цитокинов, включая ИЛ-8, ФНО α и α/β -интер-

Т а б л и ц а 5.7. Цитокины, участвующие в работе иммунной системы

Цитокин	Источник	Функции
ИЛ-1*	Мононуклеарные фагоциты, добавочные клетки, кератиноциты, эпителий тимуса	Костимулятор Т-клеток, обеспечивает рост В-клеток, участвует в обеспечении функций фибробластов, эндотелия в очагах воспаления
ИЛ-2	CD4+Т-лимфоциты	Фактор роста и дифференцировки Т-клеток, участвует в обеспечении роста В-клеток и активации НК-клеток
ИЛ-3	CD4+Т-лимфоциты	Обеспечивает рост стволовых клеток гемопоэза и активацию тучных клеток слизистых оболочек
ИЛ-4	CD4+Т-лимфоциты	Фактор роста В-клеток; повышает уровень продукции IgE; фактор роста Т-клеток
ИЛ-5	CD4+Т-лимфоциты	Фактор роста и дифференцировки В-клеток; повышает уровень выработки IgA
ИЛ-6	Активированные Т-клетки, фибробласты, мононуклеарные фагоциты, кератиноциты	Фактор переключения и дифференцировки В-клеток; обеспечивает те же механизмы в очагах воспаления, что и ИЛ-1
ИЛ-7	Стромальные клетки костного мозга	Обеспечивает рост Т- и В-клеток на ранних этапах
ИЛ-8	Мононуклеарные фагоциты, фибробласты, эндотелиальные клетки, кератиноциты и др.	Участвует в обеспечении хемотаксиса нейтрофилов и Т-клеток, а также в активации нейтрофилов
α/β-Интерферон	Мононуклеарные фагоциты, фибробласты	Обеспечивает противовирусное действие, активацию и регуляцию НК-клеток, активацию макрофагов, цитостатическое действие, регуляцию В-клеток, повышение экспрессии молекул II класса ГКГС
γ-Интерферон	Активированные Т-клетки, НК-клетки	Активирует макрофаги и вызывает экспрессию на них и других клетках молекул HLA II класса, подавляет клетки-предшественники гемопоэза, активирует эндотелиоциты, проявляет противовирусную активность
ФНОα	Мононуклеарные фагоциты, активированные Т-клетки, НК-клетки	Обеспечивает те же механизмы в очагах воспаления, что и ИЛ-1; активирует Т-клетки и макрофаги, участвует в ответах в острую стадию иммунных реакций, оказывает противоопухолевое цитостатическое и цитотоксическое действие, действует совместно с γ-интерфероном; вызывает экспрессию молекул I класса ГКГС
ФНОβ (лимфотоксин)	CD4+Т-лимфоциты	Обладает действием, сходным с таковым у ФНОα

* ИЛ — интерлейкин.

ферон. В результате γ -интерферон усиливает не только воспалительные и антимикробные функции макрофагов, но и их способность к обработке и представлению антигенов Т-клеткам. γ -Интерферон вызывает также факультативную экспрессию антигенов II класса ГКГС на тканевых клетках и обладает противовирусными и антипролиферативными свойствами.

Выработка γ -интерферона эффекторными Т-клетками сопровождается синтезом ФНО α . Активность этого фактора накладывается на ряд функций γ -интерферона, и действие двух медиаторов нередко носит совместный характер. В частности, ФНО α — сильный цитостатический и цитотоксичный агент с выраженной способностью вызывать апоптоз. В отличие от γ -интерферона он не вызывает экспрессии II класса ГКГС на клетках, но оба цитокина увеличивают экспрессию молекул I класса ГКГС. Краткие сведения об источниках происхождения и важнейших действиях этих и прочих цитокинов, играющих определенную роль в реакциях ГЗТ, см. табл.5.7 (по R.S.Cotran, V.Kumar, T.Collins, 1998).

Биологическая роль ГЗТ выражается прежде всего в защите от устойчивых инфекций и микробов, способных размножаться внутри фаголизосом макрофагов. Продукция цитокинов лежит в основе способности небольшого числа антигенспецифических Т-клеток индуцировать воспалительный ответ, направленный против ограниченных количеств антигена, ускользающего от лизосом. Однако сильная активация таких неспецифических иммунных механизмов таит в себе риск нежелательных тканевых повреждений уже в процессе первоначального защитного ответа.

Естественные киллеры (НК) в ходе клеточно-опосредованных ответов тоже способны проявлять цитотоксическую активность. НК-клетки являются лимфоцитами среднего размера, содержащими цитоплазматические гранулы. Эти клетки ранее назывались «большими гранулярными лимфоцитами». Из-за отсутствия у них наиболее типичных маркеров Т- и В-клеток их относят к группе нулевых клеток (или «ни Т-, ни В-клеток», null cells). НК реализуют тот же механизм, что и CTL, но отличаются от CTL несколькими признаками. Несмотря на то что НК обладают некоторыми Т-клеточными маркерами (CD2 и иногда CD8), у них нет одного из типичных маркеров — CD3, и, кроме того, НК не перераспределяют и не экспрессируют гены TcR. Цитотоксичность НК не ограничена ГКГС и не является антигенспецифичной. Активность этих клеток может быть продемонстрирована у нормальных лиц при отсутствии специфической иммунизации. Более того, после иммунизации не развивается вторичный ответ и не происходит повышение активности. Полагают, что киллерное воздействие НК зависит от распознавания ими группы антигенов дифференцировки. Эти антигены могут иметь большое значение в качестве барьера, стоящего в

первой линии иммунного надзора, направленного против вирусных инфекций. Они могут служить и как неспецифические регуляторы лимфо- и гемопоэза. Таким образом, НК представляют собой третью популяцию лимфоцитов. Выделяют еще одну линию киллерных клеток (К) — популяцию, родственную НК. К-клетки обладают Fc-рецепторами и обеспечивают свое киллерное действие посредством антителозависимых механизмов.

Регуляция иммунного ответа. Кроме механизмов цитотоксичности и реакций ГЗТ, Т-клетки отвечают и за регуляцию других компонентов иммунного ответа.

Т-В-клеточная кооперация при антительном ответе. Благодаря своей способности непосредственно активировать В-клетки, некоторые нечасто встречающиеся антигены способны индуцировать ответ антител при отсутствии Т-клеток. Указанные тимуснезависимые антигены обычно являются полимерными молекулами, содержащими множество идентичных детерминант. Эти детерминанты позволяют им формировать перекрестные связи с поверхностным иммуноглобулином на В-клетках. Поскольку тимуснезависимые антигены включают многие бактериальные поверхностные молекулы — эндотоксины, полимеризованный флагеллин, пневмококковый полисахарид и др., — этот тип Т-независимого антительного ответа занимает важное место в иммунитете человека.

Тимуснезависимые антигены встречаются редко и, как правило, вызывают лишь продукцию IgM. Для инициирования продукции IgG-антител и развития гуморального ответа на тимусзависимые антигены, нужны антигенспецифические CD4+-клетки.

Для воспроизведения эффективного антительного ответа необходим тесный контакт между специфическими Т-хелперами (Th) и В-клетками.

Роль Т-клеток в дифференцировке В-клеток. Запрос о выработке антител, направляемый Th-клеткам, отражает тот факт, что распознавание антигена с помощью поверхностных иммуноглобулинов является обычно недостаточным для запуска механизмов дифференцировки В-лимфоцитов в плазматические клетки. Для стимуляции деления созревающих В-клеток и помощи в синтезе и выделении иммуноглобулинов и в дополнение к ИЛ-2 нужны другие медиаторы Т-клеток (см. табл.5.7). Наиболее важными являются ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-6. ИЛ-4 действует преимущественно на ранних стадиях дифференцировки В-лимфоцитов путем инициации деления антигенстимулированных В-клеток. Он также участвует в инициации включения генов иммуноглобулинов. Наконец, ему свойственно повышать уровень продукции IgE. ИЛ-5 способствует прохождению полного цикла роста и дифференцировки уже стимулированных В-лимфоцитов. ИЛ-5 оказывает селективное воздействие на выработку IgA. ИЛ-6 необходим на ко-

нечных этапах дифференцировки плазматических клеток и тоже способен селективно повышать синтез IgA. Функциональным противовесом, который может тормозить многие воздействия указанных медиаторов, является γ -интерферон. ИЛ-2 и продукт вспомогательных клеток — ИЛ-1 тоже имеют существенное значение на ранних этапах развития В-лимфоцитов.

Негативная регуляция иммунного ответа. Одной из главных функций иммунной системы является защита от пагубных воздействий патогенных возбудителей. Менее известно, что иммунные ответы контролируются с целью предотвращения продолжающегося и прогрессирующего повреждения тканей. При нарушении указанного контроля в организме могут начать свою работу негативные регуляторные механизмы.

Идиотипические сети. Окончание гуморального ответа часто бывает обусловлено связыванием антител с антигеном, который в результате не может присоединиться к рецепторам В-клеток, и стимуляция В-лимфоцитов прекращается. Антитела сами могут выступать в роли антигенов. Антигенные детерминанты (эпитопы), расположенные на антигенсвязывающем участке антитела, называют *идиотопами*. Каждый специфический антигенсвязывающий участок имеет свой характерный набор идиотопов, поэтому в организме, обладающем огромным числом антигенсвязывающих участков, существуют миллионы различных идиотопов. Каждый идиотоп присутствует в очень малом количестве, но если организм специально иммунизировать каким-либо из собственных антител, могут развиваться Т- и В-клеточные иммунные ответы.

Следовательно, организм, иммунизированный антигеном X, будет продуцировать большое количество антител к X, затем антитела к идиотопам антител к X, а затем антитела к антиидиотопическим антителам и т.д. Такой тип реакций, рождающих сеть антител, был продемонстрирован при некоторых иммунных ответах, но его роль в регуляции иммунного ответа остается неясной.

Супрессорные Т-лимфоциты. Наличие популяции Т-клеток, способных подавлять функцию В-лимфоцитов или других Т-лимфоцитов, доказано на всех моделях иммунорегуляции. Такие супрессорные Т-клетки (Ts) участвуют не только в регуляции нормальных иммунных ответов, но и в поддержании толерантности к аутоантигенам. В большинстве случаев Ts-клетки обладают свойствами лимфоцитов CD8+, однако они отличаются от этих лимфоцитов своей цитотоксической активностью. Несмотря на многочисленные доказательства наличия феномена Т-клеточно-опосредованной иммуносупрессии, до сих пор *in vitro* не получены стабильные клоны антигенспецифических Ts-клеток. Т-клеточная иммуносупрессия лишь отражает ингибиторные действия, опосредованные цитокинами или другими продуктами Т-клеток.

Обучение Т-клеток. Тимус отвечает за способность Т-лимфоцитов распознавать чужеродные антигены, связанные с собственными молекулами ГКГС, а также за неспособность этих клеток вызывать иммунный ответ против аутоантигенов. Механизмы, лежащие в основе этих решающих событий в обучении Т-клеток, действуют параллельно с изменениями, происходящими в фенотипе лимфоцитов.

Лимфогемопоэтические стволовые клетки, попадающие в тимус, не имеют характеристик Т-лимфоцитов. В пределах корковой зоны органа примитивные Т-клетки размножаются, возможно, в ответ на сигнал, доставленный кортикальными эпителиальными клетками. Первым экспрессируемым специфическим Т-клеточным маркером является молекула CD2. Вскоре после ее появления синтезируется комплекс CD3, а Т-клетки, экспрессирующие этот рецептор, могут быть уже определены иммуногистохимическим путем. Затем начинается перераспределение β -TcR-генов, и внутри клеток можно обнаружить β -цепь. Последним подвергается переустройству ген α -TcR-цепи, а $\alpha\beta$ +Т-клетки появляются лишь тогда, когда этот процесс завершен. На этой стадии незрелые Т-клетки имеют CD3, но не экспрессируют ни молекулу CD4, ни CD8. Вскоре после появления $\alpha\beta$ -TcR на клеточной поверхности каждый Т-лимфоцит начинает экспрессировать и CD4, и CD8. Затем такие CD3+, CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты мигрируют из корковой зоны тимуса в медуллярную ткань этого органа и дифференцируются там в зрелые Т-клетки с фенотипом либо CD3+, CD4+, но CD8-, либо CD3+, CD4-, CD8+. Ближе к рождению человека массивная эмиграция этих зрелых Т-клеток приводит к заселению периферической иммунной системы.

В ходе описанного процесса дифференцировки Т-клетки приобретают способность не распознавать аутоантигены организма с помощью позитивной или негативной селекции, приводящей к полной элиминации всех клонов аутореактивных Т-лимфоцитов (клональной делеции, т.е. стиранию, уничтожению клона). Клональная делеция сопровождается стойким предотвращением всякой возможности аутоиммунного процесса. В результате индивидум приобретает «репертуар» зрелых Т-лимфоцитов, которые не могут эффективно отвечать на аутоантигены, но сохраняют способность к распознаванию молекул собственного ГКГС. Механизмы клональной делеции не изучены. Однако известно, что гибель клеток происходит здесь путем апоптоза (см. главу 2).

Иммунологическая толерантность. Стабильная специфическая невосприимчивость организма к собственным тканям относится к иммунологической толерантности. Между тем понятие о толерантности имеет более широкие рамки. Иногда организм теряет способность осуществлять ответ на антиген, который при других обстоятельствах вызвал бы активную им-

мунную реакцию. Такое приобретенное состояние тоже обозначается как иммунологическая толерантность. Именно о нем и пойдет речь.

Биологическое значение толерантности. Неспособность отвечать на воздействия аутоантигенов лежит в основе предотвращения аутоиммунных болезней. Такая ауто толерантность зависит прежде всего от клональной селекции аутореактивных Т-клеток в тимусе плода. Безответность аутореактивных В-клеток тоже может являться частью феномена ауто толерантности.

Толерантность можно вызвать в эксперименте посредством иммунизации лабораторных животных, обладающих вполне зрелой иммунной системой, по определенной схеме. Способность иммунной системы к развитию *приобработанной толерантности* такого типа необходима для предотвращения реакций гиперчувствительности во время первоначального защитного ответа на воздействие патогенного агента. Организму выгоднее становиться толерантным к некоторым типам чужеродных антигенов, а не проявлять иммунологическую реактивность к ним. Напротив, прием через рот растворимых белковых антигенов может вызвать оральную толерантность, поскольку иммунный ответ на пищевые антигены провоцирует нежелательные реакции гиперчувствительности на повторные контакты с антигенами.

Факторы, влияющие на индукцию толерантности. Несколько факторов организма хозяина и антигена, поступающего в этот организм, лежат в основе ответа на вопрос: вызывает ли встреча с антигеном толерантность или нет? Из них наиболее важным представляется незрелость лимфоцитов иммунной системы. Чувствительность подопытных животных с незрелой системой к индукции толерантности доказана с помощью глубокой безответности на аутоантигены во внутриутробной жизни. Этот феномен продолжается и в течение короткого периода после рождения. В эксперименте показано, что иммунизация новорожденных мышей аллогенными (взятыми от других мышей) лимфоцитами предотвращает отторжение кожных трансплантатов, взятых у доноров лимфоцитов и пересаженных взрослым реципиентам. Среди прочих факторов, повышающих возможность индукции толерантности, следует назвать очень высокие или очень низкие дозы антигена, попадание в организм растворимых антигенов (а не состоящих из частиц), внутривенный или оральный пути иммунизации. Кроме того, сейчас применяют, например в трансплантологии, иммуномодуляторные схемы для индуцирования или поддержания толерантности. Для этого используют всевозможные иммуноподавляющие средства, например иммуносупрессоры — циклоспорин А, FK 506, циклофосфамид, общее облучение лимфоидной системы, а также антитела, направленные против молекулы CD4 на Т-клетках.

Механизмы иммунологической толерантности:

Делеция (стирание, исчезновение) аутореактивных Т-лимфоцитов в тимусе

Функциональная инактивация (анэргия) аутореактивных Т-клеток

Супрессорная деятельность Т-клеток

Делеция аутореактивных В-лимфоцитов

Анэргия В-клеток	}	Прямая инактивация
		Отсутствие аутореактивных Th

Толерантность аутоантигенов появляется вследствие устойчивой элиминации клонов аутореактивных Т-клеток в тимусе плода. Отражает ли это необычный ответ незрелых Т-лимфоцитов на антиген или же необычные механизмы представления антигена в тимусе, неизвестно. Для регуляции аутореактивных В-клеток или приобретенных форм толерантности (см. выше) соответствующей клональной делеции, по-видимому, не существует. В таких ситуациях антигенспецифические лимфоциты остаются в иммунной системе, но после своей первой встречи с антигеном становятся функционально инертными (*анэргическими*). Анэргическое состояние отражает прямое воздействие антигена на отдельные клетки, в которых частичная активация сопровождается невосприимчивостью к повторной стимуляции. Это происходит оттого, что или лимфоциты встречаются с неэффективной комбинацией сигналов, необходимых для активации клеток, или они неадекватно отвечают на эти сигналы. Есть и другое объяснение: эффекторные Т- и В-клетки становятся анэргическими вследствие предполагаемого ингибиторного воздействия Ts-клеток. Таким образом, в отличие от клональной делеции при толерантности с развитием клеточной анэргии антиген-вызывающие лимфоциты существуют, но не подвергаются активации. Полом регуляторных механизмов может положить конец анэргическому состоянию, разрешить экспрессию аутореактивных клеток и появление аутоиммунного заболевания.

3.1. Патология иммунной системы

Различают четыре основных типа патологических состояний иммунной системы: 1) реакции гиперчувствительности, которые представляют собой иммунологическое повреждение тканей; 2) аутоиммунные болезни, являющиеся иммунными реакциями против собственного организма; 3) синдромы иммунного

дефицита, возникающие вследствие врожденного или приобретенного дефекта нормального иммунного ответа; 4) амилоидоз.

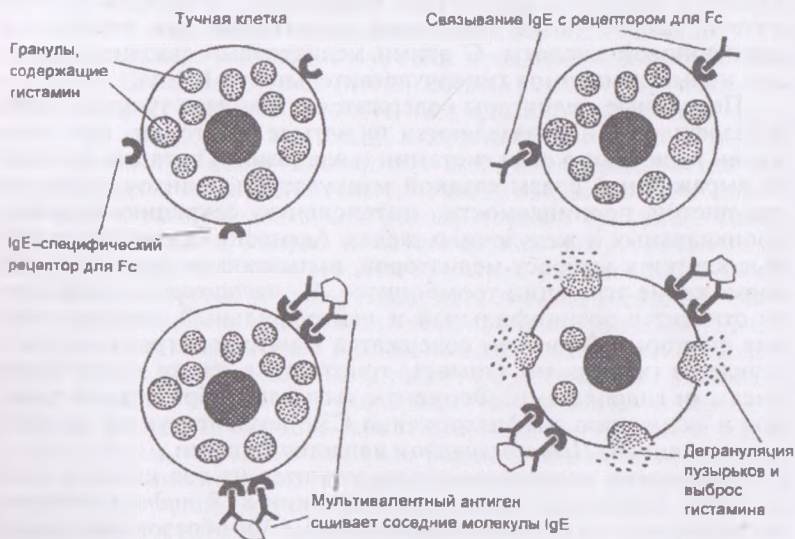
Иммунное повреждение тканей (реакции гиперчувствительности) (по R.S.Cotran, V.Kumar, T.Collins, 1998). Контакт организма с антигеном приводит не только к развитию защитного иммунного ответа, но и к появлению реакций, повреждающих ткани. Экзогенные антигены содержатся в пыли, пыльце растений, еде, лекарствах, микробах, химических веществах, во многих препаратах крови, используемых в клинической практике. Иммунные ответы на такие антигены возникают как в форме тривиального дискомфорта (кожный зуд), так и тяжелых заболеваний (бронхиальная астма). Реакции гиперчувствительности могут быть инициированы взаимодействием антигена с антителом или клеточными иммунными механизмами. Иммунные реакции, повреждающие ткани, могут быть связаны не только с экзогенными, но и эндогенными антигенами.

Болезни гиперчувствительности классифицируют на основе иммунологических механизмов, их вызывающих. При I типе реакций гиперчувствительности иммунный ответ сопровождается высвобождением вазоактивных и спазмогенных веществ, при II типе — антитела участвуют в повреждении клеток, делая их восприимчивыми к фагоцитозу или лизису; при III типе — иммунокомплексных болезнях — взаимодействие антител с антигенами приводит к образованию иммунных комплексов, активирующих комплемент. Фракции комплемента привлекают нейтрофилы, которые вызывают повреждение ткани. При IV типе реакций гиперчувствительности развивается клеточный иммунный ответ с участием сенсibilизированных лимфоцитов.

Реакции гиперчувствительности I типа (анафилактический тип) могут быть местными или системными. Системная реакция развивается в ответ на внутривенное введение антигена, к которому организм хозяина предварительно сенсibilизирован. Местные реакции зависят от места проникновения антигена и имеют характер ограниченного отека кожи (кожная аллергия, крапивница), выделений из носа и конъюнктив (аллергический ринит, конъюнктивит), сенной лихорадки, бронхиальной астмы или аллергического гастроэнтерита (пищевая аллергия).

Реакции гиперчувствительности I типа проходят в своем развитии две фазы. *Фаза инициального ответа* развивается через 5—30 мин после контакта с аллергеном и характеризуется расширением сосудов, повышением их проницаемости, а также спазмом гладкой мускулатуры или секрецией желез. *Поздняя фаза* наблюдается через 2—8 ч без дополнительных контактов с антигеном, продолжается несколько дней и характеризуется интенсивной инфильтрацией тканей эозинофилами, нейтрофилами, базофилами и моноцитами, а также повреждением эпителиальных клеток слизистых оболочек.

Схема 5.10. Гиперчувствительность I типа



Развитие гиперчувствительности I типа у человека обеспечивает IgE. IgE-антитела, образованные в ответ на аллерген, атакуют тучные клетки и базофилы, обладающие высокочувствительными Fc-рецепторами (схема 5.10). При повторном контакте тучных клеток и базофилов, сенсibilизированных цитотфильными IgE-антителами, со специфическим антигеном происходит выброс медиаторов, обуславливающих клинические проявления.

Тучные клетки и базофилы играют главную роль в развитии гиперчувствительности I типа. Тучные клетки обнаруживаются преимущественно вокруг кровеносных сосудов, нервов и в субэпителиальных областях, где чаще всего развивается реакция гиперчувствительности I типа. Цитоплазма тучных клеток содержит окруженные мембраной гранулы, заполненные биологически активными медиаторами (см. главу 4). Сенсibilизированные Fc-фрагментом IgE тучные клетки и базофилы активируют компоненты комплемента C3a и C5a (анафилотоксины). Секрецию тучных клеток стимулируют также цитокины макрофагов (ИЛ-8), некоторые лекарства (кодеин, морфин) и физические воздействия (тепло, холод, солнечный свет). Базофилы похожи на тучные клетки из-за наличия у них рецепторов для Fc-фрагмента IgE, а также гранул в цитоплазме. В противоположность тучным клеткам в норме базофилы в тканях не встречаются, а обнаруживаются в небольших количествах лишь в кровотоке.

Связывание молекул IgE инициирует дегрануляцию тучных клеток с выбросом первичных медиаторов, а также синтез de novo и выброс таких вторичных медиаторов, как метаболиты арахидоновой кислоты. С этими медиаторами связано появление новых симптомов гиперчувствительности I типа.

Первичные медиаторы содержатся в гранулах тучных клеток и базофилов и подразделяются на четыре категории. *Биогенные амины* включают в себя гистамин и аденозин. Гистамин вызывает выраженный спазм гладкой мускулатуры бронхов, усиление сосудистой проницаемости, интенсивную секрецию носовых, бронхиальных и желудочных желез. Аденозин стимулирует тучные клетки к выбросу медиаторов, вызывающих бронхоспазм и торможение агрегации тромбоцитов. К *медиаторам хемотаксиса* относятся эозинофильный и нейтрофильный хемотаксические факторы. *Ферменты* содержатся в матриксе гранул и представлены протеазами (химаса, триптаза), а также некоторыми кислотными гидролазами. Ферменты вызывают образование кининов и активацию анафилотоксина С3а, воздействуя на их предшественников. *Протеогликаном* является гепарин.

Вторичные медиаторы подразделяются на два класса соединений — липидные медиаторы и цитокины. *Липидные медиаторы* вызывают активацию фосфолипазы А2 и образование арахидоновой кислоты, из которой в свою очередь возникают лейкотриены и простагландины. *Лейкотриены С4 и D4* — самые сильные из известных вазоактивных и спазмогенных агентов. Они в несколько тысяч раз сильнее гистамина и вызывают повышение сосудистой проницаемости и сокращение гладкой мускулатуры бронхов. Лейкотриен В4 оказывает хемотаксическое действие на нейтрофилы, эозинофилы и моноциты. *Простагландин D2* вызывает сильный бронхоспазм и повышенную секрецию слизи. *Фактор активации тромбоцитов (ФАТ)* — вторичный медиатор, вызывающий агрегацию тромбоцитов, выброс гистамина, бронхоспазм, повышение сосудистой проницаемости и расширение кровеносных сосудов (см. главу 4). Тучные клетки также продуцируют ряд цитокинов, включая ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6 и колониестимулирующий фактор гранулоцитов — макрофагов (КСФ-Г,-М).

Таким образом, гистамин и лейкотриены быстро выделяют из сенсibilизированных тучных клеток и базофилов, обещивая немедленно развивающуюся реакцию, характеризующуюся отеком слизистой оболочки, реакцией слизи, спазмом гладкой мускулатуры. Многие другие медиаторы, представленные ФАТ и ФНО α , включаются в позднюю фазу ответа. Среди клеток, которые появляются в позднюю фазу реакции, особенно важны эозинофилы. Набор их медиаторов так же обширен, как и в тучных клетках. Кроме того, они продуцируют главный основной белок (МВР) и эозинофильный катионный белок (ЕСР), которые токсичны для эпителиальных клеток.

Системная анафилаксия возникает после введения гетерологичных белков — антисывороток, гормонов, ферментов, полисахаридов, некоторых лекарств, например пенициллина. Тяжесть состояния зависит от уровня предварительной сенсибилизации. Шоковая доза антигена, однако, может быть исключительно мала. Так, для кожного тестирования различных форм аллергии достаточно ничтожных количеств антигена. Через несколько минут после контакта с антигеном появляются зуд, крапивница и кожная эритема (см. главу 25), затем через короткое время развивается спазм респираторных бронхиол. Рвота, спазмы в животе, понос и отек гортани могут закончиться шоком и смертью больного. На вскрытии у одних больных обнаруживаются отек и кровоизлияния в легких, у других — острая эмфизема легких с дилатацией правого желудочка сердца.

Местную анафилаксию иногда называют атопической аллергией. Около 10 % населения страдает от местной анафилаксии, возникающей в ответ на попадание в организм аллергенов: пыльцы растений, перхоти животных, домашней пыли и т.д. К заболеваниям, в основе которых лежит местная анафилаксия, относят крапивницу, ангионевротический отек, аллергический ринит (сенную лихорадку) и некоторые формы астмы. Существует семейная предрасположенность к этому типу аллергии.

Реакции гиперчувствительности II типа. При таких реакциях в организме появляются антитела, направленные против собственных тканей, выступающих в роли антигенов. Антигенные детерминанты могут быть связаны с плазмолеммой или представляют собой экзогенный антиген, адсорбированный на поверхности клетки. В любом случае реакция гиперчувствительности возникает как следствие связывания антител с нормальными или поврежденными структурами клетки. Известны три антителозависимых механизма развития реакций этого типа.

Комплементзависимые реакции. Существуют два механизма, с помощью которых антитело и комплемент могут вызывать гиперчувствительность II типа: прямой лизис и опсонизация. В первом случае антитело (IgM или IgG) реагирует с антигеном на поверхности клетки, активируя систему комплемента (см. главу 4). Оно приводит в действие мембрано-атакующий комплекс (МАК), который нарушает целостность мембраны, прорывающая липидный слой. Во втором случае клетки фагоцитируются после фиксации антитела или компонента комплемента C3b к поверхности клетки (опсонизация). При этом варианте гиперчувствительности II типа чаще всего в качестве мишени выступают клетки крови (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты), но антитела могут быть направлены также против внеклеточных структур, например против гематурической базальной мембраны.

Клинически такие реакции возникают в следующих случаях: при переливании несовместимой крови; эритробластозе плода и

антигенных различиях между матерью и плодом, когда антитела (IgG) матери, проникая сквозь плаценту, вызывают разрушение эритроцитов плода; при аутоиммунной гемолитической анемии, агранулоцитозе и тромбоцитопении, когда происходит образование антител против собственных клеток крови, которые затем разрушаются; при отдельных реакциях на лекарства, когда образующиеся антитела реагируют с препаратами и формируют комплексы с эритроцитарным антигеном.

Антителозависимая клеточная цитотоксичность не сопровождается фиксацией комплемента, однако вызывает кооперацию лейкоцитов. Клетки-мишени, покрытые IgG-антителами в низких концентрациях, уничтожаются несенсибилизированными клетками, обладающими Fc-рецепторами. Эти клетки связывают клетки-мишени с помощью рецепторов для Fc-фрагмента IgG, а лизис клеток происходит без фагоцитоза. В этом виде цитотоксичности участвуют моноциты, нейтрофилы, эозинофилы и NK-клетки. Несмотря на то что в большинстве случаев в этом типе реакции участвуют антитела IgG, иногда, например при связанной с эозинофилами реакции цитотоксичности против паразитов, задействованы IgE-антитела. Этот вид цитотоксичности имеет значение при реакции отторжения трансплантата.

Антителоопосредованная дисфункция клеток. В некоторых случаях антитела, направленные против рецепторов на поверхности клеток, нарушают их функционирование, не вызывая повреждения клеток или развития воспаления. Например, при миастении антитела вступают в реакцию с ацетилхолиновыми рецепторами в двигательных концевых пластинках скелетных мышц, нарушая нервно-мышечную передачу и вызывая таким образом мышечную слабость. При болезни Грейвса (R.J.Graves) антитела против рецепторов тиреоидстимулирующего гормона стимулируют эпителиальные клетки щитовидной железы, что приводит к гипертиреозу.

Реакции гиперчувствительности III типа (связанные с иммунными комплексами). Развитие таких реакций обусловлено наличием комплексов антиген — антитело, образующихся в результате связывания антигена с антителом в кровеносном русле (циркулирующие иммунные комплексы) или вне сосудов (иммунные комплексы *in situ*). **Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК)** вызывают повреждение при попадании в стенку кровеносных сосудов или в фильтрующие структуры (гломерулярный фильтр в почках). Известны два типа **иммунокомплексных повреждений**, которые формируются при поступлении в организм экзогенного антигена (чужеродный белок, бактерия, вирус) и при образовании антител против собственных антигенов. Заболевания, обусловленные наличием иммунных комплексов, могут быть генерализованными, если эти комплексы образуются в крови и оседают во многих органах, или связанными с отдельными органами, таки-

ми как почки (гломерулонефрит), суставы (артрит) или мелкие кровеносные сосуды кожи — местная реакция Артюса (N.M.Arthus).

1. *Системная иммунокомплексная болезнь.* Одной из ее разновидностей является *острая сывороточная болезнь*, возникающая в результате многократного введения больших доз чужеродной сыворотки крови для пассивной иммунизации.

Патогенез системной иммунокомплексной болезни складывается из трех фаз: образования в крови комплексов антиген — антитело; осаждения иммунных комплексов в различных тканях; воспалительной реакции. Первая фаза начинается с попадания антигена в кровь и образования антител. Приблизительно через 5 дней после введения сыворотки образуются антитела против ее компонентов, которые, еще находясь в кровотоке, образуют комплексы антиген — антитело. Во вторую фазу эти комплексы оседают в различных тканях. Дальнейшее течение болезни определяют два фактора: размеры иммунных комплексов и состояние системы мононуклеарных фагоцитов (СМФ). При значительном избытке антител образуются очень крупные комплексы, которые быстро удаляются из кровотока клетками СМФ и относительно безвредны. Наиболее патогенны комплексы мелких и средних размеров, которые образуются при незначительном избытке антител и долгое время остаются в кровотоке. В связи с тем что СМФ и в норме фильтрует ЦИК, ее перегрузка или дисфункция увеличивают возможность персистенции иммунных комплексов в кровотоке и их осаждение в тканях. Кроме того, на осаждение иммунных комплексов в тканях влияют следующие факторы: заряд иммунных комплексов (анионный против катионного), валентность антигена, avidность (степень сродства антител к антигену) антитела, аффинность (сродство) антигена к компонентам различных тканей, трехмерная структура комплексов (решетка) и гемодинамические факторы.

Иммунные комплексы оседают чаще всего в почечных клубочках, суставах, коже, сердце, серозных оболочках и мелких кровеносных сосудах. Для того чтобы эти комплексы покинули систему кровообращения и осели в тканях, необходимо увеличение проницаемости сосудистого русла. Как только иммунные комплексы оседают в тканях, они инициируют острую воспалительную реакцию. В эту фазу (приблизительно через 10 дней после введения антигена) наблюдаются клинические проявления болезни (лихорадка, крапивница, артралгии, увеличение лимфатических узлов, протеинурия). Вслед за осаждением иммунных комплексов происходит активация системы комплемента с образованием ее биологически активных компонентов. Активация комплемента сопровождается провоспалительными эффектами: выбросом С3b-опсонина, способствующего фагоцитозу; образованием хемотаксических факторов, вызывающих

миграцию полиморфно-ядерных лейкоцитов и моноцитов (C5); выбросом анафилотоксинов (C3a и C5a), которые увеличивают проницаемость сосудов и вызывают сокращение гладких мышц, образованием комплекса (C5b-9), вызывающего разрушение клеточных мембран и цитолиз.

Фогоцитоз комплексов антиген — антитело лейкоцитами приводит к выбросу или образованию различных дополнительных провоспалительных веществ, включая простагландины, сосудорасширяющие белки и хемотаксические вещества. Повреждение тканей опосредуется также свободными радикалами кислорода, продуцируемыми активированными нейтрофилами. Иммунные комплексы вызывают агрегацию тромбоцитов и активацию фактора Хагемана, что приводит к усилению воспалительного процесса и образованию микротромбов. В результате развиваются васкулит, гломерулонефрит, артрит и другие болезни.

Все эти повреждения возникают при участии комплемент-связанных антител (IgG и IgM). В связи с тем что IgA может активировать комплемент по альтернативному пути, IgA-содержащие комплексы также могут вызывать тканевые повреждения. Важная роль комплемента в патогенезе тканевых повреждений подтверждается наблюдением, что истощение комплемента в сыворотке крови (в эксперименте) обычно уменьшает выраженность повреждений.

В морфологической картине иммунокомплексного повреждения доминирует острый некротизирующий васкулит. Например, поражение клубочков почек сопровождается гиперклеточностью (большим количеством клеток) из-за набухания и пролиферации эндотелиальных и мезангиальных клеток, а также инфильтрацией нейтрофилами и моноцитами. При иммунофлюоресцентной микроскопии иммунные комплексы видны в виде гранулярных депозитов иммуноглобулина и комплемента, а под электронным микроскопом — в виде электронно-плотных отложений (депозитов) вдоль гломерулярной базальной мембраны. Если заболевание возникает после однократного контакта с массивной дозой антигена, например при остром постстрептококковом гломерулонефрите и острой сывороточной болезни, все повреждения имеют тенденцию к разрешению благодаря каттаболизму иммунных комплексов.

Хроническая сывороточная болезнь развивается при повторном или продолжительном контакте (экспозиции) с антигеном. Постоянная антигенемия необходима для развития хронической иммунокомплексной болезни, так как иммунные комплексы чаще всего оседают в сосудистом русле. Например, системная красная волчанка связана с долгим сохранением (персистенцией) аутоантигенов. Часто, однако, несмотря на наличие характерных морфологических изменений и других признаков, свидетельствующих о развитии иммунокомплексной болезни.

антиген остается неизвестным. Такие явления характерны для ревматоидного артрита, узелкового периартериита, мембранозной нефропатии и некоторых васкулитов.

2. *Местная иммунокомплексная болезнь (реакция Артюса)* выражается в местном некрозе ткани, возникающем вследствие острого иммунокомплексного васкулита. Этот процесс можно вызвать в эксперименте путем внутрикожного введения антигена иммунному животному, которое уже имеет циркулирующие антитела против антигена. Из-за избытка антител при попадании антигена в стенку сосудов образуются крупные иммунные комплексы, которые вызывают воспалительную реакцию. Реакция Артюса развивается в течение нескольких часов и достигает пика через 4—10 ч после инъекции, когда появляется зона видимого отека с кровоизлияниями. При иммунофлюоресцентном окрашивании удается выявить комплемент, иммуноглобулины и фибриноген, осажденные в стенках сосудов. При светооптическом исследовании описывают фибриноидный некроз сосудов. Разрыв сосудов приводит к развитию местных кровоизлияний, но чаще всего наблюдается тромбоз, способствующий развитию местных ишемических повреждений.

Реакции гиперчувствительности IV типа (клеточно-опосредованные). Такие реакции вызываются специфически сенсибилизированными Т-лимфоцитами. Они включают в себя классические замедленные реакции гиперчувствительности, вызываемые CD4+Т-клетками, и прямую клеточную цитотоксичность, опосредованную CD8+Т-клетками. Это основной тип иммунного ответа на различные внутриклеточные микробиологические агенты, особенно микобактерии туберкулеза, а также на многие вирусы, грибы, простейшие и паразиты. Другими примерами являются контактная кожная чувствительность на химические вещества и реакция отторжения. Описаны два варианта реакций гиперчувствительности IV типа.

Гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ). Примером ГЗТ служит реакция на внутрикожно введенный туберкулин — компонент из стенок микобактерии туберкулеза. У сенсибилизированного пациента через 8—12 ч возникают покраснение и уплотнение в месте введения, а пик реакции наступает через 24—72 ч. У сильно сенсибилизированных больных в зоне инъекции развивается некроз. ГЗТ характеризуется накоплением мононуклеарных клеток в подкожной ткани и дерме, преимущественно вокруг мелких вен и венул, с образованием характерных периваскулярных манжеток. Увеличение сосудистой проницаемости связано с образованием пор между эндотелиальными клетками. Выход белков плазмы за пределы сосудистого русла увеличивает отек дермы и сопровождается оседанием фибрина в интерстиции. В участках повреждения преобладают CD4+Т-клетки.

При персистенции антигена макрофаги трансформируются в эпителиоидные клетки, окруженные валом из лимфоцитов, — формируется гранулема (см. главу 4). Такое воспаление характерно для IV типа гиперчувствительности и называется гранулематозным.

Последовательность событий при ГЗТ можно рассмотреть на примере туберкулиновой реакции, которая начинается с первой встречи индивидуума с микобактериями туберкулеза. При этом CD4⁺-Т-клетки распознают белки микобактерии туберкулеза. Происходит дифференцировка CD4⁺-клеток в Th1-клетки. Дальнейшее развитие реакции зависит от цитокинов, которые секретируют Th1-клетки. Сенсибилизированные Th1-клетки поступают в кровоток и остаются там длительное время, иногда годами.

γ -Интерферон является одним из наиболее важных медиаторов ГЗТ и сильным активатором макрофагов. Активированные макрофаги, обладающие способностью к фагоцитозу, уничтожают микроорганизмы. В то же время макрофаги продуцируют некоторые полипептидные факторы роста (T α ФР и TФР β), стимулирующие пролиферацию фибробластов и усиливающие синтез ими коллагена. Таким образом, активированные макрофаги обеспечивают элиминацию антигена, а если активация продолжается, то способствуют развитию фиброза.

Цитокины ФНО α и ФНО β воздействуют на эндотелиальные клетки, вызывая повышение секреции простаглицина, что приводит к увеличению кровотока в результате расширения сосудов и усилению экспрессии адгезивной молекулы Е-селектина (ELAM-1), способствующей прикреплению проходящих лимфоцитов и моноцитов. Одновременно происходит усиление секреции низкомолекулярных хемотаксических факторов, например ИЛ-8. Все эти изменения в эндотелии способствуют выходу лимфоцитов и моноцитов за пределы сосудистого русла в зону развития ГЗТ.

При цитотоксичности, опосредованной Т-лимфоцитами, сенсибилизированные CD8⁺-Т-клетки уничтожают клетки-мишени, которые являются носителями антигена (цитотоксические лимфоциты — CTL). Т-клетки, направленные против антигенной гистосовместимости, фиксированных на поверхности клеток, играют важную роль в отторжении трансплантата. Они также участвуют в защите от вирусных инфекций. В клетках, пораженных вирусом, вирусные пептиды связываются с молекулами I класса ГКГС и в виде комплексов транспортируются к поверхности клетки. Этот комплекс распознается цитотоксическими CD8⁺-Т-клетками. Лизис зараженных клеток завершается до репликации вируса, что приводит к его уничтожению. Полагают, что многие опухолевые антигены представлены на поверхности клеток, а CTL участвуют в противоопухолевом иммунитете.

3. Отторжение трансплантата. Реакция отторжения трансплантата связана с распознаванием хозяином пересаженной ткани как чужеродной. Ответственными за такое отторжение у человека являются антигены HLA. Отторжение трансплантата — сложный процесс, во время которого имеют значение как клеточный иммунитет, так и циркулирующие анти-

Реакции, обусловленные Т-лимфоцитами. Инициация реакций, опосредованных Т-лимфоцитами, происходит тогда, когда лимфоциты реципиента встречаются с антигенами HLA донора. Полагают, что наиболее важными иммуногенами являются дендритические клетки донорских органов. Т-клетки хозяина встречаются с дендритическими клетками в пересаженном органе, а затем мигрируют в регионарные лимфатические узлы. Предшественники CD8+CTL, обладающие рецепторами к I классу HLA-антигенов, дифференцируются в зрелые CTL. В процессе дифференцировки участвуют антигенпредставляющие клетки, Т-лимфоциты и цитокины ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-5. Зрелые CTL лизируют пересаженную ткань. Кроме специфических CTL, образуются CD4+T-клетки, которые играют исключительно важную роль в отторжении трансплантата. Как и при ГЗТ, активированные CD4+T-клетки выделяют цитокины, вызывающие повышение сосудистой проницаемости и местное скопление мононуклеарных клеток (лимфоцитов и макрофагов). Считают, что ГЗТ, проявляющаяся повреждением микрососудов, ишемией и деструкцией тканей, является наиболее важным механизмом деструкции трансплантата.

Реакции, обусловленные образованием антител, могут протекать в двух вариантах. Сверхострое отторжение развивается тогда, когда в крови реципиента есть антитела против донора. Такие антитела встречаются, например, у реципиентов, у которых уже было отторжение почечного трансплантата. Предшествующие переливания крови от HLA-неидентифицированных доноров также могут привести к сенсибилизации, так как тромбоциты и лейкоциты особенно богаты HLA-антигенами. В таких случаях отторжение развивается немедленно после трансплантации, так как циркулирующие антитела образуют иммунные комплексы, оседающие в эндотелии сосудов пересаженного органа. Затем происходит фиксация комплемента и развивается реакция Артюса. У реципиентов, которые не были предварительно сенсибилизированы к антигенам трансплантата, экспозиция донорских HLA-антигенов I и II класса может вызывать образование антител. Антитела, образованные реципиентами, вызывают повреждение ткани посредством нескольких механизмов комплементзависимой цитотоксичности, антителозависимого, обусловленного клетками цитолиза и выпадения комплексов антиген — антитело. Изначальной мишенью для этих антител служат сосуды трансплантата. Поэтому феномен анти-

телозависимого отторжения в почке гистологически представлен васкулитом.

Аутоиммунные болезни. Причиной некоторых заболеваний человека является развитие иммунной реакции против собственных антигенов. В норме аутоантитела могут быть найдены в сыворотке крови или тканях у многих здоровых людей, особенно в старшей возрастной группе. Безвредные антитела образуются после повреждения ткани и играют физиологическую роль в удалении ее остатков. Кроме того, нормальный иммунный ответ необходим для распознавания собственных антигенов гистосовместимости.

Различают три основных признака аутоиммунных заболеваний: 1) наличие аутоиммунной реакции, 2) наличие клинических и экспериментальных данных о том, что такая реакция не вторична к повреждению ткани, а имеет первичное патогенетическое значение, 3) отсутствие иных определенных причин болезни. Встречаются аутоиммунные болезни, при которых действие аутоантител направлено против единственного органа или ткани, и в результате развивается местное повреждение ткани. Например, при тиреоидите (зобе) Хашимото (H. Hashimoto) антитела абсолютно специфичны для щитовидной железы. При системной красной волчанке аутоантитела реагируют с составными частями ядер различных клеток. Разнообразие антител приводит к повреждениям во всем теле. При синдроме же Гудпасчера (E.W. Goodpasture), например, антитела против базальной мембраны легких и почек вызывают повреждения только в этих органах. Очевидно, что аутоиммунитет подразумевает потерю аутоотолерантности.

Иммунологическая толерантность — это состояние, при котором иммунный ответ на специфический антиген не развивается. Состояние толерантности объясняется наличием трех механизмов: клональной делеции, клональной анергии и периферической супрессии. При клональной делеции отсутствуют саморегулирующие Т- и В-лимфоциты. При клональной анергии наблюдается пролонгированная или необратимая функциональная инактивация лимфоцитов, вызванная контактом с антигеном.

Периферическая супрессия Т-лимфоцитами. Клональные делеция и анергия являются первичными механизмами аутоотолерантности (толерантности к антигенам собственного организма). Однако существуют и дополнительные механизмы. Наибольший интерес представляют супрессорные Т-лимфоциты. Супрессорные клетки могут тормозить аутореактивность, секретуруя цитокины, снижающие интенсивность иммунного ответа.

Механизмы аутоиммунных болезней. В патогенез аутоиммунизации вовлечены иммунологические, генетические и вирусные факторы, взаимодействующие посредством сложных механизмов, которые пока мало известны.

1. *Обходной путь толерантности Т-хелперов.* Толерантность к аутоантигену часто связана с клональной делецией или анер-

гией специфических Т-лимфоцитов в присутствии полностью компетентных гаптенспецифических В-лимфоцитов. Однако толерантность может быть нарушена посредством одного из следующих механизмов.

Модификация молекулы. Если потенциально слабая аутоантигенная детерминанта (гаптен) связывается с новым носителем, то она может быть распознана нетолерантными Т-лимфоцитами как инородная. Кооперация видоизмененных гаптенов с гаптенспецифическими В-лимфоцитами приводит к образованию аутоантител.

Молекулярная мимикрия. Некоторые инфекционные агенты перекрестно реагируют с тканями человека. Образованное в результате антитело может повреждать ткани, имеющие перекрестно реагирующие детерминанты. Поэтому ревматические заболевания сердца иногда развиваются вслед за стрептококковой инфекцией, так как антитела к стрептококковому белку М перекрестно реагируют с М-протеином в саркомерме сердечной мышцы.

2. Поликлональная активация лимфоцитов. В тех случаях, когда толерантность поддерживается с помощью клональной энергии, продукты их жизнедеятельности способны вызвать поликлональную (антигеннеспецифическую) активацию В-лимфоцитов. Лучше всего исследованы бактериальные липополисахариды (эндотоксины), которые могут индуцировать лимфоциты мышей *in vitro* к образованию антител против ДНК, тимоцитов и эритроцитов.

3. Дисбаланс функций Т-супрессоров и Т-хелперов. Снижение функциональной активности Т-супрессоров способствует развитию аутоиммунитета и, наоборот, чрезмерная активность Т-хелперов может вызвать повышение продукции аутоантител В-лимфоцитами. Например, при системной красной волчанке наблюдается нарушение функционирования или уменьшение количества (иногда то и другое одновременно) Т-супрессоров. Активация Т-хелперов встречается также у некоторых больных системной красной волчанкой.

4. Появление секвестрированного антигена. Любой аутоантиген, который полностью изолирован в процессе развития организма, рассматривается как инородный, если попадает в кровоток и на него развивается иммунный ответ. Сперматозоиды, основной белок миелина и кристаллин хрусталика могут попасть в категорию таких антигенов. Например, при травме яичек происходит выброс спермы в ткани, вслед за которым появляются антитела к сперматозоидам. Этот механизм аутоиммунных реакций встречается лишь в особых случаях.

5. Генетические факторы иммунитета. Эти факторы определяют частоту и природу аутоиммунных заболеваний. Во-первых, существует семейная предрасположенность к некоторым аутоиммунным заболеваниям человека, таким как системная

красная волчанка, аутоиммунная гемолитическая анемия и аутоиммунный тиреоидит. Во-вторых, имеется связь некоторых аутоиммунных заболеваний с HLA, особенно с молекулами II класса ГКГС.

Молекулярный анализ молекул II класса ГКГС показал, что у большинства больных ревматоидным артритом имеется аллель HLA-DR4 или HLA-DR1, либо оба этих аллеля. Эти аллели имеют общий участок из 4 аминокислот, расположенный в промежутке DR-молекулы, связанном с антигеном. Таким образом, связь между ревматоидным артритом и некоторыми DR-молекулами может быть объяснена способностью этих последних к связыванию артритагенного антигена. Если соответствующий аллель ГКГС плохо представляет аутоантиген, то делеция соответствующего аутореактивного клона Т-лимфоцитов может и не наступить. У тех, кто наследовал такие молекулы II класса ГКГС, повышен риск развития аутоиммунитета.

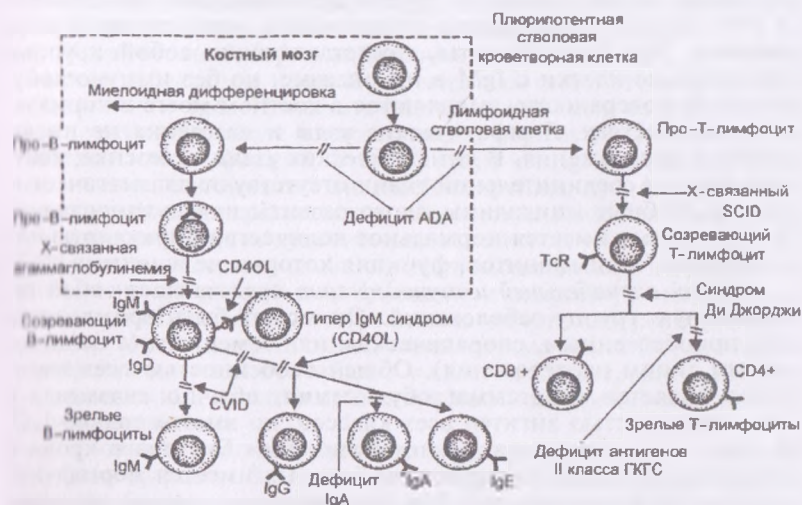
6. Микробные агенты в аутоиммунитете. Различные микробы, микоплазмы и вирусы могут быть вовлечены в развитие аутоиммунитета. Во-первых, вирусные антигены и аутоантигены могут связываться, образуя иммуногенные единицы. Во-вторых, некоторые вирусы, например вирус Эпштейна — Барр (M.A. Epstein, J.M. Barr), представляют собой неспецифические, поликлональные В-лимфоцитарные митогены и могут вызывать образование аутоантител. В-третьих, вирусная инфекция может привести к снижению функции супрессорных Т-лимфоцитов.

Вирусы и некоторые микробы, особенно бактерии (стрептококки, клебсиеллы), могут обладать эпитопами, перекрестно реагирующими с аутоантигенами. Некоторые инфекционные агенты вызывают сильную активацию и пролиферацию CD4+Т-клеток. Цитокины, образованные в этих условиях, нарушают толерантность анергических Т-лимфоцитов.

7. Синдромы иммунного дефицита по сути представляют собой эксперименты природы, которые еще раз убеждают в сложности устройства иммунной системы. Все иммунодефициты делят на первичные, которые почти всегда детерминированы генетически, и вторичные, связанные с осложнениями инфекционных заболеваний, нарушенным всасыванием, старением, побочными эффектами иммуносупрессии, облучением, химиотерапией при раке и других аутоиммунных болезнях (по R.S. Cotran, V. Kumar, T. Collins, 1998).

Первичные иммунодефициты являются генетически детерминированными заболеваниями и поражают специфический иммунитет (гуморальный и клеточный) или неспецифические механизмы защиты хозяина, обусловленные комплексом элементов и клетками (фагоцитами или естественными киллерами) (схема 5.11). Несмотря на то что большинство иммунодефицитов встречается довольно редко, некоторые из них, например дефицит IgA, довольно-таки распространены, особенно у

Схема 5.11. Первичные иммунодефициты



Обозначения: ADA – аденозиндеаминаза, CD4OL – CD40 – лиганд, CVID – общий переменный иммунодефицит, SCID – тяжелый комбинированный иммунодефицит, TcR – T-клеточный рецептор

детей. Первичные иммунодефициты у детей обычно проявляются в возрасте между 6 мес и 2 годами повышенной чувствительностью к рецидивирующим инфекционным заболеваниям.

Гаммаглобулинемия Брутона (O.C.Bruton), связанная с X-хромосомой, является одним из самых распространенных первичных иммунодефицитов и характеризуется фактическим отсутствием сывороточных иммуноглобулинов, хотя наличие малых количеств IgG возможно. Это заболевание связано с X-хромосомой и встречается у лиц мужского пола. Тяжелые рецидивирующие инфекции обычно начинаются в возрасте 8–9 мес, когда ребенок перестает получать материнские иммуноглобулины. Чаще всего выявляются пиогенные микроорганизмы (стафилококки), больные страдают рецидивирующими конъюнктивитом, фарингитом, средним отитом, бронхитом, пневмонией и другими инфекциями. С большинством вирусных и грибковых инфекций больной справляется успешно, так как клеточный иммунитет не нарушен. Вместе с тем существует особый риск развития процессов, связанных с вакцинацией против полиомиелита, энцефалита, вызванного вирусами ЕСНО, а также пневмоцистной пневмонии. Персистирующая лямблиозная инфекция приводит к нарушению всасывания.

При болезни Брутона чаще всего развиваются аутоиммунные поражения. У половины детей наблюдается патология типа

ревматоидного артрита. Встречаются также системная красная волчанка, дерматомиозит и другие аутоиммунные заболевания. У этих пациентов, за редким исключением, отсутствуют В-лимфоциты. Пре-В-лимфоциты, представляющие собой крупные лимфоидные клетки с IgM в цитоплазме, но без иммуноглобулинов на поверхности, выявляются в костном мозге в нормальных количествах. Лимфатические узлы и селезенка не имеют центров размножения. В лимфатических узлах, селезенке, костном мозге и соединительной ткани отсутствуют плазматические клетки. Небные миндалины плохо развиты или рудиментарны. В то же время имеется нормальное количество циркулирующих и тканевых Т-лимфоцитов, функция которых не изменена.

Общий переменный иммунодефицит представляет собой гетерогенную группу заболеваний. Он может быть врожденным или приобретенным, спорадическим или семейным (с непостоянным типом наследования). Общей особенностью всех пациентов является гипогаммаглобулинемия, обычно связанная с недостаточностью антител всех классов, но иногда только IgG. В противоположность агаммаглобулинемии Брутона в крови и лимфоидной ткани большинства больных имеется нормальное количество В-лимфоцитов. Эти В-лимфоциты, однако, не могут дифференцироваться в плазматические клетки. Чаще всего дефект выражается в терминальной дифференцировке В-лимфоцитов, в результате чего последние не могут секретировать нормальные количества иммуноглобулинов даже тогда, когда имеются хелперные Т-лимфоциты, а потенциальные супрессорные Т-лимфоциты отсутствуют.

Молекулярная основа аномальной дифференцировки В-лимфоцитов может быть разной. У некоторых больных возникают мутации, которые влияют на экспрессию иммуноглобулиновых генов, у других — имеются дефектные В-лимфоциты, так же как и функциональные аномалии CD4+Т-хелперов или CD8+Т-супрессоров. Причем количество CD4+Т-клеток может быть нормальным, но они продуцируют сниженное количество ИЛ-2 и γ -интерферона. В связи с тем что цитокины необходимы для секреции иммуноглобулинов, эти дефекты Т-лимфоцитов приводят к гипогаммаглобулинемии. У некоторых больных проблема может заключаться не в отсутствии Т-лимфоцитов, а скорее в абсолютном увеличении количества CD8+Т-клеток, подавляющих секрецию антител нормальными В-лимфоцитами. Получены данные о генетической предрасположенности к общему переменному иммунодефициту.

Клинически заболевание проявляется рецидивирующими инфекциями. Гистологически наблюдается гиперплазия В-клеточных участков лимфоидной ткани (лимфоидных фолликулов в лимфатических узлах, селезенке и кишечнике). Помимо бактериальных, эти больные страдают тяжелыми энтеровирусными инфекциями, рецидивирующим герпесом и персистирующей

диареей, вызванной лямблиями. У них высока частота аутоиммунных заболеваний (около 20 %), включая ревматоидный артрит, пернициозную и гемолитическую анемию.

Изолированный дефицит IgA очень распространен. Для заболевания характерен низкий уровень как сывороточного, так и секреторного IgA. Иммунодефицит может быть семейным или приобретенным после токсоплазмоза, кори или некоторых других вирусных инфекций. В связи с тем что IgA является основным иммуноглобулином внешней секреции, при его дефиците нарушается защита слизистых оболочек и развиваются инфекции дыхательной, желудочно-кишечной и мочеполовой систем. Больные нередко страдают синопульмональными инфекциями (сочетание синуситов и пневмоний) и диареей. У пациентов с дефицитом IgA наблюдается высокая частота аллергии респираторного тракта и различных аутоиммунных болезней, особенно системной красной волчанки и ревматоидного артрита. Причина повышенной частоты аутоиммунных и аллергических заболеваний неизвестна.

Основной причиной этого иммунодефицита является дефект дифференцировки В-лимфоцитов, продуцирующих IgA. У большинства больных с селективным дефицитом IgA имеется нормальное количество IgA-положительных В-лимфоцитов, однако большинство из них экспрессируют незрелый фенотип. Лишь немногие из этих клеток способны *in vitro* трансформироваться в IgA-плазматические клетки. Сывороточные антитела к IgA обнаружены приблизительно у 40 % больных.

Синдром Ди Джорджи (A. M. DiGeorge; гипоплазия тимуса) — одна из форм селективного Т-лимфоцитарного дефицита, появление которого связано с нарушением развития третьего и четвертого глоточных карманов, дающих начало тимусу, околотимовидным железам, некоторым светлым клеткам щитовидной железы и ультимобронхиальному тельцу. Таким образом, у этих больных полностью отсутствует клеточный иммунный ответ (из-за гипоплазии или отсутствия тимуса), развиваются тетания (отсутствие околотимовидных желез) и врожденные дефекты сердца и крупных сосудов. Кроме того, внешний вид рта, ушей и лица могут быть ненормальными. Отсутствие клеточного иммунитета отражается в низком уровне циркулирующих Т-лимфоцитов и слабой защите против некоторых грибковых и вирусных инфекций. Плазматические клетки в лимфоидной ткани представлены в нормальных количествах, но тимусзависимые паракортикальные зоны лимфатических узлов и периаартериальных оболочек в селезенке отсутствуют. Уровни иммуноглобулинов в пределах нормы.

Синдром Ди Джорджи не относится к числу генетически детерминированных заболеваний, но, по-видимому, является результатом внутриматочного повреждения плода на 8-й неделе беременности.

Тяжелые комбинированные иммунодефицитные заболевания характеризуются комбинированным В- и Т-лимфоцитарным дефектом. Больные дети страдают от тяжелых рецидивирующих инфекций. Среди возбудителей следует назвать *Candida albicans*, *Pneumocystis carinii*, *Pseudomonas*, а также цитомегаловирус, вирус ветряной оспы и многие другие бактерии. Без пересадки костного мозга смерть наступает в первые годы жизни.

В зависимости от локализации мутантного гена и природы генетического дефекта различают два типа наследования — аутомно-рецессивный и рецессивный, связанный с X-хромосомой. Среди аутомно-рецессивных форм заболевания приблизительно у 40 % больных отсутствует фермент аденозиндеаминаза, дефицит которого ведет к накоплению диоксиаминазина и его производных, особенно токсичных для незрелых лимфоцитов, в первую очередь Т-лимфоцитов. Реже при аутомно-рецессивном типе этого заболевания встречается дефект активации Т-лимфоцитов. У этих больных имеется нормальное количество Т-лимфоцитов, однако существует дефицит одной из нескольких молекул, участвующих в активации этих клеток. Приблизительно у 50 % больных встречается рецессивный тип наследования, связанный с X-хромосомой. У этих больных происходит мутация, которая воздействует на белок, являющийся рецептором для ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-7.

Характер морфологических изменений зависит от вида генетического дефекта. При двух наиболее распространенных формах иммунодефицита (отсутствие аденозиндеаминазы и мутация рецепторов) тимус малых размеров, лишен лимфоидных клеток. В других случаях лимфоидная ткань гипопластична с заметным уменьшением размеров зон Т-лимфоцитов, а в некоторых случаях как Т-, так и В-зон.

Имунодефицит с тромбоцитопенией и экземой [синдром Вискотта—Олдрича (*A. Wiskott, R. A. Aldrich*)] — рецессивное, связанное с X-хромосомой заболевание, которое характеризуется тромбоцитопенией, экземой, восприимчивостью к рецидивирующей инфекции и рано заканчивается смертью. Тимус морфологически нормальный, однако наблюдается прогрессирующее вторичное истощение Т-лимфоцитов в периферической крови и паракортикальных (тимусзависимых) зонах лимфатических узлов с одновременным снижением клеточного иммунитета. Уровень IgM в сыворотке крови низкий, однако уровень IgG обычно нормальный. У больных часто развиваются злокачественные лимфомы.

Генетический дефицит системы комплемента описан для всех компонентов системы комплемента и двух ее ингибиторов. Дефицит компонентов комплемента, особенно C3, который необходим как для классического, так и альтернативного пути его активации, вызывает повышенную чувствительность к инфекции патогенными бактериями. Врожденный дефицит C1q, C2 и

С4 повышает риск развития иммунокомплексных заболеваний, например системной красной волчанки. Отсутствие ингибитора С1-эстеразы вызывает неконтролируемую активацию С1-эстеразы с образованием кинина С2. У этих больных развивается врожденный ангионевротический отек, характеризующийся местным отеком пораженной кожи и слизистых оболочек. Дефицит компонентов классического пути (С5—8) вызывает рецидивирующие нейссерияльные (гонококковые, менингококковые) инфекции.

8. Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД). Эпидемиология. К началу XXI века СПИД зарегистрирован в более чем 165 странах мира, а наибольшее количество инфицированных лиц находится в Африке и Азии. Идентифицированы 5 групп риска среди взрослых людей: гомосексуальные и бисексуальные мужчины составляют наиболее крупную группу (до 60 % больных); лица, которые вводят внутривенно наркотики (до 23 %); больные гемофилией (до 1 %); реципиенты крови и ее компонентов (около 2 %); гетеросексуальные контакты членов других групп повышенного риска, главным образом наркоманов (6 %). Приблизительно в 6 % случаев факторы риска не определяются. Около 2 % больных СПИДом дети. В 80 % случаев заражение детей происходит от матери, в 20 % — отмечается гемофилия.

Этиология. Возбудителем СПИДа является вирус иммунодефицита человека — ретровирус, относящийся к семейству лентивирусов, включающему также вирусы кошачьего иммунодефицита, висны овец, конской анемии. Эти ретровирусы имеют некоторые общие особенности: длительный инкубационный период, тропизм к кроветворной и нервной системе, вызывают иммуносупрессию, цитопатические эффекты *in vitro*. Различают две генетически разные формы вируса СПИДа — вирусы иммунодефицита человека 1 и 2 (HIV-1 и HIV-2). HIV-1 — наиболее распространенный тип, встречается в США, Европе и Центральной Африке, а HIV-2 — главным образом в Западной Африке.

Патогенез. Существуют две основные мишени для вируса СПИДа: иммунная система и ЦНС. Иммунопатогенез СПИДа характеризуется развитием глубокой иммунодепрессии, что главным образом связано с выраженным уменьшением количества CD4+T-клеток. Имеется множество доказательств того, что молекула CD4 фактически является высокоаффинным рецептором для вируса СПИДа. Это объясняет селективный тропизм вируса к CD4+T-клеткам. Инфекция начинается со связывания гликопротеина оболочки вируса gp120 с молекулами CD4. Затем происходит слияние вируса с клеточной мембраной и его интернализация. После интернализации вируса геном клетки подвергается обратной транскрипции, что приводит к образованию провирусной ДНК.

В покоящихся Т-лимфоцитах вирус и провирусная ДНК могут оставаться в цитоплазме в линейной эписомальной форме. В делящихся Т-лимфоцитах провирусная ДНК входит в ядро, а затем интегрируется в геном хозяина. После этого провирус может оставаться в хромосоме в течение нескольких месяцев и лет, и с этих пор инфекция может стать латентной. Провирусная ДНК, наоборот, может быть транскрибирована с образованием полноценных вирусных частиц, которые отпочковываются от клеточной мембраны. Инфекция, связанная с интенсивным отпочковыванием вируса, ведет к смерти клетки. Инициация транскрипции провирусной ДНК происходит под влиянием антигенов или цитокинов.

Кроме гибели инфицированных CD4+Т-клеток, существуют и другие непрямые механизмы развития заболевания. Во-первых, происходит уменьшение количества незрелых предшественников CD4+Т-клеток, связанное с их прямым инфицированием в тимусе, а также с инфицированием клеток, секретирующих цитокины, необходимые для дифференцировки CD4+Т-клеток. Во-вторых, наблюдается слияние инфицированных и неинфицированных клеток с образованием синцития (гигантских клеток), происходит аутоиммунная деструкция как инфицированных, так и неинфицированных CD4+Т-клеток. В связи с тем что многие больные имеют циркулирующие антитела к gp120, клетки с наличием на поверхности gp120 могут быть разрушены. Уменьшение количества CD4+Т-клеток вызывает изменение соотношения CD4—CD8 в периферической крови. Возникают также качественные дефекты Т-клеток. Например, наблюдаются снижение пролиферации Т-клеток, вызванной антигеном, падение выработки цитокинов ИЛ-2 и γ -интерферона, дефекты во внутриклеточной передаче.

Кроме того, инфицирование моноцитов и макрофагов является исключительно важным для патогенеза СПИДа. Как и Т-лимфоциты, большинство макрофагов, инфицированных вирусом иммунодефицита, образованы в тканях, а не в периферической крови. Многие макрофаги экспрессируют малые количества CD4, а вирус может инфицировать эти клетки посредством gp120-CD4-механизма. Кроме того, вирус может проникать и макрофаги с помощью фагоцитоза или эндоцитоза его частиц, покрытых антителами, с помощью Fc-рецепторов. Инфицированные макрофаги отпочковывают относительно малые количества вируса, но эти клетки содержат большие количества вирусных частиц, расположенных исключительно во внутриклеточных вакуолях. Несмотря на то что в макрофагах возможна репликация вируса, в отличие от CD4+Т-клеток они совершенно резистентны к цитоплазматическому действию вируса.

Инфицирование макрофагов приводит к тому, что моноциты и макрофаги превращаются в настоящую фабрику по производству вирусов и резервуар для их хранения. Кроме того, мак-

рофаги способны транспортировать вирус по всему телу, особенно в нервную систему. В отличие от тканевых макрофагов количество моноцитов в кровотоке снижается. Одновременно снижаются противомикробная активность, хемотаксис, секреция ИЛ-1, ФНО α , способность представлять антигены Т-лимфоцитам. Важным резервуаром вируса являются также дендритические клетки в центрах размножения лимфатических узлов.

Таким образом, CD4+Т-клетки, макрофаги и дендритические клетки, а не клетки крови, являются главными резервуарами вируса. Кроме того, у больных СПИДом развиваются глубокие нарушения функционирования В-лимфоцитов. Так, у этих больных наблюдаются гипергаммаглобулинемия и циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), связанные с поликлональной активацией В-лимфоцитов. Среди причин этого феномена называют инфицирование В-лимфоцитов цитомегаловирусом и вирусом Эпштейна — Барр, каждый из которых является поликлональным активатором В-лимфоцитов. Gp120 сам по себе может вызывать рост и дифференцировку В-лимфоцитов, инфицированные вирусом СПИДа макрофаги образуют повышенные количества ИЛ-6, которые способствуют активации В-лимфоцитов. Несмотря на наличие спонтанно активированных В-лимфоцитов, больные СПИДом не способны поддерживать антигенный ответ на новый антиген. Поэтому больные СПИДом подвержены диссеминированным инфекциям, вызванным инкапсулированными бактериями.

Макрофаги и микроглия (клетки, относящиеся к моноцитам и макрофагам) являются основными типами клеток мозга, которые инфицируются вирусом иммунодефицита человека. Полагают, что инфицированные макрофаги продуцируют растворимые факторы, которые могут быть токсичными для нейронов или нарушать их функции без прямой токсичности. Среди таких растворимых факторов выделяют цитокины (ИЛ-1). Известно также о прямом повреждении нейронов посредством растворимого gp120.

Сравнительное изучение возбудителя, выделенного из мозга, с вирусом из лимфоцитов показывает, что первый из них содержит специальные подгруппы вируса СПИДа. Эти различия в тропизме вируса связывают со специфическим доменом молекулы gp120.

Течение синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) складывается из трех фаз, отражающих динамику взаимодействия вируса с хозяином: ранней острой фазы, средней хронической и финальной кризисной фазы. В раннюю фазу развивается первоначальный ответ иммунокомпетентного индивидуума на вирус. Она характеризуется высоким уровнем образования вируса, виремией и распространенным обсеменением лимфоидной ткани. В этот период, однако, инфекция контролируется с помощью антивирусного иммунного ответа. Хроническая фаза представляет собой период относи-

тельного сдерживания вируса, когда иммунная система интактна, но наблюдается слабая репликация вируса, преимущественно в лимфоидной ткани. Эта фаза может продолжаться несколько лет. *Финальная фаза* характеризуется нарушением защитных механизмов хозяина и безудержной репликацией вируса. Снижается содержание CD4+Т-клеток. После неустойчивого периода появляются серьезные оппортунистические инфекции, вторичные опухоли, признаки неврологического заболевания.

Амилоидоз. Амилоид представляет собой белок, который откладывается между клетками в различных тканях и органах. Его распознавание в клинике зависит исключительно от обнаружения в биоптатах. При светооптическом исследовании с использованием традиционных окрасок амилоид выглядит как аморфное, эозинофильное, гиалиноподобное межклеточное вещество, в результате прогрессирующего накопления и давления которого развивается атрофия клеток. Для того чтобы отличить амилоид от других депозитов (коллаген, фибрин), используют ряд гистохимических методов, например окраску конго красным. В поляризационном микроскопе амилоид зеленоватого цвета и дает двойное лучепреломление.

Несмотря на то что все депозиты имеют одинаковый вид и тинкториальные свойства, химически амилоид неоднороден. Различают две основные и несколько малых биохимических форм. Они образуются с участием разных патогенетических механизмов. Видимо, амилоидоз представляет собой группу заболеваний, основным признаком которой является отложение похожих веществ белкового строения.

Физическая природа амилоида. При электронной микроскопии амилоид состоит из неветвящихся фибрилл длиной приблизительно 7,5—10 нм. Эта структура амилоида одинакова при всех видах амилоидоза. При кристаллографии и инфракрасной спектроскопии обнаружено характерное складчатое строение оболочки. Эта особенность строения и объясняет появление двойного лучепреломления. Кроме того, в меньших количествах выявлен и второй компонент (Р-компонент), который имеет пентагональное строение.

Химическая природа амилоида. Приблизительно 95 % амилоида состоит из фибриллярного белка, остальные 5 % остаются на долю гликопротеинового Р-компонента. Среди 15 различных биохимических вариантов амилоидного белка выделены два основных: амилоид из легких цепей (AL), который образуется плазматическими клетками (иммуноцитами) и содержит легкие цепи иммуноглобулина; связанный амилоид (AA) — уникальный неиммуноглобулиновый белок, синтезированный печенью. Эти два амилоидных белка возникают в разных условиях. AL-амилоид образуется из NH₂-терминальных фрагментов легких цепей иммуноглобулинов. Большая часть AL-амилоида состоит из λ-легких цепей (особенно VI типа) или

их фрагментов, однако в некоторых случаях идентифицированы к-цепи. AL-амилоид образуется иммуноглобулинсекретирующими клетками при некоторых формах моноклональной пролиферации В-клеток.

Молекула AA-амилоида имеет мол. массу 8500 и состоит из 76 аминокислотных остатков. AA-фибриллы образуются из более крупных предшественников, циркулирующих в крови (амилоид, связанный с сывороткой крови) — SAA. Они синтезируются в печени и циркулируют вместе с HDL3 — субклассами липопротеинов. AA-белок образуется при вторичном амилоидозе.

В депозитах амилоида обнаруживают и другие белки. Транстиретин — нормальный белок сыворотки, который связывает и транспортирует тироксин и ретинол. Мутантная форма транстиретина (и его фрагменты) обнаруживаются при генетически детерминированных заболеваниях, которые называют семейной амилоидной полинейропатией. Амилоидный транстиретин (ATTR) отличается от нормального единственной аминокислотой. β_2 -Амилоид — пептид, составляющий ядро мозговых бляшек при болезни Альцгеймера; он образуется из наиболее крупных трансмембранных гликопротеидов, так называемых белковых предшественников амилоида (APP). Встречаются также депозиты амилоида, образованные из разных предшественников, таких как гормоны (прокальцитонин) и кератин.

P-компонент отличается от амилоидных фибрилл, но при всех формах амилоидоза тесно с ними связан. Он обладает структурной гомологией с C-реактивным белком. Сывороточный P-компонент обладает сродством к фибриллам амилоида и необходим для образования депозитов в тканях.

К л а с с и ф и к а ц и я амилоидоза основана на химическом строении амилоида (AL, AA, ATTR) и клинических синдромах. Амилоидоз может быть системным (генерализованным) с поражением нескольких систем органов или местным, когда депозиты обнаруживаются только в одном органе.

Системный (генерализованный) амилоидоз бывает первичным, если связан с дискразией иммуноцитов, или вторичным, когда возникает как осложнение хронического воспаления или деструктивных процессов в тканях. Врожденный (семейный) амилоидоз образует отдельную гетерогенную группу.

Дискразия иммуноцитов с амилоидозом (первичный амилоидоз).

Этот тип амилоидоза обычно носит системный характер, состоит из AL-амилоида и составляет около 75 % всех наблюдений этого заболевания. В основе его лежит развитие дискразии плазматических клеток. Он встречается у больных с множественной миеломой, для которой характерны множественные остеолитические повреждения скелета. Необходимым, хотя и недостаточным, условием развития амилоидоза является наличие белка Бенс-Джонса, обладающего только легкими цепями.

Реактивный системный амилоидоз. Для этого вида амилоидоза характерно образование АА-амилоида. Его также называют вторичным амилоидозом, так как он связан с хроническим воспалением, сопровождающимся разрушением тканей. Амилоидоз встречается при туберкулезе, бронхоэктазии, хроническом остеомиелите. Однако при эффективной антимикробной терапии условия для развития амилоидоза могут исчезнуть. Чаще всего реактивный системный амилоидоз осложняет течение ревматоидного артрита и других заболеваний соединительной ткани, таких как анкилозирующий спондилит, воспалительные заболевания кишечника, особенно региональный энтерит и язвенный колит. Амилоидоз развивается приблизительно у 3 % больных ревматоидным артритом.

Амилоидоз, связанный с гемодиализом. Возникает у больных после длительного гемодиализа, проводимого в связи с почечной недостаточностью, и вследствие выпадения β_2 -микроглобулина. Этот белок выявляется в больших количествах в сыворотке крови нефрологических больных, так как не фильтруется через диализные мембраны. Примерно у 70 % больных имеются депозиты амилоида в синовии, суставах и сухожилиях.

Врожденный семейный амилоидоз. Это относительно редкое заболевание и встречается в определенных географических районах. Лучше всего исследован аутосомно-рецессивный вариант семейного амилоидоза, который называют семейной средиземноморской лихорадкой. Клинически это заболевание характеризуется приступами лихорадки, сопровождающимися воспалением серозных оболочек, включая брюшину, плевру и синовиальные оболочки. Встречается обычно у армян, сефардов и арабов. Амилоид при этом заболевании представлен АА-вариантом.

В отличие от аутосомно-рецессивного варианта аутосомно-доминантный семейный амилоидоз характеризуется выпадением амилоида преимущественно в периферических нервах. Семейная амилоидная полинейропатия описана в разных регионах мира. Например, невропатический амилоидоз обнаружен в Португалии, Японии, Швеции и США. При всех этих генетических заболеваниях фибриллы амилоида состоят из АТТР.

Локализованный амилоидоз. Депозиты амилоида обычно проявляются в виде узелков, видимых только под микроскопом, как правило, только в одном органе. Опухолеподобные депозиты амилоида чаще всего встречаются в легких, гортани, коже, мочевом пузыре, языке и около глаз. Часто на периферии амилоидных масс находят инфильтрацию лимфоцитами и плазматическими клетками, которую расценивают как ответ на выпадение амилоида. В некоторых случаях амилоид состоит из А1-белка и имеет иммуоцитарное происхождение.

Эндокринный амилоидоз. Микроскопические депозиты амилоида иногда обнаруживаются в некоторых эндокринных опухолях, таких как медуллярная карцинома, опухоли островков под-

желудочной железы, феохромоцитомы, низкодифференцированные карциномы желудка, а также в островках Лангерганса поджелудочной железы при сахарном диабете II типа. В этих случаях амилоидогенные белки образуются из полипептидных гормонов, например амилоидный полипептид островков (IAPP) поджелудочной железы.

Амилоид старения. При старении встречаются два вида амилоидных депозитов. Старческий сердечный амилоидоз характеризуется выпадением в сердце у престарелых больных (обычно в возрасте 80—90 лет). Он встречается в двух формах: выпадение транстиретина, вовлекающего желудочки, или выпадение атриального натрийуретического пептида, повреждающего предсердие. Заболевание развивается часто бессимптомно, но может вызывать тяжелые нарушения сердечной деятельности. Одновременно обнаруживаются депозиты амилоида в легких, поджелудочной железе, селезенке. Это позволяет предполагать, что старческий амилоидоз является системным заболеванием.

Старческий церебральный амилоидоз развивается в результате отложения депозитов $A\beta_2$ -белка в мозговые кровеносные сосуды и бляшки у больных болезнью Альцгеймера.

П а т о г е н е з. Несмотря на то что предшественники двух основных амилоидных белков идентифицированы, некоторые аспекты их происхождения еще не ясны. При реактивном системном амилоидозе имеет значение длительное разрушение тканей и воспаление, которые приводят к повышению уровня SAA в сыворотке крови. SAA синтезируется клетками печени под влиянием цитокинов ИЛ-1 и ИЛ-6. Повышенный уровень SAA характерен для воспаления, но в большинстве случаев не приводит к амилоидозу. SAA в норме разрушается до конечных растворимых продуктов под действием ферментов моноцитов. Больные, у которых развивается амилоидоз, видимо, имеют дефект этого фермента, что приводит к неполному разрушению SAA и формированию нерастворимой молекулы AA. Наоборот, генетически детерминированные структурные anomalies в молекуле SAA сами по себе вызывают ее резистентность к разрушению моноцитами. В случае иммуоцитарной дискразии обнаружен избыток легких цепей иммуноглобулинов, а амилоид может образовываться в результате протеолиза легких цепей иммуноглобулинов. Неполноценная деградация приводит к образованию легких цепей, резистентных к полному протеолизу.

При семейном амилоидозе выпадение транстиретина в виде амилоидных фибрилл не является следствием гиперпродукции транстиретина. Полагают, что генетически детерминированные повреждения структуры подталкивают к образованию транстиретина, склонных к аномальной агрегации и протеолизу.

Клетки, участвующие в превращении белков-предшественников в фибриллы, не полностью охарактеризованы, но «основными кандидатами» на выполнение этих функций являются макрофаги.

Способность организма замещать поврежденные или погибшие клетки является одной из важнейших для поддержания его жизнедеятельности. Всевозможные повреждающие агенты запускают целую цепь процессов, направленных не только на сдерживание повреждения, но и на подготовку уцелевших клеток к пролиферации, способной возместить утрату. Так, при ответной реакции на тепловое повреждение осуществляется защита внутриклеточных белков, а при наступлении апоптоза — удаление клеток-носителей поврежденной ДНК, потенциально опасных для организма. Повреждающие агенты приводят в действие процессы активации генов, таких как *c-fos*, *c-jun* и *c-myc*, участвующих в воспроизведении клеток.

В ходе восстановления тканей можно выделить два процесса: *регенерацию*, под которой подразумевается возмещение утраченных элементов клетками того же типа, причем иногда без всякого следа от нанесенного повреждения, и *рубцевания*, т.е. замещение дефекта вначале грануляционной, затем зрелой волокнистой (фиброзной) соединительной тканью. Рубцевание называют иногда *фиброплазией*. В большинстве случаев восстановлению способствуют оба процесса. Кроме того, и регенерация, и фиброплазия обусловлены весьма схожими механизмами, включающими миграцию, пролиферацию, дифференцировку клеток и клеточно-матриксные взаимодействия. Последние особенно важны. Для правильной и последовательной регенерации эпидермиса и эпителия внутренних органов требуется наличие базальной мембраны. Эта мембрана, являясь специализированной разновидностью внеклеточного матрикса, служит опорой для правильного восстановления предсуществующих структур. Сохранение целостности базальной мембраны влияет на миграцию и рост клеток, а также способствует достижению финальных этапов профильного созревания или завершенной дифференцировки эпителия. Под дифференцировкой следует понимать процесс реализации генетически обусловленной программы формирования специализированного фенотипа (совокупности характерных морфофункциональных, цитогенетических, биохимических и других признаков) клеток, отражающего их способность к тем или иным профильным функциям. Иными словами, фенотип клетки есть результат координированной экспрессии (согласованной функциональной активности) определенного набора генов.

В большинстве тканей взрослого организма объем популяции тех или иных клеток обусловлен уровнями их пролиферации, дифференцировки и гибели, регулируемой апоптозом. Причем увеличение количества клеток может быть вызвано повышением темпа их пролиферации или снижением темпа гибели. Стимул к процессу дифференцировки зависит от условий, при которых этот процесс может начаться. Например, некоторые стволовые клетки в костном мозге способны претерпевать по несколько делений, но в конце концов переходят к этапам завершенной дифференцировки и больше делиться не могут. Однако в определенных зрелых тканях встречается пролиферация дифференцированных клеток. Например, после частичной гепатэктомии пролиферация печеночных клеток продолжается до тех пор, пока не перестанут поступать сигналы для их деления. Апоптоз (см. главу 2) контролируется некоторыми генами. Различные стимулы индуцируют процессы, ведущие к программированной гибели клеток.

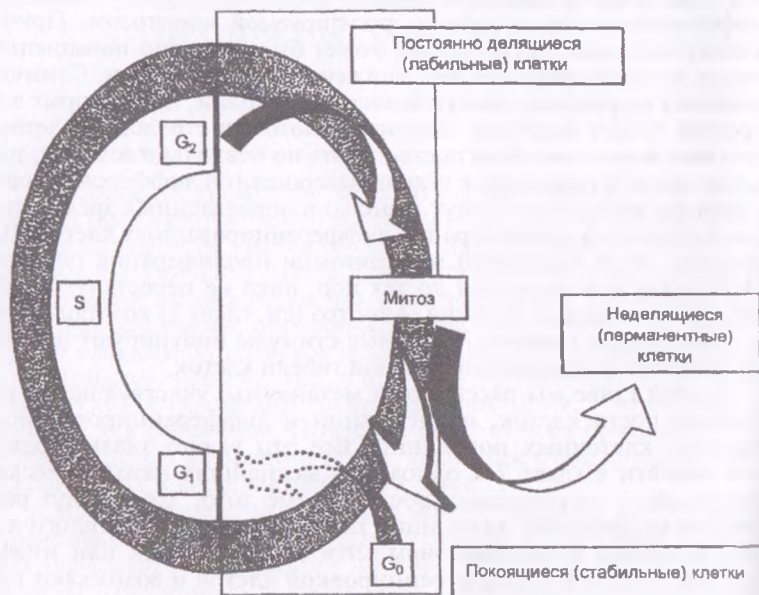
В этой главе мы рассмотрим механизмы, участвующие в регуляции роста клеток, поддержании и дифференцировке нормальных клеточных популяций. Все это важно знать, прежде чем перейти в главе 7 к одному из важнейших патологических процессов — опухолевому росту. Кроме того, здесь будут рассмотрены процессы адаптации тканей к разным патологическим условиям и воздействиям. Эти процессы, так или иначе, связаны с ростом и дифференцировкой клеток и возникают при многих заболеваниях. К ним относят гиперплазию, гипертрофию, атрофию и метаплазию.

6.1. Контроль роста клеток

Пролиферацию клеток могут вызвать повреждение, гибель клеток или механическая деформация тканей. Известно, что пролиферация в значительной мере контролируется биохимическими факторами микроокружения. Последнее стимулирует или тормозит деление клеток. Избыток стимулирующих или недостаточность тормозящих воздействий приводят к экстенсивному росту, который, например у злокачественных опухолей, приобретает нерегулируемый или плохо регулируемый характер. Рост может осуществляться за счет укорочения клеточного цикла, но более важным является процесс пополнения массы клеток, участвующих в цикле, за счет тех, которые находятся в фазе G_0 .

Клеточный цикл и типы клеток. Понятия о клоне, дифференции и ткани. На основании способности к пролиферации и отношения к клеточному циклу (схема 6.1) все клетки разных тканей человека можно разделить на три группы: непрерывно обновляющиеся, или лабильные; покоящиеся, или стабильные; не обновляющиеся, или неизменные (перманентные), клетки.

Схема 6.1. Три группы клеточных популяций и фазы клеточного цикла



1. *Непрерывно делящиеся (лабильные) клетки* совершают свой цикл путем перехода от одного митоза к другому, затем к следующему и т.д. Их назначение состоит в возмещении тех клеток, которые подвергаются непрерывному разрушению или слиянию. Такие лабильные клетки всегда есть в эпидермисе, эпителии полости рта и слюнных желез, пищеварительного и мочевого трактов, желчевыводящих путей и половых органов, а также в тканях костного мозга и органов гемопоэза. В большинстве этих тканей физиологическое обновление (регенерация) осуществляется из популяций, берущих начало от стволовых клеток. Последние генетически фиксированы в недифференцированном состоянии и имеют неограниченную способность к делению. Одна часть их потомков остается во фракции лабильных клеток, другая — проходит этапы дифференцировки. Для того чтобы не было избыточного или недостаточного воспроизведения таких потомков, стволовые клетки, а также их производные — лабильные клетки — с помощью рецепторов воспринимают из своего микроокружения сигналы, регулирующие количество непрерывно делящихся клеток. Большую или меньшую часть лабильных клеток эти сигналы могут направить по пути дифференцировки, когда клетки теряют способность к делению.

лению. Такое согласованное взаимодействие в микроокружении называется *межклеточной интеграцией*.

Популяция, или линия, однопрофильных (дифференцированных в одном направлении) клеток, потомков одной стволовой клетки, образует *клон*. Совокупность или система интегрированных однопрофильных клонов составляет *дифферон*. Последней является уже более крупной составной частью ткани. *Ткань* — это частная морфофункциональная система организма, состоящая из одного или нескольких (разнопрофильных) согласованно взаимодействующих дифферонов и обладающая какими-либо специфическими функциями. Органоспецифическую ткань, определяющую фенотип, т.е. совокупность признаков органа, называют *паренхимой*, а опорную ткань, в которой проходят сосуды, нервы и разные магистрали, — *стромой*.

В составе эпидермиса имеется три дифферона — доминирующий, профильный, т.е. кератиноцитарный; меланоцитарный, специализированный дифферон макрофагальных клеток Лангерганса, тоже имеющий специализированные признаки.

В состав эпителия пищеварительного, дыхательного, мочевыводящего трактов входят диффероны рассеянных нейроэндокринных клеток. Все вместе они образуют диффузную эндокринную систему. Нейроэндокринные клетки выявляются с помощью импрегнации (пропитывания) гистологических срезов солями серебра, поэтому получили название аргирофильных, или аргентаффинных, клеток (аргирофильность — способность окрашиваться в черный или коричневый цвет в присутствии восстановителей серебра; аргентаффинность — способность восстанавливать серебро из его солей без участия восстановителей, окрашиваясь в те же цвета). Их также можно выявить с помощью иммуногистохимических реакций (см. главу 1) на какие-либо продукты этих клеток (рис. 6.1), вырабатываемые электроноплотными цитоплазматическими гранулами (рис. 6.2; 6.3). Нейроэндокринные клетки секретируют (выделяют в кровь и лимфу), реже экскретируют (в выводной проток или в полость) пептиды и белковые (олигопептидные) гормоны путем поглощения и декарбоксилирования предшественников амина (Amine Precursor Uptake and Decarboxilation — APUD). Отсюда появились другие названия для нейроэндокринных дифферонов и соответствующих клеток: *APUD-система*, *апудоцитарные диффероны*, *апудоциты*. Нейроэндокринные диффероны в указанных эпителиях, конечно значительно уступают в количественном отношении профильным эпителиоцитам. Иногда они развиты настолько слабо, что их клетки приходится выискивать. Однако из этих клеток все же могут развиваться специфические опухоли, в которых апудоциты доминируют (см. главу 7).

2. *Покоящимся (стабильным) клеткам* свойствен низкий уровень митотической активности. Однако в ответ на действие различных митогенных стимулов эти клетки способны к весьма

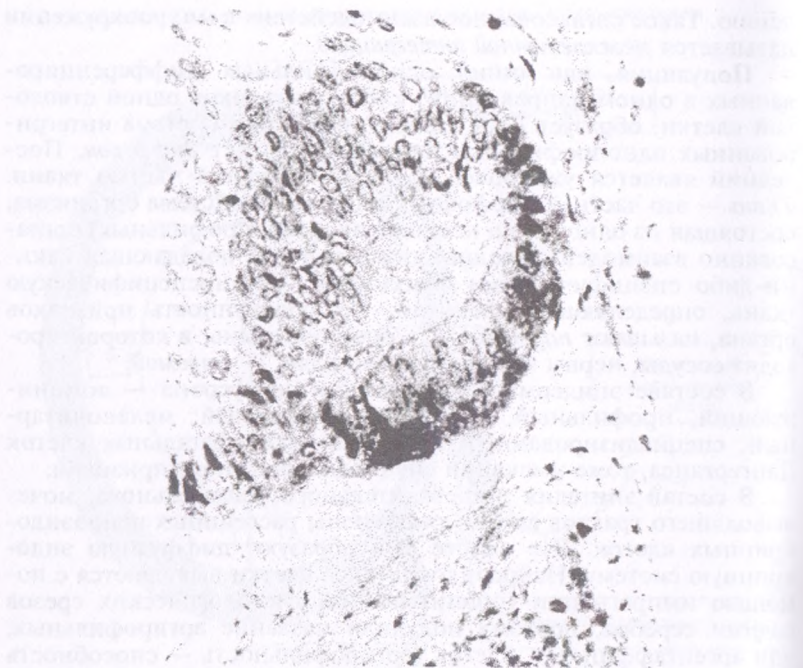


Рис. 6.1. Серотонинсекретирующая нейроэндокринная клетка в выстилке простатической части уретры. ПАП-метод.

быстрому размножению и восстановлению первоначальной ткани. Считается, что они пребывают в фазе G_0 , но могут быть переведены (при стимуляции) в фазу G_1 . К покоящимся, или стабильным, относятся паренхиматозные клетки многих органов: печени, почек, поджелудочной железы, а также мезенхимальные клетки — фибробласты, гладкомышечные клетки и эндотелий сосудов. Способность стабильных клеток к регенерации лучше всего иллюстрируется на примере регенерации печени после гепатэктомии либо какого-нибудь вирусного, токсического или химического повреждения.

Несмотря на то что и лабильные, и стабильные клетки способны к регенерации, полного восстановления существовавшей нормальной структуры может не произойти. Для правильно организованной регенерации какой-либо паренхимы нужна подлежащая и поддерживающая строма, формирующая необходимый каркас и участвующая в кровоснабжении растущей ткани. В частности, при регенерации эпителия очень важна базальная мембрана, без которой делящиеся эпителиоциты не восстано-

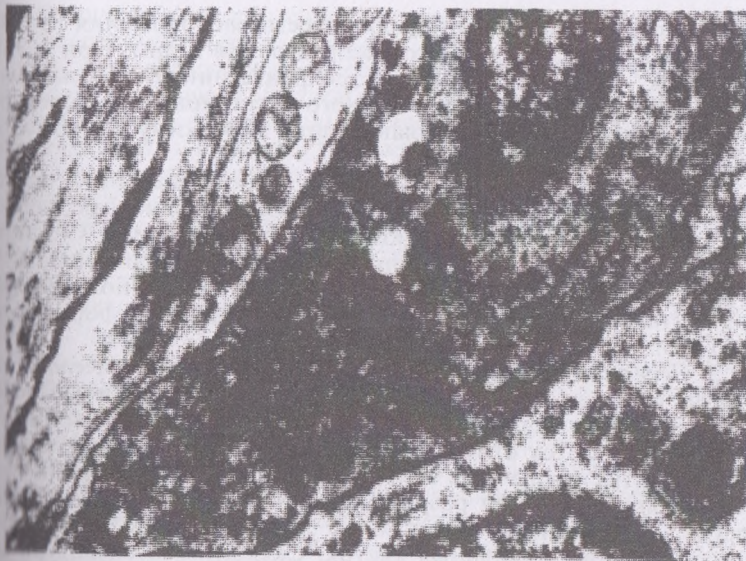


Рис. 6.2. ЕС-клетка в эпителии желудка. Электронограмма.

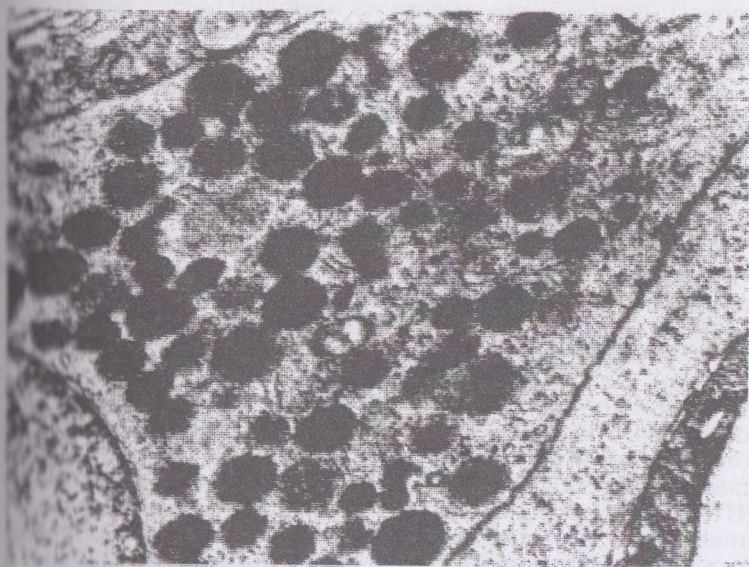


Рис. 6.3. D-клетка в эпителии тонкой кишки. Электронограмма.

ливают первоначального порядка своего расположения (полярной ориентации, послойного распределения и др.). При легких вирусных поражениях печени сохранившийся стромальный остов дает возможность для полного восстановления долек органа, а абсцесс печени, расплавляющий паренхиму и строму, заканчивается рубцеванием.

Клетки соединительнотканного и мезенхимального происхождения — фибробласты, эндотелий, гладкомышечные клетки, хондроциты и остециты — являются покоящимися. Однако в ответ на повреждение все они способны к пролиферации. В первую очередь это касается фибробластов, размножающихся подчас настолько интенсивно, что это приводит к формированию рубцовых полей.

3. *Неделяющиеся, или неизменные (перманентные), клетки* вышли из клеточного цикла и в родившемся и далее живущем организме уже не могут подвергаться митотическому делению. К этой группе клеток относят нервные клетки (нейроны), поперечнополосатые мышечные волокна и кардиомиоциты. Если нейроны головного мозга разрушаются, то они утрачиваются навсегда. Замещение их происходит за счет опорных элементов мозговой ткани, глиальных клеток. Скелетная мускулатура обладает некоторой способностью к регенерации, которая обычно осуществляется путем трансформации сателлитных клеток, находящихся в прослойках эндомизия (внутримышечной рыхлой стромы). Если в эксперименте на млекопитающих добиться хорошего сопоставления и фиксации разорванных мышечных волокон, то можно достичь отличного сращения, однако в медицинской практике такое бывает исключительно редко. Что касается клеток миокарда, то их возможности к регенерации ограничены. Поэтому подавляющее большинство повреждений, имеющих сколько-нибудь значительный объем, заканчивается рубцеванием. В частности, это относится к перенесенным инфарктам миокарда.

Молекулярные механизмы роста клеток (по R.S.Cotran, V.Kumar, T.Collins, 1998). Несмотря на то что многие биохимические субстанции могут воздействовать на рост клеток, наиболее важными из них все же являются полипептидные факторы роста, имеющиеся в сыворотке крови или вырабатываемые клетками. Некоторые из указанных веществ являются факторами компетенции, которые сами не стимулируют синтез ДНК, но, переводя клетки в фазы G_0 или G_1 , делают их способными (компетентными) к такому синтезу. Другие субстанции представляют собой факторы прогрессии, стимулирующие синтез ДНК в компетентных клетках. Большинство факторов роста влияет также на многочисленные функции клеток, например на их миграцию, дифференцировку, процессы восстановления ткани. Они могут участвовать в различных стадиях заживления ран.

Пониманию молекулярных механизмов клеточной пролиферации способствовало открытие того факта, что онкогены (гены, вовлеченные в процесс формирования злокачественных опухолей) обладают полной гомологичностью (генетическим соответствием) тем клеточным генам (протоонкогенам), которые участвуют в контроле нормального роста клеток. Учение об онкогенах и протоонкогенах будет рассмотрено в главе 7. Здесь же мы остановимся на описании последовательных молекулярных процессов, приводящих к делению клеток, и тех белков, которые принимают участие в контроле за ростом клеток и подчас вовлекаются также в опухолевый рост.

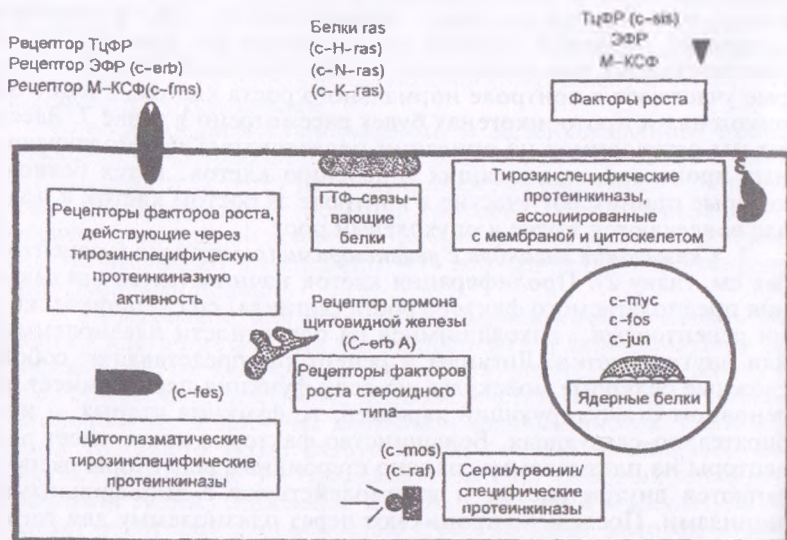
1. **Связывание лигандов с рецепторами** (о лигандах и рецепторах см. главу 2). Пролиферация клеток начинается со связывания предполагаемого фактора роста (лиганда) со специфическими рецепторами, находящимися на поверхности плазмолеммы или внутри клетки. Лиганды и рецепторы представляют собой сложные белковые молекулы, но если функция первых имеет в основном стимулирующий характер, то функция вторых — избирательно-связывающая. Большинство факторов роста имеет рецепторы на плазмолемме, однако стероидные рецепторы располагаются внутри клеток и взаимодействуют с липофильными лигандами. Последние проникают через плазмолемму для того, чтобы взаимодействовать с рецепторами в ядре или цитоплазме.

2. **Активация рецепторов факторов роста.** Большинство таких рецепторов, например рецепторы эпидермального фактора роста и тромбоцитарного фактора роста, входит в семейство трансмембранных белков, цитоплазматический домен которых обладает тирозинкиназной активностью. Такие рецепторные сайты имеют большие гликозилированные домены для внеклеточного связывания лигандов, короткие гидрофобные трансмембранные участки, а также цитоплазматические домены, в которых выявлена активность тирозинкиназы. Связывание с лигандом вызывает структурную перестройку внеклеточного домена, который в свою очередь вызывает димеризацию рецепторов (димеризация — это возникновение ковалентных — межмолекулярных — связей у соседних оснований нити ДНК). Предполагается, что димеризация при наличии взаимодействия между прилежащими цитоплазматическими доменами приводит к активации (фосфорилирующему действию) киназы.

Трансмембранные рецепторы факторов роста, не связанные с активностью киназы, перемещают внутри клетки внутриклеточные протеинкиназы к периферической зоне клетки. В результате всего этого активируется каскад процессов фосфорилирования белка, который заставляет покоящиеся клетки вступать в пролиферативный цикл.

3. **Сигнальная трансдукция и вторичные мессенджеры** (см. главу 2). Тирозинкиназы необходимы для сигнальной трансдукции (переноса генетического материала, в данном случае сиг-

Схема 6.2. Активность и локализация основных классов протоонкогенов



Обозначения: ТцФР – тромбоцитарный фактор роста, ЭФР – эпидермальный фактор роста, М-КСФ – моноцитарный колониестимулирующий фактор роста, ГТФ – гуанидинтрифосфат

нальных белков) и поэтому фосфорилирование остатков тирозина на одной или более белковых молекулах-мишенях является решающим событием в переходе всего процесса от внеклеточных сигналов к финалу, т.е. к пролиферации клеток. Некоторые белки, размещенные на внутренней поверхности плазмолеммы или близко к ней, принимают участие в передаче указанных сигналов. Первоначальная активация сигнальных белков является следствием связывания специфических доменов с фосфотирозином активированного рецептора. К сигнальным белкам относят три вида субстанций — фосфолипазу С- γ , ГТФ-связывающие белки и Raf-1 (см. главу 2).

Фосфолипаза С- γ катализирует расщепление PIP_2 , приводя к формированию двух вторичных мессенджеров: IP_3 , освобождающего внутриклеточные запасы кальция, и ДАГ. Последний в свою очередь активирует протеинкиназу С, входящую в семейство серинтреонинкиназ, связанных с плазмолеммой и, таким образом, находящихся в той же перимембранной зоне, что и киназы рецепторов (см. главу 2).

ГТФ-связывающие белки — хорошо известные G-белки, относящиеся к семейству белков *ras* (схема 6.2). Они функционируют путем соединения внеклеточных сигналов с клеточными

ми эффекторами, например с фосфолипазой. В норме белки находятся в неактивной ГДФ-связанной форме. С помощью белкового комплекса, создающего мост между рецепторным фосфотирозином и *gas*, эта форма превращается в активный ГТФ-связанный белок. Активация *gas* нейтрализуется белком, активирующим ГТФазу. Она повышает ГТФ-азную активность белка *gas*, переводя его в неактивную ГДФ-форму. В свою очередь активированный *gas* фосфорилирует группу цитоплазматических ферментов, которые называют протеинкиназами, активированными митогенами. Таким образом, *gas* играет центральную роль в сигнальной трансдукции, приводящей к митозу. Поэтому не удивительно, что около трети всех злокачественных опухолей человека содержат мутантные версии белков *gas*.

Raf-1 — серинтреонинкиназа, которая активируется факторами роста. Этот фермент активируется белком *gas*, затем он сам активирует оставшуюся часть протеинкиназ, активированных митогенами.

Фосфорилирование белков нейтрализуется несколькими клеточными фосфатазами. Последние усиленно изучают как регуляторы клеточного роста или факторы, уравнивающие действие киназ и выступающие в роли ингибиторов роста, или непосредственно влияющие на белковые субстраты, важные для развития митоза.

4. Факторы транскрипции. Точный механизм, с помощью которого сигналы для митоза проводятся через цитоплазму, остается неясным. Однако каскад протеинкиназ и различные вторичные мессенджеры (Ca^{2+} , кальмодулин) в конце концов передают сигнал роста в ядро клетки, в котором стимулируется большое количество генов. Последние подразделяют на ген-регуляторы роста на ранних и на поздних стадиях. Ранние регуляторы (*c-fos*, *c-jun*, *c-myc*) обеспечивают повышение уровня матричных РНК еще до достижения середины фазы цикла G_1 и активируются при отсутствии синтеза белка. У поздних регуляторов роста уровень мРНК начинает повышаться в середине фазы G_1 или даже на границе фаз G_1 — G_2 . Они зависят от синтеза белка. Следует отметить, что немедленный ранний ответ генов активирует не только факторы роста, но и некоторые вредные стимулы при повреждениях ишемической, химической, лучевой и другой природы. Среди генов-регуляторов роста имеются протоонкогены, в которых могут происходить мутации, связанные со злокачественной трансформацией (см. главу 7). Некоторые из них, например *myc*, *fos* и *jun*, кодируют факторы транскрипции и участвуют в регуляции синтеза ДНК и, возможно, в делении клеток. Важность функции этих протоонкогенов в воспроизведении клеток хорошо иллюстрируется на примере их экспрессии при репаративной регенерации печени после гепатэктомии.

5. *Клеточный цикл и циклины.* До сих пор речь шла о процессах, вызванных стимуляцией факторов роста. Возникает вопрос, что же служит непосредственным сигналом к согласованным событиям, приводящим к делению клетки. Эти события контролируются с помощью изменений внутриклеточной концентрации и активности группы белков, названных циклинами. Эти белки формируют комплекс с протеинкиназой, названный $cdc2$ или $p34^{cdc2}$.

Циклинкиназные комплексы фосфорилируют несколько субстратных белков, участвующих в репликации ДНК, формировании митотического веретена и в других процессах клеточного цикла. Перед вступлением клетки в S-фазу резко возрастают уровни циклинов G_1 (в частности, циклинов D_1 , E), а репликацию ДНК запускают комплексы циклинов G_1 - $cdc2$. В ходе фазы G_2 активируются гены для набора различных циклинов, тоже имеющих свое обозначение как циклины G_2 или В. Фосфорилированный комплекс $cdc2$ -циклин В представляет собой активную киназу, вызывающую митоз, дальнейшей активации которого способствуют несколько киназ и фосфатаз. После деления клетки циклины В расщепляются. В присутствии стимуляторов дочерние клетки снова начинают свой цикл. Некоторые онкогены, например $bcl-1$, антионкогены, например ген Rb , и, возможно, $p53$, контролируя рост клеток, тоже действуют в системе циклинов (см. главу 7).

Таким образом, полипептидные факторы роста связываются со своими рецепторами и активируют их. Многие из этих рецепторов обладают тирозинкиназной активностью. При активации фосфорилируются несколько субстратов, участвующих в сигнальной трансдукции и формировании вторичных мессенджеров, включая белки gas , фосфолипазу C- γ и $raf-1$. В свою очередь каскад киназ передает сигналы к ядру клетки, где активация факторов транскрипции приводит к началу синтеза ДНК и в конце концов к делению клетки.

Торможение роста клеток — обратная сторона пролиферативного процесса. Наличие сигналов, тормозящих рост и поддерживающих целостность ткани, было заподозрено несколько десятков лет назад на основании того, что разные популяции клеток в культуре или *in vivo* могут ограничивать рост друг друга. Одним из проявлений такого торможения роста является его контактное торможение при слиянии клеточных культур. Другой пример *in vivo*: после частичной гепатэктомии печеночные клетки прекращают пролиферацию, когда орган достигает своих нормальных (бывших до операции) размеров и конфигурации. Это наводит на мысль о действии каких-то ингибиторных сигналов. Открытие факта, что в определенных злокачественных опухолях наблюдается утрата опухолесупрессорных генов (антионкогенов), свидетельствует о возможности кодирования такими генами компонентов, участвующих в торможении

роста. Это торможение, как и стимуляция роста, осуществляется с использованием полипептидных факторов и сигнальных трансдукторов, включая рецепторы клеточной поверхности, историчные цитоплазматические мессенджеры и регуляторы транскрипции.

Несмотря на то что изучение опухолесупрессорных генов прояснило ряд вопросов, связанных с ростом опухоли (см. главу 7), лишь некоторые механизмы его стимуляции и ингибиции получили предварительное объяснение. К числу полипептидных факторов, действующих в качестве ингибиторов роста, относятся ТФРβ, ФНОα и ИФНβ. Кроме того, подавлению восприимчивости клетки к растворимым митогенам в местном микроокружении могут также способствовать и молекулы нерастворимого внеклеточного матрикса.

Наконец, следует упомянуть, что оба механизма — торможение и стимуляция роста — часто взаимозависят друг от друга. Примером этого служит взаимодействие продукта опухолесупрессорного гена с нормальным белком p21 гена *ras*, направленное на инактивацию белка p21 в опухолевой ткани при нейрофиброматозе I типа (см. главу 7). Дело в том, что белок гена *ras* участвует в сигнальной трансдукции после стимуляции факторами роста.

Факторы роста. В настоящее время их относят к системе цитокинов (см. главу 2). Некоторые из полипептидных факторов роста воздействуют на многие типы клеток, в то время как другие избирают довольно специфичные мишени. Помимо пролиферации, факторы роста влияют на передвижение, сократимость и дифференцировку клеток. Этот эффект может иметь столь же важное значение для восстановительных процессов и заживления ран, как и воздействие, способствующие росту.

Факторы роста действуют с помощью сигналов эндо-, паракринного или аутокринного характера (см. главу 2). Паракринная стимуляция чаще встречается при восстановлении соединительной ткани в заживающих ранах, в которых фактор, произведенный одним типом клеток, стимулирует рост прилегающих клеток других типов. Именно так действуют на фибробласты факторы роста, вырабатываемые макрофагами. Однако многие клетки снабжены рецепторами для эндогенно вырабатываемых факторов роста (аутокринная стимуляция). Такой эндогенный механизм играет роль при компенсаторной эпителиальной гиперплазии, а также при опухолевом росте (см. схему 6.2).

1. *Эпидермальный фактор роста (ЭФР) и ФНОα.* ЭФР был впервые обнаружен благодаря его способности вызывать преждевременное прорезывание зубов и раскрытие век у новорожденных лабораторных мышей. Он является митогеном для эпителиальных клеток всевозможных типов, а также для фибробластов, вызывая в то же время деление гепатоцитов *in vivo*. Это фактор прогрессии, стимулирующий клетки к митозу путем свя-

звания со специфическими тирозинкиназными рецепторами на плазмолемме. Рецептором ЭФР является c-erbB1. ЭФР всегда может быть обнаружен в различных секретах и тканевых жидкостях (слюна, моча, содержимое кишки).

ФНО α первоначально выделили из клеток саркомы, индуцированной вирусом в эксперименте. Он вызывал некроз опухолевых клеток. В связи с этим возникла мысль об участии этого фактора в процессе предотвращения малигнизации нормальных клеток. Позднее обнаружили, что он на значительном протяжении (своей молекулы) гомологичен (имеет структурное сходство или соответствие) с ЭФР, связывается с рецептором последнего и осуществляет большинство из активирующих функций ЭФР.

2. *Тромбоцитарный фактор роста (ТцФР)* — высококатионный белок с массой около 30 000 Да, состоящий из двух цепей — А и В. ТцФР сохраняется в α -гранулах тромбоцитов и освобождается при активации этих клеток. Он вырабатывается также активированными макрофагами, эндотелиальными и гладкомышечными клетками, моноцитами, например при воспалении. Этот фактор связывается со специфическими рецепторами двух типов — α и β , имеющими протеинкиназную активность, но в отличие от ЭФР он запускает клеточный цикл, действуя как фактор компетенции. Поэтому для митогенеза ему нужны факторы прогрессии (ЭФР, вещества плазмы, инсулин).

3. *Семейство факторов роста фибробластов (ФРФ)* впервые было описано как митогены фибробластов после того, как их удалось выделить из головного мозга и гипофиза быков. Основные формы — основной и кислый ФРФ (оФРФ, кФРФ) — представляют собой семейство полипептидных факторов со многими видами активности дополнительно к той, которая стимулирует рост. В частности, оФРФ способен запускать все этапы формирования новых сосудов (ангиогенез) *in vivo* и *in vitro*. Обнаружено тесное родство ФРФ с гепарином (гепаринсвязывающими факторами роста) и с другими анионными молекулами. Эти факторы хорошо связываются со структурами внеклеточного матрикса. оФРФ определяется в экстрактах, взятых из многих органов, и вырабатывается активированными макрофагами. Наличие кФРФ ограничено нервной тканью. Семейство ФРФ стремительно расширяется. В настоящее время активно изучаются фактор роста кератиноцитов и фактор роста гепатоцитов.

4. *Трансформирующий фактор роста (ТФР) β* и связанные с ним факторы роста. ТФР β относится к семейству гомологичных (сходных) полипептидов, которое включает три изоформы указанного фактора (ТФР β -1—3), а также такие факторы, обладающие широкими функциями, как морфогенетический белок кости и мюллеровский ингибиторный фактор. ТФР β -1 распространен у млекопитающих и оказывает разные и часто противо-

положные эффекты. In vitro, т.е. в культуре ткани, он является ингибитором роста для большинства типов эпителиоцитов. Но воздействие на пролиферацию фибробластов и гладкомышечных клеток у него различное. В малых концентрациях этот фактор вызывает синтез и секрецию ТцФР и, таким образом, имеет не прямое митогенное действие. При высоких концентрациях он тормозит рост благодаря своей способности ингибировать экспрессию рецепторов ТцФР. ТФРβ служит хемоаттрактантом для фибробластов и стимулирует продукцию коллагена и фибронектина этими клетками. Одновременно он тормозит расщепление коллагена путем снижения уровня протеаз и повышения уровня тканевых ингибиторов протеиназ. Все указанные функции способствуют фиброгенезу или фибропластике, поэтому понятно, что ТФРβ вовлечен во всевозможные варианты фиброза или склероза при хронических воспалительных процессах. Этот фактор вырабатывается различными типами клеток. Основным его источником в организме являются тромбоциты, эндотелий, Т-лимфоциты и макрофаги.

5. *Другие цитокины* (см. главу 2). Наличие взаимоперекрывающих функций у двух групп медиаторов (факторов роста и других цитокинов) делает различия между ними несущественными. Например, ИЛ-1 и ФНОα являются для фибробластов митогенными и стимулирующими их хемотаксис факторами. Кроме того, они оба вызывают синтез коллагена и коллагеназы фибробластами, а потому известны как фиброгенные цитокины.

6.2. Роль внеклеточного матрикса и клеточно-матриксных взаимодействий

Клетки растут, передвигаются и дифференцируются в тесном контакте с внеклеточным матриксом. Известно, что на эти функции матрикс оказывает решающее влияние. На долю внеклеточного матрикса приходится значительная часть объема любой ткани. Он состоит из структурных фибриллярных белков и интерстициального (межуточного) матрикса. Фибриллярные структурные белки представлены коллагеном разных типов и эластином. Интерстициальный матрикс образован адгезивными гликопротеидами, заключенными в гель из протеогликанов и гликозаминогликанов. Он обеспечивает *тургор* (эластичность) мягких тканей и *ригидность* (жесткость, неподатливость) архитектоники ткани. В частности, к интерстициальному матриксу относят базальные мембраны, окружающие эпителиальные, эндотелиальные и гладкомышечные структуры. Помимо ограничительного значения, базальные мембраны играют важную роль в качестве субстрата, способствующего адгезии, миграции и пролиферации клеток, а также непосред-

ственно влияющего на клеточную форму, расположение и некоторые функции.

Коллаген. Все типы коллагена состоят из тройной спирали, имеющей три полипептидных α -цепи, в которых содержатся повторяющиеся последовательности gly-x-y . Около 30 α -цепей формируют примерно 15 типов коллагена. Некоторые из типов коллагена образуют волокна, например коллагены I, III и V типов, так называемые интерстициальные, или фибриллярные, коллагены. Другие коллагены, например IV типа, являются нефибриллярными и входят в состав базальной мембраны. Интерстициальные коллагены представляют собой основной компонент всей соединительной ткани в заживающих ранах, а также в рубцах.

Адгезивные гликопротеины — белки, главным свойством которых является способность связываться с другими компонентами внеклеточного матрикса, с одной стороны, и со специфическими интегральными белками плазмолеммы — с другой. Таким образом, они связывают компоненты внеклеточного матрикса с клетками и между собой. Группа этих белков включает фибронектин, ламинин, энтактин, тромбоспондин и другие компоненты внеклеточного матрикса.

Фибронектин — крупномолекулярный (молекулярная масса 400 кДа) многофункциональный гликопротеид, состоящий из двух цепей, удерживаемых дисульфидными связями. Огромная молекула фибронектина способна одновременно связываться с клеточной поверхностью, базальными мембранами и перическеллярным матриксом. Фибронектин вырабатывается фибробластами, моноцитами, эндотелием и другими клетками. Он связывается с несколькими компонентами внеклеточного матрикса — коллагеном, фибрином, гепарином и протеогликанами посредством специфических доменов (участков аминокислотной последовательности), а также с поверхностью клеток — посредством интегриновых рецепторов. Внутриклеточные домены интегринов взаимодействуют в зонах адгезии с элементами цитоскелета, например с талином, винкулином, α -актином, для сигнального прикрепления клеток, их передвижения или дифференцировки. Внеклеточные домены интегринов связываются с фибронектином путем распознавания специфической аминокислотной последовательности — аргинин-глицин-аспарагиновой кислоты, которая предположительно играет ключевую роль в клеточной адгезии. Существуют схемы, показывающие как α - и β -субъединицы интегринов соединяют внеклеточный матрикс с сократительными элементами (актином) через различные белки цитоскелета.

Таким образом, считается, что фибронектин непосредственно участвует в прикреплении, распространении и миграции клеток. Кроме того, он может усиливать чувствительность определенных клеток, например эндотелия капилляров, к пролиферативным стимулам факторов роста.

Ламинин — гликопротеид, наиболее представленный в базальной мембране. Это крупномолекулярный белок (молекулярная масса 800—1000 кДа), стабилизирующий структуру базальной мембраны путем формирования мостиков между коллагеном IV типа, фибронектином и гепарансульфатпротеогликаном. Через интегринальные рецепторы ламинин связывается с клеточной поверхностью, обеспечивая, как и фибронектин, прикрепление клеток к субстратам соединительной ткани. *In vitro* он влияет на рост, выживаемость, дифференцировку и подвижность клеток многих типов. В культуре эндотелиальных клеток, подвергшихся воздействию ЭФР, этот белок вызывает упорядочение клеток и последующее формирование капиллярных трубочек, т.е. узловое событие в ангиогенезе. Кстати, другие белки внеклеточного матрикса тоже способны стимулировать формирование капилляров *in vitro*.

Молекулярные механизмы контроля компонентов внеклеточного матрикса за ростом и дифференцировкой клеток, остаются менее ясными, чем те, которые контролирует стимуляцию клеток со стороны факторов роста. Однако предполагается, что рецепторы для факторов роста и разных молекул внеклеточного матрикса могут использовать общий внутриклеточный сигнальный механизм. Например, прикрепление клеток к фибронектину стимулирует синтез PIP_2 , который гидролизуется в IP_3 и ДАГ (фосфолипазы C- γ) и в ответ на действие факторов роста усиливает гидролиз PIP_2 .

Протеогликаны являются третьим компонентом внеклеточного матрикса и состоят из гликозаминогликанов, в частности дерматан-сульфата и гепаран-сульфата, ковалентно связанных с протеиновым стержнем. В тканях находятся также гликозаминогликаны без белкового стержня, например гиалуриновая кислота. У них разная роль в регуляции структуры и проницаемости соединительной ткани. Протеогликаны могут быть интегральными (связывающими) мембранными белками и, следовательно, модуляторами (субстанциями, вызывающими управляемое изменение) роста и дифференцировки клеток. Например, синдекан, интегральный мембранный гликопротеин, связывает коллаген, фибронектин, тромбоспондин и оФРФ. Он связывается с актином цитоскелета и поддерживает дифференцировку клеточных слоев в многослойном эпителии.

Таким образом, в процессах роста и дифференцировки клеток участвуют по крайней мере две группы сигнальных субстанций — растворимые и нерастворимые. Растворимые субстанции — это в основном полипептидные факторы роста и ингибиторы роста. Группа нерастворимых факторов относится к внеклеточному матриксу и включает в себя ламинин, фибронектин, коллаген разных типов и протеогликаны. Все они действуют согласованно как регуляторы роста и дифференцировки клеток.

6.3. Процессы адаптации, роста и дифференцировки клеток

Даже в нормальных условиях клетки должны постоянно адаптироваться к изменениям, происходящим в их микроокружении. Эта физиологическая адаптация представляет собой тот или иной ответ клеток на нормальную стимуляцию гормонами или эндогенными биохимическими субстанциями. Типичный пример: увеличение молочных желез и наступление периода лактации при беременности. При патологических адаптациях могут быть использованы те же нормальные механизмы, но они направлены на обеспечение выживаемости клетки в новом микроокружении и на защиту от повреждения. В связи с этим можно рассматривать клеточную адаптацию как некое промежуточное состояние между нормальной клеткой вне стресса и клеткой, подвергшейся какому-либо избыточному напряжению (схема 6.3).

Существует много типов адаптационных изменений клеток. Одни включают повышение или снижение регуляции специфических клеточных рецепторов, вовлеченных в метаболизм определенных компонентов клетки (например, в регуляцию рецепторов клеточной поверхности, участвующих в поглощении и расщеплении липопротеидов низкой плотности; см. главу 8).

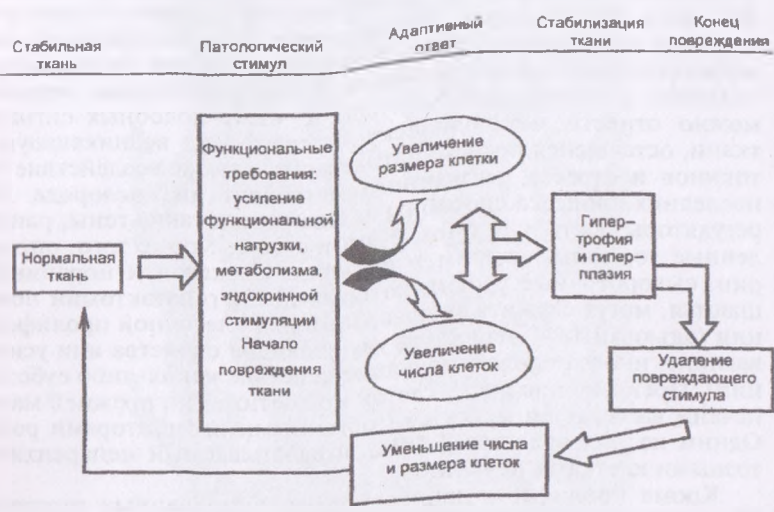
Другие адаптационные изменения связаны с индукцией нового белкового синтеза клетками-мишенями, как это бывает, например, при тепловом шоке. Иногда происходит переключение продукции клеток с одного типа белков на другой или же заметное перепроизводство одного белка. Это происходит при хроническом воспалении и фиброзе в клетках, вырабатывающих разные типы коллагена и другие компоненты внеклеточного матрикса (см. главу 4). Такая адаптация затрагивает все ступени клеточного белкового метаболизма: связывание рецепторов, сигнальную трансдукцию, транскрипцию, трансляцию или регуляцию упаковки и освобождения белка.

Рассмотрим некоторые важнейшие адаптационные изменения роста, размеров и дифференцировки клеток, сопровождающие множество патологических процессов.

Гиперплазия представляет собой увеличение количества клеток в органе или ткани. Вследствие этого орган (ткань) может увеличиваться в объеме. Этот процесс нельзя путать с гипертрофией (увеличением объема клеток). Оба процесса тесно связаны и часто развиваются как сопутствующие друг другу. Однако при гипертрофии не происходит пролиферация клеток, в то время как гиперплазия наблюдается лишь в том случае, если клеточная популяция способна к синтезу ДНК, обеспечивающему митоз. Гиперплазия бывает физиологической и патологической.

Физиологическая гиперплазия подразделяется на гормональную и компенсаторную. Первая из них хорошо иллюстрируется пролиферацией эпителиальных структур в

Схема 6.3. Адаптационные процессы в ткани



молочной железе или матке во время беременности. Вторая встречается в печени после частичной гепатэктомии.

Компенсаторная гиперплазия хорошо изучена на экспериментальной модели с частичной гепатэктомией. Показано, что в нормальной печени лишь в 0,5—1 % клеток происходит репликация ДНК. Возрастание количества клеток, синтезирующих ДНК, отмечается через 12 ч после операции и достигает пика через 1—2 дня, когда около 10 % всех клеток могут участвовать в синтезе. Начало роста клеток связано со специфическим и последовательным повышением экспрессии протоонкогенов *c-fos*, *c-myc*, *c-ras* и других, участвующих в пролиферативном процессе. Постепенно синтез ДНК падает и ко времени восстановления массы печени — в течение 1—2 нед — гепатоциты снова становятся покоящимися клетками.

Имеются существенные признаки того, что пролиферация клеток в этом случае зависит от воздействия полипептидных факторов роста. В качестве важнейших рассматриваются два фактора: ТФР α и фактор роста гепатоцитов. Первый из них является митогеном для печеночных клеток в культуре ткани. Спустя 4—24 ч после частичной гепатэктомии экспрессия ТФР α в оставшихся гепатоцитах заметно повышается. Вторым из названных факторов был впервые идентифицирован в сыворотке крови лабораторных крыс, перенесших гепатэктомию. Он является еще более мощным митогеном для печеночных клеток, растущих в культуре, и относится к семейству ФРФ. Он выраба-

тывается непаренхиматозными клетками печени и мезенхимальными элементами других внутренних органов. Однако этих факторов, по-видимому, недостаточно для пролиферации нормальных гепатоцитов *in vivo*. Полагают, что для полноценного эффекта митогенов печеночным клеткам необходим первоначальный, «запускающий» сигнал. К числу подобных сигналов можно отнести метаболическую перегрузку, возникающую в ткани, оставшейся — после гепатэктомии, а также воздействие цитокинов и стресса, вызванного метаболитами кислорода. Оба последних процесса способны активировать такие гены, ранние регуляторы роста, как *c-fos*, *c-jun* и *c-myc*. Кроме того, определенные гормоны, например инсулин, глюкагон и норэпинефрин, сывороточные уровни которых после гепатэктомии повышаются, могут служить адьювантами для клеточной пролиферации (адьюванты — вещества, улучшающие свойства или усиливающие, иногда пролонгирующие действие каких-либо субстанций). Прекращение роста клеток по достижении прежней массы печени вызывается местными органными ингибиторами роста. Одним из них является ТФРβ, вырабатываемый непаренхиматозными клетками печени.

Кроме пролиферирующих дифференцированных гепатоцитов, печень взрослого человека содержит небольшую популяцию стволовых клеток, рассеянных по местам стыковки печеночных балок и мельчайших сегментов желчевыносящей системы. В компенсаторной гиперплазии после гепатэктомии эти стволовые клетки важной роли не играют, но они дают начало пролиферирующим овальным клеткам, появляющимся после некоторых токсических поражений печени.

П а т о л о г и ч е с к а я г и п е р п л а з и я. Большинство ее форм служат примерами избыточной гормональной стимуляции или воздействия факторов роста на клетки-мишени. В качестве типичной иллюстрации дисгормонального процесса выступает железистая гиперплазия эндометрия (рис. 6.4). Известно, что после нормального менструального цикла происходят всплески пролиферативной активности, которые можно рассматривать как репаративную регенерацию или физиологическую гиперплазию эндометрия. Эта пролиферация обеспечивается действием гормонов гипофиза и эстрогенов яичников. В норме она останавливается повышенными уровнями прогестерона, обычно за 10—14 дней до ожидаемой менструации. Однако в некоторых случаях равновесие между содержанием эстрогенов и прогестерона может быть нарушено (см. главу 21). Это приводит к абсолютному или относительному возрастанию уровня эстрогенов с последующей гиперплазией желез эндометрия. Несмотря на то что такая гиперплазия часто служит причиной менструального кровотечения, гиперпластический процесс остается все же подконтрольным: если уровень стимуляции эстрогенами снижается, гиперплазия исчезает.



Рис. 6.4. Железистая гиперплазия эндометрия.

Патологическая гиперплазия представляет собой «плодородную почву», в которой в конце концов может произойти малигнизация (озлокачествление) ткани. Поэтому женщины с железистой или железисто-кистозной гиперплазией эндометрия подвержены риску возникновения рака тела матки.

Гиперплазия является также важной частью реактивных процессов в соединительной ткани при заживлении ран, когда восстановлению способствуют пролиферирующие фибробласты и вновь образованные капилляры. При этих процессах гиперплазия тоже обеспечивается факторами роста. Стимуляция последних отмечается и при вирусных инфекциях, например вызванных вирусом папиллом, возбудителем кожных бородавок. Эти бородавки в основном состоят из гиперплазированного эпителия.

Гипертрофия выражается в увеличении объема клеток, что приводит к увеличению объема ткани и органа. Иными словами, гипертрофированный орган не содержит каких-либо новых клеток, а имеет только более крупные прежние клетки. Увеличение объема обусловлено не повышенным всасыванием жидкости,

приводящим к набуханию или отеку, а более выраженным по сравнению с нормой синтезом структурных компонентов клеток.

Гипертрофия бывает физиологической и патологической. Она развивается при повышенном функциональном запросе или специфической гормональной стимуляции. Физиологическое увеличение матки во время беременности сопровождается и гипертрофией, и гиперплазией. Гипертрофия клеток стимулируется эстрогенными гормонами через рецепторы этих гормонов на гладкомышечных клетках матки. Рецепторы обеспечивают взаимодействие гормонов с ядерной ДНК, приводя к повышению синтеза гладкомышечных белков и увеличению объема гладкомышечных клеток. Это физиологическая гипертрофия вследствие гормональной стимуляции.

Примером адаптационного процесса служит увеличение массы сердечной или скелетных мышц, которые особенно склонны к гипертрофии, поскольку для того, чтобы справиться с нагрузкой, они не могут адаптироваться к возросшим метаболическим требованиям с помощью обычного митотического деления.

Внешние причины, приводящие к рабочей гипертрофии переполосатых мышц, в основном связаны с повышением функциональной нагрузки на орган. В сердце наиболее частым стимулом для патологической рабочей гипертрофии миокарда является хроническая гемодинамическая перегрузка, обусловленная артериальной гипертензией (повышенным давлением крови, см. главу 11) или пороком, чаще митральным или аортальным. В таких случаях масса сердца увеличивается до 350—500 г и более, а толщина стенки левого желудочка превышает норму в 1,5—2 раза (рис. 6.5; 6.6). В скелетной мышце стимулом для физиологической рабочей гипертрофии является тяжелая, продолжительная и регулярная физическая нагрузка. И в случаях увеличения массы сердца, и при гипертрофии скелетной мускулатуры при достижении равновесия между запросами и функциональными возможностями волокон/клеток возрастает синтез белков и филаментов. Возросшее количество миофиламентов позволяет лучше справиться с перегрузкой, причем с тем же уровнем метаболической активности на единицу объема клетки, что и в норме.

При гипертрофии изменяется не только объем (размер) мышечных клеток, но и их фенотип. В условиях перегрузки в этих клетках происходит переключение контрактильных (сократительных) протеинов на белковые формы, характерные для плодов и новорожденных. Например, активируется тяжелая цепь β -миозина (β -МНС) и одновременно с подавлением гена α -МНС активность переключается с генов кардиального на гены скелетного α -актина. Все это приводит к снижению скорости сокращения гипертрофированных волокон. В ходе гипертрофии активируются также несколько других генов, включая некоторые ранние регуляторы роста, гены ответа на тепловой удар и факторов роста (ТФРВ), а также ген предсердного натрийуретического пептида (АНП).



Рис. 6.5. Гипертрофия миокарда у больного гипертонической болезнью.

тического фактора. Последний представляет собой пептидный гормон, который путем регуляции кровяного давления и выведения солей почками способствует уменьшению гемодинамической перегрузки.

Что же служит пусковым стимулом гипертрофии и изменений экспрессии генов? В миокарде выделяют две группы сигналов: механических, таких как растяжение, и трофических, таких как действие полипептидных факторов роста и вазоактивных агентов (ангиотензина II, α -адренергических факторов). Каким бы ни был точный механизм гипертрофии миокарда, в конце концов она достигает предела, за которым увеличение мышечной массы не будет компенсировать все возрастающую нагрузку, и тогда наступает сердечная недостаточность. На этой стадии в волокнах миокарда встречаются дистрофические изменения. Наиболее важными из них являются лизис и утрата миофибриллярных контрактильных элементов. До настоящего времени нет полноценных объяснений ни природе факторов,



Рис. 6.6. Гипертрофия миокарда (А) и нормальный миокард (Б).

лимитирующих продолжающуюся гипертрофию, ни механизмам дисфункции миокарда. Все это может быть связано с недостаточным сосудистым снабжением гипертрофированной мышцы, снижением окислительных способностей митохондрий, изменениями синтеза и расщепления белков, а также изменениями цитоскелета.

Несмотря на то что гипертрофия и гиперплазия являются двумя разными, четко очерченными процессами, оба они часто встречаются вместе и могут быть связаны с одним и тем же механизмом. Например, процессы роста, вызванные действием эстрогенов в матке, проявляются и повышенным синтезом ДНК, и увеличением толщины миометрия и эндометрия. В других случаях, наоборот, даже клетки, способные к делению (например, почечный эпителий), претерпевают только гипертрофию без гиперплазии. В этот феномен могут быть вовлечены ингибиторы роста, например ТФР β . Что касается клеток, не способных к делению, например кардиомиоцитов, то они могут подвергаться только гипертрофии. Показано, что ядра таких клеток характеризуются гораздо большим содержанием ДНК по сравнению с нормальными миокардиоцитами, возможно потому, что эти клетки задерживаются в фазе G₂ цикла без их последующего вступления в митоз.

Гораздо хуже изучены механизмы и стимулы патологической гипертрофии гладкомышечной стенки мочевого пузыря. Здесь не исключаются несколько совершенно разных механизмов. Так, при сдавлении проксимального отдела уретры узлами гиперплазированной ткани (аденомой) предстательной железы гипертрофию мочевого пузыря (рис. 6.7) вызывают, возможно, те же гормональные причины, что и процесс в предстательной железе. Не исключена аналогия с гормональным эффектом в матке, реализующимся и в гипертрофии миометрия, и в гиперплазии эндометрия. Гипотеза о компенсаторной рабочей гипертрофии мочевого пузыря практически оставлена, так как проявления такой гипертрофии связывают с поперечнополосатыми, а не с гладкими мышцами. Застой мочи, обусловленный сдавлением уретры, приводит только к растяжению мочевого пузыря, но не к гипертрофии. В то же время остается необъясненным механизм утолщения тех же мышц стенки мочевого пузыря при неполной закупорке камнем мужской уретры (по-видимому, здесь нет гормонального эффекта).

Атрофия. При этом патологическом процессе происходит утрата некоторых клеток или их структурных компонентов, из-за чего они уменьшаются в объеме. Такой процесс трактуют как одну из форм адаптационных реакций. Причины атрофии: недостаточная функциональная нагрузка, давление на ткань растущей опухолью или содержимым органа, утрата иннервации, снижение уровня снабжения кровью, неадекватное питание, прекращение эндокринной стимуляции, старение.



Рис. 6.7. Гипертрофия стенки мочевого пузыря при аденоме предстательной железы.

Когда при переломе пострадавшую конечность иммобилизируют (обездвиживают) в гипсовом ложе или когда при полиомиелите мышцы обездвижены из-за прекращения иннервации, то через некоторое время развивается атрофия мышц. При закупорке камнем одного из мочеточников у больных мочекаменной болезнью на стороне поражения развивается гидронефроз (рис. 6.8), при котором ткань почки постепенно атрофируется из-за давления накапливаемой мочи. В старости головной мозг (особенно его кора) подвергается прогрессивной атрофии, по-видимому, из-за того, что атеросклеротические бляшки в артериях мозга препятствуют адекватному снабжению кровью. Половые железы у стариков тоже атрофируются вследствие снижения эндокринной стимуляции.

Некоторые из вышеуказанных атрофических изменения имеют физиологическую природу (например, прекращение эндокринной стимуляции в менопаузе), другие — патологическую (например, утрата нервных стволов). Однако в основном изменения в клетках носят идентичный характер, выражаясь в таком

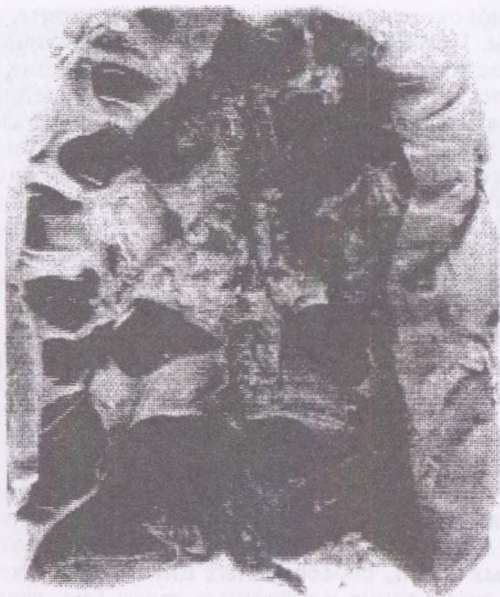


Рис. 6.8. Гидронефроз.

уменьшении объема клеток, при котором еще возможно их выживание. При достижении соответствия между новым объемом и сниженным уровнем снабжения, питания или трофической стимуляции формируется новое динамическое равновесие. Несмотря на сильное снижение функции атрофичных клеток, последние не погибают. Те же сигналы, которые вызывают атрофию, могут индуцировать апоптоз. Это еще более способствует потере массы органа. Так, именно апоптоз способствует регрессии эндокринных органов после снижения гормональной функции и сморщиванию секреторных железистых структур после обструкции выводных протоков.

При атрофии сокращается количество структурных компонентов клетки. В ней становится меньше митохондрий и миофиламентов, снижается объем эндоплазматической сети. Биохимические механизмы, обеспечивающие атрофию, расшифрованы недостаточно полно, но известно, что в нормальных клетках возникает регулируемое равновесие между синтезом белков и их расщеплением. Атрофию могут вызвать или уменьшение синтеза, или повышенный уровень катаболизма (разложения сложных субстанций на более простые), или то и другое. Подобный оборот белков способны обеспечить такие гормоны, как

инсулин, глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны, а также простагландины. Причем даже незначительное увеличение расщепления, существующее в течение долгого времени, приводит к атрофии. Это видно на примере мышц. В расщеплении белков важную роль играют внутриклеточные нелизосомальные протеиназы, участвуют также белки теплового удара (убиквитин).

Во многих случаях атрофия сопровождается заметным возрастанием количества аутофагических вакуолей или аутолизосом (*аутофагия* — саморазрушение клетки лизосомальными ферментами). Эти вакуоли связаны с мембранами внутри клеток и содержат фрагменты клеточных компонентов: митохондрий, эндоплазматической сети и др. Указанные фрагменты проходят различные стадии разрушения, и в них аутолизосомы освобождают свои гидролитические субстанции. Затем остатки клеточных компонентов перевариваются. Аутофагические вакуоли могут формироваться очень быстро. Например, при экспериментальной окклюзии ветвей портальной вены, приносящих кровь в дольки печени, они возникают в гепатоцитах в течение 5—10 мин после прекращения венозного кровотока.

Некоторые клеточные обломки, находящиеся внутри аутолизосом, не поддаются перевариванию и сохраняются в качестве остаточных телец, своеобразных цитоплазматических саркофагов. Примером таких остаточных телец (см. главу 2) служат гранулы липофуцина. Накопившись в большом количестве, они придают ткани коричневую окраску. Макроскопически и в сочетании с атрофией органа (сердца или печени) при так называемой общей атрофии, или *кахексии* (см. главу 7) этот процесс называется *бурой атрофией*.

Атрофия может прогрессировать до того предела, при котором повреждение клетки приводит к ее гибели. Если снабжение кровью не адекватно уровню, поддерживающему жизнь даже сильно атрофированных клеток, наступает повреждение, затем разрушение клетки, а потом замещение освободившегося пространства соединительной или жировой тканью.

Метаплазия — патологический процесс, при котором одна вполне дифференцированная ткань замещается другой вполне дифференцированной в пределах одного гистиотипа: либо эпителиального, либо мезенхимального (нервным и мышечным тканям метаплазия не свойственна). Такое замещение носит адаптационный характер. Появляющийся новый подтип эпителия или соединительной ткани по сравнению с прежним, нормальным подтипом лучше приспособлен к сложившемуся неблагоприятному микроокружению.

Наиболее распространенной формой адаптационной метаплазии является замещение однослойного призматического или цилиндрического эпителия на многослойный плоский эпителий при каком-либо хроническом раздражении или воспалении (рис. 6.9). Этот процесс, называемый также эпидермизацией,

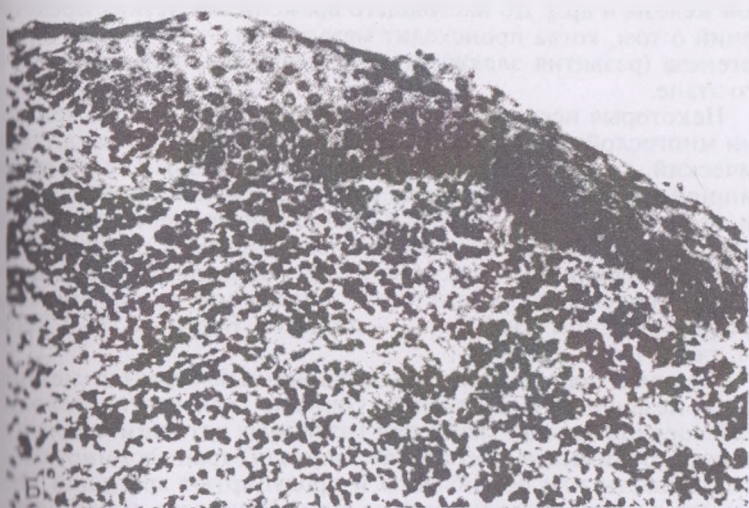
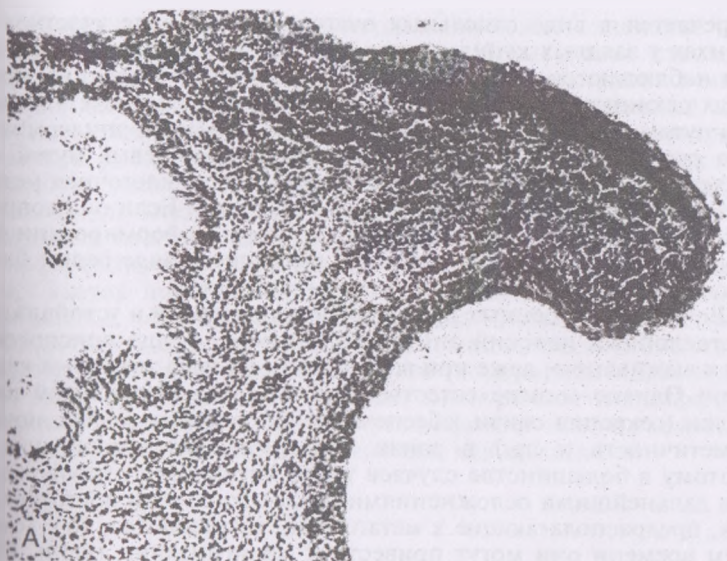


Рис. 6.9. Плоскоклеточная метаплазия эпителия бронхов при хроническом бронхите (А), эпидермизация респираторной выстилки (Б).

встречается в виде отдельных очагов, реже в виде участков в бронхах у заядлых курильщиков сигарет. Аналогичные изменения наблюдаются при формировании камней в выводных протоках слюнных желез, поджелудочной железы, а также в желчных путях. Дефицит витамина А в тканях вызывает эпидермизацию респираторного эпителия и выстилки мочевых путей. В последних, особенно в мочевом пузыре, плоскоклеточная метаплазия бывает и при хроническом воспалении. Если она сопровождается орогованием на участке вновь сформированного плоского эпителия, то внешне это выглядит в виде белых бляшек, от которых возникло название *лейкоплакия*.

Во всех приведенных примерах более прочный и устойчивый многослойный плоский эпителий, конечно, лучше приспособлен к выживанию, даже при воздействии на него твердыми камнями. Однако многие естественные качества нормальной выстилки (секреция слизи, обеспечение скольжения желчи, мочи, герметичность и др.) в зонах эпидермизации утрачиваются. Поэтому в большинстве случаев такая метаплазия сопровождается дальнейшими осложнениями. Более того, если обстоятельства, предрасполагающие к метаплазии, сохраняются, то с течением времени они могут привести к малигнизации ткани. Существуют множество форм рака с признаками метаплазии (плоскоклеточные карциномы бронха, мочевого пузыря, молочной железы и др.). До настоящего времени нет четких представлений о том, когда происходит метаплазия, — до начала канцерогенеза (развития злокачественной опухоли) или на каком-то этапе.

Некоторые исследователи допускают возможность метаплазии многослойного плоского эпителия в однослойный цилиндрический, даже секреторирующий муцины (слизь). Так, на влагалищной порции шейки матки среди плоскоклеточной выстилки могут появляться островки однослойного железистого эпителия. Этот процесс называется псевдоэрозией шейки матки, или эндоцервикозом (см. главу 21). Аналогичное замещение может происходить в выстилке дистальной трети пищевода при рефлюксном эзофагите — пищеводе Барретта (N.R.Barrett, см. главу 16).

Сложнее представляется адаптационный характер метаплазии в мезенхимальных тканях. Описано, как клетки волокнистой соединительной ткани при различных патологических процессах (хроническое воспаление, опухоли) трансформируются в хондробласты или остеобласты и продуцируют хрящ или кость там, где в норме этого не должно быть. Например, известна очаговая оссификация стромы переходного-клеточного рака мочевого пузыря или хромофобного почечно-клеточного рака (см. главу 18). Биологический смысл такого изменения не всегда ясен. Обратного процесса, т.е. перехода хряща или кости в волокнистую строму, никто не наблюдал.

Считается, что в основе метаплазии лежит изменение генетической программы дифференцировки на уровне стволовых клеток в эпителии или недифференцированных клеток в соединительной ткани. Импульсами для подобных изменений могут служить различные биохимические субстанции, витамины и факторы роста. Например, ретиноиды, производные ретиноевой кислоты (витамин А) известны как регуляторы роста и дифференцировки клеток, в частности в ходе эмбриогенеза. Факторы морфогенеза кости (из семейства ТФР β -1) вызывают оссальную дифференцировку (в направлении костной ткани) мезенхимальных клеток *in vivo* и *in vitro*. Определенные цитостатические препараты, используемые в онкологии, прерывают метилирование ДНК и могут трансформировать мезенхимальные клетки из одного типа (фибробласты) в другой (хондроциты). Дальнейшее изучение функции генов тканевой специфичности и дифференцировки несомненно поможет расшифровке такого распространенного патологического изменения, как метаплазия.

Глава 7. | ОПУХОЛИ

Опухоли (новообразования, тумор, неоплазма, бластома) занимают одно из важнейших мест в патологии человека. Ежегодно в США от злокачественных новообразований погибает свыше полумиллиона человек (табл. 7.1). Это составляет примерно 23 % от всех случаев смерти, вызванной болезнями. Сходные показатели получены в 1996—1997 гг. и в других высокоразвитых странах (в Англии ~ 25 %). Их превышают только соответствующие данные по сердечно-сосудистой патологии.

Т а б л и ц а 7.1. Смертность от злокачественных опухолей разной локализации в США в 1994 г.

Мужчины			Женщины		
Локализация	Число случаев, %	Смертность	Локализация	Число случаев, %	Смертность
Простата	32	13	Молочная железа	32	18
Легкие	16	33	Легкие	13	23
Толстая и прямая кишка	12	10	Толстая и прямая кишка	13	11
Мочевой тракт	9	5	Мочевой тракт	4	3
Кровь и кроветворные ткани	7	8	Кровь и кроветворные ткани	6	8
Кожа	3	—	Кожа	3	—
Полость рта	3	—	Полость рта	2	—
Поджелудочная железа	2	4	Поджелудочная железа	2	5
Желудок	2	3	Яичники	4	5
Гортань	1,5	—			
Пищевод	—	3	Шейка матки	8	4
Головной мозг	—	2	Головной мозг	—	2
Печень и желчные пути	—	2	Печень и желчные пути	—	2
Прочая локализация	13,5	17	Прочая локализация	13	19

До настоящего времени нет общепринятого определения опухолевого процесса. Это и понятно. Одной—двумя фразами крайне трудно обобщить сложность и многообразие новообразований. Долгое время была популярной формулировка британского патолога Руперта Уиллиса (R. Willis): опухоль — «ненормальная масса ткани, рост которой чрезмерен и некоординирован по отношению к нормальным тканям, и он сохраняется таким после прекращения действия стимулов, вызвавших его». Сегодня это определение устарело. Далее мы увидим, что опухоль — это не всегда «ненормальная масса ткани», рост ее не всегда «чрезмерен и некоординирован», и он не всегда сохраняется «после прекращения действия стимулов».

В настоящее время целесообразно придерживаться следующего определения: *опухоль — это патологический процесс, представляющий новообразованную ткань, в которой изменения генетического аппарата клеток приводят к нарушению регуляции их роста и дифференцировки.*

7.1. Номенклатура и классификации

В большинстве названий опухолей в качестве корня слова фигурирует название органа или ткани, к которому добавляется суффикс «ома». Примеры: гепатома, менингиома, невринома, липома, фиброма и т.д. Но есть исключения, касающиеся злокачественных новообразований: карцинома — злокачественная опухоль из эпителиальной ткани, саркома — злокачественная опухоль из мезенхимальной ткани. Часто употребляется также термин «канцер», не имеющий строгой связи с гистиотипическим источником возникновения и суммарно обозначающий вообще злокачественную опухоль. На это нужно обратить внимание, так как понятия «карцинома» и «канцер», несущие разное смысловое содержание, переводятся на русский язык одинаково: «рак».

Наиболее проста и вместе с тем важна во многих отношениях традиционная классификация, в которой все новообразования сгруппированы в два класса в зависимости от характера роста: доброкачественные и злокачественные опухоли (табл. 7.1). Важнейшие отличия состоят в следующем. **Доброкачественные опухоли** растут экспансивно, т.е. расширяясь в разные стороны, раздвигая и нередко сдавливая окружающие ткани. Они, как правило, четко отграничены от окружающих тканей и могут иметь фиброзную капсулу. В полых и трубчатых органах их рост тоже ограничен и имеет экзофитный характер: направленный в просвет органа (рис. 7.1). Темп роста почти всегда медленный. Метастазы, т.е. дочерние опухолевые узлы, возникающие при эмболии опухолевыми клетками, не свойственны доброкачественным новообразованиям. Для доброкачественных опухолей характерен тканевой атипизм — «новый пейзаж» ткани

Т а б л и ц а 7.2. Отличия доброкачественных от злокачественных новообразований

Признаки опухоли	Доброкачественные опухоли	Злокачественные опухоли
Характер роста: — в плотных тканях, — в трубчатых и полых органах	Экспансивный. Граница с неизменной тканью четкая; окружающая ткань может быть сдавлена Экзофитный (направленный в просвет органа)	Инвазивный (инфильтрирующий). Граница с неизменной тканью неопределенная, ткань может быть разрушена Эндофитный (направленный в толщу стенки органа и за пределы стенки). Часто встречается язвенно-инфильтративный рост
Темп роста	Медленный	Быстрый
Метастазы	Отсутствуют	Часто развиваются
Гистологические признаки: — тканевая атипия, — степень гистологической дифференцировки, — клеточные атипизм и полиморфизм (плеоморфизм), — повышенная митотическая активность клеток, — наличие зон некроза	Имеется Высокая, часто соответствует норме Отсутствуют Обычно отсутствует Как правило, отсутствуют	Имеется Различная Представлены в той или иной степени Часто имеется Нередко встречаются

(рис. 7.2, 7.3, 7.4), выражающийся в изменении пространственных и количественных взаимоотношений компонентов ткани стромы, сосудов и паренхимы. В то же время сами клетки, образующие «новый пейзаж», сохраняют почти нормальный фенотип. При гистологическом исследовании их часто трудно отличить от нормальных. Однако с помощью точных методов, например при анализе кариотипа (хромосомный набор), удается выявить отличия. Митотическая активность клеток редко выходит за пределы нормы.

Главное отличие *злокачественных опухолей* выражается в инвазивном характере роста (см. табл. 7.2). Инвазия (инфильтрация) — прорастание окружающих тканей с последующим их разрушением. Прорастает необязательно целый первичный опухолевый узел. В каком-то участке узла отдельные фрагменты



Рис. 7.1. Железистый полип (аденома) толстой кишки (препарат Д.И. Головина).



Рис. 7.2. Интрамуральная фибромиома матки.

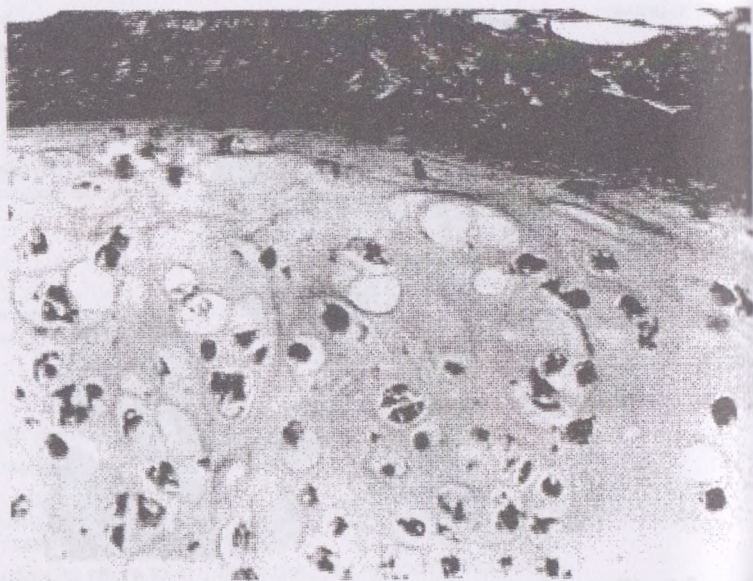


Рис. 7.3. Хондрома.

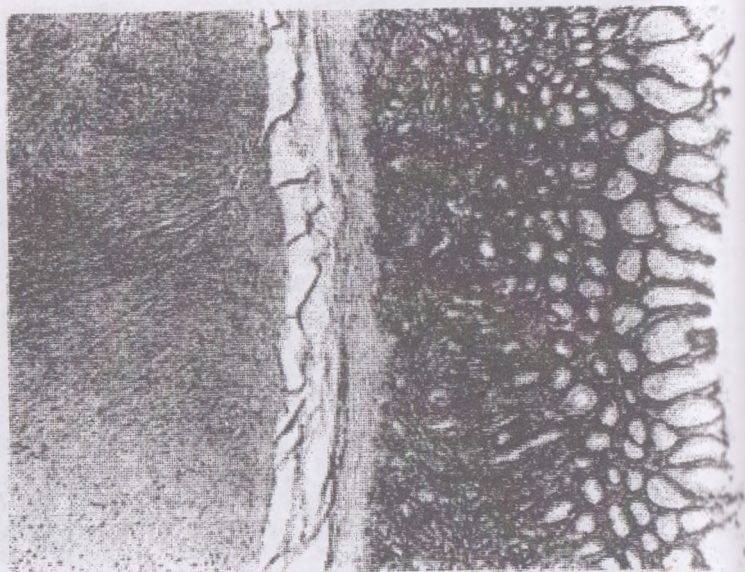


Рис. 7.4. Лейомиома желудка.

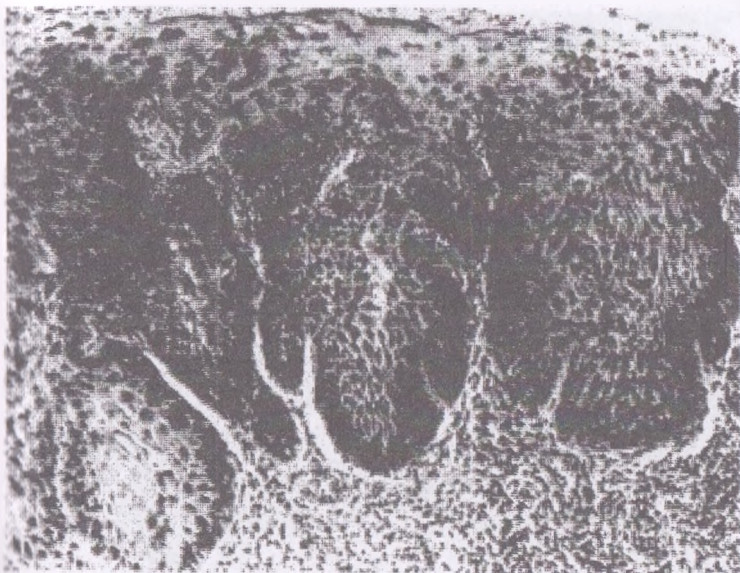


Рис. 7.5. Рак пищевода. Начало инвазии.

опухолевой ткани, которые в ходе развития процесса изолировались и стали расти автономно, также могут прорасти в окружающие ткани (рис. 7.5). Поэтому определить границы злокачественной опухоли по внешнему контуру часто бывает невозможно. В полых и трубчатых органах инвазивный рост имеет эндофитный характер, т.е. направлен в толщу стенки, хотя в течение какого-то времени большая часть опухоли может также выступать в просвет органа. В запущенных случаях весьма распространена язвенно-инфильтративная форма роста. Темп роста у большинства злокачественных новообразований высок. Они часто метастазируют. Весь период клинического наблюдения от момента постановки диагноза до смерти больного может продолжаться несколько месяцев, а иногда длится многие годы.

Злокачественным новообразованиям также присущ выраженный тканевый атипизм. Но им свойственны еще атипизм и полиморфизм опухолевых клеток, т.е. различные их структурно-функциональные варианты, а также разное расположение (ориентация), величина, форма и интенсивность окраски. Как правило, эти признаки оцениваются по изменению ядер опухолевых клеток, поэтому часто используются такие термины, как укрупненные, гиперхромные ядра (с большей интенсивностью окраски) или плеоморфные ядра (то же, что полиморфные, т.е. разные по величине, форме и степени окраски). Например, нормальное со-

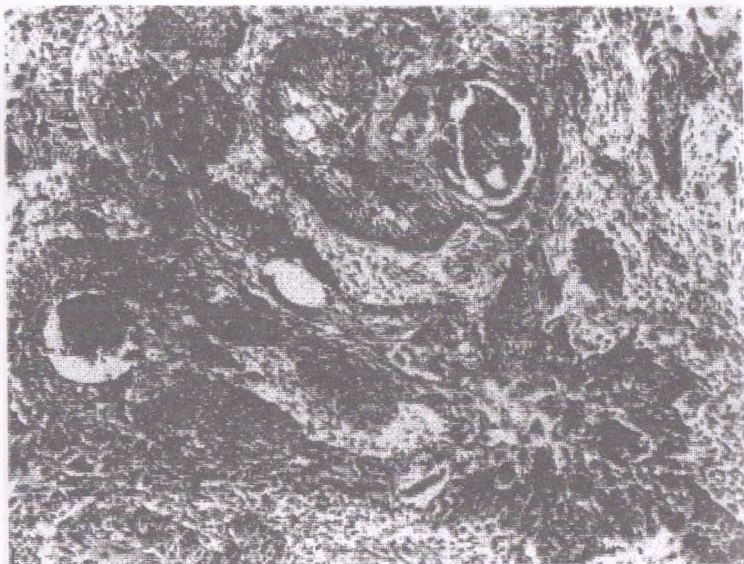


Рис. 7.6. Рак пищевода. Развита инвазивный процесс. Выражен тканевый и клеточный атипизм (препарат Д.И. Головина).

отношение объемов ядра и цитоплазмы, в норме равное 1:4 или даже 1:6, достигает в некоторых опухолевых клетках 1:2 или даже 1:1 (рис. 7.6). При этом сходные изменения наблюдаются и в ядрышках, в размерах, количестве, которые могут увеличиваться, а также обнаруживать склонность к гиперхроматозу. Частыми признаками злокачественной клеточной популяции являются ее повышенная митотическая активность и наличие зон некроза.

Все новообразования, и доброкачественные, и злокачественные, состоят из двух частей: стромы и паренхимы. Как и в нормальных органах, строма — это в основном опорная фиброваскулярная ткань, паренхима — это «профильная» ткань, несущая все признаки фенотипа. Под фенотипом понимают совокупность не только морфофункциональных, но и других признаков специализации или, лучше сказать, дифференцировки (глава 6). Помимо общеизвестных четырех главных тканевых типов — эпителиального, мезенхимального, мышечного (скелетная мускулатура) и нервного, паренхима опухоли может следовать любому направлению внутритиповой дифференцировки, которое встречается в норме, например плоскоклеточному, железистому или жировому, хрящевому и др. Весьма важно различать новообразования не только по гистотипу паренхимы, но и по всем многочисленным внутритиповым вариантам дифференцировки (табл. 7.3).

Т а б л и ц а 7.3. Разновидности доброкачественных и злокачественных новообразований

Строение паренхимы опухоли	Доброкачественные опухоли	Злокачественные опухоли
I. Из клеток одного тканевого типа		
<p>1. Эпителии</p> <ul style="list-style-type: none"> — покровные — железистые и протоковые — почечного типа — печеночного типа <p>2. Мезенхимальные ткани</p> <ul style="list-style-type: none"> — фиброзная — жировая — хрящевая — костная — сосудистая — гладкомышечная — кровь, кроветворные и лимфоидные ткани <p>3. Скелетные мышцы</p> <p>4. Нейроэктодермальные ткани</p> <ul style="list-style-type: none"> — шванновские клетки — клетки оболочек мозга — меланоциты — нервные клетки 	<p>Папиллома</p> <p>Аденома, цистаденома</p> <p>Тубулярная аденома</p> <p>Аденома</p> <p>Фиброма</p> <p>Липома</p> <p>Хондрома</p> <p>Остеома</p> <p>Ангиома</p> <p>Лейомиома</p> <p>Рабдомиома</p> <p>Нейрофиброма, невринома (шваннома)</p> <p>Менингиома</p> <p>Невус</p> <p>Ганглионеврома</p>	<p>Карциномы разных видов</p> <p>Аденокарцинома</p> <p>Почечно-клеточный рак</p> <p>Гелатоцеллюлярный рак</p> <p>Фибросаркома</p> <p>Липосаркома</p> <p>Хондросаркома</p> <p>Остеосаркома</p> <p>Ангиосаркома</p> <p>Лейомиосаркома</p> <p>Лейкемии (лейкозы) и злокачественные лимфомы</p> <p>Рабдомиосаркома</p> <p>Нейрофибросаркома, злокачественная шваннома</p> <p>Злокачественная менингиома</p> <p>Злокачественная меланома</p> <p>Нейробластома, медуллобластома, ретинобластома</p>
II. Из клеток более чем одного типа ткани		
<p>1. Эпителиальные и мезенхимальные клетки</p> <p>2. Плодные и эмбриональные клетки</p> <p>3. Плацента</p>	<p>Полиморфная (плеоморфная) аденома или смешанная опухоль слюнной железы</p> <p>Филлоидная (листовидная) аденома молочной железы</p> <p>Тератома</p> <p>Пузырный занос</p>	<p>Злокачественная смешанная опухоль слюнной железы</p> <p>Карциносаркома молочной железы</p> <p>Злокачественная тератома</p> <p>Дисгерминома яичников</p> <p>Семинома яичек</p> <p>Хориокарцинома</p>

Отличить паренхиму от стромы под микроскопом в тех новообразованиях, в которых она сохраняет способность формировать четко ограниченные комплексы (пласты эпителия, комплексы жировых или костных структур), нетрудно. Сложнее обстоит дело с фиброзными, фиброваскулярными, нейрофиброзными, фиброзно-жировыми и фибролейомиозными (и с соединительнотканым, и гладкомышечным компонентами) опухолями, в которых при обычных гистологических окрасках разобраться, где паренхима, а где строма, трудно. Но это можно сделать при использовании дополнительных методов исследования: окрасок, селективно выявляющих тот или иной из указанных компонентов, разных способов окраски и подсчета ДНК, а также выявления иммуногистохимических маркеров (глава 1). Нужно иметь в виду и то, что иногда в опухолевой паренхиме происходит метаплазия. Наиболее частые примеры: плоскоклеточный рак бронха, плоскоклеточный рак или аденокарцинома мочевого пузыря. Менее частые примеры: очажки хрящевой и даже костной ткани в лейомиосаркомах (злокачественных опухолях из гладкой мускулатуры). Таким образом, по строению паренхимы опухоли распознать тканевой источник ее возникновения возможно не во всех случаях. Это особенно важно в ситуациях, когда патологоанатом располагает лишь тканью метастазов, а первичный опухолевый узел недоступен для изучения, да и локализация его может быть неизвестна.

Несмотря на гиперплазию, клетки паренхимы доброкачественных опухолей сохраняют почти нормальный фенотип, в частности признаки обычной для данной ткани гистологической дифференцировки. Однако последняя меняется при злокачественном росте. В этой связи чрезвычайно распространена гистологическая градация злокачественных новообразований по степени дифференцировки паренхимы. Выделяют 3 варианта: высоко-, умеренно- и низкодифференцированные опухоли. При первом из них (степень G_1) паренхима новообразования стоит ближе всего к какой-либо нормальной паренхиме. Клеточный атипизм и полиморфизм в ней, как правило, выражены слабо, склонность к росту, инвазии и метастазированию тоже не развита. Все это характеризует более благополучные варианты течения опухолевого процесса. Иное дело — низкодифференцированные варианты (степень G_3). Все указанные параметры здесь сильно выражены, а уровень их злокачественности значительно выше. Промежуточное положение между этими двумя вариантами занимают умереннодифференцированные формы (степень G_2). Типировать опухоли по степени гистологической дифференцировки нелегко. Четких количественных критериев для такого разделения нет, но для разных новообразований существуют соответствующие рекомендации.

При диагностике злокачественных опухолей крайне важно оценить стадию их инвазии. Для этого в настоящее время чаще

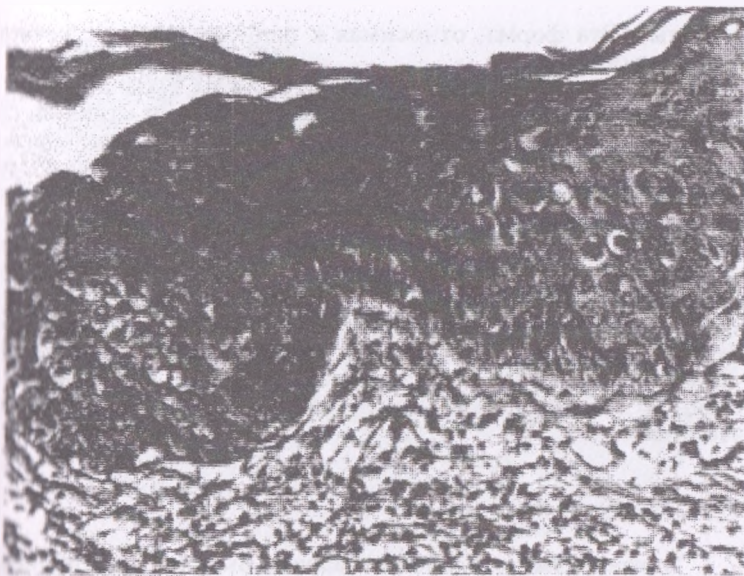


Рис. 7.7. Карцинома in situ кожи.

пользуются классификацией, отражающей **стадии прорастания и распространения процесса** и получившей название **staging system TNM**. В этой системе буквой **T (tumor)** обозначают протяженность местной инвазии в зоне основного опухолевого узла, буквой **N (nodes)** — вовлечение в метастатический процесс регионарных лимфатических узлов, буквой **M (metastases)** — наличие отдаленных гематогенных метастазов.

Символ «**T_x**» используют в тех ситуациях, когда опухоль не обнаруживается, а «**T₀**» — когда нет инвазивного роста, но опухоль есть. Обозначение **T_{is}** применяют только для своеобразной внутриэпителиальной формы рака — карциномы in situ, т.е. рака «на месте», в толще эпителия, без прорастания через базальную мембрану. Иными словами, несмотря на выраженный клеточный атипизм и полиморфизм, утрату полярного расположения эпителиоцитов, карцинома in situ не имеет ни сформированного опухолевого узла, ни главного признака злокачественности — инвазии (рис. 7.7). Считается, что она может возникнуть de novo, т.е. сразу как таковая, в эпителии покровного или железистого типа, однако ей может предшествовать гиперплазия эпителия. Последние годы чаще используют термин «внутриэпителиальная опухоль» (например, **CIN** — cervical intraepithelial neoplasia для выстилки влагалищной порции шейки матки — или **PIN** — prostatic intraepithelial neoplasia — для желез

простаты). Эта форма, относимая к раннему раку, встречается во многих органах.

Что касается цифровой индексации буквы T, означающей ту или иную стадию (уровень) инвазии, то она имеет отличия, специфичные для разных органов. В трубчатых и полых органах значком T₁ часто маркируют инвазию в толщу слизистой оболочки и подслизистого слоя, T₂₋₃ — инвазию через мышечные слои, T₄ — прорастание через стенку органа. Несколько иная индексация принята с буквами N и M: N₀ — нет метастазов в региональных лимфатических узлах, N₂ или N₃ — обнаруживаются два или три лимфогенных метастаза; M₀ — нет гематогенных метастазов, M_{1(печ)} или M_{2(печ)} — один метастаз в печени или два в легких, а M_{1(печ), 2(печ)} — одновременно: один метастаз в печени и два в легких. Особенности классификации TNM в зависимости от органной локализации опухолей приведены в главах 2-го тома учебника.

7.2. Строение опухолей

1. **Эпителиальные новообразования.** Выделяют 2 групповых признака этих опухолей: наличие в большинстве из них четкой границы между комплексами (пластами) паренхимы и стромой, а также возможность озлокачествления (малигнизации) многих доброкачественных эпителиом.

Доброкачественные эпителиомы. Опухоли, развивающиеся из покровного эпителия, называют *папилломами* (см. табл. 7.3). Они возникают на коже, в выстилках мочевых и дыхательных путей, полости рта, пищевода, влагалища. Для них характерна следующая гистологическая триада: сосочковое строение, т.е. в каждом сосочке, покрытом гиперплазированным эпителием, имеется стромальный фиброваскулярный стержень (рис. 7.8), избыточная функция эпителия ворсин, например гиперкератоз в папилломах кожи (рис. 7.9), погружной экспансивный сосочковый рост в основании опухоли, например акантоз в папилломах кожи.

Новообразования, развивающиеся из железистого эпителия, называют *аденомами*. Они возникают в органах, паренхима которых целиком построена из эпителия (печень, почки, различные железистые органы), а также в тех трубчатых и полых органах, слизистая оболочка которых содержит множество мелких желез. При экзофитном типе роста, например в толстой кишке, такие опухоли обычно называют *железистыми полипами* (см. рис. 7.1, рис. 7.10). Типичный аденоматозный полип растет не в виде куста, как папиллома, а имеет пальцевидную форму роста. Встречаются также ветвистые, или виллезные (ворсинчатые), полипы. От папиллом их отличает наличие в стромальных стержнях ворсин многочисленных железистых комплексов. Аденомы других локализаций также имеют разное строение. В связи



Рис. 7.8. Переходно-клеточная папиллома уретры.



Рис. 7.9. Плоскоклеточная папиллома кожи.

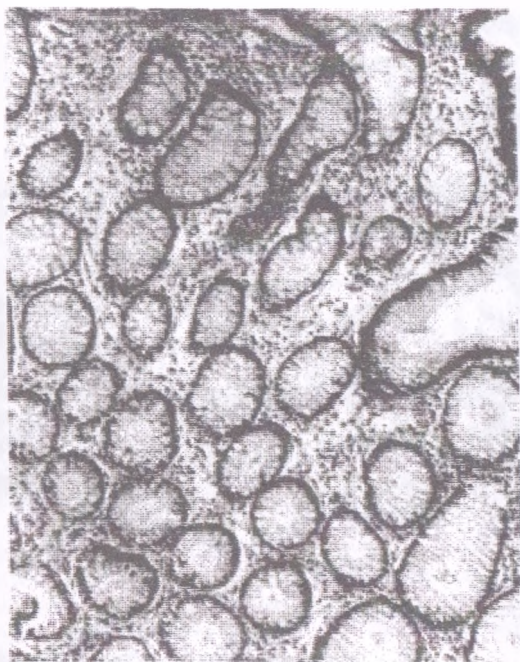


Рис. 7.10. Аденома (железистый полип) толстой кишки.

симости от конфигурации и размеров концевых железистых трубок, составляющих паренхиму новообразования, различают следующие гистологические разновидности аденом: альвеолярную, кистозную (или цистаденому), тубулярную, трабекулярную. В некоторых гормонпродуцирующих органах, например в молочной железе, встречаются аденомы с сильным развитием стромы. Такие варианты называют фибroadеномами (рис. 7.11).

В паренхиме папиллом и аденом могут обнаруживаться участки дисплазии. Сам этот термин в биологии и медицине несет разную смысловую нагрузку. Но в онкологии и онкоморфологии им обозначают нерезко выраженные внутриэпителиальные нарушения дифференцировки, не достигающие уровня карциномы *in situ*. При слабо выраженной дисплазии плоские или цилиндрические, овальные или кубические эпителиоциты (в зависимости от типа выстилки) начинают терять свою полярную ориентацию в архитектонике покровного пласта. У них замечаются признаки клеточного атипизма и полиморфизма. Наряду с этим часто отмечается гиперплазия. В многослойных выстилках дисплазия начинается в базальных отделах и сопровож-

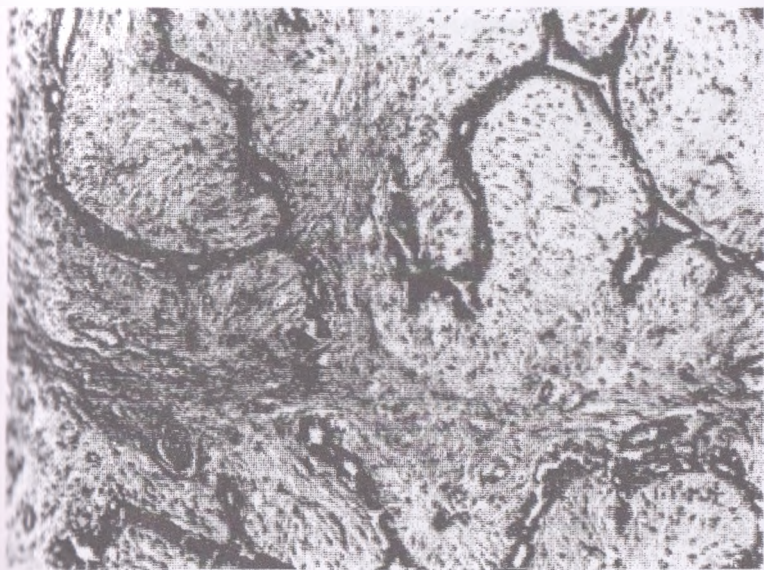


Рис. 7.11. Фиброаденома молочной железы.

дается исчезновением границы между этими отделами и промежуточной зоной. В однослойных эпителиях желез, например желез слизистой оболочки пищеварительного тракта, часто имеют место элонгация (удлинение) ядер клеток и очаговая гиперплазия последних, приводящая к многоядно-многослойному строению выстилки (рис. 7.12 и 7.13).

При сильно выраженной дисплазии изменения напоминают карциному *in situ*. Многослойный эпителий папиллом теряет канальное строение. Последовательное созревание (дифференцировка) мелких и базофильных, вертикально ориентированных клеток базального слоя, идущее в направлении плоских эпителиоцитов поверхностных слоев, нарушается, и эти базофильные элементы попадают в более поверхностных зонах выстилки. Фигуры митозов, изредка встречающиеся в базальном слое папиллом, отмечаются в промежуточных и даже поверхностных слоях. В железистых структурах аденом по мере прогрессирования дисплазии происходит разрастание желез, в которых наряду с увеличивающимся клеточным атипизмом и полиморфизмом прогрессирует уровень стратификации (напластования) выстилки, т.е. превращения ее в многоядно-многослойный пласт.

Дисплазия встречается не только в доброкачественных эпителиомах, но и *de novo* в обычном эпителии при хронических пролиферативных изменениях воспалительной или дисгормональной

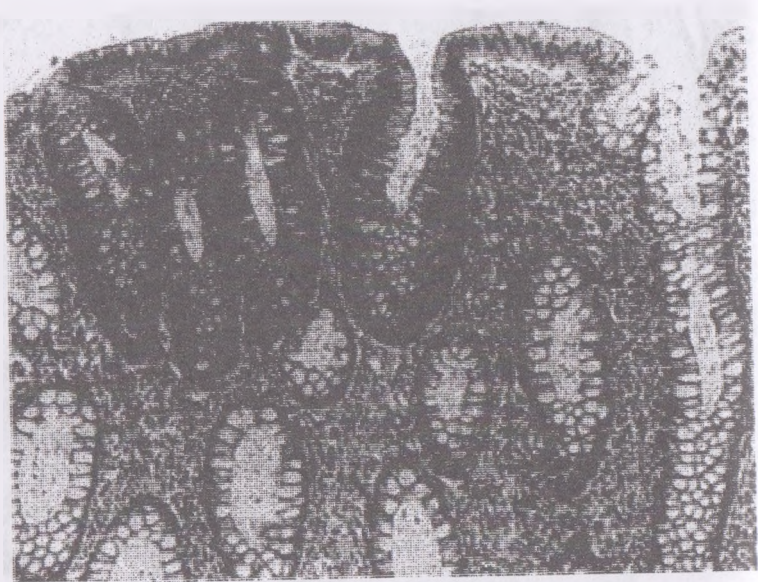


Рис. 7.12. Аденома толстой кишки.



Рис. 7.13. Аденома толстой кишки. Большое увеличение.

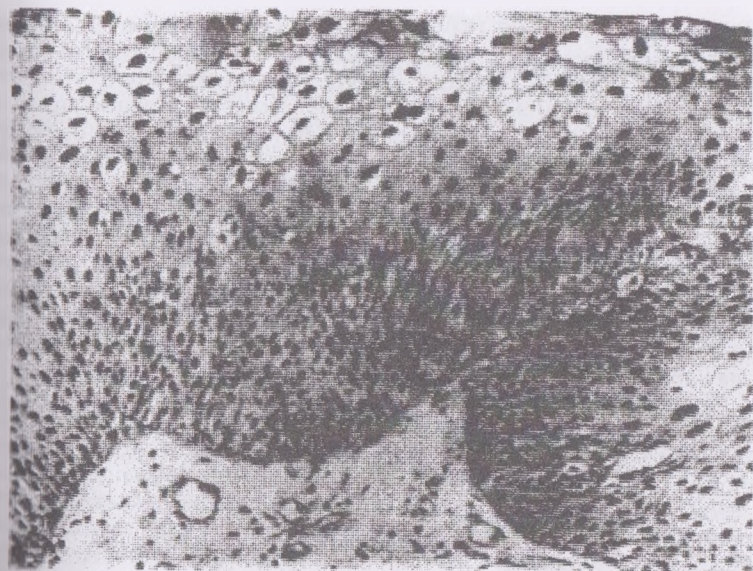


Рис. 7.14. Дисплазия эпителия губчатой части мужской уретры.

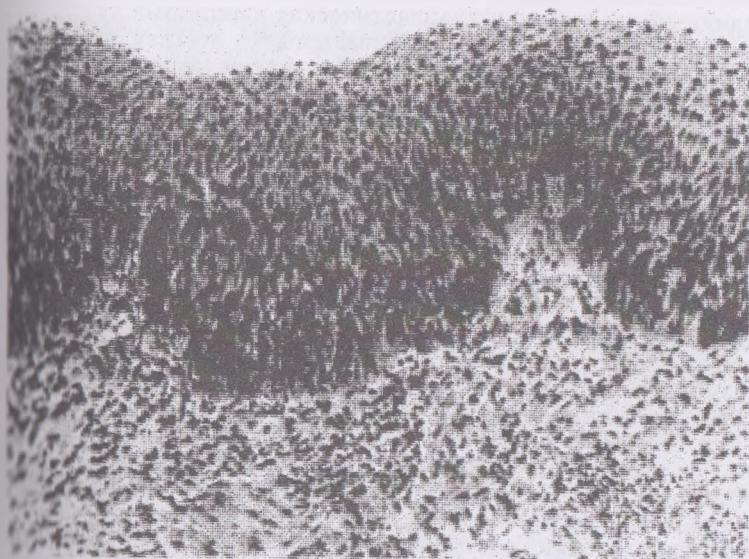


Рис. 7.15. Дисплазия эктоцервикса — эпителия влагалищной части шейки матки.

природы (рис. 7.14 и 7.15). Уровень гиперплазии эпителиоцитов варьирует от выраженного до нулевого. Это не означает, что митотическая активность клеток обязательно находится в пределах нормы. Просто интенсивность потери клеток (слущивания) и смены клеток при дисплазии, как и при карциноме *in situ*, может быть весьма высокой и как бы маскирующей гиперплазию. Слабо и умеренно выраженную дисплазию некоторые патологоанатомы относят к факультативному предраку, т.е. процессу с необязательной дальнейшей малигнизацией. Сильно выраженную дисплазию трактуют как облигатный предрак (рано или поздно непременно подвергающийся малигнизации). Вопрос остается дискуссионным, однако обратимый характер, который приписывают дисплазии большинство онкоморфологов и экспериментаторов, отличает ее в принципе от карциномы *in situ*.

Злокачественные эпителиальные опухоли (см. табл. 7.3). Существуют различные классификации и системы обозначения карцином: а) по органному типу эпителия, из которого они возникают (почечно-клеточный рак, гепатокарцинома, переходноклеточный рак), б) по типу дифферона, давшего начало опухолевой паренхиме (В- или С-клеточная карцинома щитовидной железы), в) независимо от тканевого источника, просто по гистологическому строению и уровню развития паренхимы. Остановимся на последней группе, в которую входят наиболее распространенные формы: плоскоклеточный рак, аденокарцинома, солидный рак, скирр и анапластическая карцинома.

1. **Плоскоклеточный рак** развивается в тех органах, в которых в норме есть многослойный плоский эпителий (влагалищная часть шейки матки, кожа, пищевод и др.), и там, где этого эпителия нет, но в ходе опухолевого роста может произойти метаплазия (бронхи, мочевого пузыря). При высокой степени дифференцировки в инвазивных пластах раковой паренхимы клеточный атипизм и полиморфизм выражены слабо. Во многих из них прослеживается определенная зональность строения, напоминающая слои эпидермиса: базальный, шиповатый, зернистый и т.д. В центре некоторых раковых пластов встречаются «жемчужины» — оксифильные массы — кератогиалина, получившие такое название за макроскопическое сходство с жемчугом (рис. 7.16). При низкой степени дифференцировки уровень клеточного атипизма и полиморфизма высок, зональное строение раковых пластов почти не встречается, мелкие «жемчужины» попадают редко (рис. 7.17).

2. **Аденокарцинома** (железистый рак) тоже возникает не только там, где есть железистый эпителий (в простате, толстой кишке, желудке), но и там, где возможна опухолевая метаплазия (мочевыводящие пути). При высокой степени гистологической дифференцировки раковый эпителий формирует инвазивно растущие, развитые железистые структуры. Многие клетки этого эпителия, несмотря на слабо выраженный атипизм и полиморфизм, напоминают свои нормальные аналоги, напри-

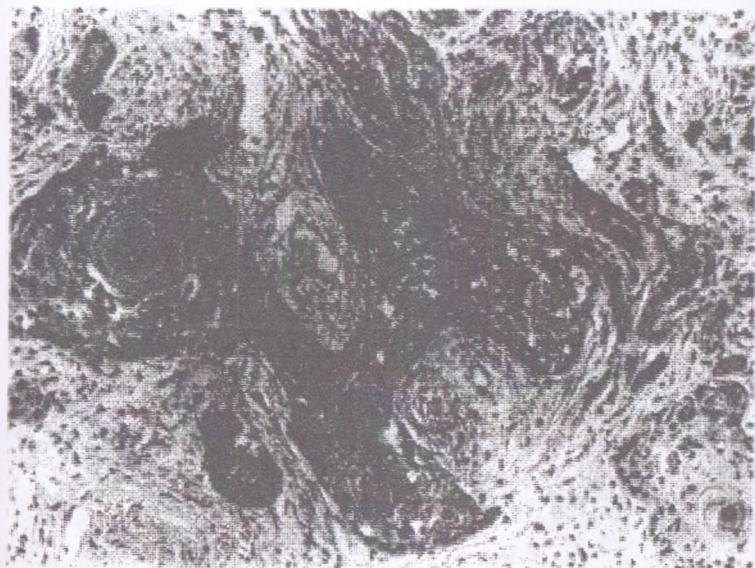


Рис. 7.16. Высоккодифференцированный плоскоклеточный рак пищевода с ороговением (препарат Д.И.Головина).

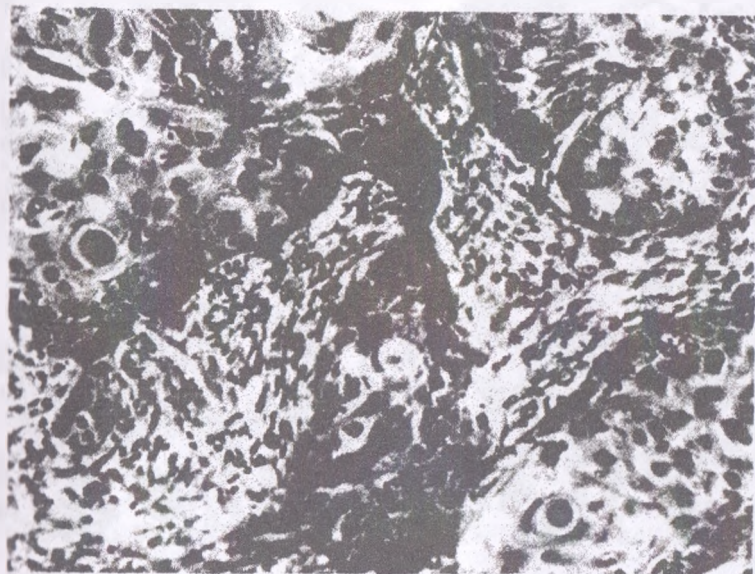


Рис. 7.17. Низкодифференцированный плоскоклеточный рак кожи.

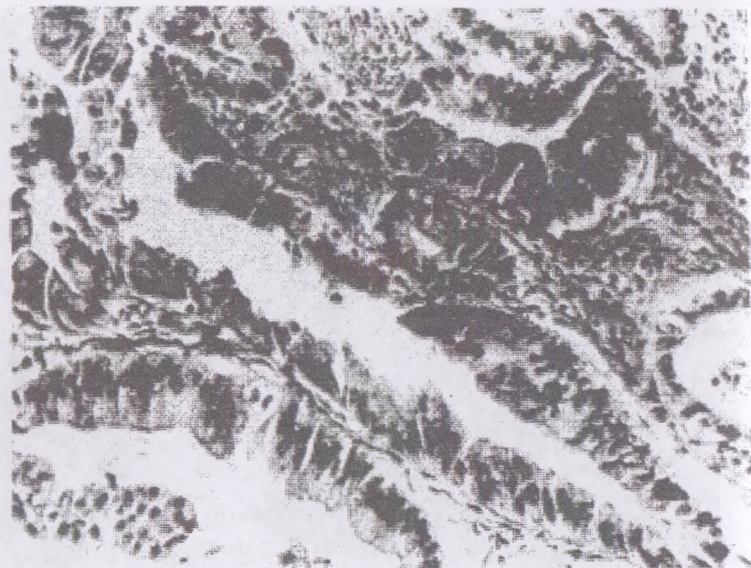


Рис. 7.18. Высоккодифференцированная аденокарцинома желчного пузыря.

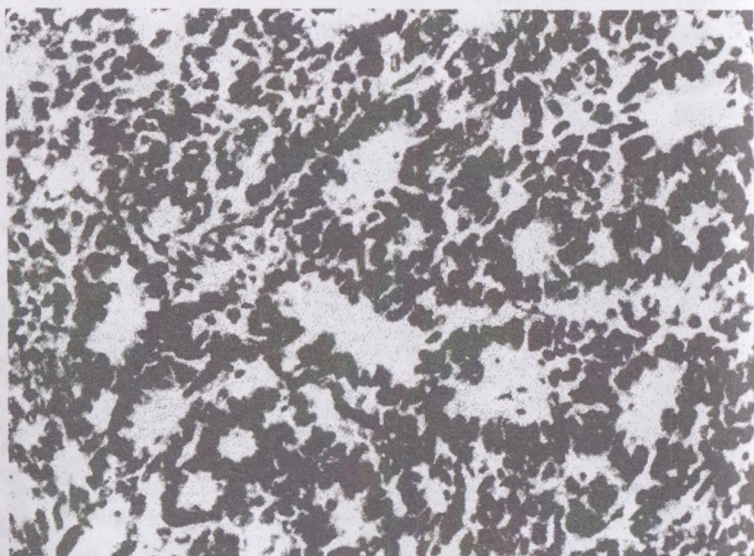


Рис. 7.19. Низкодифференцированная аденокарцинома мочевого пузыря

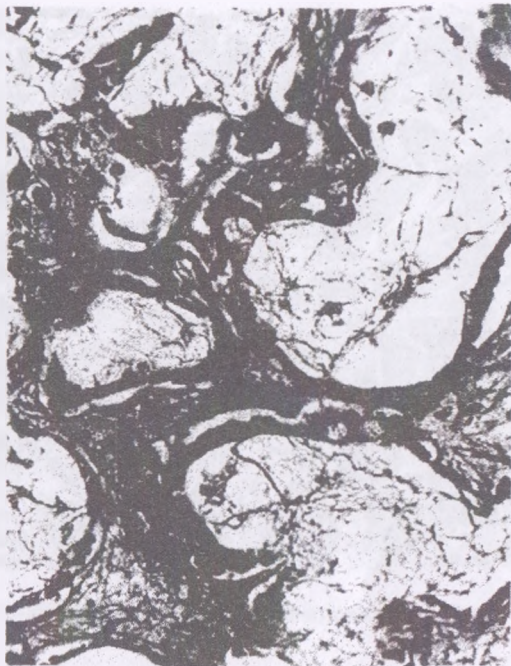


Рис. 7.20. Низкодифференцированная слизеобразующая аденокарцинома толстой кишки.

мер каемчатые энтероциты, бокаловидные клетки в аденокарциноме толстой кишки (рис. 7.18). В просвете раковых железистых структур нередко обнаруживается соответствующий секреторный продукт. При низкой степени дифференцировки железистые комплексы могут выглядеть по-разному. Если секреция слизи не происходит, то увеличиваются не размеры, а количество этих комплексов в единице изучаемой площади (рис. 7.19). Уровень клеточного атипизма и полиморфизма эпителиоцитов низок. Если же функция железистых структур развита сильно, то они могут сильно расширяться и переполняться слизью. Возникают «озера слизи» (lakes of mucus). Такую форму низкодифференцированной аденокарциномы называют слизистым, или коллоидным, раком (рис. 7.20). Нередко по соседству встречаются беспорядочно расположенные раковые клетки, заполненные слизью, с ядром, оттесненным к плазмолемме, так называемые перстневидные клетки. Встречается вариант низкодифференцированной аденокарциномы, в которой «озера слизи» отсутствуют, но перстневидных клеток очень много. Этот вариант

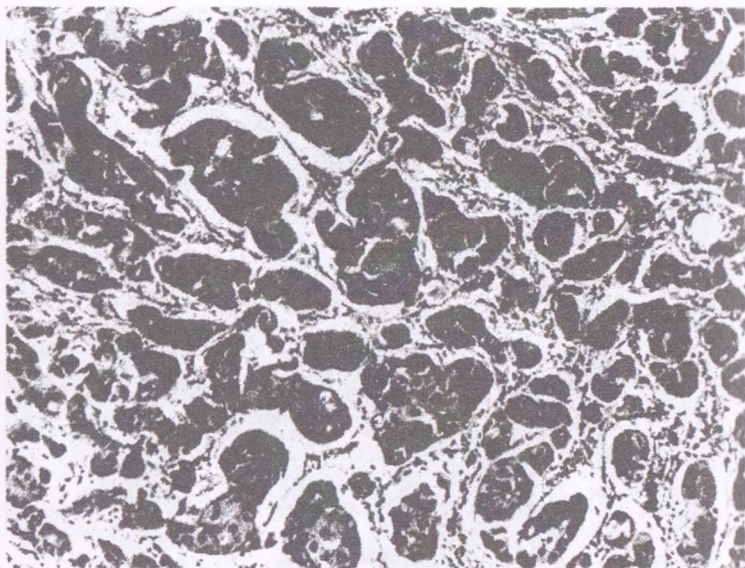


Рис. 7.21. Мягкий (медулярный) рак молочной железы.

называют перстневидноклеточным раком. Для его распознавания производят окраску срезов для выявления нейтральных либо кислых мукополисахаридов, содержащихся в слизистом содержимом разбросанных перстневидных клеток. Нейтральные гликозаминогликаны выявляют с помощью ШИК-реакции, при которой они окрашиваются в малиново-красный цвет, а кислые — с помощью окраски альциановым синим (голубой цвет) или реакции Хейла (A. J. Hale, бирюзовый цвет).

3. Среди умеренно- и низкодифференцированных форм рака различной локализации встречаются опухоли, паренхима которых не имеет четкого направления дифференцировки в сторону, например плоскоклеточного или железистого рака. Она представляет собой пласты эпителия с выраженным атипизмом и полиморфизмом клеток, без какого-либо определенного расположения и без просвета в центре пласта. Такие формы нередко типизируют по соотношению площадей, занимаемых в срезе паренхимой и стромой. Если в опухолевом узле много массивных пластов паренхимы, а стромы относительно мало, то это *солидный, медулярный, или мягкий, рак* (рис. 7.21), при этом последнее определение отражает макроскопическую характеристику опухоли. Если же, напротив, преобладает строма, то это *скирр, фиброзный, или твердый, рак* (рис. 7.22). Преобладание стромы в некоторых карциномах (молочной железы, желудка и др.) часто

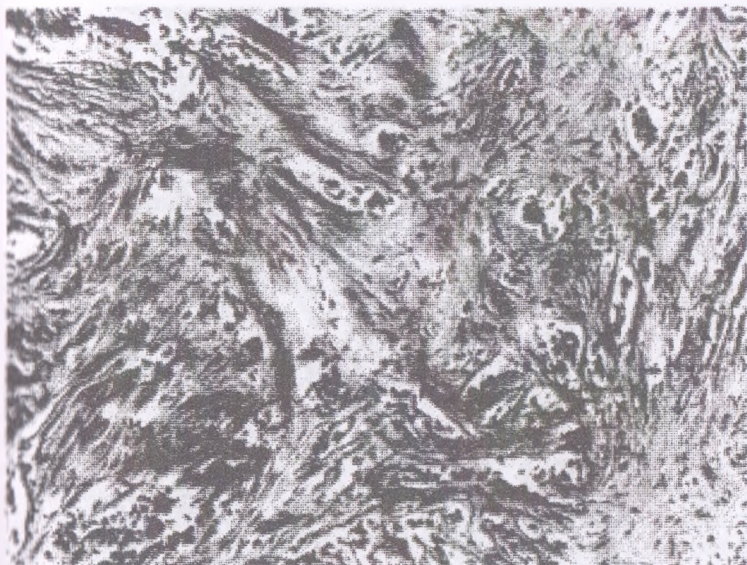


Рис. 7.22. Твердый рак (скирр) молочной железы.

относят к десмоплазии, понятию, которое как раз и означает избыточное формирование соединительной ткани.

4. Самая низкая степень гистологической дифференцировки в карциномах — анаплазия — выражается в утрате раковым эпителием способности формировать какой-либо пласт или комплекса. При этом опухолевые клетки с максимально выраженными атипизмом и полиморфизмом растут россыпью или мелкими группами. Их функцию (например, слизеобразование) и эпителиальную природу приходится выяснять с помощью дополнительных окрасок на мукополисахариды. Установление эпителиального происхождения так называемого *анапластического рака* (рис. 7.23) представляется чрезвычайно важным, так как у столь же низкодифференцированных сарком может оказаться другая чувствительность к лечению и другой прогностический потенциал. Анапластический рак иногда неправильно называют недифференцированной карциномой, однако любая, даже очень малигнизировавшая ткань при самой низкой степени дифференцировки не может вообще не иметь дифференцировки.

Прежде чем перейти к рассмотрению неэпителиальных новообразований, следует коснуться еще так называемых карцином и апудом. В главе 6 шла речь о том, что в покровном и железистом эпителии многих органов пищеварительной, дыха-

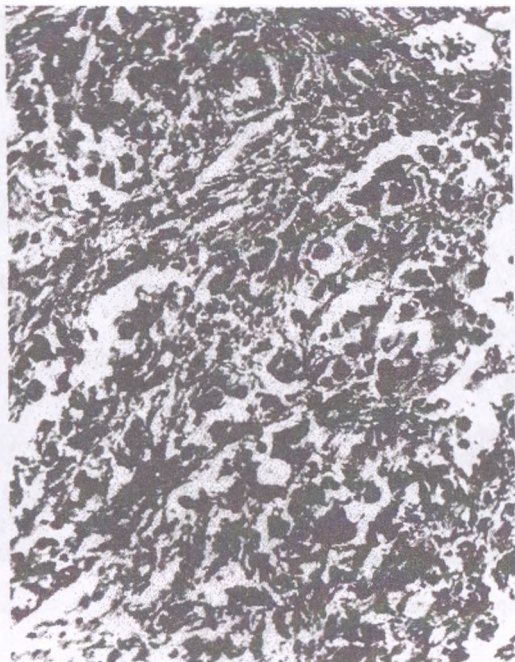


Рис. 7.23. Анапластический рак мочевого пузыря.

тельной и мочеполовой систем содержится различное количество диффузно рассеянных нейроэндокринных клеток (апудоцитов), составляющих в каждом виде эпителия самостоятельный дифферон, или несколько дифферонов. В цитоплазме этих клеток специализированные гранулы вырабатывают тот или иной биогенный амин или полипептидный гормональный продукт. И тот, и другой можно идентифицировать не только биохимическим, но и иммуногистохимическим путем. Известны многочисленные типы нейроэндокринных клеток, типы их гранул и продуктов. Опухолевая трансформация может затронуть один тип таких клеток (один дифферон). В этом случае клетки часто формируют четко ограниченные трабекулярные или солидные комплексы, похожие на комплексы паренхимы и солидного или мягкого рака. Отсюда и возникло название «карциноид». Указанные комплексы могут вырабатывать большое количество какого-либо гормонального продукта, например серотонина, что проявляется развитием соответствующего синдрома (например, повышение артериального давления). Чаще всего карциноиды развиваются в червеобразном отростке, желудке и легком.

Обычно они доброкачественны, но иногда малигнизируются. Однако встречаются варианты, когда паренхиму опухоли формируют не один, а несколько дифферонов нейроэндокринных клеток или же эти диффероны участвуют в построении паренхимы какой-либо карциномы. Все эти варианты, а также ряд опухолей эндокринной части некоторых экзоэндокринных органов часто называют более широким термином «апудомы» (об АПУД-системе см. в главе 6).

II. Неэпителиальные опухоли. Для этих новообразований можно выделить 2 групповых признака: доброкачественные варианты крайне редко подвергаются малигнизации, а при некоторых разновидностях неэпителиальных опухолей (см. табл. 7.3), возникающих, например, из элементов фиброзной ткани, сосудов или нервной ткани, трудно определить границу между паренхимой опухоли и ее стромой. Причем в отношении лейкоцитов и лимфоцитов — опухолей, поражающих системы кровотока и крови, — такой вопрос даже не ставится в силу своеобразия их локализации и строения.

Доброкачественные опухоли. Наиболее распространенной доброкачественной разновидностью неэпителиальных опухолей является *лейомиома*. Полагают, что, независимо от локализации, она развивается из околососудистых элементов типа перицитов. Лейомиома встречается в матке, желудочно-кишечном тракте, мочевом пузыре, коже, гениталиях и др. (см. рис. 7.2 и 7.4). Лейомиома матки, которую из-за двухкомпонентного состава называют также фибромиомой, является одной из самых частых опухолей человека и обычно множественна. Величина узлов варьирует от микроскопической до громадной, их форма почти всегда круглая. Фибромиома встречается во всех слоях стенки матки, но самые важные в клиническом отношении субмукозные узлы, вызывающие кровотечения, встречаются реже интрамуральных или субсерозных. Опухоль построена из пучков длинных гладкомышечных и фиброзных клеток, переплетающихся во всевозможных направлениях и тем самым создающих тканевую атипизм. При постепенном нарушении кровоснабжения в фибромиомах могут появляться очаги некроза, а затем обызвествления.

Еще одной частой доброкачественной неэпителиальной опухолью является *липома* (см. табл. 7.3). Она возникает везде, где есть жировая ткань, но преимущественно в дерме, обычно множественна. Относительно четко отграниченные узлы имеют дольчатое строение. Жировые дольки разной величины радиально разделены тонкими или толстыми прослойками фиброзной ткани, создающими тканевую атипизм. Величина липоцитов в дольках колеблется от мелкой, до весьма крупной, но ядра этих клеток мономорфны. Как правило, липома доброкачественная, в большинстве случаев растет медленно, иногда почти не увеличиваясь в течение многих лет.

Описание других доброкачественных неэпителиальных опухолей будет приведено в главах по органной патологии. Здесь же следует упомянуть еще об одной форме, название которой, подобно раку и саркоме, не согласуется с принципами номенклатуры новообразований. Речь идет о *тератоме* (см. табл. 7.3). Ее паренхима построена из тканей, относящихся более чем к одному гистиотипу и развившихся из более чем одного зародышевого листка, а нередко — из всех трех. Тератома встречается в яичниках, яичках, тимусе, реже других внутренних органах и образуется из островков зрелых тканей, появившихся в результате нарушения органогенеза в эмбриональном периоде. Опухолевый узел может состоять из производных эктодермы (эпидермоидные структуры), энтодермы (образования, напоминающие кишку) и мезодермы (островки хряща). Злокачественный вариант этой опухоли называют *тератобластомой* или *эмбриональным раком*. Тератомы не следует смешивать с опухолевидными и тоже дисэмбриопластическими формами, состоящими из таких же компонентов, что и органы, в которых они встречаются, однако отличающимися неправильным расположением компонентов и незавершенностью их дифференцировки. Эти формы называют *гамартомами*. К ним относят, например, субплевральный узел незрелой хрящевой ткани, пучок причудливых сосудов со стенками разной толщины в легком и т.д. И тератомы, и гамартомы не надо путать с хористомами или хористиями — участками нормальной ткани, расположенной в каком-либо нетипичном для нее органе в результате эктопии (нетипичная локализация в ходе эмбриогенеза). Например, островок клеток надпочечника, расположенный под капсулой почки или участок ткани поджелудочной железы в стенке кишки.

Злокачественные опухоли. Если не считать некоторых разновидностей лейкоемий и лимфом, о которых речь пойдет в главе 12, то самой частой злокачественной неэпителиальной опухолью является *липосаркома* (см. табл. 7.3). Развивается она обычно не из липомы, а *de novo*, т.е. сразу как таковая. Примечательная локализация: жировая клетчатка бедер, ягодиц и брюшинной области. Эта одиночная опухоль растет относительно медленно и может достигать внушительных размеров, иногда долго не метастазируя. Для высокодифференцированных форм характерно преобладание в инвазивных комплексах жировой паренхимы липоцитов со слабо выраженным атипизмом и полиморфизмом ядер (7.24). Что касается низкодифференцированных разновидностей, то их существует несколько. Важнейшими являются миксоидная (с ослизнением стромы), круглоклеточная и полиморфно-клеточная. При распознавании таких форм обычно применяют ту или иную гистологическую окраску на жир с целью обнаружения липопластики, т.е. продукции жира клетками паренхимы опухоли. Чаще дру-

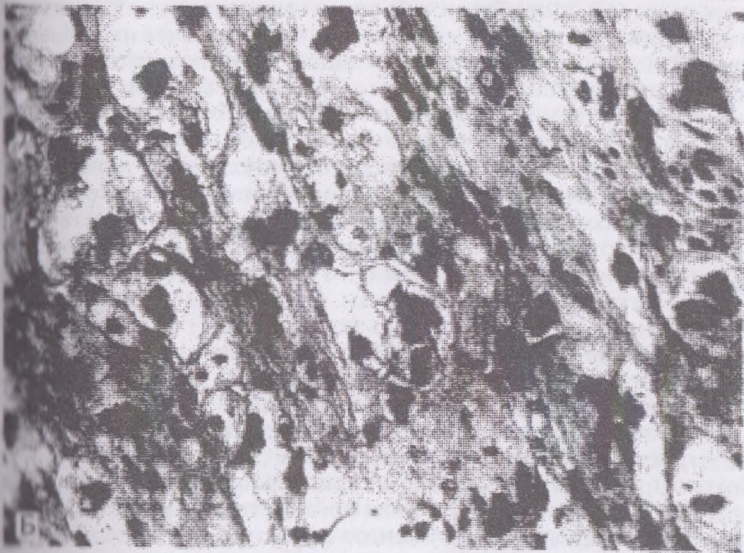
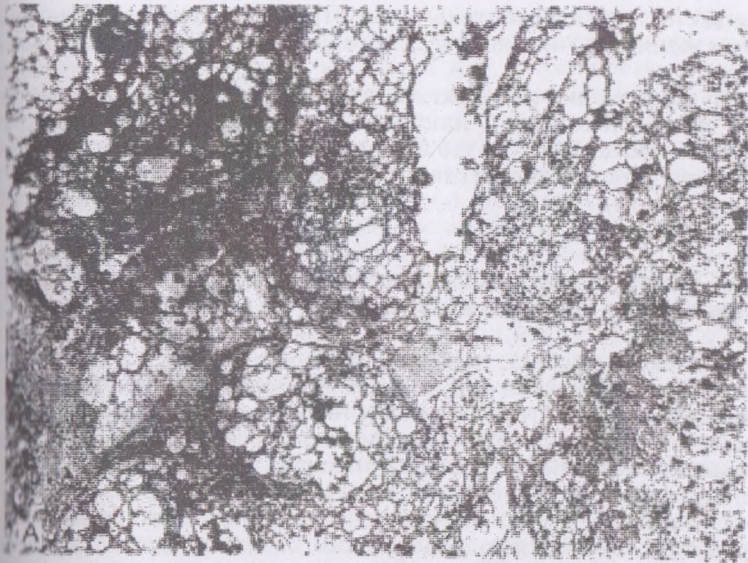


Рис. 7.24. Высокодифференцированная липосаркома брюшной стенки.

А — общий вид; Б — большое увеличение (препарат Д.И.Головина).

гих используют краситель судан III, окрашивающий жир в замороженных гистологических срезах в оранжево-красный цвет.

В заключение подчеркнем, что в разделе 7.2 уделено внимание лишь некоторым, наиболее распространенным вариантам новообразований. Гораздо большее их разнообразие и количество будут рассмотрены в главах, посвященных частной патологии (см. 2-й том).

7.3. Важнейшие клинико-патологические проявления опухолевого роста

Далеко не всегда, особенно в ранние стадии развития, опухоли проявляют себя клинически. В последние годы в промышленно развитых странах множество женщин, обследованных в соответствии с программами онкологического скрининга (массовые обследования), узнали о наличии бессимптомных ранних форм рака шейки матки или молочной железы.

Однако во многих случаях течение опухолевого процесса все же сопровождается определенной симптоматикой, важность учета которой способствует проведению правильной диагностики и радикального либо симптоматического лечения, облегчающего страдания больного. Важнейшие клинико-патологические проявления опухолевого процесса можно объединить в несколько групп: местные эффекты; нарушения гемостаза; метастазы, системные неметаболические воздействия.

1. Местное воздействие первичного опухолевого узла или процесса. И доброкачественные, и злокачественные новообразования занимают некие пространства, отбирая их у здоровых тканей. Если потеря пространства происходит за счет стромальной фиброзной или жировой ткани, то местный механический эффект может быть незначительным. Однако там, где стромы мало или орган заключен в костную ткань, эффект сдавления растущей опухолью часто сопровождается нарушениями функции соседних органов. Пример: нарушение оттока цереброспинальной жидкости при опухолях головного мозга.

При экспансивном росте, распространяющемся в стромальные пространства, может происходить сдавление извне близлежащих протоков или каналов. Если новообразование растет экзифитно в трубчатом или полом органе, то оно может выступать в просвет, приводя к его сужению (стенозу) или даже закупорке. Следствием может стать задержка продвижения содержимого в таком органе, иногда даже вторичное инфицирование застойного содержимого. При инвазивном росте его деструктивные последствия способствуют развитию тех или иных функциональных расстройств, а также кровотечений. Последние бывают многократными у некоторых онкологических больных, что

может сопровождаться возникновением железодефицитной анемии. В то же время кровоизлияния, происходящие внутри некоторых опухолей, например гипофиза или щитовидной железы, приводят к увеличению объема этих новообразований, которые до кровоизлияния росли медленно.

2. Нарушения гемостаза. Внутри некоторых злокачественных опухолей уровень кровотока может быть неустойчивым, а эндотелий сосудов подвержен повреждению. Все это создает предпосылки для тромбоза. В частности, тромб может сформироваться в магистральной вене, дренирующей первичный опухолевый узел, например, почечно-клеточной карциномы (в этом случае он из почечной вены может попасть в нижнюю полую вену). Различная симптоматика наблюдается при мигрирующем тромбозе (политромбозе), когда множественные тромбы, возникающие в периферических венах, сочетаются с опухолевым процессом, например карциномой поджелудочной железы. У раковых больных, даже не подвергавшихся хирургическим операциям, но перенесших такой тромбоз, создаются условия для развития тромбоемболии (см. главу 3).

Продолжительная активация компонентов коагуляции продуктами злокачественного новообразования приводит к истощению этих компонентов и формированию хронической формы диссеминированного внутрисосудистого свертывания, синдрома, при котором возникает тенденция к спонтанным кровотечениям. Такая ситуация может возникать при лейкомиях с тромбоцитопенией, которая обусловлена нарушением дифференцировки мегакариоцитов костного мозга.

Кроме того, характерен эрозивно-деструктивный рост многих злокачественных новообразований в трубчатых и полых органах. Например, мелена (кровь в кале) и гематурия являются одними из характерных и важнейших симптомов злокачественных опухолей кишечника и мочевого тракта соответственно.

3. Метастазы. Большинство злокачественных опухолей склонно к метастазированию (табл. 7.4). Метастазирование может начаться уже тогда, когда первичный опухолевый узел достигает диаметра около 1 см и массы примерно в 10^9 клеток. Исключение составляют злокачественные глиомы (головного мозга) и базально-клеточная карцинома кожи, несмотря на их склонность к инвазии. Чем большей агрессивности, более высокого темпа роста и большей массы достигает первичный узел, тем вероятнее развитие метастазирования. Однако следует помнить об исключениях. Например, небольшие, высокодифференцированные, медленно растущие злокачественные опухоли иногда метастазируют во многие органы (с множественными вторичными узлами), в то же время более активно растущие крупные опухоли нередко остаются в пределах первичного узла в течение нескольких лет.

Т а б л и ц а 7.4. Вероятность метастазирования (%) во внутренние органы при различных видах злокачественных опухолей

Вид и локализация первичного опухолевого узла	Процент метастазирования			
	кости	легкие	печень	головной мозг
Рак бронха (легкого)	40	30	40	22
Колоректальный рак	7	35	70	Менее 5
Рак молочной железы	70	30	50	20
Меланома кожи	35	70	70	40
Рак почки	40	60	37	8

Приблизительно 30 % впервые выявленных злокачественных новообразований сопровождается развитием метастазов, которые являются результатом либо эмболии опухолевыми клетками по лимфатическому или кровяному руслу, либо обсеменения серозных полостей непосредственно из первичного узла. Наличие метастазов сильно ограничивает лечебный эффект и нередко в большей мере способствует наступлению смерти, чем первичная опухоль.

При карциномах метастазирование начинается обычно с появления метастазов в регионарных лимфатических узлах (рис. 7.25), затем продолжается в виде отдаленных лимфогенных метастазов и, наконец, гематогенных метастазов в печени, легких (рис. 7.26, 7.27), костном мозге, головном мозге и т.д. (см. табл. 7.4).

Кроме молекулярных стимулов и механизмов (см. раздел 7.6), анатомическая локализация метастазов при карциномах и саркомах зависит от строения дренажной сети для лимфы и крови. Карциномы органов, богатых лимфатическими сосудами (молочная железа, кишечник и др.), метастазируют в первую очередь лимфогенно, а органов, бедных такими сосудами (печень, почки), сразу же гематогенно. Рак легкого, имеющего развитую лимфатическую сеть, распространяется вначале по лимфатическим, затем по кровеносным путям.

Саркомы возникают, как правило, в органах, бедных лимфатическими сосудами (кости, мышцы и др.), и потому метастазируют сразу гематогенно, однако при локализации в матке, имеющей обширную лимфатическую сеть, могут вначале распространяться лимфогенно. Метастазы редко встречаются в селезенке (не при лимфомах и лейкомиях), скелетной мускулатуре, а также миокарде.

4. Системные нематастатические воздействия. Ряд уже упоминавшихся осложнений, возникающих при злокачественном росте, имеют вполне предсказуемые последствия системного характера: железодефицитную анемию, анорексию (отсутствие ин-

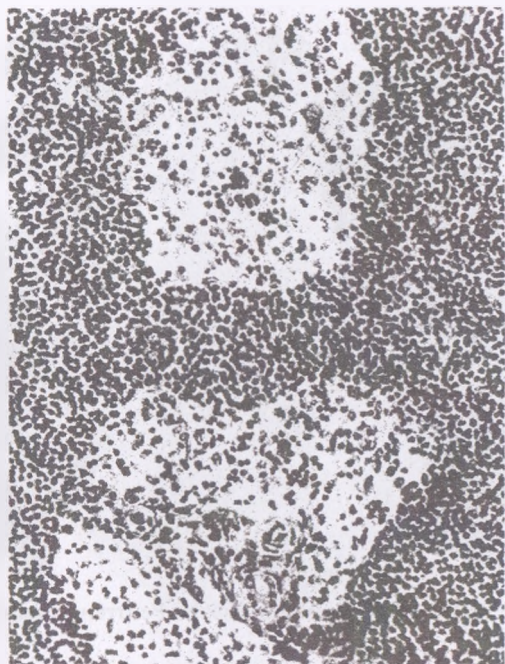


Рис. 7.25. Метастаз солидного рака молочной железы в лимфатическом узле.

петита), приводящую к потере массы тела и витаминной недостаточности, а также общую малоподвижность, способствующую потере кальция костями. Однако в практике встречается ряд системных воздействий и их последствий, непосредственно не связанных с указанными осложнениями. К ним относятся раковая кахексия и паранеопластические синдромы (гиперкальциемия, эндокринопатии и др.).

Раковая кахексия (атрофия, см. главу 6) представляет собой потерю массы тела, возникающую при утрате жира из жировых депо и при катаболизме (ферментном расщеплении) мышечных белков. Полагают, что основным медиатором кахексии является фактор некроза опухоли (ФНО) α . Известно, что он вырабатывается не только макрофагами, но и раковыми клетками в определенной стадии прогрессии. Совместно с ним медиаторное действие оказывают цитокины ИЛ-1 и γ -интерферон.

При кахексии отмечается резкое похудание больных. Их кожа становится сухой и дряблой. Жировые депо, т.е. места естественных отложений расходного (лабильного или обмен-

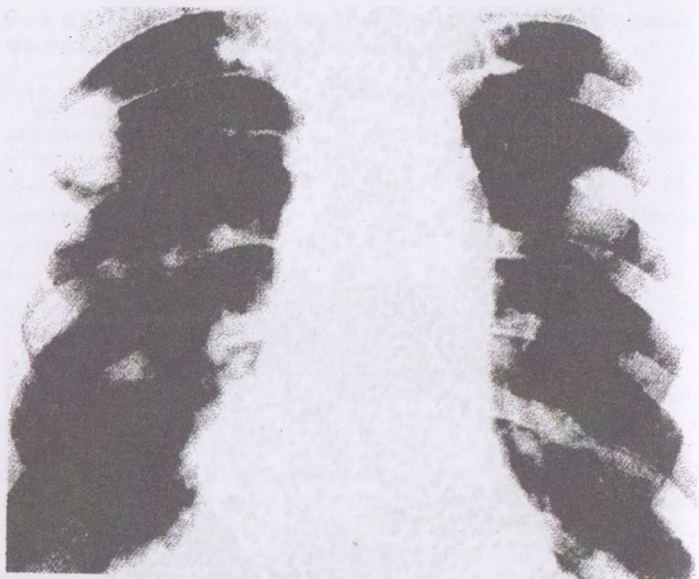


Рис. 7.26. Метастазы рака почки в легких. Рентгенограмма.

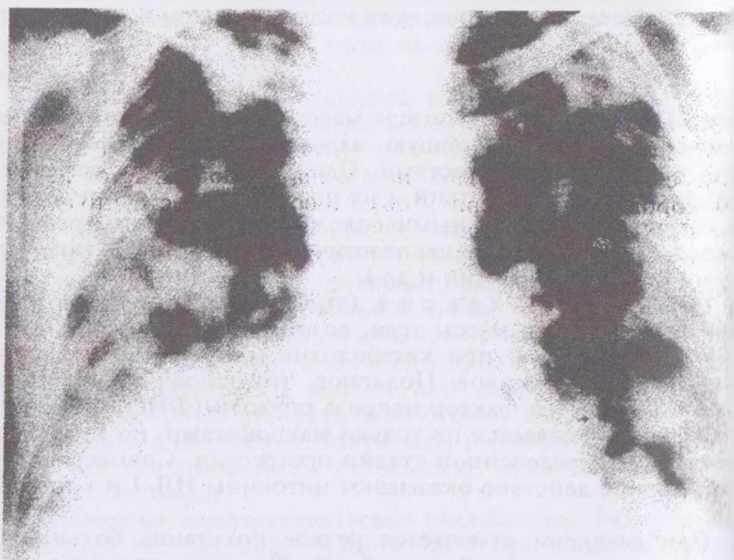


Рис. 7.27. Метастазы рака молочной железы в легких. Рентгенограмма.



Рис. 7.28. Сердце больного, умершего от кахексии.

ного) жира под кожей, за брюшиной, под эпикардом и в костном мозге, практически отсутствуют. Мышцы атрофичны. Внутренние органы, в частности сердце, заметно уменьшены в размере и массе. Уменьшение сердца сопровождается извитостью коронарных артерий, сохраняющих естественную длину (рис. 7.28). Отмечают расстройства пигментного обмена: слабо выраженный меланоз (окраска меланином) кожи, приобретающей сероватый оттенок, буроватую окраску липохромом остатков жира в жировых депо и бурый цвет атрофированной сердечной мышцы (бурая атрофия миокарда), а также печени (бурая атрофия печени) вследствие пигментации липофусцином (см. главу 2). Липофусцин выявляют при электронной микроскопии или с помощью окрасок на жир замороженных гистологических срезов.

Примерно у 10 % онкологических больных возникают паранеопластические синдромы, которые могут появиться раньше других признаков оккультной (латентной, скрытой) опухоли; они могут создать самостоятельный комплекс осложнений, подчас смертельный, и имитировать метастатические поражения.

Наиболее частым из этих синдромов является *кальциемия*. Полагают, что симптоматическое повышение концентрации кальция в крови гораздо чаще связано с каким-либо злокачественным новообразованием, чем с гиперпаратиреозидизмом (избыточной секрецией паратгормона околосоциальных желез, одного из регуляторов обмена кальция и фосфора). Два системных процесса служат признаками гиперкальциемии при злокачественном росте: остеолит, вызванный метастатическим, реже первичным поражением кости, например при миеломе, и выработка какой-либо не костной опухолью гуморальных субстанций, приводящих к поступлению кальция в кровь. Белок РТНRP, связанный с паратгормоном и напоминающий гормон по строению аминотерминала, выполняет несколько функций совместно с паратгормоном и действует через его рецепторы. Однако в отличие от гормона этот белок продуцируется в незначительных количествах многими нормальными клетками: кератиноцитами эпидермиса, миоцитами, остеоцитами, клетками яичников. Его роль в здоровом организме неясна, однако при различных злокачественных опухолях, например при плоскоклеточном раке бронха, продукция указанного белка возрастает и обуславливает гиперкальциемию. Наряду с этим белком, в развитии гиперкальциемии участвуют и такие факторы, как ИЛ-1, ТФР α , ФНО α и дигидроксид-витамин D.

К числу паранеопластических синдромов относят также *эндокринопатии*. Чаще всего встречается синдром Кушинга с артериальной гипертензией и остеопорозом (разрежение костной ткани). Однако развитие этого синдрома в данном случае связано не с гиперфункцией коры надпочечников (см. главу 23), а с функционированием опухолевых клеток, в частности мелкоклеточной карциномы бронха. Наблюдается избыточная продукция АКТГ (адренокортикотропного гормона) и АКТГ-подобных пептидов. Предшественником АКТГ является крупная молекула, известная как проопиомеланокортин (ПОМК). У больных раком бронха, у которых развивается синдром Кушинга (H.W.Cushing), уровни концентрации ПОМК и АКТГ в сыворотке крови повышены. В то же время у больных с повышенным уровнем АКТГ, имеющим иное, гипофизарное, происхождение, не встречается повышение концентрации ПОМК.

Опухоли, развивающиеся в органах эндокринной системы, также могут быть гормонально активными. Причем эта активность чаще свойственна доброкачественным новообразованиям, клетки которых имеют высокую степень дифференцировки и сохраняют полнопрофильную функцию. Например, в доброкачественной β -клеточной аденоме островков поджелудочной железы диаметром до 1 см может синтезироваться количество инсулина, достаточное для развития тяжелой гипогликемии.

7.4. Факторы риска опухолевого роста

Старение. Каждый человек либо с рождения, либо с детского или юношеского возраста является носителем опухоли. Речь идет прежде всего о вполне доброкачественных невусах, *родимых пятнах*, и других узелках в коже. По мере старения количество невусов может увеличиваться, иногда возникают базально-клеточные папилломы, *старческие бородавки* кожи. После 55 лет человек вступает в период, когда с каждым годом прогрессивно возрастает вероятность появления злокачественного новообразования. Больше всего случаев смерти от злокачественных опухолей отмечают в возрастном интервале от 55 до 74 лет.

Влияние географических зон и факторов окружающей среды. Существуют значительные географические различия в показателях заболеваемости и смертности от злокачественных опухолей. Например, смертность от рака желудка в Японии в 7—8 раз выше, чем в США, а от рака легкого, наоборот, в 2 раза выше в США, чем в Японии. По сравнению с Исландией меланомы кожи встречаются и приводят к смерти в Новой Зеландии в 6 раз чаще. Большинство современных экспертов считают, что какой-либо специфической расовой предрасположенности к тем или иным опухолям не существует. В этом убеждают многолетние сравнительные исследования соответствующих показателей у коренных жителей и эмигрантов, представителей одной и той же расы.

Очень важная и часто проявляющаяся в канцерогенезе роль ультрафиолетовых лучей (солнечной радиации) будет обсуждена в этой главе, а влияние профессиональных факторов — в главе 9. При изучении факторов риска развития онкологических заболеваний много внимания уделяется стилю жизни людей: наличию вредных привычек, склонности к разным излияниям, традициям, особенностям в питании и поведении. Например, превышение массы тела на 25 % от средней конституциональной нормы считается важным фактором риска развития рака толстой кишки и гениталий. Постоянное курение сигарет с фильтром реально повышает частоту развития рака легкого (77 % мужчин, больных этой формой рака, — курильщики), а также рака гортани, глотки, пищевода, полости рта, поджелудочной железы и мочевого пузыря. Хронический алкоголизм — мощный фактор риска малигнизации в орофарингеальной зоне, гортани, пищеводе, а также в печени (часто на основе цирроза).

Известен более сильный опухолеродный эффект сочетанного воздействия курения и алкоголизма. Важным фактором риска развития рака шейки матки считается большое количество половых партнеров, особенно при раннем начале половой жизни. Возможно, в этом случае играют существенную роль

многочисленные и плохо изученные вирусные инфекции половых органов.

Наследственность. Исследования показывают, что смертность от рака легкого среди некурящих ближайших родственников лиц, умерших именно от этого заболевания, в 4 раза выше, чем у некурящих родственников людей, погибших от других болезней. Все наследуемые формы злокачественных новообразований можно разделить на 3 группы: наследственные синдромы злокачественной опухоли; семейные формы неоплазии; аутосомные рецессивные синдромы нарушений репарации ДНК. Кратко остановимся на каждой группе.

Группа наследственных опухолевых синдромов. Включает в себя известные новообразования, при которых наследование единственного мутантного гена во много раз повышает риск их развития. Такая предрасположенность относится к аутосомно-доминантному типу наследования. Самый частый пример — ретинобластома (злокачественная нейроэпителиома сетчатки) у детей. Вероятность появления этой опухоли, часто двусторонней, у носителей указанного гена в 10 000 раз выше, чем у обычных детей. Подмечено, что у таких носителей есть склонность к формированию второй опухоли, в частности остеосаркомы. Другим примером является наследственный аденоматозный полипоз толстой кишки, развивающийся вскоре после рождения. Если дети с этим заболеванием выживают, взрослеют и доживают до 50 лет, то в 100 % наблюдений у них возникает рак толстой кишки. Есть несколько признаков, характеризующих указанную группу синдромов.

При каждом из синдромов опухолевый процесс затрагивает определенную органную и тканевую локализацию. Так, 2-й тип синдрома множественной эндокринной неоплазии касается щитовидной железы, околощитовидных желез и надпочечников. При нем нет предрасположенности к другим опухолям. Внутри этой группы опухоли часто имеют характерный фенотип. Например, в пораженной ткани может быть большое количество доброкачественных узлов (полипоз толстой кишки) или при нейрофиброматозе 1-го типа (см. главу 8) могут появиться множественные пигментные пятна на коже (цвета кофе с молоком), а также узелки Лиша (A.Lisch), представляющие собой пигментированные гамартомы в радужной оболочке глаза. Как и при других аутосомно-доминантных заболеваниях, отмечается неполная пенетрантность (частота или вероятность проявления гена) и различная экспрессивность (степень развития признака).

Семейные формы неоплазии. В сущности все распространенные типы злокачественных опухолей, которые встречаются спорадически, наблюдаются также и как семейные формы. Это карциномы кишки, молочной железы, яичников и опухоли головного мозга. Общими признаками семейной

неоплазии являются возникновение в раннем возрасте, появление минимум у двух, а то и большего числа ближайших родственников, частое формирование двусторонних или множественных поражений. Семейным формам не свойственен ни характерный фенотип, ни специфическая динамика. Например, в отличие от малигнизации при наследственном аденоматозном полипозе толстой кишки семейная форма рака этого органа не развивается из предшествующего железистого полипа.

Аутосомные рецессивные синдромы нарушенной репарации ДНК (аутосомные — то же, что хромосомные, кроме половых хромосом, а рецессивные — проявляющиеся в фенотипе). Речь идет о нестабильности структуры ДНК или хромосом. В группу этих синдромов входят пигментная ксеродерма (пигментация, гиперкератоз, отек и другие изменения кожи при солнечном облучении), анемия Фанкони, характеризующаяся гипоплазией костного мозга, низким содержанием клеток крови, многими аномалиями.

В целом от 5 до 10 % злокачественных опухолей человека связаны с наследственной предрасположенностью. Следует употреблять термин именно наследственной, а не генетической, поскольку последнее понятие относится к генетическому аппарату, управляющему не только передачей наследственных признаков, но и выполняющему более широкие функции.

Роль хронических пролиферативных изменений. Основой малигнизации служат и метаболические, и дисгормональные, и хронические воспалительные процессы. Бронхогенному раку нередко предшествуют очаговая гиперплазия, метаплазия и дисплазия эпителия бронхов, возникающие у курильщиков под действием канцерогенных продуктов на метаболизм эпителиоцитов. Гиперплазия, дисплазия, а также нарушения дифференцировки в выстилке влагалищной порции шейки матки, имеющие дисгормональную природу, тоже могут быть связаны с развитием рака. Хроническая язва желудка, цирроз печени и другие воспалительно-деструктивные процессы затяжного характера во многих случаях таят в себе ту же опасность.

Все эти процессы относят к группе факультативных предраковых изменений и часто обозначают понятием «*предрак*». Условно к понятию факультативного предрака можно отнести и некоторые доброкачественные эпителиомы. Например, растущая ворсинчатая аденома толстой кишки способна к озлокачествлению у 50 % больных, а переходно-клеточная папиллома мочевого пузыря — у 60 %.

При хронических пролиферативных процессах метаболической, дисгормональной или воспалительной природы разные внутритканевые причины посредством различных механизмов оказывают воздействие на генетический контроль над пролиферацией и дифференцировкой клеток.

7.5. Молекулярные основы канцерогенеза

При всем разнообразии макро- и микроскопических признаков, а также ультраструктурных, биохимических, иммунологических и генетических параметров, характеризующих новообразование, последние развиваются по определенным законам. Иными словами, у самых разных типов опухолей есть много общего на различных этапах возникновения и роста.

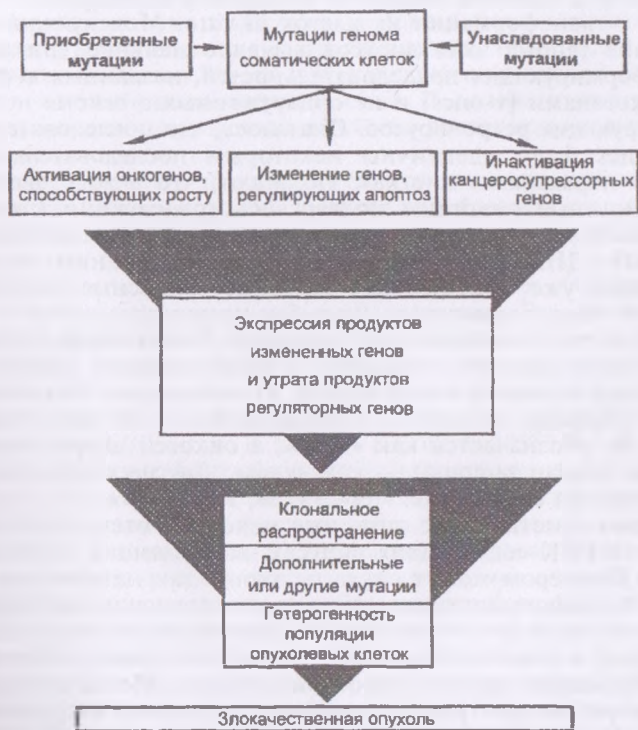
В основе канцерогенеза лежат нелетальные повреждения генетического аппарата (генома) клеток типа мутаций: генные, при которых изменяется количество или последовательность мононуклеотидов в пределах одного гена, или геномные, при которых изменяется число хромосом или их наборов. Во многих случаях мутации генов или генома могут быть обнаружены на тологоаномом. Повреждения генома в соматических клетках могут быть приобретенными вследствие воздействия факторов окружающей среды (химических веществ, радиации, вирусов). В клетках зародышей они могут иметь наследственный характер. Генетическая концепция канцерогенеза подразумевает, что популяция опухолевых клеток — это результат размножения, идущего от одной клетки-родоначальницы клона, претерпевшей опухолевую трансформацию. В этом состоит смысл представления о моноклональном развитии опухолей.

Установлено, что основными мишенями генетического воздействия при опухолевой трансформации являются два класса нормальных регуляторных генов: протоонкогены-промоторы (активаторы) роста клеток и канцеросупрессорные гены (антионкогены), тормозящие рост. Мутантные аллели (измененные состояния) протоонкогенов расцениваются как доминантные (преобладающие и препятствующие появлению других состояний), поскольку они трансформируют клетки, несмотря на наличие их нормальных копий. В противоположность этому оба нормальные аллели канцеросупрессорных генов должны быть повреждены для того, чтобы осуществилась трансформация. Поэтому такое семейство генов относят к рецессивным онкогенам (проявляющимся в гомозиготном состоянии, т.е. при наличии двух своих идентичных аллелей).

К третьему классу генов, тоже имеющих важное значение в канцерогенезе, относят гены, контролирующие программированную гибель клеток — апоптоз. Функция одних из этих генов узкоспецифична и подчинена только указанной цели, но некоторые гены этой группы функционируют и как протоонкогены и как антионкогены.

В настоящее время канцерогенез представляется в виде стадийного, многоступенчатого процесса как на генетическом уровне, так и на уровне приобретения какого-либо фенотипа. Последний у злокачественных опухолей включает в себя несколько свойств: избыточный рост, инвазию, способность к метастазированию.

Схема 7.1. Патогенез злокачественных новообразований



тастазированию. Эти свойства приобретаются в ходе прогрессирующего опухолю, т.е. различных изменений ее фенотипа, обычно в сторону увеличения злокачественности. Все эти изменения полностью определяются и направляются процессами, происходящими на генетическом уровне (схема 7.1).

В нижеследующих подразделах раздела 7.5 затронуты многочисленные генетические понятия и определения, известные из теории биологии. Практически все они отражены в главе 8, посвященной генетической патологии. Это можно использовать для соответствующих справок.

Учение об онкогенах. Принято думать, что гены, вызывающие злокачественные новообразования, происходят из протоонкогенов, которые активируют в нормальных клетках физиологическую пролиферацию и дифференцировку клеток. Путь к открытию протоонкогенов оказался непростым. Вначале их об-

наружили в качестве «попутчиков» в геноме быстро трансформирующих ретровирусов (РНК-содержащих вирусов), которые способны к быстрой индукции опухолей у подопытных животных и к трансформации их клеток *in vitro*. Молекулярное расчленение генома этих вирусов выявило наличие уникальных трансформирующих последовательностей, названных вирусными онкогенами (*v-oncs*) и не обнаруженных в геноме нетрансформирующих ретровирусов. Оказалось, что последовательности *v-oncs* были идентичны некоторым последовательностям ДНК в нормальных клетках. Полагают, что в ходе эволюции ретровирусные онкогены подверглись трансдукции (переносу или захвату) в вирусный геном путем случайной рекомбинации (обмена) с ДНК нормальных клеток, инфицированных вирусом. Поскольку уже существовало название «вирусные онкогены», понятие «протоонкогены» (как бы предшественники *v-oncs*) возникло по отношению к их аналогам. В настоящее время для обозначения каждого *v-onc* принят трехбуквенный символ, указывающий на онкоген того вируса, из которого он был изолирован. Например, онкоген, содержащийся в вирусе саркомы линии *fe*, обозначается как «*v-fes*», а онкоген вируса саркомы обезьян (*simian sarcoma*) — как «*v-sis*». Другие протоонкогены обозначаются еще проще: «*fes*» и «*sis*», т.е. без «*v*».

Важно отметить, что вирусные онкогены отсутствуют в нескольких РНК-содержащих вирусах, вызывающих новообразования. Примером может служить группа так называемых медленно трансформирующих вирусов, вызывающих лейкемию у грызунов после продолжительного латентного периода. Однако механизм, с помощью которого они осуществляют опухолевую трансформацию, связан с протоонкогенами. Молекулярное исследование клеток, трансформированных такими вирусами лейкемии, показало, что провирусная ДНК всегда определяется в качестве инсерции (вставки) около протоонкогена. Вследствие такой вставки возникают структурные изменения клеточного гена, превращающие его в клеточный онкоген (*c-onc*). А сильные ретровирусные активаторы, вставленные в ДНК поблизости от протоонкогенов, приводят к нерегулируемой экспрессии (реализации функции) клеточного гена. Такой вид активации протоонкогена называют инсерционным.

Хотя изучение трансформирующих ретровирусов подопытных животных вызвало появление учения об онкогенах, последнее не смогло объяснить происхождение опухолей человека, которые, за редким исключением, не вызываются ретровирусами. Возник естественный вопрос, содержат ли опухоли невирусной природы онкогенные последовательности ДНК? Ответ был получен в опытах с трансфекцией ДНК (воспроизведением вируса в клетке путем введения в ее геном изолированной вирусной ДНК). После введения *in vitro* ДНК, выделенной из нескольких разных опухолей человека, в мышинные фибробласты, в послед-

них развивалась злокачественная трансформация. Из чего был сделан вывод, что ДНК в спонтанно возникающих новообразованиях содержит онкогенные последовательности или онкогены. Многие из этих трансформирующих последовательностей оказались идентичны *ras*-протоонкогенам, предшественникам вирусных онкогенов *Ha-ras* и *Ki-ras* вируса мышиной саркомы. Другие же, например онкоген *c-erb B-2*, имеют совершенно иные формы последовательностей, не встречающиеся в ретровирусах.

Таким образом, протоонкогены могут становиться онкогенами при ретровирусной трансдукции (*v-oncs*) или при воздействиях, трансформирующих их *in situ* в клеточные онкогены (*c-oncs*).

Белковые продукты онкогенов. Онкогены кодируют белки, называемые онкопротеинами. Эти белки напоминают нормальные продукты протоонкогенов, но за тем исключением, что онкопротеины лишены важных регуляторных элементов, и их выработка в трансформированных клетках не зависит от факторов роста или других внешних сигнальных субстанций (по R.S.Cotran, K.Kumar, T.Collins, 1998). Чтобы лучше понять природу и функции онкобелков, следует вспомнить основные этапы физиологической клеточной пролиферации (см. главу 6): а) связывание фактора роста с его специфическим рецептором в плазмолемме; б) временная и ограниченная активация рецепторов фактора роста, которая в свою очередь активирует несколько сигнально-преобразующих белков во внутренней пластине плазмолеммы; в) передача преобразованного сигнала сквозь цитозоль через систему вторичных мессенджеров (см. главы 2 и 8); г) активация внутриядерных регуляторных факторов, вызывающих транскрипцию ДНК и деление клетки. Имея в виду эти этапы, можно установить виды онкогенов и онкобелков в качестве измененных версий их нормальных копий, а также сгруппировать их с учетом той роли, которую они играют в каскаде сигнальной трансдукции (табл. 7.5).

1. Факторы роста. Известно много полипептидных факторов роста, стимулирующих пролиферацию нормальных клеток (см. главу 6). Полагают, что ряд факторов принимает участие и в канцерогенезе. Мутации генов, кодирующих эти факторы, могут превращать их в онкогенные факторы. Например, протоонкоген *c-sis*, кодирующий β -цепь тромбоцитарного фактора роста (ТцФР) был открыт в виде вирусного онкогена, содержащегося в *v-sis*. Позже ТцФР был обнаружен в некоторых новообразованиях человека, в основном в астроцитомах и остеосаркомах. Выяснилось, что в этих новообразованиях имеются также рецепторы ТцФР, благодаря чему возможна аутокринная стимуляция клетки. Аутокринная стимуляция рассматривается как важное звено патогенеза ряда опухолей, в большинстве которых ген фактора роста остается неизменным, т.е. без мута-

Т а б л и ц а 7.5. Характеристика протоонкогенов

Категория кодируемых продуктов	Протоонкогены	Механизмы проявления	Виды опухолей человека
Факторы роста			
Тромбоцитарный фактор роста- β -цепь	sis	Сверхэкспрессия	Астроцитомы, остеосаркома
Факторы роста фибробластов	hst-1, int-2	Сверхэкспрессия	Рак желудка, мочевого пузыря, молочной железы Меланома
Рецепторы факторов роста			
Семейство рецептора эпидермального фактора роста	erb B1	Сверхэкспрессия	Плоскоклеточный рак легкого Рак молочной железы, яичника, легкого, желудка Рак молочной железы
	erb B2	Амплификация	
	erb B3	Сверхэкспрессия	
Рецептор колоние-стимулирующего фактора (КСФ)-1	fms	Точковые мутации	Лейкемия
Белки, участвующие в сигнальной трансдукции			
Связывающиеся с ГТФ	ras	Точковые мутации	Рак легкого, кишки, поджелудочной железы, различные лейкемии
Нерецепторная тирозинкиназа	abl	Транслокация	Хроническая миелоидная лейкемия, острая лимфобластная лейкемия
Ядерные регуляторные белки			
Активаторы транскрипции	myc	Транслокация	Лимфома Беркитта Нейробластома, мелкоклеточный рак легкого Мелкоклеточный рак легкого
	N-myc	Амплификация	
	L-myc	Амплификация	

ции. Чаще всего экспрессию и даже сверхэкспрессию генов фактора роста вызывают продукты других онкогенов, таких как *ras* (располагающийся вдоль пути сигнальной трансдукции). Указанные продукты побуждают клетки вырабатывать большие количества факторов роста, например трансформирующий фактор роста α (ТФР α). ТФР α связан с эпидермальным фактором роста (ЭФР) и вызывает пролиферацию путем связывания с рецептором ЭФР.

Кроме *c-sis*, в некоторых карциномах пищеварительного тракта и молочной железы активируется группа связанных с ним онкогенов, кодирующих белки, гомологичные (сходные) с факторами роста фибробластов (ФРФ), например *hst-1*, *int-2*.

Наконец, мелкоклеточный рак легкого продуцирует бомбезино-подобные пептиды, стимулирующие пролиферацию раковых клеток.

Несмотря на то что факторы роста вызывают аутокринную стимуляцию трансформированных клеток, нужно отметить, что избыточная продукция этих факторов сама по себе недостаточна для опухолевой трансформации. Чрезмерная пролиферация клеток во всех случаях только способствует приобретению ими злокачественного фенотипа путем повышения степени риска или спонтанных (самопроизвольных) или индуцированных (тем-либо вызванных) мутаций в клеточной популяции.

2. Рецепторы факторов роста. Это — следующее звено сигнальной трансдукции. Известно несколько онкогенов, кодирующих рецепторы факторов роста. Причем в опухолях обнаружены и структурные изменения, и патологическая сверхэкспрессия этих факторов. Для того чтобы понять, как мутации могут изменить функцию рецепторов факторов роста, надо помнить, что несколько таких рецепторов являются трансмембранными протеинами со следующими доменами: наружным лигандосвязующим и цитоплазматическим тирозинкиназным.

При нормальном состоянии рецепторов активность киназы временно активируется путем связывания специфических для каждого рецептора факторов роста. Затем быстро наступает тирозиновое фосфорилирование нескольких субстратов, составляющих звенья митотического каскада. При онкогенных версиях рецепторов их структура и функция обусловлены стойкой активацией тирозинкиназы в цитоплазматическом домене, но без связывания с фактором роста. Следовательно, мутантные рецепторы передают в клетку непрерывные митогенные сигналы.

Мутации, поражающие рецепторы факторов роста, приобретают одну из двух форм: укорочение рецептора или точковую мутацию. Показано, что v-erb B, трансформирующий онкоген вируса птичьего эритробластоза, кодирует мутантный рецептор ЭФР таким образом, что при этом утрачивается большинство наружных ЭФР-связующих доменов. Такое укорочение приводит к существенной активации внутриклеточной тирозинкиназы. Сходное укорочение рецептора обнаружено в некоторых лейкоцитах человека. Точковые мутации (изменение одной пары оснований), активирующие c-fms, а также ген, кодирующий рецептор цитокина, колониестимулирующего фактора (КСФ)-1 (фактора, обеспечивающего формирование колоний или пролифератов клеток в культуре), выявлены в опухолевых клетках при миелоидной лейкемии. Гораздо чаще, чем мутации, нарушающие регуляторную функцию протоонкогенов, встречается сверхэкспрессия нормальных форм рецепторов факторов роста. Обычно вовлечены три члена семейства рецепторов ЭФР. Примерно в 80 % плоскоклеточных карцином легкого, реже в раковой опухоли мочевого пузыря, пищеварительного тракта, а

также в астроцитах находится в сверхэкспрессированном состоянии нормальная форма *c-erb B1*, ген рецептора ЭФР. В некоторых случаях повышенная экспрессия рецептора связана с амплификацией (сверхудвоением) гена. Но в большинстве других случаев молекулярные условия для повышенной экспрессии рецептора неизвестны. В противоположность этому, ген *c-erb B2* (иначе называемый *c-neu*), второй член семейства рецепторов ЭФР, амплифицируется в большом проценте наблюдений аденокарциномы молочной железы, яичников, легких, желудка и слюнных желез. Лиганд для *c-erb B2* недавно идентифицирован, и транскрипты (единицы транскрипции, кодирующие синтез рРНК) этого нового фактора роста выявлены в тех же тканях, в которых экспрессирован рецептор.

Третий член семейства рецепторов ЭФР — *c-erb B3*, тоже изолированный недавно, находится в сверхэкспрессированном состоянии в карциномах молочной железы. Было высказано предположение, что опухоли со сверхэкспрессией рецептора факторов роста, например *c-erb B2*, могут иметь особую чувствительность к небольшим его количествам, стимулирующим рост, и, следовательно, могут быть более агрессивны. Такая гипотеза подтверждается тем, что высокие уровни белка *c-erb B2* в клетках карциномы молочной железы свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе.

3. Белки, трансдуцирующие (переносящие) сигналы (см. табл. 7.5). Известно несколько онкобелков, имитирующих функцию нормальных цитоплазматических белков, переносящих сигналы. Молекулы большинства из них локализованы во внутренней пластине плазмолеммы, где они получают сигналы из среды, окружающей клетку, например при активации рецепторов факторов роста, и передают их клеточному ядру. С биохимической точки зрения эти белки гетерогенны, однако их группируют в две категории: гуанозинтрифосфатсвязывающие белки (ГТФ-белки), например *c-ras*, и тирозинкиназы, не связанные с рецепторами, например *c-abl*.

Белки ГТФ включают семейство белков *ras* и хорошо изученные белки *G*. Примерно 30 % всех опухолей человека содержат мутантные варианты белков *ras*. Причем для карцином толстой кишки, поджелудочной железы и щитовидной железы этот показатель еще выше. Мутация гена *ras* — единственное и наиболее часто встречающееся отклонение доминантных онкогенов в опухоли человека. Известно, что *ras* играет важную роль в стимуляции митоза (митогенезе), вызванной факторами роста. Например, блокада функции *ras* микроинъекцией специфических антител прерывает пролиферативный ответ ЭФР, ТЦФР и КСФ-1.

Нормальные белки *ras* мигрируют между активированной формой, передающей сигнал, и неактивным, статическим состоянием. В неактивном состоянии белки *ras* связывают гуано-

индифосфат (ГДФ). Когда клетки простимулированы факторами роста или другими рецепторно-лигандными взаимодействиями, gas активируется при замене ГДФ на ГТФ. Активированный gas поочередно возбуждает действующие регуляторы пролиферации, такие как митогенактивированные протеинкиназы (МАПК) и протеинкиназа С. В нормальных клетках активная, передающая сигнал стадия белка gas скоротечна, поскольку его гуанинтрифосфатаза (ГТФаза) гидролизует ГТФ в ГДФ, возвращая посредством этого gas в статическое состояние. Такой цикл протеина gas зависит от двух реакций: обмена нуклеотидами — ГДФ на ГТФ-активирующий белок gas, и гидролиза ГТФ, превращающего активный ГДФ-связанный gas в неактивную ГДФ-связанную форму. Обе реакции управляются ферментами. Освобождение связанного ГДФ из неактивного gas катализируется (ускоряется) семейством гуаниносвобождающих факторов (ГОФ).

В противоположность гену gas, сигнально-переносящая функция G-белков представляется теперь более отчетливой. Только один протеин G-белок, контролирующий активность аденилциклазы (G- α -S), расценивается как онкопротеин. Мутантный G- α -S обнаружен в клеточных сублиниях опухолей гипофиза, надпочечников и щитовидной железы.

Молекулы тирозинкиназ, не связанных с рецепторами, как и гуанинтрифосфатсвязывающих белков, располагаются во внутренней пластине плазмолеммы и нужны для фосфорилирования внутриклеточных мишеней в ответ на действие наружных стимулов роста. Подобно протоонкогенам, кодирующим рецепторы факторов роста, мутации тирозинкиназ, не связанных с рецепторами, повышающими киназную активность, превращают их в онкогены. Мутантные формы таких тирозинкиназ, которые приобрели трансформирующий потенциал, обычно обнаруживаются в виде v-oncs ретровирусов животных: v-abl, v-src, v-fyn, v-fes и др. Однако, кроме c-abl, они редко активируются в опухолях человека. Протоонкоген abl обладает тирозинкиназной активностью, которая угнетается противодействием регуляторных доменов. Однако эта активность проявляется при хронической миелоидной лейкемии и некоторых острых лимфобластных лейкемиях, когда ген c-abl подвергается транслокации со своего обычного места в хромосоме 9 на хромосому 22. Здесь он сливается с частью гена bcr (break-point cluster region, или ложного точкового кластера, т.е. скопления генов и их частей), а гибридный ген (химера) обладает мощной активностью тирозинкиназы. И хотя конкретные субстраты, которые фосфорилирует химера abl-bcr, неизвестны, полагают, что они регулируют пролиферацию клеток.

4. Ядерные регуляторные белки (см. табл. 7.5). Все системы и пути сигнальной трансдукции замыкаются в ядре клетки и взаимодействуют на отвечающие гены, которые организуют про-

движение клетки через митотический цикл (см. главу 6). Репликация ДНК и деление клетки регулируются семейством генов, продукты которых локализуются в ядре, где они контролируют транскрипцию генов, связанных с ростом. Поэтому не удивительно, что гены, которые влияют на мутации, кодирующие факторы ядерной транскрипции, ассоциируются со злокачественной трансформацией. Известна внутриядерная локализация множества онкобелков, производных онкогенов *myb*, *jun* и *fos*.

Ген *myc* чаще всего участвует в опухолевом процессе у человека и поэтому целесообразно рассмотреть его функции. Протоонкоген *c-myc* экспрессируется фактически во всех эукариотных (имеющих ядра) клетках и относится к генам, отвечающим за ранние этапы роста. Он быстро подвергается индукции (включению транскрипции), когда покоящаяся клетка получает сигнал к делению (см. главу 6). Вслед за проходящим повышением содержания мРНК гена *c-myc* экспрессия снижается до базового уровня. Значение *c-myc* в пролиферации клеток обусловлено еще и тем, что торможение его экспрессии в эксперименте с помощью олигонуклеотидов предотвращает вступление клеток в S-фазу.

Молекулярные основы участия *c-myc* в репликации клеток полностью не ясны, но некоторые общие принципы определены (глава 8). Вслед за трансляцией белок *c-myc* быстро переносится в ядро. До или после этого он формирует гетеродимер с другим протеином, названным «*max*». Затем комплекс *c-myc/max* связывается со специфическими последовательностями ДНК предположительно поблизости от генов, необходимых для пролиферации клеток. Находясь в этой важной локализации, *myc* активирует транскрипцию соседних генов, связанных с пролиферацией. Подлинность генов, способствующих делению и являющихся мишенями активации с помощью *myc*, еще должна быть установлена, но несколько кандидатов, включая ген *c-sis*, кодирующий β -цепь ТцФР, уже установлены. В противоположность регулируемой экспрессии гена *c-myc* в ходе нормальной пролиферации клеток онкогенным версиям свойственна стойкая экспрессия, а в некоторых случаях даже сверхэкспрессия белка *myc*. Все это может приводить к непрерывной транскрипции решающих генов-мишеней и к опухолевой трансформации. Нарушение регуляции экспрессии гена *c-myc* встречается при лимфоме Беркитта (D. Burkitt), В-клеточных опухолях, тогда как усиление N-*myc* и L-*myc* — в нейробластомах и мелкоклеточном раке легкого.

Ак т и в а ц и я о н к о г е н о в. Механизмы трансформации протоонкогенов в онкогены включают две большие группы процессов: изменения структуры гена, приводящие к синтезу ненормального генного продукта (онкобелка), имеющего функцию, отличающуюся от нормы, а также изменения в регуляции

экспрессии гена, приводящие к усиленной и несоответствующей продукции нормального по строению белка, стимулирующего пролиферацию.

Точковые мутации. Наилучший пример активации, вызванной точковыми мутациями, представляет собой онкоген *ras*. Известно несколько мутаций, эффективно снижающих активность ГТФазы белков *ras*.

Мутации гена *ras* обнаружены во многих новообразованиях человека. Их частота варьирует в разных типах опухолей, однако в ряде случаев очень высока. Например, точковые мутации *ras* обнаружены в 90 % случаев при аденокарциномах поджелудочной железы, примерно в 50 % — при раке толстой кишки, эндометрия и щитовидной железы, в 30 % случаев при аденокарциномах легкого и миелоидной лейкемии. Причем мутации этого гена редки или даже отсутствуют в других распространенных формах рака, таких как карцинома шейки матки или молочной железы. Таким образом, отсутствие в ткани мутаций *ras* не всегда свидетельствует об отсутствии канцерогенеза. При острой миелоидной лейкемии были найдены активирующие точковые мутации и в другом гене — *c-fms*.

Транслокации хромосом. Перераспределение генетического материала при хромосомной транслокации (см. главы 1 и 8) обычно приводит к сверхэкспрессии протоонкогенов, но в некоторых случаях ген может также подвергаться и структурным изменениям. Сверхэкспрессия протоонкогена, вызванная транслокацией, лучше всего иллюстрируется на примере лимфомы Беркитта. При всех вариантах этой опухоли встречается какля-либо одна из трех транслокаций, характерных для этой лимфомы и вовлекающих как часть хромосомы 8q24, в которой содержится ген *c-myc*, так и хромосомы, несущие гены иммуноглобулинов. В нормальных локусах этих хромосом экспрессия гена *myc* строго контролируется и реализуется лишь в определенных стадиях клеточного цикла. При лимфомах Беркитта наиболее частая форма транслокации представлена перемещением сегмента хромосомы 8, содержащего *c-myc*, на 32-ю полосу плеча q хромосомы 14.

Молекулярные механизмы активации *c-myc*, связанной с транслокацией, различны, как различны и точки разрыва внутри гена. В некоторых случаях транслокация вызывает стимуляцию гена *c-myc* с помощью прилежащего иммуноглобулин-несущего гена. В других случаях она приводит к мутации регуляторных последовательностей гена *myc*. При всех ситуациях кодирующие последовательности этого гена остаются интактными, и поэтому он полностью экспрессируется. Постоянное обнаружение перемещенного гена *c-myc* в лимфомах Беркитта свидетельствует о важности его сверхэкспрессии в патогенезе этой опухоли. Это предположение нашло подтверждение благодаря обнаружению в В-клеточных лимфомах в опытах на транс-

генных мышцах-носителях гена *tus*, находившегося под контролем иммуноглобулинового усилителя.

Механизм, характерный для гена *tus*, встречается и при сверхэкспрессии гена *bcl-2*. Во всех фолликулярных В-клеточных лимфомах ген *bcl-2*, находящийся в позиции 18q21, перемещается в позицию 14q32.

Филадельфийская хромосома, характерная для хронической миелоидной лейкемии и встречающаяся при острых лимфобластных лейкемиях, тоже служит примером генетического повреждения, обусловленного транслокацией. При вышеперечисленных опухолевых процессах в ходе реципрокной транслокации между хромосомами 9 и 22 укороченная часть протоонкогена *c-abl* переносится с хромосомы 9 на зоны кластеров точечных разрывов (*bcr*, *breakpoint cluster region*) в хромосоме 22. Гибридный ген *c-abl-bcr* кодирует химерный (генетически сочетанный) белок, имеющий тирозинкиназную активность. Несмотря на то что транслокации при хронической миелоидной лейкемии и острых лимфобластных лейкемиях цитогенетически идентичны, они отличаются на молекулярном уровне. В первом случае химерный протеин имеет молекулярную массу 210 кДа (килодальтон), в то время как при более агрессивных острых лейкемиях путем слияния формируется несколько отличающийся белок *abl-bcr* с массой 180 кДа. У последнего белка активность тирозинкиназы гораздо выше, чем у первого. Последнее время патологоанатомы и цитогенетики открывают все больше и больше вариантов транслокаций.

Амплификация генов (увеличение числа, сверхдублирование генов). Активация протоонкогенов, связанная со сверхэкспрессией их продуктов, может быть результатом редупликации и многократной амплификации их последовательностей в ДНК. В результате такой амплификации в опухолевых клетках могут вырабатываться несколько сотен копий протоонкогенов. Амплифицированные гены можно обнаружить с помощью методики гибридизации с соответствующим образцом молекулы ДНК (см. главу 1). Кроме того, в некоторых случаях амплифицированные гены претерпевают такие цитогенетические изменения, которые можно обнаружить микроскопически. При этом находят обычно два взаимоисключающих варианта изменений: множественные, мелкие хромосомоподобные структуры, названные *сдвоенными мелкими частицами* и гомогенно окрашенные *районы*. Последние возникают при сборке новых хромосом из амплифицированных генов. Поскольку эти районы, содержащие указанные гены, не имеют нормального распределения полос, при бэндинге кариотипа (см. главы 1 и 8) они выглядят в виде однородных зон. Например 30—40 % наблюдений нейроblastом и карцином молочной железы сопровождаются амплификацией соответственно *N-tus* и *c-erb B2*, что служит показателем плохого прогноза. Точно такая же связь с прогнозом и амплифика-

цией L-мус и N-мус отмечена при мелкоклеточном раке легких.

Канцеросупрессорные гены (антионкогены, опухолевые гены-супрессоры). Несмотря на то что протоонкогены кодируют белки, способствующие пролиферации клеток, продукты генов-супрессоров ее тормозят. Однако следует иметь в виду, что физиологической функцией этих генов является регуляция пролиферации клеток, а не предупреждение формирования опухоли.

Канцеросупрессорные гены были обнаружены при изучении ретинобластомы (злокачественная нейроэпителиома сетчатки глаза), опухоли младенческого или детского периода, возникающей у одного ребенка на каждые 20 тыс. детей. Примерно 60 % ретинобластом носят спорадический (случайный), а около 40 % — наследственный характер. Полагают, что передача осуществляется по аутосомно-доминантному типу. При попытке объяснить, почему фенотипически идентичные опухоли имеют то спорадическую, то наследственную природу, была выдвинута гипотеза двух ударов. Кнудсон (A.G. Knudson) предположил, что в случае наследования от больного родителя передается одно генетическое изменение — «первый удар», которое имеется во всех соматических клетках ребенка. В то же время вторая мутация — «второй удар» — возникает в одной из многих клеток сетчатки, уже претерпевших первую мутацию. В случае спорадического возникновения обе мутации или оба «удара» происходят в единственной клетке сетчатки, потомки которой формируют опухоль. Гипотеза Кнудсона впоследствии обрела более конкретное выражение.

Мутации, вызывающие появление ретинобластомы, затрагивают ген Rb, находящийся в позиции 13q14. В некоторых случаях генетическое изменение настолько велико, что оно имеет характер делеции 13q14. Для возникновения ретинобластомы обе нормальные аллели в локусе гена Rb должны быть инактивированы — «два удара». В случае наследования дети рождаются с одной нормальной и одной дефектной копией Rb. Нормальную копию они теряют в ретинобластах при одной из форм соматической мутации (точковой мутации, межучочной делеции 13q14 или полной утрате нормальной хромосомы 13). В случаях спорадического возникновения в одном из ретинобластов при соматической мутации утрачиваются обе нормальные аллели в Rb. Конечный результат один: та клетка сетчатки, которая утратила обе нормальные копии гена Rb, дает начало ретинобластоме. У больных с наследственной передачей опухоли существует риск возникновения остеосаркомы, а также некоторых опухолей мягких тканей. Инактивация локуса Rb отмечена и при других новообразованиях: аденокарциноме молочной железы, мелкоклеточном раке легкого, раке мочевого пузыря. Таким образом, утрата генов Rb имеет широкое этиологическое значение в развитии опухолей.

Ребенок — носитель наследованной аллели мутантного гена Rb во всех соматических клетках является совершенно нормальным и не подвержен риску канцерогенеза. Поскольку он гетерозиготен по отношению к локусу Rb, гетерозиготность для гена Rb не сопровождается повреждением клетки (гетерозигота — особь с различными аллелями в каком-либо определенном локусе, а гомозигота — с одинаковыми аллелями в соответствующем локусе гомологичных хромосом). Малигнизация начинается тогда, когда клетка становится гомозиготной для мутантных аллелей или когда теряет гетерозиготность для нормального гена Rb. Ген Rb вызывает канцерогенез тогда, когда утрачены обе нормальные копии, поэтому его называют «раковый ген», т.е. не проявляющийся в гетерозиготе.

Сходным образом действует при канцерогенезе и ряд других генов (см. также главу 8). Так, один ген короткого плеча хромосомы 11 или более участвует в формировании нефробластомы Вильмса (M.Wilms), рабдомиосаркомы и гепатокарциномы. Среди более часто встречающихся опухолей утрата гетерозиготности в определенных локусах хромосом 13, 3, 5, 17 и 18 найдена в карциномах молочной железы (13), легкого (3) и кишки (3, 17, 18). Стойкая и неслучайная утрата гетерозиготности свидетельствует об определенной локализации некоторых канцеросупрессорных генов: p53, APC и NF-1, DCC, WT-1.

Ген p 5 3 картирован в позиции 17p13.1 и является единственной, наиболее частой мишенью для генетических повреждений при канцерогенезе у человека. Его гомозиготная утрата обнаружена в 70 % случаев рака толстой кишки, в 50 % карцином легкого и молочной железы. Мутации гена p53 не ограничиваются только эпителиальными опухолями и обнаружены также при лейкомиях, лимфомах, саркомах и нейрогенных опухолях. Несмотря на то что в большинстве случаев мутации p53 в соматических клетках являются приобретенными, описаны и наследственные формы его повреждения. Как и для гена Rb, наследование мутантного аллеля p53 при синдроме Ли-Фраумени (G.Li-Fraumeni) является предрасполагающим фактором к канцерогенезу. Однако в отличие от лиц, наследующих ген Rb, больные с синдромом Ли-Фраумени имеют высокую степень риска развития разнообразных злокачественных новообразований, включая рак молочной железы, саркомы, опухоли головного мозга.

Гены APC и NF-1 сходны с геном Rb, тоже участвуют в патогенезе наследственных неоплазий, однако механизм их действия иной (APC — аденоматозный полипоз кишки, NF-1 — нейрофиброматоз). Обнаружено, что мутации в локусах APC и NF-1 в клетках зародышевых линий связаны с возникновением вначале доброкачественных опухолей, а затем карцином. Наследуемая утрата одного аллеля гена APC приводит к развитию множественных полипов кишки во второй—третьей декаде

жизни (семейный полипоз и синдром Гарднера, E.J.Gardner). Часть полипов позднее малигнизируется.

Помимо упомянутых случаев малигнизации полипов (семейный полипоз толстой кишки), мутации гена APC найдены при обычных (ненаследственных) аденомах и карциномах этого органа. Причем только в 30 % наблюдений отмечена гомозиготная утрата гена APC. Поэтому инактивация аллелей, возможно, и не нужна для развития опухолей. Следует также добавить, что утрата гена APC встречается и при некоторых карциномах желудка и поджелудочной железы.

Ген NF-1 отличается сходным механизмом действия. Лица, наследующие его мутантный аллель, имеют множественные доброкачественные нейрофибромы, часть которых может прогрессировать до нейрофибросарком.

Ген DCC (deleted in colon carcinoma, т.е. ген, подвергшийся делеции при раке кишки) — это обозначение относится к гену, картированному в позиции 18q21. Подобно другим канцеросупрессорным генам этот ген был идентифицирован благодаря частой утрате гетерозиготности при раке кишечника. Невзирая на делеции (утраты последовательностей нуклеотидов ДНК) были обнаружены также при карциномах желудка.

Ген WT-1. Функция этого опухолевого гена-супрессора, расположенного в позиции 11p13, предрасполагает к развитию нефробластомы Вильмса. Как и ретинобластома, эта опухоль встречается и в наследственной, и в спорадической формах. Однако в отличие от ретинобластомы, кроме утраты WT-1, бывают делеции и других канцеросупрессорных генов, расположенных на участках хромосом 11p15 и 16q13.

Завершая раздел об опухолевых генах-супрессорах, нужно перечислить их важнейшие биохимические функции. Полагают, что эти гены кодируют различные продукты, способные тормозить пролиферацию. Ген DCC кодирует трансмембранный белок, напоминающий молекулы клеточной адгезии, участвующие в межклеточных или клеточно-матриксных взаимодействиях. Поэтому, весьма вероятно, что продукт этого гена участвует в передаче негативных сигналов для контактного торможения (по R.S.Cotran, V.Kumar, T.Collins, 1998). Другой возможной точкой приложения продуктов генов-супрессоров, в частности NF-1, является ослабление регуляции сигналов-дериватов факторов роста. Третье приложение предположительно связано с молекулами, регулирующими транскрипцию. В итоге все позитивные или негативные сигналы достигают ядра клетки, от которого и зависит деление клетки. Поэтому именно в ядре расположены продукты некоторых генов-супрессоров (Rb, WT-1, p53).

Недавно выдвинута гипотеза о регуляции клеточного цикла белком гена Rb (pRb). В основе этого механизма лежит способность онкобелков, например, продукта гена вируса папилломы

SV40, связываясь с нефосфорилированной формой pRb и нейтрализуя ее действие, что тормозит переход клетки из фазы G₀ или G₁ в митоз.

Известно, что p53, как и Rb, является ядерным фосфопротеидом, регулирующим репликацию ДНК, пролиферацию и гибель клетки. Полагают, что именно он может препятствовать распространению в ткани генетически поврежденных клеток. В норме биологический полупериод существования этого гена в клеточном цикле исчисляется минутами, а доказательства его участия в делении клетки отсутствуют. Но как только клетка подвергается воздействию мутагенных агентов (химикаты, облучение), p53 стабилизируется через свои посттрансляционные модификации и накапливается в ядре. Накопленный нормальный или дикий p53 (см. главу 8) связывается с ДНК и вызывает задержку клеточного цикла в фазе G₁. Эта задержка необходима, так как способствует репарации ДНК в зонах генетически поврежденных. Помимо этого, p53, минуя этот путь, может включать в мутантных клетках механизм апоптоза. Поэтому этот ген называют «молекулярным полицейским» или «стражником генома». При его утрате, которая встречается при многих опухолях, репликации поврежденной ДНК и мутации становятся в геноме фиксированными. Несмотря на то что какая-либо единственная мутация еще не трансформирует клетку, утрата p53 предрасполагает клетку к нескольким мутациям и в конце концов к малигнизации. Открыта еще одна функция p53 не как гена-супрессора, а как онкогена. Дело в том, что некоторые его мутантные формы, подобно другим онкогенам, трансформируют клетки *in vitro*. Оказалось, что эти мутантные формы не только теряют свою нормальную функцию, но и способны к связыванию и инактивации нормального протеина p53. При этом клетка с одним мутантным и одним нормальным аллелем ведет себя так, словно функция p53 отсутствует вообще. Мутации такого типа называются доминантно-негативными, поскольку мутантная аллель подавляет нормальную. Сходным образом может проявлять себя и ген APC.

Гены, регулирующие апоптоз. Совсем недавно понимание молекулярных механизмов канцерогенеза основывалось главным образом на функции онкогенов и опухолевых генов-супрессоров. Несмотря на радикальные отличия их функций, представители обоих этих классов так или иначе регулируют пролиферацию клеток. И лишь недавно выяснилось, что гены, предотвращающие или вызывающие запрограммированную гибель клеток, тоже являются важными изменчивыми субстанциями для канцерогенеза.

Все это выяснилось вскоре после открытия гена *bcl-2*. Его изучение началось с установления того факта, что около 80% фолликулярных В-клеточных лимфом (см. главу 13) сопровождаются характерными транслокациями: t(14; 18) и (q32; q11).

Локус 14q32 — место обнаружения генов, ответственных за синтез иммуноглобулинов тяжелых цепей, — также вовлекается в опухолевый процесс при лимфоме Беркитта. Близкое соседство этого активного локуса с геном *bcl-2*, локализованным на 18q21, вызывает сверхэкспрессию белка *bcl-2*. С помощью пока неясного механизма ген *bcl-2* предотвращает запрограммированную гибель клеток. Предположительно сверхэкспрессия *bcl-2* допускает и другие мутации, после чего появляются протоонкогены и онцосупрессорные гены. Например, у трансгенных мышей с геном *bcl-2*, пересаженным от человека и подвергшемся сверхэкспрессии, первоначально развивается поликлональная В-клеточная пролиферация, которая после долгого латентного периода переходит в агрессивную моноклональную злокачественную лимфому.

У гена *bcl-2* необычна не только функция, но и локализация: внутренняя мембрана митохондрий, оболочка ядра, цистерны эндоплазматической сети. Его действие изучено недостаточно. Полагают, что во многих случаях апоптоз происходит в результате летальных повреждений, вызванных реактивной разновидностью кислорода, а *bcl-2* тормозит апоптоз с помощью регуляции антиоксидантной системы (тормозящей окисление). Поскольку *bcl-2* может предотвращать апоптоз, возникает вопрос, имеются ли гены с противоположным действием, т.е. вызывающие запрограммированную гибель клеток? Хотя *c-myc* традиционно рассматривался как транскрипционный активатор, способствующий пролиферации, недавно стало известно, что если клетки со сверхактивным *c-myc* не имеют в своем микроокружении достаточного количества факторов роста, они претерпевают апоптоз. Но если в таких клетках *bcl-2* находится в состоянии сверхэкспрессии, апоптоз не наступает. Таким образом, пока оба гена *bcl-2* и *c-myc* действуют содружественно, активация последнего, например, при транслокации, является летальной.

Молекулярные основы многоступенчатого канцерогенеза. Представление о том, что злокачественные опухоли возникают в результате ряда событий (стадийных изменений) в ткани, основано на эпидемиологических, экспериментальных и молекулярно-биологических исследованиях. Выделяют две основные стадии канцерогенеза: инициации (начальной опухолевой трансформации генома клеток) и промоции (реализации опухолевого фенотипа). Учение об онкогенах и генах-супрессорах заложило прочную основу под концепцию многоступенчатого канцерогенеза.

Опыты с трансфекцией ДНК показали, что какой-либо единственный онкоген (*myc*, *ras* и др.) не способен *in vitro* полностью трансформировать клетку, однако, действуя содружественно, они могут это сделать. Такая кооперация необходима, поскольку функции каждого онкогена специализированы, и

они формируют только часть нового гено- и фенотипа, необходимую для полной трансформации. Например, онкоген *gas* стимулирует выработку факторов роста клетками и приспособливает последних к росту без прикрепления к нормальному субстрату (при так называемой независимости от прикрепления). В то же время онкоген *тсус* приводит клетки в состояние, чувствительное к факторам роста, а также иммортализирует их, т.е. делает бессмертными.

При каждой злокачественной опухоли происходят множественные генетические изменения, включающие в себя активацию нескольких онкогенов и утрату двух или более канцеросупрессорных генов. Каждое из этих изменений является по существу решающей ступенью в прогрессии от нормальной клетки к злокачественной опухоли. В качестве примера нередко приводят модель эволюции гено- и фенотипических изменений при колоректальном канцерогенезе. Первой ступенью является инактивация опухолевого гена-супрессора APC, происходящая вследствие его утраты или мутации на хромосоме 5q. Все это сопровождается гиперплазией нормального кишечного эпителия. Далее вслед за прекращением метилирования ДНК происходит формирование ранней аденомы. Затем мутация гена *gas* на хромосоме 12p приводит к развитой аденоме, а утрата гена DCC на хромосоме 18q — к поздней аденоме с разными степенями дисплазии эпителия. Наконец, утрата гена p53 на хромосоме 17p завершается возникновением карциномы толстой кишки.

Возникает вопрос, появляются ли указанные множественные мутации в малигнизированных клетках независимо друг от друга или в результате генетического повреждения одного или нескольких контрольных генов? Хотя исчерпывающий ответ на этот вопрос еще предстоит получить, следует упомянуть о наличии гена, картированного в позиции 2p15—16. Он регулирует или влияет на мутации сотен, а, возможно, и тысяч других локусов. Поскольку этот ген был открыт при изучении наследственного рака толстой кишки, не связанного с полипозом, он был назван FCC (*familial colon carcinoma gene*). Примерно 13 % случаев спорадического рака толстой кишки сопровождаются мутациями этого гена. Его продукт участвует в репарации ДНК. Когда осуществляется копирование нити ДНК, белок гена FCC действует как «контролер составления». Если случается ошибка, нарушающая спаривание оснований (например, G с T вместо нормального спаривания A с T), то ген FCC направляет механизм репарации ДНК на соответствующее исправление. Без такого контролера составления ошибки накапливаются в нескольких генах, в том числе и в тех, которые регулируют пролиферацию клеток.

Изменения кариотипа в опухолевой ткани. Генетические изменения, активирующие онкогены или инактивирующие гены-супрессоры, могут быть почти неуловимыми, как точковые му-

тации, или достаточно объемными, чтобы определить их в кариотипе. В некоторых новообразованиях нарушения кариотипа носят неслучайный характер и встречаются часто. Вполне специфичные для каждого вида опухоли нарушения (абберации) идентифицированы в клетках большинства вариантов лейкоемий и лимфом, а также во все увеличивающемся количестве опухолей из некроветворной ткани. Обычными типами неслучайных структурных аббераций в опухолевых клетках признаны: уравнишенные транслокации, делеции, цитогенетические проявления амплификации генов (о выявлении и обозначении аббераций см. главу I). Кроме того, может быть увеличена или целиком утрачена вся хромосома.

Изучение изменений хромосом, происходящих в опухолевых клетках, имеет важное значение. Во-первых, молекулярное клонирование генов, расположенных по соседству от мест разрыва или делеции той или иной хромосомы, оказалось крайне важным при идентификации онкогенов (*bcl-2*, *c-abl* и др.) и генов-супрессоров (*APC*, *Rb* и др.). Во-вторых, определенные нарушения кариотипа настолько специфичны, что имеют диагностическую, а в ряде случаев и прогностическую ценность. При диагностике новообразований часто пользуются результатами исследований аббераций хромосом.

Уравновешенные транслокации часто встречаются в онкологической практике, особенно в опухолях из кроветворных тканей. Наиболее известна филадельфийская хромосома (Ph^1), образующаяся при хронической миелоидной лейкоемии в результате реципрокной (обойдной) и уравнишенной транслокации между хромосомами 22 и, как правило, 9. Вследствие этого хромосома 22 выглядит несколько укороченной. Эти изменения обнаруживаются более чем у 95 % больных миелоидной лейкоемией и считаются надежным маркером заболевания.

У более чем 90 % больных с лимфомой Беркитта в опухолевых клетках встречается транслокация между хромосомами 8 и 14. При фолликулярной В-клеточной лимфоме часто обнаруживается реципрокная транслокация между хромосомами 14 и 18.

Делеции являются вторым наиболее частым структурным изменением кариотипа в опухолях человека (глава 8). По сравнению с транслокациями они распространены в опухолях, развивающихся из некроветворных тканей. Как уже подчеркивалось, делеции хромосомы 13q в полосе 14 бывают при ретинобластоме. Делеции 17p, 5q и 18q, обнаруживаемые при колоректальных карциномах, инактивируют три опухолевых гена-супрессора. Делеция 3r чрезвычайно распространена в мелко-клеточных карциномах легкого и почечно-клеточном раке. Еще одним примером служат делеции 1p в полосах 11—12, обнаруживаемых при злокачественных меланом, аденокарциноме молочной железы и мезотелиоме плевры.

А м п л и ф и к а ц и я г е н о в. Известны два проявления такой амплификации: сдвоенные мелкие частицы (dms) и гомогенно окрашенные районы (HSRs) на одной хромосоме. Наиболее характерными примерами таких изменений являются нейробластома и карциномы молочной железы, при которых амплификации подвергаются соответственно гены N-myc и c-erb B2.

У к о р о ч е н и е т е л о м е р, т.е. концевых отделов плеча хромосомы. Нормальные клетки способны к делению всего несколько десятков раз. Затем они погибают. Полагают, что при каждом делении происходит некоторое укорочение важных отделов хромосом, а затем их восстановление с помощью фермента теломеразы. Фермент вырабатывается под контролем гена хЕСТ2, функции которого ограничены пределами определенного количества митозов. У малигнизированных клеток активированный ген хЕСТ2 способен постоянно вырабатывать теломеразу. Тогда укорочение теломер и гибель беспрерывно размножающихся клеток не происходит. Так (согласно гипотезе об укорочении теломер), обеспечивается бессмертие малигнизированных клеток *in vivo*.

И з м е н е н и я п л о и д н о с т и Д Н К. Речь идет о суммарной количественной оценке содержания ДНК путем сравнения с таковым при нормальном диплоидном наборе из 46 хромосом. Обычно сравнивают ядра опухолевых клеток и нормальных лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль с помощью проточной цитометрии (см. главу 1). Более 70 % злокачественных новообразований имеют ненормальное содержание ДНК. Это означает, что они анеуплоидны. Состояние анеуплоидии опухолевых клеток может быть следствием недостаточной способности хромосом или хроматид (копий хромосом, образующихся при репликации) к разъединению в анафазе клеточного деления. Оно может быть также обусловлено задержкой передвижения хромосом в анафазу. В любом случае деление произойдет, но одна из дочерних клеток будет иметь лишнюю копию хромосом (трисомию), другая — недостающую копию (моносомию). В малигнизированных клетках бывает и большее количество копий (полиплоидия). Нормальный диплоидный набор обозначают символом 2c. Показано, что если опухолевая популяция имеет признаки анеуплоидии, а средний статистический индекс содержания ДНК в ней свидетельствует о полиплоидии и превышает уровень 5c (глава 8), то это является плохим прогнозом.

7.6. Биология опухолевого роста

Молекулярные основы изменений гено- и фенотипа клеток при доброкачественных опухолях, равно как и биология их роста, гораздо менее изучены чем при злокачественных опухолях. Это и понятно. Слишком велико значение злокачественных новообразований в патологии человека.

Естественное развитие большинства злокачественных опухолей проходит четыре главные фазы: малигнизацию клеток-мишеней, обозначаемую как трансформация, рост трансформированных клеток, местную инвазию и развитие дистантных метастазов. Молекулярные основы трансформации рассмотрены в предыдущем разделе главы. Далее речь пойдет о факторах, способствующих росту трансформированных клеток, и биомолекулярных механизмах инвазии и метастазирования.

Формирование опухолевого узла из клональных потомков трансформированной клетки — это сложный процесс, на который влияет множество факторов. Некоторые процессы, например, удвоение жизни малигнизированных клеток, являются для них внутренними, другие же, например ангиогенез, отражают реакцию микроокружения, вызванную опухолевыми клетками или их продуктами.

Кинетика роста опухолевых клеток. Рассмотрение динамики увеличения опухолевой клеточной популяции следует начать с непростого вопроса: сколько нужно времени, чтобы растущая масса опухолевых клеток проявила бы себя клинически? Мало посчитать, что трансформированная клетка-источник, имеющая примерный диаметр 10 мкм, должна подвергнуться по крайней мере тридцати популяционным удвоениям для образования 10^9 клеток с массой около 1 г. Для первично-локализованных (но не для первично-системных, возникающих в кроветворной системе) новообразований такие показатели характеризуют наименьшую, клинически распознаваемую опухолевую массу. Далее нужно лишь около 10 циклов удвоения, чтобы достичь количества 10^{12} клеток с массой примерно 1 кг. Это максимальный объем злокачественной опухоли, еще совместимый с жизнью. Приведенные подсчеты основаны на допущении, что все без исключения потомки трансформированной клетки сохраняют способность к делению и что в репликационном пуле (фонде воспроизведения) нет потери клеток. Подобный взгляд на развитие опухоли не совсем точен. Тем не менее приведенные подсчеты показывают важность того обстоятельства, что к моменту клинического обнаружения сформированного новообразования его клетки завершают наибольшую часть своего жизненного цикла. Это является главным препятствием при консервативном лечении злокачественных опухолей.

Клеточный цикл в опухолевой ткани насчитывает те же фазы, что и в норме (G_0 , G_1 , S, G_2 и M; см. главу 6). Вопреки интуитивному представлению о большой скорости деления малигнизированных клеток современные данные говорят о том, что общая продолжительность их клеточного цикла равна периоду нормального цикла или даже его превышает. Таким образом, рост опухолей не связан с укорочением клеточного цикла.

Часть клеток малигнизированной популяции, находящихся в пролиферативном пуле, относится к фракции роста. В ранних

стадиях опухолевого роста подавляющее большинство трансформированных клеток состоит в пролиферативном пуле. По мере роста новообразования клетки во все большем количестве покидают этот пул из-за слушивания, недостаточного снабжения, перехода во фракцию дифференцировки или возвращения к фазе G_0 . Действительно, большинство клеток в злокачественном узле остается в фазах G_0 и G_1 . Поэтому ко времени клинического обнаружения узла большинство его клеток уже не состоит в репликационном пуле. Известно, что даже в быстрорастущих опухолях фракция роста не превышает 20 % от общего числа малигнизированных клеток.

Темп роста злокачественных новообразований определяется преобладанием воспроизведения клеток над их потерей. В некоторых случаях это преобладание велико и приводит к быстрому увеличению узла, в других — весьма незначительно.

Темп роста новообразования зависит от величины фракции роста и преобладания воспроизведения клеток над их потерей. При некоторых лейкомиях, лимфомах и мелко-клеточных карциномах легкого фракция роста довольно велика, и это обуславливает быстрое клиническое течение таких новообразований. Многие распространенные опухоли, например рак кишки и молочной железы, имеют небольшие фракции роста, и воспроизведение клеток превышает их потерю примерно на 10 %. Такие карциномы имеют тенденцию к гораздо более медленному росту.

От фракции роста опухолевых клеток зависит чувствительность клеток новообразования к химиотерапии. Поскольку большинство противораковых препаратов действует на клетки, активно синтезирующие ДНК, нетрудно себе представить, что медленно растущие опухоли относительно устойчивы к лечению теми препаратами, которые уничтожают только делящиеся клетки. И, напротив, агрессивные опухоли (некоторые виды лимфом и др.), имеющие большой пул делящихся клеток, хорошо поддаются химиотерапии.

Морфологическим выражением темпа роста новообразования является частота митозов. Ее можно оценить по количеству фигур митоза в единице площади гистологического среза опухолевой ткани, а также с помощью проточной цитометрии (см. главу 1) или других методик. Если продолжительность клеточного цикла увеличена, то в любой момент исследования обнаруживается повышенное количество митозов, однако для оценки скорости роста опухоли нужно использовать такие показатели, как величина фракции роста и темп клеточной потери.

Ко времени обнаружения злокачественные опухоли человека проходят наибольшую часть своей биологической жизни в организме. С момента клинического обнаружения средней период удвоения объема опухоли для таких распространенных форм, как карциномы легкого и толстой кишки, длится от 2 до

1 мес. В то же время для других форм рака этот период может продолжаться как менее одного месяца (некоторые опухоли у детей), так и более одного года (некоторые опухоли слюнных желез).

Опухолевый ангиогенез. Кроме механизмов цитокинетики, на темп роста новообразования влияет и ряд других факторов. В начале 70-х годов Фолкмен (J. Folkman) показал, что в культуре ткани (*in vitro*), т.е. без васкуляризации, опухолевые клетки могут расти только до узелков диаметром 1—2 мм. Но когда такие узелки имплантируют в живые ткани (*in vivo*), то при наличии кровоснабжения из окружающих тканей по капиллярам, прорастающим в опухоль, новообразование продолжает расти.

В опухолях солидного строения часто возникает некроз. Показано, что участок некроза внутри опухоли нередко образуется параллельно кровеносному сосуду и отделяется от него полосой в 1—2 мм жизнеспособных малигнизированных клеток. Эта зона в 1—2 мм вокруг сосуда предположительно представляет собой максимальную дистанцию, на величину которой могут легко распространяться вне сосуда кислород и другие питательные материалы из кровотока. Ангиогенез также крайне необходим для диссеминации опухолевых клеток, так как проникновение этих клеток в новообразованные сосуды происходит гораздо легче, чем в предсуществующие сосуды. Изучение меланом, рака молочной железы и толстой кишки показало полную зависимость метастазирования от выраженности ангиогенеза.

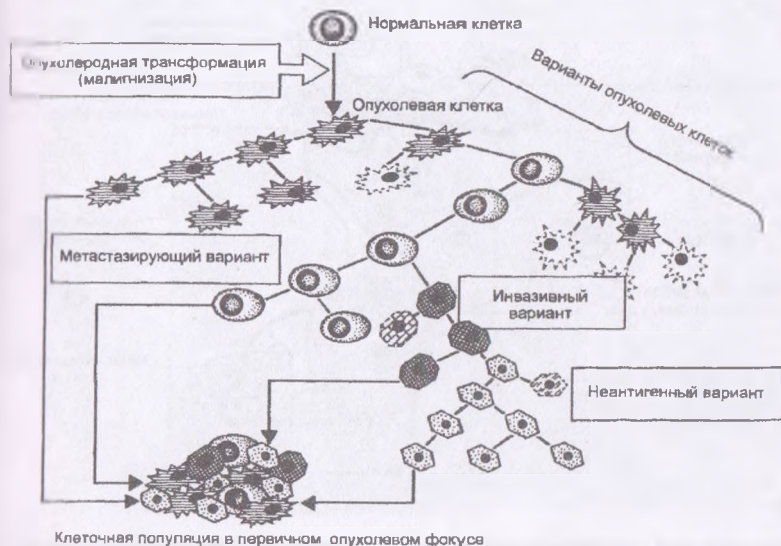
Опухоли содержат факторы, воздействующие на формирование новых капилляров. Факторы ангиогенеза вырабатываются опухолевыми клетками или клетками воспалительного ответа, например, макрофагами, инфильтрирующими новообразование. Выделено большое количество факторов ангиогенеза, связанных с ростом опухолей. Хорошо известно семейство гепаринсвязывающих факторов роста фибробластов (ФРФ). Эти молекулы обладают триадой функций: обеспечивают хемотаксис (передвижение) и митогенные стимулы для клеток эндотелия, а также вызывают продукцию протеолитических ферментов. Действие протеолитических ферментов облегчает проникновение эндотелиальных клеток в строму опухоли и органа. Другие факторы ангиогенеза, производные опухолевой паренхимы, включают ТФР α и β , ЭФР и ТцФР. Не все из указанных факторов действуют непосредственно на эндотелий. Например, ТФР β тормозит рост эндотелиальных клеток *in vitro*, но является ангиогенным фактором *in vivo*. Он является хемоаттрактантом для макрофагов, которые продуцируют дополнительные факторы, такие как ФРФ и ФНО α .

Опухолевая прогрессия и гетерогенность. В ходе своего развития многие новообразования становятся все более агрессивными и увеличивают потенциал злокачественности. В ряде случаев, например при развитии рака толстой кишки, используя

серийные биоптаты, можно проследить ход прогрессии от предопухолевых состояний до доброкачественных и, наконец, злокачественных новообразований. Поэтому под *прогрессией* понимают *изменение совокупности признаков опухоли* (генотипа, кариотипа и фенотипа опухолевых клеток, включающего различные черты их морфологической, биохимической и иной дифференцировки) *в направлении все большего усиления злокачественности*. Увеличение злокачественности связано с последовательным появлением клеточных субпопуляций, имеющих гено- и фенотипические отличия от своих предшественников, которые представлены такими свойствами и признаками, как инвазивности, изменение темпа роста, способность к метастазированию, появление нового кариотипа, другой чувствительности к гормонам и противоопухолевым препаратам. Поэтому, несмотря на то, что первоначально большинство злокачественных новообразований имеет моноклональное происхождение, ко времени их клинического обнаружения клетки, составляющие их паренхиму, отличаются выраженной гетерогенностью, т.е. неоднородностью в гено- и фенотипическом отношении.

На молекулярном уровне опухолевая прогрессия и связанная с ней гетерогенность являются результатом множественных мутаций, накапливающихся в разных клетках. Последние дают начало новым субклонам с новыми признаками. Эти признаки варьируют в пределах одного эпидермального, энтеродермального или другого гистiotипа. Считают, что трансформированные клетки становятся генетически нестабильными, т.е. в высокой степени подверженными случайным, спонтанным мутациям в ходе распространения субклонов (схема 7.2). Кроме того, мутации определенных контрольных генов, например FCS, гена наследственного рака толстой кишки, могут predisполагать к выраженной генетической нестабильности. Некоторые из таких мутаций могут быть летальными и приводят к выпадению субклона, другие стимулируют рост, действуя на протоонкогены или канцеросупрессорные гены. Например, мутации гена-супрессора p53 вызывают деление клеток с поврежденной ДНК, что делает возможным накопление в них дополнительных мутаций.

Все эти механизмы приводят к формированию субклонов, подвергающихся иммунному и неиммунному отбору. Например, клетки с особенно высокой концентрацией опухолевых антигенов подавляются и разрушаются защитными силами организма, в то время как другие, имеющие сниженную потребность в факторах роста, успешно проходят отбор. Таким образом, растущая опухоль стремится к обогащению такими субклонами, которые помогают ей победить в конкурентных межклеточных отношениях. В этом смысле внутриопухолевая селекция имеет адаптационный характер, так как проявляется в отборе клеток, наиболее приспособленных к выживанию, росту, инва-

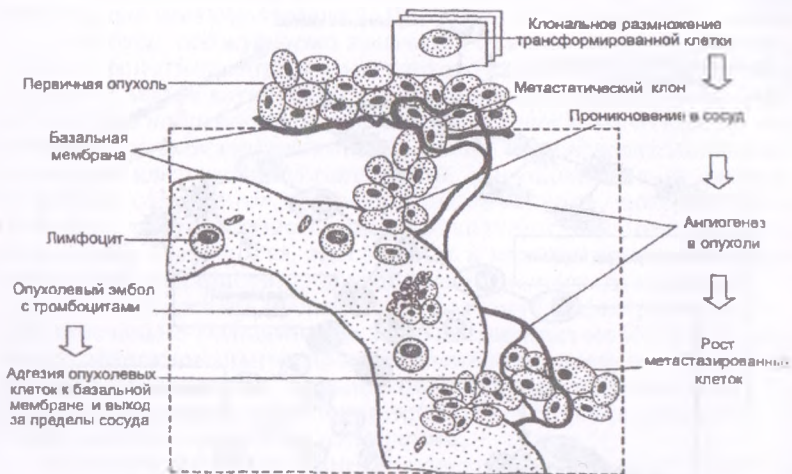


нии и метастазированию. Конечно, генетическая нестабильность, гетерогенность и отбор имеют место еще задолго до клинического обнаружения опухоли.

Темп, с которым формируются мутантные субклоны, весьма различен. Так, у больных с остеосаркомой во время их первого обращения к врачу уже обнаруживаются субклоны, способные к метастазированию. При других злокачественных новообразованиях, например слюнных желез, агрессивные субклоны формируются медленно и редко.

Механизмы инвазии и метастазирования. Прорастание окружающих тканей и дистантное распространение по лимфатическим и кровеносным сосудам — главные отличительные признаки злокачественного роста. Чаще всего они и являются причиной смерти больных. Для того чтобы опухолевые клетки освободились из первичного узла, затем проникли в лимфатическое или кровеносное русло и начали вторичный рост в каком-либо другом месте, им нужно пройти ряд ступеней так называемого метастатического каскада. На каждой ступени эти клетки подвергаются множеству различных воздействий и могут погибнуть (схема 7.3).

Малигнизированные клетки внутри первичного узла обладают гетерогенностью не только сами по себе, но и в отношении потенции к метастазированию. Лишь некоторые субклоны об-



ладают той комбинацией генных продуктов, которая необходима для прохождения всех ступеней метастатического каскада. Различают две фазы метастатического каскада: инвазию во внеклеточный матрикс и сосудистую диссеминацию с последующим расселением опухолевых клеток в тканях.

Инвазия во внеклеточный матрикс. Составные части тканей организма человека разделены двумя типами внеклеточного матрикса: базальными мембранами и стромальной соединительной тканью. Несмотря на различную организацию этих типов внеклеточного матрикса, каждый из них построен из коллагенов, гликопротеинов и протеогликанов (см. главу 2). В ходе продвижения опухолевые клетки взаимодействуют с внеклеточным матриксом на различных ступенях метастатического каскада. Так, раковая клетка вначале утрачивает прикрепление к соседним раковым или немалигнизированным эпителиоцитам (рис. 7.29, 7.30, 7.31), а затем проникает сквозь базальную мембрану эпителия (рис. 7.32), потом преодолевает стромальную ткань и далее проникает в сосуд через его базальную мембрану. Характерная очередность метастазирования карцином — вначале лимфогенного, затем гематогенного — объясняется, видимо, еще двумя обстоятельствами: более близким расположением к эпителию именно лимфатических, а не кровеносных капилляров, а также отсутствием в лимфатических капиллярах базальной мембраны.

Две последние ступени метастатического каскада (а иногда и все три, при метастазировании в эпителиальные комплексы)

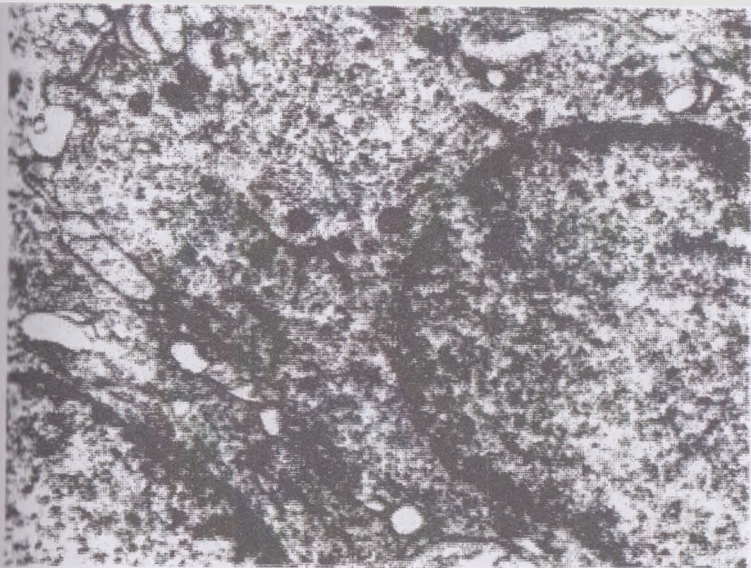


Рис. 7.29. Нормальные эпителиоциты. Электронограмма.



Рис. 7.30. Начало обособления раковых эпителиоцитов. Электронограмма.

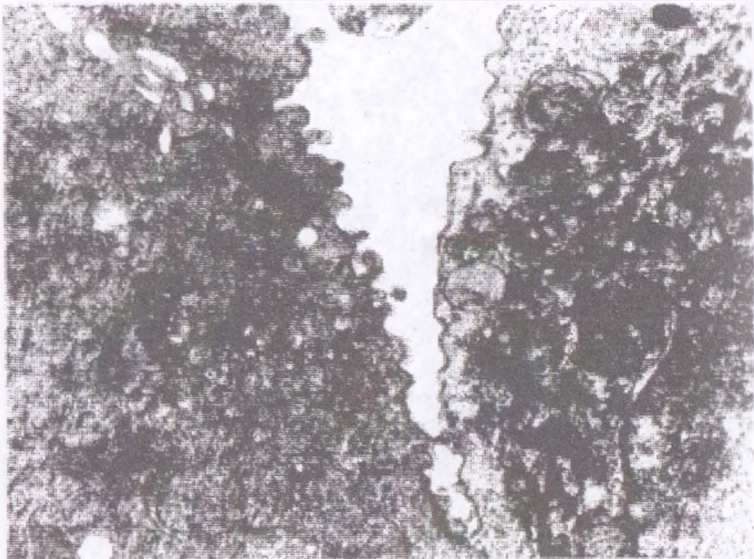


Рис. 7.31. Разъединение малигнизированных клеток. Электронограмма

клетки опухоли в обратном порядке проходят в местах, удаленных от первичного опухолевого узла. Инвазию во внеклеточном матриксе можно в свою очередь разделить на 4 ступени: разъединение или освобождение малигнизированных клеток, прикрепление к компонентам матрикса, расщепление внеклеточного матрикса, миграция опухолевых клеток (см. схема 7.3).

Нормальные клетки прикреплены друг к другу или к компонентам микроокружения с помощью молекул адгезии (см. главу 2). Среди этих молекул важное значение имеет семейство кадгеринов, относящееся к трансмембранным гликопротеидам. Эпителиальные кадгерины обеспечивают адгезию эпителиоцитов, способствуя формированию пласта или тканевого комплекса. В то же время в карциномах (молочной железы, толстой кишки и др.) регуляция экспрессии эпителиальных кадгеринов заметно ослаблена, что приводит к снижению способности клеток к взаимному прикреплению и облегчает их освобождение из первичного опухолевого узла.

Для проникновения через окружающий внеклеточный матрикс малигнизированные клетки вначале должны прикрепиться к его компонентам. Доказано, что опосредованное рецепторами прикрепление опухолевых клеток к ламинину и фибронектину определяет дальнейший ход инвазии и метастазирования. Нормальный эпителий экспрессирует для ламинина базальной мем-



Рис. 7.32. Раковый эпителиоцит начинает инвазивный процесс с очагового лизиса базальной мембраны в местах «вдавlenia» цитоплазмы. Электроннограмма.

браны родственные интегриновые рецепторы, собранные на базальной поверхности эпителиоцитов. В отличие от последних, раковые клетки имеют гораздо больше рецепторов, распределенных по их цитолемме. Обнаружено соответствие между высокой плотностью распределения рецепторов прикрепления (в карциномах молочной железы и кишки) и способностью их носителей — раковых клеток — к инвазии. Кроме того, малигнизированные клетки экспрессируют также интегрины, которые являются рецепторами для многих компонентов внеклеточного матрикса, включая фибронектин, ламинин, коллагены и витронектин (по R.S.Cotran, K.Kumar, T.Collins, 1998). Известна связь между экспрессией интегрина $\alpha_4\text{---}\beta_1$ (VLA-4) на клетках меланомы и их способностью к метастазированию. Однако такая связь не универсальна, и, вероятно, опухолевые клетки используют разные механизмы для прикрепления к внеклеточному матриксу.

После прикрепления к компонентам базальной мембраны или интерстициального внеклеточного матрикса малигнизированные клетки прокладывают себе пути для миграции. Инвазия в матрикс не обеспечивается исключительно за счет пассивного роста, она требует активного ферментного расщепления компонентов внеклеточного матрикса. Опухолевые клетки могут сами

вырабатывать протеолитические ферменты либо индуцировать продукцию протеаз местными клетками, например, стромальными фибробластами или макрофагами иммунного инфильтрата. Идентифицированы 3 класса протеаз: сериновые, цистеиновые и металлопротеиназы. Известно, что коллагеназа IV типа является металлопротеиназой, расщепляющей коллаген IV типа базальных мембран эпителия и сосудистой стенки. Получены доказательства важной роли, которую выполняет эта коллагеназа на ранних этапах опухолевой инвазии. Большое значение при расщеплении внеклеточного матрикса имеют также катепсин D (цистеиновая протеиназа) и активатор плазминогена — урокиназа (сериновая протеиназа). Эти ферменты воздействуют на широкий набор субстратов, включая фибронектин, ламинин и белковые стержни протеогликанов. Их уровни содержания в плазме повышены при многих злокачественных новообразованиях. А уровни катепсина D имеют даже прогностическое значение для большого раком молочной железы. Показано, что у лиц с повышенными уровнями указанных ферментов в плазме обнаруживаются более развитые стадии инвазии по сравнению с носителями таких же опухолей, но имеющими низкие уровни ферментов.

На следующей ступени инвазии происходит продвижение малигнизированных клеток через расщепленные структуры базальных мембран и зоны протеолиза в матриксе. Миграция опосредована цитокинами, продуцируемыми опухолевыми клетками, один из которых называется фактором самопроизвольной подвижности. Это белок с молекулярной массой в 55 килодальтон, вызывающий подвижность клеток путем связывания со специфическим рецептором. Кроме того, активация хемотаксиса для малигнизированных клеток обеспечивается еще и продуктами расщепления компонентов матрикса (коллагена, ламинина и др.), а также некоторыми факторами роста — инсулиноподобными факторами роста (ИПФР)-1 и 2. Последние принимают участие в процессах селективного расселения опухолевых клеток во внутренних органах и тканях.

Конечно, наиболее очевидным следствием деструкции матрикса является создание путей или каналов для инвазии клеток злокачественных новообразований. Кроме того, продукты расщепления различных компонентов матрикса, в частности коллагена и протеогликанов, обладают активностью, стимулирующей рост клеток, а также ангиогенез и хемотаксис.

Сосудистая диссеминация и расселение опухолевых клеток. При циркуляции в кровотоке опухолевые клетки бывают весьма чувствительны к разрушающему воздействию естественных и адаптационных иммунных сил. В контроле над гематогенным распространением злокачественных новообразований большую роль играют лимфоциты, относящиеся к классу NK-клеток (см. главу 5).

В ходе циркуляции опухолевые клетки склонны к агрегации в группы. Этот процесс облегчен благодаря механизму гомотипических адгезий (прикрепления друг к другу родственных элементов) между этими клетками и механизму гетеротипических адгезий между малигнизированными клетками и элементами крови, в частности тромбоцитами. Формирование тромбоцитарно-опухолевых агрегатов увеличивает шансы малигнизированных клеток на выживание и последующую имплантацию (вживление) в новую для них ткань. Затем происходит задержка опухолевого эмбола в месте его прикрепления к эндотелию и проникновение клеток этого эмбола за пределы базальной мембраны в экстравазальные ткани. В этих процессах участвуют молекулы адгезий (интегрины, селектины) и протеолитические ферменты.

Особый интерес представляет молекула адгезии CD44, экспрессированная на нормальных Т-лимфоцитах и используемая ими для миграции в некоторые участки лимфоидной ткани. Эта миграция выполняется с помощью связывания CD44 с высоким эндотелием посткапиллярных венул. В некоторых злокачественных новообразованиях экспрессируются различные формы CD44, которые могут быть использованы для имплантации опухолевых клеток в лимфатические узлы. Показана также связь между объемом лимфогенного метастазирования и высокими уровнями экспрессии CD44 на малигнизированных клетках.

Места, в которых опухолевые клетки покидают капилляры при метастазировании, связаны с анатомической локализацией первичной опухоли. Однако расположение естественных дренажных путей не может полностью объяснить варианты распределения метастазов. Например, рак простаты метастазирует преимущественно в кости, бронхогенная карцинома — в надпочечники и головной мозг, нейробластома — в печень и кости.

Первая ступень в экстравазальном распространении опухолевых клеток состоит в их прикреплении к эндотелию. Опухолевые клетки могут экспрессировать молекулы адгезии, лиганды которых представлены на эндотелиальных клетках органа-мишени. Кроме того, известно, что в лимфатических сосудах наиболее частым местом прикрепления являются створки клапанов лимфангионов (специфических клапанно-сократительных сегментов). По мере внутрисосудистого роста раковых клеток развивается атрофия миоцитов и клапанного аппарата лимфангиона. Все это приводит к ослаблению, а затем и к местной блокаде лимфотока. Блокада, а также ангиогенез, обеспечиваемый раковыми клетками, стимулируют развитие коллатеральных путей лимфотока — развивается метастатическое поражение лимфатических узлов, в том числе не региональных для органа-носителя опухоли. Кроме лимфатических капилляров и сосудов, в распространении малигнизированных клеток активно участвует венозная сеть. Некоторые органы-мишени выделяют хемоаттрактанты, привлекающие к этим органам малигнизированные клетки. К ним относятся некоторые

цитокины — ИПФР-1 и -2, вырабатываемые в разных тканях. В ряде случаев образованию колонии опухолевых клеток могут препятствовать ингибиторы протеаз.

Таким образом, несмотря на то, что распространение злокачественных новообразований имеет определенные закономерности, предвидеть точную локализацию будущих метастазов в каждом отдельном случае невозможно.

Молекулярные основы метастазирования. До сих пор какой-либо единый ген метастазирования не обнаружен. В то же время трансфекция клеток с мутантным геном *ras* обеспечивает не только автономный рост, но и другие изменения, дающие клеткам потенции к метастазированию. Кроме того, отмечены одновременно индукция ферментов расщепления (металлопротеиназ) и снижение экспрессии их тканевых ингибиторов. Молекулярные основы такого плейотропного действия еще не известны (плейотропия — влияние одного гена на несколько фенотипических признаков).

Когда нормальные клетки сливают *in vitro* с опухолевыми клетками метастазирующей линии, некоторые такие гибриды сохраняют опухолевые, но теряют метастазогенные свойства. Все это заставляет предположить наличие у некоторых нормальных генов способности к подавлению одного или нескольких метастазогенных свойств. Недавно были выявлены несколько кандидатов на роль генов, подавляющих метастазирование, с помощью метода вычитаемой гибридизации библиотеки генома (библиотека — набор клонированных фрагментов ДНК, содержащий весь геном). Один из таких генов, названный *pm23* (non-metastatic), привлек наибольшее внимание. В эксперименте было показано, что его экспрессия высока у тех линий лабораторных мышей, которые имеют низкий метастазогенный потенциал и, наоборот, она в десятки раз ниже у линий с высокой способностью к метастазированию. У женщин-носителей карциномы молочной железы с метастазами в 1—3 региональных лимфатических узлах уровни экспрессии *pm23* очень высокие, но при обширном лимфогенном метастазировании они стабильно низкие. Возможность экстраполяции этих данных на другие новообразования изучается. Возможно, *pm23* подавляет метастатический процесс только в каких-то специфических тканях, например, в эпителии молочной железы, но не толстой кишки.

7.7. Канцерогенные агенты и их взаимодействие с клетками

В настоящее время известно большое количество агентов, вызывающих генетические повреждения клеток и их неопластическую трансформацию. Их делят на следующие категории: химические канцерогены; лучистая энергия или радиация; онко-

генные вирусы. Если ряд химических канцерогенов и определенных виды радиации являются давно доказанными этиологическими агентами, то роль некоторых вирусов в канцерогенезе человека еще не установлена.

Химический канцерогенез. Известны сотни химических препаратов, трансформирующих клетки *in vitro* и являющихся канцерогенными для лабораторных животных. Некоторые из наиболее мощных препаратов, например, полициклические ароматические углеводороды, были получены из топлива или как продукты неполного сгорания. Другие же были синтезированы для каких-либо промышленных целей или специально для химического канцерогенеза в эксперименте. Ряд соединений получают из диких растений или микроорганизмов. Значительное количество таких веществ, включая ряд запрещенных ныне лекарственных средств, относятся к препаратам, канцерогенным для человека.

Стапы химического канцерогенеза. Канцерогенез является многоступенчатым процессом. Лучше всего это показано на экспериментальных моделях, когда в ходе химического канцерогенеза можно выделить две стадии: инициацию и промоцию. Различия между ними были прослежены в классических опытах с воздействием на кожу мышей инициатора (полициклического углеводорода) и промотора (кротонового масла).

Инициация (первоначальное опухолеродное воздействие) возникает при экспозиции клеток с соответствующей дозой канцерогенного агента — инициатора, взаимодействующего с геномом этих клеток и подталкивающего их к формированию опухоли. Инициация вызывает стойкое изменение ДНК (мутации), которое развивается быстро (иногда в течение нескольких часов), имеет необратимый характер и генетическую память. Даже однократное воздействие инициатора, даже с задержкой промоции, приводит к канцерогенезу. Однако одной инициации для развития новообразования недостаточно. Продвижение и поддержание процесса обеспечивается в стадию *промоции*. В эту стадию иницированные клетки пролиферируют, завершают процесс трансформации, в данном случае малигнизации, и обретают соответствующий фенотип. Сами по себе промоторы неканцерогенны и в случае применения до инициации никакого опухолеродного эффекта не дают. Их воздействие не затрагивает ДНК, а последствия его обратимы. Кроме того, если множественные раздельные дозы инициаторов могут приводить к тем же необратимым изменениям, что и однократная инициация, то для промоторов существует пороговый уровень. Поэтому субпороговые или раздельные дозы с большими паузами между ними не дают завершающего канцерогенного эффекта.

Концепция об инициации и промоции подтверждена на многих моделях канцерогенеза в печени, мочевом пузыре, молочной железе, толстой кишке и органах дыхательной системы.

Некоторые вещества обладают двойной способностью к инициации и промоции, что не требует применения дополнительных агентов. К числу таких *полных канцерогенов* относится, например, бутил-бутанол (4)-нитрозамин, оказывающий узкое уротропное действие и дающий очень высокий процент образования карцином мочевого пузыря в эксперименте. Но встречаются и *неполные канцерогены*, способные только к инициации.

Инициация канцерогенеза. Вещества, дающие опухолегенный эффект, сильно различаются по структуре и включают в себя как естественные, так и синтетические продукты. Они подразделяются на две группы: соединения прямого действия, не требующие химического преобразования для обретения канцерогенных свойств, и вещества непрямого действия, или проканцерогены, требующие метаболической конверсии в организме для выработки конечных канцерогенов, способных к трансформации клеток. Все опухолеродные вещества прямого действия и конечные канцерогены имеют одно общее свойство — высокореактивную электрофильность (имеют атомы с недостающими электронами). Они могут реагировать с нуклеофильными, т.е. богатыми электронами, зонами в клетке. Эти реакции носят неферментный характер и приводят к образованию ковалентных аддуктов (добавочных продуктов). Электрофильные реакции могут поражать в клетках-мишенях несколько зон, богатых электронами, включая ДНК, РНК и белки. Иногда это заканчивается летальным повреждением. При инициации взаимодействие не является летальным, а в качестве основной мишени выступает ДНК.

1. *Метаболическая активация канцерогенов.* Кроме алкилирующих и ацилирующих, т.е. образующих гликозиды при взаимодействии со спиртом или уксусной кислотой, агентов прямого действия, которым свойственна электрофильность, большинство химических опухолеродных соединений для превращения в конечные канцерогены нуждается в метаболической активации. Есть и другие пути метаболизма, которые приводят к инактивации или детоксикации проканцерогенов или их дериватов. Таким образом, канцерогенные потенции какого-либо вещества определяются не только реактивностью, присущей его электрофильному деривату, но также равновесием между метаболической активацией, с одной стороны, и реакциями инактивации — с другой.

Большинство известных канцерогенов метаболизируется с помощью цитохром-Р-450-зависимых монооксигеназ. Известен ряд факторов окружающей среды, или факторов, имеющих генетическую природу, которые воздействуют на активность этих окислительных ферментов и, следовательно, на потенции проканцерогена. Показано, что некоторые лекарственные препараты, такие как фенобарбитал, стимулирующие микросомальные ферменты, могут усиливать канцерогенез в эксперименте, сти-

мулируя систему цитохром-Р-450-оксигеназы. Кроме того, многочисленные факторы, такие как возраст, пол, вид организма (человек или лабораторное животное), гормональный статус и характер питания, — все это через варианты метаболизма влияет на канцерогенный эффект какого-либо химического соединения.

2. *Молекулярные мишени для химических канцерогенов.* Поскольку злокачественная трансформация является результатом мутаций, затрагивающих онкогены, канцеросупрессорные гены и гены, регулирующие апоптоз, подавляющее большинство химических соединений — инициаторов обладает мутагенными свойствами, последние изучают с помощью широко распространенного теста мутационного воздействия на бактерию *Salmonella typhimurium* (Ames test). От 70 до 90 % известных химических канцерогенов позитивны по указанному тесту. Кроме того, большинство тех веществ, которые мутагенны *in vitro*, дают канцерогенный эффект и *in vivo*. Из-за высокого соответствия мутагенности и канцерогенности Ames test часто используют для проверки химических соединений на канцерогенные свойства.

Инициация при химическом канцерогенезе не подразумевает какое-либо единственное изменение ДНК. Более того, изменения ДНК, вызванные канцерогеном, не обязательно ведут к инициации, так как несколько видов повреждений ДНК могут быть репарированы (восстановлены) с помощью клеточных ферментов. Вероятно, поражения ДНК какими-либо агентами окружающей среды встречаются гораздо чаще, чем злокачественные новообразования. Например, редкое наследственное заболевание — пигментная ксеродерма связана с дефектом репарации ДНК и служит основой для развития рака кожи при ультрафиолетовом облучении.

Несмотря на то что практически любой ген может стать мишенью для химического канцерогена, в экспериментах на лабораторных грызунах-носителях опухолей часто встречаются мутации гена *ras*. Молекулярный анализ этого мутантного гена, выделенного из опухолевых клеток, показал, что изменение нуклеотидной последовательности точно соответствует предсказанному изменению в том сайте, где происходит взаимодействие канцерогена с основаниями ДНК. Таким образом, каждый канцероген вырабатывает молекулярный отпечаток, который может способствовать мутационному эффекту вещества. Например, в определенных географических зонах развитие гепатоцеллюлярного рака связывают с поглощением грибкового метаболита афлатоксина В1. В других регионах мира этот рак является следствием инфекции вирусом хронического гепатита В. Во всех случаях происходит мутация гена *p53*. Однако в зонах, пораженных афлатоксином В1, сайт, в котором происходит мутация, а также изменение оснований в раковых клетках вполне определены и отличаются от мутаций гена *p53* в тех зонах, которые эндемич-

ны (характеризуются постоянными наличием) по отношению к гепатиту В.

3. *Инициированные клетки.* Для того чтобы изменение ДНК стало фиксированным, т.е. воспроизводилось в клетках-потомках, его шаблон должен пройти репликацию, т.е. копироваться. Поэтому для закрепления инициации клетка, измененная канцерогеном, должна совершить хотя бы один цикл пролиферации. Например, в печени многие химические соединения активируются до реактивных электрофильных продуктов, но большинство из них все же не вызывает рак до тех пор, пока гепатоциты пролиферируют в течение периода формирования аддуктов ДНК (72—96 ч). В тканях, которые в норме стабильны в пролиферативном отношении, митогенные стимулы могут быть обеспечены самим канцерогенным воздействием, поскольку многие клетки погибают от токсического эффекта опухолеродных химикатов и вследствие этого в переживающих клетках стимулируется регенерация. Кроме того, пролиферация может быть следствием различных сопутствующих биологических влияний вирусов, паразитов, гормональных или алиментарных факторов.

Промоция канцерогенеза. Канцерогенность некоторых соединений повышается по мере последующего применения промоторов (форболовых эфиров, гормонов, фенолов, некоторых лекарственных препаратов), которые сами по себе не являются опухолевыми. Известная стадийность химического канцерогенеза (инициация — промоция) вызывает вопрос: если промоторы не дают мутагенный эффект, то как они способствуют формированию опухолей? Хотя действие промоторов плеiotропно, индукция клеточной пролиферации является неизменным условием промоции. Лучше всего изучен промотор 12-О-тетрадеcanoилфорбол-13-ацетат (ТФА) — форболовый эфир, мощный активатор протеинкиназы С, фосфорилирующей ряд субстратов сигнальной трансдукции. ТФА вызывает также продукцию фактора роста некоторыми клетками. Его способность активировать протеинкиназу С опирается на структурное сходство этого эфира с 1,2-диацилглицерином — физиологическим активатором протеинкиназы С. Другие промоторы воздействуют на сигнальную трансдукцию с помощью родственного, но особого механизма. Они являются ингибиторами протеинфосфатаз и, следовательно, предупреждают дефосфорилирование субстратов, которые в фосфорилированной форме содействуют сигнальной трансдукции.

Итак, если воздействие инициатора может вызвать мутационную активацию онкогена, например гена *ras*, то последующий эффект промоторов приводит к пролиферации и клональной экспансии инициированных клеток-мутантов. У таких клеток, особенно после активации гена *ras*, запросы в отношении факторов роста уменьшены, и они менее чувствительны к сигналам

из микроокружения, тормозящий рост. Вынуждаемый пролиферировать, инициированный клеточный клон претерпевает еще ряд мутаций, прежде чем начинается малигнизация. Хотя промоторы не мутагенны, они все же воздействуют на ДНК. Поэтому ТФА с помощью свободных радикалов-derivатов кислорода вызывает разрывы спирали ДНК. Полагают, что такое воздействие форболовых эфиров может окончиться гибелью клеток.

При пролиферации клеток возрастает риск мутаций и опухолевой трансформации. Таким образом, главное звено промоции — размножение инициированных клеток — существенно облегчает завершение процесса злокачественной трансформации.

Химические канцерогены. Ограничимся лишь краткой характеристикой важнейших групп инициаторов и промоторов канцерогенеза, уделяя, в основном, внимание тем веществам, которые вызывают малигнизацию у человека.

Алкилирующие агенты прямого действия — вещества, способные вводить одновалентные радикалы углеводов (алкилов) в молекулы органических соединений. Они не подвергаются активации и являются слабыми канцерогенами. Тем не менее о них важно помнить, так как ряд лекарственных противоопухолевых препаратов (циклофосфан, хлорбутин, миелосан и др.) попадают в эту категорию. К сожалению, помимо противоопухолевого действия, они могут вызвать лимфомы, лейкемии и ряд других неоплазий. Иными словами, указанные препараты могут привести к развитию ятрогенной патологии (см. главу 9). Некоторые алкилирующие агенты, например циклофосфан, являются также сильными иммуноподавляющими средствами и используются при иммунных расстройствах, например при ревматоидном артрите и гранулематозе Вегенера (F. Wegener). Терапевтический и канцерогенный эффекты у алкилирующих агентов обеспечиваются в результате повреждения ДНК.

Полициклические ароматические углеводороды. К ним относятся вещества с наиболее выраженными канцерогенными свойствами. Они нуждаются в метаболической активации и могут вызывать опухоли в самых различных тканях: в коже, мягких тканях, эпителии. Интерес к ним обусловлен еще и тем обстоятельством, что эти вещества образуются при сгорании табака и сигаретной (папиросной) бумаги и играют важную роль в возникновении рака легких. Известно также, что частым источником этих веществ для человека являются животные жиры в жареной мясной пище, а также копченые мясные и рыбные продукты.

Ароматические амины и азокрасители (соединения с азогруппами и аминокруппами). Опухолеродное действие большинства этих агентов проявляется в печени, в которой формируются конечные канцерогены при взаимодействии цитохром-Р-450 оксигеназных систем. Поэтому при скормливания лабораторным крысам ацетиламинофлуорена и азокрасителей возникают гепа-

тоцеллюлярные, а не гастроинтестинальные карциномы. Исключение представляет механизм действия β -нафтиламина, выделенного из карцином мочевого пузыря человека. Раньше работники резинового и лакокрасочного производств, соприкасавшиеся с анилиновыми красителями, были подвержены риску развития рака мочевого пузыря в 50 раз чаще, чем лица, не имевшие такой профессиональной вредности. Оказалось, что β -нафтиламин после всасывания гидроксيليруется в активную форму, а затем детоксицируется путем соединения с глюкуроновой кислотой. Организм человека производит мочевую глюкуронидазу. При выделении в мочу нетоксичный конъюгат расщепляется указанным ферментом. При этом снова освобождается электрофильный реагент, который и вызывает рак мочевого пузыря. Некоторые азокрасители производят для окраски пищевых продуктов: маргарина в масляно-желтый цвет, некоторых видов карамели в различные цвета.

Канцерогены окружающей среды. Среди примерно 30 известных химических канцерогенов, производимых растениями и микроорганизмами, наиболее важным для человека является афлатоксин В1. Он вырабатывается некоторыми штаммами гриба *Aspergillus flavus*, который может активно расти на неправильно хранимых зерне и горохе. В некоторых регионах Африки и Дальнего Востока обнаружено строгое соответствие между содержанием этого гепатоканцерогена в пище и частотой гепатоцеллюлярного рака. Следует отметить также связь между инфицированием вирусом гепатита В и заболеваемостью раком печени.

Нитрозамины и амиды. Эти канцерогены интересны потому, что они могут образовываться в желудочно-кишечном тракте человека. Поэтому не исключена их роль в развитии некоторых опухолей, в частности рака желудка. Подобно другим канцерогенам нитрозосоединения нуждаются в активации в среде организма, что опять-таки связано с микросомальной системой Р-450.

Агенты смешанного типа. Канцерогены обнаружены среди множества других химических соединений. Упомянем те из них, которые обуславливают профессиональные вредности (см. главу 9). Так, продолжительная работа с асбестом сопровождается повышением частоты возникновения бронхогенного рака, мезотелиом и карцином желудочно-кишечного тракта. Если такой работе сопутствует курение, то заболевают бронхогенным раком почти 100 % лиц. На некоторых производствах работники контактируют с мономером винил/хлоридом, из которого получают полимер поливинилхлорид. Известно, что с первым из них связана высокая частота возникновения гемангиосарком печени. Хром, никель и некоторые другие металлы, подвергающиеся испарению (и вдыханию) в ряде технологических процессов, вызывают рак легкого, а мышьяк — рак кожи. Ряд иностранных

инсектицидов (aldrin, dieldrin, chlordane, полихлорированные бифенилы) канцерогенны для животных.

Промоторы химического канцерогенеза. Некоторые промоторы могут способствовать развитию рака у человека. Это подтверждается тем, что клетки, инициированные при экспозиции к канцерогенам окружающей среды, безвредны до тех пор, пока не подвергнутся повторным промоторным воздействиям. Например, после введения лабораторным животным уротропного канцерогена применение сахара или цикламатов оказывало промоторное действие на развитие рака мочевого пузыря. Являются ли эти вещества промоторами или инициаторами для человека, остается неясным, и надежных доказательств их канцерогенного действия пока нет. В качестве промоторов для экспериментальных опухолей печени могут служить гормоны, в частности эстрогены. Продолжительный прием диэтилстильбэстрола способствует возникновению постменопаузальной карциномы эндометрия, а также рака влагалища. Наконец, длительное потребление в большом количестве животного жира повышает риск развития рака толстой кишки, что может быть связано с увеличением синтеза желчных кислот, действующих в качестве промоторов в экспериментальных моделях.

Радиационный канцерогенез. Лучистая энергия, будь то ультрафиолетовые лучи или солнечный свет, ионизирующее электромагнитное облучение или радиация элементарными частицами, может трансформировать *in vitro* фактически все типы клеток и вызывать *in vivo* опухоли в эксперименте и у человека. Ультрафиолетовые лучи служат одной из причин злокачественных новообразований кожи, а разные виды ионизирующей радиации медико-терапевтического, профессионального и военного происхождения являются этиологическими факторами при развитии многих опухолей. Хотя роль лучистой энергии в возникновении онкологических заболеваний у человека относительно мала, все же ее общеизвестное скрытое действие и эффект накопления требуют очень долгого периода наблюдения и затрудняют оценку значения для патологии человека. Только теперь, спустя почти полвека после атомных бомбардировок, стала ясной причина повышенной частоты карцином молочной железы у японских женщин, получивших в детстве большие дозы радиации. Более того, возможное усиливающее или дополнительное действие этих доз на другие канцерогенные влияния расширяет зону канцерогенного риска для этих лиц. Что касается воздействия ультрафиолетовых лучей на ДНК, то оно отличается от такового при ионизирующей радиации.

Ультрафиолетовые лучи. Современные эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что ультрафиолетовая часть солнечного света является причиной высокой частоты плоскоклеточного рака, базальноклеточной карциномы и злокачественной меланомы кожи. Степень риска зависит от типа

ультрафиолетовых лучей, времени экспозиции и уровня пигментации меланином, образующим в эпидермисе светопоглощающий слой. Среди лиц европейского происхождения со светлой кожей, живущих в зонах, где много солнца (например, в Австралии, близко к экватору), и многократно подвергавшиеся загару без ожога, отличается самая высокая частота возникновения меланом кожи. Ультрафиолетовую часть солнечного спектра можно разделить по длине волны лучей на три диапазона: UVA (320—400 нм), UVB (280—320 нм) и UVC (200—280 нм). Полагают, что только UVB имеют значение для канцерогенеза в коже. В то же время диапазон UVC, несмотря на свои сильные мутагенные свойства, не имеет серьезного значения, поскольку отфильтровывается озоновым слоем Земли. Что касается диапазона UVA, который еще недавно рассматривался как безвредный, то выяснилось, что его лучи канцерогенны для лабораторных животных, и потому интерес к нему как возможному опухолеродному агенту для человека значительно возрос.

Ультрафиолетовые лучи тормозят деление клетки, инактивируют ферменты, вызывают мутации и в большой дозе убивают клетки. Канцерогенный эффект этих лучей связан с образованием в ДНК пиримидиновых димеров. Если не происходит репарации, то эти димеры приводят к более крупным ошибкам транскрипции и в некоторых случаях к малигнизации. Эксперименты показывают, что в механизм малигнизации вовлечено больше процессов, чем только одни мутации, вызванные ультрафиолетовым светом, так как одновременно ослабляется клеточный иммунитет. Мутации отражают механизм инициации, а иммунные изменения — действие потенцирующих субстанций или же промоторов.

Как и другие канцерогены, UVB вызывает мутации онкогенов и опухолевых генов-супрессоров. В частности, мутантные формы генов *ras* и *p53* определяются и при раке кожи человека, и при раке, индуцированном лучами UVB в эксперименте. Эти мутации встречаются главным образом в дипиримидиновых последовательностях ДНК и отражают генетические повреждения, вызванные ультрафиолетовыми лучами и имеющие этиологическое значение для малигнизации.

И о н з и р у ю щ е е и з л у ч е н и е. Электромагнитное излучение (рентгеновские и γ -лучи), а также воздействие частиц (α -, β -частицы, протоны, нейтроны) являются канцерогенными. Этому есть многочисленные доказательства, поэтому ограничимся несколькими примерами. У многих исследователей, первыми работавших с рентгеновскими лучами, развились злокачественные опухоли кожи. Шахтеры, трудившиеся на урановых рудниках в Европе и в районе Скалистых гор в США, заболели раком легкого в десятки раз чаще, чем их коллеги из каменноугольных шахт. У жителей Хиросимы и Нагасаки, переживших в 1945 г. атомную бомбардировку, вначале была высо-

кая заболеваемость лейкемией (острый и хронический миелоцитарный вариант) — отмеченная после среднего латентного периода в 7 лет. В дальнейшем возросла частота карцином молочной железы, толстой кишки, щитовидной железы и легких.

Даже медико-терапевтическое облучение дает канцерогенный эффект. Лица, получившие в младенчестве или детстве лечебные дозы радиации на зону головы и шеи, затем в 9 % случаев страдают раком щитовидной железы. Бытовавшая ранее практика лечения артрита позвоночника (анкилозирующего спондилита) с помощью облучения привела впоследствии к 10—12-кратному повышению заболеваемости таких пациентов лейкемией.

Обследование жителей Маршалловых островов, облученных при случайной аварии водородной бомбы, показало наличие в их щитовидной железе радиоактивного йода. Не менее чем у 90 % детей в возрасте до 10 лет, живших на одном из этих островов, через 15 лет были обнаружены аденоматозные узлы в щитовидной железе, которые у 5 % детей малигнизировались.

Вероятность малигнизации при ионизирующем излучении неодинакова для разных органов. Чаще всего возникают лейкемии (кроме хронической лимфоцитарной формы, по неизвестным причинам эта форма почти никогда не вызывается облучением). Следующими по частоте являются опухоли щитовидной железы. Реже встречается рак молочной железы, легких и слюнных желез. Кожа, кости, желудочно-кишечный тракт относительно устойчивы к действию радиации. Тем не менее следует помнить, что клетки любой ткани могут трансформироваться в злокачественные под воздействием радиации.

Д е ф е к т ы р е п а р а ц и и Д Н К. При изучении редких наследственных заболеваний с дефектами репарации ДНК были расшифрованы некоторые молекулярные механизмы ответа клеток на воздействие радиации. К ним относятся такие аутосомно-рецессивные заболевания, как пигментная ксеродерма, синдром Блума (D. Bloom; сочетание недоразвития скелета, гипоплазия карликовости, гипогонадизма и др.), атаксия-телеангиэктазия (мозжечковые нарушения координации и равновесия, очаговые расширения капилляров конъюнктивы и кожи, пневмонии и др.) и анемия Фанкони. Все вместе они характеризуются гиперчувствительностью к одному или нескольким агентам, повреждающим ДНК, а также предрасположенностью к малигнизации.

Больные с пигментной ксеродермой обладают высокой фоточувствительностью, у них часто развивается рак кожи в местах, экспонированных на солнце. Молекулярные механизмы дегенеративных изменений кожи, облученной солнцем, а также опухоли этого органа связаны с врожденной неспособностью к репарации ДНК в зонах повреждения ультрафиолетовыми лучами. У больных с пигментной ксеродермой имеется заметный де-

фицит эксцизионной репарации пиримидиновых димеров (эксцизионная репарация — замена одноцепочечного участка двухцепочечной ДНК с поврежденными основаниями путем синтеза последовательности, комплементарной той, которая имеется в сохранившейся цепи). Пигментная ксеродерма генетически гетерогенна и насчитывает минимум 7 разновидностей. Каждая из них обусловлена мутацией в одном или нескольких генах, вовлеченных в нуклеотидную эксцизионную репарацию.

Атаксия-телеангиэктазия связана с дефектом ответа на повреждение от ионизирующей радиации и с большим риском развития злокачественных лимфом. Она тоже гетерогенна и имеет 6 генетических вариантов.

Больные с анемией Фанкони предрасположены к лейкемиям, прогрессирующей апластической анемии и иногда имеют врожденные пороки развития. Их клетки крови особенно чувствительны к перекрестно-связующим агентам ДНК, предположительно в результате недостаточности ферментов, удаляющих межспиральные перекрестные связи, возникающие под воздействием токсических продуктов.

От всех названных заболеваний отличается синдром Блума. Больные с этим синдромом особенно чувствительны к различным агентам, повреждающим ДНК (ультрафиолетовые лучи, радиация). Дефекты репарации ДНК имеют у них более распространенный характер. У таких больных клетки характеризуются необычайно высокой частотой спонтанного обмена сестринскими хроматидами (копиями хромосом, образующимися при репликации). Этот обмен происходит в результате некоторых нарушений в лигировании ДНК (образовании фосфодиэфирной связи между двумя основаниями одной цепи ДНК, разделенными разрывом). Лица с синдромом Блума страдают тяжелым иммунодефицитом, отставанием в росте и предрасположенностью к разным формам злокачественных новообразований. Поскольку эта патология является наследственной по аутосомно-рецессивному типу, можно сделать вывод, что у таких больных обе копии соответствующих генов репарации ДНК подвергаются мутации или инактивации. В этой связи гены, вовлеченные в репарацию ДНК, могут рассматриваться как тумор-супрессорные гены.

Вирусный канцерогенез. Множество ДНК- и РНК-содержащих вирусов являются опухолегенными для большого количества подопытных животных (от амфибий до приматов). Определенные формы злокачественных новообразований у людей тоже имеют вирусное происхождение.

Опухолегенные ДНК-содержащие вирусы. Несколько представителей этой группы вызывают опухоли у животных. Часть из них, например, аденовирусы, туморогенны только для лабораторных животных, другие же, например вирус папилломы быков, является причиной добро- и злокачествен-

ных новообразований у своих естественных носителей. Из многочисленных вирусов, патогенных для людей, наибольший интерес представляют три вида веществ — папилломы человека, или HPV, вирус Эпштейна — Барр (М.А. Epstein, J.M. Barr), или EBV, и вирус гепатита В, или HBV, вызывающие развитие злокачественных опухолей.

Трансформирующие ДНК-содержащие вирусы формируют стабильный комплекс с клеточным геномом хозяина. Интегрированный вирус не способен к завершению своего репликационного цикла, поскольку последовательности вирусных генов, необходимые для такого завершения, прерваны в ходе интеграции вирусной ДНК в геном хозяина. В трансформации клетки играют важную роль только те вирусные гены, которые подверглись ранней транскрипции в течение жизненного цикла вируса. Они экспрессированы в трансформированных клетках.

Вирус папилломы человека. К настоящему времени известны примерно 65 генетически отчетливых типов HPV. Некоторые из них, например 1, 2, 4 и 7, вызывают образование плоскоклеточных папиллом (бородавки). HPVs могут индуцировать отдельные виды рака, в частности плоскоклеточные карциномы шейки матки, аноректальной и генитальной зон. Эпидемиологические исследования показывают, что агент рака шейки матки передается половым путем. Примерно у 85 % больных инвазивным плоскоклеточным раком, а также карциномой *in situ* или с сильно выраженной дисплазией найдены последовательности ДНК от HPV типов 16, 18, реже 31, 33, 35 и 51. В то же время для генитальных папиллом набор агентов более узок и включает типы: HPV-6 и HPV-11.

Молекулярный анализ тканей этих видов рака и папиллом, позволил установить различия, которые могут иметь отношение к трансформирующей активности вирусов. При папилломах и дисплазии геном HPV поддерживается в эписомальной (неинтегрированной) форме, тогда как при раке вирусная ДНК обычно интегрирована в геном клеток пациента. Полагают, что такая интеграция играет важную роль в малигнизации. Несмотря на то что места (сайты) интеграции выбираются случайно (при разных видах рака вирусная ДНК определяется в различных частях генома хозяина), вид уже произошедшей интеграции носит локальный характер. Иными словами, в клетках какого-либо конкретного вида рака все сайты интеграции идентичны.

При изучении раковых опухолей, вызванных HPV, было обнаружено то место, в котором происходит прерывание ДНК в ходе ее интеграции. Оно довольно постоянно и почти всегда находится внутри открытой рамки считывания E1/E2 вирусного генома. Поскольку локус E2 вирусной ДНК в норме ответствен за подавление транскрипции ранних вирусных генов E6 и E7, его прерывание сопровождается сверхэкспрессией белков E6 и E7 в вирусах HPV-16 и HPV-18. Опухолегенные потенции этих

вирусов как раз и соотносят с указанными продуктами двух ранних вирусных генов. Белок E7 связывается с недофосфорилированной формой белка гена-супрессора pRb и, возможно, изолирует ее, тогда как белок E6 связывается с продуктом гена p53 и облегчает его расщепление. Степень сродства или сходства этих вирусных белков с продуктами опухолевых генов-супрессоров варьирует в зависимости от опухолеродных способностей HPVс. Белки генов E6 и E7, дериваты вирусов типов 16, 18, 31 связываются с близкородственными Rb и p53, в то время как продукты таких же генов у вирусов типов 6 и 11 связываются при не-большом сходстве.

Несмотря на то что из приведенных данных следует, что определенные типы HPVс играют важную роль в патогенезе рака у человека, следует отметить, что если в кератиноциты, взятые от людей, перенести *in vitro* ДНК от HPV 16, 18 или 31 типов, то клетки становятся бессмертными, однако при введении животным не формируют опухолей. Котрансфекция (сочетанный перенос) ДНК с мутантным геном *ras* приводит к полной трансформации (малигнизации) клеток. Таким образом, HPV, как фактор канцерогенеза, действует в тканях человека не один, при этом вероятны и другие сочетанные генетические изменения или воздействия.

Вирус Эпштейна—Барр (EBV) входит в семейство вирусов герпеса и участвует в патогенезе четырех видов опухолевых процессов у человека: африканской формы лимфомы Беркитта; В-клеточных лимфом при подавлении иммунитета, в частности при инфицировании вирусом иммунодефицита человека (HIV, или ВИЧ), а также пересадке органов; некоторых вариантов болезни Ходжкина (о лимфогранулематозе см. главу 13); карцином назофарингеальной области.

Известно, что EBV поражает эпителиальные клетки полости носа, гортани и уха, а также В-лимфоциты. Он проникает в клетку с помощью молекулы CD21, которая экспрессирована на перечисленных клетках. Внутри В-лимфоцитов линейный геном EBV превращается в форму эписомы (плазмиды, т.е. самостоятельной кольцевой внехромосомной молекулы ДНК) в клеточном ядре. Поражение В-клеток носит скрытый характер: репликация вируса не происходит, а клетки не погибают. Латентно поражаемые В-клетки при выращивании *in vitro* становятся бессмертными и обретают способность к безудержному размножению. Молекулярные механизмы, обеспечивающие такие качества, сложны. В этот процесс вовлечены латентный мембранный белок LMP-1, предотвращающий апоптоз путем взаимодействия с геном *bcl-2*; ген EBNA-1, поддерживающий вирус в скрытом состоянии; ген EBNA-2, активирующий несколько вирусных и клеточных генов, важных для роста В-клеток.

Лимфома Беркитта, возникающая из В-лимфоцитов, является самой частой опухолью у детей Центральной Африки и

Новой Гвинеи. Спорадически возникающие такие новообразования встречаются повсеместно. Обнаружена непосредственная связь между африканским вариантом лимфомы Беркитта и EBV. Более чем в 90 % наблюдений ткань указанной опухоли содержит EBV. У всех больных с этим новообразованием имеются повышенные титры антител против вирусных капсидных антигенов (капсид — внешняя белковая оболочка вирусной частицы). Уровень этих сывороточных титров соответствует степени риска развития лимфомы.

Кроме того, поражения клеток вирусом EBV встречаются за пределами районов, где распространена лимфома Беркитта. Этот вирус убиквитарен (вездесущ) и может бессимптомно поражать любого взрослого человека. Известно также, что EBV вызывает инфекционный мононуклеоз (см. главу 22), при котором поражаются В-клетки. Геном EBV обнаруживается только в 15—20 % наблюдений лимфомы Беркитта вне Африканского континента, однако и при эндемическом (африканском), и при спорадическом вариантах этого заболевания отмечают транслокацию t (8; 14), реже встречаются другие (вариантные) транслокации, приводящие к нерегулируемой экспрессии онкогена *c-myc*. Несмотря на то что вирус Эпштейна-Барра делает бессмертными В-лимфоциты *in vitro*, эти клетки не формируют опухоли при пересадке подготовленным лабораторным животным. Конечно, имеется значительная разница в типах экспрессии вирусных генов в В-клетках, трансформированных, но не малигнизированных с помощью EBV, и в клетках лимфомы Беркитта. Например, в опухолевых клетках не экспрессируются несколько мембранных белков, закодированных в вирусе, которые известны как мишени для цитотоксического действия Т-клеток хозяина.

Таким образом, EBV является лишь одним из факторов в многоступенчатом развитии лимфомы Беркитта. У здорового человека инфицирование вирусом EBV легко контролируется эффективным иммунным ответом, направленным против вирусных антигенов, экспрессированных на клеточных мембранах, т.е. подавляющее большинство инфицированных не имеют симптоматики или заболевают инфекционным мононуклеозом. В эндемических (африканских) районах имеется ряд пока еще необъяснимых кофакторов, например, хроническая малярия, стимулирует непрерывную пролиферацию В-клеток, которые под воздействием EBV стали «бессмертными». Активно размножающаяся популяция этих клеток имеет повышенный риск мутации при транслокации t (8; 14), в результате которой *c-myc* контактирует с одним из локусов гена иммуноглобулина. Это дает пораженным клеткам преимущества в росте благодаря активации *c-myc*. Одной только сверхэкспрессии онкогена *c-myc* еще недостаточно для малигнизации. По всей вероятности она представляет собой одну из многих ступеней в развитии лимфо-

мы. В бессмертных В-клетках встречаются добавочные мутации, возможно, затрагивающие онкоген N-ras. Все вместе эти изменения приводят к появлению моноклональной В-клеточной опухоли. Согласно такому представлению EBV сам по себе не дает прямой опухолеогенный эффект, но, действуя как поликлональный В-клеточный митоген, он определяет стадию приобретения t (8; 14) и других мутаций, которые, в конце концов, нарушают нормальную регуляцию роста клеток. Одновременно меняется экспрессия вирусных генов, поэтому экспрессия антигенов, которые могли бы быть распознаны Т-клетками с цитотоксическим действием, ослаблено.

Роль, которую выполняют иммунные механизмы при контроле за В-клетками, трансформированными вирусом EBV, иллюстрируется появлением В-клеточных лимфом у больных с подавленным иммунитетом. Некоторые больные СПИДом и те, кто получает продолжительную иммуносупрессорную терапию для предотвращения отторжения какого-либо аллотрансплантата, страдают от развития множественных В-клеточных опухолей в лимфоидной системе или центральной нервной системе. Вначале эти опухоли поликлональны, но затем они могут формировать моноклональные пролифераты. На опухолевых клетках остается высокой экспрессия вирусного антигена, такого как LMP-1, и, следовательно, опухоли представляют собой в условиях организма точное подобие тех В-клеточных линий, которые стали бессмертными *in vitro* под влиянием вируса EBV.

Другим новообразованием, связанным с воздействием вируса EBV, является карцинома назофарингеальной области. Существуют эндемические зоны в Южном Китае, некоторых районах Африки и Арктики (у арктических эскимосов). В отличие от лимфомы Беркитта, ткань назофарингеальных карцином, исследованная в самых различных частях мира, в 100 % случаев содержит ДНК вируса EBV. Кроме того, у больных повышены титры антител к антигенам вирусного капсида, а в эндемических очагах у больных обнаруживаются антитела IgA еще до развития опухоли. Географически ограниченное преобладание указанной опухоли не исключает также влияния на ее происхождение наследственности и факторов окружающей среды.

Вирус гепатита В (HBV) вызывает гепатоцеллюлярный рак, который эндемичен в странах Дальнего Востока и Африки. Например, на Тайване, у лиц, инфицированных HBV, риск заболеть раком печени в 200 раз выше, чем у их неинфицированных земляков. Роль этого вируса в гепатоканцерогенезе подтверждена и в эксперименте, но его значение в патогенезе рака печени человека пока не выяснено. Практически во всех случаях указанного рака обнаружена интеграция ДНК вируса HBV в геном гепатоцитов и, таким образом, по отношению к этим инсерциям (вставкам нуклеотидов) опухоли имеют клональное строение. Однако геном HBV не кодирует онкобелки и не обнару-

живает закономерной интеграции поблизости от какого-либо известного протоонкогена. Поэтому весьма вероятно, что он оказывает не прямое и, возможно, многофакторное действие. Вызывая хроническое повреждение гепатоцитов и их регенеративную гиперплазию, HBV расширяет пул клеток, которые подвергаются риску последующих генетических изменений. В митотически активных гепатоцитах мутации могут иметь случайный характер или вызываться агентами из микроокружения, например пищевыми афлатоксинами. В регионах, эндемичных по отношению к распространенности и HBV, и афлатоксинов, обнаружена мутационная инактивация p53. HBV кодирует регуляторный белок HBx, который прерывает нормальный контроль за ростом пораженных гепатоцитов с помощью транскрипционной активации нескольких клеточных протоонкогенов. Белок HBx активирует протеинкиназу C — решающий компонент для нескольких путей сигнальной трансдукции и, таким образом, имитирует действие опухолевого промотора ТФА. Важная роль HBx в патогенезе рака печени подкрепляется еще и тем, что у лабораторных мышей, трансгенных по отношению к гену HBx, развиваются гепатокарциномы.

Вирусы, содержащие РНК. Известен только один ретровирус, патогенный для человека, а именно вирус Т-клеточной лейкемии 1-го типа (HTLV-1).

HTLV-1 связан в основном с формами Т-клеточной лейкемии и лимфом, эндемичных для определенных районов Японского и Карибского бассейнов. Подобно вирусу СПИДа он имеет тропизм к CD4+ Т-клеткам, т.е. Т-клетки являются главной мишенью для опухолевой трансформации. Заражение человека происходит путем передачи пораженных Т-клеток во время половых сношений, переливаний крови и кровезаменителей, вскармливания грудным молоком. После латентного периода в 20—30 лет около 1 % зараженных лиц заболевают лейкемией. Кроме лейкемии, HTLV-1 связан также с тяжелым неврологическим демиелинизирующим процессом, названным тропическим спастическим парапарезом.

Молекулярные механизмы трансформации Т-лимфоцитов еще не полностью ясны. В противоположность нескольким мышиным ретровирусам, HTLV-1 не содержит v-онс и не способен к интеграции с протоонкогеном (по R.S.Cotran, K.Kumar, T.Collins, 1998). В опухолевых клетках при лейкемии обнаружен клональный вид вирусной интеграции. При изучении генома HTLV-1 выявлены gag, pol, env, а также районы длинных повторяющихся терминальных последовательностей (LTR), характерные для других ретровирусов. В отличие от других вирусов, вызывающих лейкемию, геном HTLV-1 содержит еще один район, названный «tax». Предполагается, что трансформирующая активность HTLV-1 связана именно с геном tax. Продукт этого гена нужен для репликации вируса, поскольку он стимулирует

транскрипцию вирусной мРНК путем воздействия на 5' LTR. Белок tax может также активировать транскрипцию нескольких клеточных генов, включая: c-fos, c-sis, гены, кодирующие цитокин ИЛ-2 и его рецептор, а также ген миелоидного фактора роста. Таким образом, инфицирование вирусом HTLV-1 стимулирует пролиферацию Т-клеток, связанную с геном tax, который включает действие генов, кодирующих Т-клеточный фактор роста, ИЛ-2 и его рецептор. Миелоидный фактор роста, воздействуя на соседние макрофаги, вызывает повышенную выработку митогенов, например ИЛ-1, для других видов Т-клеток. Первоначально пролиферация Т-клеток поликлональна, поскольку вирус поражает много клеток. Существует повышенный риск вторичных трансформирующих мутаций пролиферирующих Т-клеток, которые приводят к росту моноклональной опухолевой популяции Т-клеток.

7.8. Противоопухолевый иммунитет

Антигены опухолей. Антигены, вызывающие иммунный ответ, были обнаружены при многих вариантах экспериментального канцерогенеза и при некоторых злокачественных новообразованиях у человека. Их можно разделить на две категории: опухолеспецифичные антигены, которые имеются только на опухолевых клетках, и опухолесвязанные антигены, имеющиеся на опухолевых и некоторых нормальных клетках.

Опухолеспецифичные антигены лучше всего выявляются в опухолях, вызванных химическими канцерогенами у лабораторных грызунов. На экспериментальных моделях опухолевая антигенность оценивается обычно: а) по способности животных к сопротивлению против живой опухолевой ткани, имплантированной после иммунизации живыми или убитыми клетками опухоли; б) по способности животных, не имеющих опухолей, к сопротивлению в ответ на введение сенсibilизированных Т-клеток, взятых от сингенного (генетически идентичного) донора, иммунизированного тканью опухоли; в) по способности Т-клеток с цитотоксическим действием, взятых от животных, иммунизированных опухолевой тканью, к разрушению *in vitro* малигнизированных клеток той же ткани, которой проводили иммунизацию. При такой комплексной оценке было обнаружено, что многим новообразованиям, воспроизведенным у животных с помощью химических канцерогенов, присуща экспрессия локально-специфических или уникальных антигенов, не являющихся общими с антигенами точно таких же опухолей, вызванных тем же веществом и даже в другой части органа у того же животного.

Природа опухолеспецифических антигенов, обнаруживаемых в опухолях лабораторных животных и человека, оставалась

неясной до тех пор, пока не был разгадан молекулярный механизм распознавания Т-клеток. Когда выяснилось, что рецепторы Т-клеток распознают пептиды, связанные с антигенсвязывающим раздвоением молекул главного комплекса гистосовместимости (см. главу 5), стало очевидным, что опухолеспецифические антигены, вызывающие ответ Т-клеток с цитотоксическим действием, должны происходить из единственных пептидов, имеющих внутри опухолевых клеток и представленных на их поверхности с помощью молекул I класса главного комплекса гистосовместимости. Какова же природа белков, дающих начало опухолеспецифичным антигенам? Ответ был получен в экспериментах Буна (Т.Вон) с коллегами, проведенных в 1993 г. Было установлено три пути образования опухолеспецифических антигенов.

- В первом варианте эти антигены происходят из мутантных форм нормальных клеточных белков. Множество белков в нормальных клетках дает начало пептидам, которые транспортируются к поверхности клеток после связывания с молекулами I класса главного комплекса гистосовместимости, происходящего внутри эндоплазматической сети. Они не вызывают иммунного ответа, поскольку Т-клетки, распознающие комплексы нормального собственного пептида I класса, в ходе развития претерпели клональное стирание или стали анэргичными (нечувствительными) к таким пептидам (см. главу 5). Мутации, происходящие в ходе злокачественной трансформации клеток, затрагивают онкогены и гены-супрессоры, а также те гены, которые кодируют другие нормальные клеточные белки. Следовательно, вырабатываются измененные формы этих белков. Собранный из таких мутантных белков пептидный комплекс I класса рассматривается как чужеродный, а именно как комплекс, произошедший из неклеточного белка, например вирусного. Этим и объясняется антигенность опухолевых клеток. Уникальность опухолеспецифических антигенов связана с тем, что в каждой опухоли мутации случайным образом воздействуют на различное множество нормальных клеточных генов. Поэтому в разных новообразованиях появляются измененные формы определенных нормальных белков, каждая из которых при связывании с помощью антигенов нормального главного комплекса гистосовместимости дает начало определенному комплексу.
- Другой путь образования опухолеспецифических антигенов стал очевидным, когда выяснилось, что нормальные клетки содержат несколько пептидов, не обладающих субстратом, необходимым для связывания с молекулами I класса главного комплекса гистосовместимости. Указанные пептиды никогда не обнаруживаются на клеточной

поверхности. В результате мутации гена, кодирующего эти белки, они могут превращаться в форму, способную связываться с молекулами главного комплекса гистосовместимости и после этого проявляться на поверхности клеток.

- Опухолеспецифические антигены могут быть также образованы при активации генов. Во время злокачественной трансформации мутация способна вызывать транскрипцию гена, являющегося в норме молчащим. Пептиды, образованные из белкового продукта активированных генов, могут вставляться в желобок или паз молекулы главного комплекса гистосовместимости и затем распознаваться Т-клетками.

Вслед за находками Т.Буна было установлено, что примерно 40 % меланом человека, 20 % карцином молочной железы и 30 % мелкоклеточных карцином легкого экспрессируют опухолеспецифический антиген, обозначенный как антиген-1 меланомы (MAGE-1). Молекулярный анализ показал, что ген, кодирующий этот антиген, имеется и в нормальных, и в опухолевых клетках, причем в последних он находится не в мутантной форме. Таким образом, в нормальных зрелых клетках это «молчащий» ген. Культивируя *in vitro* лимфоциты больного, можно получить CD8+ Т-клетки с цитотоксическим действием. Безусловно, еще не все опухолеспецифические антигены человека открыты.

Другая категория опухолевых антигенов включает продукты онкогенов и генов-супрессоров. Измененные версии этих генов способны приводить не только к преимущественному росту, но и к образованию новых антигенов. Последние могут иметь уникальный опухолеспецифический характер. Предварительные исследования убеждают в том, что мутантные формы белков *ras* и *p53* дают начало иммуногенным пептидам. Продукт гена слияния *bcr-abl* также способен вызывать иммунный ответ у лабораторных мышей. Могут ли лимфоциты от носителей опухоли быть сенсibilизированы к этим мутантным онкобелкам, предстоит выяснить.

Опухолесвязанные (туморассоциированные) антигены. Большинство известных опухолевых антигенов человека не являются уникальными (единственными в своем роде, специфичными) по отношению к опухоли. Нередко их вырабатывают нормальные клетки определенного типа. Вся группу этих опухолесвязанных антигенов делят на три категории: опухолесвязанные углеводные антигены; онкофетальные антигены и дифференциально-специфичные антигены. Поскольку опухолесвязанные антигены представляют собой нормальные аутобелки, они не вызывают иммунного ответа и имеют небольшое значение в реакциях отторжения опухоли у человека. Тем не менее их выявление необходимо при диагностике определен-

ных опухолей, а полученные против них антитела могут использоваться для иммунотерапии.

Опухолевсвязанные углеводные антигены изучали в качестве мишеней для терапии, основанной на действии антител. Они представляют собой ненормальные формы широко распространенных гликопротеидов и гликолипидов, например антигенов групп крови или эпителиальных муцинов (слизистых секретов). Одной из таких форм является муцинсвязанный антиген, найденный в клетках карциномы поджелудочной железы и при раке молочной железы. Из-за неполного гликозилирования белка в опухолевых муцинах появляется эпитоп, скрытый в полностью гликозилированных нормальных муцинах.

Онкофетальные или эмбриональные антигены экспрессируются в нормально развивающихся тканях эмбриона, но отсутствуют в тканях взрослого человека. Их появление в некоторых типах малигнизированных клеток предположительно связано с депрессией генетических программ. Лучше всего изучены два вида онкофетальных антигенов: α -фетопроtein и канцероэмбриональный антиген.

Дифферено-специфичные антигены характерны для тех направлений и уровней дифференцировки, при которых исследователь застает малигнизированную ткань или клетки. Например, CD10 (CALLA), экспрессированный в ранних формах В-лимфоцитов, появляется и в популяциях В-клеточных лейкоemий и лимфом. Или, скажем, простатический антиген, который представлен и в нормальном, и в раковом эпителии органа. Оба эти, а также многие другие подобные вещества используются в качестве маркеров дифференцировки при диагностике злокачественных новообразований.

Противоопухолевые эффекторные механизмы. Противоопухолевой активностью обладает и клеточный, и гуморальный иммунитет.

Т-лимфоциты с цитотоксическим действием. Роль этих специфически сенсibilизированных клеток хорошо прослежена при экспериментальном канцерогенезе. У человека они выполняют защитные функции, направленные главным образом против опухолей, связанных с вирусами: лимфомы Беркитта, вызванной EBV, или новообразований, вызванных HPV. Наличие HLA-ограниченных Т-клеток с цитотоксическим действием в различных злокачественных опухолях человека предполагает более широкую защитную функцию Т-клеточного иммунитета.

N К-к л е т к и. Это лимфоциты, способные разрушать малигнизированные клетки без предварительной сенсibilизации (глава 5). После активации ИЛ-2 НК-клетки лизируют разнообразные опухолевые ткани человека, включая многие из тех, которые являются неиммуногенными для Т-клеток. Таким образом, НК-клетки способны обеспечивать первую линию защиты

от многих новообразований. К настоящему времени не идентифицированы ни антигены-мишени, распознаваемые НК-клетками, ни соответствующие рецепторы этих клеток. Поскольку совершенно разные опухоли, не связанные с НК-клетками, могут лизироваться ими без какого-либо специфического взаимодействия, становится очевидным, что антигены-мишени могли бы обладать высокой степенью сохранности в тканях и иметь повышенную или измененную экспрессию на трансформированных клетках. Помимо этого лизирующего воздействия на малигнизированные клетки, естественные киллеры способны принимать участие в реакциях антителозависимой клеточной цитотоксичности.

Макрофаги. Активированные макрофаги (глава 5) оказывают селективное цитотоксическое действие на опухолевые клетки *in vitro*. Т-клетки и макрофаги могут работать содружественно в противоопухолевых реакциях, так как γ -интерферон является сильным активатором макрофагов. Макрофаги способны разрушать ткань опухоли с помощью механизмов, сходных с теми, которые используются для уничтожения микроорганизмов, например продукции реактивных метаболитов кислорода, или же секреции ФНО α .

Гуморальные механизмы. Участвуют в разрушении малигнизированных клеток посредством двух систем: активации комплемента и индукции реакций антителозависимой клеточной цитотоксичности НК-клетками.

Иммунный надзор. Самым весомым аргументом в пользу существования иммунного надзора является повышенная заболеваемость злокачественными опухолями лиц с иммунодефицитными состояниями (заболевают около 5 % больных с врожденным иммунодефицитом). Аналогичным образом малигнизация чаще встречается у лиц, перенесших трансплантацию и иммуноподавляющую терапию, а также у больных СПИДом. Следует отметить, что у большинства (но не у всех) перечисленных групп лиц образуются лимфомы (часто иммунобластный В-клеточный вариант).

Большинство злокачественных новообразований появляется у людей, не страдающих каким-либо явным иммунодефицитом. В ходе опухолевой прогрессии иммуногенные субклоны малигнизированных клеток, вероятно, элиминируются (вытесняются с последующей гибелью) с помощью эффекторных клеток хозяина. Это способствует отбору и прогрессивному росту антигенонегативных клеточных вариантов в опухолевой популяции. В некоторых случаях малигнизированные клетки экспрессируют молекулы HLA I класса на уменьшенных уровнях, что приводит к снижению антигенного действия пептидов на Т-клетки с цитотоксическим эффектом. Кроме молекул I класса главного комплекса гистосовместимости, несколько вспомогательных молекул, например интегрины (CD11a), тоже имеют существен-

ное значение для взаимодействия Т-клеток с их малигнизированными мишенями. У некоторых опухолей, например у почечно-клеточного рака, имеется тенденция к избеганию иммунной атаки с помощью снижения регуляции экспрессии ICAM-1, лиганда CD11a. Множество опухолеродных агентов (химикаты и разные виды ионизирующего излучения) подавляют иммунный ответ организма. Но и сами опухоли или их продукты способны проявлять себя так же. Например, вырабатываемый в большом количестве многими злокачественными новообразованиями ТФРβ является мощным иммуносупрессором. В некоторых случаях сам по себе иммунный ответ, вызванный опухолью, например активация супрессорных Т-клеток, может подавлять противоопухолевую защиту.

Хотя повышенная частота онкологических заболеваний у больных с иммунодефицитными состояниями и свидетельствует о существовании иммунного надзора, сильный аргумент против такого надзора тоже базируется на исследованиях иммунодефицитных процессов. Самыми частыми формами злокачественных новообразований у лиц с подавленными или недостаточными иммунными реакциями являются лимфомы, особенно иммунобластные В-клеточные лимфомы. Последние могут быть и следствием патологического иммунопролиферативного ответа на действие вируса, такого как EBV, и лекарственных препаратов. Наконец, у таких лиц можно было бы ожидать повышения частоты более распространенных форм опухолей (рак бронха, молочной железы, органов пищеварительного тракта) или множественных новообразований. Однако ни то, ни другое не встречается.

Иммунотерапия и генная терапия опухолей. Даже если иммунный надзор существует, для больного раком этот защитный механизм в нужное время не сработал. Предпосылками для иммунотерапии и генной терапии являются либо замещение подавленных компонентов иммунной системы, либо стимуляция эндогенных ответов.

Адаптивная клеточная терапия. Поскольку инкубация лимфоцитов периферической крови с ИЛ-2 приводит к образованию лимфокинактивированных клеток с мощной противоопухолевой активностью *in vitro*, то такие клетки используют для восприимчивой иммунотерапии. Вначале лимфоциты крови, выделенные от онкологического больного, культивируют с ИЛ-2 *in vitro*. Затем культуру активированных киллерных клеток, производимую преимущественно из разросшихся (тоже *in vitro*) НК-клеток крови, снова реинфузируют другой порцией ИЛ-2. Применение этого метода имеет ограниченный успех при лечении злокачественных новообразований с метастазами.

Основываясь на допущении, что из всех лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль, опухолеспецифичные Т-клетки с ци-

токсическим действием являются наиболее подготовленными к борьбе с опухолевой паренхимой, некоторые исследователи используют для иммунотерапии выращенные в культуре и активированные лимфоциты, инфильтрирующие опухоль. Последние выделяют из опухолевых масс, удаленных хирургическим путем, затем культивируют с ИЛ-2 и снова реинфузируют ими больного. Для повышения противоопухолевого воздействия лимфоциты, инфильтрирующие опухоль, вносят (производят трансфекцию) ген ФНО α , мощного противоопухолевого цитокина.

Лечение цитокинами. Поскольку эти вещества способны активировать специфические и неспецифические (воспалительные) защитные силы организма, несколько цитокинов по отдельности или в комбинации с другими видами лечения пытаются использовать в противоопухолевой терапии. О применении ИЛ-2 уже говорилось. Но кроме него, используют также интерфероны α , γ , ФНО α и гемопозитические факторы роста, α -интерферон активирует НК-клетки, повышает экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости на озлокачествленных клетках и дает прямой цитостатический эффект. Наиболее впечатляющие результаты по применению α -интерферона достигнуты в лечении светлоклеточной лейкемии. Помимо провоспалительного действия, цитокины способны также усиливать процессы иммунного распознавания опухолевых клеток. В эксперименте удается воспроизвести мощный противоопухолевый ответ при инсерции генов цитокинов в геном малигнизированных клеток с низкой иммуногенностью. Такой же подход пытаются применить и при лечении опухолей человека.

Лечение антителами. Несмотря на то что антитела к опухолесвязанным антигенам сами по себе неэффективны, интерес к ним не снижается из-за возможности использования их в качестве агентов, доставляющих к малигнизированным мишеням цитотоксические продукты. В частности, имеется опыт применения моноклональных антител против определенных типов В-клеточной лимфомы. Эти антитела конъюгируют с ридином (мощным цитотоксином), в результате чего образуется иммунотоксин, который и вводят больным.

Генетические болезни, которые в настоящее время известны медицинской практике, видимо, представляют собой лишь малую часть этой группы болезней. Например, изменения генетического аппарата клеток играют важнейшую роль в развитии опухолей, хотя последние вовсе не принято относить к генетическим болезням. Это касается многих сердечно-сосудистых, обменных, психических и прочих заболеваний.

Все болезни человека можно условно разделить на 3 группы: 1) болезни, обусловленные влиянием факторов окружающей среды; 2) наследственные болезни, вызванные генетическими факторами; 3) заболевания, в развитии которых принимают участие и те, и другие факторы. К 1-й группе можно отнести, например, инфекционные болезни. Правда, и в этом случае велико значение генов, регулирующих иммунный ответ. Ко 2-й группе относят состояния, в основе которых лежат нарушения в геноме, допускающие завершённое эмбриональное развитие и живорождение. Известно, что половина спонтанных прерываний беременности в ранние сроки сопровождается серьёзным повреждением хромосом. У 1 % новорожденных в настоящее время отмечаются значительные aberrации хромосом, а примерно 5 % молодых людей в возрасте до 25 лет страдают серьёзными заболеваниями с выраженным генетическим компонентом. К 3-й группе можно отнести язвенную болезнь, сахарный диабет, атеросклероз, злокачественные опухоли, шизофрению.

В практике часто встречаются такие термины, как «наследственные», «семейные» и «врожденные заболевания». Наследственные болезни, в основе которых лежат генные, хромосомные или геномные мутации, передаются потомству от одного из родителей в зародышевой линии через поколения. Их еще называют семейными болезнями. Термин «врожденные заболевания» означает ту патологию, с которой человек родился. Это может быть совсем не генетический процесс, например, врожденный сифилис. Не все генетические расстройства имеют врожденную природу. Например, у больных с наследственной болезнью Хантингтона, или Гентингтона, G.S.Huntington (поражение полосатого тела и коры головного мозга, проявляющееся беспорядочными движениями и нарастающим слабоумием) первые симптомы появляются после третьей или даже четвертой декады жизни.

Наследственность выражается в передаче информации, необходимой для составления сложных белков. Последние имеют различные функции и субструктуры, используются клетками разных типов, но все они закодированы в клеточной ДНК, организованной в дискретные (раздельные) части, т.е. хромосомы.

8.1. Основные сведения о хромосомах, ДНК и генах

Каждое клеточное ядро содержит набор хромосом, названных так за свою способность воспринимать определенные красители. Каждая хромосома состоит из одной молекулы ДНК вместе с ДНК связывающими белками. В период интерфазы (между двумя митозами) хромосомы полностью вытянуты и по отдельности не определимы внутри ядра. В ходе деления каждая молекула ДНК спирализуется и уплотняется, благодаря чему в специально окрашенных препаратах, метафазных пластинках (см. главу 1), под световым микроскопом можно различить отдельные хромосомы.

Большинство клеток человека имеют 46 хромосом (в диплоидном наборе, содержащем по две копии каждой аутосомы, совершенно схожей у мужчин и женщин, и по одной паре половых хромосом: XX у женщин и XY у мужчин) (рис. 8.1). Все хромосомы в определенном месте имеют сужение, перехват (зону первичной перетяжки), которое называется центромерой. Согласно локализации центромеры выделяют 3 подгруппы хромосом: акроцентрические, субметацентрические и метацентрические (схема 8.1). Центромера разделяет каждую хромосому на короткое и длинное плечо, которые обозначают соответственно как «р» (от франц. *petit* — маленький) и «q» (*queue* — хвост). Концевая зона каждого плеча называется теломерой. Хромосомы 1, 3, 16, 19 и 20 считаются полностью или почти полностью метацентрическими, 13, 14, 15, 21, 22 и Y — акроцентрическими, остальные — субметацентрическими. Все акроцентрические хромосомы, кроме Y, содержат в своих коротких плечах рибосомальные гены, и в ходе митоза в этих зонах часто отсутствует конденсация из-за участия в организации ядрышек. Поэтому концы коротких плеч этих хромосом имеют вид спутников (спутников), отделенных от плеч хромосом посредством узких ножек, называемых вторичными сужениями.

При специальном окрашивании (бэндинге) метафазных пластинок, кроме плеч хромосом, четко выявляются их районы, полосы (bands) и субполосы, или полоски. Все эти перечисленные сегменты обоих плеч носят свои порядковые номера, возрастающие от центромеры к теломерам. Графическое изображение всех окрашенных и неокрашенных сегментов, составленное на основе бэндинга, называется картой или идиограммой. На основе последней формируется понятие о *кариотипе*, т.е. наборе

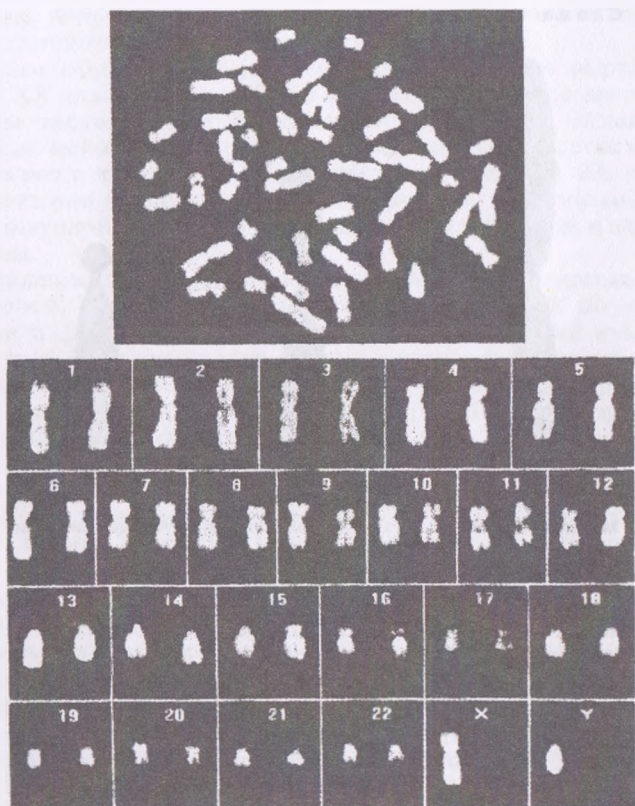
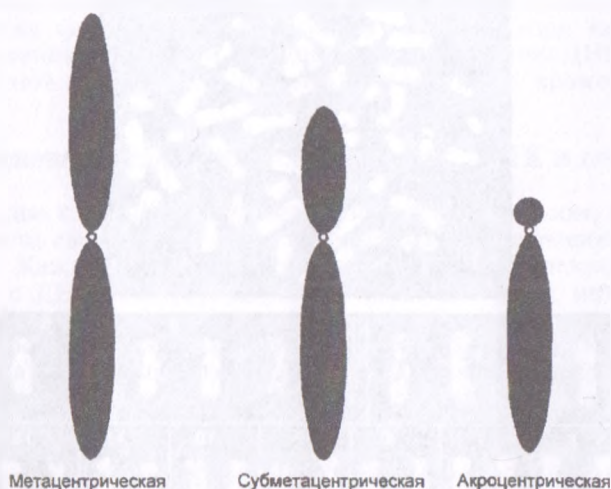


Рис. 8.1. Кариотип 46, XY у нормального ребенка. Окраска флуорохромом Hoechst 33258. Метафазная пластинка и раскладка хромосом.

ре и строения всех хромосом в ядре клетки или строения какой-то одной из них (нередко говорят, например, кариотип хромосомы 21 и т.д.).

Во время митоза каждая хромосома подвергается репликации (удвоению) и формирует пару сестринских хроматид, которые соединяются в зоне центромеры. И, хотя в ходе митоза может происходить обмен генетическим материалом при кроссинговере (обмене сестринскими хроматидами), никаких клинических последствий не возникает, поскольку сестринские хроматиды идентичны друг другу. В конце деления дочерняя клетка содержит идентичный набор (*диплоидное число*) из 46 хромосом. Нормальные клетки организма человека способны к делению митозом ограниченное число раз. Известно,

Схема 8.1. Типы хромосом



например, что фибробласты делятся около 50 раз, другие клетки — больше, но не более 100. Далее наступает старение клетки и ее гибель. В основе этого процесса может лежать укорочение теломеров. Последние не только стабилизируют терминальные районы плеч хромосом, но и осуществляют прикрепление хромосом к ядерному матриксу. Их синтез регулируется ферментом *теломеразой*, выработка которой управляется геном хЕСТ2. Считают, что по мере увеличения числа митозов у клетки укорачиваются теломеры, поскольку функция гена хЕСТ2 и связанной с ним теломеразы имеют ограниченные пределы.

В противоположность митозу уменьшенный тип клеточного деления, или мейоз, характерный для гаметоцитов (недифференцированных половых клеток), приводит к образованию клеток с половинным набором (*гаплоидным*) из 23 хромосом. Мейоз, встречающийся только в гонадах (половых железах), состоит из двух делений, следующих друг за другом. При этом репликация ДНК происходит один раз перед первым делением. Таким образом, каждая зрелая яйцеклетка в норме содержит по одной *аутосоме* (неполовой хромосоме) из каждой пары, а также одну X-хромосому. А каждый зрелый сперматозоид содержит по одной аутосоме из каждой пары, а также X- или Y-хромосому. При оплодотворении диплоидное число восстанавливается и впоследствии у каждого индивидуума, продолжающего жизнь, одна половина аутосом происходит от каждого родителя. Однако особи женского пола имеют по X-хромосоме от каждого родителя, в то время как особи мужского пола — мате-

ринскую X-хромосому и отцовскую Y-хромосому. Наличие в наборе лишних хромосом называется *полисомией*.

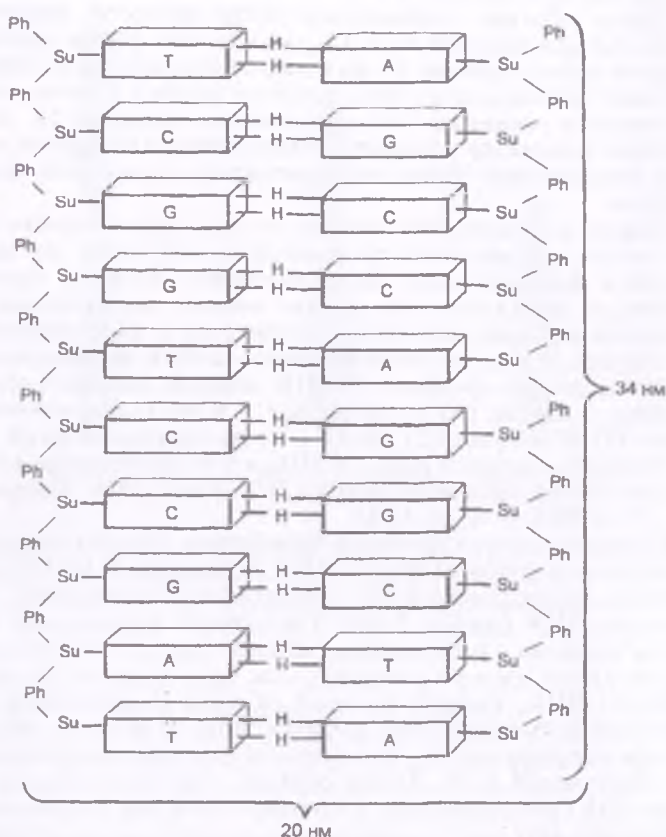
Таким образом, нормальные числа хромосом выражаются как 46,XX для женщин и 46,XY для мужчин. Любое другое гаплоидное число, кратное 23, называется *эуплоидным числом*. Если же в ходе мейоза или митоза случается ошибка и клетка обретает комплект хромосом, не являющийся кратным 23, то этот комплект или набор называют *анэуплоидным*. Обычными причинами анэуплоидии служат неразъединение хромосом и задержка анафазы.

Каждая молекула ДНК состоит из двух нуклеотидных нитей, или цепей, закрученных относительно друг друга по часовой стрелке и формирующих двойную спираль. Каждый нуклеотид состоит из трех химически разных частей, соединенных ковалентными связями: азотистого основания в виде пиримидина или пурина, молекулы дезоксирибозы (в РНК используется рибоза) и молекулы фосфата. У ДНК имеется два пуриновых основания — аденин (А) и гуанин (G) — и два пиримидиновых — тимин (Т) и цитозин (С). Одни и те же пурины (аденин и гуанин) входят в состав и ДНК, и РНК, но из пиримидинов в РНК вместо тимина находится урацил (U). Итак, ДНК содержит А, G, C, T, а РНК — А, G, C, U.

Каждая молекула фосфата (фосфатная группа) замещает в сахаре (дезоксирибозе) группу ОН в положении 5' или 3' и удерживается фосфодиэфирными связями, определяющими скелет молекулы ДНК (цифра 5 или 3 маркирует порядковый номер атомов углерода в пятичленном кольце сахара, а штрих «'» обозначает атомы именно углерода). Так определяется полярность молекулы ДНК, которая в одной ее нити (лидирующей нити, играющей важнейшую роль в транскрипции) условно обозначается как направление 5'—3', а в другой (запаздывающей нити) — как направление 3'—5'. Таким образом, обе нуклеотидные цепи (нити ДНК) располагаются в противоположном направлении и удерживают друг друга водородными связями между основаниями А и Т или G и С. Поскольку спаривание А:Т и G:С носит обязательный характер, параллельные нуклеотидные цепи комплементарны (соответствуют друг другу в указанных отношениях: аденин-тимин и гуанин-цитозин). Если последовательность одной цепи читается как ААТТGС, то комплементарная нить должна читаться как ТТААСG (схема 8.2). Участок аминокислотной последовательности ДНК (и любого белка), связанный с определенной функцией, называется доменом.

Единицей длины ДНК является нуклеотидная пара оснований (bp). Тысячу пар составляет один килобайс (kb), а миллион пар — один мегабайс (Mb). Общая длина ДНК в наборе хромосом человека достигает 3 млн kb. Известно около 50 000 структурных генов, закодированных в ДНК. Поскольку большинство из них имеет лишь одну копию в гаплоидном геноме и среднюю

Схема 8.2. Строение участка двойной молекулы ДНК из 10 пар нуклеотидов



длину, видимо, 20 kb, все вместе они занимают примерно одну треть длины ДНК. Большую часть остальной ДНК составляет некодирующая ДНК. Она может быть умеренно повторяющейся с несколькими сотнями копий и высоко повторяющейся с многими тысячами копий. Эта часть ДНК может иметь распространенный характер или же быть собранной в кластеры (скопления, пучки). Умеренно повторяющаяся часть некодирующей ДНК включает в себя несколько функциональных генов в виде множественных копий, в том числе рибосомальную РНК (300–400 копий) и гены гистонов (ядерных белков, стабилизирующих структуру ДНК и участвующих в регуляции ее синтеза). Функция высоко повторяющейся части некодирующей ДНК пока не ясна.

Хорошо известно, что белки, будь то структурные компоненты или ферменты, молекулы-переносчики, гормоны или рецепторы — все состоят из определенного ряда аминокислот. Открыто 20 аминокислот и точно установлено, что последовательность их расположения определяет конечную форму и функцию белка. Все белки закодированы в ДНК, и *единица ДНК, кодирующая белок, представляет собой ген*. Каждый ген существует в альтернативных формах, занимающих идентичные позиции (*локусы*) в гомологичных хромосомах и обуславливающих фенотипические различия признаков каждой особи. Указанные формы гена называются аллелями. Первой стадией синтеза белка является *транскрипция*. Две нити ДНК разделяются и на участке одной из них, подлежащем переписыванию кода и служащем матрицей (шаблоном), комплементарно используются те нуклеотиды, которые свойственны РНК. Под воздействием ферментов, в частности РНК-полимеразы, формируется матричная РНК (мРНК, которую часто обозначают еще РНК-посредником или мессенджером).

Каждый набор из трех пар оснований ДНК (*триплет*, или *кодон*) кодирует аминокислоту. Поскольку любое основание в триплете может представлять собой какой-либо из четырех возможных нуклеотидов (А, G, С, Т), то существует 64 возможные комбинации их последовательностей (табл. 8.1). Условно кодоны для каждой аминокислоты выражаются на языке мРНК, и для них имеются комплементарные кодоны матрицы ДНК. Все аминокислоты, кроме метионина и триптофана, кодируются более чем одним кодоном. Три из них (UAA, UGA, UAG) обозначают окончание переписывания кода, а одна аминокислота (AUG) действует в качестве стартового сигнала для синтеза белка. Транскрипция распространяется в направлении 5'—3' до терминального кодона в нити ДНК.

Подавляющее большинство генов состоит из прерывистых сегментов ДНК, кодирующих белок (*экзонов*) и сегментов, не кодирующих белок, длиной 10—10 000 вр, названных вмешивающимися последовательностями или *интронами*, функция которых изучена недостаточно. С ДНК считывается копия РНК, точно соответствующая последовательности первой из них. Однако это только первоначальная РНК (про-мРНК). Она еще не используется для синтеза белка. После удаления из нее интронов образуется зрелая мРНК, состоящая только из экзонов. Этот процесс называется *сплайсингом* (соединением, хотя сплайсинг — более сложный процесс, включающий в себя и разрезание, и сшивание концов РНК). Последовательности в зонах соединения экзонов и интронов служат в качестве сайтов распознавания (сайт — точечная локализация в ДНК, имеющая сложную номенклатуру) для ферментов сплайсинга. Характерно, что интрон начинается с GT (это 5', или донорский, т.е. отдающий, сайт) и заканчивается на AG (3', или акцепторном, т.е. прини-

Т а б л и ц а 8.1. Генетический код с кодонами

Первое основание	Второе основание				Третье основание
	U	C	A	G	
U	UUU Phe	UCU Ser	UAU Tyr	UGU Cys	U
	UUC Phe	UCC Ser	UAC Tyr	UGC Cys	C
	UUA Leu	UCA Ser	UAA STOP	UGA STOP	A
	UUG Leu	UCG Ser	UAG STOP	UGG Trp	G
C	CUU Leu	CCU Pro	CAU His	CGU Arg	U
	CUC Leu	CCC Pro	CAC His	CGC Arg	C
	CUA Leu	CCA Pro	CAA Gln	CGA Arg	A
	CUG Leu	CCG Pro	CAG Gln	CGG Arg	G
A	AUU Ile	ACU Thr	AAU Asn	AGU Ser	U
	AUC Ile	ACC Thr	AAC Asn	AGC Ser	C
	AUA Ile	ACA Thr	AAA Lys	AGA Arg	A
	AUG Met	ACG Thr	AAG Lys	AGG Arg	G
G	GUU Val	GCU Ala	GAU Asp	GGU Gly	U
	GUC Val	GCC Ala	GAC Asp	GGC Gly	C
	GUA Val	GCA Ala	GAA Glu	GGA Gly	A
	GUG Val	GCG Ala	GAG Glu	GGG Glt	G

Расшифровка сокращений для аминокислот (в скобках дан короткий код)

Ala — Аланин (A)	Leu — Лейцин (L)
Arg — Аргинин (R)	Lys — Лизин (K)
Asn — Аспарагин (N)	Met — Метионин (M)
Asp — Аспарагиновая кислота (D)	Phe — Фенилаланин (F)
Cys — Цистеин (C)	Pro — Пролин (P)
Gln — Глутамин (Q)	Ser — Серин (S)
Glu — Глутаминовая кислота (E)	Thr — Треонин (T)
Gly — Глицин (G)	Trp — Триптофан (W)
His — Гистидин (H)	Tyr — Тирозин (Y)
Ile — Изолейцин (I)	Val — Валин (V)

Другие обозначения: STOP — терминаторы цепи;

* — стартовый кодон для синтеза белка

мающем, сайте). Если сплайсинг дефектен, то синтезируется нефункциональный белок или же вообще белок не образуется. Гистоны, актины и некоторые гены интерферона не содержат интроны, но это редкое исключение. Начальный конец мРНК 5' блокируется или покрывается 7-метилгуанозином, в то время как терминальный (хвостовой) конец 3' (поли-А, т.е. с 100—200 остатками аденина) обычно участвует во вспомогательном транспорте в цитоплазму для рибосомальной трансляции.

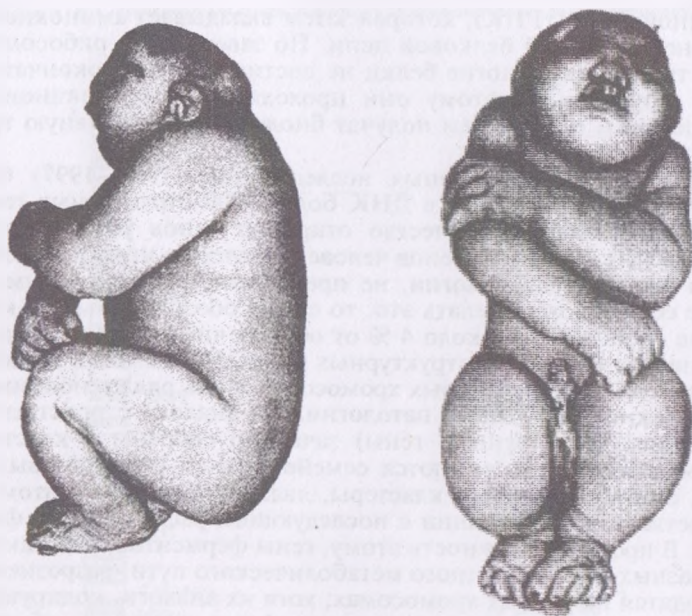


Рис. 8.2. Анэнцефалия — порок развития переднего конца нервной трубки в результате нарушения функции генов-регуляторов.

Приспособительные процессы, а затем и закономерности онтогенеза (преобразований организма в течение жизни) основываются на упорядоченном дифференциальном действии разных генов. В ходе эволюции появились механизмы регуляции действия генов, и геном каждой клетки приобрел характер комплекса, состоящего из трех главных компонентов: *структурных генов*, ответственных за синтез белков и молекул транспортной и рибосомальной РНК, *генов-регуляторов*, обеспечивающих упорядоченность действия структурных генов (рис. 8.2), *избыточной ДНК*. Действие каждого гена начинается с транскрипции. Белковые последовательности, прошедшие транскрибирование, подвергаются транслированию.

Трансляция происходит в цитоплазме и является ключевой стадией в процессе передачи информации. Именно здесь нуклеотидные триплеты дешифруются как определенные аминокислоты с помощью рибосом. Каждая молекула мРНК прикрепляется к одной или более рибосомам, и в то время, когда рибосома движется вдоль мРНК по направлению от 5' до 3', каждый кодон распознается с помощью соответствующей транс-

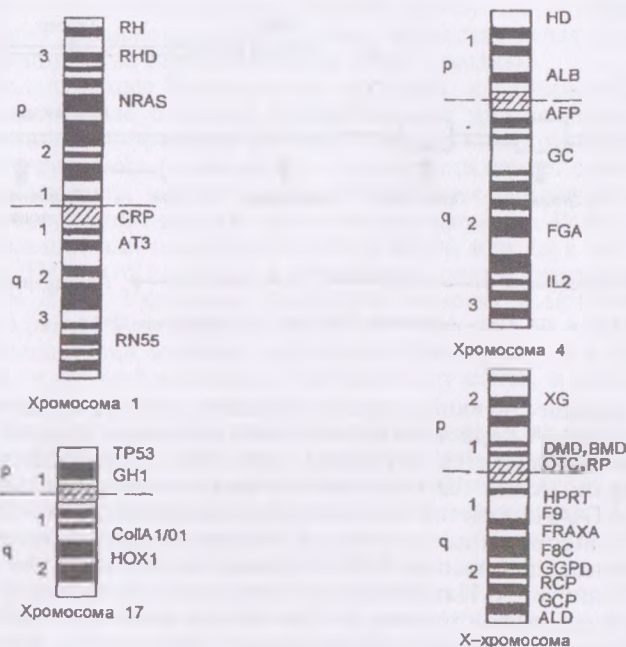
портной РНК (тРНК), которая затем вкладывает аминокислоту в конец растущей белковой цепи. По завершении рибосомальной трансляции многие белки не достигают своей окончательной структуры. Поэтому они проходят посттрансляционный процессинг, прежде чем получают биологически активную трехмерную форму.

За 30 лет интенсивных исследований (1967—1997) было открыто и картировано в ДНК более 1700 структурных генов. С каждым годом количество открытых генов увеличивается. Изобразить карту всех генов человека, которые играют наибольшую роль в его патологии, не представляется возможным. Но даже если удастся сделать это, то сумма обозначенных на карте генов составила бы около 4 % от общего числа известных в настоящее время 50 000 структурных генов. На схеме 8.3 показано расположение в некоторых хромосомах лишь ряда генов, имеющих важное значение в патологии. Их аналоги с родственной функцией (родственные гены) зачастую собраны в кластеры. Очень известными являются семейства α - и β -глобиновых генов, организованные в кластеры, являющиеся результатом наследственной дупликации с последующим расхождением функции. В противоположность этому, гены ферментов, работающих на разных ступенях одного метаболического пути, разрознены и находятся на разных хромосомах, хотя их аналоги, кодирующие лизосомальные и митохондриальные ферменты, тоже собраны в кластеры. Точно также гены субъединиц сложных белков могут локализоваться на разных хромосомах.

Все клетки человека, снабженные ядрами, обладают идентичным набором генов. Несмотря на это, экспрессия (выражение, функция) генов варьирует очень широко. В дополнение к функции начальных и цепных терминальных кодонов зоны каждого гена и соседней ДНК играют важную роль в регуляции транскрипции и, следовательно, синтеза каждого белка. Мессенджерная РНК транскрибируется в направлении от 5' к 3', и поэтому начало гена располагается ближе к концу 3' матричной нити ДНК (схема 8.4).

Последовательность ДНК, расположенная против хода транскрипции (см. схему 8.4) и нужная для распознавания ее белками, называется *промотором* (не путать с веществами-промоторами опухолевой трансформации, см. главу 7). Промоторы участвуют в связывании РНК-полимеразы с воспринимающей нитью ДНК. Они варьируют в порядке расположения своих последовательностей. В настоящее время обнаружены несколько промоторспецифичных факторов транскрипции, которые связываются с определенными промоторами и активируют транскрипцию. Активность многих промоторов изменяется с помощью усилителей транскрипции — *энхансоров*, представляющих собой отдельные регуляторные элементы. Энхансор должен располагаться на той же молекуле ДНК, по ходу или против

Схема 8.3. Локализация генов, имеющих важное значение в патологии человека

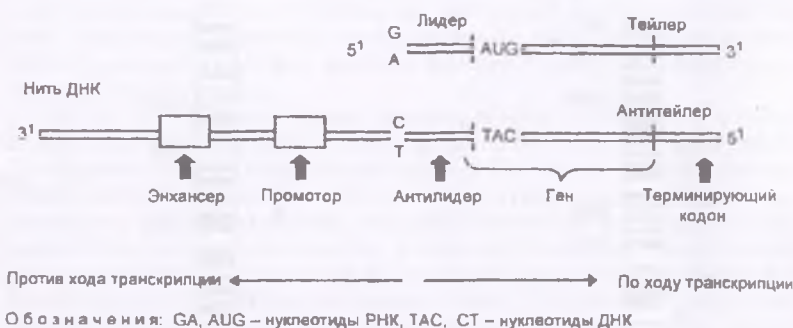


Обозначения: Хромосома 1: AT3 – антитромбин III, CRP – С-реактивный белок, PND – пронатриодилантин, NRAS – гомолог онкогена *v-ras* нейробластомы, RH – система резус, RN55 – ген(ы)5SPHK. Хромосома 4: AFP – α -фетопротеин, ALB – альбумин, FGA – фибриноген, α -цепь, GC – компонент групповой специфичности, HD – болезнь Хантингтона, IL2 – интерлейкин 2. Хромосома 17: TP53 – онкобелок 53, COL1A1/01 – коллаген типа 1, часть открытой рамки считывания с гомеозисными генами, GH1 – гормон роста, HOX1 – район гомеобокса 1 (часть открытой рамки считывания с гомеозисными генами). X-Хромосома: ALD – ад-ренолейкодистрофия, BMD – мышечная дистрофия Беккера, DMD – мышечная дистрофия Дюшенна, F8C – фактор свертывания VIII, F9 – фактор свертывания IX, FRAXA – синдром хрупкой X-хромосомы, GCP – зеленый пигмент колбочек (дейтеранопия – слепота на зеленый цвет), G6PD – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, HPRT – гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансфераза, OTC – орнитин-транскарбамилаза, RCP – красный пигмент колбочек (протанопия – слепота на красный цвет), RP – X-связанный пигментный ретинит, XG – группа крови Xg

хода транскрипции, и может достигать длины 1000 бп. Некоторые энхансоры тканеспецифичны, в то время как другие опосредуют транскрипционные ответы нескольких генов не на тканеспецифичном уровне, например при синтезе стероидных гормонов.

Первоначальный нуклеотид некодирующего лидера мРНК (лидер — это нетранслируемая последовательность на 5'-конце

Схема 8.4. Регуляция транскрипции



мРНК, предшествующая иницирующему кодону) представляет собой пурин. А первой аминокислотой в полипептидной цепи, как правило, является метионин, хотя при последующем процессинге он может быть удален. На конце гена последовательность ААТААА является сигнальной для конца поли-А, облегчающего транспорт в цитоплазму, а терминальный кодон обеспечивает сигнал для распада РНК-полимеразы. Процессинг мРНК тоже регулируется. Например, ген кальцитонина кодирует предшественника этого гормона, но при альтернативном сплайсинге вырабатывается другой генозависимый нейропептид кальцитонина. Механизм контроля за таким альтернативным сплайсингом неясен точно так же, как роль метилирования ДНК. Отсутствие метилирования цитозиновых оснований на конце 5' остатков гуанина в ДНК соответствует активной генной экспрессии и наоборот. Однако остается неясным, обеспечивает ли такое метилирование регуляцию или является просто вторичным признаком.

8.2. Мутации

В самом общем смысле *мутация* — это стойкое изменение последовательности нуклеотидов ДНК. Она может повреждать зародышевые клетки, и тогда последствия передаются потомству и возникают наследственные заболевания. Мутации, возникающие в соматических клетках, не приводят к наследственным болезням, но лежат в основе малигнизации и некоторых врожденных заболеваний. На основе объема генетического изменения мутации подразделяют на три категории. *Геномные мутации* включают в себя утрату или, наоборот, прирост целой хромосомы, что дает начало моносомии или трисомии. *Хромосомные му*

тации — это перераспределение генетического материала, выражающееся в структурных изменениях хромосом, их можно обнаружить под микроскопом. Однако изменения количества или строения хромосом передаются по наследству нечасто, поскольку большинство из них несовместимы с жизнью.

Подавляющее большинство мутаций, с которыми связаны наследственные болезни, происходит на уровне генов. *Генные мутации* могут приводить к частичной или полной *делеции* (удалению, стиранию) гена, но чаще всего поражается одно основание. Например, именно одно нуклеотидное основание замещается совершенно другим при *точковой мутации*. Реже происходят делеция или *инсерция* (вставка) одной или двух пар оснований в ДНК, что приводит к изменению рамки считывания кода с нити ДНК. Указанное изменение относят к мутациям типа сдвига рамки считывания.

Последствия мутаций различны. Они зависят и от типа мутации, и от локализации, в частности от сайта, в котором она происходит.

Точковые мутации в кодирующих последовательностях нуклеотидов ДНК. Точковая мутация (замещение одного основания) может изменять код в триplete оснований и приводить к замене одной аминокислоты на другую в генном продукте. Поскольку такие процессы извращают смысл, т.е. порядок генетического кода, их часто называют извращенно-смысловыми, или миссенс-мутациями. Характерным примером является серповидная мутация, поражающая β -глобиновую цепь гемоглобина (см. главу 12). При этом нуклеотидный триплет СТС (в мРНК — GAG), кодирующий глутаминовую кислоту, заменяется на САС (в мРНК — GUG), кодирующий совершенно другую аминокислоту — валин. Конечно, это извращает физико-химические свойства гемоглобина и приводит к развитию серповидно-клеточной анемии.

Помимо замены аминокислоты при точковой мутации, аминокислотный кодон может замещаться терминальным кодоном цепи (стоп-кодоном). Такой процесс называется бессмысленной или нонсенс-мутацией. Вернемся к примеру с β -глобином. Точковая мутация поражает глутаминовый кодон СAG, создавая стоп-кодон UAG при замещении основания С на U. Это приводит к преждевременному окончанию трансляции β -глобинового гена и в результате к быстрому расщеплению коротких пептидов (пептиды — структурные элементы молекул белков в виде остатков аминокислот, соединенных амидными связями). У больных с такими нарушениями отсутствуют β -глобиновые цепи и возникает тяжелая форма анемии, β^0 -талассемия (см. главу 12).

Мутации в пределах некодирующих последовательностей. Мутации, которые не касаются экзонов, тоже способны вызывать нарушения. Транскрипция ДНК инициируется и регулируется

ется последовательностями промоторов и энхансеров, расположенных против или по ходу ее направления или полярности гена (см. схему 8.4). Точковые мутации в этих регуляторных последовательностях или их стирание могут препятствовать связыванию факторов транскрипции и, таким образом, приводить к значительному уменьшению или даже полной утрате транскрипции (по R.S.Cotran, V.Kumar, T.Collins, 1998). Это бывает при определенных формах наследственной гемолитической анемии. Кроме того, точковые мутации в интронах сопровождаются дефектами сплайсинга вмешивающихся последовательностей, что препятствует нормальному процессингу транскриптов инициальной мРНК и приводит к недостаточному формированию транскриптов зрелой мРНК. Таким образом, трансляция не может состояться, и генный продукт не синтезируется.

Делеции (стирания) и инсерции (вставки). Малые делеции, а также инсерции в кодирующей последовательности нуклеотидов ведут к изменению рамки считывания с нити ДНК — мутациям сдвига рамки считывания. Так, главной причиной болезни Тея—Сакса (W.Tay, B.P.Sachs; наследственная идиотия) является инсерция четырех оснований в ген гексозаминидазы А. Эта мутация проявляется у 4—6-месячных младенцев, часто у детей евреев-ашкенази. Если делеция или инсерция поражает три пары оснований или более, то сдвига рамки не происходит, и вместо этого синтезируется мутантный белок, лишенный одной или более аминокислот.

Таким образом, мутации могут препятствовать синтезу белка на разных уровнях. При стирании генов и точковых мутациях промоторных последовательностей может быть подавлена транскрипция. Мутации, поражающие интроны или участки соединения экзонов в мРНК (после удаления интронов), либо то и другое, способны нарушать процессинг мРНК. Если же стоп-кодон при мутации терминальной цепи создается в пределах экзона, то нарушается процесс трансляции. Наконец, некоторые точковые мутации могут привести к формированию ненормального белка без ослабления какой-либо стадии белкового синтеза.

Мутации происходят спонтанно во время репликации ДНК. Определенные факторы и воздействия окружающей среды (радиация, многие химикаты, вирусы) повышают частоту так называемых спонтанных мутаций. Любая мутация — результат сложного многоэтапного процесса, начинающегося с появления в ДНК какого-то первичного изменения. Последнее может уплотиться в мутацию, являющуюся стойким изменением ДНК, но может и исчезнуть при репарации (восстановлении) нормальной структуры ДНК. Для того чтобы такое восстановление произошло, нужна фиксация соответствующих изменений в ДНК.

Исходя из изложенного, обратимся к трем основным категориям генетических расстройств: нарушениям выраженного эффекта (действия), связанным с мутантным геном; болезням с полифакториальной (полигенной) наследственностью; хромосомным болезням. Первая категория включает в себя относительно редкие заболевания, такие как болезни накопления и врожденные отклонения метаболизма. Все они являются результатом мутаций одного гена. Поскольку большинство мутаций развивается в соответствии с классическими законами Менделя (G.J.Mendel, 1822—1884; австро-чешский естествоиспытатель — основоположник учения о наследственности), их часто обозначают как заболевания, развивающиеся по законам Менделя или сокращенно менделевы болезни. Вторая категория объединяет некоторые из наиболее распространенных болезней человека, такие как эссенциальная гипертензия (гипертоническая болезнь) и сахарный диабет. Их называют поли- или мультифакториальными (полигенными) болезнями (из-за одноименного типа наследования), а также многофакторными, т.к. в числе их этиологических факторов находятся и генетические причины, и факторы окружающей среды. Причем генетический компонент включает в себя добавочное влияние множественных генов «малого эффекта». Значение же факторов окружающей среды может быть слабым или выраженным, но в некоторых случаях эти факторы играют определенную роль для проявления болезни. Третья категория объединяет болезни, происходящие вследствие геномных или хромосомных мутаций и связанные с количественными или структурными изменениями хромосом. К этим трем хорошо известным категориям нужно добавить четвертую, объединяющую группу разнородных расстройств, производных одного гена, с неклассическим типом наследования. Сюда входят нарушения, развивающиеся при вторичных мутациях триплета, тех, что происходят от мутаций митохондриальной ДНК и тех, в которых импринтинг (отпечатывание) генома влияет на трансмиссию. Переходим теперь к рассмотрению каждой из четырех категорий.

8.3. Заболевания, развивающиеся по законам Менделя

Изучая моногибридное скрещивание растений, Г.Мендель установил *единообразие* особей первого поколения после скрещивания гомозиготных родителей (1-й закон), а также установил явления *доминантности* (в современном представлении: активного подавления со стороны доминантного гена аллельной пары экспрессии, или проявления другого гена этой пары) и *рецессивности* (неактивного состояния, не проявляющего себя гена). Далее, он постулировал (2-й) закон *расщепления*, согласно которому после скрещивания потомков двух гомозиготных ро-

дителей в следующем поколении происходит закономерное расщепление по генотипу в соотношении 1:2:1, в то время как расщепление по фенотипу зависит от взаимодействия аллелей. Изучая сочетания признаков потомства, полученного в результате простых или сложных скрещиваний, Г. Мендель не только обосновал доктрину о независимом сочетании признаков (*независимом наследовании*), но и выяснил природу комбинативной изменчивости. Его учение — менделизм — составило первоначальное ядро классической генетики.

К настоящему времени количество заболеваний, развивающихся по законам классической генетики и имеющих у человека признанный нозологический и классификационный статус, превышает 4500. Установлено, что каждый индивидуум является носителем от 5 до 8 «вредных» генов. К счастью, большинство из них рецессивны и потому не имеют серьезных последствий для фенотипа. Около 80—85 % таких мутаций имеют семейную природу. Все остальные изменения представляют собой новые мутации, приобретенные в течение жизни человека.

Некоторые аутосомные мутации имеют частичную экспрессию у *гетерозигот* (у организмов с двумя разными аллелями одного гена: доминантным и рецессивным) и полную — у *гомозигот* (имеющих идентичные аллели одного гена). Так, серповидно-клеточная анемия развивается при замещении нормального гемоглобина (HbA) на гемоглобин S (HbS). Если человек гомозиготен по отношению к мутантному гену, весь его гемоглобин превращается в атипичный тип S. Это заболевание развивается даже при пониженном атмосферном давлении кислорода, т.е. имеются серповидная деформация всех эритроцитов и гемолитическая анемия. У гетерозигот только часть гемоглобина занята типом HbS (остальная — занята HbA), поэтому серповидная деформация и, возможно, гемолиз эритроцитов встречаются лишь в ситуациях, связанных с пребыванием при низком давлении кислорода. Такие изменения относятся к серповидно-клеточной аномалии или гетерозиготной форме S-гемоглобинопатии, в отличие от выраженной серповидно-клеточной анемии.

Несмотря на то что экспрессию гена обычно описывают как доминантную или рецессивную, в некоторых случаях у гетерозигот находят в состоянии полной экспрессии оба аллеля генной пары. Это состояние называют кодоминантностью. Гистосовместимость и взаимодействие антигенов групп крови дают хорошие примеры кодоминантного наследования.

Один мутантный ген может приводить ко многим терминальным (концевым) изменениям, составляющим понятие *плейотропии* (способности гена влиять более чем на один признак, каждый из которых может быть не связан с другими). И наоборот, мутации в нескольких локусах могут вызывать ту же

аномалию (генетическая гетерогенность). Серповидно-клеточная анемия может служить примером плейотропии. При этом наследственном заболевании не только точковая мутация приводит к образованию HbS, что предрасполагает к гемолизу, но и измененные эритроциты обнаруживают тенденцию к формированию стаза в мелких сосудах (но не тромба). В свою очередь стаз из деформированных эритроцитов способствует развитию фиброза селезенки и костного мозга, а также инфарктов. Все эти вторичные поражения органов связаны с первичным дефектом синтеза гемоглобина. В то же время, полная детская глухота, явно гомогенное заболевание, связана с любым из 16 различных типов аутосомных рецессивных мутаций. Выявление генетической гетерогенности важно не только для генетической трактовки состояния, но и для понимания патогенеза ряда заболеваний, в том числе таких как сахарный диабет.

Виды передачи заболеваний, связанных с одним геном. Мутации, в которые вовлечен один ген, сопровождают обычно один из трех видов наследования: аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный и связанный с X-хромосомой.

Аутоcомно-доминантные заболевания обнаруживаются в гетерозиготном состоянии, поэтому по крайней мере один родитель при этом имеет генные изменения. Поражаются родители обоих полов, и оба пола передают заболевание. Если лицо с указанным заболеванием женится или выходит замуж за человека, не имеющего данных изменений, то каждый их ребенок имеет один шанс из двух (50 %) заболеть. Кроме этого, аутосомно-доминантные заболевания характеризуются следующим.

Всякий раз, когда заходит речь об этой группе заболеваний, находятся несколько больных, у которых родители не имеют такой патологии. Такие пациенты заболевают вследствие новых мутаций в яйцеклетке или сперматозоиде их родителей. Братья и сестры этих лиц остаются не только не пораженными, но и не подверженными повышенному риску. Количество больных с такой патологией, полученной именно при новых мутациях, связано с воздействием аутосомно-доминантного заболевания на репродуктивную способность. Если это заболевание заметно уменьшает возможность репродукции, то большинство новых генетических заболеваний является следствием новых мутаций. Последние зачастую встречаются в зародышевых клетках пожилых отцов.

Клинические признаки могут быть видоизменены с помощью сниженной пенетрантности (пенетрантность — частота и вероятность проявления гена) и различной экспрессивности гена. Некоторые лица наследуют мутантный ген, но изменения фенотипически не проявляются. Это и есть снижение пенетрантности. Последняя выражается математическим способом: так, пятидесятипроцентная пенетрантность указывает, что 50 %

носителей соответствующего гена экспрессируют болезнь. Факторы, влияющие на пенетрантность, остаются пока неизвестными. В отличие от пенетрантности, если заболевание обнаруживается у всех лиц-носителей мутантного гена, но выражено у них по-разному, такой тип относят к различной экспрессивности. Примером могут служить варьирующие признаки нейрофиброматоза: от коричневатых пятен на коже до множественных внутрикожных опухолей и деформаций костей.

Во многих случаях заболевание проявляется поздно, иногда, как при болезни Хантингтона, первые его симптомы обнаруживаются по окончании активной взрослой жизни.

При аутосомно-доминантных заболеваниях в процесс обычно вовлечены две главные категории неферментных белков: протеины, участвующие в регуляции сложных метаболических механизмов, часто подчиненные контролю обратной связи, например, мембранные рецепторы и транспортные белки, и важнейшие структурные белки, такие как коллаген, компоненты цитоскелета мембран эритроцитов (спектрин). Поскольку до 50 % утраты ферментной активности может компенсироваться, мутации генов, кодирующих ферментные белки, как правило, не проявляются при аутосомно-доминантном варианте наследования. Механизмы, при которых потеря одного нормального аллеля дает начало тяжелым изменениям фенотипа, не нашли пока полного объяснения.

В некоторых случаях, особенно когда ген кодирует одну субъединицу мультимерного белка, например коллагена, продукт мутантного аллеля может препятствовать функции нормального белка. Это видно на примере II типа несовершенного остеогенеза (идиопатического остеопситироза). При этом аутосомно-доминантном заболевании имеется миссенс-мутация гена, кодирующего цепь α -1 коллагена I типа. Полагают, что 50 % цепей α -1 у гетерозигот мутантны. Поскольку каждая молекула коллагена представляет собой спиральный тример (молекулу, образованную тремя менее сложными идентичными молекулами), составленный из двух цепей α -1 и одной цепи α -2, случайная связь нормальной и мутантной цепей α -1 с нормальными цепями α -2 формирует три варианта молекул коллагена I типа: нормальный, т.е. не содержащий мутантной цепи α -1; с одной мутантной цепью α -1; с двумя мутантными цепями α -1. Указанные три формы встречаются в соотношении 1:2:1. Таким образом, 75 % всех тройных спиралей коллагена содержат мутантную цепь. Эти тримеры плохо поддаются сборке и преждевременно расщепляются. В итоге возникает выраженная недостаточность коллагена и тяжелые скелетные поражения. В этом примере мутантный аллель называется доминантно-негативным, ибо снижает функцию нормальных аллелей.

В табл. 8.2 приведены наиболее частые аутосомно-доминантные заболевания.

Т а б л и ц а 8.2. Аутосомно-доминантные заболевания

Система	Заболевание	Частота на 1000 рождений
Нервная	Болезнь Хантингтона	0,5
	Нейрофиброматоз	0,4
	Дистрофическая миотония	0,2
	Туберозный склероз	?
	Доминантная слепота	0,1
	Доминантная врожденная глухота	0,1
	Доминантный отосклероз	3,0
Мочсвыводящая	Поликистоз почек	1,0
Пищеварительная	Семейный полипоз толстой кишки	0,1
Кроветворная	Наследственный сфероцитоз	0,2
	Болезнь фон Виллебранда	?
Костно-суставная	Синдром Марфана	?
	Синдромы Элерса—Данлоса	?
	Множественные экзостозы	0,5
	Несовершенный остеогенез	?
	Ахондроплазия	?
Обмен веществ	Семейная гиперхолестеринемия	2
	Острая перемежающаяся порфирия	?

Аутосомно-рецессивные заболевания составляют самую большую группу заболеваний, развивающихся по законам Менделя. Поскольку они возникают только тогда, когда оба аллеля данного локуса гена являются мутантными, эти заболевания характеризуются следующими признаками: аномалия не обязательно поражает родителей, но может встречаться у братьев или сестер; братья и сестры имеют один шанс из четырех быть вовлеченными (иными словами, риск повторения достигает 25 % при каждом рождении); если мутантный ген встречается в популяции с низкой частотой, есть большая вероятность, что пробанд (родоначальник) рожден в единокровном или родственном браке. Большинство аутосомно-рецессивных заболеваний характеризуется следующими признаками. Часто встречается выраженное снижение пенетрантности. В этом случае новые мутации клинически определяют редко. Поскольку индивидум с новой мутацией является бессимптомной гетерозиготой, могут смениться несколько поколений, прежде чем помолки вступят в брак с гетерозиготами и произведут детей с выраженными клиническими признаками. Во многих случаях в коде мутации изменяются ферментные белки. У гетерозигот синтезируются в равных количествах нормальные и мутантные белки. Естественный порог сохранности обеспечивает нормальную функцию тех клеток, которые сохраняют половину своих обычных составных частей.

Т а б л и ц а 8.3. Аутосомно-рецессивные заболевания

Система	Заболевание	Частота на 1000 рождений
Обмен веществ	Муковисцидоз	0,5
	Фенилкетонурия	0,1
	Галактоземия	?
	Гомоцистинурия	?
	Болезни лизосомального накопления	?
	Недостаточность α_1 -антитрипсина	?
	Болезнь Вильсона	?
	Гемохроматоз	?
	Болезни накопления гликогена	?
Мукополисахаридозы	0,1	
Кроветворная	Серповидно-клеточная анемия	?
	Талассемии	?
Эндокринная	Врожденная гиперплазия надпочечников	?
	Адреногенитальный синдром	0,1
Костно-суставная	Синдром Элерса—Данлоса (варианты)	?
	Алкаптонурия	?
Нервная	Рецессивное слабоумие	0,5
	Врожденная глухота	0,2
	Нейрогенные мышечные атрофии	?
	Атаксия Фридрейха	?
	Атрофия позвоночных мышц	0,1

Аутосомно-рецессивные заболевания включают в себя почти все врожденные нарушения метаболизма. Наиболее распространенные заболевания перечислены в табл. 8.3.

Заболевания, связанные с X-хромосомой, почти все рецессивны. Единственным геном, с уверенностью отнесенным к Y-хромосоме, является ген, детерминирующий (определяющий) формирование яичек.

Рецессивное наследование, связанное с X-хромосомой, представлено небольшим количеством болезней хорошо очерченных клинически. В большинстве случаев Y-хромосома не гомологична с X-хромосомой, и поэтому мутантные гены X не имеют пары с аллелями в Y. Таким образом, мужчина с X-связанными мутантными генами относится к гемизиготам (обладающим лишь одним аллелем указанного гена), а само X-связанное рецессивное наследование бывает только у мужчин. Пораженный отец не передает заболевание своим сыновьям, однако передает его любой из дочерей. Сыновья от гетерозиготных женщин, рождаются, имеют в половине случаев шанс на получение мутантного гена. Женщины-гетерозиготы обычно не имеют полного изменения фенотипа из-за наличия спаренного нормального аллеля. По причине случайной инактивации одной из X-хромо-

сом у женщин последние все же могут обладать различными количествами клеток с активной мутантной X-хромосомой. Поэтому следует иметь в виду отдаленную возможность для нормального аллеля стать инактивированным в большинстве клеток, что приводит к полному проявлению у женщин гетерозиготных X-связанных заболеваний. Гораздо чаще нормальный аллель теряет активность лишь в некоторых клетках, и потому у гетерозиготной женщины заболевание проявляется лишь частично. Примером может служить дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Передающийся на X-хромосому, этот ферментный дефицит, который предрасполагает к гемолизу эритроцитов у больных, принимающих определенные виды лекарственных препаратов, выражен только у мужчин. У женщин же какая-то часть эритроцитов может быть произведена клетками костного мозга, в которых имеется инактивированный нормальный аллель. Такие эритроциты точно так же подвержены риску гемолиза, как и их аналоги у гемизиготных мужчин. Таким образом, женщины — не просто носители указанной аномалии, они еще и чувствительны к гемолитическим реакциям, вызванным лекарственными средствами. Поскольку количество пораженных эритроцитов у гетерозиготных женщин зависит от случайной инактивации одной из X-хромосом, гемолитическая реакция у этих женщин почти всегда менее тяжелая, нежели у гемизиготных мужчин. Важнейшие рецессивные заболевания, связанные с X-хромосомой, представлены в табл. 8.4.

Т а б л и ц а 8.4. Рецессивные заболевания, связанные с X-хромосомой

Система	Заболевание	Частота на 1000 рождений лиц мужского пола
Скелетно-мышечная	Мышечная дистрофия Дюшенна	3
	Мышечная дистрофия Беккера	0,5
Кровь	Гемофилия:	
	тип А (недостаточность фактора VIII)	2
	тип В (недостаточность фактора IX)	0,3
	Хронический гранулематоз	?
Иммунная	Недостаточность глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы	?
	X-связанная агаммаглобулинемия	0,1
Обмен веществ	Синдром Вискотта—Олдрича	?
	Несахарный диабет	?
Нервная	Синдром Леша—Найхана	?
	Хрупкость X-хромосомы	5
	Слепота на красный и зеленый цвета (дальтонизм)	800

Доминантное наследование, связанное с X-хромосомой, реализуется в немногочисленных заболеваниях, которые передаются от пораженных гетерозиготных женщин половине рожденных сыновей и половине дочерей, а от пораженных отцов — всем дочерям, в то время как сыновья остаются интактными, если мать не имеет изменений в X-хромосоме.

Биохимические и молекулярные основы заболеваний, связанных с одним геном. Указанные заболевания (менделевы болезни), развивающиеся в результате изменений в каком-либо одном гене, способны приводить к формированию ненормального белка или уменьшению выхода генного продукта. Фенотипический дефект, возникающий при мутации, связан непосредственно с измененным протеином, кодированным мутантным геном, или же непрямым путем через взаимодействие мутантного белка с другими нормальными протеинами. Например, все формы уже упоминавшихся (см. табл. 8.2) синдромов Элерса—Данлоса связаны с нарушениями строения коллагена. При некоторых из этих форм (тип IV) имеется мутация в одном из генов коллагена, а при других (тип VI) — коллагеновые гены нормальны, но имеется мутация гена, кодирующего лизилгидроксилазу — фермент, необходимый для перекрестного связывания коллагена. У таких больных дефекты коллагена вторичны по отношению к недостаточности лизилгидроксилазы.

При заболеваниях, связанных с одним геном, может быть поражен любой тип белка (табл. 8.5). Вид наследования болезни соотносится с разновидностью белка, пораженного при мутации. Различают следующие механизмы развития заболеваний: ферментные повреждения и их последствия, дефекты мембранных рецепторов и транспортных систем, изменения в структуре, функции или количестве неферментных белков, мутации, приводящие к необычным реакциям на лекарственные препараты.

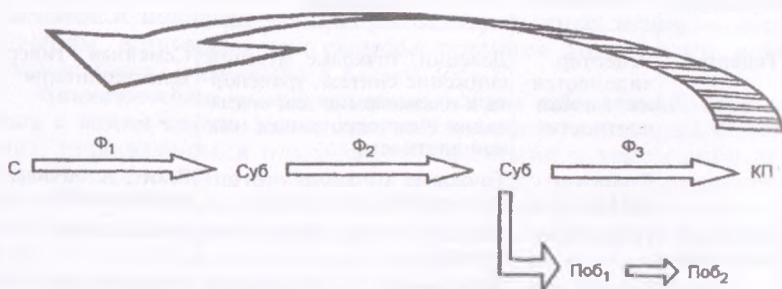
Т а б л и ц а 8.5. Биохимические и молекулярные основы менделевых заболеваний

Тип белка/ функция	Субстрат	Молекулярное поражение	Заболевание
Фермент	Фенилаланин гидроксилаза	Мутация сайта сплайсинга: уменьшенное количество	Фенилкетонурия
	Гексозаминидаза	Мутация сайта сплайсинга или мутация сдвига рамки со стоп-кодом	Болезнь Тся—Сакса
	Аденозиндезаминаза	Уменьшенное количество, точковые мутации: ненормальный белок с уменьшенной активностью	Тяжелый комбинированный иммунодефицит

Тип белка/ функция	Субстрат	Молекулярное поражение	Заболевание
Рецептор	Рецептор липопротеи- на низкой плотности	Делеции, точковые мутации: снижение синтеза, транспор- та к плазмолемме или связы- вания с липопротеином низ- кой плотности	Семейная гипер- холестеринемия
Транспорт кислорода	Рецептор витамина D	Точковые мутации: отсутст- вие нормального сигнала	Рахит, устойчивый к витамину D
	Гемоглобин	Делеции: уменьшенное коли- чество Дефектный процессинг мРНК: уменьшенное коли- чество	α -талассемия β -талассемия
Ионов	Регулятор трансмемб- ранной про- водимости при муко- висцидозе	Точковые мутации: ненор- мальная структура Делеции и другие мутации	Серповидно- клеточная анемия Муковисцидоз
Структур- ный внекле- точный	Коллаген	Делеции или точковые мута- ции (уменьшенное количест- во нормального коллагена или нормальные количества мутантного коллагена)	Несовременный остеогенез
мембран- ный	Фибриллин Дистрофин	Точковые мутации Делеция с уменьшением синтеза	Синдром Марфана Мышечные дис- трофии Дюшенна и Беккера
	Спектрин, анкирин или протеин 4,1	Гетерогенный механизм	Наследственный сфероцитоз
Ингибитор фермента	α_1 -антитрип- син	Миссенс-мутации с умень- шением секреции из печени в сыворотку крови	Эмфизема; болезни печени
Гемостаз	Фактор VIII	Делеции, инсерции, нонсенс- мутации и др.: уменьшенный синтез или дефектный фак- тор VIII	Гемофилия А

Ферментные повреждения и их последствия. Мутации способны приводить к синтезу поврежденного фермента со сниженной активностью или к уменьшению количества нормального энзима. В любом случае последствием является блокада метаболизма. На схеме 8.5 дан пример ферментной реакции, в которой субстрат С превращается с помощью внутриклеточных

Схема 8.5. Превращение субстрата в конечный продукт



Обозначения: С – субстрат, КП – конечный продукт, Суб – промежуточные субстанции, Ф – ферменты, Поб – продукты побочных путей

энзимов Φ_1 , Φ_2 и Φ_3 в конечный продукт (КП) через промежуточные субстанции Суб₁ и Суб₂. На этой схеме КП обеспечивает контроль с помощью механизма обратной связи за ферментом Φ_1 . Существует и второстепенный путь, на котором производятся небольшие количества побочных продуктов Поб₁ и Поб₂ (по R.S.Cotran, V.Kumar, T.Collins, 1998). Биохимические последствия ферментного повреждения такой реакции могут встречаться в трех вариантах.

Накопление субстрата зависит от блокирующего сайта и может сопровождаться накоплением одной или обеих промежуточных субстанций (Суб). Повышенная концентрация Суб₂ способна стимулировать второстепенный путь и приводить к избытку Поб₁ и Поб₂. В этих случаях может наступить повреждение ткани, если предшественник, промежуточные субстанции или продукты альтернативных второстепенных путей (Поб) в высоких концентрациях токсичны для ткани. Например, при галактоземии (наследственном нарушении углеводного обмена) недостаточность галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы сопровождается накоплением галактозы с последующим повреждением ткани. А дефицит фенилаланингидроксилазы реализуется в аккумуляции фенилаланина. Избыточное накопление сложных субстратов в лизосомах, обусловленное недостатком расщепляющих ферментов, вызывает развитие группы болезней, относимых, как правило, к лизосомным болезням накопления.

Блокада метаболизма и уменьшение количества конечного продукта, необходимого для нормальной функции (следствие повреждения фермента). Например, отсутствие тирозиназы, необходимой для биосинтеза меланина из его предшественника тирозина, способно привести к недостатку меланина, что в свою очередь выражается в альбинизме. Если конечный продукт яв-

ляется ингибитором обратной связи, тормозящим ферменты ранних реакций (на схеме 8.5 показано, что КП ингибирует Φ_1), его недостаток может закончиться перепродукцией промежуточных субстанций (Суб) и их катаболических производных, часть из которых в высоких концентрациях способна вызвать повреждение. Наиболее характерным примером такого заболевания является синдром Леша—Нихана (M.Lesch, M.L.Nyhan; наследственный дефицит гипоксантинфосфорибозилтрансферазы) с умственной отсталостью и др.

Слабость инактивации субстрата, повреждающего ткань, хорошо иллюстрируется картиной недостаточности α_1 -антитрипсина. У больных с наследственным недостатком сывороточного α_1 -антитрипсина не происходит инактивация эластазы нейтрофилов в легочной ткани. Бесконтрольная активность этой протеазы выражается деструкцией эластина межальвеолярных перегородок, что в свою очередь заканчивается эмфиземой легких.

Дефекты рецепторов и системы транспорта. Многие биологически активные вещества транспортируются через плазмолемму. Как правило, это достигается с помощью одного из двух механизмов — рецептор-опосредованного эндоцитоза или с помощью транспортного белка. Генетический дефект в рецептор-опосредованной транспортной системе встречается при семейной гиперхолестеринемии. У таких больных снижение синтеза или функции рецепторов липопротеидов низкой плотности сопровождается их недостаточным поступлением в клетки и вторичным избыточным синтезом холестерина при помощи сложных промежуточных механизмов. При муковисцидозе (наследственное кистозно-фиброзное перерождение поджелудочной железы, легких и др.) оказывается пораженной система, переносящая ионы хлора в потовых железах, легких и поджелудочной железе. По не вполне понятным причинам ослабление транспорта ионов хлора выражается в серьезном повреждении ткани указанных органов.

Изменения в структуре, функции или количестве ферментных белков. Генетические дефекты, приводящие к изменениям структурных белков, нередко связаны с распространенными вторичными воздействиями, например, при серповидно-клеточной анемии. Действительно, все гемоглобинопатии, одной из которых является упомянутая анемия, характеризуются повреждениями структуры молекулы гемоглобина (белка). В противоположность гемоглобинопатиям, группа талассемий связана с мутациями в глобиновых генах, изменяющих количество синтезируемых цепей этого белка. Талассемии связаны с уменьшением количества структурно нормальных α - и β -глобиновых цепей. Другие примеры генетического поражения структурных белков включают в себя изменения в коллагене, спектрине и дистрофине, дающие нача-

ло упомянутому выше несовершенному остеогенезу, наследственному сфероцитозу и мышечным дистрофиям.

Генетически обусловленные неблагоприятные реакции на лекарственные средства. Определенные генетически детерминированные виды ферментной недостаточности выявляются лишь после того, как пораженный человек примет соответствующий лекарственный препарат. Этот особый раздел генетики, названный в последние годы фармакогенетикой, включает в себе немало клинически важных сведений. Классическим примером лекарственно-зависимого процесса у лиц с соответствующим генетическим дефектом является повреждение при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. В нормальных условиях дефицит этого фермента не приводит к болезни, однако прием, например, противомаларийного препарата примахина заканчивается развитием тяжелой гемолитической анемии.

Заболевания, связанные с дефектами структурных белков. Синдром Марфана (V.J.A.Marfan). При этом заболевании поражается соединительная ткань. Преимущественная локализация изменений: скелет, глаза и сердечно-сосудистая система. У больных длинные и тонкие конечности, особенно удлинены пальцы (паучья кисть). От 70 до 85 % наблюдений относятся к семейной патологии, наследуется по аутосомно-доминантному типу. Остальные случаи трактуют как спорадические и обусловленные новыми мутациями.

Наиболее ярким признаком синдрома Марфана являются скелетные нарушения. Больной человек, как правило, очень высок, имеет необычайно длинные конечности и пальцы кистей и стоп. Из-за того что высокий рост связан в основном с длинными ногами, все возрастные, расовые и половые соотношения длины туловища и нижних конечностей сильно уменьшены. Суставные связки на верхних и нижних конечностях дряблы и создают впечатления двойных суставов. В типичном случае большие пальцы рук легко выворачиваются назад к запястью. Голова имеет долихоцефалическую форму (с преобладанием продольных размеров над поперечными) с более выпуклыми лобными буграми и выступающими надбровными дугами. Кроме перечисленного, для синдрома характерны деформации позвоночника по типу кифоза (искривление, направленное назад), сколиоза (искривление во фронтальной плоскости), ротации или смещения грудных или поясничных позвонков. В классическом случае грудная клетка деформирована по типу либо *pectus excavatum* (глубоко вогнутая грудина), либо «голубиной груди».

Поражения глаз проявляются по-разному. Наиболее характерным является билатеральный подвывих или дислокация (низружу и вверх) хрусталика — *ectopia lentis* (смещение хрусталика из стекловидной ямки). Такая патология настолько не свойственна лицам, не имеющим генетической аномалии, о которой



Рис. 8.3. Четырехстворчатый клапан аорты при синдроме Марфана.

идет речь, что при билатеральной эктопии хрусталика должно сразу возникнуть предположение о синдроме Марфана.

Конечно, самыми опасными являются поражения сердечно-сосудистой системы (рис.8.3). Двумя наиболее частыми их вариантами являются пролабирование (выпадение, выбухание) створок митрального клапана, а также дилатация восходящей части дуги аорты вследствие кистозного медионекроза (некроз средней оболочки аорты, перерождающийся в кистозные полости). Последний вариант имеет большее значение, так как при нем гистологические изменения *media* совершенно идентичны тем, что бывают в ней при *medionecrosis cystica* другой этиологии. Утрата механической роли средней оболочки приводит к прогрессирующему расширению аортального отверстия (клапанного кольца) и восходящей части дуги аорты. Все это заканчивается тяжелой аортальной недостаточностью. Ослабление *media* predisposes и к разрыву внутренней оболочки сосуда, что дает толчок к образованию интрамуральной гематомы, расслаивающей оболочки аорты. Когда расслаивание распространяется дистальнее или чуть проксимальнее, гематома может вызвать разрыв сосудистой стенки. Такое осложнение служит причиной смерти 30—45 % больных с синдромом Марфана.

Что касается пролабирования митрального клапана, то, несмотря на более частые его находки по сравнению с поражениями аорты, по своему клиническому значению он уступает указанным поражениям. Отсутствие поддерживающей роли соединительной ткани выражается в том, что створки клапана становятся мягкими, волнистыми и создают так называемый висящий клапан. Изменения в этом клапане наряду с удлинением хордальных нитей нередко дают начало митральной регургитации (забрасыванию крови в левое предсердие при систоле желудочков). Сходные изменения могут затронуть трехстворчатый, реже аортальный клапаны. Роль сердечной недостаточности в танатогенезе (динамика изменений в процессе умирания) не так велика, как роль разрывов аорты при расслаивающих дефектах. Вероятность клинического распознавания упомянутых поражений сердца и аорты сильно повышается при применении эхокардиографии.

Это наиболее типичные признаки синдрома Марфана, однако клинико-морфологическая характеристика этого генетического заболевания значительно богаче. У больных с выраженными изменениями глазных яблок или сердечно-сосудистой системы отмечают обычно небольшие скелетные нарушения и наоборот. Разница в клиническом проявлении синдрома может наблюдаться в пределах одной семьи, но межсемейные различия встречаются чаще и выступают сильнее. Варьирующие проявления синдрома Марфана, возможно, объясняются генетической гетерогенностью, при которой разные мутации реализуются в сходных фенотипах.

Долгое время природа марфановского гена и кодируемого им белка оставалась неизвестной. В 1991 г. выяснилось, что синдром развивается в результате мутации гена фибриллина. Последний представляет собой гликопротеин, вырабатываемый фибробластами и накапливающийся в чистом виде либо в соединении с другими белками для формирования микрофибриллярной сети во внеклеточном матриксе. Волокна этой сети служат остовом для отложения эластина и трактуются как существенный компонент эластической системы. Микрофибриллярные структуры в организме распространены широко, но особенно обильны в аорте, связках и реснитчатых зонах, поддерживающих хрусталик.

Таким образом, данные молекулярной биологии свидетельствуют о первичном этиологическом значении фибриллина для синдрома Марфана. В иммуногистохимических работах показаны отклонения от нормального строения или же недостаточное содержание этого белка в дерме соответствующих больных. Фибробласты дермы не синтезируют в культуре ткани нормальных количеств фибриллина либо же делают это медленно. В некоторых случаях такой фибриллин плохо встраивается во внеклеточный матрикс. Лocus, отвечающий за развитие синдрома

картирован в позиции 15q21.1. У больных со спорадическими формами синдрома Марфана обнаружены точечные мутации гена фибриллина.

Все современные исследования свидетельствуют о мутации указанного гена на хромосоме 15 в качестве первопричины синдрома. Варьирующее проявление синдрома может быть объяснено аллельными мутациями в одном и том же локусе. При дальнейшем изучении разных семей можно установить частоту и количество таких мутаций. До этого прямая генетическая диагностика синдрома Марфана не осуществима. Однако досимптомное его распознавание все же возможно с помощью анализа полиморфизма длины фрагмента рестрикции (фрагмента ДНК, искусственно разорванной с помощью ферментов).

Синдромы Элерса—Данлоса (E. Ehlers; H. A. Danlos) охватывают клинически и генетически неоднородную группу заболеваний, в основе которых лежат некоторые дефекты структуры или синтеза коллагена. По сути дела они относятся к той же категории, что и упоминавшийся ранее несовершенный остеогенез.

Тип наследования включает в себя все менделевы варианты. Это и не удивительно, так как синтез коллагена — процесс сложный. Он может нарушаться при генетических ошибках, поражающих любой из многочисленных структурных коллагеновых генов, или при мутациях, вовлекающих гены, которые кодируют ферменты, необходимые для посттранскрипционных модификаций коллагена. Поскольку изменения коллагена имеют основное значение в патогенезе синдрома, необходимо кратко остановиться на строении и синтезе коллагена. Известны по крайней мере 12 генетически отчетливых типов коллагена, распределенных по тканям довольно характерно. Клиническую разнородность и варианты передачи синдрома Элерса—Данлоса можно объяснить при оценке вовлечения в процесс того или другого типа коллагена и природы молекулярного повреждения.

На основе клинических признаков и вариантов наследования выделяют минимум 10 форм синдрома. Вначале суммируем важнейшие признаки, свойственные большинству форм, а затем сопоставим некоторые из них с молекулярными дефектами в структуре и синтезе коллагена.

При большинстве форм синдрома Элерса—Данлоса поражаются ткани, богатые коллагеном. Поскольку измененным волокнам коллагена не достает адекватного предела прочности на разрыв, кожа становится слишком растяжимой, ломкой, чувствительной к травме, а суставы слишком подвижными. Минимальные повреждения кожи создают разрывы, а любое хирургическое вмешательство выполняется с огромным трудом из-за невозможности стянуть кожу в конце операции. В суставах возникают гротескные искривления, например такой изгиб боль-

шого пальца кисти, при котором он касается предплечья, или же такое разгибание коленного сустава, при котором образуется вывернутый прямой угол. Полагают, что носители указанной патологии имеют какую-то одну форму синдрома. Однако возможны серьезные осложнения: разрыв толстой кишки и крупных артерий (IV тип), хрупкость глазного яблока с разрывами роговицы и отслойкой сетчатки (VI тип), диафрагмальные грыжи (I тип).

О биохимических и молекулярных основах изменений при синдроме Элерса—Данлоса известно немного. Лучше других охарактеризован VI тип — самая частая аутосомно-рецессивная форма синдрома. Эта форма связана со снижением активности лизилгидроксилазы, необходимой для гидроксилирования (окисление с помощью двух атомов кислорода) остатков лизина (незаменимая аминокислота, содержащаяся почти во всех белках) в ходе синтеза коллагена. Поскольку гидроксилизин важен для перекрестного связывания волокон коллагена, недостаточность лизилгидроксилазы приводит к синтезу коллагена без нормальной стабильной структуры. Причем при этой форме синдрома поражается коллаген только I и III типов, а гидроксилирование коллагена II, IV и V типов происходит нормально.

Теперь о типе IV синдрома Элерса—Данлоса, которая связана с нарушением структуры коллагена III типа. Эта форма генетически гетерогенна, так как она связана по крайней мере с тремя отдельными мутациями структурных генов указанного коллагена: делецией, мутацией сплайсинга РНК и точковыми мутациями. Некоторые из них поражают синтез цепей про- α_1 коллагена III типа, другие — секрецию проколлагена, третьи — приводят к синтезу измененного по строению коллагена III типа. Ряд мутантных аллелей ведут себя как доминантно-негативные и поэтому реализуются в виде очень тяжелых воздействий на фенотип. Поскольку IV тип синдрома Элерса—Данлоса вызван мутациями скорее структурного, а не ферментного белка, характерен аутосомно-доминантный тип наследования. Из-за обилия коллагена III типа в сосудах и кишечнике нарушения в строении этого коллагена сопровождаются тяжелыми последствиями, например спонтанными разрывами этих органов.

В основе патогенеза VII типа синдрома Элерса—Данлоса лежит превращение проколлагена I типа в коллаген. Эта ступень в синтезе коллагена включает в себя расщепление неколлагеновых белков на терминалах N и C молекулы проколлагена и выполняется пептидазами, специфичными к каждому терминалу. Нарушение превращения проколлагена в коллаген связано с мутациями, поражающими один из двух генов коллагена I типа (α_1 или α_2). В результате формируются аномальные по строению цепи про- α_1 и про- α_2 , устойчивые к расщеплению N-терминальных пептидов. У больных с одним мутантным аллелем отмечается дефект у 50 % цепей коллагена I типа, но тип

как эти цепи мешают формированию нормальных спиралей коллагена, у гетерозигот развивается заболевание.

При типе IX синдрома Элерса—Данлоса незначительные количества меди обуславливают повреждение соединительной ткани. Первичный дефект при этой форме затрагивает метаболизм меди. У больных повышается содержание меди в клетках, но количество этого элемента и церулоплазмينا (плазменного металлопротеина, содержащего медь) в сыворотке крови остается низким. Молекулярные основы аномального распределения меди неизвестны, но в результате уменьшается активность зависящего от меди фермента лизилоксидазы, важного для перекрестного связывания волокон коллагена и эластина. Поскольку гены, регулирующие метаболизм меди, картированы на X-хромосоме, эта форма синдрома в отличие от большинства других наследуется как X-связанная рецессивная аномалия.

Таким образом, общим для синдрома Элерса—Данлоса являются нарушения в структуре коллагена, которые отличаются большой неоднородностью. На молекулярном уровне выявлены разнообразные дефекты, варьирующие от мутаций структурных коллагеновых генов до мутаций ферментных генов, ответственных за посттранскрипционные модификации мРНК. Такая молекулярная гетерогенность выражается в клинической неоднородности синдрома Элерса—Данлоса, которому присущи несколько видов наследования.

Заболевания, связанные с дефектами в рецепторных белках. Характерным примером такого заболевания является семейная гиперхолестеринемия, которая является следствием мутации гена, кодирующего рецептор для липопротеина низкой плотности (ЛПНП), участвующего в транспорте и метаболизме холестерина (или холестерола, одного из стероидов, содержащегося во всех тканях; нарушение обмена холестерина лежит в основе атеросклероза — отложения липидов в стенку артерий и формирования фиброзных бляшек). В результате рецепторных нарушений происходит утрата контроля за обратной связью, возрастает уровень холестерина. Это вызывает развитие преждевременного атеросклероза, который в свою очередь сильно повышает риск развития инфаркта миокарда.

Семейная гиперхолестеринемия является самым частым менделевым заболеванием. Гетерозиготы с одним мутантным геном, появившиеся в примерном соотношении: один на каждые 500 нормальных лиц, имеют от рождения двух- или трехкратное превышение уровня плазменного холестерина. Во взрослом состоянии у них образуются ксантомы сухожилий (скопление холестерина и поглощающих его макрофагов), а также преждевременный атеросклероз. Гомозиготы с удвоением мутантного гена поражаются гораздо тяжелее. Уровень плазменного холестерина у них в 5—6 раз выше нормы. Такие больные имеют ксантомы кожи и уже в раннем возрасте — атеросклероз

артерий сердца, головного мозга, конечностей. Инфаркт миокарда возникает у них иногда в возрасте до 20 лет. Многочисленные исследования показали, что семейная гиперхолестеринемия встречается у 3—6 % лиц, переживших инфаркт миокарда.

Для понимания механизмов развития этого заболевания следует кратко остановиться на нормальном метаболизме и транспорте холестерина. Примерно 7 % общего объема холестерина циркулирует в плазме крови, преимущественно в форме ЛПНП. Уровень плазменного холестерина зависит от его синтеза и катаболизма, решающую роль в котором играет печень. Первой ступенью весьма сложной череды событий является секреция гепатоцитами в кровотоки липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). Частицы ЛПОНП богаты триглицеридами, несмотря на то, что содержат в меньшем количестве эфиры холестерина. Когда эти частицы достигают капилляров жировой или мышечной ткани, они расщепляются с помощью липопротеиновой липазы. При этом удаляется большинство триглицеридов. Молекула, получающаяся в результате и названная липопротеином промежуточной плотности (ЛППП), бедна триглицеридами, но богата эфирами холестерина. Она удерживает два из трех апопротеинов (белки, входящие в состав липопротеинов) — В-100 и Е, имеющихся в первоначальной частице ЛПОНП. После того как часть ЛППП проникает через эндотелий капилляров в жировую клетчатку или мышцы, частицы ЛППП проходят один из двух возможных путей. Первый путь: примерно 50 % новообразованных частиц быстро поглощаются печенью с помощью рецептор-опосредованного транспорта. Рецепторы, отвечающие за связывание ЛППП с плазмолеммой гепатоцитов, распознают каждый из апопротеинов: В-100 и Е. Тем не менее из-за участия в печеночном клиренсе (очищение в печени) ЛПНП их называют рецепторами ЛПНП. Внутри гепатоцитов ЛППП восстанавливается, образуя ЛПОНП. Второй путь: частицы ЛППП, не поглощенные печенью, подвергаются дальнейшим метаболическим превращениям, в ходе которых удаляется большинство из оставшихся триглицеридов и апопротеин Е, и они становятся богатыми холестерином частицами ЛПНП. Следует подчеркнуть, что ЛППП — непосредственный и главный источник ЛПНП плазмы. Существует два механизма удаления ЛПНП из плазмы: один опосредован процессом, зависимым от рецепторов ЛПНП, а другой — системой, независимой от этого рецептора. Несмотря на то что многие типы клеток (фибробласты, лимфоциты, гладкомышечные клетки, гепатоциты и клетки коры надпочечников) обладают близкородственными ЛПНП рецепторами, примерно 70 % этих липидов плазмы подвергается клиренсу в печени посредством довольно сложного транспортного процесса.

На начальной ступени ЛПНП связываются с рецепторами поверхности любой из упомянутых клеток. Рецепторы находят

ся в виде скоплений в специализированных зонах плазмолеммы (покрытые ямки). После того как связывание завершается, ямки, содержащие ЛПНП, связанные с рецептором, втягиваются в цитоплазму и поглощаются для формирования покрытых пузырьков. Последние передвигаются в цитоплазме для слияния с лизосомами. В ходе слияния ЛПНП освобождаются от рецепторов, которые, находясь в мелких пузырьках, возвращаются к плазмолемме. В лизосомах молекулы ЛПНП подвергаются ферментному расщеплению; апопротеиновая часть гидролизуется до аминокислот, в то время как эфиры холестерина распадаются до свободного холестерина, который через мембрану лизосом проникает в цитоплазму. Там он используется для синтеза мембран и регуляции гомеостаза холестерина. Под воздействием освобожденного внутриклеточного холестерина развиваются три не связанных друг с другом процесса. Во-первых, освобожденный холестерин подавляет синтез холестерина в клетке с помощью торможения активности фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил — КоА-редуктазы, который существует для ограничения уровня синтеза (КоА — это кофермент, т.е. дополнительная группа, легко отделяемая от апофермента, представляющего полипептидную часть фермента). Во-вторых, холестерин активирует фермент ацил-КоА: ацилтрансферазу холестерина, поддерживающую этерификацию (образование сложного эфира) и сохранение избытка холестерина. В-третьих, освобожденный холестерин подавляет синтез рецепторов ЛПНП, защищая клетку от избыточного накопления этого липида.

Семейная гиперхолестеринемия развивается в результате мутации гена, определяющего существование рецептора для ЛПНП. Гетерозиготы с такой патологией обладают лишь половиной нормального числа близкородственных рецепторов ЛПНП, ибо у них только один нормальный ген. Как результат этого дефекта транспорта, с помощью рецепторзависимых систем ослабляется катаболизм ЛПНП, и уровень плазменных ЛПНП возрастает примерно вдвое. У гомозигот нет нормальных рецепторов ЛПНП на клетках, и уровень этих циркулирующих липопротеинов гораздо выше. В дополнение к нарушенному клиренсу ЛПНП синтез последних повышен и у гетеро-, и у гомозигот. Механизм повышения, отсутствующего развития гиперхолестеринемии, тоже связан с отсутствием рецепторов ЛПНП. Причем ЛППП — непосредственный предшественник плазменных ЛПНП — использует те же рецепторы (апопротеина В-100 и Е) для своего транспорта в печень. При семейной гиперхолестеринемии ослабленный транспорт ЛППП в печень приводит к накоплению ЛППП — предшественников плазменных ЛПНП плазмы.

Второй механизм удаления ЛПНП из плазмы связан с транспортом этих липопротеинов без участия соответствующих рецепторов с помощью клеток системы мононуклеарных фагоци-

тов. Моноциты и макрофаги обладают рецепторами к химически измененным ЛПНП, например ацетилированным или окисленным. В норме количество этих липопротеинов уступает липопротеинам, связанным с рецепторзависимыми механизмами. Несмотря на наличие гиперхолестеринемии, заметно возрастает транспорт холестерина, переносимого ЛПНП независимого от их рецепторов в клетки системы мононуклеарных фагоцитов и сосудистой стенки. Именно это является причиной появления ксантом и может содействовать развитию преждевременного атеросклероза.

Молекулярно-генетические механизмы семейной гиперхолестеринемии чрезвычайно сложны. Ген рецептора ЛПНП, находящийся на хромосоме 19, очень велик. Он содержит 18 экзонов и 5 доменов, расположенных на расстоянии в 45 kb. Известны по крайней мере 35 мутаций, включающих инсерции, делеции, миссенс- и нонсенс-мутации и вовлекающих каждый из пяти доменов. Мутации 1-го класса наиболее распространены и приводят к полному прекращению синтеза рецепторного белка (аннулированный аллель). Мутации 2-го класса сопровождаются кодированием рецепторных белков, накапливающихся в эндоплазматической сети, поскольку они не могут быть транспортированы к комплексу Гольджи (аллели транспортной недостаточности). Мутации 3-го класса поражают ЛПНП-связывающий домен рецептора. Кодированные белки достигают клеточной поверхности, но не связываются с ЛПНП или же делают это не полностью (аллели недостаточности связывания). При мутациях 4-го класса кодируются белки, которые синтезируются и переносятся к поверхности клеток. Они нормально связываются с ЛПНП, но не собираются в покрытых ямках, поэтому связанные липопротеины не втягиваются в цитоплазму.

Открытие решающей роли рецепторов ЛПНП в гомеостазе холестерина привело к появлению лекарственных препаратов, которые снижают уровень плазменного холестерина путем увеличения числа рецепторов. Такой подход позволяет снижать содержание холестерина в плазме не только у больных с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, но и с более частыми негенетическими формами гиперхолестеринемии.

Заболевания, связанные с дефектами ферментов. Болезни лизосомального накопления и я. Лизосомы — ключевой компонент во внутриклеточном пищеварении. Они содержат гидролитические ферменты, имеющие два особых свойства. Во-первых, ферменты действуют в кислой среде лизосом, а во-вторых, составляют особую категорию секреторных белков. Последние в отличие от большинства других белков предназначены для секреции не во внеклеточные жидкости, а во внутриклеточные органеллы. Для этого необходима их специальная обработка в комплексе Гольджи (пластинчатом комплексе). Подобно всем другим секреторным белкам

ферменты лизосом, или кислые гидролазы, синтезируются в эндоплазматической сети и транспортируются в комплекс Гольджи. Здесь они претерпевают посттрансляционные изменения. Наиболее важным из них является прикрепление маннозы-6-фосфата к боковым цепям олигосахарида. Остатки фосфорилированной маннозы можно рассматривать как адресную метку, распознаваемую специфическими рецепторами, которые находятся на внутренней поверхности мембран комплекса Гольджи. Лизосомальные ферменты связываются с этими рецепторами и, таким образом, отделяются от других секреторных белков внутри комплекса Гольджи. Постепенно мелкие транспортные пузырьки, содержащие ферменты, связанные с рецепторами, освобождаются из комплекса Гольджи и отправляются для слияния с лизосомами. Таким образом, ферменты прибывают к месту своего внутриклеточного нахождения, а пузырьки возвращаются в комплекс Гольджи.

Лизосомальные кислые гидролазы катализируют расщепление различных сложных макромолекул. Последние могут образовываться в результате метаболического кругооборота внутриклеточных органелл (аутофагии) или попадать в клетку при фагоцитозе (гетерофагии). При наследственной недостаточности лизосомальных ферментов происходит неполный катаболизм их субстрата, что сопровождается накоплением в лизосомах частично расщепленных нерастворимых метаболитов. Заполняясь такими не полностью расщепленными макромолекулами, лизосомы увеличиваются в размерах и количестве, что препятствует нормальному функционированию клетки. Так возникают болезни лизосомального накопления.

Когда в 1963 г. эти болезни были открыты, то предположили, что это результат мутаций, приводящих к снижению синтеза ферментов лизосом. Однако в последние два десятилетия были выявлены и другие причины (по R.S.Cotran, V.Kumar, T.Collins, 1998). Перечислим важнейшие. Во-первых, происходит синтез каталитически неактивного белка, который иммунологически дает перекрестную реакцию с нормальным ферментом. Поэтому при иммунном анализе уровень ферментов остается нормальным. Во-вторых, возникают дефекты в посттрансляционной обработке ферментного белка, включающие недостаточность прикрепления маннозо-6-фосфатного маркера, отсутствие которого не дает ферменту следовать своим обычным путем в лизосому. Вместо этого, энзим секретируется клеткой наружу. В-третьих, обнаруживается дефицит активатора фермента или протектора (предохранителя) белка. В-четвертых, выявляется отсутствие белка-активатора субстрата (лизосомальных ферментов). В некоторых случаях белки, реагирующие с субстратом для облегчения его гидролиза, оказываются поврежденными. В-пятых, имеет место отсутствие транспортного белка, необходимого для выхода переваренного материала из лизосом. Таким образом,

болезни лизосомального накопления могут быть связаны с отсутствием любого белка, необходимого для нормального функционирования лизосом.

Выделяют по меньшей мере 7 обособленных групп болезней лизосомального накопления (табл. 8.6). Распределение накапливаемого материала и отсюда поражение того или иного органа определяются двумя взаимосвязанными факторами: местом, в котором расщепляется наибольшая часть материала, и той органной локализацией, при которой в норме осуществляется наибольшая часть расщепления. Например, головной мозг богат ганглиозидами (сиалогликолипидами), и следовательно, дефектный гидролиз ганглиозидов, который встречается при обеих формах ганглиозидоза (Gm_1 и Gm_2), первично приводит к накоплению указанных субстанций в нейронах и соответствующей неврологической симптоматике. Дефекты расщепления мукополисахаридов могут возникать практически в каждом органе, ибо эти вещества широко распространены в организме. Поскольку в клетках мононуклеарной фагоцитарной системы находится особенно много лизосом, и они участвуют в расщеплении разнообразных субстратов, органы с богатым содержанием фагоцитов — такие как селезенка и печень — увеличиваются в объеме при некоторых болезнях лизосомального накопления. Постоянно расширяющееся количество указанных болезней сгруппировано с учетом биохимической природы накапливаемого метаболита. Группы эти следующие: гликогенозы, сфинголипидозы (липидозы), мукополисахаридозы и муколипидозы (см. табл. 8.6). Среди множества гликогенозов лишь один является следствием лизосомальной ферментной недостаточности.

Т а б л и ц а 8.6. Болезни лизосомального накопления

Болезнь	Вид недостающего фермента	Накапливающийся метаболит
Гликогеноз Тип 2 — болезнь Помпе	Альфа-1,4-глюкозидаза	Гликоген
Сфинголипидозы Ганглиозидоз Gm_1	Gm_1 -ганглиозид-галактозидаза	Gm_1 -ганглиозид, галактозосодержащие олигосахариды
Ганглиозидоз Gm_2 болезнь Тей-Сакса	Гексозаминидаза, α -субъединица	Ганглиозид Gm_2
болезнь Сендхоффа	Гексозаминидаза, β -субъединица	То же
вариант АВ	Белок-активатор ганглиозиды	• •

Болезнь	Вид недостающего фермента	Накапливающийся метаболит
Сульфатидозы		
Метахроматическая лейкодистрофия	Арилсульфатаза А	Сульфатид
Мультисульфатазная недостаточность	Арилсульфатазы А, В, С; стероидсульфатаза, иду- ронат-сульфатаза, гепа- ран-N-сульфатаза	Сульфатид, стероид- сульфат, гепаран-суль- фат, дерматан-сульфат
Болезнь Краббе	Галактозилцерамидаза	Галактоцереброзид
Болезнь Фабри	α -галактозидаза А	Церамид-тригглицозид
Болезнь Гоше	Глюкоцереброзидаза	Глюкоцереброзид
Болезнь Нимана—Пика	Сфингомиелиназа	Сфингомиелин
Мукополисахаридозы		
MPS I H (Хурлер)	α -L-идуридаза	Дерматан-сульфат, гепаран-сульфат
MPS II (Хантер)	L-идуросульфатсуль- фатаза	
Муколипидозы (ML)		
I-клеточная болезнь и полидистрофия псевдо- хурлеровского типа	Недостаточность фос- форилирующих фермен- тов, существенных для формирования маркера распознавания маннозо- 6-фосфата; кислые гидро- лазы, имеющие маркер распознавания, не могут быть нацелены на лизосо- мы, а выделяются во вне- клеточное пространство	Мукополисахариды, гликолипиды
Другие виды накопления сложных углеводов		
Фукозидоз	α -Фукозидаза	Фукозосодержащие сфинголипиды и фрагменты гликопро- теина
Маннозидоз	α -Маннозидаза	Маннозосодержащие олигосахариды
Аспартилгликозамину- рия	Аспартилгликозамина- мидгидролаза	Аспартил-2-деокси- 2-ацетоамидоглико- зиламин
Другие болезни лизосо- мального накопления		
Болезнь Волмана	Кислая липаза	Эфиры холестерина, триглицериды
Недостаточность кисло- го фосфата	Лизосомальная кислая фосфатаза	Фосфатные эфиры

Болезнь Тея — Сакса (W. Tay, V.P. Sachs; ранняя детская амвротическая идиотия; более точно — ганглиозидоз Gm_1 , недостаточность субъединицы α -гексозаминидазы). Ганглиозидозы Gm_2 составляют группу из трех болезней лизосомального накопления, развивающихся из-за неспособности клеток каталонизировать ганглиозиды Gm_2 . Для расщепления последних нужны три полипептида, которые кодируются в трех отдельных локусах. Фенотипические последствия мутаций, поражающих эти локусы, в известной степени сходны, поскольку формируются в результате накопления ганглиозидов. Однако ферментные дефекты, лежащие в основе каждого из них, различны. Болезнь Тея—Сакса, самая частая форма ганглиозидозов Gm_2 , связана с мутацией, поражающей локус α -субъединицы на хромосоме 15 и вызывающей тяжелую недостаточность гексозаминидазы А. Эта болезнь особенно распространена среди тех евреев, которые имеют восточно-европейское происхождение (евреи ашкенази). Уровень носительства в указанной этнической группе составляет 1 на 30.

Гексозаминидаза А отсутствует фактически во всех тканях, включая лейкоциты и плазму крови. Поэтому ганглиозиды Gm_2 могут накапливаться чуть ли не повсеместно (в сердце, печени, селезенке и др.), однако ведущие клинические признаки формирует вовлечение в этот процесс нейронов центральной и вегетативной нервной системы, а также сетчатки глаза. Под микроскопом в цитоплазме нейронов определяются вакуоли, представляющие собой сильно растянутые лизосомы, заполненные ганглиозидами. Окраска на жир (суданом III или IV) дает положительный эффект (соответственно оранжево-красный или черный цвет). При электронной микроскопии выделяют несколько типов цитоплазматических включений. Наиболее заметными являются включения внутри лизосом концентрических мембранных структур, напоминающих на разрезе луковицу. Через определенное время в ткани мозга наблюдается прогрессирующая деструкция нейронов, пролиферация микроглии и накопление сложных липидов в макрофагах. Сходный процесс развивается в нейронах мозжечка, базальных ганглиев, стволовой части мозга, спинного мозга, спинальных ганглиев, а также в нейронах вегетативной нервной системы. Ганглиозные клетки сетчатки тоже набухают и содержат ганглиозиды Gm_2 , что видно, в частности, по краям желтого пятна. В результате в зоне желтого пятна появляется вишнево-красное пятно, подчеркивающее нормальный цвет сосудистой оболочки глаза, который контрастирует с бледностью набухших ганглиозных клеток в пораженной части сетчатки. Это характерно и для болезни Тея—Сакса, и для других болезней накопления, поражающих нейроны.

В упомянутом локусе α -субъединицы идентифицировано несколько аллелей, каждый из которых связан с какой-либо ста-

пению ферментной недостаточности и определенными клиническими проявлениями. При наиболее выраженной недостаточности гексозаминидазы А пораженные дети при рождении выглядят нормальными, но с 6-месячного возраста у них развиваются симптомы заболевания: неуклонное прогрессирование двигательных и психических нарушений, начинающееся с двусторонней дискоординированности, инертности, дряблости мускулатуры и продолжающееся в виде слепоты и все возрастающей деменции (слабоумия). По прошествии 1—2 лет возникает блок вегетативной нервной системы, и у ребенка не старше 3 лет наступает смерть.

Дородовое распознавание и определение носительства возможны при соответствующем ферментном анализе и исследовании ДНК. Признаки двух других форм ганглиозидоза Gm_2 — болезни Сендхоффа (K.Sandhoff), возникающей при дефекте β -субъединицы, и недостаточности активатора Gm_2 — сходны с таковыми болезни Тея—Сакса.

Болезнь Нимана — Пика (A.Niemann, L.Pick) охватывает группу признаков, неоднородных с клинической, биохимической и генетической точек зрения. В то же время объединяющим является накопление в лизосомах сфингомиелина (сфингомиелины — сложные липиды, содержащиеся в разных тканях, главным образом в нервной) и холестерина. Больных подразделяют на две группы: имеющих недостаточность сфингомиелиназы (по типу А или В) — фермента, расщепляющего сфингомиелин, — и тех, у кого активность этого фермента нормальна или почти нормальна (типы С и D). При последних типах имеется первичное нарушение внутриклеточной этерификации (формирования сложного эфира) холестерина и его транспорта. Однако дефектный генный продукт, ответственный за такое нарушение, пока не найден. Все типы болезни встречаются редко, но тип А, сопровождающийся недостаточностью сфингомиелиназы, преобладает. На него приходится 75—80 % всех наблюдений болезни Нимана—Пика. Он отличается тяжелым поражением младенцев и характеризуется распространенными неврологическими изменениями, выраженными накоплениями в органах сфингомиелина, прогрессирующим истощением и слабостью. Как правило, дети погибают в течение первых трех лет жизни. Прежде чем перейти к рассмотрению типа А, следует отметить, что гораздо более редкий тип В отличается тем, что у больных имеется органомегалия (гигантизм органов), но отсутствуют изменения в центральной нервной системе. Такие больные обычно доживают до зрелого возраста.

При классическом младенческом типе А болезни Нимана—Пика обнаруживается почти полная недостаточность сфингомиелиназы. В норме сфингомиелин — повсеместный компонент плазмолеммы и мембран клеточных органелл. Поэтому недостаток фермента блокирует расщепление липида и приводит к



Рис. 8.4. Спленомегалия при болезни Нимана—Пика.

его прогрессивному накоплению в лизосомах, в частности принадлежащих клеткам мононуклеарной фагоцитарной системы. Пораженные клетки увеличиваются до 90 мкм из-за растяжения лизосом, содержащих массы сфингомиелина и холестерина. Бесчисленные и относительно мономорфные вакуоли придают цитоплазме пенный вид и хорошо окрашиваются реактивами, выявляющими жир. Под электронным микроскопом видно, что вакуоли представляют собой заполненные каким-либо материалом вторичные лизосомы, зачастую содержащие мембранные цитоплазматические тельца, напоминающие концентрические пластинчатые фигуры миелина. Иногда силуэты лизосом образуют вид палисадов из параллельных пластин, формирующих так называемые *тельца зебры*.

Перегруженные липидами пенные клетки фагоцитарного типа в изобилии встречаются в селезенке, печени, лимфатических узлах, костном мозге, небных миндалинах, желудочно-кишечном тракте и легких. Селезенка может сильно увеличиваться, иногда ее масса возрастает в 10 раз (рис. 8.4). В то же время выраженной гепатомегалии нет. Повсеместно в организме обнаруживаются умеренно или сильно увеличенные лимфатические узлы. Все перечисленные органы на разрезе бледнее обычного, что объясняется массивными накоплениями сфингомиелина. Специального упоминания достойны изменения в головном

мозге и глазах. Извилины мозга сморщены, борозды расширены. Под микроскопом определяется диффузное вовлечение в процесс нейронов во всех отделах нервной системы. Бросаются в глаза вакуолизация и баллонизация нейронов, приводящая местами к их гибели и утрате вещества головного мозга. У одной трети — половины больных обнаруживаются вишнево-красные пятна на сетчатке, сходные с теми, какие бывают при болезни Тея—Сакса (см. ранее). Их происхождение такое же.

Клинические признаки заболевания появляются уже при рождении, но обязательно — в 6-месячном возрасте. Живот у младенцев выступает из-за увеличения селезенки. Накопление сфингомиелина и холестерина в дермальных макрофагах может сопровождаться формированием подкожных ксантом. С появлением симптоматики постепенно развиваются прогрессирующее отставание в развитии, рвота, повышение температуры тела, генерализованная лимфаденопатия (вовлечение лимфатических узлов) и возрастающее снижение психомоторных функций (существенно управляемых движений). На первом или втором году жизни наступает смерть.

Диагностика основывается на биохимическом анализе активности сфингомиелиназы в материале биопатов, полученных из печени или костного мозга. Ген сфингомиелиназы клонирован, поэтому пациенты с типами А и В болезни Нимана—Пика, а также соответствующие носители могут быть выявлены при анализах проб ДНК.

Болезнь Гоше (Ph.Ch.E.Gaucher) — аутомно-рецессивное заболевание, связанное с мутацией локуса глюкоцереброзидазы в позиции 1q21. Пораженный ген кодирует указанный фермент, который в норме расщепляет глюкозный остаток цервида. В результате глюкоцереброзид накапливается главным образом в фагоцитах, но в некоторых своих формах — в центральной нервной системе. Глюкоцереброзиды непрерывно образуются при катаболизме гликолипидов, производных плазмодеммы стареющих лейкоцитов и эритроцитов. Различают три клинических типа болезни Гоше. Самым частым из них, составляющим до 99 % наблюдений, является I тип, называемый еще хронической «нейронопатией» (формой, при которой не затрагиваются нейроны). При этом типе сохранение глюкоцереброзидазы ограничено мононуклеарными фагоцитами (без участия головного мозга). Доминируют поражения селезенки и скелета, встречается I тип главным образом у евреев европейцев. У больных обычно уменьшен, но все же определим уровень активности глюкоцереброзидазы. Продолжительность жизни таких лиц несколько снижена.

Острая нейронопатия, или II тип, выражается в поражении головного мозга в младенчестве. Этнической предрасположенности к этому типу не отмечено. Активность глюкоцереброзидазы в тканях практически не определяется. Возникает гепато-

спленомегалия, но ведущими являются изменения в центральной нервной системе, приводящие к ранней смерти. Различают еще III тип, являющийся как бы промежуточным между I и II типами болезни Гоше. Такие больные выявляются в юношеском возрасте. С одной стороны, у них возникают системные поражения, характерные для I типа, а с другой — прогрессирующие изменения в центральной нервной системе, начинающиеся обычно во второй или третьей декадах жизни. Все эти характерные формы наблюдаются внутри отдельных семей и происходят из-за разных аллельных мутаций структурных генов, кодирующих глюкоцереброзидазу.

При всех формах болезни Гоше в разных тканях можно встретить фагоциты с массами глюкоцереброзидов в цитоплазме. Раздутые макрофаги с липидами, известные как *клетки Гоше*, обнаруживаются в селезенке, печени, костном мозге, лимфатических узлах, небных миндалинах, тимусе, пейеровых бляшках кишечника. Сходные макрофаги определяются также в межальвеолярных перегородках и альвеолах легких. В отличие от клеток с липидными массами клетки Гоше редко бывают вакуолизированными. Вместо этого они содержат в цитоплазме фибриллярные структуры, напоминающие сильно скомканную тончайшую бумагу. Эти крупные клетки достигают подчас диаметра в 100 мкм и обладают одним (или более) темным эксцентрически лежащим ядром. Они интенсивно окрашиваются в малиново-красный цвет с помощью ШИК-реакции. Под электронным микроскопом видно, что фибриллярные структуры — не что иное, как удлинненные и раздутые лизосомы, содержащие в своих многочисленных двойных слоях накапливаемые липиды.

Скопления клеток Гоше сопровождаются различными макроскопическими изменениями. При I типе селезенка обычно сильно увеличена (масса достигает 10 кг), однородно бледная либо имеет пятнистый вид, что связано с очаговым расположением конгломератов клеток Гоше. Повсеместно отмечается слабо или умеренно выраженное увеличение лимфатических узлов. Накопление указанных клеток в костном мозге может приводить к мелким очаговым узурациям (истончениям) кости или образованию обильных сероватых и «сочных» опухолевидных узлов, вызывающих костные деформации и повреждение вплоть до переломов. У больных с поражениями головного мозга клетки Гоше видны в периваскулярных пространствах Вирхова—Робена (R. Virchow; Ch. Ph. Robin), а артериолы мозга окружены муфтами из набухших адвентициальных элементов. Убедительных данных о накоплении липидов в нейронах нет, однако нейроны выглядят сморщенными и прогрессивно разрушаются. Полагают, что липиды, накапливающиеся в фагоцитах вокруг кровеносных сосудов, токсичны для нервной ткани.

Клиническое течение болезни Гоше зависит от ее типа. При I типе симптоматика появляется лишь у взрослых и выражается

в спленомегалии или поражениях костей. Вторично по отношению к гиперспленизму (спленомегалии) может возникать панцитопения (уменьшение содержания всех форменных элементов крови) или тромбоцитопения (по R.S.Cotran, V.Kumar, T.Collins, 1998). Если степень поражения костного мозга велика, то встречаются патологические переломы или боли в костях. Несмотря на то что болезнь прогрессирует во взрослом организме, она остается совместимой с долгожительством. При II и III типах доминируют дисфункция центральной нервной системы, судороги, умственная деградация. Но поражаются и такие органы, как печень, селезенка, лимфатические узлы.

Распознавание гомо- или гетерозиготных носителей осуществимо при измерении активности глюкоцереброзидазы в лейкоцитах периферической крови или же экстрактах культивированных фибробластов кожи. Но поскольку уровни фермента у нормальных лиц и у гетерозигот могут совпадать, нужны более точные подходы.

Как и при всех болезнях накопления, перспективы лечения пока не выглядят обнадряющими. Весьма эффективной, но крайне дорогостоящей оказалась заместительная терапия с использованием рекомбинантных (обменных) ферментов. Неоднократно и с переменным успехом выполнялись пересадки костного мозга, поскольку основной дефект при болезни Гоше накопится в мононуклеарных фагоцитах, производных стволовых клеток костного мозга. Предпринимались попытки коррекции ферментного дефекта с помощью переноса нормального гена глюкоцереброзидазы в клетки больного. Создана экспериментальная модель болезни Гоше путем генного нокаута, т.е. точно локализованного выбивания гена указанного фермента у лабораторных мышей. Полагают, что эта модель принесет большую пользу при дальнейших разработках генной терапии болезни Гоше.

Мукополисахаридозы (МПС). Это одна из форм болезни лизосомального накопления. Они составляют группу тесно связанных синдромов, развивающихся в результате генетически обусловленного недостатка специфических лизосомальных ферментов, участвующих в расщеплении молекул мукополисахаридов (гликозаминогликанов). При МПС накапливаются следующие гликозаминогликаны: дерматан-сульфат, гепаран-сульфат, кератан-сульфат и хондроитин-сульфат. Ферменты, участвующие в расщеплении этих молекул, отрезают терминальные сахарные группы от полисахаридных цепей, расположенных вдоль полипептида или осевого белка. При блокаде удаления терминального сахара оставшая часть полисахаридной цепи не подвергается дальнейшему расщеплению. Поэтому такие цепи накапливаются в лизосомах клеток различных тканей и органов, что приводит к тяжелым соматическим и неврологическим изменениям.

Известны несколько клинических вариантов МПС, которые обозначаются порядковыми номерами от МПС I до МПС VII и развиваются вследствие недостаточности какого-то одного специфического фермента. Все МПС, кроме одного, наследуются как аутосомно-рецессивные заболевания, а этот один, который называют синдромом Пфаундлера—Хурлер (M. Pfaundler, G. Hurler), а в англоязычной литературе — синдромом Хантера (G. Hunter), наследуется как рецессивное заболевание, связанное с X-хромосомой. Каждый вариант или классификационная группа МПС (например, МПС I, характеризующийся недостаточностью α -L-идуронидазы) имеет подгруппы, отражающие последствия функционирования различных мутантных аллелей на том же генетическом локусе. Поэтому тяжесть ферментной недостаточности и клиническая картина зачастую заметно отличаются даже в подгруппах.

В целом МПС — прогрессирующее заболевание с поражением многих органов, особенно печени, селезенки, сердца и кровеносных сосудов. Больным свойственны грубые черты лица, помутнения (пятна) роговицы, тугоподвижность суставов и умственная отсталость. Зачастую отмечается и повышенное содержание накопившихся мукополисахаридов с мочой.

Под микроскопом скопления мукополисахаридов определяются в мононуклеарных фагоцитах, эндотелии, гладкомышечных клетках внутренней оболочки сосудов, а также в фиброблестах. Самыми частыми локализациями являются селезенка, печеночный мозг, лимфатические узлы, кровеносные сосуды и сердце. По сравнению с их нормальными аналогами пораженные клетки имеют более светлую цитоплазму и растянуты до такой степени, что уподобляются так называемым баллонным клеткам. При электронной микроскопии светлый тон цитоплазмы объясняется наличием многочисленных мелких вакуолей, заполненных мелкозернистым ШИК-положительным материалом, который с помощью гистохимических реакций идентифицируется как мукополисахарид. Сходные лизосомальные изменения обнаруживаются и в нейронах при тех синдромах, для которых характерны поражения центральной нервной системы. Правда, в нейронах некоторые из лизосом бывают замещены пластинчатыми телами, как при болезни Нимана—Пика. Общими для всех форм МПС являются гепатоспленомегалия, костные деформации, повреждение клапанов сердца и сосудов, субэндотелиальные депозиты (отложения) в артериях, в частности в коронарных артериях, а также поражения головного мозга. При затяжном течении болезни во многих случаях субэндотелиальные депозиты приводят к ишемии миокарда. Развивающиеся в такой ситуации инфаркт миокарда и сердечная недостаточность (без инфаркта) часто становятся причиной смерти.

Из семи вариантов МПС чаще всего встречаются два: *Синдром Хурлер* (синдром Пфаундлера—Хурлер), или MPS I H, воз-

никает при недостаточности α -L-идуронидазы. Это одна из наиболее тяжелых форм МПС. Пораженные дети выглядят нормальными при рождении, но в возрастном интервале от 6 до 14 мес у них обнаруживается гепатоспленомегалия. Их рост замедлен, и, как и при других формах МПС, они имеют грубые черты лица и костные деформации. Смерть наступает между 6-м и 10-м годами жизни, часто от сердечно-сосудистых осложнений. Синдром Хантера (синдром Пфаундлера—Хурлер, см. ранее), или MPS II, отличается от синдрома Хурлер не только типом наследования (X-связанным), но и отсутствием пятен на ладонице, а также более легким клиническим течением.

Г л и к о г е н о з ы. Известно несколько генетических синдромов, формирующихся при метаболических дефектах в синтезе или катаболизме гликогена. Наиболее изученная и самая важная категория включает болезни накопления гликогена, развивающиеся при наследственной недостаточности одного из ферментов, участвующих в его синтезе или последующем расщеплении. В зависимости от тканевого или органного распределения специфического фермента в норме накопление гликогена может быть ограничено немногими тканями; выражено более широко, но без вовлечения многих тканей; выражено в качестве системного процесса.

Значение недостаточности специфического фермента легче понять после рассмотрения нормального метаболизма гликогена. Гликоген — главный резервный полисахарид и форма накопления глюкозы. Его синтез начинается с превращения глюкозы в глюкозо-6-фосфат под действием гексокиназы (глюкокиназы). Потом фермент фосфоглюкомутаза трансформирует глюкозо-6-фосфат в глюкозо-1-фосфат, который в свою очередь конвертируется в уридиндифосфатглюкозу (УДФ-глюкоза). Затем выстраивается сильно разветвленный и очень большой полимер с огромной молекулярной массой, содержащий до 10 тыс. молекул глюкозы, связанных воедино α -1,4-гликозидными связями. Цепь гликогена и ее ветви продолжают удлиняться путем добавления молекул глюкозы, опосредованных гликогенсинтетазами.

При расщеплении определенные фосфорилазы в печени и скелетной мускулатуре откалывают глюкозо-1-фосфат от гликогена, пока на каждой ветви не остается примерно четыре остатка глюкозы. Образуется разветвленный олигосахарид, называемый предельным декстрином. Последний может подвергнуться дальнейшему расщеплению лишь под действием фермента, удаляющего разветвления. Кроме этих главных процессов, гликоген расщепляется в лизосомах с помощью кислой мальтазы. Если же в лизосомах мало или нет указанного фермента, то содержащийся там гликоген остается недоступным для расщепления цитоплазматическими ферментами, такими как фосфорилазы.

С учетом вида специфической ферментной недостаточности и клинической картины гликогенозы традиционно подразделяют примерно на 12 синдромов, обозначаемых римскими цифрами. Список этих синдромов продолжает расти. Вместо описания каждого из них мы рассматриваем три главные группы гликогенозов, выделенные в зависимости от патогенеза соответствующих расстройств (табл. 8.7).

Т а б л и ц а 8.7. Основные группы гликогенозов

Клинико-патологическая форма	Специфический тип	Недостающий фермент	Морфологические изменения	Клинические признаки
Печеночная	Гепаторенальный — болезнь фон Гирке (I тип)	Глюкозо-6-фосфатаза	Гепатомегалия: внутриклеточные накопления гликогена и небольших количеств липидов; внутриядерные включения гликогена. Реномегалия: накопления гликогена в клетках эпителия извитых канальцев	Задержка роста, гепато- и реномегалия. Гипогликемия из-за недостаточной мобилизации глюкозы, часто приводящей к судорогам. Гиперлипидемия и гипсрурикемия вследствие беспорядочного метаболизма глюкозы; встречаются подагра и ксантомы кожи. Кровоточивость из-за дисфункции тромбоцитов. Смертность около 50 %
Миопатическая	Синдром Мак-Арлла (V тип)	Мышечная фосфорилаза	Накопления гликогена преимущественно под сарколеммой скелетных мышц	Болезненные судороги при энергичных движениях. Миоглобинурия у 50 % больных. Заболевание начинается у лиц старше 20 лет. При физической нагрузке в венозной крови не повышается уровень лактата. Болезнь совместима с нормальной продолжительностью жизни

Клинико-патологическая форма	Специфический тип	Недостающий фермент	Морфологические изменения	Клинические признаки
Смешанные формы	Генерализованный гликогеноз — болезнь Помпе (II тип)	Лизосомальная глюкозидаза (кислая мальтаза)	Небольшая гепатомегалия: баллонизация лизосом, придающая гепатоцитам кружевной вид. Кардиомегалия: гликоген в саркоплазме, а также связан с плазмолеммой. В скелетных мышцах то же, что и в миокарде	Тяжелая кардио-мегалия и мышечная гипотония, в течение 2 лет возникает сердечно-легочная недостаточность. Более легкая форма у взрослых протекает только с поражением мышц и развитием хронической миопатии

Печеночные формы. Хорошо известно, что печень играет ключевую роль в метаболизме гликогена. Она содержит ферменты, способствующие синтезу гликогена для его резервирования и расщепления до свободной глюкозы, которая затем освобождается в кровь. Наследственная недостаточность печеночных ферментов, участвующих в метаболизме гликогена, приводит не только к его накоплению в печени, но и к снижению уровня глюкозы в крови (гипогликемии). Недостаточность фермента глюкозо-6-фосфатазы [болезнь фон Гирке (E. von Gierke), или гликогеноз I типа] служит наилучшим примером гепатогликогемической формы болезни накопления гликогена. При других формах в печени отсутствуют и фосфоорилаза, и фермент, удаляющий разветвления полимерной цепи, т.е. оба фермента, участвующие в расщеплении гликогена. Во всех этих случаях гликоген накапливается в разных органах, однако в клинической картине доминируют увеличение печени и гипогликемия (см. табл. 8.7).

Миопатические формы. В отличие от печени в скелетных мышцах гликоген преимущественно используется как источник энергии (конечно, дополнительной энергии, поскольку главный ее источник — АТФазная активность мышечных белков). Тем не менее это использование происходит при гликолизе, приводящем к образованию лактата (соли молочной кислоты). Если же ферментов, обеспечивающих гликолиз, недостает, то в мышцах накапливается гликоген, а вследствие снижения выработки энергии развивается мышечная слабость. К этой группе заболеваний относятся недостаточность мышечной фосфоорилазы [болезнь Мак-Арда (B. Mac Ardle), или гликогеноз V типа], мы-

шечной фосфофруктокиназы (VII тип) и др. Обычно у больных с миопатическими формами после физической нагрузки возникают судороги, а в крови не происходит нормального для такой ситуации подъема уровня лактата. Это объясняется блокадой гликолиза (см. табл. 8.7).

Болезни накопления гликогена, связанные с недостаточностью α -глюкозидазы (кислой мальтазы) и отсутствием фермента, удаляющего разветвления полимерной цепи. Эти болезни не соответствуют формам, рассмотренным выше. Они сопровождаются накоплением гликогена во многих органах и наступлением ранней смерти. Кислая мальтаза — лизосомальный фермент и, следовательно, его недостаточность приводит к накоплению гликогена именно в лизосомах [II тип гликогеноза, или болезнь Помпе (J.C.Pompe)]. Эти процессы идут во всех органах, но ведущей является кардиомегалия (см. табл. 8.7).

А л к а п т о н у р и я (охроноз). При этом аутосомно-рецессивном заболевании отсутствие оксидазы гомогентизиновой кислоты блокирует метаболизм фенилаланин-тирозина на уровне гомогентизиновой кислоты. Поэтому последняя и накапливается в некоторых тканях. Большие ее количества выделяются с мочой, которая под воздействием кислорода воздуха темнеет, иногда даже становится черной. Этот признак известен с глубокой древности.

Задержанная гомогентизиновая кислота избирательно связывается с коллагеном в соединительной ткани, сухожилиях и хрящевой ткани. При этом ткани обретают синевато-черную пигментацию (охроноз), особенно выраженную в склерах, на носу и щеках. Однако наиболее серьезные последствия охроноза связаны с отложениями пигмента в хрящевых частях суставов. По неизвестной причине пигментация вызывает утрату нормальной упругости суставов, их ломкость и фибриллярную перестройку хряща. Эрозия изнашивания такого хряща сопровождается обнажением субхондральных зон кости. Зачастую крошечные фрагменты фибриллярного хряща вдавливаются в подлежащую кость, усугубляя повреждение. Чаще всего поражаются межпозвоночные диски, затем коленные, плечевые и берцовые суставы. Мелкие суставы кистей и стоп, как правило, интактны.

Несмотря на то что рассматриваемый дефект метаболизма обнаруживается тотчас после рождения, дегенеративная артропатия развивается медленно и часто не проявляет себя клинически до 40-летнего возраста. Хотя она не угрожает жизни, но может значительно ее осложнить. Инвалидность может достигать таких же крайних форм, как при тяжелом остеоартрите у пожилых лиц. Однако артропатия при алкаптонурии встречается все же в значительно более раннем возрасте.

Заболевания, связанные с дефектами белков, регулирующих рост клеток. Нормальный рост (пролиферация) и дифференци-

ровка клеток регулируются двумя классами генов: протоонкогенами и генами-супрессорами. Продукты этих генов способствуют росту клеток или сдерживают его. Установлено, что мутации, происходящие в генах этих двух классов, играют важную роль в развитии злокачественных опухолей. Они поражают соматические клетки и в подавляющем большинстве случаев не передаются в зародышевые клетки и через них потомству. Однако примерно в 5 % наблюдений всех злокачественных новообразований такая передача мутаций все же происходит, и это способствует малигнизации. Большинство семейных злокачественных опухолей наследуется по аутосомно-доминантному типу, но известны и немногочисленные рецессивные варианты (см. главу 7).

Нейрофиброматоз (I и II типы). Эта опухоль является выражением по меньшей мере двух аутосомно-доминантных заболеваний. В США ею страдают около 100 тыс. человек. I тип этого новообразования часто называют болезнью фон Реклингхаузена (F.D. von Recklinghausen), а II тип — акустическим нейрофиброматозом. Несмотря на некоторое клиническое сходство, оба типа генетически различны. Первый из них встречается относительно часто, в соотношении 1 на 3000 человек. Хотя около 50 % больных связаны с семейной передачей аутосомно-доминантных признаков, у остальной части пациентов обнаруживаются мутации, возникшие вновь. При семейном процессе выраженность признаков сильно варьирует, но пенетрантность (вероятность проявления мутантного гена) составляет 100 %.

У нейрофиброматоза I типа есть три главных признака: множественные невральные опухоли; многочисленные пигментные поражения кожи, часть которых имеют вид пятен вида кофе с молоком; пигментные гамартмы радужной оболочки глаз, так называемые узелки Лиша (W. Lisch). Нейрофибромы вырастают в самих нервных стволах или сбоку от них в коже, включая поверхности ладоней и стоп, и во всевозможных внутренних зонах организма, в частности в районе прохождения черепно-мозговых нервов, например слухового нерва. Поражения слухового нерва при нейрофиброматозе I типа всегда односторонние в отличие от II типа с двусторонними невромами. На поверхности тела нейрофибромы, как правило, появляются в избытке. Их узлы могут быть подкожными, четко ограниченными, мягкими, упругими, имеющими менее 1 см в диаметре; более крупными, растущими на ножке; гигантскими, дольчатыми, свисающими, достигающими в поперечнике 20 см и более. Последний вариант, относящийся обычно к плексиформным (сетчатым, переплетенным нейрофибромам), вовлекает в процесс обширные участки подкожных тканей и содержит многочисленные извилистые и утолщенные нервные стволы. Кожа, покрывающая эти крупные узлы, сильно пигментирована. Такие узлы могут при-

водить к заметному увеличению конечности или какой-либо другой части тела. Сходные опухоли, нередко крупные, встречаются и во внутренних тканях организма.

Под микроскопом нейрофибромы представляют собой очертания клеточной пролиферации, состоящие из всех трех элементов периферического нерва: аксонов (осевых цилиндров, или нейритов), шванновских клеток (леммоцитов) и фибробластов. Три перечисленных компонента распределяются, как правило, беспорядочно, часто в рыхлой, миксоидной (со слизи подобным изменением) строме. Преобладают удлинённые, извитые шванновские клетки с узкими, веретеновидными ядрами. Рыхлое и беспорядочное расположение компонентов опухоли помогает отличить нейрофибромы от родственных опухолей, шванном.

Нейриномы, состоящие целиком из шванновских клеток, практически не малигнизируются, тогда как нейрофибромы при болезни фон Реклингхаузена подвергаются озлокачествлению примерно у 3 % больных. Малигнизация чаще всего наблюдается в очень больших плексиформных опухолях, растущих на крупных нервных стволах шеи или конечностей. Поверхностные узлы, независимо от их величины, озлокачествляются редко.

Второй главный признак нейрофиброматоза I типа — пигментации кожи — имеет место более чем у 90 % больных. Зачастую это светло-коричневые пятна с нечеткими очертаниями, локализующиеся над нервными стволами. Округлые или овальные, эти пятна располагаются своими длинными диаметрами вдоль подлежащего нерва. Наконец, узелки Лиша (пигментированные гамартомы ралужки) обнаруживаются не менее чем у 94% больных, начиная с 6-летнего возраста. Они не сопровождаются выраженной симптоматикой, но способствуют установлению диагноза.

При I типе нейрофиброматоза развивается также целый ряд нарушений, связанных с основным заболеванием. У 30—50 % лиц проявляются весьма разнообразные поражения скелета: эрозивные дефекты, возникающие от соприкосновения кости с узлами опухоли; сколиоз (искривление позвоночника во фронтальной плоскости); внутрикостные кисты; кисты под надкостницей; псевдоартроз в суставах большеберцовой кости. Подмечено, что у лиц с болезнью фон Реклингхаузена степень риска развития других опухолей, особенно менингиом, глиом зрительного нерва, феохромоцитом (опухолей из клеток хромоаффинной ткани, воспринимающих красители с солями хрома и возникающих обычно в ткани мозгового вещества надпочечников) в 2—4 раза выше, чем у здоровых людей.

У больных с нейрофиброматозом I типа обнаруживается несомненная тенденция к снижению умственных способностей. При локализации нейрофибром в желудочно-кишечном тракте могут возникать обструкции кишки или гастроинтестинальные

кровотечения. Сдавливание опухолью почечной артерии вызывает вторичную артериальную гипертензию. В соответствии с многочисленными вариантами экспрессии соответствующего гена набор клинических проявлений нейрофиброматоза I типа чуть ли не беспределен. Но все же диагноз обычно основан на наличии подкожных опухолей и множественных пятен типа кофе с молоком. Ген нейрофиброматоза I типа, названный NF-1, картирован в позиции 17q11.2 и кодирует белок нейрофибромин, нарушающий регуляцию функции онкопротеина p21 ras. Таким образом, этот ген принадлежит к семейству опухолевых генов-супрессоров.

II тип нейрофиброматоза встречается значительно реже I типа. Его постоянным признаком являются двусторонние нейрофибромы слуховых нервов, которые сопровождаются подкожными новообразованиями или растут без них. Имеются и пятна типа кофе с молоком, но узелки Лиша в радужке отсутствуют. Ген для этого типа нейрофиброматоза тоже является геном-супрессором. Он картирован на хромосоме 22 и кодирует белок, связывающий интегральные мембранные протеины с цитоскелетом. Каким образом этот белок участвует в развитии нейрофиброматоза, пока неизвестно.

8.4. Заболевания с полифакториальным (мультифакториальным) типом наследования

При *монофакториальном наследовании* родители различаются по аллелям одного гена, при *бифакториальном* — по аллелям двух генов (расщепление по каждому из этих генов согласно первому и второму законам Менделя). При *мультифакториальном наследовании* родители различаются по аллелям многих генов, и расщепление во 2-м поколении усложняется. Полифакториальные заболевания предположительно являются следствием комбинированного действия факторов окружающей среды и двух или более мутантных генов, оказывающих дополнительное влияние. Генетический компонент как бы регулирует «дозу» позднейшего — чем больше число унаследованных генов, тем тяжелее проявления болезни.

Несколько характеристик *нормального фенотипа* находятся под управлением мультифакториального наследования: цвет волос, глаз и кожи, рост, умственные способности. Этим характеристикам присущи постоянное и широко разнообразие в популяционных группах и стандартная кривая распределения в виде колокола. Однако влияние окружающей среды значительно изменяет фенотипическую экспрессию полифакториальных особенностей. Например, определенным вариантам сахарного диабета свойственны многие признаки мультифакториального наследования. У таких больных первым проявлением болезни

может быть увеличение массы тела. Таким образом тучность, а также другие следствия воздействия окружающей среды «обнажают» генетическую особенность диабета. Влияние питания может даже выражаться в разном росте у монозиготных близнецов. Известно также, что у ребенка, лишенного культурного общения, не может быть полного проявления (заложенных у него) умственных способностей.

Полифакториальное наследование характеризуется 6 главными признаками, установленными при врожденных пороках и всех прочих болезнях, обусловленных мультифакториальными генетическими причинами (эти болезни называют мульти-, или полифакториальными):

- риск развития болезни обусловлен несколькими наследуемыми мутантными генами. Поэтому он сильнее выражен у сибсов (родных братьев и сестер, т.е. полных кровных родственников) от тех родителей, которые имеют тяжелые формы болезни;
- воздействие окружающей среды значительно влияет на риск развития болезни;
- уровень рецидивов болезни (2—7 %) одинаков для всех родственников 1-й степени родства [(родителей, сибсов (и их потомков)] пораженных лиц. Поэтому, если у родителей имеется один ребенок с полифакториальным заболеванием, риск возникновения аналогичного поражения у следующего ребенка колеблется в пределах 2—7 %. Точно такая же закономерность прослеживается в отношении поражаемости одного из родителей;
- вероятность поражения идентичных близнецов значительно ниже 100 %, но она гораздо выше поражаемости неидентичных близнецов. Опыт показывает, что частота конкордантности (сходства) между одинаковыми близнецами колеблется от 20 до 40 %;
- риск рецидива фенотипических нарушений при последующих беременностях связан с появлением заболевания в ходе предыдущих беременностей. Если поражен один ребенок, вероятность поражения следующего не превышает 7 %, но после поражения двух сибсов она возрастает до 9 %;
- частота распределения тяжести проявлений болезни может описываться кривой в форме колокола, но может быть и прерывистой. Несмотря на полигенный вид наследования, все же может существовать некий порог, за которым человек подвергается риску поражения. Так, для некоторых полифакториальных заболеваний характерно то, что наследование определенного числа мутантных генов предшествует экспрессии. Но все же влияние окружающей среды играет определенную роль.

Следует с осторожностью относить причины какой-либо болезни к такому типу наследования. Они действительно могут зависеть от многих факторов, но в первую очередь от внутрисемейной передачи, а также могут быть обусловлены отсутствием менделевского и хромосомного типов передачи. О полифакториальном наследовании иногда свидетельствует разная степень тяжести болезни, но для этого типа наследования бывают характерны варьирующая экспрессивность и сниженная пенетрантность мутантных генов.

Нередко возникают разногласия в том, согласуется ли происхождение болезни с менделевским или мультифакториальным типом наследования (например, в случаях с сахарным диабетом и эпилепсией). Проблема полифакториального наследования разработана явно недостаточно. В отличие от болезней, наследуемых по менделевскому типу, наблюдающихся довольно редко, группа мультифакториальных генетических поражений включает несколько весьма частых заболеваний, которые человек может наследовать: гипертоническую болезнь, сахарный диабет, поражения коронарных артерий, стеноз привратника, подагру, врожденные пороки сердца, раздвоение губы и/или неба. Большинство заболеваний описано в соответствующих главах учебника.

8.5. Цитогенетические заболевания

Аберрации хромосом, лежащие в основе цитогенетических заболеваний, — *хромосомные мутации* — могут выражаться в изменении числа или нарушении структуры хромосом.

Обычными причинами анеуплоидии служит неразъединение хромосом при делении либо задержка удвоения на уровне анафазы. Первая из этих причин действует, когда гомологичная пара хромосом не расходится во время первого деления при мейозе или же две хроматиды не расходятся во втором мейотическом делении либо при делениях соматических клеток. Все это приводит к формированию двух анеуплоидных клеток. Когда в ходе гаметогенеза происходит такое нерасхождение, образующиеся гаметы имеют в своем хромосомном наборе одну лишнюю хромосому ($n + 1$) или теряет одну хромосому ($n - 1$). Оплодотворение таких клеток нормальными гаметами может приводить к образованию двух типов зигот: с *трисомией* ($2n + 1$) или *моносомией* ($2n - 1$).

При анафазной задержке в мейозе «отстает» одна гомологичная хромосома или в митозе — одна хроматида. Затем они покидают ядро клетки. В результате появляются одна нормальная клетка и одна с моносомией. Моносомия и трисомия половых хромосом, а также более причудливые аберрации совместимы с жизнью и обычно связаны с различными уровнями нарушений

фенотипа. Моносомия, возникающая у лиц с аутосомией, выражается в утрате избыточной генетической информации, что позволяет осуществиться эмбриогенезу и живорождению, а несколько аутосомных трисомий дают возможность лишь для выживания. Кроме трисомии 21, все прочие приводят к тяжелым дефектам у детей, которые почти все без исключения погибают на 1-м году жизни.

Иногда ошибки, происходящие во время митоза на ранних стадиях развития какого-либо организма, дают начало двум или более популяциям развивающихся клеток. Это заболевание называется *мозаичностью*, или *мозаицизмом*. Оно может развиваться после ошибок в митозе, во время дробления оплодотворенной яйцеклетки либо в соматических клетках.

Мозаичность, поражающая половые хромосомы, встречается довольно часто. При делении оплодотворенной яйцеклетки ошибка приводит к формированию дочерней клетки с тремя половыми хромосомами, в то время как другая клетка получает только одну такую хромосому. Создается мозаичность по хромосомному набору (или числу): $45, X/47, XXX$. Все клетки — потомки таких предшественников имеют набор либо $47, XXX$, либо $45, X$. Патология у человека с таким числом хромосом может представлять собой вариант синдрома Тернера (Н. Н. Turner; — отсутствие у женщины одной X-хромосомы в кариотипе). При этом выраженность фенотипической экспрессии зависит от количества и распределения в организме клеток с набором $45, X$. Если ошибка случается при более позднем дроблении, то мозаичность проявится благодаря трем клеточным популяциям с наборами $45, X / 46, XX / 47, XXX$. Один из этих наборов — $45, XX$ — будет нормальным. Повторные ошибки в митозе увеличивают количество популяций с разным кариотипом.

Аутосомная мозаичность встречается значительно реже, чем aberrации половых хромосом. Ошибка в ходе раннего митотического деления, поражающая аутосомы, обычно приводит к мозаичности, не совместимой с жизнью и включающей в себя аутосомную моносомию. Изредка в период эмбриогенеза организм переносит утрату нежизнеспособной клетки и возникновение мозаичности $46, XY/47, XY+21$. У такого ребенка появляется мозаичность трисомии 21 с частично выраженным синдромом Дауна (степень выраженности зависит от количества клеток с трисомией).

Для обнаружения *структурных aberrаций хромосом* с помощью современной техники бендинга (о бендинге см. главу 1 и раздел 8.1), нужно, чтобы эти aberrации имели значительный объем и включали в себя большой участок ДНК (около 4 млн пар оснований), содержащий несколько генов. Структурные изменения, как правило, являются следствием полома хромосом, сопровождающегося утратой или перераспределением генетического материала (схема 8.6). В небольшом количестве эти из-

С х е м а 8.6. Структурные aberrации хромосом



менения могут происходить спонтанно, но иногда их частота возрастает под влиянием мутагенов окружающей среды, главным образом всевозможных химических соединений, а также ионизирующей радиации (по R.S.Cotran, V.Kumar, T.Collins, 1988). Кроме того, несколько редких аутосомно-рецессивных генетических заболеваний (анемия Фанкони, синдром Блума и атаксия-телеангиэктазия) связаны с таким высоким уровнем нестабильности структуры хромосом, что их называют *синдромами полома хромосом*.

Утрата какой-либо части хромосомы называется *делецией*. Она может быть терминальной или интерстициальной. *Терми-*

нальные делеции происходят в результате одиночного полома в каком-то плече, при этом возникает фрагмент без центромеры, который при очередном делении клетки исчезает. Так, при утрате части короткого плеча хромосомы 16 это изменение полностью обозначается как 46,XY,16p-. Часто нужно указать точнее, в каком районе и в какой полосе произошла делеция. Пример — 46,XY, del(16)(p) — указывает, что точка полома локализуется в зоне полосы 4, района 1 короткого плеча хромосомы 16. *Интерстициальные делеции* происходят в том случае, когда исчезает участок какого-либо плеча хромосомы, располагающийся между двумя точками полома.

Еще один вид аберраций — *транслокация* — выражается в переносе сегмента одной хромосомы на любую другую. При одной ее разновидности, названной *уравновешенной реципрокной транслокацией*, в каждой из двух разных хромосом имеется по одиночному полюсу и происходит взаимообмен генетическим материалом. Эта аберрация может быть нераспознана без применения бендинга. Уравновешенная реципрокная транслокация между длинным плечом хромосомы 2 и коротким плечом хромосомы 5 обозначается как 46,XX,t(2;5)(q31;p14). Расшифровка: у данного человека 46 хромосом; у одной из хромосом пары 2 и у одной — пары 5 строение изменено. Поскольку утрата генетического материала не произошла, этот человек остается фенотипически нормальным. Однако у данного носителя уравновешенной транслокации имеется повышенный риск воспроизведения ненормальных гамет. В приведенном случае может образоваться гамета, содержащая одну нормальную хромосому 2 и одну хромосому 5 с транслокацией. Такая гамета не была бы генетически уравновешенной, так как не содержала бы нормальный набор генетического материала. Последующее оплодотворение нормальной гаметой привело бы к формированию ненормальной (неуравновешенной) зиготы, что выразилось бы в спонтанном аборте или рождении больного ребенка.

Еще одна важная разновидность транслокации, названная *робертсоновской* (J.Robertson), или *слиянием центромер*, представляет собой реципрокную транслокацию между двумя акроцентрическими хромосомами. Обычно разрыв происходит вблизи центромер каждой хромосомы, затрагивая длинное плечо у одной и короткое — у другой. Следующий за разрывом перенос генетического материала влечет за собой появление одной очень большой и одной совсем мелкой хромосом. Последняя нередко исчезает, и коль скоро она несет так мало генетической информации, эта утрата является совместимой с нормальным фенотипом. Поэтому робертсоновская транслокация между двумя хромосомами обнаруживается неожиданно и у явно здоровых лиц. Значение же этого повреждения заключается в воспроизводстве ненормального потомства.

Следующим видом aberrаций является формирование *изохромосомы*. При этом одно плечо хромосомы утрачивается, а оставшееся удваивается, что приводит к образованию хромосомы либо с двумя короткими, либо с двумя длинными плечами. Изохромосома содержит генетическую информацию, морфологически идентичную в обоих плечах. Наиболее частый вариант изохромосомы, встречающийся у живорожденных, выражается в изменении длинного плеча хромосомы X и обозначается как $i(Xq)$. Этот вариант связан с моносомией генов короткого плеча хромосомы X и трисомией генов длинного ее плеча.

Кольцевая хромосома — особая форма делеции — образуется, когда делеция встречается на обоих концах хромосомы и происходит слияние поврежденных концов. Если при этом утрачен значительный генетический материал, то развиваются нарушения фенотипа. Пример: $46,XY,r(14)$. Кольцевые хромосомы не проходят нормально через мейоз или митоз, что обычно приводит к серьезным последствиям.

Наконец, еще один вид aberrаций — *инверсия* — в перераспределении генетического материала. Это происходит в результате разрыва двух участков в одной хромосоме с последующей реинкорпорацией (включением снова) сегмента, перевернутого на 180° . Инверсия, происходящая только в одном плече, называется парацентрической. Если же разрывы возникают на противоположных от центромеры плечах, то инверсия становится перичентрической. Инверсии практически не влияют на нормальное развитие.

В специальной литературе описано значительно больше количественных и структурных aberrаций, число открываемых ненормальных кариотипов, встречающихся при генетических болезнях, возрастает с каждым годом. Но все же клиническое значение хромосомных нарушений находится на стадии начального изучения. По современным данным, около 7,5 % всех зачатий сопровождается хромосомными aberrациями, большинство из которых несовместимо с живорождением или выживанием. Так, указанные нарушения выявлены при 50 % спонтанных аборт, у 5 % мертворожденных и новорожденных, умирающих непосредственно после рождения. Даже у живорожденных частота aberrаций колеблется между 9,5 и 1,0 %.

Цитогенетические заболевания, связанные с аутосомами.
Трисомия 21 (синдром Дауна; J. Down). Синдром Дауна — наиболее частое хромосомное заболевание человека и основная причина умственной отсталости. В США распространенность его среди новорожденных достигает 1:800. Примерно 95 % пораженных индивидуумов имеют трисомию 21 (рис. 8.5), таким образом, их хромосомное число равно 47. Большинство других имеют нормальное хромосомное число, но также излишний хромосомный материал, появившийся в результате транслокации. Как уже упоминалось, самой частой причиной трисомии и,

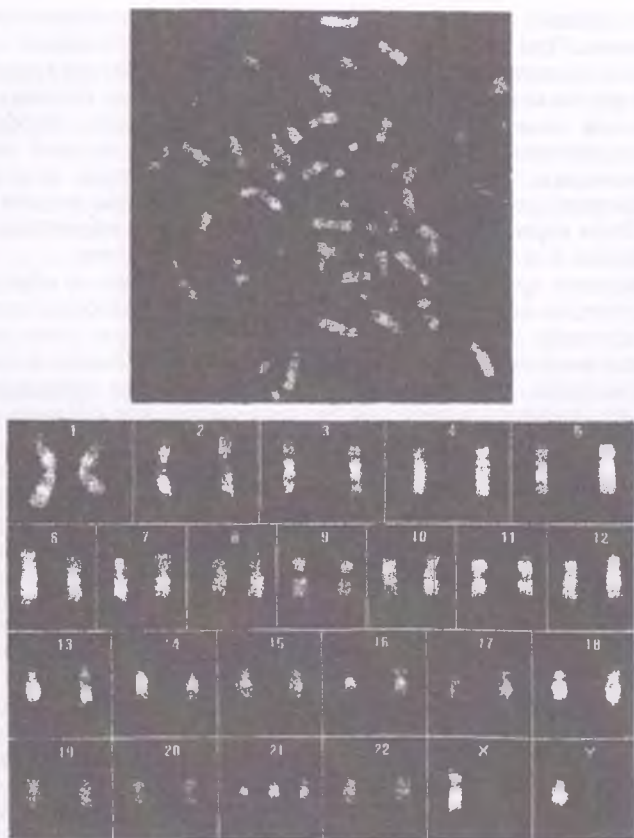


Рис. 8.5. Кариотип 47, XY, + 21 (синдром Дауна). Окраска флюорохромом Ноеchst 33258. Мегафазная пластинка и раскладка хромосом.

следовательно, синдрома Дауна, является нерасхождение хромосом в ходе мейоза. У родителей таких детей кариотип нормален, и сами они могут быть полностью нормальны.

Возраст матери существенно влияет на частоту синдрома Дауна. По статистическим данным за 1991 г., этот синдром встречается у 1 новорожденного из 1550 живорожденных у матерей младше 20 лет и соответственно у 1 из 25 у матерей старше 45 лет. Такое соотношение заставляет предполагать, что в большинстве случаев в яйцеклетке во время мейоза происходит нерасхождение хромосомы 21. Исследования с использованием полиморфной ДНК для метки родительской хромосомы 21 показали, что в 95 % случаев трисомии лишняя

хромосома 21 имеет материнское происхождение. Несмотря на множество высказанных гипотез, причина возросшей восприимчивости яйцеклетки к указанному нерасхождению неизвестна.

Примерно у 4 % больных синдромом Дауна лишний хромосомный материал образуется после робертсоновской транслокации длинного плеча хромосомы 21 на другую акроцентрическую хромосому, например 22 или 14. Поскольку оплодотворенная яйцеклетка уже обладает двумя нормальными аутосомами 21, материал, перемещенный при транслокации, обеспечивает ту же тройную «дозу» генов, как при трисомии 21. Подобные случаи часто (но не всегда) имеют семейный характер, и перемещенная хромосома наследуется от одного из родителей, являющегося носителем робертсоновской транслокации. В качестве примера можно привести кариотип с материнским носительством: 45,XX,-14,-21,+t(14q 21q). В тех случаях, когда ни один родитель не является носителем заболевания, перераспределение генетического материала происходит в ходе гаметогенеза. Теоретически родитель-носитель имеет 1 шанс из 3 «получить» живорожденного ребенка с синдромом Дауна, однако частота поражения детей в таких ситуациях гораздо ниже. И причины этого расхождения пока непонятны.

Около 1 % больных синдромом Дауна имеют мозаичность, которая обычно проявляется у них в смешанной клеточной популяции с 46 и 47 хромосомами. Мозаичность формируется в результате митотического нерасхождения хромосомы 21 на ранней стадии эмбриогенеза. У таких больных симптоматика разнообразна и более умеренна (по сравнению с другими пациентами, имеющими тот же синдром), что зависит от числа ненормальных клеток. Несомненно, в случаях транслокации или мозаичности при синдроме Дауна возраст матери не имеет значения.

Клинико-диагностические признаки синдрома совершенно очевидны уже при рождении: уплощенное лицо в профиль, косой разрез глаз, вертикальная кожная складка, прикрывающая медиальный угол глазной щели (эпикантус). Такие признаки отражают устаревшие и неудачные названия «монголизм» или «монголоидная идиотия». Среди причин слабоумия синдром Дауна — ведущая. Развивается тяжелая умственная отсталость: примерно 80 % пораженных имеют показатель умственного развития (IQ — intelligence quotient) в пределах 25—50. Но ирония судьбы состоит в том, что такие дети имеют мягкий характер, застенчивы и управляемы значительно легче, нежели их более удачливые братья и сестры, менееотягощенные хромосомными нарушениями. Следует отметить, что у некоторых носителей мозаичности и синдрома Дауна фенотип изменен незначительно, у них может быть нормальное или почти нормальное умственное развитие.

Упомянем о некоторых других клинических признаках заболевания. Около 40 % больных имеют врожденные поражения сердца, чаще всего дефекты эмбриональной закладки эндокарда, включающие дефект нижней части межпредсердной перегородки (ostium primum) или другой ее части [кроме зоны овальной ямки (дефект называется ostium secundum) и верхней зоны (sinus venosus)], пороки атриоventрикулярных клапанов и дефекты межжелудочковой перегородки. Большинство смертельных исходов в периоде новорожденности и раннем детстве обусловлены именно этими дефектами.

У детей с трисомией 21 в 10—20 раз повышен риск развития острого лейкоза. У них наблюдаются и острый лимфобластный, и острый нелимфобластный варианты. Относительная частота каждого из этих вариантов сходна у детей с синдромом Дауна и у детей без такого синдрома. Фактически у всех больных с трисомией 21, «перешагнувших» 40-летний возраст, развиваются неврологические изменения, характерные для болезни Альцгеймера, формы сенильной деменции (старческого слабоумия). Кроме того, отмечаются нарушения иммунной реактивности, предрасполагающие к появлению серьезных инфекций (в частности в легких), а также к развитию аутоиммунного тиреоидита. Несмотря на то что описано несколько нарушений, возникающих в основном в субпопуляциях Т-лимфоцитов, клеточные основы иммунологических расстройств остаются неясными. И все же более 80 % больных с трисомией 21 живут при налаженных медицинской помощи и уходе до 30 лет и более.

И кариотип, и симптоматика трисомии 21 хорошо известны в течение более 30 лет. Но о молекулярных механизмах синдрома Дауна сведений мало. При исследовании у больных синдромом Дауна с тем его вариантом, для которого характерны транслокация и неполная трисомия 21, было обнаружено, что район хромосомы 21, управляющий экспрессией фациальных, неврологических и сердечно-сосудистых изменений, ограничен пределами 21q22.2 и 21q22.3. Гены, располагающиеся внутри этого района, с которым связано развитие синдрома Дауна, должны играть решающую роль в патогенезе нарушенных фенотипа.

Д р у г и е т р и с о м и и. Известны трисомии, затрагивающие хромосомы 8; 9; 22 и 13. По своей относительной частоте встречаемости заслуживают рассмотрения две трисомии — 18 и 13. *Трисомия 18* (синдром Эдвардса; J.H. Edwards) задержка развития, слабоумие, глухота, парезы и параличи периферических нервов, маленькие челюсти, высокое небо, двоянная подковообразная почка и др.; частота — 1 на 8000 родов; *кариотипы* 47,XX,+18 (рис. 8.6); тип мозаичности 46,XX/47,XX,+18. *Трисомия 13* [синдром Патау, K.Patau; микроцефалия, слабоумие, заячья губа, волчья пасть (раздвоение верхней губы и верхнего неба) (рис. 8.7; 8.8), мор-



Рис. 8.6. Кариотип 47, XX, + 18 (синдром Эдвардса). Окраска флюорохромом Hoechst 33258. Метафазная пластинка и раскладка хромосом.

щинистая кожа, аномалии почек и др.; частота — 1 наблюдение на 6000 родов; *кариотип*: трисомия тип 13 — 47,XX,+13; тип транслокации 46,XX,-14,+t(14q 13q); тип мозаичности — 46,XX/47,XX,+13].

В большинстве случаев обе трисомии развиваются в результате нерасхождения хромосом в мейозе, что приводит к носительству излишней копии хромосомы 18 или 13. Как и при синдроме Дауна, отмечается связь с пожилым возрастом матери. Но в отличие от трисомии 21 в данном случае пороки развития гораздо тяжелее и многообразнее. Лишь немногие дети переживают 1-й год жизни, большинство погибают в течение нескольких месяцев после рождения.

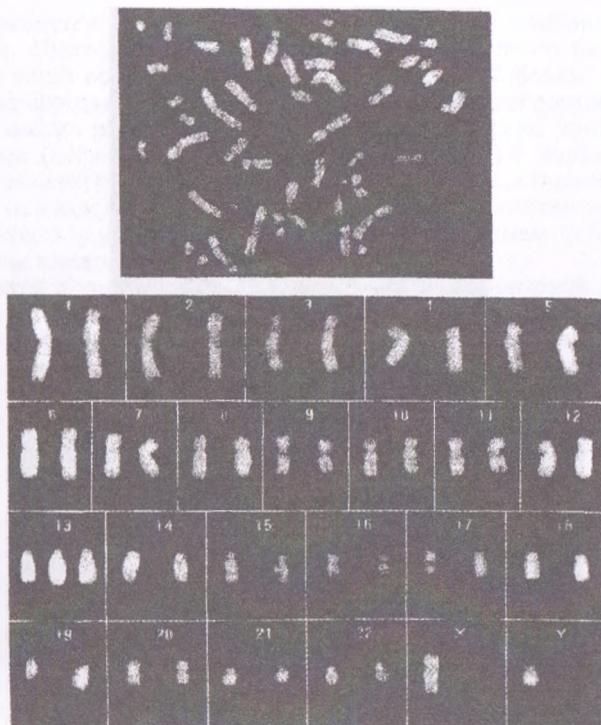


Рис. 8.7. Кариотип 47, XX + 13 (синдром Патау). Окраска флюорохромом Hoechst 33258. Метафазная пластинка и раскладка хромосом.

Синдром «кошачьего крика» (Cri du chat). Так было названо нарушение кариотипа, выражающееся в укорочении плеча хромосомы 5 (5p-). Детям в возрасте до 1 года, имеющим такой дефект, свойствен характерный плач, похожий на кошачье мяуканье. Важнейшие *клинические признаки*: тяжелая умственная отсталость, микроцефалия, круглая форма лица. Такие дети растут лучше, чем их сверстники с трисомиями, и некоторые доживают до зрелого возраста. По мере роста в периоде новорожденности они могут постепенно терять «кошачий крик» и высокий голосовой регистр.

Цитогенетические заболевания, затрагивающие половые хромосомы. Эти болезни распространены гораздо шире, чем болезни, связанные с аутосомными aberrациями. Более того, несоответствие (избыток или трата) генетического материала в половых хромосомах переносится значительно лучше подобных несоответствий в аутосомах. Такая переносимость объясняется

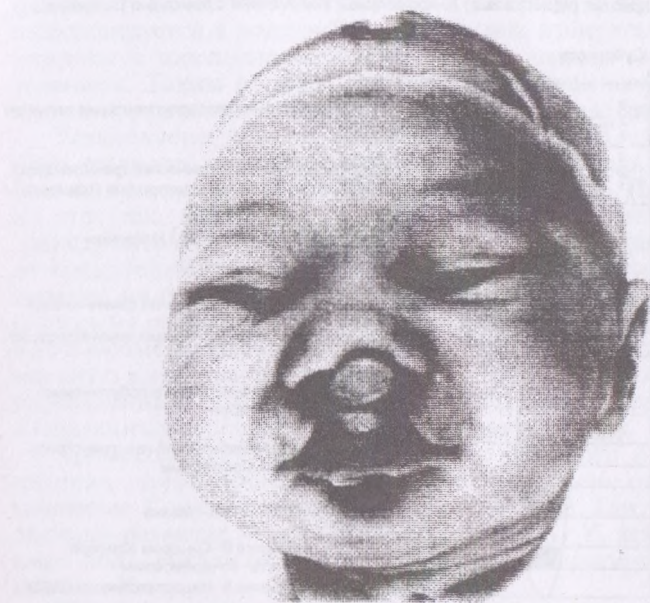


Рис. 8.8. Синдром Патау: заячья губа и волчья пасть.

двумя факторами, характерными для половых хромосом: возможностью инактивации всех хромосом, кроме X, а также небольшим объемом генетического материала в хромосомах Y.

В 1961 г. Мэри Лайон (M. Lyon) охарактеризовала инактивацию хромосомы X и предположила то, что позднее стало широко известным как гипотеза Лайон. Было констатировано, что лишь одна из хромосом X является генетически активной, другая же независимо от того, имеет она отцовское или материнское происхождение, подвергается гетеропикнозу (иначе окрашивается) и остается неактивной. Инактивация происходит по случайному выбору в каких-либо клетках бластоцисты (зародышевого пузырька) примерно на 16-й день эмбриогенеза, в дальнейшем она постоянно сохраняется у той же хромосомы X в клетках-потомках каждого предшественника. Поэтому у большинства нормальных женщин обнаруживаются мозаичность и две клеточные популяции: одна с инактивированной материнской хромосомой X, другая с инактивированной отцовской хромосомой Y. В этом заключается объяснение того, почему у женщин имеется то же количество активных генов, относящихся к хромосоме X, что и у мужчин. Неактивная хромосома X хорошо определяется в интерфазном ядре в качестве интенсивно окра-

Схема 8.7. Кариотип (идиограмма) X-хромосомы, полученная с помощью бендинга



Обозначения: Справа – обозначения приблизительных локализаций важнейших генов (локусов), а также заболевания, возникающие при поражении X-хромосом. Буквенные символы генов: POLA – α -полимераза ДНК, DMD – мышечная дистрофия Дюшенна, OTC – орнитин-транскарбамиллаза, CGD – хронический гранулематоз, TIMP – тканевый ингибитор металлопротеиназ; AR – рецептор андрогенов, PGK1 – фосфолицераткиназа 1, GLA – α -галактозидаза, HPRT – гипоксантин-фосфорибозилтрансфераза, G6PD глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа; MIC2 – белок клеточной поверхности, STS – стероидсульфатаза, A1S9T – фермент E1, активирующий убиквитин, RPS4X – рибосомный белок S4.

шенного и примыкающего к ядерной мембране *тельца Барра* (M.L.Barr), или *полового хроматина*, X-хроматина. Половой хроматин имеется во всех соматических клетках нормальных женщин, но особенно хорошо он выявляется в мазках-отпечатках буккального эпителия слизистой оболочки щек.

Основные положения гипотезы Лайон выдержали проверку временем, но, разумеется, были уточнены. Например, вначале полагали, что все гены в неактивной хромосоме X находятся в выключенном состоянии. Затем выяснилось, что многие из них избегают инактивацию этой хромосомы (схема 8.7). Считается, что по крайней мере несколько генов, экспрессированных в обеих хромосомах X, важны для нормального роста и развития. Это подтверждается тем, что у больных с моносомией хромосомы X (симптом Тернера; 45,X) ярко выражены тяжелые соматические и гонадные нарушения. Если одиночная «доза» (количество) X-связанных генов достаточна, то никакого вредного эф-

фекта нет. Более того, хотя одна из хромосом X во всех клетках инактивируется в ходе эмбриогенеза, она избирательно реактивируется в зародышевых клетках перед первым мейотическим делением. Таким образом, вероятно, обе хромосомы X нуждаются в нормальном овогенезе (развитии яйцеклеток).

Установлено, что ген, картированный в Xq13, служит в качестве главного переключателя, необходимого для подавления большинства генов в неактивной хромосоме X. Поразительно, но этот ген, названный геном X-неактивного специфического транскрипта (XIST) (транскрипт — это продукт транскрипции), не кодирует синтез белка. Ясно, что РНК-транскрипт гена XIST никогда не покидает клеточного ядра и каким-то (пока необъяснимым) образом, предупреждает транскрипцию других генов в хромосоме X. Нарушения в гене XIST, предотвращающие нормальную инактивацию хромосомы X, могут объяснить, почему в определенных семьях встречается передача по женской линии X-связанных особенностей, например гемофилии.

Хромосома Y определяет развитие мужского пола. Причем наличие одной хромосомы Y безотносительно от количества хромосом X уже детерминирует мужской пол. Ген, предопределяющий развитие яичек (Sry, или ген района Y, детерминирующего пол), локализуется в концевой зоне короткого плеча хромосомы Y.

Перечислим несколько признаков, общих для всех заболеваний, связанных с половыми хромосомами. Эти заболевания приводят к появлению ряда сложных и долговременных проблем при половом развитии, влияют на плодовитость. Часто эту патологию трудно распознать при рождении, и многие такие заболевания впервые диагностируют в период половой зрелости. Наконец, чем больше количество хромосом X у женщин или мужчин, тем выше вероятность возникновения умственной отсталости.

Синдром Клайнфелтера (H.F.Klinefelter), или мужской гипогонадизм (недоразвитие половых органов и вторичных половых признаков), встречается у лиц с двумя или более хромосомами X или двумя или более хромосомами Y. Среди генетических заболеваний, которые затрагивают половые хромосомы, этот синдром является одним из распространенных. Он же служит едва ли не самой частой причиной мужского гипогонадизма и встречается примерно у 1 из 850 живорожденных мальчиков. До наступления полового созревания синдром Клайнфелтера распознается редко, поскольку нарушения в яичках до ранних фаз полового созревания не проявляются. У большинства больных имеется ряд характерных признаков, например увеличение длины ног на всем протяжении между стопами и лонными костями, что создает впечатление удлиненного тела. Характерен евнухоидизм, при котором наряду с ненормально длинными ногами обнаруживаются маленькие, атрофические

яички, часто очень маленький половой член, а также отсутствие таких вторичных половых признаков, как низкий мужской голос, рост бороды и оволосение лобка по мужскому типу. Средний показатель умственного развития несколько ниже нормы, но умственная отсталость отмечается редко. Однако такой типичный вариант заболевания встречается не во всех случаях. Единственным постоянным признаком является *гипогонадизм*. Выявляется также стойкое повышение уровня плазменного гонадотропина, в частности фолликулостимулирующего гормона, в то время как количество тестостерона снижено. Увеличено содержание плазменного эстрадиола. В каждом отдельном случае степень феминизации определяется соотношением в плазме крови уровней эстрогенов и тестостерона.

Синдром Клайнфелтера — основная причина мужского бесплодия. *Снижение сперматогенеза* связано с несколькими видами морфологических изменений в яичках. У некоторых больных канальцы яичек полностью атрофированы и замещены нежным оксифильным гиалиновым и коллагеновым материалом. У других пациентов дисгенезия (нарушение эмбрионального развития) характеризуется гистологически нормальными канальцами, чередующимися с атрофичными. Иногда все канальцы яичек выглядят примитивными, как у эмбриона, и состоят из клеточных тяжей, в которых никогда не было просветов и которые не участвуют в развитом сперматогенезе. Обращают на себя внимание многочисленные клетки Лейдига (F.Leydig; гландулоциты яичка, находящиеся в стромальных перегородках), что обусловлено атрофией и скоплениями канальцев.

Классический вариант синдрома Клайнфелтера связан с кариотипом 47,XXY (82 % наблюдений). Такой набор формируется после нерасхождения хромосом во время мейотических делений у одного из родителей. Немногим более 50 % таких наблюдений охватывает отцов; из оставшейся материнской части большинство случаев связано с нерасхождением хромосом при первом делении в мейозе. Между теми, кто получает лишнюю хромосому X от отца, и теми, кто получает ее от матери, нет никакой фенотипической разницы. В случаях, связанных с ошибками в овогенезе, возраст матери обычно немолодой. Кроме указанного классического варианта кариотипа, примерно у 15 % больных обнаруживаются мозаичность набора, чаще выражающаяся как 46,XY/47,XXY. Бывают и другие разновидности кариотипа: 47,XXY/48,XXXU, изредка даже 48,XXXU или 49,XXXXU. У таких лиц с полисомией X обнаруживаются всевозможные физические нарушения: крипторхизм (задержка одного или обоих яичек в забрюшинном пространстве и неопущение их в мошонку), гипоспадия (аномалия или отсутствие какой-либо части уретры), более тяжелые формы недоразвития яичек, а также изменения скелета, например прогнатия (выступающая верхняя челюсть) и радиоульнарный синостоз (сращение).

Синдром ХУУ. Дополнительные хромосомы У могут быть обнаружены у мужчин с наборами 47,ХУУ или даже больше, вплоть до полисомии У. Примерно 1 из 1000 живорожденных мальчиков имеет какой-либо из этих кариотипов. Почти все мальчики с такими измененными наборами фенотипически нормальны, однако для них характерны слишком большой рост и особенно высокая частота возникновения кожных угрей в тяжелой форме (угри — воспаление сальных желез и волосяных фолликулов). Умственное развитие нормальное.

Трактовка влияния лишней хромосомы У на поведение больных остается спорной. Повышенная частота такого кариотипа наблюдается у заключенных в тюрьму уголовных преступников. Отмечают поведенческие отклонения по антисоциальному типу (без склонности к насилию) правонарушителя. Последние исследования показали, что лишь 1—2 % лиц с кариотипом ХУУ имеют аномальное поведение. Подавляющее большинство из них — не более антисоциальны, чем другие люди с меньшим количеством хромосом У.

Синдром Тернера (Н.Н. Turner) развивается при полной или частичной моносомии хромосомы Х и характеризуется прежде всего *гипогонадизмом* у лиц с фенотипически женским полом. Встречается с частотой 1 на 3000 новорожденных девочек. Примерно у 57 % больных полностью отсутствует одна хромосома Х и имеется классический кариотип 45,Х. У остальных 43 % возникают другие аберрации. Следует отметить, что лишь около 1 % плодов с кариотипом 45,Х доживают до рождения. У выживших новорожденных обнаруживаются тяжелые повреждения. В отличие от других форм анеуплоидии половых хромосом вариант 45,Х синдрома Тернера часто распознают уже при рождении или в раннем детстве.

Более 50 % пациенток с указанным синдромом, которые не обладают кариотипом 45,Х, имеют структурные нарушения в хромосоме Х. В порядке убывания частоты эти нарушения можно расположить следующим образом: делеция короткого плеча и формирование изохромосомы длинного плеча — 45,Х,*i* (Хq); делеция частей короткого или длинного плеча — 46,ХХq⁻ или 46,ХХr⁻; делеция частей и короткого, и длинного плечей с формированием кольцевой хромосомы — 46,Х,r(X). У оставшейся части больных обнаруживается мозаичность набора с такими кариотипами, как 45,Х/46,ХУ или 45,Х/47,ХХХ. При синдроме Тернера важно оценить *гетерогенность кариотипа*, поскольку она связана со значительным разнообразием фенотипа. В отличие от больных с моносомией Х, лица, имеющие мозаичность или делеции, например 46,ХХq⁻, могут обладать почти нормальной наружностью и жаловаться разве что на первичную аменорею (отсутствие менструаций).

У наиболее тяжело пораженных новорожденных, как правило, обнаруживают отек тыла кистей и стоп, вызванный лимфо-

стазом, и иногда опухание задней части шеи. Последнее связано с заметным расширением лимфатических сосудов, создающих так называемую кистозную гигрому (ограниченное скопление жидкости в ткани). По мере развития таких новорожденных опухание уменьшается, часто оставляя после себя двусторонний сетчатый рисунок на шее и стойкую дряблость кожи выи (шеи сзади). Наблюдаются и врожденные поражения сердца и крупных сосудов, особенно коарктация аорты (сужение в области дуги, стеноз устья аорты с эндокардиальным фиброэластозом). Все эти аномалии могут приводить к ранней гибели.

Важнейшие клинические признаки в юношеском и взрослом возрасте: маленький рост, опущение задней границы волосистой части головы, широкая грудная клетка и смещенные латерально соски молочных желез, cubitus valgus (деформированный или изогнутый, иногда кнаружи, локтевой сустав), недоразвитые яичники (в виде узких полосок), аменорея (отсутствие менструаций), бесплодие, множество пигментных невусов. В пубертатном периоде не развиваются вторичные половые признаки (по R.S.Cotran, V.Kumar, T.Collins, 1998). Гениталии остаются инфантильными, молочные железы не достигают адекватного развития, волосистость лобковой зоны небольшая. Ментальный статус у таких больных обычно нормален, лишь некоторые из них страдают умственной неполноценностью. Из всех перечисленных признаков для распознавания патологии у взрослых больных особую важность имеют очень маленький рост, редко превышающий 150 см, и аменорея. Синдром Тернера — одна из наиболее важных причин первичной аменореи (около 30 % наблюдений).

В ходе овогенеза обе хромосомы X активны и необходимы для нормального развития яичников. Чтобы лучше осмыслить патогенез синдрома Тернера, важно вспомнить некоторые детали его развития. Первоначально яичники у плодов содержат до $7 \cdot 10^6$ овоцитов. Последние начинают исчезать еще при внутриутробном развитии, а к моменту рождения из $7 \cdot 10^6$ овоцитов остается около $4 \cdot 10^6$. Перед наступлением менархе (первой менструации) их число уже не превышает 400 000. Дальнейшая утрата овоцитов продолжается в период половой зрелости, а когда наступает менопауза (прекращаются менструальный цикл и детородная функция), овоцитов остается менее 10 000.

При синдроме Тернера яичники плода развиваются нормально. Однако отсутствие второй хромосомы X приводит к ускоренной потере овоцитов, полная утрата которых наступает в 2-летнем возрасте — менопауза опережает менархе. Яичники атрофируются до узких фиброзных полосок и лишаются яйцеклеток и фолликулов. Уменьшенная продукция эстрогенов сопровождается повышенной выработкой гонадотропина (суммарное название гормонов передней доли гипофиза, стимулирующих формирование и активность половых желез).



Рис. 8.9. Двурогая матка.

Множественные хромосомы X. Встречаются кариотипы с 1—3 лишними хромосомами X, их частота составляет 1 на 1200 новорожденных. Большинство женщин с такими кариотипами полностью нормальны. Однако встречаются и разнообразные случайные находки. Как уже отмечалось, тенденция к умственной отсталости возрастает пропорционально количеству лишних хромосом X. Поэтому слабоумие наблюдается у всех женщин с кариотипом 49,XXXXX, в то время как большинство лиц с кариотипом 47,XXX не поражены. У некоторых женщин бывает аменорея или нарушения менструального цикла.

Гермафродитизм и ложный гермафродитизм. Проблема половой неопределенности исключительно сложна. Пол индивидуума определяется на нескольких уровнях. *Генетический пол* детерминирован (обусловлен) наличием или отсутствием хромосомы Y. Неважно, сколько при этом имеется хромосом X, одна хромосома Y уже определяет развитие яичек и мужской генетический пол. Первоначально индифферентные гонады и мужских, и женских эмбрионов имеют свойственную им тенденцию феминизироваться до тех пор, пока не начнут действовать маскулинизирующие Y-хромосомозависимые факторы. *Гонадный пол* обусловлен анатомо-гистологическими характеристиками половых желез. *Дуктальный пол* зависит от наличия дериватов парамезонефрального протока (мюллеров про-

ток, J.P.Mueller; из этого канала образуется эпителий матки, маточных труб и влагалища, у мужчин он редуцируется в простатическую маточку) (рис. 8.9) или мезонефрального протока (вельфов проток, C.F.Wolff, из него образуется семявыносящий проток, у женщин он редуцируется в рудимент внутри придатка яичника). *Фенотипический, или генитальный, пол* зависит от строения наружных половых органов. Если между перечисленными признаками имеется «несогласованность», то возникает половая неопределенность.

Термин *«истинный гермафродитизм»* подразумевает одновременное наличие яичниковой и тестикулярной тканей. В отличие от этого при *ложном гермафродитизме* имеется «несогласованность» между фенотипическим и гонадным полами. Иными словами, человек с женским ложным гермафродитизмом имеет яичники, но мужские наружные гениталии, а с мужским ложным гермафродитизмом — тестикулярную ткань, но гениталии женского типа.

Истинный гермафродитизм встречается редко. У некоторых людей обнаруживают яичко на одной стороне и яичник на другой. В то же время бывают и комбинации из овариотестикулярной ткани, называемые *ovotestes*. У $\frac{2}{3}$ больных кариотип 46,XX, у большинства остальных имеется мозаичность, например XX/XXY, при которой обнаруживается линия клеток—носителей хромосомы Y. При кариотипе 46,XX происходит транслокация хромосомы Y на хромосому X или аутосому, а при мозаичности имеются хромосомы X и Y. Таким образом, люди с истинным гермафродитизмом составляют разнородную группу, чаще всего имея две хромосомы X и полную либо неполную хромосому Y по крайней мере в некоторых клетках.

Женский ложный гермафродитизм представляется гораздо менее сложным. Во всех случаях генетический пол выражен как XX, и развитие гонад (яичников) и внутренних половых органов происходит нормально. Только наружные половые органы неопределенны или вирилизированы (развиты по мужскому типу). Это заболевание обусловлено чрезмерной и неадекватной подверженностью плода действию андрогенных гормонов в раннем периоде внутриутробного развития. Эти стероиды чаще всего продуцируются надпочечниками плода, пораженными наследственной гиперплазией, передающейся как аутосомно-рецессивное заболевание. В этих случаях возникают дефекты в синтезе гидрокортизона (кортизола), которые вторично приводят к избыточному синтезу андрогенных гормонов корой надпочечников плода.

Мужской ложный гермафродитизм — наиболее сложный вариант из всех половых нарушений генетической природы. Больные обладают хромосомой Y, поэтому их гонады представлены исключительно яичками. Однако половые пути в наружных половых органах дифференцированы по мужскому фенотипу не полностью. Эти гениталии или «неопределенны», или полнос-

тью феминизованы (развиты по женскому типу). Мужской ложный гермафродитизм очень неоднороден и имеет множество причин. Общей для каждого случая является дефектная вирилизация мужского эмбриона, которая происходит в результате генетически детерминированных нарушений в синтезе и/или действии андрогенов. Наиболее распространенная форма, названная *синдромом полной андрогенной нечувствительности*, или *тестикулярной феминизации*, развивается после мутаций гена рецептора андрогенов. Этот ген локализуется в зоне Xq11—Xq12, поэтому данное заболевание наследуется как X-связанное рецессивное.

8.6. Заболевания с неклассическим наследованием, обусловленные одним геном

Передача определенных повреждений, связанных с одним геном, не отвечает классическим менделевским принципам. Группа таких заболеваний включает 3 *категории*: болезни, вызванные мутациями триплетных (кодоновых) повторов; болезни, обусловленные мутациями митохондриальных генов; болезни, связанные с импринтингом (отпечатыванием) генома. Рассмотрим клинические и молекулярные признаки некоторых из указанных заболеваний.

Мутации триплетных повторов — синдром хрупкой хромосомы X — являются прототипом болезней, при которых мутация характеризуется длинной повторяющейся последовательностью 3 нуклеотидов. Несмотря на то что специфическая нуклеотидная последовательность, претерпевающая амплификацию, различается при 4 заболеваниях, включенных в рассматриваемую группу, во всех пораженных последовательностях участвуют нуклеотиды гуанин (G) и цитозин (C). К этим заболеваниям относят: синдром хрупкой хромосомы X, болезнь Гентингтона (хорея Гентингтона, C.S.Huntington), миотоническую дистрофию, спинальную и бульбарную атрофию.

Синдром хрупкой хромосомы X — одна из наиболее частых причин семейной умственной отсталости. Это заболевание связано с хромосомой X и гистологически проявляется в виде прерывистой окраски или сжатия длинного плеча хромосомы. Локализацию такой аберрации относят к хрупкому сайту из-за его особой подверженности хроматидному полу при культивировании клеток в среде с дефицитом фолата (соль фолиевой кислоты). Пораженные мужчины умственно неполноценны, имеют коэффициент интеллектуальности (IQ) от 40 до 70. У них бывает выражен характерный физический фенотип: удлинненное лицо с крупной нижней челюстью, большие и вывороченные уши, крупные яички (макроорхидизм). Однако большинство описанных особенностей встречается не всегда или они едва

различимы. Единственный наиболее стойкий признак, определяемый у 80 % половозрелых больных, — *макроорхидизм*.

Как и прочие X-специальные нарушения, синдром хрупкой хромосомы X встречается у мужчин. Однако анализ родословных выявил несколько видов передачи, которые не имеют типичной корреляции с другими X-сцепленными рецессивными заболеваниями. Различают 4 группы таких необычных видов передачи.

- *Носители-мужчины*. Около 20 % мужчин, у которых при анализе родословной выявлена мутация в варианте хрупкой хромосомы X, клинически и цитогенетически нормальны. Поскольку эти мужчины через всех своих фенотипически нормальных дочерей передают заболевание своим внукам (последние становятся больными), их называют *мужчинами, передающими заболевание*.
- *Пораженные женщины*. При этой патологии слабоумием страдают около 30 % носителей-женщин, что гораздо больше, чем при любом другом X-сцепленном рецессивном заболевании.
- *Риск воздействия на фенотип*. Степень риска зависит от положения конкретного человека в родословной. Например братья мужчин, передающих заболевание, в 9 % случаев подвержены риску развития слабоумия, а внуки этих мужчин имеют уже 40 % риска.
- *Антиципация* (проявление признаков заболевания в последующих поколениях в более раннем возрасте). Наблюдения показывают, что клинические проявления заболевания при хрупкой хромосоме X утяжеляются в каждом последующем поколении, словно мутация становится все более опасной по мере передачи ее внукам и правнукам от мужчины, передающего заболевание.

Перечисленные 4 вида передачи необычных для X-сцепленных рецессивных заболеваний долгое время ставили в тупик многих генетиков. Трактровка сложных механизмов началась тогда, когда изучение внутриврохромосомных связей помогло локализовать мутацию, приводящую к этому заболеванию, в зоне Xq27.3, находящейся в цитогенетически ненормальном районе. Клонирование (получение любого количества ДНК после встраивания в нее чужеродных фрагментов ДНК или векторов) и определение последовательностей ДНК выявили сектор внутри указанного района, который характеризуется множественными *тандемными повторами* (тандемный означает *друг за другом*) нуклеотидной последовательности GGG. В нормальной популяции количество повторов GGG невелико — от 6 до 54 и в среднем составляет 29.

Наличие клинических симптомов и цитогенетически определяемого хрупкого сайта свидетельствует о расширенной амплификации повторов GGG. Оказалось, что нормальные мужчи-

ны, передающие заболевание, и носители-женщины имеют 52—200 повторов GGG. Такое расширение получило название *премутации*. В противоположность этому исключительно большое расширение повторяющихся районов (250—4000 повторов) называется *полной мутацией*. Полагают, что полные мутации возникают при дальнейшей амплификации повторов GGG. Это весьма своеобразный процесс. Носители-мужчины передают повторы своему потомству с небольшими изменениями в количестве повторов. Когда премутация передается дальше носителем-женщиной, амплификация повторов GGG имеет драматический характер, так как сопровождается слабоумием у большинства потомков мужского и более чем 30% женского пола. Отсюда ясно, что в ходе овогенеза, но не сперматогенеза, премутации могут превращаться в мутации с помощью амплификации триплетных повторов. Это объясняет степень риска воздействий на фенотип, связанную с положением в родословной: вероятность слабоумия у внуков гораздо выше, чем у братьев мужчины, передающего заболевание, поскольку внуки подвергаются риску наследования премутации от деда, амплифицирующейся до полной мутации в яйцеклетке матери этих внуков. В то же время для упомянутых братьев, стоящих в родословной выше (ближе к мужчине, передающему болезнь), вероятность получения полной мутации меньше, чем у внуков. Подобные детали помогают объяснить антиципацию феномена, наблюдавшегося медицинскими генетиками, но не признанного молекулярными генетиками до тех пор, пока не были установлены мутации триплетных повторов.

Несмотря на то что эти мутации выглядят как причинно связанные с синдромом хрупкой хромосомы X, все же неясно, как они дают начало слабоумию и другим нарушениям фенотипа. Повторы GGG встречаются в пределах транскрипционной открытой рамки считывания недавно обнаруженного гена FMR-1 (рамка считывания — один из трех возможных способов считывания нуклеотидной последовательности в виде определенного ряда триплетов. Белковый продукт этого нового гена еще не установлен, но имеются предпосылки для его идентификации. Полагают, что именно разрыв гена FMR-1 и последующая утрата его продукта приводят к синдрому хрупкой хромосомы X.

Мутации митохондриальных генов — наследственная невропатия зрительного нерва, болезнь Лебера (Th. Leber). Подавляющее большинство генов локализуется в хромосомах клеточного ядра. К этим генам приложим менделевский тип наследования. Однако существует еще несколько митохондриальных генов, передающихся совсем по другому типу. Последний отличается наследованием генотипа только одного из родителей. Считают, что предпочтительным типом для митохондриальной ДНК (мтДНК, не путать с матричной — мДНК) является *материнское наследо-*

вание. Эта особенность обусловлена тем, что яйцеклетка имеет митохондрии в цитоплазме, а сперматозоиды содержат малое их количество, иногда и не содержат вовсе. Поэтому комплект мтДНК в зиготе полностью обеспечивается яйцеклеткой. Таким образом, матери передают мтДНК всем потомкам — и сыновьям, и дочерям, тогда как дальше уже только дочери передают эту ДНК своему потомству. Однако митохондриальное наследование отличается и некоторыми другими признаками.

Поскольку мтДНК кодирует ферменты, участвующие в окислительном фосфорилировании, мутации, которые поражают митохондриальные гены, оказывают вредное воздействие прежде всего на органы, наиболее зависимые от окислительного фосфорилирования: центральную нервную систему, скелетную мускулатуру, миокард, печень и почки. В ходе клеточного деления происходит случайное распределение митохондрий и их ДНК по дочерним клеткам. Поэтому, когда клетка, содержащая нормальную и мутантную мтДНК, делится, порции нормальной и мутантной мтДНК в дочерних клетках сильно варьируют. Отсюда и проявления заболеваний, развивающихся в результате мутаций в мтДНК, бывают очень разными.

Многие болезни, связанные с митохондриальным наследованием, поражают нервную и мышечную системы. Все они встречаются редко. Наследственная невропатия зрительного нерва, или болезнь Лебера, — нейродегенеративное заболевание, проявляющееся в виде прогрессирующей двусторонней потери центрального зрения (восприятия объекта, фиксируемого взглядом). Ухудшение зрения впервые отмечается между 15-м и 35-м годами жизни, а позднее развивается слепота. В некоторых семьях возникают также нарушения сердечной проводимости и незначительные неврологические симптомы.

Импринтинг генома — синдромы Прадера — Вилли (A. Prader, H. Willi) и Энджелмена (H. Angelman). Человек наследует две копии каждого гена, находящиеся в гомологичных хромосомах материнского и отцовского происхождения. До недавнего времени считалось, что нет никакой разницы между отцовским и материнским геном внутри каждой пары и все требующееся для нормального развития — это наследование двух нормальных копий каждого гена. Затем эти положения были подвергнуты сомнению, благодаря накапливающимся данным о том, что по крайней мере у некоторых генов имеются функциональные различия между отцовской и материнской копиями. Различия в функции двух родительских хромосом связаны, видимо, с эпигенетическим процессом, названным *импринтингом генома*. С помощью импринтинга отцовская и материнская хромосомы размечаются по-разному (поэтому правильнее называть этот процесс не импринтингом, т.е. отпечатывание, а *расстройством импринтинга*; тем не менее утвердилось первое название).

Синдром Прадера—Вилли характеризуется слабоумием, маленьким ростом, гипотонией (сниженный тонус мышц стенок полого органа), ожирением, маленькими кистями и стопами, а также гипогонадизмом. У 50—60 % больных определяется интерстициальная делеция полосы q12 в длинном плече хромосомы 15, т.е. del (15)(q11q13). У многих пациентов без заметных цитогенетических нарушений при анализе проб ДНК выявляются более мелкие делеции, но в том же районе. Во всех случаях делеция поражает отцовскую хромосому 15.

Больные с фенотипически выраженным синдромом Энджелмена рождаются с делецией точно того же района, но уже материнской хромосомы 15. Эти лица тоже страдают умственной отсталостью, кроме того, им свойственны дискоординированная (атактическая) походка, припадки, неуместный хохот.

При сравнении этих двух синдромов видны признаки воздействия *родительского источника происхождения* на функцию генов. Если бы все отцовские и материнские гены, содержащиеся в хромосоме 15, осуществляли свою экспрессию идентично, то симптомы, возникающие после делеций, были бы, вероятно, тоже одинаковыми при поражениях как одной, так и другой хромосомы 15. Недавние молекулярные исследования материала от цитогенетически нормальных лиц с синдромом Прадера—Вилли, показали, что у некоторых из них обе структурно нормальные хромосомы 15 имеют материнское происхождение. Ситуация, когда обе хромосомы в одной паре наследуются от одного родителя, называется *дисомией от одного родителя* (дисомия — наличие в геноме соматической клетки двух гомологичных хромосом). Полагают, что синдром Энджелмена тоже может возникать при дисомии отцовской хромосомы 15. Эти примеры подтверждают положение о том, что для нормального развития определенные гомологичные гены должны наследоваться от каждого из родителей.

Молекулярные механизмы импринтинга пока неясны. Соमнений в том, что связанные с ним изменения имеют эпигенетическую природу, остается немного. Повреждений в генетическом коде нет, но, возможно, некоторые изменения в ДНК влияют на экспрессию генов-импринтов. Известно, что метилирование ДНК действует на экспрессию генов. Поэтому полагают, что импринтинг связан с разными вариантами этого метилирования. Безотносительно к механизму выдвигается гипотеза, что разметка отцовской и материнской хромосом происходит в ходе гаметогенеза.

Следует отметить, что важность импринтинга в генетической патологии человека не ограничивается только редкими хромосомными нарушениями. Эффекты типа *родительского источника происхождения* установлены при разных наследственных заболеваниях, например, при упоминавшейся болезни Гентингтона, миотонической дистрофии и нейрофиброматозе.

Болезни, по своей природе не являющиеся чисто генетическими, вызываются теми или иными факторами окружающей среды. Причем эти факторы могут влиять и на возникновение генетических болезней. Несмотря на трудности в разграничении генетических болезней и патологии, вызванной факторами окружающей среды, выделяют ряд заболеваний человека, непосредственно связанных с окружающей средой и питанием.

9.1. Значение окружающей среды

Значительный рост численности населения Земли и глобальное ухудшение состояния окружающей среды угрожают выживаемости человека. Увеличение численности населения достигло того предела, когда объем потребления зерновых культур превышает их воспроизводство. Эксперты пришли к выводу, что более полумиллиарда человек получают с едой количество калорий, недостаточное для нормального развития и здоровья. Растущая численность людей и их активная деятельность приводят к последствиям, пагубным для всего человечества. Это загрязнения воздуха и систем водоснабжения, утрата огромных площадей пахотных земель, вырубка лесов, вымирание многих биологических видов, расширение пустынных площадей (иногда с радиоактивными продуктами, для которых пока нет удовлетворительных методов обезвреживания), разрушение атмосферного озона, сопровождающееся потенциально опасным повышением ультрафиолетовой радиации, угрозой глобального потепления и загрязнения атмосферы.

Взаимосвязанные потери озона и глобальное потепление составляют важнейшую часть проблем окружающей среды. Озон (O_3) образуется при соединении молекулярного и атомарного кислорода. Атомарный кислород формируется при воздействии солнечной радиации на молекулы кислорода и двуокиси азота (NO_2) во внешних слоях атмосферы. Основная масса O_3 расположена в виде слоя — озоносферы — на высоте 10—50 км с максимальной концентрацией на высоте 20—25 км от поверхности Земли. Наличие озоносферы обеспечивает существование жизни на планете, поскольку предохраняет все живое от губительного ультрафиолетового солнечного излучения, в частности от UVC- и UVB-частей солнечного спектра (см. главу 7). Ог-

ромное количество химикатов, под влиянием которых образуются активные свободные радикалы (атомы или соединения с неспаренным электроном), превращающих озон в кислород, разрушают озоновый слой. Важнейшими из них являются хлор- и фторуглероды (CFCs), используемые как аэрозоли и рефрижераторы (охладители), а также двуокись азота (NO_2), вырабатываемая двигателями внутреннего сгорания во время многих промышленных процессов, а также микроорганизмами. Применение CFCs в некоторых странах запрещено, однако суммарное использование этих химикатов на планете продолжает возрастать. Одним из разрушителей озона является бромовый радикал, всегда содержащийся в огнетушителях. Истощение озонового слоя привлекло внимание исследователей лишь после 1984 г., когда в обширной зоне над Антарктикой (Антарктидой и прилегающими к ней морями) была обнаружена устойчивая утрата озона на 40—50 %. Озоновая дыра за последние несколько лет расширилась и достигла размеров континента. Сходное истощение озона зарегистрировано и над Северным полюсом.

Последствия истощения озонового слоя различны. Так, отмечено значительное увеличение частоты меланом и рака кожи среди белого населения планеты. Только в США оно возросло в 2 раза, а в Австралии и Новой Зеландии оказалось еще больше. Американское агентство по охране окружающей среды обнаружило повышение частоты меланом кожи среди белых американцев на 0,3—2 % на каждый 1 % утраченного объема озона. Подверженность воздействию лучей UVB может сопровождаться предрасположенностью к катаракте. Полагают, что ультрафиолетовая радиация снижает иммунную реактивность кожи, а также общий иммунитет.

Кроме прямых воздействий на человека, утрата стратосферного озона и повышенная радиация лучами UVB могут оказывать существенное не прямое влияние на организм. Ультрафиолетовые лучи способны проникать на несколько метров вглубь океана. Фитопланктон (совокупность мельчайших водорослей), нуждающийся в солнечном свете для фотосинтеза, чрезвычайно чувствителен к радиации UVЧ. Между тем фитопланктон и другие низкоорганизованные формы составляют начальное звено в цепи питания у всех водных организмов, значительная часть которых входит и в рацион питания человека.

Очень острой становится проблема глобального потепления, в частности *парниковый эффект*. Накопление в атмосфере углекислого газа (CO_2) и других газов (CFCs, метана, NO_2) приводит к поглощению инфракрасного излучения Земли, но в то же время позволяет свободно проникать видимой части света и тепловым солнечным лучам. В результате тепло накапливается на поверхности Земли. Если этот процесс будет продолжаться в прежнем темпе, то уровень CO_2 в атмосфере Земли к 2030—2080 гг. может удвоиться. К факторам, способствующим росту концентрации CO_2 , отно-

сится также сокращение растений и лесов, поглощающих этот газ, и быстро растущие объемы выделения CO_2 различными машинами. За XX век прирост средней температуры воздуха на планете составил 1° по Фаренгейту (G.Fahrenheit, $1^\circ\text{F} = \frac{5}{9}^\circ\text{C}$), и в ближайшие 50—100 лет ожидается увеличение этого показателя до 4—9 $^\circ\text{F}$. Последствия такого потепления серьезны: повышение испарения огромных масс земной влаги приведет к появлению новых пустынь, а усиленное таяние льдов на полюсах земли — к повышению уровня моря. Все это может сопровождаться наводнениями в прибрежных городах, загрязненными водопроводных систем морской водой, разрушением приливно-отливных экологических систем с катастрофическими последствиями для жизни не только съедобных рыб, но и многих живых организмов, включая человека. Полагают, что даже незначительный сдвиг в температуре окружающей среды вызовет смертность, связанную с переносом, облегчит наступление микробных эпидемий, обеспечит массовую предрасположенность к респираторным заболеваниям.

Весьма важной проблемой для многих стран и особенно России является качество питьевой воды. Общеизвестна степень загрязнения ксенобионтами огромных водоемов и водопроводных сетей, снабжающих водой не только мелкие населенные пункты, но и города-мегаполисы.

Загрязнение окружающей среды приобрело характер, угрожающий существованию человека и требующий немедленных эффективных мер по предотвращению самоуничтожения земной цивилизации.

9.2. Загрязнение воздуха

Ежедневно мы вдыхаем 10 000 — 20 000 л воздуха, содержащего громадное количество загрязняющих агентов: бактерий, газов, волокон и частиц. Некоторые из них вызывают лишь раздражающий эффект, в то время как другие могут вызвать повреждение, иногда опасное. Конкретное значение загрязнения воздуха для респираторного тракта зависит от видов загрязняющих агентов и их комбинаций, от их содержания в воздухе и продолжительности вдыхания. Изменения в организме варьируют от простого раздражения дыхательных путей до эмфиземы легких, пневмофиброза, изнуряющих хронических поражений легких и рака.

Ряд загрязняющих агентов связан с конкретными промышленными производствами (частицы кремнезема или кварца, а также каменного угля). Другие агенты широко распространены в окружающей атмосфере (двуокиси серы и азота, окиси углерода, озон, частицы свинца и др.). В большинстве индустриально развитых стран установлены стандарты качества воздуха и предельно допустимые концентрации (ПДК) для разных загрязня-

ющих веществ. Однако оказалось, что установить некоторые ПДК весьма трудно. В частности, это касается озона. Незначительные количества озона найдены в воздухе, его появление связано с тем, что часть стратосферного озона смешивается с околосземным воздухом. В некоторых более сильно загрязненных районах озон участвует в создании сложных атмосферных смесей, так называемых *смогов*. И озон, и двуокись азота являются сильными окислителями (окислителями), способными повреждать слизистую оболочку дыхательных путей и стенки альвеол. Исследование воздуха в 90 крупнейших городах США в 1991 г. показало, что в 65 из них уровень озона превышал установленный стандарт (по R.S.Cotran, V.Kumar, T.Collins, 1988). Также трудно установить постоянную ПДК для двуокиси азота. В большинстве городов опасные концентрации этих газов сохраняются недолго (несколько дней).

Помимо качества уличного воздуха, большой интерес вызывает состояние воздуха помещений. Перечень агентов, загрязняющих воздушную среду помещений, представлен в табл. 9.1. Например, радон является инертным радиоактивным газом, который образуется при распаде радия и урана (в природе радий встречается в составе урановых руд) и широко распространен в почве. Выделяющийся из земли радон накапливается в помещениях, иногда в концентрациях, превышающих таковые в подземных шахтах. Но и при очень низких концентрациях, которые бывают в воздушной среде многих зданий со временем возрастает риск развития рака легкого. Определенную роль играет эффект накопления дозы облучения, поэтому никакого порогового уровня радиации, ниже которого не было бы риска, не существует. В Англии воздействие радона в домах является второй важнейшей (после курения) причиной развития рака легкого. Более того, отмечено синергическое действие радона и сигаретного дыма.

Т а б л и ц а 9.1. Важнейшие агенты, загрязняющие воздушную среду помещений

Агенты	Типичные источники	Воды и объекты воздействий
SO ₂ , вдыхаемые частицы	Курение табака, дровяные и угольные печи, камины и горны; уличный воздух	Раздражители респираторного эпителия
NO, NO ₂	Зоны, утечки или заражения газом; газовые горелки, форсунки, двигатели; уличный воздух	То же
Аллергенные и инфекционные биологические материалы	Клещи домашней пыли (см. главу 15), тараканы, пыльца растений, перхоть животных, микробы, грибы, вирусы	Аллергические инфекционные заболевания

Агенты	Типичные источники	Воды и объекты воздействий
Формальдегид	Изоляционные материалы из пенистых синтетических смол; клеи; древесно-волоконистые (ДВП) и древесно-стружечные (ДСП) плиты, фанера	Аллергические реакции
Радон и его производные	Грунт под зданиями	Рак легкого
Летучие органические соединения. Бензол, стирол, винилбензол, используемый для синтеза полистирола, каучуков, смол	Выделение и испарение с поверхности воды растворителей, красителей, моющих и очищающих средств, органических соединений	Токсические воздействия через дыхательные пути; карциномы
Полулетучие органические соединения: хлорированные углеводороды, полициклические соединения (бензпирен, полихлорированные бифенилы)	Пестициды, гербициды; продукты сгорания дерева и табака	См. табл. 9.7
Асбест	Изоляционные материалы в зданиях	Пневмокониозы, бронхогенный рак, мезотелиомы (см. главу 15)

Курение табака. Неблагоприятные последствия курения кажутся меньшими по сравнению с эффектами от других загрязнений воздуха. Тем не менее в 1985 г. только в США около 400 000 человек умерли от болезней, непосредственно связанных с курением сигарет, что составляет 21 % всей смертности от болезней. Продолжающаяся активная пропаганда против курения постепенно привела к заметному снижению количества курящих в США и многих европейских странах. Однако все еще остаются миллионы курящих людей, наносящих вред не только себе, но и окружающих их *пассивным курильщикам*. По сравнению с сигаретами и папиросами курение трубки или сигар менее вредно, но, разумеется, несет тот же риск, «реализация» которого может быть лишь оттянута по времени. Нюханье, вдыхание и жевание табака тоже влияет на повышение частоты рака ротовой полости и верхних дыхательных путей.

Ак т и в н о е к у р е н и е. Состав дымной смеси зависит от типа табака, длины сигареты, наличия и эффективности фильтра. Но все же в дыме всегда содержатся до 40 хорошо известных канцерогенов (полициклические углеводороды, бетанафтиламин, нитрозамины), раздражающие вещества и токсины (амми-

ак, формальдегид, окислы азота и др.), окись углерода и никотин. Все они действуют на симпатическую нервную систему, кровяное давление, частоту сердечных сокращений и прочие системы и функции. Среднестатистический курильщик, выкуривающий за 1 день пачку сигарет, «вытягивает» в свои органы дыхания смесь вредных продуктов примерно 70 000 раз в год. Причиной смерти номер 1, связанной с курением сигарет, является ишемическая (коронарогенная) болезнь сердца, в частности инфаркт миокарда. От инфаркта погибают более 20 % лиц среди умирающих от каких-либо болезней сердца. Следующей очень близкой по частоте причиной смерти курильщиков является бронхогенный рак легкого. Сигаретный дым — фактор риска для хронических обструктивных поражений легких (хронический бронхит, эмфизема), а также для рака других органов. Примерно 30 % всех смертей от злокачественных новообразований в США вызывается процессами, связанными с курением, и почти все из более чем 140 000 американцев, умирающих каждый год от рака легкого, — курящие. Известна также зависимость уровня смертности от доз табачного дыма. В последние 20 лет женщины стали «догонять» мужчин и по зависимости от табачного зелья, и заболеваемости, связанной с курением.

Известно, что продукты сгорания табака оказывают вредоносное действие на плод, а также новорожденных и детей младшего возраста. Во многих исследованиях, посвященных этой проблеме, показана высокая частота недоношенности, преждевременных родов, спонтанных аборт, мертворожденности и младенческой смертности, а также осложнений беременности, таких как отслойка плаценты, предлежащая плацента, преждевременное вскрытие плодного пузыря. Курение способствует снижению физического и умственного развития плода и новорожденного.

П а с с и в н о е к у р е н и е. Вынужденное вдыхание табачного дыма некурящими лицами, находящимися в одном помещении с курящим(и), вредно для здоровья. Такая ситуация получила название пассивного курения. Эффект воздействия в этом случае зависит от многих факторов: уровня вентиляции и объема помещения, количества табачного дыма, продолжительности контакта с дымом. Например, сильному воздействию подвергаются дети, матери которых курят. Доказано, что относительный риск возникновения бронхогенного рака легкого для пассивных курильщиков равен 1,5. Кроме того, такие лица чаще, чем обычные люди, имеют сердечно-сосудистую патологию. А у детей курящих родителей отмечено повышение частоты респираторных заболеваний. Есть данные о пагубном влиянии пассивного курения на физическое и умственное развитие младенцев.

П о л ь з а о т п р е к р а щ е н и я и л и с н и ж е н и я о б ь е м а к у р е н и я. Прекращение курения сопровождается медленным статистическим снижением частоты преждевременной смертности. Однако показатели смертности не достигают вели-

чин, характерных для некурящих лиц, если период отказа от курения менее 20 лет. Риск возникновения рака легкого и гортани начинает снижаться в течение 1—2 лет после прекращения курения, но степень такого снижения зависит от суммарного объема или дозы уже «потребленного» табачного дыма (от количества выкуриваемых сигарет и т.п. ежедневно и длительности срока курения). *Даже при периоде полного воздержания от курения продолжительностью 20—30 лет относительный риск развития рака легкого у бывших курильщиков сигарет (с фильтром) обычно превышает в 10—20 раз этот показатель у некурявших людей.* Значительно быстрее снижается риск инфаркта миокарда, который может сравняться с аналогичным показателем для некурящих через 5—20 лет. Несмотря на то что функции легких довольно быстро улучшаются уже вскоре после отказа от курения (возможно, это объясняется уменьшением раздражения, воспаления, гиперчувствительности дыхательных путей), хронические обструктивные изменения в легких, если они возникли, как правило, не исчезают.

Воздействие вдыхаемой пыли и частиц тяжелых металлов. Множество агентов, попадающих в органы дыхания вместе с пылью, приводят к повреждению или сложным реактивным изменениям в легочной ткани. Так, аспирация мельчайших волокон хлопка, пеньки (конопли), льна и джута в виде пыли завершается *биссинозом*, который выражается в хроническом бронхите и эмфиземе легких. Хронический бронхит вызывает множество инхалантов, т.е. вдыхаемых агентов, входящих в основном в состав той или иной пыли.

Поражается и легочная ткань. Попадание в дыхательные пути мельчайших частиц резины и пыли растительного, а также почвенного происхождения сопровождается развитием гиперчувствительности легочной ткани и *интерстициального (межуточного) пневмонита* (пневмонит — атипичный вид воспаления в легких). Чрезвычайно разнообразны поражения, получившие суммарное название *пневмокониозов*, т.е. профессиональных болезней, обусловленных воздействием производственной пыли и выражающихся в склеротических процессах в легочной ткани. Степень выраженности и объем таких поражений зависят от химической природы, размера, формы и концентрации частиц, вдыхаемых в легкие, но и от суммарного времени воздействия на легочную ткань того или иного агента. Частицы диаметром в 3—5 мкм достигают альвеол и остаются в них, более мелкие частицы обычно выдыхаются вместе с воздухом, а более крупные улавливаются ресничками эпителия и слизью бронхов. Значительная часть частиц, которые достигают альвеол, становится «добычей» альвеолярных макрофагов, удаляющих их через лимфатические пути в регионарные лимфатические узлы. Самыми распространенными видами пневмокониозов являются *силикоз* и *антракоз* (рис. 9.1—9.3). Основные сведения об этих и других видах пневмокониозов суммированы в табл. 9.2 и изложены в главе 15.

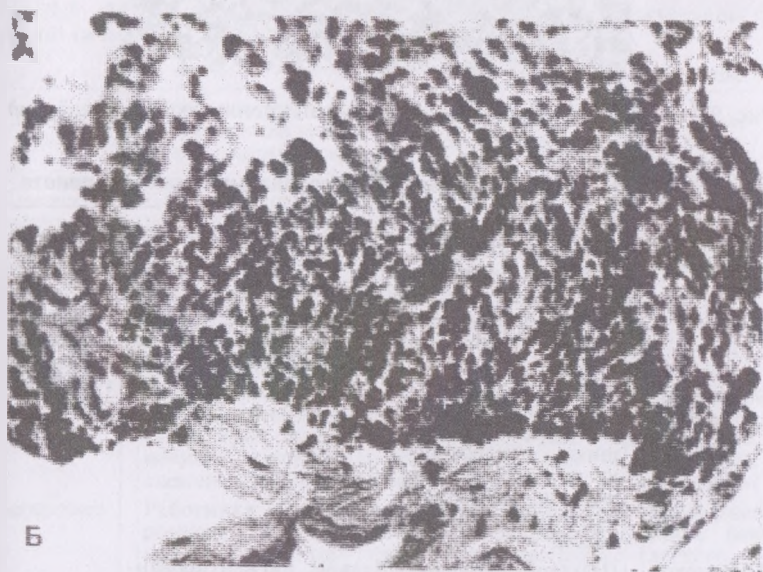
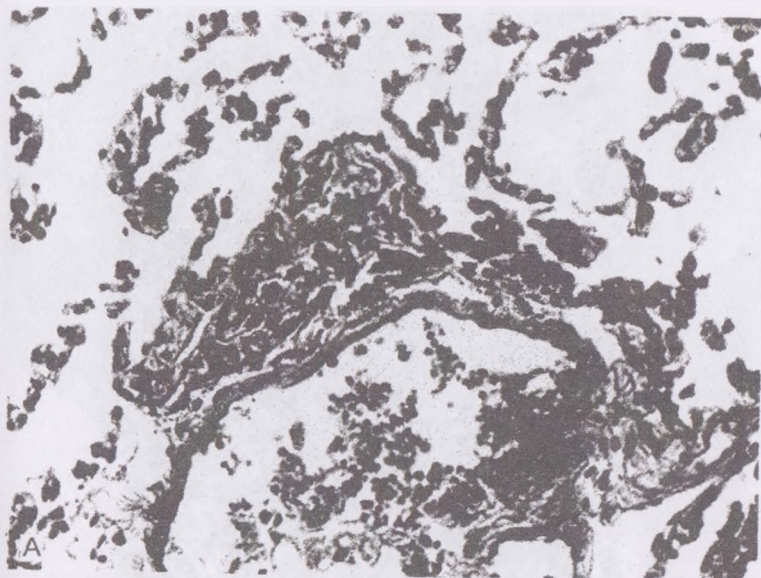


Рис. 9.1. Формирование пневмокониотического узелка.
А — начальная стадия; Б — развитая стадия.

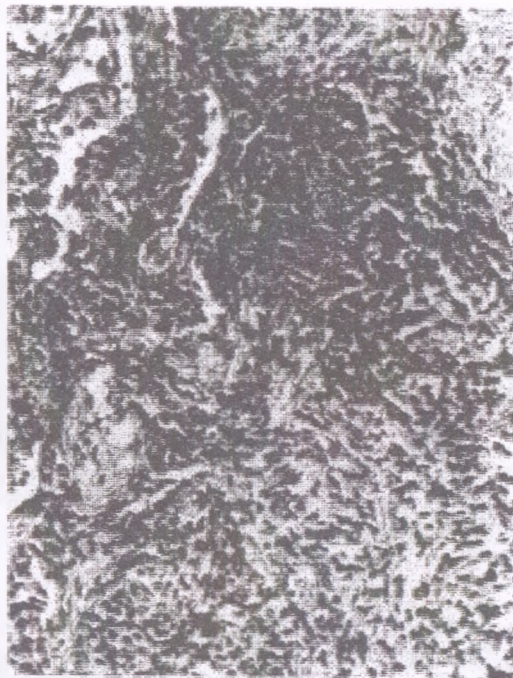


Рис. 9.2. Зоны пневмофиброза с явлениями хронического воспаления.

Т а б л и ц а 9.2. Характеристика профессионального пневмокозиоза

Вид пневмокозиоза	Профессиональные, подверженные соответствующему риску	Патологические изменения в легких	Комментарии
Силикоз	Рабочие, пользующиеся пескоструйными аппаратами; работники стекольных производств; шахтеры; точильщики, шлифовщики и полировщики металла, работники цементных производств	Силикотические (фиброзные) узелки в верхних долях легких	Повышена восприимчивость к туберкулезу
Пневмокозиоз шахтера (антракоз, «мраморное легкое»)	Шахтеры угольных шахт	Мелкие пигментированные фокусы и фиброзные узелки диаметром до 2 см в верхних долях легких	



Рис. 9.3. «Мраморное легкое» шахтера-угольщика с туберкулезной каверной (в центре).

Продолжение табл. 9.2

Вид пневмокониоза	Профессиональные, подверженные соответствующему риску	Патологические изменения в легких	Комментарии
Прогрессирующий массивный фиброз	Шахтеры угольных шахт и работники, указанные в первой графе	Фиброзные узелки диаметром 2—10 см рубцовые поля черного цвета	Повышена восприимчивость к туберкулезу
Синдром Каплана (A. Caplan)	То же	Фиброзные узелки в легких и наличие ревматоидного артрита	
Асбестоз	Рабочие судостроительных заводов и верфей; кровельщики, рабочие, выполняющие теплоизоляционные работы	Асбестовые тельца в легких, интерстициальный пневмосклероз, асбестовые бляшки (утолщения) плевры, асбестовые бородавки на коже	Часто встречаются мезотелиома плевры и брюшины, рак легких
Бериллиоз	Работники электронной, аэрокосмической промышленности, гончарных производств	Реакция гиперчувствительности замедленного типа, милиарные (просовидные) гранулемы с конхoidalными (подобными раковинам) тельцами в центре	Подверженность раку легкого

9.3. Химические и лекарственные воздействия

Практически все химикаты и лекарства наносят то или иное повреждение. Даже обычная столовая (поваренная) соль, т.е. хлорид натрия, в значительном количестве становится повреждающим агентом. Воздействия некоторых химикатов иногда имеют катастрофические размеры (в индийском городе Бхопал после взрыва, «освободившего» газообразный цианид, погибли более 2000 человек и еще столько же были отравлены), но чаще всего речь идет об отдельных несчастных случаях. Огромную группу составляют поражения в результате самостоятельного приема каких-либо химических или лекарственных агентов. К этой группе относятся самоубийства и суицидальные попытки путем передозировки лекарств, но особенно часто употребление наркотиков. Наконец, немалая и самостоятельная группа представлена всевозможными побочными, вторичными, индивидуальными и прочими вредоносными воздействиями некоторых терапевтических препаратов (обозначается как группа побочных лекарственных реакций).

Некоторое представление о масштабах проблемы вредоносных воздействий химических и лекарственных средств дают ежегодные отчеты Американской ассоциации центров по контролю за действием ядохимикатов (по R.S.Cotran, V.Kumar, T.Collins, 1998). Так, в 1990 г. в США было зарегистрировано более 1,7 млн таких случаев, причем примерно в 50 % случаев это касалось детей младше 6 лет. Около 80 % наблюдений были отнесены в графу несчастных случаев, почти 7 % составили случаи самоубийств. Частота побочных лекарственных реакций составила менее 1 %. Характерно, что при прекрасно организованной службе экстренной помощи лишь 612 человек (из 1,7 млн) погибли и более 50 % погибших были самоубийцами.

Побочные лекарственные реакции. Их определяют как любой вредоносный ответ организма на лекарственный препарат, употребляемый в обычной дозировке для лечения, диагностики или профилактики. В России распространен термин «*лекарственная патология*», который входит в более широкое понятие «*ятрогенная патология*» (ятрогения от греч. iatros — врач и genes — порождаемый, т.е. заболевания и их осложнения, вызванные действиями лекарств, медицинских препаратов, а также манипуляциями медицинских работников). К этой группе не относятся поражения, возникающие при сознательном нарушении ограничений в приеме препарата или при игнорировании этих ограничений. В 1990 г. в США было отмечено более 15 000 случаев побочных лекарственных реакций, которые у 10 больных закончились летально. Причем довольно редко побочные лекарственные реакции являются следствием врачебной ошибки, например неправильных наставлений об использовании или повторном применении препарата, неправильных

представлений о взаимодействии лекарств или необдуманных назначений потенциально опасных средств.

Подавляющее большинство побочных лекарственных реакций подразделяют на две группы: чрезмерно сильные фармакологической действие в предназначенном направлении (в значительной степени предсказуемые реакции) и непредсказуемый ответ организма, не связанный с первичным воздействием лекарства. В первую группу попадают известные ятрогенные эффекты многочисленных и сильно действующих препаратов, применяемых при злокачественных опухолях и лейкозах. Например, у детей, получающих интенсивную химиотерапию по поводу острого лимфолейкоза, может возникнуть вторичный острый миелоидный лейкоз (миелолейкоз). Применение больших доз рубомицина или диксорубицина при злокачественных опухолях разных локализаций может привести к токсической кардиомиопатии.

Непредсказуемые реакции, составляющие вторую группу, встречаются реже. Примером могут служить реакции типа идиосинкразии (повышенная чувствительность врожденного характера, напоминающая таковую при аллергии). Они возникают в тех случаях, когда лекарство вызывает иммунологическую реактивность или обладает совершенно неожиданным цитотоксическим эффектом. К этой группе реакций относятся анафилаксия (аллергическая реакция немедленного типа) в ответ на введение безвредной дозы пенициллина, а также обширные некрозы печени при приеме терапевтических доз парацетамола (панатола) или фторотана. Столь же неожиданным является развитие гемолитической анемии у лиц с невыявленной вовремя генетической недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы при введении им противомаларийного препарата примахина. Некоторые из наиболее частых побочных реакций и вызывающие их агенты приведены в табл. 9.3. В табл. 9.4 суммированы важнейшие сведения об агентах, вызывающих смертельные побочные (возможно, ятрогенные) реакции, которые отмечаются не только при лечении, но иногда и при самоубийствах.

Экзогенные эстрогены. Хорошо известное содействие эндогенной гиперэстрогении развитию рака эндометрия и, возможно, рака молочной железы сначала препятствовало назначениям экзогенных эстрогенов для предотвращения или облегчения постменопаузальных изменений, в частности остеопороза (дистрофического разрежения костного вещества). Затем исследования с измененным графиком введения эстрогенов показали явную их пользу для предупреждения и облегчения остеопороза. Были сформулированы основания для назначения этих гормонов.

Р а к э н д о м е т р и я. Считалось, что при длительном применении синтетических эстрогенов в постменопаузальном периоде вероятность развития рака тела матки значительно увеличивается — показатель относительного риска 1,7—2,0. Однако

Т а б л и ц а 9.3. Побочные действия лекарств

Патологические процессы, возникающие при побочном действии лекарств	Препарат
<p>1. <i>Изменения в крови</i> Гранулоцитопения, апластическая анемия, панцитопения Гемолитическая анемия, тромбоцитопения</p>	<p>Противоопухолевые препараты, иммуносупрессоры, левомецетин Пенициллин, метилдофа, хинидин</p>
<p>2. <i>Кожные реакции</i> Крапивница, пятна, папулы, везикулы, петехии, эксфолиативный дерматит, стойкая лекарственная сыпь</p>	<p>Противоопухолевые препараты, сульфаниламиды</p>
<p>3. <i>Функциональные изменения в сердце</i> Аритмии Кардиомиопатия</p>	<p>Теофиллин Доксорубицина гидрохлорид, рубомицина гидрохлорид</p>
<p>4. <i>Поражения почек</i> Гломерулонефрит Острый некроз канальцев Тубулоинтерстициальные поражения с папиллярным некрозом</p>	<p>Пеницилламин Антибиотики, аминогликозиды, циклоспорин, амфотерицин В Фенацетин, салицилаты</p>
<p>5. <i>Изменения в легких</i> Бронхиальная астма Острый пневмонит Интерстициальный фиброз</p>	<p>Салицилаты Фурадонин Миелосан, фурадонин, блеомицин</p>
<p>6. <i>Поражения печени</i> Ожирение гепатоцитов Диффузные гепатоцеллюлярные поражения Холестаз</p>	<p>Тетрациклины Фторотан, изониазид, парацетамол Аминазин, эстрогены, некоторые гормональные противозачаточные средства</p>
<p>7. <i>Изменения в центральной нервной системе</i> Шум в ушах и головокружение Острые дистонические реакции и паркинсонизм (J. Parkinson; синдром стереотипного дрожания) Угнетение дыхания</p>	<p>Салицилаты Феногидрамин Седативные препараты</p>

в настоящее время известно, что параллельные ежемесячные 10—14-дневные курсы введения прогестинов (препаратов с гормоном желтого тела) полностью нейтрализуют канцерогенное влияние, правда, ценой другого риска — псевдоменструального кровотечения.

Т а б л и ц а 9.4. Последствия передозировки лекарств

Лекарственные средства	Побочные явления	Механизм побочного действия
Трициклические антидепрессанты — имипрамин, десметилимипрамин, альпрозолам, действие которых усиливается алкоголем и барбитуратами	Депрессия, припадки, задержка дыхания, сердечные аритмии, остановка сердца	Повышение синаптической концентрации нейротрансмиттеров, например дофамина, серотонина (?); подавление синтеза серотонина (?) и постсинаптических рецепторов
Парацетамол, активный метаболит фенацетина в токсичной дозе (на 1 прием 15 мг и более)	Участки некроза в печени, которым предшествуют тошнота, рвота, понос и иногда шок	Превращается в печени в токсичный метаболит, связывающийся с глутатионом, а после истощения запасов глутатиона — с макромолекулами печени
Аспирин — в разовой передозировке (для детей 2—4 г, для взрослых 10—30 г)	Нарушения обмена жидкостей и электролитов, метаболический ацидоз	Оказывает прямое стимулирующее действие на дыхательный центр с гипервентиляцией, затем угнетением дыхания и задержкой CO ₂
— при продолжительном приеме доз в 2—4 г (для взрослых)	Поражение головного мозга — от симптомов головокружения и шума в ушах до судорог и комы; поражение желудка — тяжелый гастрит, язва с кровотечениями; поражение сосудов — тенденция к кровотечениям; поражение почек — папиллярный некроз	Повреждение слизистого барьера желудка и проникновение ионов H ⁺ ; подавление активности циклооксигеназы и формирование тромбксана (см. главу 18)
Фторотан при повторных применениях	Участки некроза в печени (от небольших до массивных) с лихорадкой и паренхиматозной желтухой	Реакции гиперчувствительности либо генетическая предрасположенность к образованию токсичных метаболитов

Рак молочной железы. Несмотря на утверждения о роли синтетических эстрогенов (обычно эстрадиола) в повышении риска развития рака молочной железы, современные данные свидетельствуют о том, что низкие дозы натуральных эстрогенов в постменопаузальном периоде не увеличивают вероятности развития карциномы молочной железы. А применение прогестина снижает риск еще больше.

Сердечно-сосудистые поражения. После приема небольших доз натуральных эстрогенов в постменопаузальном периоде частота сердечно-сосудистых заболеваний у женщин умень-

шается. До наступления менопаузы женщины обычно имеют естественную защиту от инфаркта миокарда (см. главу 11), но после менопаузы риск развития инфаркта прогрессивно возрастает и приближается к таковому у мужчин. При соответствующей заместительной терапии относительный риск инфаркта у таких женщин уменьшается до 0,5 по сравнению с таковым у женщин в постменопаузе, не принимавшими эстрогены. Натуральные эстрогены в низких дозах повышают уровень липопротеинов высокой плотности и снижают количество липопротеинов низкой и очень низкой плотности, что препятствует развитию коронарного атеросклероза и инфаркта миокарда.

Венозный тромбоз и тромбоз эмболия легочного ствола. У женщин в постменопаузальном периоде, принимающих синтетические эстрогены (например, диэтилстильбэстрол), отмечена повышающаяся вместе с дозой предрасположенность к осложнениям, что не получило пока должного объяснения, но может быть связано с возрастанием в плазме уровня нескольких факторов свертывания крови. Такое увеличение может сопровождаться уменьшением активности антитромбина III и фибринолиза. При терапии низкими дозами натуральных эстрогенов (в противоположность синтетическим) повышенная тенденция к тромбозу практически исчезает.

Остеопороз. Эстрогенотерапия в постменопаузальном периоде началась с попыток лечения (или по крайней мере предупреждения) остеопороза. Накапливается опыт по предотвращению этого поражения костей с помощью заместительной гормонотерапии с добавлением кальция, применяемой непосредственно перед или сразу после наступления менопаузы. Добавление прогестинов не снижает положительного действия эстрогенов.

К сожалению, применение эстрогенов в постменопаузальном периоде повышает вероятность развития обратимого холестаза и холецистита. Однако оно не предрасполагает ни к гипертензии, ни к цереброваскулярным заболеваниям. Заместительная терапия диэтилстильбэстролом (но не стероидными гормонами), применяющаяся, например, у беременных женщин при угрожающем выкидыше, иногда в возрасте 20—30 лет может вызвать вагинальный аденоз (аналог псевдоэрозии или эндоцервикоза, см. главу 21) или же (крайне редко) светлоклеточную аденокарциному матки.

Оральные контрацептивы. Прежде чем рассмотреть вредные (ятрогенные) воздействия оральных контрацептивов, следует учесть следующее.

Практически все оральные контрацептивы представляют собой комбинации синтетических стероидов, например этинилэстрадиола в качестве эстрогена и какого-либо производного 19-нортестостерона в качестве прогестагена (прогестагены, гестагены, прогестины — лекарства, содержащие гормон желтого тела). Эффект от использования этих синтетических стероидов

может отличаться от такового при применении натуральных гормонов. В последние годы количество эстрогенных и прогестагенных стероидов в составе оральных контрацептивов постоянно уменьшались, а соотношение этих составляющих изменяли. Поэтому современные препараты оральных контрацептивов по воздействию отличаются от тех, которые использовались еще недавно. Оценивая воздействие оральных контрацептивов, следует также иметь в виду показатели заболеваемости и смертности, связанные с нежеланной беременностью и неиспользованием оральных контрацептивов.

Концепция о вредоносных последствиях действия оральных контрацептивов еще не утвердилась отчасти потому, что женщины применяют минипилюли лишь в течение 10—15 лет. В то же время ряд побочных эффектов для этих лекарств считается достаточно характерным.

Венозный тромбоз. У пожилых женщин, в течение длительного времени куривших сигареты и в молодые годы пользовавшихся оральными контрацептивами, частота развития тромбоза легочной артерии в 5—10 раз выше среднестатистической. Однако нет данных об увеличении риска венозного тромбоза у некурящих женщин моложе 35 лет, принимающих минипилюли с обычными комбинациями эстрогена и прогестерона, если у них нет каких-либо предрасполагающих заболеваний — гипертензии, сахарного диабета, гиперлипотеинемии и др.

Инфаркт миокарда. Несмотря на предохранительное действие натуральных эстрогенов на сердечную мышцу, имеются спорные сведения о повышении частоты инфаркта у лиц, принимавших оральные контрацептивы.

Ракомолочной железы. Преобладает мнение о том, что использование оральных контрацептивов женщинами моложе 60 лет не способствует повышению риска возникновения карциномы молочной железы. Вместе с тем, если женщина моложе 46 лет принимает комбинированные оральные контрацептивы в течение минимум 10 лет, умеренный относительный риск (1,2—1,4) все же возникает.

Ракеэндометрия. Какого-либо повышения частоты развития рака тела матки не отмечено, напротив, не исключается предохранительное воздействие оральных контрацептивов на эндометрий.

Ракектоцервикса (эпителия влажной порции шейки матки). Имеется небольшая степень риска, коррелирующая с продолжительностью использования контрацептива и половой активностью.

Ракаяичников. Установлено, что оральные контрацептивы предохраняют от возникновения рака яичников. Чем больше период приема контрацептивов, тем выше положительный эффект, который сохраняется некоторое время даже после прекращения приема препарата.

Влияние на доброкачественные опухоли молочной железы. Обнаружено, что оральные контрацептивы снижают частоту малигнизации фиброзно-кистозных поражений этого органа.

Аденома печени. Имеется явная связь между длительным употреблением оральных контрацептивов и развитием аденомы печени. Более того, отмечена предрасположенность к разрыву аденом печени и кровотечению.

Другие осложнения. К ним относятся известная тенденция у женщин, долго пользовавшихся оральными контрацептивами, возникновению рака печени, гипертензии, холестазам и холециститу, что тесно связано с продолжительностью приема препарата.

Другие лекарственные средства. Среди множества препаратов, обладающих возможным нежелательным побочным действием, упомянем лишь немногие, выбранные нами из-за высокой частоты и наибольшего значения их ятрогенного эффекта.

Противоопухолевые препараты и продлевают, и укорачивают жизнь больных. Большинство из них действуют на делящиеся клетки в какую-либо фазу клеточного цикла, например фазу синтеза ДНК, транскрипции или формирования митотического веретена. Поэтому они повреждают не только опухолевые, но и нормальные активно делящиеся клетки, например в костном мозге, эпителии кишки и волосных фолликулах. Кроме того, противоопухолевые средства способны вызывать нелетальные мутации. В результате ятрогенные последствия их воздействия включают в себя: подавление лейко- и эритропоэза в костном мозге, что сопровождается тяжелой анемией, лейко- и тромбоцитопенией; иммуносупрессию, делающую больного восприимчивым к любой инфекции; инициацию некоторых злокачественных опухолей, чаще всего острого миелолейкоза (миелоидного лейкоза).

Иммуносупрессорные агенты. Создание средств, подавляющих иммунные реакции, обусловило наступление эры пересадки органов и контроля за некоторыми иммуноопосредованными заболеваниями. Однако и им свойственны ятрогенные эффекты. Чаще применяют кортикостероиды (гормоны коркового вещества надпочечников), циклоспорин — основное средство против отторжения трансплантатов и азатиоприн. Все эти препараты подавляют гуморальный и/или клеточно-опосредованный иммунитет. Организм больных становится объектом атаки инфекционными агентами, в частности возникают оппортунистические инфекции (безвредные, или латентные, у практически здоровых лиц вызываются условно-патогенными возбудителями, активируются и поражают больных в условиях иммунодефицита), в том числе цитомегаловирусные, кандидозные, аспергиллезные, пневмоцистные инфекции (см. главы 5 и 14). Лица, подвергшиеся иммуносупрессорному воз-

действию, также имеют риск развития болезни «трансплантат против хозяина», развивающейся после пересадки костного мозга (см. главу 5). Из других ятрогенных последствий следует упомянуть возможность возникновения лимфомы, преимущественно иммунобластного типа. Кроме того, различные иммуносупрессоры пролонгированного (продолжительного) действия обладают и цитотоксическим эффектом. Так, циклоспорин повреждает эпителий почки, азатиоприн может вызвать интерстициальный пневмонит.

Противомикробные препараты. Общеизвестна их роль в снижении частоты и тяжести инфекционных болезней, в уменьшении показателей смертности.

Широко известны реакции гиперчувствительности — от тривиальной самокупирующейся кожной сыпи до эксфолиативного дерматита и анафилаксии с угрозой для жизни. Кроме того, в ходе борьбы за существование среди микробов появились лекарственноустойчивые формы, которые не только повлияли на частоту лекарственноустойчивых, нередко нозокомиальных (внутрибольничных, госпитальных) инфекций, но и затруднили контроль за эпидемиями. Наконец, подавление, например в кишечнике, и часто уничтожение нормальной микрофлоры с помощью мощных антибактериальных средств приводят к процессам, гораздо более серьезным, нежели первоначальная инфекция. Таковы некоторые диссеминированные формы заболеваний, вызванные паразитическими грибами патогенными для человека.

Все эти ятрогенные последствия применения противомикробных препаратов следует учитывать, особенно при назначении больших доз или длительном лечении.

Вредоносные эффекты от применения психотропических средств. **Этиловый спирт** (этанол, алкоголь). По данным многосторонних статистических исследований, в США около 30 % населения — трезвенники, 30 % — мало или умеренно выпивающие, оставшиеся около 30 % — пьющие, среди которых много алкогользависимых лиц и больных алкоголизмом. В России алкоголизм представляет собой государственную и «традиционную» проблему, появившуюся много десятилетий назад. Общеизвестно острое воздействие этанола, особенно в больших дозах. Гораздо меньше людей знают о последствиях затяжного приема алкоголя для органов и тканей организма, в частности о повреждении функций митохондрий и микросом. Пока неясно, сам ли этанол или его метаболиты, например ацетальдегид (уксусный альдегид, промежуточный продукт спиртового брожения), вызывают указанное повреждение. Сопутствующая недостаточность питания (например, авитаминозы) рассматривается как основа для большинства патологических процессов, возникающих при хроническом алкоголизме. Примерно 10 г чистого этинола содержится в 340 г пива, в 113 г некрепленого вина и в 42,5 г ликера крепостью около 50°. Послед-

ствия от постоянного употребления таких напитков обусловлены исключительно тем или иным содержанием в них этанола. Лишь 2—10 % массы потребляемого алкоголя выделяется непосредственно через легкие, а также с мочой и потом. Выдыхаемое количество этанола (паров) прямо пропорционально его уровню в плазме крови. На этом основано принудительное тестирование — выдыхание в трубочку.

После приема через рот небольшое количество этанола сразу же метаболизируется в желудке с помощью алкогольдегидрогеназы слизистой оболочки этого органа. Остальная часть быстро всасывается в желудке и тонкой кишке и через несколько минут может быть обнаружена в крови. Циркулируя с кровью, этанол метаболизируется в печени тремя способами. Важнейший из них включает работу печеночной алкогольдегидрогеназы, катализирующей образование ацетальдегида, который быстро превращается в ацетат (соль уксусной кислоты) с помощью альдегиддегидрогеназы. В ходе этого превращения никотинамидадениндинуклеотид (NAD, кофермент многих оксидоредуктаз) конвертируется в восстановленную форму, содержащую водород (NADH). Считается, что возросшая пропорция NADH:NAD может приводить к нарушениям метаболизма у больных алкоголизмом. При втором, несомненно, часто встречающемся способе метаболизма, используется печеночная микросомная система X-450, тоже мобилизуемая на детоксикацию различных веществ. В этом случае вновь образуется ацетальдегид, окисляемый в ацетат. У взрослых лиц, имеющих средние рост и массу тела, оба пути метаболизма возникают от одного глотка этанола (10 г) в 1 ч. При третьем, более редком способе метаболизма спиртных продуктов важную роль играет пероксисомная катализа (пероксисомы — специализированные окислительные митохондрии в гепатоцитах, содержащие ряд ферментов).

При остром алкоголизме поражается центральная нервная система, могут быстро возникнуть обратимые изменения в желудке и печени (см. главы 16 и 17). На головной мозг алкоголь действует как мощный депрессант, по влиянию несколько напоминающий этиловый эфир для наркоза (угнетение ингибиторных контрольных центров). При этом активируются механизмы возбуждения. Степень депрессии находится в прямой зависимости от содержания этанола в крови. В первую очередь поражается кора большого мозга. По мере возрастания содержания алкоголя в крови угнетающему действию подвергаются сначала лимбическая система (совокупность образований древней коры, старой коры и подкорковых структур мозга — гиппокампа, перегородки, ядер таламуса и гипоталамуса и др.), затем мозжечок, потом нижние отделы стволовой части мозга.

Постепенно развивается характерный синдром с эйфорией, нарушением анализа восприятия и расстройством двигательных функций (эйфория — повышено-благодушное настроение, со-

четающееся с беспечностью и недостаточно критической оценкой своего состояния. Эти изменения могут отмечаться при уровнях этанола в крови, измеряемых в миллиграммах на децилитр ($1/10$ л) и равных 20—30 мг/дл. Такие концентрации спирта часто устанавливаются даже после 1—2 глотков крепкого напитка в течение короткого периода времени. Принятым уровнем алкогольной интоксикации является 100 мг/дл (по R.S.Cotran, V.Kumar, T.Collins, 1998). Наркотическое состояние у лиц без какой-либо адаптации к алкоголю часто достигается при количестве спирта 200—250 мг/дл. Кома и остановка дыхания, приводящие к смерти, развиваются при уровне спирта 300—400 мг/дл. К счастью, такие уровни алкоголя в крови достигаются редко, поскольку алкогольный ступор (помрачение сознания) в какой-то мере предохраняет от дальнейшего приема этанола. Следует упомянуть и о провалах в памяти при остром алкоголизме. Механизмы их развития неясны. Но этанол, воздействуя на мембранные рецепторы для ингибиторной нейротрансмиттерной (передаточной для нервного импульса) гамма-аминомасляной кислоты, может способствовать подавлению функции нейронов мозга.

Хронический алкоголизм вызывает морфологические изменения практически во всех органах и тканях, важнейшие из них приведены в табл. 9.5.

Т а б л и ц а 9.5. Последствия хронического алкоголизма

Органы	Характер поражений	Тип воздействия на ткани
Печень	Ожирение гепатоцитов, острый гепатит, алкогольный цирроз (см. главу 17)	Прямое токсическое действие
Центральная нервная система	Энцефалопатия Вернике Синдром Корсакова	Недостаточность тиамина Недостаточность тиамина и прямое токсическое действие
	Предположительно: атрофия коры большого мозга Мозжечковая дегенерация	Прямое токсическое действие Недостаточность питания
Периферические нервы	Нейропатия периферических нервов	Недостаточность тиамина
Сердце	Застойная кардиомиопатия	Прямое токсическое действие
Скелетные мышцы	Острый или хронический рабдомиолиз отдельных волокон	То же
Яички	Атрофия	?
Поджелудочная железа	Хронический панкреатит	?
Внутренние органы и системы плода	Фетальный алкогольный синдром: задержка физического и умственного развития, пороки развития органов	Прямое токсическое действие (?)

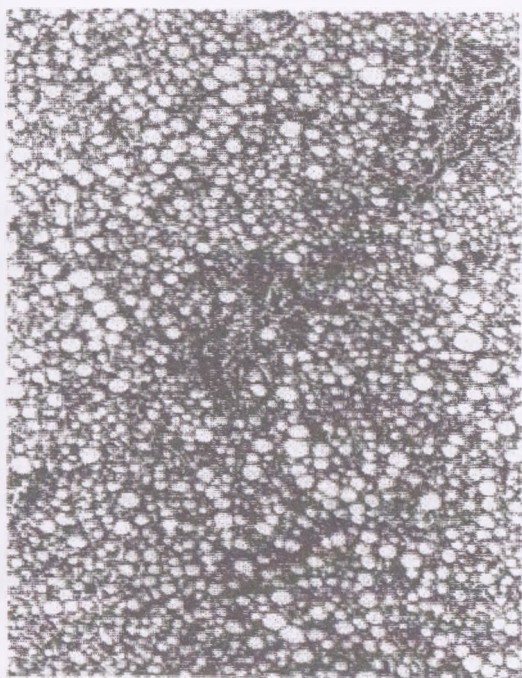


Рис. 9.4. Печень больного алкоголизмом. Диффузное ожирение гепатоцитов.

Наиболее частое проявление хронического алкоголизма — поражение печени (см. главу 17). Ожирение гепатоцитов (рис. 9.4) обычно развивается в течение нескольких дней даже при употреблении небольших объемов спиртных напитков. Несмотря на переполнение печеночных клеток каплями жира, последний может расходоваться в процессе метаболизма в случае, когда наступает перерыв в приеме алкоголя. При периодических запоях может возникнуть алкогольный гепатит. В этом случае возможна острая печеночная недостаточность, которой иногда предшествует стеатоз (ожирение гепатоцитов) и после которой может быть цирроз — конечная стадия поражения печени при хроническом алкоголизме.

Изменения в центральной нервной системе проявляются в различных формах. Чаще всего развивается энцефалопатия Вернике (K. Wernicke; верхний острый геморрагический полиоэнцефалит), которая бывает и у лиц, не страдающих алкоголизмом — у них возникает недостаточность тиамина (авитаминоз В₁). Однако чаще она встречается у пьющих с многолетним при-

страстием к спиртному и быстро поддается лечению тиамином. Клинически выраженная недостаточность витамина В₁ характеризуется атаксией (дискоординированность движений), спутанностью сознания, офтальмоплегией (паралич мышц глаза), часто нистагмом (непроизвольные, ритмические, двухфазные движения глаз). Макроскопически в головном мозге видны симметричные очаги, выделяющиеся измененным цветом, иногда повышенной влажностью и застойными явлениями, а также точечные кровоизлияния в паравентрикулярной зоне таламуса и гипоталамуса, в сосцевидных (мамиллярных) телах, над водопроводом среднего мозга (силвиев водопровод), в дне II желудочка и в передних отделах мозжечка. Под микроскопом в зоне очаговых поражений видны сильно расширенные сосуды с фокусами пролиферации эндотелия, окруженными кровоизлияниями. Последние сопровождаются участками демиелинизации и утраты нейропиля — основы мозговой ткани, состоящей из переплетающихся нервных волокон.

На ранних стадиях болезни встречаются относительно сохраненные нейроны, которые со временем претерпевают дегенеративные изменения и погибают. После лечения тиамином лишь у некоторых людей с болезнью Вернике обнаруживают нарушения памяти, как кратковременной (оперативной), так и на отдаленные события. Такие нарушения обычно трактуются как амнестический синдром, описанный С.С.Корсаковым (1854—1900). Однако при классическом синдроме Корсакова память на отдаленные события сохранена, амнезия распространяется лишь на происходящее или случившееся в недавнем прошлом. Этот синдром не имеет каких-либо характерных морфологических признаков, кроме признаков, свойственных вообще существовавшей энцефалопатии. Полагают, что он является следствием прямого нейротоксического действия этанола, возможно сочетающегося с недостаточностью тиамин. Многочисленные анатомические исследования головного мозга больных алкоголизмом, принимавших спиртные напитки в течение многих лет, не выявили достоверного уменьшения массы этого органа, поэтому вопрос о кортикальных атрофических изменениях остается дискуссионным. В то же время у некоторых больных алкоголизмом отмечается деградация мозжечка, связанная с утратой клеток Пуркинье (J.E.Purkinje; грушевидные нейроны в коре мозжечка). Большинство исследователей склонны объяснять эту утрату скорее влиянием недостаточности тиамин, нежели токсическим воздействием этанола.

У больных алкоголизмом, которые долгое время плохо питались, также может быть демиелинизирующая полиневропатия (особенно в случае продолжительного сдавления какого-либо нерва), связанная с недостаточностью витамина В₁.

Довольно широк спектр алкогольной патологии в сердечно-сосудистой системе. С одной стороны, прямое повреждение

этанолом миокарда может привести к кардиомиопатии с дилатацией полостей и венозным застоем (см. главы 3 и 11). С другой стороны, умеренное потребление спиртных напитков повышает уровень липопротеинов высокой плотности и, таким образом, уменьшает вероятность и частоту возникновения ишемической болезни сердца. Однако злоупотребление алкоголем, вызывающим поражение печени, приводит к снижению липопротеиновой фракции, а это ускоряет возникновение коронарного поражения сердца.

При хроническом алкоголизме встречаются и другие изменения. В небольших дозах этанол обычно снижает артериальное давление, но уже при ежедневных 3 и более глотках постепенно появляется отчетливая тенденция к гипертензии. У много пьющих людей очень высока частота острого и хронического панкреатита, а также регрессивных изменений скелетной мускулатуры, относимых к алкогольной миопатии. Частое употребление спиртных напитков во время беременности может вызвать микроцефалию и умственную отсталость у ребенка, нередко сочетающихся с пороками развития лица и пороками сердца. Такой фетальный алкогольный синдром проявляется у новорожденных, у которых матери, больные алкоголизмом, в период беременности продолжали принимать по 2—3 глотка спиртных напитков в день. Кроме того, при хроническом алкоголизме весьма высок риск развития рака полости рта, глотки, гортани, пищевода, желудка и, по-видимому, прямой кишки и легкого. Совокупная степень риска перечисленных форм рака превышает такую у обычных людей в десятки раз.

М е т и л о в ы й с п и р т (метанол, древесный спирт) нередко содержится во всевозможных растворителях, антифризах. В чистом виде он обладает слабым спиртовым запахом, и в быту его легко спутать с этиловым спиртом. Прием 5—10 мл метанола приводит к тяжелому отравлению и слепоте, а 30 мл — к смерти. Отравления метанолом расследуют судебные медики. Действующим началом в организме являются метаболиты метанола — муравьиная кислота и формальдегид. Они вызывают метаболический ацидоз, сопровождающийся усиленным образованием, недостаточным окислением или связыванием нелетучих кислот. Эти метаболиты токсичны для сетчатки глаз и нейронов коры большого мозга, поэтому развиваются слепота и депрессия.

С в и н е ц способен как бы «вползть» в организм, постепенно накапливаясь в нем до токсического уровня. У взрослых людей признаки интоксикации обнаруживаются довольно рано в виде болей в животе, утомляемости и артралгий (суставных болей). Но у новорожденных и детей младшего возраста малые количества этого металла способны замедлять умственное развитие еще до того момента, когда распознается какая-либо интоксикация. Более того, первые признаки свинцовой интокси-

кации у ребенка могут вообще проявиться в виде катастрофического энцефалопатического криза (приступа).

Источники поступления свинца в организм человека многочисленны и широко распространены в окружающей среде. Использование свинцовых красок в живописи, например, таит в себе угрозу для организма (особенно у детей). Гораздо чаще встречаются разные виды пыли, содержащей частицы свинца, отложения этого металла в почве и попадание его в съедобные корнеплоды, а также нахождение в газетной бумаге. Для взрослых наибольший риск связан с профессиональными вредностями (работа со свинцовыми рудами, в том числе в плавильных цехах, с металлоломом, аккумуляторами и батареями). Кроме того, практически во всех развитых странах население имеет контакт со свинцом. Даже в некоторых штатах США, где давно, повсеместно и строго запрещено пользоваться теми сортами бензина, которые содержат свинец, эти сорта изредка поступают в продажу. Во многих странах свинец по-прежнему сохраняется в старых водопроводных трубах, используется при паянии (пайке), содержится в минеральных земельных отложениях, входит в состав красок для волос, спаяк в оловянных бидонах или ведрах, гончарной глазури и спиртных напитков домашней перегонки.

Свинец, поступающий в организм из окружающей среды, всасывается в желудочно-кишечном тракте или попадает в кровь через легкие. Взрослый горожанин в промышленно развитых странах ежедневно получает с пищей или водой 100—150 мкг свинца, и лишь около 10 % этого количества всасывается. Причем недостаток в организме железа, кальция или цинка усиливает этот процесс. Что касается паров свинца, то, наоборот, основная часть поглощенного объема всасывается в кровь через легкие. Например, у детей, в организм которых попадают в среднем меньшие объемы паров свинца, всасывается около 50 % массы этого металла. Довольно трудно установить уровни свинца в организме. Еще недавно считалось, что 25 мкг/дл в плазме крови является безопасной дозой, но последние исследования, проведенные в США, привели к разработке нового стандарта безопасного уровня свинца в крови, равного 10 мкг/дл.

У детей около 80—85 % всасываемого свинца откладывается в костях и растущих зубах, примерно 5—10 % остается в крови, остальная часть распределяется в мягких тканях. И хотя отложения этого металла в мягких тканях имеют периоды полужизни в несколько часов или даже дней, депозиты в костях продолжают существовать дольше, до тех пор, пока не «рассосутся» загрязненные ими солевые отложения в костях. У детей костные отложения локализуются, в частности, в эпифизарных зонах. В какой-то степени они избавляют от попадания свинца в другие ткани, однако медленный кругооборот минеральных составных частей скелета способствует поддержанию повышенного

уровня свинца в плазме крови в течение нескольких месяцев и даже лет. Выделение свинца происходит через почки, что может привести к их повреждению.

Свинец повреждает ферменты путем связывания с сульфгидрильными группами и денатурирующими белками. Предполагают, что биологическое действие свинца включает также связывание и расщепление тРНК, дезорганизацию функции фосфокиназы С как части системы вторичных мессенджеров мозга. Главными мишенями для свинца являются кровь, нервная система, желудочно-кишечный тракт и почки.

Изменения в крови довольно характерны и быстро проявляются. Свинец повреждает дегидратазу и феррокетотлазу (гемсинтетазу) аминолевулиновой кислоты, участвующей в различных стадиях формирования гема — небелковой части молекулы гемоглобина, в частности в присоединении к гему железа. В результате образуется цинковый протопорфирин. Таким образом, плазменный показатель свинцового отравления — это уровень цинкового протопорфирина или его продукта (свободного эритроцитарного порфирина). При этом обычно возникают икроцитарная (гемолитическая микросфероцитарная) гипохромная и легкая гемолитическая анемия и даже более характерная точечная базофильная зернистость эритроцитов.

К свинцовой интоксикации особенно восприимчивы дети, у которых поражается головной мозг. Поражения могут быть незначительными и неувидимыми или же массивными и смертельными. В первом случае морфологические изменения выражены плохо и четко не трактуются. Возможно они связаны с нарушением функции фосфокиназы С, и некоторые из распознаваемых изменений становятся необратимыми. При более тяжелом варианте поражение мозга сопровождается выраженным отеком со сглаживанием и сужением борозд, а также уплощением извилин. Под микроскопом можно видеть признаки демиелинизации мозгового и мозжечкового белого вещества, гибель кортикальных нейронов с диффузной пролиферацией астроцитов. Нередко в мелких капиллярах в зоне повреждения заметна пролиферация эндотелия. У взрослых головной мозг поражается реже, но часто развивается невропатия периферических нервов с демиелинизацией. Последняя затрагивает стволы двигательной иннервации разгибательных мышц запястья и пальцев — наблюдается симптом отвислых (свисающих) кистей и стоп.

Наиболее яркие *клинические проявления свинцового поражения* у взрослых связаны с желудочно-кишечным трактом. *Свинцовая колика*, характеризующаяся очень сильными и разлитыми болями в животе, нередко сопровождается значительным спазмом и напряжением мышц передней брюшной стенки. Это создает впечатление «хирургического» *острого живота*. Вместе с тем в кишечнике не удается обнаружить морфологических изменений, но вдоль краев десен часто возникает *свин-*

цровая линия — полоска преципитата сульфида свинца. Хотя эта линия типична для поражения свинцом, подобные полоски возникают и при воздействиях ртутью.

По сравнению с кровью и нервной системой почки в патологический процесс вовлекаются реже. Тем не менее в них может развиваться хронический тубулоинтерстициальный нефрит (см. главу 18) или синдром Фанкони (G. Fanconi) с глюкозурией (при нарушении обратного всасывания глюкозы из первичной мочи в кровь), аминоацидурией (повышенным выведением с мочой аминокислот) и фосфатурией (выведением с мочой повышенного количества двухзамещенных солей фосфорной кислоты), которые возникают вторично, вслед за повреждением транспортных механизмов клеток канальцев. Встречается и протеинурия, при которой реабсорбция (обратное всасывание в кровь веществ, растворенных в моче) белков мочи приводит к накоплению крупных эозинофильных капель в клетках канальцевого эпителия. Если свинцовая интоксикация прогрессирует, то постепенно снижается клубочковая фильтрация и у больных развивается почечная недостаточность. Повреждение почек препятствует также нормальной экскреции мочевой кислоты, что сопровождается гиперурикемией (повышенным содержанием мочевой кислоты в моче) и так называемой сатурновой подагрой (Saturnus — название свинца у алхимиков, отсюда — *сатурнизм* — хроническое отравление свинцом; *подагра* — отложение в тканях солей мочевой кислоты).

Своевременный и правильный *клинический диагноз отравления свинцом* — редкость. Иногда первыми ключевыми признаками для его постановки являются анемия и базофильная зернистость эритроцитов. Почти всегда нужны надежные подтверждающие диагноза — повышение содержания свободного эритроцитарного протопорфирина (более 50 мкг/дл) или же уровня цинкового протопорфирина в плазме крови. Другими важными показателями могут служить повышенная экскреция аминолевулиновой кислоты с мочой. Если контакт больного со свинцом прекращается или достигается обычного объема, то содержание свинца в плазме крови постепенно уменьшается в результате образования хелатов (комплексон — органических веществ, образующих в растворах прочные соединения с катионами многих металлов). В такой ситуации изменения в крови и почках, а также процессы, начавшиеся в периферических нервах, могут оказаться обратимыми, однако поражение головного мозга сохраняется.

Канцерогены окружающей среды и профессиональных воздействий. По данным Американского агентства по охране от вредного воздействия окружающей среды, около 20 % субстанций, используемых человеком в различных целях, являются возможными химическими канцерогенами. Конечно, сам термин «*канцероген*» можно оспа-

ривать, поскольку свойство, которое он означает, часто приписывают тому или иному веществу на основании эпидемиологических или экспериментальных данных. Тем не менее большое количество субстанций в окружающей (особенно промышленной) среде является канцерогенным. Наряду с курением они играют важную роль в возникновении по меньшей мере 50 % всех злокачественных новообразований. Некоторые важнейшие субстанции и агенты перечислены в табл. 9.6.

Т а б л и ц а 9.6. Канцерогенные агенты и вызываемые ими опухоли

Агенты (с указанием работников, подвергающихся риску)	Опухоли
1. Мышьяк (шахтеры, производители и потребители инсектицидов, работники химических производств)	Карцинома кожи, легкого, печени
2. Асбест (см. главу 15)	Бронхогенный рак, мезотелиома
3. Бензол (работчие резиновых и цементных производств, винокуры, производители и потребители всевозможных красителей)	Миелодискоз
4. β-Нафтиламин (работчие резиновых и лакокрасочных производств)	Рак мочевого пузыря
5. Винилхлорид (производители пластического поливинилхлорида и других полимеров)	Ангиосаркома печени
6. Кадмий (шахтеры цинковых, свинцовых и медных рудников; работники, имеющие дело с полупроводниками, аккумуляторами)	Рак предстательной железы, почек
7. Никель (шахтеры никелевых рудников, лица, работающие с минералами никеля)	Рак околоносовых пазух, легкого
8. Нитриты (см. главу 16)	Карцинома желудка
9. Сигаретный дым	Бронхогенный рак легкого
10. Уран (шахтеры урановых рудников и работчие, обрабатывающие минералы урана)	Рак легкого
11. Хром (производители и потребители)	Рак полости носа и околоносовых пазух, легкого, гортани

Н а р к о т и к и. К сожалению, злоупотребление наркотиками в виде психотропных средств (например, марихуаны, кокаина и героина) распространилось в промышленно развитых странах почти в такой же степени, как курение и алкоголизм. Главные причины: первоначальное любопытство людей в основном молодых и следование моде, а затем жесткая психофизиологи-

ческая зависимость. К настоящему времени около 4 % населения Земли регулярно потребляют наркотики, и эта цифра медленно, но неуклонно растет. По официальным данным, уже в 90-е годы XX в. более 50 % старшеклассников в США так или иначе применяли марихуану (по R.S.Cotran, V.Kumar, T.Collins, 1998). Количество молодежи, ежегодно вовлекаемой в этот порочный круг, продолжает увеличиваться. Это особенно наглядно видно на примере потребления кокаина в тех странах, где это лекарственное средство продается без ограничений. По данным Национального наркологического института США, в 1974 г. нерегулярно употребляли кокаин немногим более 5 млн американцев, а через 20 лет — уже свыше 25 млн. Таким образом, в настоящее время проблема наркоманий все больше становится проблемой выживания человечества. Поскольку многие больные наркоманией используют более чем один наркотик, анализировать вредоносное воздействие какого-либо одного средства затруднительно. Тем не менее вопрос этот неплохо изучен. Остановимся на воздействии лишь наиболее употребляемых наркотиков — марихуаны, кокаина и героина.

1. *Марихуана* — испанское название растения (*Marijuana*); имеются многочисленные научные и бытовые синонимы: *Cannabis sativa* (Трава полезная), *Cannabis Indica* (Трава индийская), анаша и др. На российском рынке распространены всевозможные производные, чаще всего в виде той или иной разновидности *гашиша*. Многочисленные исследования показали, что воздействие марихуаны на молодых людей является отнюдь небезобидным. Активной субстанцией, найденной в смоле *Cannabis sativa*, является дельта-9-тетрагидроканнабинол (ТНС). Высушенные листья или цветущие головки этого растения встречаются и в России. В равных пропорциях их подмешивают обычно к табаку в сигаретах и папиросах. Указанные части растения могут также потребляться с пищей, напитками. Из них получают вытяжки, продукты которых затем вводят внутривенно. Когда активная субстанция смолы становится летучей при курении, около 50 % ее объема всасывается через легкие, но при пероральном применении усваивается только 10 % массы этой смолы. Гашиш содержит около 10 % ТНС. Остановимся на важнейших изменениях, вызываемых в организме большими и долговременно потребляемыми дозами марихуаны.

Выкуривание даже одной сигареты приводит к поведенческим и психическим нарушениям. Такой курильщик обычно стремится достичь эйфории (повышенно благодушного настроения, беспечности и снижения критической оценки своего состояния), релаксации (расслабления мышц и снятия психического напряжения), различных изменений чувствительного восприятия. При продолжающемся применении гашиша эти нарушения могут прогрессировать и приводить к снижению распознавательных и психомоторных (управляемых двигательных)

функций (оценка времени суток, скорости, расстояний, замедление реакций) и других функций, снижение которых часто приводит к ранениям и гибели в катастрофах. Множество молодых людей, куривших марихуану, погибли в автомобильных и других транспортных катастрофах. Известно, что у некоторых лиц марихуана способна также провоцировать транзиторный (скоротечный) психоз. Отмечено, что выкуривание 3—4 сигарет с марихуаной в день является точно таким же фактором, способствующим развитию острого и хронического бронхита, как и ежедневное курение 20 обычных сигарет с фильтром. Растет уверенность и в том, что долговременное использование сигарет с марихуаной вызывает риск канцерогенеза в легочной ткани. Имеются данные (в основном экспериментальные) о пагубном влиянии марихуаны на плодовитость, в частности на подвижность сперматозоидов и уровень тестостерона в плазме крови. У женщин, принимавших марихуану во время беременности, отмечены замедление развития плода, преждевременные роды, низкая масса тела ребенка при рождении. Новорожденные у таких матерей чаще своих нормальных сверстников болеют лейкозом. У взрослых лиц, долго употреблявших марихуану, чаще обнаруживают снижение клеточного и гуморального иммунитета и в этой связи уязвимость по отношению к инфекциям.

2. *Кокаин*. Это вещество имеет меньше различных синонимов, чем «марихуана». Недавно считалось, что «кокаиновая» проблема в развитых странах — удел прошлого. Однако в 1986 г. доклад Национального наркологического института США многих вернул к реальности. Оказалось, что в США проживают 6 млн человек, регулярно потребляющих кокаин, среди которых 2 млн наркоманов-кокаинистов. Кокаин — алкалоид, экстрагируемый из листьев кустарника кока (*Erythroxylum Coca*), растущего в тропиках Южной Америки и Азии, как правило, продается в качестве водорастворимого порошка, гидрохлорида кокаина, смешанного с тальком или другим внешне сходным белым порошком. При экстракции алкалоида в чистом виде из указанной гидрохлоридной формы получается цельная субстанция, которая из-за треска, издаваемого при нагревании, была названа *крэком*. Хотя фармакологическое действие кокаина и крэка идентично, эффект от последнего сильнее. Обе формы легко всасываются через слизистую оболочку носа при испарениях нагреваемого крэка, через легкие при курении, через желудочно-кишечный тракт при приеме через рот, а также в случае подкожного или внутривенного введения.

Фармакологическое действие кокаина разнообразно. Он широко применяется как местный анестетик, особенно при хирургических вмешательствах в ротовой полости. В более высоких дозах он является сильным стимулятором центральной нервной системы, блокирующим повторное усвоение гидротартрата нор-адреналина (норэпинефрина, сосудосуживающего и прессор-

ного стимулятора бета-адренорецепторов сердца), дофамина (сходный механизм действия) и серотонина (обладает периферическим сосудосуживающим эффектом) на уровне пресинаптических нервных окончаний. В результате повышается количество этих нейротрансмиттеров в зонах постсинаптических рецепторов. Кроме того, возрастает синтез норэпинефрина и дофамина. Высокие уровни дофамина вызывают чувство эйфории в то же время норэпинефрин приводит к адренергическим проявлениям, в которых медиаторный норадреналин играет большую роль в синаптической передаче нервного импульса с нервного волокна на клетку. Среди этих проявлений следует назвать артериальную гипертензию, тахикардию и спазм сосудов, которые могут быть причиной коронарного стеноза (сужения коронарных артерий) и роковых ишемических изменений в миокарде. Они связаны со стойким кальцийзависимым спазмом гладких мышц сосудистой стенки независимо от симпатической нервной системы. Сложнее понять механизм тромбоза, который возникает в зонах сужения сосудов.

Интенсивная эйфория наступает уже через несколько минут после приема кокаина и исчезает спустя 15—40 мин. Исчезновение эйфории часто сопровождается депрессией (угнетенным психофизиологическим состоянием). Для поддержания эйфории некоторые люди, потребляющие кокаин, применяют повторные дозы через небольшие интервалы времени. Это формирует сильнейшую потребность в наркотике, гораздо большую, чем у лиц, регулярно принимающих кокаин. Причем повторяющиеся дозы способствуют развитию толерантности (привыкания и переносимости) к воздействию кокаина. Таким образом, по мере увеличения объема вводимого продукта эйфория постепенно становится менее продолжительной и интенсивной. Такая ситуация понуждает к дальнейшему увеличению суммарных доз. Возникает порочный круг, возникают мозговые нарушения, угнетение дыхания, и человек погибает. Помимо упомянутых выше гипертензии и тахикардии, хронический кокаинизм может способствовать появлению тяжелой сердечной аритмии и внезапной остановки сердца. Кроме того, у таких больных часто развивается инфаркт миокарда на основе острой или хронической (у более пожилых лиц) ишемической болезни сердца. Реже встречаются миокардит и кардиомиопатия с дилатацией желудочков. Остается неясным, является ли миокардит следствием интеркуррентной (случайной, осложняющей) инфекции, реакции гиперчувствительности к кокаину, ишемических повреждений миокарда вследствие спазма мелких ветвей коронарных артерий или повреждений, вызванных катехоламином. Еще реже встречается разрыв восходящей части дуги аорты, предположительно связанный с гипертензией.

Потребление кокаина при беременности опасно и для женщины и для плода. Маточные кровотечения, отслойка плацен-

ты, преждевременные роды, замедленное развитие и рождение мертвого плода, сверхвозбудимость новорожденных — вот перечень наиболее известных осложнений этого вида наркомании.

3. *Героин*. Его употребляют не так широко, как кокаин, но героин является самым опасным наркотиком. Это опиат, т.е. алкалоид, близкий к препаратам группы опия — морфину, метадону, кодеину — производным опийного (снотворного) мака *Papaver somniferum* L. Вред от приема героина велик и разнообразен. Патологический процесс начинается с быстро возникающей зависимости от наркотика, настолько сильной, что у пациента развивается непреодолимый страх перед возможным прекращением его введения. Героин продают в виде смеси с каким-либо другим и тоже беловатым порошком, тальком или даже хинином. Будучи растворенным в воде, героин вводят внутривенно или под кожу почти всегда вместе с растительной и микробной флорой той воды, которую используют для приготовления раствора. Чувство успокоения, исчезновение напряжения, любых страхов, наконец эйфория — все это продолжается лишь в течение нескольких часов после инъекции и может поддерживаться путем повторных введений наркотика. При этом *опиаты вызывают прогрессирующее привыкание, сопровождаемое все увеличивающимися дозировками для достижения эффекта*. Такая жестокая зависимость от героина часто приводит к насилию и преступлению для того, чтобы любым путем раздобыть остро необходимое вещество.

Все опиаты влияют на те же специфические рецепторы, на которые воздействуют нормальные эндогенные опиоидные пептиды — энкефалины, эндорфины и динарфины (перечисленные группы опиоидов включают в себя нейропептиды, обладающие морфиноподобным механизмом действия, т.е. регулирующие сон, снижающие боль, страх и т.д.). Указанные рецепторы широко распространены в организме, но в основном они находятся в головном мозге, а также в эндокринной, пищеварительной и сердечно-сосудистой системах. В частности героин обладает тропизмом к ткани мозга. Будучи относительно нетоксичным в малых дозах, он тем не менее вызывает многочисленные поражения.

Постоянной угрозой для человека, потребляющего героин в течение продолжительного времени, является внезапная смерть. Пределы передозировок, при которых наступает смерть, не выяснены, так как «уличные образцы» продуктов, которые умершие вводили себе в вену, содержали от 2 до 90 % героина. По понятным причинам в большинстве случаев героин значительно разведен. В силу разных обстоятельств (например, в заключении) у больного наркоманией может быть утрачена толерантность к героину, и тогда даже небольшая передозировка может сопровождаться тремя важнейшими синдромами: *глубоким угнетением дыхания, аритмиями и остановкой сердца, тяжелым отеком легких*.

При патологоанатомическом исследовании трупов людей, злоупотреблявших героином, обнаруживают следующее. Легочные осложнения: умеренный или выраженный отек, микробная эмболия в мелких сосудах, абсцессы, пневмонии, обусловленные оппортунистическими инфекциями, а также гранулемы инородных тел, формирующиеся в ответ на отложения частиц талька или других примесей к вводимому наркотику. Причинами пневмоний и абсцессов часто являются слабовирулентные возбудители, например простейшие *Pneumocystes carinii*. Гранулемы можно найти в легких или в органах, содержащих мононуклеарные фагоциты, т.е. в лимфатических узлах, дренирующих верхние конечности, а также в селезенке и печени. Кристаллы талька, находящиеся вне клеток и в цитоплазме гигантских клеток инородных тел, хорошо видны в поляризованном свете.

Нередко возникают инфекционные осложнения. В первую очередь поражаются кожа и мягкие ткани в зоне инъекций. В таких зонах (чаще в районах локтевых сгибов над венами, в которые вводят наркотик) развиваются рубцовые изменения и гиперпигментация, могут возникнуть и тромбоз локтевых вен, абсцессы кожи, целлюлиты (или панникулиты, т.е. воспаление с фиброзом подкожной клетчатки), и изъязвления кожи. Среди других часто возникающих инфекционных осложнений нужно назвать эндокардит, при котором преимущественно поражаются клапаны правого сердца, особенно трехстворчатый. Возбудителями такого эндокардита обычно являются золотистый стафилококк, а также другие микробы и даже грибы. Для тех больных наркоманией, которые пользуются шприцами и иглами многократного употребления, типичен вирусный гепатит. Общеизвестно, что такие лица в числе первых входят в группу риска по СПИДу.

Относительно часто поражаются почки. Преобладают амилоидоз (см. главу 5) и очаговый гломерулосклероз (см. главу 18), которые сопровождаются тяжелой протеинурией и нефротическим синдромом.

Помимо уже перечисленных осложнений, у злоупотребляющих героином наблюдаются тетанус (сильное и длительное судорожное сокращение мышц), периферическая невропатия, острая и хроническая миопатия (нарушение сократительной функции, слабость, уменьшение объема движений, снижение тонуса, атрофия скелетных мышц), остеомиелит (воспаление костного мозга) и острый диссеминированный васкулит. Из всего этого следует, что цена увлечения героином безмерно превосходит его рыночную стоимость.

4. *Прочие наркотики.* Ограничимся их кратким перечислением. Первитин, выделяемый из эфедринсодержащих лекарств (например, солутана), является довольно сильным психофизиологическим стимулятором, действующим через периферические нейромедиаторные системы. Амфетамины — психостимуляторы

центрального действия, среди которых наиболее популярен фенамин. Кетамин — небарбитуровый общий анестетик, применяющийся для кратковременного или комбинированного наркоза. Он вызывает галлюцинации, повышает артериальное давление. Все еще популярен ЛСД (диэтиламид лизергиновой кислоты), являющийся сильнейшим галлюциногеном. Сходным эффектом обладает псилобицин, вырабатываемый из растущего гриба поганки *Psilocybe semilanceata*. Следует упомянуть и о барбитуратах (нембутале, реладорме и др.), которые особенно опасны в сочетании с алкоголем. Как известно, эти производные барбитуровой кислоты применяются в качестве снотворных или седативных препаратов. Для облегчения своего состояния больные наркоманией в период абстиненции, возникающей при воздержании от приема наркотика, часто используют барбитураты. По некоторым данным, в России около 30 % всех смертельных исходов у больных наркоманией провоцируются барбитуратами.

Другие нетерапевтические агенты. Количество таких агентов, которые человек получает из окружающей среды, весьма велико. Многие из них редко встречаются в медицинской практике и потому в табл. 9.7 суммированы сведения лишь о важнейших из них.

Т а б л и ц а 9.7. Нетерапевтические агенты, опасные для жизни

Агенты	Источники	Эффект	Механизм повреждения
Оксид углерода (угарный газ, CO)	Печи, двигатели внутреннего сгорания, сигаретный дым	Гиперемия кожи и слизистых оболочек, гипоксические поражения головного мозга, печени, почек	Формируется карбоксигемоглобин, который замещает Hb и неспособен переносить кислород
Ртуть и ее минералы и сплавы	Промышленные загрязнения мирового океана (влияющие на человека через рыбные и другие продукты); эмульсионные краски (с полиакрилатами, поливинилацетатом, полимерами стирола и др.)	Расстройства слуха, зрения, мышечная спастичность (тонус), параличи, нарушение психики, мембранозная гломерулопатия	Токсическое воздействие на нейроны, атрофические изменения в коре большого мозга и мозжечке, инактивация различных ферментов
Цианиды [соли синильной (цианистоводородной) кислоты]	Технологические процессы при добыче золота и серебра, цинирование стали и цветных металлов, продукты сгорания шерсти, шелка, обивок из пластических материалов, дым при пожаре	Гипоксические поражения головного мозга, печени, почек и других органов	Связываются с цитохромоксидазой и подавляют тканевое дыхание

Агенты	Источники	Эффект	Механизм повреждения
Яды грибов	Мухомор, бледная поганка (<i>Amanita phalloides</i>), потенциально смертельный, красный мухомор (<i>Amanita muscaria</i>), иногда приводящий к смерти, гриб поганка <i>Psilocybe semilanceata</i>	Рвота, спазмы желудка и кишечника, поражения мозга, некротические поражения печени и эпителия почечных канальцев	Токсин <i>A.phalloides</i> ингибирует РНК-полимеразу
Инсектициды хлорированные	Сельскохозяйственные пищевые продукты с ксенобиотиками, средства для бытового применения (ДДТ, дихлорофос, хлордан)	Повышенная возбудимость, галлюцинации, судороги, кома	Токсическое поражение нейронов
Фосфорорганические соединения (ФОС)	Триортокрезилфосфат, дитиофос, меркаптофос, октаметил, М-81 и др.	Судороги, сердечные аритмии, параличи	Подавление активности холинэстеразы с накопление в синапсах ацетилхолина

9.4. Воздействия физических факторов

Различные виды физической энергии, вызывающие повреждения, делят на 4 группы: механические силы, температурные режимы; силы, приводящие к изменениям атмосферного давления; электромагнитная энергия. Различные формы повреждения от механических факторов (в частности, при ежедневно случающихся катастрофах — автомобильных и др.) являются самыми частыми среди повреждений, вызванных физическими факторами. Изменения атмосферного давления и гипотермия (охлаждение, воздействие низкими температурами) — сравнительно редкие причины повреждений, гипертермия, приводящая к ожогам, наблюдается значительно чаще. Очень сильные повреждения может вызывать лучистая энергия. Человечество вступило в ядерную эру 6 августа 1945 г., когда ядерной бомбардировке подвергся японский портовый город Хиросима. До конца 1945 г. от лучевой болезни погибли около 140 000 жителей Хиросимы. Последствия атомных взрывов над Нагасаки и позднее в районе Маршалловых островов были тоже ужасны. Рассмотрим повреждения от физических воздействий по 4 указанным группам.

Повреждения, вызванные механическими силами. Их можно разделить на 3 вида: повреждения кожи и мягких тканей; повреждения внутренних органов, повреждения костей и повреждения головы.

Ссадины, частый тип поверхностного ранения кожи представляют собой соскоб, срывающий поверхностные слои эпидермиса при трении или скользящем ударе. Значительной перфорации (прободения) эпидермиса обычно не происходит. Если повреждение не осложняется местной инфекцией, то быстро развивается регенерация без формирования рубца.

Разрывы и разрезы. Рваные раны кожи имеют, как правило, неправильную форму и разные размеры, образуются вследствие перерастяжения кожи. Они могут быть линейными или звездчатыми. Довольно типичным признаком является наличие в ране перемычек из фиброзной ткани и(или) кровеносных сосудов, пересекающих дно либо полость раны. Неровные края рваных ран почти всегда пропитаны кровью. В отличие от них ровные края резаных и колотых ран обычно довольно чистые, а в раневой полости нет перемычек. Часто удается плотно сопоставить края резаных ран при их сшивании или других способах закрытия, что обеспечивает в дальнейшем образование минимального рубцового следа. Иногда значительный удар с явной кожной травмой или без нее приводит к разрыву более глубоких тканей или внутренних органов. Так, при лобовом ударе автомобиля, когда тело водителя не фиксировано ремнем безопасности, тяжелым и подчас смертельным разрывам может подвергаться печень при ударе водителя о рулевое колесо. Неправильно надетая петля ремня безопасности в аналогичной ситуации может сильно сдавить и даже разорвать полые и трубчатые органы.

Ушибы (закрытые травмы, контузии) представляют собой повреждения, нанесенные тупыми предметами. При этом повреждаются мелкие кровеносные сосуды, происходит внутреннее кровотечение (кровозлияние) без значительного нарушения целостности тканей. При поверхностных ушибах кровотечение обнаруживается практически сразу, но при более глубоких, например, мышечных ушибах, оно не проявляется иногда в течение нескольких часов, а может вообще выглядеть как местная припухлость и быть болезненным. У пожилых людей с хрупкими сосудами ушибы могут приводить к образованию значительных гематом.

Огнестрельные раны по понятным причинам подробно рассматриваются в курсе военной или судебной медицины. Ограничимся теми сведениями, которые необходимы при изучении патологической анатомии.

Характер огнестрельной раны в области входного и выходного отверстий зависит от типа применявшегося оружия (нарезного или гладкоствольного, пистолета или длинноствольного и т.д.), а также многих факторов: калибра или размера ранящего агента (пули, дроби, ядра, осколка и др.), траектории его полета (перпендикулярно к коже или касательной), наличия у него гирроскопической стабильности (отсутствие кувыркков и неровнос-

тей в траектории полета: у пуль со смещенным центром тяжести, применяемых при современных войнах, ось вращения непостоянна), типа патрона или снаряда, расстояния от оружия до тела пострадавшего, локализации ранения.

При выстрелах с расстояния в пределах 30 см от поверхности тела вокруг входного пулевого отверстия на коже имеется серовато-черное пятно, образование которого вызвано воздействием пламени, дыма, частиц сгоревшего и несгоревшего пороха, вылетающих из дула вместе с пулей (рис. 9.5, А). Причем отдельные и более крупные частицы несгоревшего пороха образуют внешний венчик вокруг входного отверстия, состоящий из множества сероватых и серовато-красных точек. Если выстрел произведен с расстояния больше 30 см, но в пределах 90 см от поверхности кожи, то вокруг входного отверстия могут быть только указанные точки; при больших расстояниях нет ни того, ни другого (рис. 9.5, Б). Обычно диаметр входного отверстия на коже чуть меньше калибра пули. Само отверстие имеет абразию (abrasion, узкий ободок сорванной кожи). Если пуля вошла в кожу под углом, то абразия асимметрична и ширина ее больше с внутренней, острой стороны угла. В зависимости от калибра пули, скорость ее полета и дистанции, с которой произведен выстрел, особенно в случае тесного прилегания кожи к кости, например на черепе, пороховые газы могут приподнять кожу и вызвать образование звездчатой ссадины вокруг входного отверстия. Пули достаточно крупного калибра, обладающие большой скоростью полета, после пробивания кожи и мягких тканей «пронизывают» внутренние органы, вызывая массивные разрывы и травматические сотрясения тканей вокруг раневого канала. Напротив, пули меньшего калибра с небольшой скоростью полета, проникая во внутренние органы, могут образовывать узкие раневые каналы с относительно узкими зонами повреждения тканей вокруг них.

Выходные пулевые отверстия на коже, как правило, имеют более неправильные очертания, чем входные. Дело в том, что, «прорываясь» через ткани, пуля неизбежно меняет траекторию движения и часто ось вращения. Винтовочные пули, обладающие огромной скоростью полета (в свободном полете расстояние более 4 км), при сквозных ранениях формируют крупные раневые дефекты в зоне выходного отверстия, имеющие неправильную форму. Края этих дефектов могут быть вывернуты наружу, вокруг них нет ни загрязнений, ни точек от пороховых частиц, имеется узкая абразивная кайма.

Повреждения от температурных воздействий. Для обеспечения жизненно важных процессов в организме у человека должна поддерживаться определенная температура тела, которая может колебаться в весьма узких пределах: от 30 до 42 °С. Эти пределы человек может переносить только в течение короткого времени. Ненормально высокие или низкие температуры тела

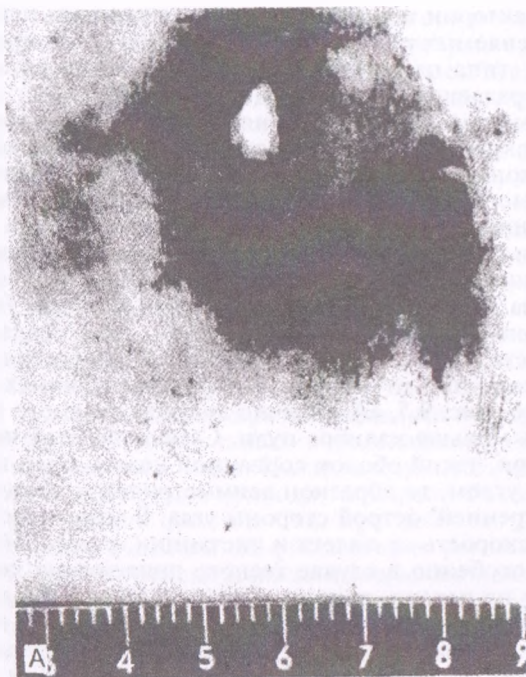


Рис. 9.5. Пулевые отверстия.

А — входное отверстие: осаднение кожи пороховыми газами, следы копоти и частиц пороха.

приводят к различным повреждениям тканей и потому рассматриваются по отдельности. Главное внимание мы уделим гипертермическим поражениям, поскольку они встречаются гораздо чаще гипотермических.

Гипертермические повреждения. Вначале речь пойдет о местной гипертермии, вызывающей ожоги. Ежегодно, например в США, от ожоговой болезни погибают около 5000 человек (по R.S.Cotran, V.Kumar, T.Collins, 1998).

1. **Ожоги.** Клиническое и прогностическое значение ожогового повреждения зависит от ряда факторов: суммарной площади поражения, глубины ожогов, наличия или отсутствия внутренних повреждений, вдыхания горячих газов, паров или дыма, а также скорости оказания и адекватности послеожоговой терапии (в частности своевременного применения жидкостей и электролитов), предупреждения шока и раневой инфекции.

Совершенствование экстренной помощи и терапии при ожоговой болезни значительно изменило понятия о максималь-

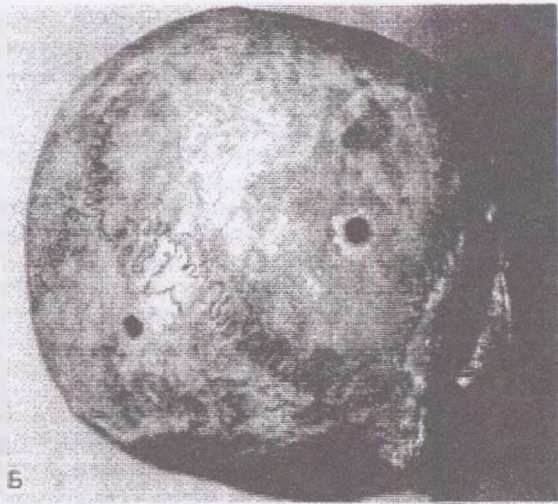


Рис. 9.5. Продолжение.

Б — два входных отверстия в костях черепа.

ном пределе поражения кожных покровов, совместимом с жизнью. Тем не менее любой поверхностный или глубокий ожог, превышающий по площади 50 % поверхности тела, имеет тяжелую степень и опасен для жизни (конечно, и его глубина определяет прогноз).

При *поверхностных ожогах* дерма и придатки кожи (сальные и потовые железы, корни волос) не поражены. Эпидермис, хотя и погибший, нередко продолжает закрывать ожоговую рану. Такие ожоги характеризуются наличием кожных пузырей и, что более важно, способностью эпидермиса к регенерации из сохранившихся островков или придатков кожи. Повреждение эндотелия сопровождается расширением сосудов, экссудацией белковой жидкости и слабой воспалительной реакцией. В зависимости от тяжести поражения клетки эпидермиса могут иметь признаки нарушения проницаемости мембран, набухания ядер и цитоплазмы или признаки кариопикноза и гранулярной коагуляции цитоплазмы.

При *глубоких ожогах* происходит полное разрушение всего эпидермиса, оно затрагивает также дерму и иногда проникает значительно глубже. Регенерация кожного эпителия может осуществляться только из краев ожоговых ран, потому в этих случаях часто применяют пересадку кожи. После сгорания эпидермиса дермальный коллаген приобретает вид гомогенного геля, и цитологические признаки, описанные при поверхностных ожо-

гах, обнаруживаются в глубоко расположенных фибробластах, клетках эндотелия и клетках глубоких подкожных структур. Воспалительная реакция в подлежащих жизнеспособных тканях выражена значительно, чем при поверхностных ожогах.

Весьма важными являются *общие (системные) последствия* ожоговой травмы. При обширном ожоге почти немедленно развивается нейрогенный шок. Затем может наступить гиповолемический шок, связанный с обильной потерей экссудата с поверхности ожоговых ран. Подсчитано, что ежедневная потеря воды с ожоговой поверхности достигает 0,3—0,4 мл/см². Разработка мероприятий по срочному введению замещающих жидкостей существенно снизила показатели ранней смертности. Утрата плазменных белков с экссудатом приводит к значительной гипопроотеинемии, которая может сопровождаться генерализованным отеком и в частности отеком легких.

К другим серьезным осложнениям в раннем послеожоговом периоде относится микробное инфицирование погибших тканей и экссудата. Микробы размножаются в ожоговой ране так же успешно, как в питательной среде *in vitro*. Преобладают *Pseudomonas aeruginosa* (синегнойная палочка) и штаммы, устойчивые к антибиотикам широкого спектра действия, в госпитальных условиях часто встречаются *Staphylococcus aureus* (золотистый стафилококк) и грибы, например из рода *Candida*. Раневые инфекции, вызванные этими возбудителями, приводят к региональному тромбофлебиту, инфекционному эндокардиту, очаговой пневмонии, целлюлиту и контактно-сосудистому распространению инфекции по коже и мягким тканям. Подавление функций лимфо- и фагоцитарной систем со снижением гуморального и клеточного иммунитета способствует росту микробов, который прогрессирует вплоть до бактериемии или массивного освобождения в кровоток бактериальных токсинов и эндотоксинов. Тогда развивается септический шок с почечной недостаточностью и(или) острый респираторный дистресс-синдром (тяжелая дыхательная недостаточность). Поэтому при лечении обширных ожогов необходимо прилагать большие усилия для предотвращения вторичных инфекций: хирургическая обработка (санация) ран с удалением погибших тканей, местное применение антибиотиков, обеспечение временного или окончательного закрытия ожоговых ран, в частности кожными трансплантатами.

Существуют и многие другие проблемы, осложняющие послеожоговый период. После прекращения гипертермического действия в зонах ожогов резко усиливается обмен веществ (возникает гиперметаболическое состояние). С утратой плазменных белков это может вызвать серьезные нарушения обмена жидкостей, электролитов и питательных веществ. Для компенсации потери наиболее существенных белков мобилизуются тканевые протеины, а нарушение белкового равновесия иногда приводит к картине, характерной для голодания. Разнообразны поврежде-

ния, вызванные общим ожогом во время пребывания в закрытых помещениях с очень высокой температурой. В некоторых помещениях (промышленных камерах) температура может достигать 2000 °С. При такой температуре даже так называемые негорючие материалы воспламеняются или испаряются. За этим, возможно, следует освобождение неорганических или органических цианидов (из пластика), хлористого водорода и акролеина (бесцветной жидкости с температурой кипения около 52 °С, применяемой для синтеза многих органических материалов). Часто в замкнутых пространствах (особенно при горении) очень быстро расходуется кислород, и человек погибает от кислородного голодания в течение нескольких минут. Поражения полости рта и верхних дыхательных путей варьируют от аналогов поверхностных ожогов кожи до обугливания слизистой оболочки и мягких тканей. Если человек выживает, то в результате отторжения некротических масс в бронхи, а также вдыхания экссудата, выраженного отека слизистой оболочки бронхов и стойкого бронхоспазма развивается обструкция нижних дыхательных путей.

Общая (системная) гипертермия: тепловой удар. Увеличение внутренней температуры тела выше 40 °С встречается при двух клинических состояниях: мышечном и классическом тепловых ударах.

Мышечный тепловой удар (удар физического напряжения) наблюдается в основном у бегунов-марафонцев, футболистов, при тяжелой физической работе, у новобранцев и солдат 1-го года службы, рабочих литейных и паровых цехов. Больные имеют горячую и сухую кожу, иногда у них прекращается потоотделение и почти всегда имеется лактатацидоз (молочнокислый ацидоз, т.е. накопление в крови молочной кислоты). Примерно у 30 % таких больных возникают рабдомиолиз (разрушение цитоплазматических структур в волокнах скелетных мышц), миоглобинемия (наличие в крови мышечного хромопротеина, состоящего из белковой части — глобина и небелковой группы — гема, идентичного гему гемоглобина), миоглобинурии и острого тубулонекроза (некроза эпителия почечных канальцев, см. главу 18). Одновременно развивается диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром, см. главу 3) с соответствующими органами поражениями.

Классический тепловой удар встречается у детей, пожилых людей, лиц с хроническими заболеваниями, у больных алкоголизмом, у людей с избыточной массой тела при высокой температуре тела, связанной с заболеванием, или при особенно жаркой и влажной погоде. Он редко сопровождается потоотделением. Кожа у больных обычно горячая и сухая (потоотделение подавляется, например, с помощью таких лекарств, как антихолинэргические препараты и фенотиазины). Вместо лактатацидоза обычно бывает газовый (респираторный, дыхательный) алкалоз

с чрезмерным введением углекислоты и гипервентиляцией легких. Рабдомиолиз встречается редко, как и тубулонекроз. Столь же редко развивается ДВС-синдром (см. главу 3). Однако перераспределение массы крови с накоплением ее в коже часто сопровождается значительной гипотензией (снижением гидростатического давления в сосудах), приводящей к гипоперфузии (недостаточному кровоснабжению) головного мозга, что в свою очередь сопровождается обмороками и даже комой (глубокой потерей сознания с утратой реакций на внешние раздражители и расстройством регуляции жизненно важных функций).

Гипотермические повреждения. Последствия от воздействия ненормально низких температур зависят от того, подвергается ли этим воздействиям все тело или только его часть. В первом случае может быть смертельный исход без каких-либо заметных морфологических изменений в тканях. Замедление метаболизма в коре большого мозга и центрах продолговатого мозга, с одной стороны, становится несовместимым с жизнью, а с другой — не имеет структурного выражения. К счастью, снижение метаболизма при гипотермии позволяет успешно применять реанимационные мероприятия у тех лиц, которые находятся в коме. Положительный эффект связан с отсутствием значительных повреждений в головном мозге и внутренних органах. Известны случаи полного выздоровления детей после многочасового нахождения в ледяной воде.

1. Местные реакции. Сильное охлаждение или замораживание клеток и тканей вызывают повреждения двух типов. Прямой эффект обусловлен внутриклеточными изменениями в виде высоких концентраций солей, характерных для процесса кристаллизации внутри- и внеклеточной жидкости. Непрямые эффекты возникают в результате циркуляторных изменений. Многое зависит от величины температуры и темпа ее снижения, продолжительности гипотермии. Медленно нарастающее охлаждение сопровождается сужением сосудов и повышением их проницаемости, приводящим к отекам. Такие изменения характерны для «траншейной стопы» (отморожения стопы при температуре около 0 °С и высокой влажности, часто встречаются в военной обстановке). Вслед за этим развиваются атрофия и фиброз. Быстро нарастающее и глубокое охлаждение, ставшее продолжительным или постоянным, сопровождается не только сильным спазмом сосудов, но и увеличением вязкости крови. Все это может вызвать ишемические поражения в какой-либо локальной зоне, а также дегенеративные изменения в периферических нервных стволах. В такой ситуации поражение сосудов и повышение их проницаемости с последующей экссудацией становятся заметными только после возвращения температуры к нормальному уровню. Но все же период ишемии бывает вполне достаточным для развития инфаркта или, что бывает чаще, гангрены.

Повреждения, связанные с изменениями атмосферного давления. Выделяют 4 синдрома, каждый из которых связан с направлением изменений (снижением или повышением), темпом их развития и величиной. Различают высотную болезнь, контузию, воздушную (или газовую) эмболию, декомпрессионную болезнь, известную как кессонная болезнь (см. главу 3).

Высотная болезнь обычно возникает у альпинистов, находящихся в разреженной атмосфере на высоте более 4000 м над уровнем моря. Сниженное давление кислорода (кислородный потенциал) вызывает прогрессирующее торможение деятельности коры головного мозга и может сопровождаться необъяснимым повышением проницаемости капилляров, приводящим к системным отекам, в частности отеку легких.

Контузия представляет собой патологическое состояние после резкого изменения атмосферного давления (контузия ударной воздушной волной) или водяного давления (контузия погружения). В первом случае компрессионная волна ударяет со стороны взрыва и может сдавить грудную клетку или живот, при этом возникают разрывы внутренних органов. Кроме того, эта волна, проникая через дыхательные пути, способна повредить альвеолярную ткань легких. Следующая за ней волна пониженного давления, воздействуя на те же участки организма, из-за резкого перепада давления приводит к разрывам легких или кишечника. При контузиях погружения измененное давление действует на тело со всех сторон и вызывает сходные повреждения.

Воздушная или газовая эмболия (см. главу 3) встречается при погружениях в воду с дыхательными аппаратами (у водолазов), а также при механических видах вентиляции, лечении с помощью гипербарической оксигенации (кислородная терапия в барокамере при повышенном давлении воздуха с увеличенным содержанием кислорода) и лишь изредка при декомпрессионной болезни. Общим для всех этих ситуаций является ненормально высокое внутриальвеолярное давление газа или воздуха, приводящее к острой эмфиземе, разрывам межальвеолярных перегородок и мелких кровеносных сосудов. Затем развиваются пневматоз (вздутие) стромы легких, средостения, мягких тканей шеи, а также объединение в группы многочисленных мелких газовых или воздушных эмболов, «добирающихся» до артериального русла и способных вызвать острые инсультоподобные явления или эпизодическую ишемию миокарда. Иногда эмболия в головной мозг или сердечную мышцу приводит к внезапной смерти.

Декомпрессионная, или кессонная, болезнь (см. главу 3) встречается у водолазов и тех лиц, кто в течение долгого времени работает при повышенном атмосферном давлении, а затем подвергается быстрой смене повышенного давления на более низкое нормальное. Преодолевать декомпрессионные явления приходится и летчикам-высотникам, и космонав-

там, попадающим из нормальной обстановки в условия с пониженным давлением. Повреждения, обусловленные слишком быстрой декомпрессией, отражают закон Генри (W. Henry; закон о растворимости газа в жидкости, прямо пропорциональной его давлению над раствором). Поскольку по мере погружения в водные глубины возрастает давление атмосферы, окружающей водолаза, все большие объемы кислорода и газов-спутников, азота или гелия, растворяются в крови и тканевых жидкостях. Как только начинается подъем (и декомпрессия), растворенные газы выходят из раствора и формируют мелкие пузырьки в кровотоке и тканях. Слияние пузырьков приводит к образованию довольно крупных эмболов. Пузырьки кислорода, растворимые в крови и тканях, растворяются повторно. Однако азот и гелий растворяются медленно и приводят к осложнениям.

Локализация пузырьков вокруг суставов сопровождается «декомпрессионными (высотными) болями», а их наличие в легких — респираторными расстройствами с тяжелыми загрудинными болями, так называемыми припадками улушья. Появляются многочисленные признаки мозговых нарушений: от головных болей и расстройств зрения до поведенческих дезориентировок (во времени, пространстве и по отношению к собственной личности). Вовлечение в процесс внутреннего уха может приводить к головокружению. Все это иногда возникает в течение нескольких часов после слишком быстрого подъема водолазов. Кроме того, через несколько дней после такого подъема может развиться так называемая кессонная болезнь костей. Она выражается в очагах асептического некроза губчатых костей, обычно головок бедренной и плечевой костей, а также в очагах некроза костного мозга в нижней трети бедренной и верхней трети большеберцовой костей. Последняя разновидность некроза связана с окклюзией мелких сосудов нижних конечностей, обусловленной газовой эмболией.

Повреждения, вызванные электрическим током и радиацией.

Прохождение через тело *электрического тока* иногда остается без последствий, а иногда вызывает внезапную смерть. Смерть наступает вследствие прерывания регуляторных нервных импульсов и остановки сердца. Может также быть термическая травма тканей и органов, по которым прошел ток. В этом случае возможны разные варианты поражений, однако в основном они зависят от сопротивления тканей к проводимости электротока и напряженности электрического поля. Чем выше сопротивление тканей, тем больше образуется теплоты. Несмотря на то что всем тканям организма свойственна проводимость, их сопротивление изменяется обратно пропорционально содержанию воды. В частности сухая кожа обладает большим сопротивлением и плохой проводимостью, а влажная и особенно погруженная в воду — очень небольшим сопротивлением. Поэтому когда кожа сухая, может развиться лишь ее поверхностный

ожог, а если она влажная, возникают более серьезные поражения: уже упоминавшаяся внезапная смерть с фибрилляцией желудочков в условиях прерванных нервных связей, а также паралич дыхательного центра в продолговатом мозге. Эти поражения иногда даже не сопровождаются повреждениями кожи.

Термические эффекты, обусловленные электротоком, зависят от напряженности поля (силовой характеристики, равной отношению силы, действующей на электрический заряд в какой-то точке пространства, к величине заряда). Высокую напряженность поля создают, например, грозовые молнии. Если они попадают в человека и быстро «стекают» по коже в землю, то на коже остаются темно-красные древовидные ожоги, известные как «знаки молнии». Иногда сильный электрический разряд проходит вокруг тела человека, взрывая и разрушая одежду, но наносит организму лишь небольшие повреждения. Если же разряд молнии проникает в организм, то, создав там большую теплоту и парообразование, он может разрушить внутренние органы, сломать кости или обжечь ткани вплоть до обугливания. В таких случаях в головном мозге встречаются очаговые кровоизлияния, произошедшие из-за разрывов сосудов. Иногда перед смертью бывают сильные судороги, обусловленные поражением мозга. Ток меньшей силы и напряжения может нагревать и коагулировать или даже разрушать кровеносные сосуды, приводя к кровоизлияниям, а в таких органах, как селезенка и почки, — к разрывам паренхимы или инфарктам. Чрезвычайно разнообразны проявления электрического шока (см. главу 3), которые в сущности представляют собой комбинацию изменений, возникших из-за нарушенной иннервации тканей.

Известно, насколько полезно применение *ионизирующей радиации* в медицине, например при диагностике или рентгенотерапии. Однако экспозиция излучения в относительно высоких дозах, допущенная по небрежности, случайно или по незнанию, приводит к повреждению и разрушению клеток, а также мутациям, следствиями которых является малигнизация ткани или дефекты внутриутробного развития плода. Избежать соприкосновения с радиацией на Земле нельзя. Нашу планету постоянно «заливают» космические лучи, а также радиация земных радионуклидов. В числе последних следует назвать долгоживущие радионуклиды уран-238 и торий-232, родоначальники радиоактивных семейств, каждый из которых до своего полного распада производит несколько промежуточных радиоизотопов (изотопы — ядра атомов, различающиеся по числу нейтронов, но содержащие одинаковое число протонов и занимающие одно и то же место в периодической системе элементов). Радионуклиды встречаются повсеместно, однако чаще всего в горных породах и древних геологических образованиях, выступающих на поверхность земли. Так, в гранитах и сланцах финского и петер-

бургского регионов содержится много калия-40, радия-226 и тория-232. Говоря об естественных источниках излучения, нельзя также не назвать скопления невидимого и неосязаемого тяжелого радонового газа. Все это создает *естественную фоновую радиацию*. Но, кроме нее, подавляющее большинство людей подвергаются рентгеновскому облучению с профилактической, диагностической, реже лечебной целью. Ранние проявления повреждающего действия радиации обнаруживаются лишь по достижении определенных накопительных или пороговых уровней (уровней кумулятивного радиационного эффекта). Однако позднее эффект продолжающегося облучения уже может не иметь пороговых уровней — с этим связана проблема канцерогенного влияния малых доз радиации (по R.S.Cotran, V.Kumar, T.Collins, 1998). Даже воздействие неионизирующего ультрафиолетового спектра солнечного света рассматривается как важнейшая причина базально-клеточного или плоскоклеточного рака, а также меланомы кожи у белого населения планеты.

При облучении происходит *физический перенос энергии от источника к биологической мишени, в которой осуществляется ионизация атомов*. При достаточной дозе такой энергии электроны, двигающиеся по орбитам вокруг ядер атомов, могут быть выброшены с орбит и сформировать *ионные пары*. Каждая пара состоит из выброшенного электрона и положительно заряженного оставшегося ядра. Отсюда и происходит термин «ионизирующая радиация». Известны две формы излучения: *электромагнитные волны, включающие в себя рентгеновские и гамма-лучи* (потоки нейтральных элементарных частиц, квантов электромагнитного поля, суммарно называемых фотонами), и *корпускулярное излучение, представленное потоками нейтронов и заряженных частиц* (альфа-, бета-частиц, протонов, дейтронов и мезонов; альфа-частица — это ядро атома гелия, содержащее два протона и два нейтрона, бета-частица — электроны и их античастицы позитроны; нейтроны и протоны образуют атомные ядра, дейтрон — ядерная частица, мезон — нестабильная элементарная частица).

Молекулярные изменения, происходящие при ионизации, в настоящее время рассматривают по двум видам действия — по прямому и непрямому.

Концепция *прямого действия* предполагает непосредственное ударное воздействие ионизирующей радиации на атомы-мишени. Все атомы или молекулы каждой клетки, входящие в состав структурных и ферментных белков, а также в РНК, уязвимы по отношению к этому воздействию. Однако главной мишенью является ДНК. Под влиянием радиации в ДНК происходят аберрации, обычно в виде разрывов в одной или обеих аутосомах каких-либо хромосом. Если такие разрывы не восстанавливаются до наступления очередного митоза, они могут приводить к мутациям. Последние проявляются в формировании

внутри- и межмолекулярных перекрестных связей, которые могут снижать способность ДНК к выполнению матричной функции.

Концепция *непрямого действия* подразумевает воздействие ионизирующей радиации путем радиолиза внутриклеточной воды (радиолиз — разложение и прочие изменения вещества под влиянием ионизирующего излучения). При этом формируются свободные (высокоактивные) радикалы. Вода составляет около 80 % массы тела любого живого организма. Указанные радикалы, представляющие собой атомы или соединения с неспаренными электронами, взаимодействуют с атомами и молекулами, в частности с ДНК, и приводят к биохимическим отклонениям и вредоносным последствиям.

Проявления описанных выше молекулярных изменений в клетках и тканях выражаются в следующем. При обратимом повреждении наблюдаются набухание клеток и агрегация ядерного хроматина. Если процесс прогрессирует, возникает кариопикноз, кариорексис и зона некроза. У быстро пролиферирующих клеток снижается митотическая активность, что сопровождается гибелью клеток. Иногда облученные клетки все же делятся, но не завершают деление (делятся только ядра), превращаясь в многоядерные гигантские клетки. Нарушение пролиферативного процесса приводит к ненормальному строению ядер и митотических фигур у клеток, обреченных на гибель. Более тонкие генетические повреждения, например разрывы нитей ДНК, способствуют транслокациям и делециям генетического материала, что объясняет те мутагенные, тератогенные и канцерогенные последствия ионизирующей радиации, которые становятся очевидными через несколько лет. В течение долгого времени совершается множество сменяющих друг друга делений пораженных клеток, прежде чем упомянутые последствия проявят себя клинически. Таким образом, эффект облучения имеет долгий латентный период.

Две группы факторов определяют те биологические последствия, которые вызывает ионизирующая радиация: факторы, связанные с самим излучением, и факторы, относящиеся к клеточным и тканевым мишеням, пораженным радиацией. Первая группа включает в себя тип излучения, конкретную пороговую дозу для данного организма и промежутки времени, в течение которого эта доза была получена без перерыва (поскольку при этом возможны восстановительные процессы). Различные типы радиации отличаются по своей способности к проникновению, количеству энергии на единицу излучения и типу накопления энергии в тканях. Если организм получает облучение в отдельных дозах, как это бывает при радиотерапии злокачественных опухолей (для предохранения от повреждений нормальных тканей вне опухоли), то эффект имеет в известной мере кумулятивный (совокупный) характер.

Назначаемые в медицине дозы выражаются обычно в *радах* (1 рад, или rad — внесистемная единица поглощенной дозы ионизирующего излучения, соответствующая энергии излучения 100 эрг, поглощенной веществом с массой 1 г, или энергии 0,01 Дж/кг) или в сантигрэях (сGy) (1 грэй = 100 рад, единица названа в честь физика L. Gray). В международной системе единиц (СИ, SI — Systeme Internationale) принята единица *зиверт* (Зв, sievert, Sv, Sw, равная 1 Гр и названная по имени физика G.R.Siewert); 1 Зв = 100 рад и 100 *рэм* [rem, roentgen-equivalent-man, единица, равнозначная 1 *рентгену*, 1 R (W.K.Roentgen)].

Когда в качестве источника ионизирующего излучения используют радионуклиды (под этим названием подразумевают любые радиоактивные атомы), то дозы, как правило, выражают в *беккерелях* (по имени физика А.А. Becquerel; 1 Бк соответствует одному распаду в секунду). Период полужизни радионуклида определяет промежуток времени, в течение которого распадается 50 % его нестабильных атомов.

Обозначение дозы в беккерелях не характеризует тип излучения, например гамма-лучей или бета-частиц. Кроме того, ни один из приведенных количественных символов не выражает способности данной дозы радиации вызывать желаемый, ожидаемый или предполагаемый биологический эффект. Для отражения указанной способности употребляются следующие два термина.

Линейная передача энергии (LET) различных типов радиации выражается отношением количества потерянной или переданной энергии к единице пройденного ею расстояния. Таким образом, LET указывает на вероятность излучения, оказывающего воздействие в специфичной зоне-мишени. Она зависит от объема, величины заряда и скорости перемещения частицы или пучка энергии. Например, альфа-частица, обладающая большой массой, но малой скоростью, пронесет свою энергию на протяжении довольно короткого пути и будет иметь высокий показатель LET. Наоборот, гамма-лучи, которым свойственна большая скорость перемещения и глубокое проникновение в ткани организма, формируют мало энергетических взаимодействий на своем пути и имеют низкий показатель LET.

Относительная биологическая эффективность (RBE) ионизирующего излучения — понятие, используемое для сравнительной оценки одного и того же биологического эффекта, вызванного разными типами радиации.

Среди всевозможных характеристик какого-либо типа излучения суммарное количество является важнейшим фактором в определении возможных последствий. Последним фактором, относящимся к радиации как таковой (есть еще факторы, относящиеся к организму), является время, в течение которого организм получил конкретную дозу. Восстановление повреждений, например аутосом или нитей ДНК, может происходить в период между получением отдельных доз, поэтому энергия излучения

становится кумулятивной лишь в том случае, когда восстановление не аннулирует ее действие.

Вторая группа факторов, относящихся к клеткам и тканям-мишеням, тоже способна влиять на эффективность радиации. Большое значение имеют радиочувствительность различных типов нормальных клеток и опухолей, развивающихся из них, способность клеток к восстановлению после лучевой травмы, фазы клеточного цикла, во время которых та или иная клетка подвергается облучению, и, наконец, степень оксигенации (кислородного обеспечения) соответствующих клеток и тканей.

Клетки и ткани, а также развивающиеся из них опухоли варьируют по степени устойчивости к лучевому повреждению и выживанию в таких условиях. Некоторые ткани радиочувствительны, другие радиоустойчивы (табл. 9.8). Обычно клетки и опухоли чувствительны к ионизирующему облучению в течение короткого срока в прямо пропорциональной зависимости от их репродуктивной (митотической) активности и в обратно пропорциональной зависимости от уровня и направления их дифференцировки.

Термины «радиочувствительная» и «радиокурабельная» (подверженная излечению с помощью облучения) по отношению к злокачественной опухоли не являются синонимами. Курабельность зависит от многих факторов: глубины расположения ново-

Т а б л и ц а 9.8. Радиочувствительность тканей

Степень чувствительности	Нормальные клетки и ткани	Опухоли
Высокая	Лимфоидная ткань, кроветворные ткани, сперматогонии, фолликулы яичников	Лимфомы, лейкозы, семиномы, дисгерминомы
Довольно высокая	Эпителий желудочно-кишечного тракта, некоторых слизистых оболочек, волосяных фолликулов, эндотелий (острые реакции); ткани легких и почек (поздние реакции)	Плоскоклеточный рак кожи, слизистых оболочек области головы и шеи, а также влагалищной порции шейки матки, аденокарцинома молочной железы, нейробластома
Умеренная	Слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, эндотелий, железистый эпителий молочных желез и поджелудочной железы, выстилка мочевого пузыря, зоны роста в хрящевой и костной тканях, нейроны и нейроглия головного мозга	Карциномы легких, пищевода, поджелудочной железы, мочевого пузыря, медуллобластома, рак яичников
Низкая	Костная и зрелая хрящевая ткани, мышечные ткани, периферические нервы	Глиомы, многие виды сарком, меланомы, почечно-клеточный рак, остеосаркомы

образования в тканях организма, возможности доставить необходимую дозу облучения до цели без повреждения нормальной тканью, наличия окружающих структур, защищающих опухоль, и объема радиационного повреждения сосудов, снабжающих новообразование. Таким образом, теоретически радиочувствительный тип опухоли может в действительности оказаться нерадиочувствительным и наоборот.

Определенное значение в распространении радиационного повреждения в популяции размножающихся клеток имеет фаза клеточного цикла. Пик чувствительности отмечается в фазе G_2 и при митозе. В фазе G_1 радиочувствительность снижена и минимальна в поздней S-фазе. Следовательно, ткани с высоким уровнем клеточной ротации (оборота), например костный мозг и выстилка тонкой кишки, отличаются большей уязвимостью к облучению, чем нейроны или мышечные волокна, не претерпевающие деления. Однако нужно подчеркнуть, что абсолютно все типы клеток, делящихся или нет, могут быть уничтожены ионизирующей радиацией, если она имеет *достаточно большую дозу*.

У здорового человека ткани, подвергшиеся повреждению при сублетальной дозе облучения, способны восстанавливаться. Так, разрывы одной нити ДНК, индуцированные радиацией, быстро восстанавливаются с использованием неповрежденной нити в качестве матрицы. Разрывы обеих нитей, вероятно, непоправимы. Когда ионизирующее облучение вызывает димеризацию или точковые мутации (см. главу 8), дефект в большинстве случаев может быть замещен. Однако в быстро пролиферирующих популяциях такие мелкие генетические дефекты, совместимые с выживанием клеток, иногда приводят даже к большим, вполне измеримым изменениям ДНК по мере повторения митозов. Важность пострадиационного восстановления клеток достаточно полно документирована на примере небольшой группы аутосомно-рецессивных наследственных болезней, для которых характерны аномалии метаболизма ДНК (см. главу 8). Полагают, что при этих болезнях поражается тумор-супрессорный ген — регулятор репликации клеток, что делает клетки подверженными нерегулируемому росту и канцерогенезу.

Степень оксигенации тканей тоже влияет на выраженность радиационного повреждения. При излучении с низкой LET оксигенация в большей мере способствует расширению повреждения, чем при радиации с высокой LET. Отмечено, что слабовазкуляризованные зоны опухолей с низким напряжением кислорода в них хуже поддаются радиотерапии. Полагают, что «кислородный эффект» как бы фиксирует лучевые поражения в тканях, где при отсутствии или слабой оксигенации было бы возможным восстановлением.

Морфологические изменения в клетках и тканях при острой лучевой травме. Острыми

считаются те изменения, которые появляются в течение 60 дней. Все клетки организма подвержены лучевому повреждению при соответствующей дозе радиации. Однако даже в мономорфной популяции объем повреждения каждой клетки варьирует. Сначала коснемся последствий облучения, общих для разных клеток, затем рассмотрим изменения в тех тканях и органах, которые чаще других служат мишенями при лучевой травме.

1. *Общие проявления радиационного повреждения.* Несмотря на то что эти проявления могут обнаруживаться и в цитоплазме клеток, главным компартментом, на который направлено воздействие, является ядро. При достаточной дозе облучения ядро клетки набухает, а ядерный хроматин агрегируется. При высоких дозах отмечаются каріопикноз и каріорексис. Наряду с анеуплоидией и полиплоидией отмечаются атипичные фигуры митоза и причудливые контуры ядер. Цитоплазма набухает, митохондрии деформируются и постепенно исчезает эндоплазматическая сеть. В плазмолемме наблюдаются очаговые дефекты и разрывы. Происходит и гибель клеток. В общей картине лучевого повреждения морфологических особенностей нет. Сходные явления можно обнаружить, например, при воздействии химиотерапевтическими препаратами.

2. *Изменения в отдельных тканях и органах.* Степень поражения *кровеносных сосудов* строго зависит от дозы облучения. Несмотря на то что эндотелий не обладает высокой радиочувствительностью, при достаточной дозе при противоопухолевой терапии в нем появляются признаки лучевого повреждения. Сразу после облучения сосуды кожи расширены, развивается ограниченная гиперемия. Позднее или же после применения более высоких доз возникают набухание, вакуолизация и даже разрушение эндотелиальных клеток. В частности это происходит в микроциркуляторном русле и сопровождается вторичным тромбозом и кровоизлияниями. На поздних стадиях развиваются гиперплазия клеток внутренней оболочки сосудов, гиалиноз ее коллагеновой части и утолщение срединной оболочки. В артериолах и мелких артериях такие изменения сопровождаются резким сужением и даже облитерацией просвета сосуда.

Основной мишенью при наружном облучении становится *кожа*. Факторами, определяющими характер последствий, являются доза и тип радиации, а также площадь облучения — при небольшой площади кожа более устойчива к некрозу. Спектр изменений варьирует от слабой пострadiационной эритемы, сохраняющейся 2—3 дня и сопровождающейся отеком в течение 2—3 нед, до формирования эпидермальных пузырей и десквамации в течение 4—6 нед, а также возникновения хронического радиодермита, продолжающегося от нескольких месяцев до нескольких лет и, наконец, рака кожи. Радиодермит проявляется в различных формах; нарастающая пятнистая пигментация или депигментация, гиперкератоз (повышенное ороговение), эпиля-

ция (утрата волос), атрофия кожи, фиброз дермы и подкожных тканей и в некоторых случаях телеангиэктазия (локальное чрезмерное расширение капилляров и мелких сосудов) и изъязвление. В клетках эпидермиса встречаются любые из описанных выше общих цитологических изменений, в то время как в дерме развиваются изменения в сосудах с гиалиновой коллагенизацией соединительной ткани и базофильной дегенерацией эластических волокон. Признаки атрофии, депигментации и телеангиэктазии нередко сохраняются в течение десятилетий. Появление хронических язв — плохой прогностический признак. Как показывает опыт рентгенологов с большим стажем работы, такие язвы часто предшествуют раку.

Весьма чувствительны к радиации *кровенворные ткани и лимфоидная система*. При высоких дозах облучения и продолжительных экспозициях уже в течение нескольких часов может развиться тяжелая лимфопения одновременно со сморщиванием лимфатических узлов и селезенки. При сублетальных дозах происходит быстрая регенерация из жизнеспособных клеток-предшественников, приводящая к восстановлению лимфоцитарной части крови в течение нескольких недель, иногда месяцев. К концу 1-й недели после облучения начинает снижаться и количество циркулирующих гранулоцитов (всех зернистых лейкоцитов), которые в течение 2-й недели могут исчезнуть из крови. И если больной выживает, то нормальное количество нейтрофильных лейкоцитов у него восстановится в течение 2—3 мес. Поражаются и тромбоциты. Самое низкое их количество с последующим увеличением его до нормы отмечается чуть позже тех периодов, когда это происходит с лейкоцитами. Эритроциты сами по себе радиоустойчивы, но их предшественники могут быть разрушены большими дозами радиации, что часто завершается тяжелой анемией. Степень истощения крови и костного мозга функциональными элементами зависит от величины дозы. Тотальное облучение (всего организма) бывает смертельным, в то время как местное может не повлиять на количество циркулирующих форменных элементов крови. Нейтропения и тромбоцитопения сопровождаются повышением восприимчивости к инфекциям и геморрагическому диатезу в пострадиационном периоде. Но если пациент выживает, то функция костного мозга может восстановиться. Наконец, многочисленные исследования, проведенные у тех людей, которые пережили атомную бомбардировку или радиационную катастрофу, доказали лейкозогенный эффект облучения.

Чрезвычайно чувствительны к радиации *половые железы*, особенно герминативный (зародышевый) эпителий. У пораженных мужчин отмечается склероз семенных канальцев яичек, но sustentocytes (клетки Сертоли, E.Sertoli; клетки извитых семенных канальцев, выполняющие опорную и трофическую функции по отношению к сперматогенному эпителию) и интерсти-

циальные клетки могут выдержать облучение. В яичниках пострадавших женщин развивается склероз фолликулов. Следствием поражений такого рода является мужское и женское бесплодие. В то же время тело и шейка матки относительно радиостойчивы, поэтому для лечения рака эндоцервикса (выстилки канала шейки) и эндометрия применяют радионуклиды, помещаемые в полость матки.

Легкие из-за богатой васкуляризации также весьма уязвимы. Те изменения в эндотелии, которые описаны выше и возникают тотчас после облучения, обнаруживаются и в капиллярах межальвеолярных перегородок. Расширение сосудистого русла сопровождается застойными явлениями, а повышение проницаемости стенок сосудов — отеком. Развивается респираторный дистресс-синдром взрослых (см. главу 15). Позднее наступает фиброз межальвеолярных перегородок с утолщением стенок проходящих там сосудов, в которых в свою очередь сужаются просветы. Дисфункция легких может оказаться тяжелой или смертельной, так как радиационный пневмонит приводит к полной альвеолярнокапиллярной блокаде.

Желудочно-кишечный тракт отличается заметной радиочувствительностью. Пищевод и прямая кишка относительно устойчивы, но тонкая и толстая кишка очень уязвимы. Главный «удар» принимает на себя эпителий крипт, клетки которого непрерывно и интенсивно обновляются. У этих клеток и появляются признаки полиморфизма, в том числе ядерного, а также нарушения митотического цикла и признаки некроза. Позднее обнаруживаются язвы и те изменения в сосудах и соединительной ткани, о которых речь шла выше. Отдаленные последствия облучения выражаются в атрофии и фиброзе слизистой оболочки и подслизистого слоя, а также стриктурах (резких сужениях просвета). Значительно позже может развиваться рак.

Изменения в других органах кратко охарактеризованы в табл. 9.9.

Т а б л и ц а 9.9. Радиационные изменения внутренних органов

Органы, ткани	Ранние и поздние изменения	Отдаленные последствия
Сердце	Фибринозный перикардит, отек миокарда, «радиационная кардиомиопатия»	Фиброз перикарда, интерстициальный кардиосклероз
Почки	Острое поражение эпителия канальцев, склероз сосудов	Кортикальная атрофия, тубулярный склероз, гиалиноз клубочков. «хронический радиационный нефрит»
Мочевой пузырь	Острое повреждение эпителия в виде «радиационного цистита» с изъязвлением	Стойкая атрофия слизистой оболочки органа и фиброз его стенки

Органы, ткани	Ранние и поздние изменения	Отдаленные последствия
Хрящевые ткани и кости	У плодов и детей: зоны роста весьма радиочувствительны, что может выражаться в деформациях скелета; у взрослых: эти ткани в основном радиоустойчивы, хотя иногда возникают зоны асептического некроза в местах облитерации снабжающих сосудов	Развитие остеогенной саркомы
Головной мозг	У плодов развивающаяся ткань мозга радиочувствительная, зрелая нервная ткань радиоустойчивая	Очаги демислинизации, дегенерации ганглиозных клеток (вторично, после ишемии, вызванной облучением)
Молочные железы		Развитие рака

Тотальное облучение (облучение всего организма). Облучение больших поверхностей тела даже в небольшой дозе около 100 рад, особенно если оно тотальное, может вызывать *острый радиационный синдром*. Поэтому при лучевой терапии злокачественных новообразований требуется очень тщательная защита организма больных, которым проводят локальное облучение зоны опухолевого роста отдельными дозами, достигающими в сумме 4000 рад и более. Последствия тотального облучения могут быть разделены на 3 большие группы: поражения кроветворений, пищеварительной и центральной нервной систем (табл. 9.10).

Т а б л и ц а 9.10. Характеристика острого радиационного синдрома (острой лучевой болезни) при тотальном облучении

Форма поражения	Доза (рэм)	Признаки и симптомы		Прогноз
		ранние	окончательные	
Субклиническая (латентная)	< или = 200	Тошнота и небольшая рвота в течение 1 сут или меньше, количество лимфоцитов менее 1500 в 1 мкл крови	Обычно бессимптомна или с минимальными продромальными явлениями, относительная нейтропения и тромбоцитопения	Выживают 100 % пораженных (взрослых и здоровых лиц)
Легкая — поражение системы гемопоэза	200—400	Переменяющиеся тошнота и рвота в течение 2—4 дней, количество лимфоцитов менее 1000 в 1 мкл крови	Максимальное подавление кроветворения на 3-ю неделю от момента поражения	Выздоровление через 5—6 нед, полное восстановление через 4—6 мес

Форма поражения	Доза (рэм)	Признаки и симптомы		Прогноз
		ранние	окончательные	
Тяжелая — поражение системы гемопоза	400—600*	Тяжелые осложнения, связанные с системой кроветворения, незначительные повреждения желудочно-кишечного тракта	Тяжелые нейтропения и тромбоцитопения в течение 3—5 нед, могут быть признаки инфекций, кровоизлияний	При отсутствии лечения нет 100 % летальности, требуются пересадка костного мозга и другая поддерживающая терапия
Поражение желудочно-кишечного тракта	600—1000	Тяжелые продромальные явления с тошнотой, рвотой и поносом; трудное ведение больного, лимфопения — менее 500 в 1 мкл крови	После некоторого улучшения «возвращается» тяжелый понос с потерей крови и электролитов; с 10-го дня или ранее: сильная нейтропения и тромбоцитопения, в течение 1—3 нед возникают инфекции и кровоизлияния	Высокая летальность даже при заместительной терапии; ухудшение течения болезни, наступление шока и смерти на 10—14-е сутки
Поражение центральной нервной системы	> или = 1000	Тяжелые, неустраняемые тошнота и рвота; обшемозговой неврологический симптом; чувство жжения при касании кожи, спутанность сознания, лимфоциты в крови отсутствуют	После некоторого улучшения развиваются спутанность сознания и шок, обнаруживаются повреждения ткани головного мозга	Независимо от видов лечения 100 % смертность в течение 14—36 ч

*Средняя смертельная доза (DL₅₀, т.е. dosis letalis media) при тотальном облучении тела к 60-му дню составляет 400—500 рэм (1 рэм = 1 R).

Отдаленные последствия облучения выражаются в мутациях, аномалиях внутриутробного развития плодов и малигнизации тканей. Облучение в достаточных дозах приводит к мутациям в виде различных форм молекулярного повреждения ДНК. У лиц, получающих соответствующие дозы тотальной ионизирующей радиации, возникают изменения кариотипа, особенно хорошо изученные на примере лимфоцитов, обладающих значительной радиочувствительностью. Любая из таких мутаций может впоследствии служить причиной озлокачествления ткани.

Результаты изучения поздних влияний радиации на внутриутробное развитие плода противоречивы. С одной стороны, эти результаты говорят об учащении случаев мертворожденности, слабоумия, врожденных пороков, а также различных форм злокачественных опухолей (в основном лейкозов и лимфом) у лиц моложе 20 лет. С другой стороны, очень тщательные сопоставления данных обследования большой группы лиц, родители которых пережили облучение при атомных бомбардировках Хиросимы и Нагасаки, с данными по столь же большой группе людей, родившихся у необлученных жителей указанных городов, не выявили какой-либо достоверной разницы в генетической патологии у представителей обеих групп.

О канцерогенном эффекте радиации уже говорилось в главе 7. Укажем лишь, что заболеваемость острыми формами лейкоза у лиц, которые в момент атомных взрывов в Хиросиме и Нагасаки были моложе 10 или старше 50 лет, оказалась в 20 раз выше аналогичного показателя в основной популяции. Зарегистрированы все известные формы, кроме хронического лимфоцитарного лейкоза (лимфолейкоза), который по неизвестным причинам не встречался. Кроме того, у женщин, бывших в момент атомной бомбардировки в возрасте младше 10 лет, отмечена высокая заболеваемость раком молочной железы. А их сверстники обоих полов чаще, чем здоровые люди, заболели раком щитовидной железы, желудка, пищевода, мочевого тракта, слюнных желез, а также лимфомами и множественной миеломой. Лица, бывшие в момент ядерных взрывов в возрасте более 50 лет, отличались высокой заболеваемостью раком легких. Кроме того, у многих японцев, переживших атомную трагедию, развилась катаракта.

Пострадиационные опухоли и другие последствия возникают у людей, переживших и другие ядерные катастрофы локального характера, например на объектах с атомными реакторами, в лабораториях ядерной физики, а также более крупного масштаба типа Чернобыльской катастрофы. Иногда они имеют ятрогенный характер. Так, явно пострадиационные злокачественные опухоли были отмечены у больных анкилозирующим спондилитом, получавших лучевую терапию. «Вторичные опухоли» иногда обнаруживают у лиц с успешно леченной облучением, нередко в комбинации с химиотерапией первичной злокачественной опухолью. Эти и другие примеры возможной беспорочной канцерогенности ионизирующей радиации привлекли большое внимание к смежной проблеме — к воздействию малых доз излучения, испускаемого ядерными реакторами и в хранилищах радиоактивных отходов. В данной проблеме много неясного и очень тревожащего, но это не должно подрывать репутацию и снижать ценность методик лучевой диагностики и лечения, традиционно принятых в клинике.

9.5. Болезни, связанные с питанием

Нарушенное, в частности недостаточное, питание человека составляет один из важнейших разделов патологии, которую вызывают факторы окружающей среды. Несмотря на то что существует множество форм нарушений питания, например избыточное потребление калорий и ожирение или, напротив, скудное питание, в том числе пониженное всасывание (мальабсорбция), доминирующей формой является *белковое голодание*.

Нарушения и недостаточность питания встречаются не только в странах так называемого третьего мира, но и в развитых, даже богатых государствах.

Основные причины вторичных нарушений питания

Сниженное потребление

Плохие зубы
Дисфагия (нарушение глотания)
Системные поражения, вызывающие анорексию (отсутствие аппетита)
Привычки к «причудливой» пище или ограничениям в еде
Нервно-психическая анорексия

Мальабсорбция (синдром пониженного всасывания)
Поражение желчных путей и поджелудочной железы
Мальабсорбционные синдромы, связанные с тонкой кишкой
Нарушение всасывания витамина В₁₂ (пернициозная анемия)

Повышенные потребности организма

Быстрый рост в периоде новорожденности, детстве или при половом созревании
Беременность, особенно повторная
Телесные повреждения (травмы) средней тяжести и тяжелые
Ожоги, значительные по площади и глубине
Чрезмерные потери веществ, важных для метаболизма, например белков, при энтеро- и нефропатиях

Группа разных причин

Парентеральное, т.е. искусственное, обычно внутривенное питание, проводимое без применения каких-либо других способов питания
Нарушения всасывания и питания, вызванные наркотиками и лекарствами
Генетические нарушения, затрагивающие метаболические превращения или утилизацию питательных материалов

И при первичных, и при вторичных нарушениях питания явные морфологические изменения могут быть обнаружены сравнительно поздно, после продолжительной функциональной недостаточности. Так, первым признаком хронического недоедания может оказаться просто вялость или апатия. Дефицит железа способен снизить физические и умственные возможнос-

ти человека, его способность к усвоению, а также нарушить функции лейкоцитов задолго до появления железодефицитной анемии. Таким образом, многие варианты функциональной недостаточности требуют клинико-биохимического исследования для возможно более ранней расшифровки, так как ко времени морфологических проявлений становится ясно, что пациент испытывает нарушения питания уже давно.

Белковое голодание. Оно распространено в странах третьего мира, особенно среди новорожденных и детей. Многочисленные повторные беременности и плохое питание матерей способствуют недonoшенности и низкой массе тела новорожденных, предопределяя белковое голодание уже со дня рождения. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), более 500 млн человек в конце XX в. недоедают, а еще больше — голодают. Ежегодно около 10 млн человек, главным образом детей, погибают от голода. В основе такой трагедии глобального масштаба лежат низкие урожаи в тех регионах, где мало пахотных земель и засушливый климат, нерациональное распределение огромных масс пищевых продуктов, имеющихся в развитых странах, плохой глобальный контроль за распространением паразитарных, микробных и вирусных инфекций. Однако белковое голодание не ограничено только развивающимися странами. Легкие, а подчас и тяжелые его формы встречаются в таких индустриальных державах, как США или Англия (по R.S.Cotran, V.Kumar, T.Collins, 1998). Речь идет о живущих в крайней нищете, а также об очень юных или, напротив, старых людях, о беременных женщинах, больных наркоманией, бездомных, а также о хронически тяжелобольных.

Продолжительное белковое голодание вызывает развитие различных синдромов — от квашиоркора [или «квазиоркора», что на языке Га (Гана) означает «болезнь перемешенного ребенка»] до алиментарного маразма (алиментарной дистрофии, истощения). Квашиоркор проявляется тогда, когда грудного ребенка отнимают от груди и переводят на почти исключительно безбелковую, обычно углеводную диету, в то время как его место у материнской груди занимает другой младенец. Между этими патологическими состояниями можно обнаружить множество более распространенных и как бы промежуточных синдромов. Существенный вклад в эту проблему вносят также всеобщие контагиозные (заразные) болезни: поносы бактериального происхождения, инвазии (внедрение в организм) паразитов и глистов, особенно аскарид, власоглавов (трихоцефалов), кишечных угриц (стронгилоидов) и амев. Белковое голодание снижает иммунный ответ, давая начало порочному кругу, в котором инфекции ухудшают течение белкового голодания и наоборот. Кроме того, почти всегда имеется сопутствующий дефицит одного или более витаминов. Обратимся теперь к упомянутым выше крайним проявлениям белкового голодания — квашиоркору и алиментарному истощению, которые помогут лучше понять промежуточные состояния.

К в а ш и о р к о р характеризуется апатией, распространенными отеками, развитой жировой клетчаткой под кожей, лунообразным лицом, увеличением и ожирением печени, низким содержанием сывороточного альбумина. Отек бывает генерализованным и часто, но не постоянно имеется дерматоз с зонами депигментации или гиперпигментации в виде чешуйчатых пятен. Волосы часто истончены, легко выдергиваются с корнем и имеют бледно-красный оттенок с перемежающимися полосами депигментации и пигментации, отражающими периоды плохого и более адекватного питания. Типична умеренная или тяжелая анемия. Механизмы развития этих изменений неясны. Отек можно объяснить гипоальбуминемией и задержкой натрия. Ожирение печени раньше связывали со снижением синтеза гепатоцитарных акцепторных белков, необходимыми для формирования липопротеинов, которые способствуют «пуску в обращение» липидов из печеночных клеток. Однако недавно стали предполагать, что повреждение паренхимы печени обусловлено токсическим влиянием афлатоксинов (продуктов метаболизма грибов рода *Aspergillus*) и вторичным хроническим воздействием свободных радикалов при отсутствии в диете питательных веществ-антиоксидантов, в частности витамина Е (антиоксиданты, или антиокислители, предотвращают либо замедляют окисление молекулярным кислородом; они содержатся во всех тканях и клетках, предохраняя их от процессов самопроизвольного окисления).

А л и м е н т а р н ы й м а р а з м кратко может быть охарактеризован как «изнурение». Дети, у которых возникло это состояние, перестают расти, утрачивают подкожную жировую клетчатку, у них обнаруживают атрофию мышц. Все это придает верхним и нижним конечностям вид метловищ (палок для метлы), с которых свободно свисают складки кожи. Лица детей выглядят иссохшими и морщинистыми, создавая впечатление преждевременного старения. В отличие от больных квашиоркором эти дети проворны и голодны, они будут жадно есть, если им дать пищу. При «чистом» синдроме маразма нет ни отеков, ни увеличения печени. Однако при смешанных формах, таких как отечный маразм, имеются также признаки квашиоркора.

В основе алиментарного истощения лежит явно недостаточное потребление пищи, но весьма существенно и участие инфекций. Хорошо известно, что сильно недоедающих детей, страдающих стойким поносом, можно уберечь от развивающегося белкового голодания с помощью контроля за интеркуррентными (осложняющими) инфекциями и регидратационной терапией.

Наиболее заметным морфологическим изменением при белковом голодании является задержка в росте ребенка, более выраженная у больных алиментарным маразмом, чем у больных квашиоркором. В последнем случае обращает на себя внимание общий отек, а типичный вариант алиментарного истощения, как уже отмечалось, сопровождается утратой жировой клетчат-

ки и атрофией мышц. Однако всевозможные смешанные варианты характеризуются комбинациями признаков. Ожирение печени при квашиоркоре не имеет специфических признаков, обратимо и лишь изредка заканчивается циррозом. В тонкой кишке при квашиоркоре (реже у истощенных детей) обнаруживается атрофия слизистой оболочки с утратой ворсин и микроворсинок, а также фигур митоза в криптах. В случае глистной инвазии вторичные изменения в кишечнике весьма многочисленны и разнообразны. Костный мозг подвергается, как правило, гипоплазии как при квашиоркоре, так и при алиментарном маразме. Главная причина — подавление образования предшественников эритроцитов. Возникающая анемия обычно имеет железодефицитную форму, которая может осложниться наличием глистов в кишечнике. Адекватное питание плюс контроль за инфекциями способны быстро устранить гематологические отклонения. У детей, родившихся у матерей, которые страдали белковым голоданием, в течение первых 2 лет жизни могут обнаруживаться явления атрофии головного мозга, уменьшенное количество нейронов и ослабленная миелинизация белого вещества. Отмечают и другие изменения, например атрофию тимуса и периферических лимфатических узлов.

Еще раз подчеркнем обратимый характер патологических изменений при белковом голодании, включая даже задержку в росте. При наличии соответствующего питания и мер по предупреждению инфекций прогноз благоприятный.

Нарушения потребления витаминов. Витамины — органические пищевые микроэлементы, содержащиеся в продуктах питания. Они играют существенную роль в обменных процессах организма, являясь каталитическими кофакторами или простетическими группами (небелковыми частями молекул сложных белков, ферментов). Суточная потребность взрослого человека в пищевых микроэлементах варьирует в широких пределах (табл. 9.11).

Т а б л и ц а 9.11. Суточная потребность в пищевых макро- и микроэлементах

Элементы	Потребность		Биологическая роль
	для мужчин с массой тела ~70 кг	для женщин с массой тела ~55 кг	
Макроэлементы			
Белки	55 г	45 г	Многообразна и хорошо изучена
Жиры	Требуется минимум 5 % от общего количества калорий, лучше всего в виде полиненасыщенных жирных кислот		

Элементы	Потребность		Биологическая роль
	для мужчин с массой тела ~70 кг	для женщин с массой тела ~55 кг	
Углеводы	Для обеспечения общего количества потребляемых калорий вдобавок к тем, которые создаются жирами, требуется 31—35 ккал/кг		
Микроэлементы			
Витамин А	700 мкг	600 мкг	Участие в процессах светочувствования (сетчаткой глаз) и дифференцировки клеток
Витамин D	0—10 мкг	0—10 мкг	Контролирует обмен кальция и фосфора
Витамин Е	4 мг	3 мг	Антиоксидант
Витамин К	70 мкг	60 мкг	Участие в обеспечении непрерывности каскада коагуляции
Витамин В ₁	1000 мкг	800 мкг	Участие в синтезе АТФ, обеспечении целостности мембран клеток
Витамин В ₂	1300 мкг	1100 мкг	Кофактор окислительно-восстановительных реакций
Витамин В ₆	1400 мкг	1200 мкг	Участие в обмене аминокислот и липидов
Витамин В ₁₂	1,5 мкг	1,5 мкг	Участие в синтезе ДНК
Витамин С	40 мг	40 мг	Ослабляющий агент, участвующий в синтезе коллагена
Кальций	700 мг	700 мг	Обеспечение жесткости костей, участие в функционировании мышц и дифференцировке клеток
Хром	25 мкг	25 мкг	Регулятор обмена глюкозы
Медь	1200 мкг	1200 мкг	Участие в аэробном обмене и обмене железа
Йод	140 мкг	140 мкг	Участие в синтезе тиреоидного гормона
Железо	9 мг	15 мг	Участие в клеточном дыхании
Магний	300 мг	270 мг	Контроль роста
Фосфор	550 мг	550 мг	Участие в обмене костной ткани и миокарда
Цинк	9,5 мг	7 мг	Участие в обмене белков, ДНК и РНК

Четыре витамина — А, D, Е и К — жирорастворимые субстанции, а 9 — С и весь комплекс витаминов В растворимы в воде. Небольшие количества витаминов D и К, а также Н (биотина) и РР (никотиновой кислоты) могут синтезироваться эндогенно, но для поддержания жизнедеятельности организма нужны экзогенные источники всех витаминов. Как и в отношении других пищевых веществ, о витаминах нужно сказать, что их недостаточность (гиповитаминоз) может иметь диетическую природу или же быть вторичной при нарушениях всасывания, транспорта, накопления и обменных превращений. Первичная недостаточность витаминов почти всегда выражается в дефиците сразу нескольких и даже многих витаминов, нередко и в белковом голодании. Вторичная недостаточность, напротив, бывает специфической, например дефицит В₁₂ при пернициозной (тяжелой) фолиеводефицитной анемии. При известных обстоятельствах эти варианты тоже могут касаться сразу многих витаминов, например как при синдроме пониженного всасывания (мальабсорбции) жиров, сопровождающем поражение желчных путей и поджелудочной железы.

Жирорастворимые витамины могут сохраняться в организме и в случае их непоступления извне использоваться по мере необходимости в течение долгого времени. Количество таких сохраняемых витаминов варьирует в зависимости от их вида. Витамины, растворимые в воде, в достаточном количестве не сохраняются, поэтому даже короткий период витаминного голодания приводит к недостаточности.

Несмотря на то что дефициты витаминов гораздо шире распространены в странах третьего мира, их можно встретить и в развитых государствах, где они в большинстве случаев имеют диетическое происхождение, обусловленное социально-экономическими условиями. Важную роль в этой проблеме играют бедность, а также игнорирование (по разным причинам) соответствующей пищи. Гиповитаминозы часто развиваются у больных алкоголизмом и очень старых людей в связи с ограничениями в диете.

Главные *признаки* недостаточности витаминов следующие (см. также табл. 9.11).

Жирорастворимые витамины

А	Гемералопия (ночная, или куриная, слепота), ксерофтальмия, потеря зрения; плоскоклеточная метаплазия; восприимчивость к инфекциям
D	Рахит у детей, остеомаляция у взрослых
Е	Спиноцеребеллярная дегенерация (нарушение обмена веществ в мозжечковых путях спинного мозга)
К	Геморрагический диатез

Витамины, растворимые в воде

В ₁ (тиамин)	Болезнь бери-бери, синдромы Вернике и Корсакова
В ₂ (рибофлавин)	Арибофлавиноз: хейлоз (обменные нарушения в ткани губ с гиперемией, шелушением и трещинами в их коже), стоматит и глоссит (воспаление слизистой оболочки полости рта и воспаление языка), дерматит (воспаление кожи)
В ₃ (пантотеновая кислота)	Нарушения роста организма, дерматиты (получены только в эксперименте)
РР (никотиновая кислота)	Пеллагра [болезнь трех «Д» — дерматит, диарея (понос) и деменция (слабоумие)]
В ₆ (пиридоксин)	Хейлоз, глоссит, дерматит, периферическая нейропатия
В ₁₂ (цианокобаламин)	Комбинированное системное поражение (мегалобластная пернициозная анемия и поражение заднебоковых путей спинного мозга)
С	Цинга
Фолат (соль фолиевой кислоты)	Мегалобластная (макроцитарная) анемия
Биотин (витамин Н)	Клинически отчетливые проявления неизвестны

Жирорастворимые витамины. Гиповитаминозы этой группы и особенно гиповитаминозы А и D широко распространены среди неимущих слоев общества в тропических регионах, а также в индустриально развитых странах. Реже встречаются первичные дефициты витаминов Е и К. Что касается вторичных вариантов витаминной недостаточности, обусловленных дисфункцией желчевыводящих путей, поджелудочной железы и тонкой кишки, то по отдельности они выявляются повсюду.

1. В и т а м и н А. Хорошо изученными последствиями гиповитаминоза А являются: *ксерофтальмия* (кератинизация, т.е. ороговение, конъюнктивы, наружной оболочки глаза, состоящей из эпителия и соединительнотканной основы), *кератомалиция* (размягчение и изъязвление роговицы), *рубцевание роговицы и слепота*, а также *плоскоклеточная метаплазия переходного эпителия мочевых путей и слизиобразующего эпителия в разных органах*. К этому перечню можно добавить *снижение иммунной реактивности и высокую смертность от инфекций* (особенно у детей). Возможными последствиями недостаточности витамина А, изученными в эксперименте, считаются *снижение репродукции (размножения), замедление роста костей и повышение предрасположенности к раку кожи, легких и ряда других органов*.

После белкового голодания гиповитаминоз А является наиболее распространенным видом расстройства питания, особен-

но в Юго-Восточной Азии и некоторых регионах Китая и Африки. По статистическим данным, суммарно во всех этих регионах каждый год выявляется вновь по 5—10 млн (!) случаев ксерофтальмии, приводящей к слепоте около 250 000 больных. Практически нет статистических данных о гиповитаминозе А среди немущих лиц в развитых странах.

Активностью витамина А обладают многие соединения. Наиболее важным и самым активным является ретинол, активны и его производные — ретинал (альдегид ретинола) и ретиноевая кислота. В качестве важных диетических источников этих ретиноидов признаны такие продукты животного происхождения, как яйца, сливочное масло, мясо, цельное молоко и печень рыбы. Кроме того, в настоящее время созданы более 2000 синтетических аналогов витамина А с той же или примерно такой же биологической активностью. Общепринятая группа ретиноидов включает в себя и естественные, и искусственные формы витамина А. Но есть еще каротиноиды, биохимические предшественники витамина А, из которых наиболее важен бета-каротин, состоящий из двух связанных молекул ретинола. Каротиноидов много в листовых овощных культурах и желтых овощах: шпинате, моркови, сладком картофеле, кабачках и тыквах.

Для переваривания и всасывания ретиноидов и каротиноидов, как и других жиров, нужны соли желчных кислот, панкреатические ферменты и в какой-то мере должна быть возможность всасывания сопутствующих жиров. Накопление ретиноидов и каротиноидов осуществляется в печени, причем резервов витамина А хватает на много месяцев витаминного голодания. По мере надобности эфиры подвергаются гидролизу, а ретинол связывается со специфическим ретинолсвязывающим белком (РСБ), названным транстретином. Для транспортировки в кровь и ткани существуют мембранные рецепторы для РСБ, а также ретинолсвязывающие белки цитозоля для переноса РСБ в ядро клетки. Однако пока нет отчетливого представления о внутриклеточном назначении витамина А.

Остановимся на последствиях недостаточности витамина А и токсических проявлениях гипervитаминоза А. Выделяют 5 важнейших функций витамина А в тканях человека: обеспечение метаболизма в эпителиальных тканях, секретирующих слизь; участие в формировании важной проретиновой группы пигментов сетчатки (внутренней оболочки глазного яблока); повышение невосприимчивости к инфекциям (особенно детей); функция антиоксидантов; предполагаемое противораковое действие.

Показано, что у подопытных животных ретиноиды участвуют в росте и репликации клеток. Однако давно изучена плоскоклеточная метаплазия слизеобразующего эпителия, неизбежно развивающаяся при недостаточности витамина А. При этой не-

достаточности один эпителий повреждается больше, другой меньше. Например, в выстилке кишечника при гиповитаминозе А отмечается потеря клеток, секретирующих слизь, но нет признаков эпидермизации, другими словами, не происходит плоскоклеточной метаплазии. В то же время в эпителии роговицы, конъюнктивы, верхних отделов респираторного тракта, мочевыводящих путей, протоков слюнных желез и поджелудочной железы обнаруживают зоны выраженной эпидермизации. Последствия этого чрезвычайно серьезны, особенно для функции глаз. Поэтому офтальмологические осложнения мы рассмотрим ниже, а здесь перечислим изменения в остальных органах. Утрата мукоцилиарной функции респираторного эпителия (секреции слизи и движения ресничек на апикальных частях плазмолеммы), имеющей в бронхах «эскалаторное» (в том числе противомикробное) значение, приводит к бронхитам и пневмониям. Эпидермизация переходного эпителия мочевых путей способствует развитию в них асептического и микробного воспаления, а также образованию камней. Слушивание эпителиальных клеток в зоне метаплазии выстилки протоков слюнных желез и поджелудочной железы приводит к обструкции протоков и вторичным инфекциям. Плоскоклеточная метаплазия в сальных и потовых железах кожи может вызвать фолликулярный гиперкератоз (утолщение рогового слоя в области воронок волосяных фолликулов) и предрасполагать к угрям (воспалению сальных желез и волосяных фолликулов кожи, или акне).

Витамин А влияет на остроту зрения (в частности, сумеречного) при сниженной яркости фона. Зрительный пигмент сетчатки имеет 4 вида: родопсин, содержащийся в *палочках* (светорецепторных клетках сетчатки) и являющийся главным образом светочувствительным пигментом, важным для зрения при пониженной освещенности, а также 3 разновидности йодопсина в *колбочках* (тоже светорецепторных клетках), каждая из которых обеспечивает восприятие своей части цветового спектра при разной освещенности. Для формирования родопсина ретинол плазмы крови окисляется в алло-транс-ретинал(ь), затем подвергается изомеризации в 11-цис-ретинал(ь) (изомеры — одинаковые по составу и молекулярной массе вещества, различающиеся по строению и свойствам), который, взаимодействуя с белком опсином, образует родопсин. Когда в сетчатку, адаптированную к темноте, «вторгается» свет, родопсин претерпевает ряд пространственных изменений, превращаясь в конце концов в алло-транс-ретинал(ь) и опсин. В ходе этого процесса изменяются мембранные потенциалы и формируется сигнал, передаваемый по нервным путям в головной мозг. Во время адаптации к темноте часть алло-транс-ретинала снова превращается в 11-цис-ретинал(ь), но большая часть редуцируется в ретинол и исчезает в сетчатке, вызывая потребность в продолжении снабжения ретиналом. Отсюда — ухудшение зрения при слабой ос-

вещности (никталопия, гемералопия, ночная, или куриная, слепота) — ранний признак недостаточности витамина А.

Кроме изменений зрения, гиповитаминоз А может привести к полной слепоте. Метаплазия, в данном случае кератинизация, т.е. замещение нормального влажного роговичного и конъюнктивального эпителия на несекретирующую плоскоклеточную, да еще и ороговевающую выстилку ведет к ксерофтальмии (офтальмоксерозу) — сухой поверхности глазного яблока. При этой патологии появляются небольшие серовато-белые бляшки из накопившихся кератиноцитов, называемые пятнами Бито (P. Bitot). При более тяжелых формах гиповитаминоза А сухие поверхности конъюнктивы и роговицы склонны к изъязвлению и инфицированию с размягчением роговицы (кератомалацией). В дальнейшем отмечается рубцевание или вытеснение хрусталика, что заканчивается необратимой слепотой. Дефицит витамина А является основной причиной слепоты.

Еще одно последствие этого дефицита — снижение иммунитета у детей и их подверженность различным инфекциям. Имеются сведения о том, что в Индонезии смертность от детских инфекций (например, кори) у детей, имевших слабовыраженную ксерофтальмию, превышает в 4 раза аналогичный показатель у здоровых детей. После массового лечения витамином А смертность снизилась на 50 %. Однако при попытках лабораторного документирования подавленных иммунных функций при гиповитаминозе А не удалось выявить какого-либо снижения гуморального или клеточного иммунитета.

Исследуется и значение недостаточности витамина А в появлении предраковых состояний. Следует упомянуть об успешном применении производных этого витамина для лечения разных поражений кожи, сопровождающихся гиперплазией эпидермиса и гиперкератозом: угрей, лучевого кератоза (чаще после ультрафиолетового облучения), псориаза (чесотки, чешуйчатого лишая). Однако эти производные могли вызывать промиелоцитарный лейкоз, способствуя скоротечному «созреванию» миелоидных форм лейкемии (см. главу 12).

Долговременное употребление витамина А в больших дозах при лечении описанных выше заболеваний или при использовании жителями Севера в пище печени (содержит много свободного витамина А) белого медведя, тюленя, моржа сопровождается головными болями, раздражительностью, сонливостью, тошнотой и рвотой, поносом, выпадением волос и иммунологическими нарушениями. При хронической интоксикации появляются признаки увеличения лимфатических узлов и болезненных гиперостозов (патологических разрастаний обычной костной ткани в скелете). У новорожденных отмечают преждевременное закрытие родничков. Долговременный прием синтетических ретиноидов беременной приводит к высокой частоте врожденных пороков, формируемых еще у эмбрионов.

Избыточные дозы кератиноидов не вызывают интоксикации. Однако у кроликов и людей, ненормально много потребляющих морковь, гиперкаротинемия может вызвать желтизну кожи (но не склер, как при гипербилирубинемии).

2. В и т а м и н D. Хорошо изученными состояниями при гиповитаминозе D являются *рахит* у детей, *остеомаляция* (размягчение костей при недостатке кальция) у взрослых и *гипокальциемическая тетания* (приступы незначительных судорог). Функция витамина D или, правильнее, его метаболитов выражается в поддержании в плазме крови соответствующего уровня кальция и фосфата для нормальной минерализации костей. При недостаточности функции витамина D у взрослых уменьшается или блокируется минерализация остеоида — молодой костной ткани, которая находится на этапе формирования, предшествующем минерализации межклеточного вещества кости. Поэтому она и лежит в основе перестройки кости, вызывая остеомаляцию. Однако у растущих детей гиповитаминоз D сопровождается не только недостаточной минерализацией остеоида, но и неадекватной предварительной минерализацией эпифизарных хрящей, что и вызывает рахит. Недостаточное потребление витамина D может быть обусловлено не только диетическими, но и другими причинами.

Для человека существует два источника получения витамина D: а) эндогенный синтез в коже из предшественника 7-дегидрохолестерина, который под действием ультрафиолетовых лучей превращается в витамин D₃; б) экзогенный пищевой источник — натуральные молочные продукты, сливочное масло, желток яиц, дрожжи, растительные масла, рыбий жир. В продуктах питания содержатся две формы витамина — D₂ и D₃, которые функционально идентичны.

Прежде чем витамин D сможет обеспечить поддержание соответствующего уровня кальция и фосфата в плазме крови, он должен претерпеть обменное превращение в активный метаболит. Кальциферол эндо- и экзогенного происхождения, а также его метаболиты транспортируются в кровь и связываются главным образом с альфа-глобулин-витамин D-связывающим белком. Это соединение направляется в печень, где с помощью оксидазы P-450 и гидролазы D-25 конвертируется в комплекс 25-ОН-D, который в физиологических количествах инертен. Этот комплекс, соединенный с альфа-глобулин-витамин D-связывающим белком, транспортируется в почки, в которых с помощью митохондриальной гидроксилазы канальцевого эпителия превращается в активный метаболит кальцитриол [1,25-дигидроксиолекальциферол, 1,25-дигидроксивитамин D, сокращенно 1,25-(ОН)₂D].

Активный метаболит непосредственно действует на органы, играющие важную роль в гомеостазе кальция, — кишечник, кости и почки. На молекулярном уровне он взаимодействует

со специфическими рецепторными белками в клетках и образует с ними комплекс (по R.S.Cotran, V.Kumar, T.Collins, 1998). Последнему свойствен механизм поглощения ядром клетки, аналогичный таковому у стероидных гормонов. В кишечном эпителии метаболит $1,25-(\text{OH})_2\text{D}$ через геномные и негеномные механизмы стимулирует повышение активности РНК с увеличением синтеза кальцийсвязывающего белка (CaBR). Кроме того, метаболит непосредственно способствует повышению проницаемости щеточной каймы энтероцитов для кальция, а CaBR облегчает перенос кальция через клетку в кровь. Полностью роль указанного метаболита и белка CaBR в нормальной минерализации костей и мобилизации кальция для поддержания его уровня в плазме не изучена. Известно, что в почках кальцитриол вместе с паратгормоном может участвовать в канальцевой реабсорбции кальция, но и эта роль тоже понята не до конца.

Рахит и остеомаляция широко распространены во всем мире, хотя в развитых странах они являются все же редким последствием каких-либо отклонений в диете. Правда, всевозможные нарушения всасывания витамина D (при обструкции желчных путей, недостаточности поджелудочной железы, энтеритах, мальабсорбции тонкой кишки), изменения его метаболизма [при диффузных поражениях печени, хронической почечной недостаточности, обоих типах рахита — аутосомно-рецессивном (тип I) и с повреждением рецепторов к витамину D (тип II)], нарушения гомеостаза кальция и фосфора никак не связаны с отклонениями в диете.

Морфологические изменения при рахите и остеомаляции проявляются прежде всего в большом количестве неминерализованного матрикса остеоида. Для рахита характерно также неадекватное обызвествление эпифизарных хрящей, нарушающее эндохондральный рост кости. Этапы развития и обновления костной ткани освещены в главе 24, здесь мы обратимся к последовательности изменений, возникающих при рахите. Вследствие неполного созревания и разъединения хрящевых клеток происходит избыточное накопление ненормально минерализованного эпифизарного хряща. Деформирующие и разнообразные по форме массы хряща существуют долгое время и во многих местах вдаются в полости, занимаемые костным мозгом. В дальнейшем на неадекватно минерализованные массы хряща откладывается матрикс остеоида, в котором повышаются количество и активность остеобластов и остеокластов. Затем нарушается планомерное замещение хряща остеоидным матриксом с увеличением и латеральным распространением зон костно-суставных сочленений. Потом активно формируются капилляры и возникает фиброз костного мозга. Наконец появляются деформации скелета из-за утраты структурной жесткости развивающейся костной ткани.

При рахите макроскопические изменения скелета зависят от общей тяжести патологического процесса, его продолжительности, возраста больного ребенка и нагрузок, которым подвергаются пораженные кости. В период, когда ребенок еще не ходит, наибольшие нагрузки испытывают череп и грудная клетка. Размягченные затылочные кости могут уплощаться, а теменные при нажатии сверху могут несколько прогнуться внутрь. Такое явление отражает *краниотабес*, размягчение костей черепа. Избыток остеоида обуславливает развитую выпуклость лобных костей и прямоугольную форму черепа. Чрезмерное развитие хряща и остеоида в зонах реберно-хрящевых сочленений грудной клетки вызывает образование *рахитических четок*, утолщений реберных хрящей. Ослабленные части ребер, прилегающие к их суставным зонам, подвергаются натяжению со стороны дыхательной мускулатуры и прогибаются внутрь, способствуя килевидному выпячиванию грудины вперед, создающему так называемую *голубиную (или куриную) грудь*. Втягивание краями диафрагмы узких зон грудной клетки внутрь приводит к образованию снаружи на ее поверхности гаррисоновой борозды (E. Harrison) — поперечного углубления, соответствующего линии прикрепления диафрагмы. Встречаются также патологический поясничный лордоз (чрезмерное смещение тел позвонков кпереди) и искривление ног.

У взрослых людей остеомаляция часто едва уловима и характеризуется утратой массы скелета или истончением отдельных костей. Ее не просто отличить от сходных изменений при других заболеваниях, которые не сопровождаются дефицитом минерализации.

В и т а м и н Е состоит из 8 тесно связанных жирорастворимых частей, из которых наиболее активен альфа-токоферол. Всем 8 частям присущи выраженные антиоксидантные свойства, что дает возможность нейтрализовать свободные радикалы, производные многих клеточных окислительно-восстановительных реакций. Витамин Е сводит к минимуму перекисное окисление липидов плазмолемм, вызванное свободными радикалами. Его защитная роль особенно важна для нервной системы и предохранения эритроцитов от лизиса. Полагают, что этот витамин обладает также защитными функциями, направленными против повреждающего действия вдыхаемых оксидантов на легочную ткань.

Витамин Е содержится во многих продуктах (яйцах, мясе, рыбе, овощах, хлебных продуктах, орехах), поэтому диетические факторы редко обуславливают дефицит этого витамина. В развитых странах основной причиной такого дефицита является мальабсорбция жировых компонентов пищи. К тяжелой недостаточности витамина Е приводит редкая аутосомно-рецессивная болезнь абеталипопротеинемия, поскольку отсутствие этого липопротеина заметно уменьшает транспорт витамина Е в плазму

ме крови. Дефицит витамина Е вызывает периферическую нейропатию, частично обусловленную дегенерацией (нарушением метаболизма) мозжечковых путей спинного мозга с вторичным некрозом в задних корешковых ганглиях. Отмечается и поражение сетчатки со снижением остроты зрения и слабостью мышц глазного яблока.

4. В и т а м и н К в норме необходим для синтеза в печени 4 факторов свертывания крови: протромбина (фактора II), факторов VII, IX и X. Диетические потребности в этом витамине у взрослого человека очень невелики по двум причинам. Во-первых, он усиленно синтезируется кишечной микробной аутофлорой и этот бактериальный источник обеспечивает почти полностью суточную потребность организма. Во-вторых, витамин К хорошо восстанавливается в обменных процессах. Поэтому его недостаточность встречается редко и в основном у новорожденных либо у тех взрослых, кто долгое время получал огромные дозы антибиотиков широкого спектра действия, подавивших кишечную аутофлору. Дефицит витамина К бывает и у больных с тяжелой и давно существующей мальабсорбцией жировых компонентов пищи или же у тех людей, которые получают антикоагулянты, блокирующие метаболическое восстановление витамина. Клинико-патологические признаки недостаточности витамина К выражаются в различных кровоизлияниях, обусловленных, в частности, гипопротромбинемией: гематурии, мелене, гематемезисе (кровоавой рвоте), внутричерепных гематомах.

В и т а м и н ы, р а с т в о р и м ы е в в о д е. Эта группа включает в себя комплекс витаминов группы В — тиамин (В₁), рибофлавин (В₂), никотиновую кислоту, витамины В₆ и В₁₂, а также витамин С (аскорбиновую кислоту). Все они в разных соотношениях содержатся в пищевых продуктах и легко всасываются, главным образом в тонкой кишке. Недостаточность того или иного из названных витаминов имеет гораздо меньшее значение в медицинской практике по сравнению, например, с дефицитом витамина А. Поэтому мы сосредоточим внимание лишь на тиамине и витамине С, сведения о других витаминах приведены выше.

1. Т и а м и н (в и т а м и н В₁) обладает 3 важными функциями в организме: является кофактором в реакциях окислительного декарбоксилирования, нужных для синтеза АТФ; служит важным кофактором для пентозофосфатного цикла; играет существенную роль в сохранении целостности клеточных мембран. Третья функция имеет особенно большое значение в нейронах, поскольку она лежит в основе нервной проводимости, в частности через периферические нервные стволы. Из-за чрезвычайно широкого распространения тиамин в пищевых продуктах его недостаточность диетической природы встречается редко и при крайне неполноценном питании. Наиболее часто

это наблюдается в тех регионах Юго-Восточной Азии, где доминирующей пищей является очищенный рис. Последний не содержит витамина В₁, теряемого при обработке. В индустриальных странах дефицит тиамин развивается у больных алкоголизмом, при продолжительном парентеральном питании, у лиц с тяжелыми формами мальабсорбции, диареи или у детей при недостаточном питании. Более того, при некоторых болезнях, сопровождающихся нарастающим катаболизмом, значительно увеличивается потребность в витамине В₁ и сначала латентный дефицит тиамин может проявиться в симптомах соответствующей болезни.

Основные *клинические проявления* недостаточности витамина В₁ делят на 3 группы: а) полинейропатия, или сухой тип болезни бери-бери [beriberi; по сингалезски (Цейлон) «крайняя слабость»]; б) нарушение сердечной деятельности, или влажный тип бери-бери; в) нарушение функции головного мозга, или синдром Вернике—Корсакова (K. Wernicke, С. С. Корсаков). Патология, «собранный» в этих группах, может быть выражена по отдельности или в комбинациях, причем последние развиваются обычно в порядке, соответствующем приводимому нами перечислению.

Полинейропатия возникает вследствие повреждения миелина и затрагивает двигательные и чувствительные нервные волокна, а также рефлекторные пути спинного мозга (см. главу 26). Чаще всего поражаются малоберцовые и другие нервы нижних конечностей и стоп. Отмечаются симметрично отвислые (свисающие) стопы, изменение кожной чувствительности и слабость ножных мышц. Изредка встречается распространение процесса в проксимальном направлении с вовлечением нервов туловища, верхних конечностей и даже задних рогов спинного мозга.

При *влажном типе бери-бери* возникает генерализованный отек из-за венозного застоя в системе большого круга кровообращения (см. главу 3). Расширяется периферическая часть сосудистого русла, начинают усиленно функционировать артериовенозные анастомозы, приводя к выраженной недостаточности минутного объема (выброса) сердца (объема крови, выбрасываемого желудочками за 1 мин). Развиваются дилатация обоих желудочков, затем терминальная дряблость миокарда. Реже острый дефицит тиамин сопровождается низким сердечным выбросом с уменьшением артериального давления, лактатацидозом и высокой смертностью.

Синдром Вернике—Корсакова обнаруживают, как правило, у больных хроническим алкоголизмом. Он состоит из двух связанных между собой и сосуществующих компонентов: энцефалопатии Вернике и корсаковского психоза. Первый компонент характеризуется атаксией (расстройством координации движений), нистагмом (непроизвольными ритмическими движениями глазных яблок), офтальмоплегией (параличом мышц глаза) и

прогрессирующей деменцией (слабоумием). Второму компоненту присуще тяжелое нарушение психики с ретроградной амнезией (утратой памяти на события, предшествовавшие расстройству), неспособностью к усвоению новой информации и с конфабуляциями (рассказами о вымышленных событиях). Из морфологических изменений в головном мозгу наиболее выражены его атрофия и кровоизлияния в сосцевидные тела основания мозга.

По статистическим данным, около 20 % больных с тяжелой недостаточностью тиамин погибают от нарушений сердечной деятельности. Пока нет убедительных объяснений селективного воздействия дефицита тиамин на нервную ткань и сердечно-сосудистую систему.

В и т а м и н С (аскорбиновая кислота) содержится во всех тканях организма и играет там важную роль сильного антиоксиданта, снижающего интенсивность многих реакций гидроксилирования. Лучшим примером является участие витамина С в гидроксилировании пролина и остатков лизина при образовании проколлагена, процессе, весьма существенном для формирования перекрестных связей и стабилизации третичной спиральной структуры зрелых коллагеновых волокон соединительной ткани (см. главу 2). При дефиците витамина С выработка ненормального по строению коллагена, теряющего прочность на разрыв, лежит в основе многих клинико-патологических изменений. Аскорбиновая кислота также играет важную роль в синтезе норадреналина, расщеплении холестерина и всасывании железа, «поддерживая» последнее в двухвалентном состоянии.

Дефицит витамина С, приводящий к *цинге* (*скорбуту*), давно уже не является проблемой прежнего масштаба. В настоящее время в группу риска по недостаточности аскорбиновой кислоты входят больные хроническим алкоголизмом и психическими заболеваниями, а также люди, в рационе которых преобладает консервированная пища или по каким-либо другим причинам получающие плохое питание. У детей изменения те же, что и у взрослых, но более выраженные, так как растущий организм особенно нуждается в хорошем качестве коллагена. Обращают на себя внимание поражения костей большого ребенка, обусловленные недостаточным остеосинтезом. Тяжело повреждается и перихондроостальное (в глубоких слоях надкостницы), и эндохондральное окостенение. Небольшие количества нормально формирующегося остеоида минерализуются, однако в итоге страдает качество костной ткани, получаются кости плохого качества, и кости ребенка могут легко ломаться и деформироваться. Из-за порочного окостенения в реберно-хрящевых сочленениях может быть вдавненная грудина. Подвывихи в указанных сочленениях создают картину *скорбутных*, или *цинготных*, четок (не путать с рахитическими четками). Недостаточное формиро-

вание дентина и даже его отсутствие как следствие нарушенного синтеза коллагена у детей и взрослых сопровождается *расшатыванием и выпадением зубов*.

Другим важным осложнением при цинге являются *кровоизлияния*. Они обусловлены хрупкостью стенок сосудов, в частности капилляров и венул. Это приводит к кожной пурпуре (множественным мелким кровоизлияниям), экхимозам (обширным кровоизлияниям в кожу и слизистые оболочки), а также геморрагиям в суставах, поднадкостничных зонах и слизистой оболочке десен. Довольно редкие внутрочерепные кровоизлияния могут оказаться смертельными. К другим проявлениям цинги относятся нарушение заживления ран, вторичная железодефицитная анемия, характерные пробки в волосяных фолликулах, сопровождающиеся перифолликулярными кровоизлияниями.

И дети, и взрослые хорошо поддаются лечению витамином С. Все нарушения исчезают, кроме сформированных структурных изменений скелета.

Долгое время полагали, что повышенные дозы аскорбиновой кислоты, более 1 г/сут, по сравнению со среднесуточной потребностью в 100 мг или более повышают устойчивость к простудным заболеваниям, облегчают их проявления и даже эффективны в лечении злокачественных новообразований. В многочисленных исследованиях такая роль витамина С в лечении рака не нашла подтверждения. Однако в отношении простудных заболеваний результаты оказались противоречивы: не выявлено снижения заболеваемости у лиц, принимавших повышенные дозы аскорбиновой кислоты, но обнаружено влияние на продолжительность и тяжесть симптоматики. Такой эффект исследователи связывают со слабым антигистаминным действием витамина С.

Доказано, что ежедневный прием нескольких граммов аскорбиновой кислоты вызывает гиперурикемию (повышение содержания мочевой кислоты в крови), увеличение абсорбции железа, не связанной с гемом.

Излишки и несоответствия питания. Пищевые консерванты. До сих пор шла речь о недостаточности для организма тех или иных компонентов питания. Однако чрезвычайно распространены и другие варианты нарушений питания, приводящие, например, к ожирению и системным поражениям типа инсулиннезависимого диабета (диабета взрослых, часто сопровождающего ожирение).

О ж и р е н и е (тучность). Если исключить редкие виды дисэнцефального (церебрального, гипоталамического) ожирения, обусловленного поражением нижнемедиального ядра гипоталамуса, а также конституциональной тучности, наследуемой по доминантному типу, и синдрома Кушинга, то основным видом следует признать *алиментарное ожирение*, обусловленное избы-

точным приемом пищи по сравнению с уровнем энергозатрат. В странах Западной Европы и США тучность представляет собой важнейшее проявление избыточного питания людей, причем часто молодых. Она выражается в значительном увеличении в организме количества так называемого обменного, лабильного или энергетического жира, т.е. резервной части нейтральных жиров.

В нормальном организме наибольшее количество этого жира, варьирующее у разных людей, содержится под кожей, в сальнике, брыжейке, за брюшиной, а также под эпикардом. Гораздо меньше лабильного жира в межмышечных прослойках и костном мозге. Повышенное количество жира, помимо визуальных данных, оценивается по соотношению массы тела и роста. Существуют общеизвестные таблицы этих соотношений в норме, учитывающие пол и возраст человека. Считают, что масса тела, превышающая верхние пределы нормы на 10 %, является избыточной, а при превышении на 20 % речь идет об ожирении.

В настоящее время хорошо известно, что выраженное ожирение вызывает ряд серьезных последствий. *Инсулиннезависимый сахарный диабет* (II тип, диабет взрослых) обусловлен снижением количества инсулиновых рецепторов на плазмолемме сильно увеличивающихся жировых клеток. В последних обнаруживаются и пострецепторные нарушения, выражающиеся в сниженной утилизации глюкозы. У более чем 80 % больных указанной формой диабета масса тела превышает норму на 20 % и больше. Пропорционально возрастанию массы тела увеличивается риск развития *артериальной гипертензии*. У больных с превышением массы тела на 20 % гипертензия обнаруживается в 3—8 раз чаще, чем у лиц, не страдающих ожирением. То же относится и к риску развития *ишемической болезни сердца*, при тучности обусловленной как гипертензией, так и *атеросклерозом*. Смертность тучных мужчин от последствий коронарного атеросклероза превышает этот показатель у тучных больных на 50 %. Сходные данные получены и для женщин. Среди прочих патологических процессов, к которым возникает предрасположенность при ожирении, следует назвать *желчнокаменную болезнь*, *пиквикский синдром* (сочетание ожирения с гиповентиляцией легких, малоподвижностью и сонливостью), *остеоартриты* (особенно коленных суставов).

Диета и системные заболевания. Характер питания современного человека играет большую роль в развитии ряда распространенных болезней, среди которых в первую очередь нужно назвать *атеросклероз*. Пища, богатая холестерином и насыщенными жирными (карбонowymi) кислотами, вызывает повышение количества холестерина в плазме крови, а пища, бедная холестерином и с низким соотношением насыщенных и полиненасыщенных жирных кислот, снижает этот уровень. Несмотря на то что ряд исследователей не разделяют

такую точку зрения, доказательство связи между уровнем потребления холестерина с пищей и предрасположенностью к атеросклерозу к концу XX в. стало неопровержимым (см. главу 11).

Взрослые американцы ежедневно потребляют в среднем 140 г жира и около 500 мг холестерина. Соотношение насыщенных и полиненасыщенных жирных кислот в этих жирах составляет 3:1. Снижение количества потребляемых насыщенных кислот до уровня полиненасыщенных приводит в течение нескольких недель к уменьшению усваиваемого холестерина до 200—300 г с одновременным падением на 10—15 % уровня холестерина в плазме крови. Растительные масла, например кукурузное и подсолнечное, а также рыбий жир содержат полиненасыщенные жирные кислоты. Некоторые жирные кислоты, содержащиеся в рыбе, имеют больше двойных связей, чем их аналоги в растительных маслах. Показано, что замена пищевых порций насыщенных жирных кислот рыбьим жиром в течение 4 нед приводит к существенному снижению уровня липидов в плазме крови, в частности триглицеридов (представляющих основную массу нейтральных жиров) и липопротеинов очень низкой плотности. Это снижение более выражено, чем то, которое отмечается при потреблении растительных масел. Исследования, проведенные в Дании в 1985 г., показали, что многолетняя диета с ежедневным приемом 30 г рыбы приводит к значительному уменьшению смертности от коронарогенных факторов по сравнению с этим показателем при обычном питании. В настоящее время жиры животного происхождения признаны как вредоносные диетические факторы для сердечно-сосудистой системы.

На здоровье человека благотворно влияет *уменьшение калорийности пищи* (калорийность — количество энергии, освобождаемое при окислении пищевых веществ; рассчитывается в калориях на единицу массы пищи). Экспериментальные данные свидетельствуют об очевидном увеличении продолжительности жизни подопытных животных, получающих питание с пониженной калорийностью, но с нормальным содержанием витаминов и других микроэлементов. Об этом же свидетельствуют многолетние сравнительные исследования, проведенные на людях в разных регионах и этнических группах.

Ограничение потребления поваренной соли вызывает хороший (гипотензивный) лечебный эффект при артериальной гипертензии. Постоянное отсутствие в пище волокнистых продуктов и продуктов грубого помола, сопровождающееся в течение долгого времени снижением объема каловых масс, может привести к развитию дивертикулов (патологических выпячиваний стенки трубчатого или полого органа) толстой кишки.

Д и е т а и р а к. В течение ряда лет эта тема остается очень популярной. Действительно, накопилось немало сведений о канцерогенном влиянии тех или иных пищевых продуктов. Час-

точно это объясняется особенностями географического распространения тех или иных злокачественных новообразований. Так, рак желудка встречается в 7 раз чаще в Японии, чем в США, но США «лидирует» по частоте рака толстой кишки. Поэтому японцев, эмигрировавших в Америку, поменяли «онкологический профиль» и даже обогнали в этой «профилактизации» коренных американцев. Впечатляют и экспериментальные результаты: снижение объема (но не качества!) питания у разных видов животных уменьшает частоту спонтанных, а также индуцированных злокачественных опухолей. Что же лежит в основе связи диеты и рака?

В настоящее время обсуждаются 3 группы вопросов: возможное содержание в пище экзогенных канцерогенов; возможный эндогенный синтез канцерогенов из составных частей, поступающих с пищей; возможное отсутствие защитных факторов против указанных канцерогенов. Некоторые *экзогенные канцерогенные вещества*, встречающиеся в окружающей среде (например, афлатоксин), могут содержаться в пищевых продуктах. Высокая частота рака печени в Африке связана с поражением зерна и орехов грибом *Aspergillus flavus*, продуцирующим афлатоксин В. При жарке и копчении мяса и рыбы образуются ароматические полициклические углеводороды. Противоречивы данные о влиянии сахара и цикламатов, якобы провоцирующих возникновение рака мочевого пузыря либо же способствующих канцерогенному действию каких-то эндогенных веществ.

Концепция об *эндогенном синтезе* канцерогенов или промоторов, получаемых из компонентов пищи, относится в основном к карциномам желудка, молочной железы и эндометрия. В отношении к раку желудка в центре внимания находятся нитрозамины и нитрозамиды. Эти вещества могут вырабатываться в организме из нитритов [солей азотистой кислоты (HNO_2)], аминов [продуктов замещения атомов водорода в аммиаке (NH_3) органическими радикалами (R)] или амидов (производных кислот, в молекулах которых ОН-группа замещена на NH_2 -группу). Перечисленные соединения могут образовываться в результате распада белков или же обнаруживаться в продуктах, к которым нитриты добавляют в качестве консервантов. Примером последнего служит обработка нитритами тех мясных изделий, которые не подвергаются нагреванию, достаточному для уничтожения спор бактерий *Clostridium botulinum*, вызывающей тяжелую пищевую токсикоинфекцию с парезами и параличами. Кроме того, нитраты в большом количестве содержатся в почве и водах. Попадая в кишечник, они легко превращаются в нитриты под действием микробной аутофлоры. Конечно, многое зависит от продолжительности воздействия и концентрации окончательных канцерогенных метаболитов, попадающих через кровяное русло на эпителий желудка. Но так или иначе приведенные сведения заставляют учитывать соответствующие факторы риска.

В отношении канцерогенеза в молочной железе женщин, находящихся в постменопаузальном периоде, современные эпидемиологические исследования свидетельствуют об отрицательной роли в этом процессе общего ожирения, а также потребления продуктов, богатых мясом и животными жирами. Связь между развитием рака молочной железы и высоким уровнем жиров в пище подтверждается некоторыми экспериментальными данными, однако ни прямых доказательств этиологической роли животных жиров, ни предположений о механизме их действия нет.

Весьма противоречивы сведения о канцерогенном влиянии на эпителий толстой кишки диеты с низким содержанием волокнистых продуктов, но обогащенной животными жирами. Одно из наиболее убедительных объяснений причин канцерогенеза в этом случае заключается в следующем. Пища с высоким содержанием животных жиров, но бедная растительными волокнами, по мнению некоторых исследователей, может оказывать двоякое воздействие. С одной стороны, при ее потреблении повышается содержание в кишечнике желчных кислот, изменяющих характер кишечной флоры и, в частности, благоприятствующих росту микроаэробных бактериоидов (бактероиды — род бактерий, объединяющий грамотрицательные анаэробные палочки, не образующие спор, а также микробы, для жизнедеятельности которых нужно незначительное количество кислорода — микроаэробы). Полагают, что либо сами желчные кислоты в избыточном количестве, либо их метаболиты, образованные под действием бактериоидов, являются канцерогенами или промоторами. С другой стороны, низкое содержание растительных волокнистых структур в пище уменьшает количество кала в толстой кишке и увеличивает время экспозиции слизистой оболочки к предполагаемым канцерогенам (в данном случае возможно прямое воздействие опухолеродных факторов из просвета кишки на эпителий, а не опосредованное через кровоток). Выдвигается также идея, что определенные виды волокнистых продуктов могут связывать канцерогены и предохранять слизистую оболочку кишки. Как считают приверженцы изложенной концепции, уменьшение объема каловых масс, кроме того, снижает возможности разжижения и рассеивания предполагаемых канцерогенов по каналу кишки.

По обсуждаемой проблеме имеются и другие гипотезы: о возможной защитной (противораковой) роли витаминов А, С и Е, о пагубном значении недостаточности или отсутствии в пище селена, о сильном канцерогенном действии некоторых сельскохозяйственных *пестицидов* и *фунгицидов*. Проблема ксенобиотиков продолжает исследоваться. Чтобы закончить обсуждение влияющих веществ, содержащихся в пище, на возникновение некоторых заболеваний, мы должны коснуться вопроса о пищевых добавках (главным образом консервантах).

Пищевые добавки. Одной из особенностей современных городов-мегаполисов является то, что их продовольственные рынки в значительной мере зависят от иногородних и зарубежных поставок готовых пищевых продуктов или сырья. При таких особенностях трудно переоценить роль санитарно-гигиенического контроля за качеством продовольствия. В настоящее время этот контроль осуществляется в отношении содержания в продуктах не только патогенных возбудителей и ксенобиотиков, но и пищевых добавок.

В домашних условиях пищевые добавки (соль, уксусная кислота и др.) применяются с давних пор. В настоящее время практически во всех отраслях пищевой промышленности используют тысячи консервантов, красителей, ароматизаторов, эмульгаторов и прочих добавочных субстанций. Подавляющее большинство из них безвредны для организма или инертны, но есть и вредные вещества. Причем пагубное действие последних проявляется в большей мере у детей, пожилых людей, беременных и кормящих женщин, а также у людей с тяжелыми заболеваниями. Глобального централизованного санитарно-гигиенического контроля за использованием добавочных субстанций пока нет. Многие из этих соединений лицензированы Объединенным комитетом по пищевым добавкам (FAO) при Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Добавки, которыми пользуются в Европе, маркированы буквой E (Eugore). Их список уступает перечню Международной системы перечислений (INS), рекомендованному ВОЗ, а список добавок, разрешенных в России, еще меньше. В табл. 9.12 приведены некоторые важнейшие пищевые добавки, *запрещенные* в России или *не имеющие разрешения* к применению.

Т а б л и ц а 9.12. Основные пищевые добавки

Технологические функции	Номера (названия) добавок, <i>запрещенных</i> к применению в пищевой промышленности России
1. Красители	E 121 (цитрусовый красный 2), E 123 (амарант)
2. Консерванты	E 240 (формальдегид)
3. «Улучшители» муки и хлеба	E 924a (бромат калия), E 924b (бромат кальция)
4. Номера добавок, не имеющих разрешения к применению в пищевой промышленности России	
5. Красители	E 103, E 107, E 125, E 127, E 128, E 140, E 153, E 154, E 155, E 160d, E 160f, E 166, E 173, E 174, E 175, E 180, E 182

Технологические функции	Номера (названия) добавок, запрещенных к применению в пищевой промышленности России
6. Консерванты (консерванты плюс антиокислители)	E 209, E 213—219, E 230—233, E 237, E 238, E 241, E 252, E 263, E 281—283, E 344, E 1105 (E-225—228)
7. Антиокислители	E 302, E 303, E 305, E 308—314, E 317, E 318, E 323, E 324, E 388—390
8. Регуляторы кислотности	E 264, E 328, E 329, E 343, E 345, E 349, E 351, E 352, E 355—357, E 359, E 365—368, E 370
9. Стабилизаторы цвета	E 375, E 579
10. Загустители и стабилизаторы	E 403, E 408, E 409, E 418, E 419, E 463, E 465
11. Эмульгаторы (а также пеногасители)	E 430—436, E 441—444, E 446, E 474, E 476—480, E 482—489, E 491—496, E 1000, E 1001 (E 1521)
12. Отвердители	E 520, E 521
13. Добавки, препятствующие слеживанию и комкованию	E 535, E 538, E 550, E 552, E 554—557, E 559, E 560
14. Усилители (а также модификаторы) вкуса и аромата	E 625, E 628, E 629, E 632—635 (E 640, E 641)
15. Глазирователи (а также подсластители)	E 906, E 908—911, E 913 (E 957, E 959)
16. «Улучшители» муки и хлеба	E 916-919, E 922-926, E 929
17. Пропелленты (инертные вещества, создающие высокое давление в баллонах)	E 942—946

Против микробов, плесневых грибов и дрожжей, портящих продукты, широко применяют сорбиновую кислоту и сорбаты (E 200—203), бензойную кислоту и бензоаты (E 210—213), сернистый газ (диоксид серы, сернистый ангидрид) и соли сернистой кислоты — сульфиты (E 220—228). Ряд этих веществ используют в качестве отбеливающих материалов для обработки потемневших корнеплодов, фруктов и овощей (картофеля, яблок и др.).

Хорошо и давно изученным консервантом, отвечающим всем требованиям безопасности, является сорбиновая кислота (E 200). Как средство предохранения от плесени в плодово-ягодных соках и других безалкогольных напитках, хлебобулочных и кондитерских изделиях, молочных продуктах, колбасах, зернистой икре и др. она находит широчайшее применение. Помимо проявления антимикробных свойств, эта кислота прекрасно сохраняет органолептические свойства продуктов, не об-

ладает токсичностью или канцерогенным действием и даже способствует стимуляции иммунитета и повышает детоксикационные возможности организма. Она используется также при обработке упаковочных материалов. Сорбиновая кислота — довольно простое соединение, по структуре близкое к ненасыщенным жирным кислотам, поэтому она прекрасно утилизируется и даже служит небольшим источником энергии. Сходные качества присущи и сорбатам (Е 201—203).

Одной из относительно безвредных добавок является бензойная кислота (Е 210). В естественных условиях она в больших количествах (до 2000 мг/кг) содержится в некоторых кислых ягодах (клюкве, бруснике), что и способствует их долгой сохранности в природе, а также в домашних условиях. Эта кислота и ее соли — самые распространенные консерванты во многих странах мира. Их метаболиты почти полностью выделяются с мочой. Правда, в организме маленьких детей бензойная кислота и бензоаты плохо инактивируются, что может оказать вредное воздействие на пищеварительные ферменты. В отличие от стран Западной Европы, в России все еще не применяется бензойнокислый (бензоат) кальций (Е 213).

Из группы сульфитов в России используют различные соли натрия (Е 221—224). В организме они превращаются в сульфаты, которые хорошо выводятся с мочой и калом. Даже большие количества сульфитов, вводимых в организм, не приносят ему вреда. Например, довольно много сернистого ангидрида попадает в пищеварительную систему вместе с вином, в некоторых сортах которого на 100 мл приходится до 40 мг консерванта. Остальные сульфиты (Е 225—228) в большей мере, чем упомянутые выше, разрушают витамины, в частности тиамин и биотин. Это следует иметь в виду при использовании каких-либо продуктов, содержащих эти сульфиты, для питания детей.

Глава 10. ВАЖНЕЙШИЕ РАЗДЕЛЫ УЧЕНИЯ О ДИАГНОЗЕ. ВРАЧЕБНАЯ КОНСТАТАЦИЯ СМЕРТИ

Этой небольшой главой мы заканчиваем общую часть патологии человека. Прежде чем перейти к следующей части, посвященной органной (системной) патологии, важно обратить внимание на требования, которые должны соблюдать клиницисты и патологоанатомы, чтобы правильно сформулировать клинический и патологоанатомический (посмертный) диагнозы. В какой последовательности надо при этом расположить профессиональные термины, обозначающие изменения, обнаруженные при жизни и после смерти больного? Какие причины приводят к расхождениям (несовпадениям) клинического и патологоанатомического диагнозов? Как, где и кем оцениваются случаи указанных расхождений? Наконец, для чего нужно соблюдать правила построения диагноза и учитывать случаи расхождений? На эти и другие вопросы мы ответим в первом разделе главы, а во втором разделе остановимся на видах и признаках смерти.

10.1. Основные положения учения о диагнозе

Подробное изложение учения о диагнозе не входит в наши задачи. Даже очень важные аспекты логики врачебного мышления (использование законов тождества, непротиворечия, исключенного третьего, достаточного основания и др.) не содержатся в программе патологической анатомии. Мы уделим внимание лишь наиболее важным вопросам построения диагноза и коснемся тех аспектов семиотики (учения о признаках болезней), которые связаны с классификацией болезней.

Диагноз — это краткое врачебное заключение о состоянии здоровья обследуемого, об имеющихся у него заболеваниях (в том числе травмах), патологических процессах, а также о причинах смерти, выраженное в терминах Международной классификации болезней. Такое определение приложимо к понятиям «клинический», «патологоанатомический», «патогистологический», «цитологический», «цитогенетический» диагноз и др. Правильно построенный диагностический процесс не только обеспечивает адекватное и эффективное лечение, но служит также статистическому и научному анализу распространенности, этиологических факторов, патогенеза, патоморфоза заболеваний и, конечно, делу обучения и повышения квалификации медицинских работни-

ков. Какие же условия следует выполнять клиницистам и патологоанатомам для того, чтобы их совместная «диагностическая деятельность» не привела бы к ошибкам, связанным с техническими (методическими) причинами?

Большую часть профессиональной работы современного патологоанатома занимают микроскопические исследования операционного и биопсийного материала. Для их успешного проведения клиницистам и патологоанатомам необходимо контролировать *своевременность и правильность* гистологической или иной (в зависимости от методических целей) *фиксации* удаленного материала. Гистологическая фиксация обычно осуществляется в клинических отделениях, часто в предоперационных помещениях. И это правильно, ибо, если промедлить, аутолиз быстро вызовет изменения, препятствующие и даже исключающие адекватное исследование. Чаще всего фиксацию проводят для гистологических целей *формалином*, а для изучения ультраструктуры *глутаральдегидом* (см. главу I). Цитологический материал, как правило, фиксируют на предметных стеклах. Другим объектом диагностического изучения, правда уже посмертного, являются трупы лиц, умерших от болезней. Для полноценного исследования нужно по возможности избегать последствий аутолиза, прогрессирующего тем быстрее, чем выше температура воздуха. Таким образом, *первым условием получения достоверных диагностических сведений является соответствие материала требованиям, которые выдвигаются при обычной морфологической, а также иммуногистохимической, ультраструктурной и прочей диагностике* (глава I).

Следующее условие при микроскопическом исследовании — получение от клинициста всей необходимой клиничко-лабораторной информации о больном и его болезни, включая данные о локализации процесса и о том, откуда взят материал для исследования. *При аутопсийных (секционных) исследованиях* необходимо твердо придерживаться положения, при котором вместе с трупом больного должна поступить история болезни. Патологоанатому нельзя начинать вскрытие трупа без детального ознакомления с историей болезни. Аутопсию производят в соответствии с определенными техническими правилами, отраженными в специальных руководствах. Нарушение этих правил может привести к ошибкам в посмертной диагностике.

Третье условие — правильная обработка материала, поступившего для диагностического изучения. Принимать материал и всю сопроводжающую медицинскую документацию обязан только врач-патологоанатом, а не лаборант или санитар. Прежде всего важно проверить соответствие материала тем бланкам направления, которые к нему приложены. Приемка касается в основном объектов для прижизненной диагностики, так как трупы больных направляются из клинических отделений нередко сразу в холодильные камеры прозекторских. Это делается для

предотвращения аутолиза. Параллельно врачу-патологоанатому передают историю болезни умершего.

Вырезку кусочков для гистологического и иного прижизненного или посмертного исследования, а также изготовление препаратов-отпечатков, смывов и т.д. осуществляют тоже только врачи-патологоанатомы. Если надо исследовать операционный материал, то накануне, обычно за сутки до вырезки, его рассекают на пластины и заливают свежим раствором фиксатора (см. главу 1). После этого фиксация еще продолжается, нередко в термостате. Затем, делая вырезку, врач диктует помощнику или на диктофон макроскопическое описание операционного материала. Часто оно очень помогает в последующей микроскопической диагностике. Вырезку нужно производить, по возможности не нарушая естественных топографических связей в органах и тканях, делая разрезы параллельно анатомическим каналам и полостям. Для вырезки каждого органа есть свои правила, описанные в профессиональных пособиях для патологоанатомов. Поперечный размер кусочков ткани, вырезаемых для гистологического исследования, желательно делать в пределах 1 см, а кусочков для ультраструктурного исследования — в пределах 1 мм.

Вырезанные кусочки далее подвергаются гистологической или иной *проводке* (обезвоживанию, обезжириванию и пропитыванию специальными средами), затем *заливке* в плотные (парафин, аралдит и др.) или вязкие (целлоидин) смеси. После этого следуют этапы изготовления препаратов для микроскопического, ультраструктурного или иного изучения (см. главу 1). В обычных условиях проводку, заливку и изготовление препаратов делают специально обученные лаборанты. Однако квалифицированный врач-патологоанатом тоже должен все это уметь делать для возможного замещения или обучения лаборантов.

После того как соблюдены условия, касающиеся материала, по которому далее будет строиться диагностическое заключение, патологоанатом должен учесть некоторые общие требования, предъявляемые к диагнозу, который часто становится компонентом клинического диагноза. Патологоанатомический диагноз может быть предварительным (даже предположительным) и окончательным, иногда ретроспективным (после повторного исследования). В любом случае *диагноз патологоанатома должен быть своевременным, нозологическим и максимально информативным* в отношении любых важнейших патологических процессов, обнаруженных у больного или у трупа.

Первое из этих требований подразумевает безотлагательное изучение главным образом биопсийного, цитологического или цитогенетического материала, который поступает для установления диагноза. Прежде всего это касается *срочных биопсий*, часто выполняемых в процессе оперативных вмешательств с целью предварительной гистологической диагностики и определения дальнейшего хода и объема операции. Поскольку при

этом хирурги или другие оперирующие клиницисты могут специально замедлить и даже прервать операцию до получения диагноза патологоанатома *по биоптату*, вопрос о своевременности и важности передачи диагностического заключения (обязательно через врача) не требует доказательств. Наряду с этим, конечно, недопустимы задержки исследования *операционного* и даже *секционного* материалов, хотя и не нуждающихся в срочном заключении.

Второе требование состоит в том, что диагностические термины, обозначающие тот или иной патологический процесс, должны соответствовать принятой в настоящее время Международной классификации болезней (МКБ). Различные устаревшие, национальные, а также произвольные названия заболеваний из профессионального обихода должны быть исключены. Недопустимо также подменять названия болезни обозначениями симптомов или синдромов, кроме тех, которые рекомендованы МКБ (синдром Гудпасчера, Марфана и др.). Во всем мире пользуются только теми нозологическими формами, которые есть в МКБ. Под *нозологической формой* понимают определенную болезнь, выделенную в МКБ на основе данных об ее этиологии, патогенезе и клинико-морфологических проявлениях.

Формулировки, которые использует патологоанатом, занимающийся прижизненной диагностикой, обычно менее информативны по сравнению с теми, которые фигурируют в окончательном посмертном диагнозе, так как в подавляющем большинстве случаев и сам секционный материал, и сведения, накопившиеся к моменту смерти в истории болезни, гораздо богаче соответствующими данными, нежели биопсийный и операционный материал вместе с сопровождающей его документацией. Однако к максимальной информативности диагностического заключения следует стремиться в любом случае. Когда при макро- и микроскопическом изучении материала обнаруживаются нечеткие признаки какого-то патологического процесса, следует взять за правило скрупулезно описывать найденные субстраты и явления.

В России принят *патогенетический принцип* построения диагноза, т.е. принцип логически подчиненного расположения патологических процессов согласно степени их выраженности, причинной взаимосвязи, механизмов и последовательности развития. Учитывают также локализацию, давность процесса и прочие его характеристики. Чаще всего используют 3 традиционных диагностических категории, которыми принято обозначать 3 рубрики диагноза: основное заболевание, осложнение(я) основного заболевания, сопутствующие болезни.

Основное заболевание — это та болезнь (нозологическая форма МКБ), которая в данный момент представляет наибольшую угрозу для здоровья больного и сама по себе или в результате тесно связанных с ней осложнений требует наибольшего

внимания врача и принятия основных лечебных мер. Эта формулировка универсальна для любого клинического диагноза. Но если пациент умер и основное заболевание нужно верифицировать после проведенной аутопсии, то в нашем определении вместо слов «требуется наибольшее внимание врача и основных лечебных мер» следует пользоваться другими словами: «...привела больного к смерти». Важнейшими основными заболеваниями в настоящее время являются следующие: коронарная (ишемическая) болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, злокачественные опухоли, инфекции и др. При большинстве основных заболеваний могут развиваться осложнения, подчас разнообразные, многочисленные, иногда связанные с самим лечением (ятрогенные осложнения, см. главу 9). Разумеется, их появление нельзя расценивать как неизбежную закономерность. Напротив, во многих случаях лечащий врач обязан сделать все для предупреждения осложнений, что имеет особенно большое значение в практике ведения больных с тяжелой сердечной или легочной патологией, тяжелых онкологических больных, пациентов, перенесших тяжелые травмы (ожоги и др.), обширные оперативные вмешательства и т.д.

Осложнения — это патологические процессы, имеющие этиологическую и(или) патогенетическую связь с основным заболеванием, реже с лечебными воздействиями, и отягощающие течение основного заболевания. Например, разлитой гнойный перитонит при остром деструктивном аппендиците (в этой ситуации имеется этиологическая и патогенетическая связь между осложнением, перитонитом, и основным процессом — аппендицитом); двусторонняя нижнедолевая крупноочаговая пневмония при обширном остром инфаркте миокарда (в этом случае имеется только патогенетическая связь: венозный застой малого круга и гиповентиляция легких, что и предопределяет развитие пневмонии).

Иногда болезнь, осложняющая какое-либо заболевание, по поводу которого лечится пациент, с клинико-морфологической точки зрения становится доминирующей и подчас приводит к смерти, например септический (бактериальный) шок. В таких случаях эта болезнь, хронологически и патогенетически возникающая вначале как осложнение, может фигурировать в диагнозе в качестве основного заболевания, наряду с которым в этой же рубрике указывают первоначальное основное заболевание. Подобные непростые вопросы о наиболее рациональном «разделении» основного заболевания и осложнений молодому врачу вполне допустимо решать путем консультаций с коллегами в соответствии с традициями данного лечебного учреждения.

Сопутствующие заболевания не имеют ни этиологической, ни патогенетической связи с основным заболеванием. Ко времени постановки диагноза они не играют ведущей роли в клинико-морфологических проявлениях болезней.

Иногда врачу нелегко «выбрать» основное заболевание из тех болезней, которыми страдает пациент. Это особенно характерно для клинической картины, когда попеременно доминирует то одно, то другое заболевание, и различные процессы «переплетаются» в сложных причинно-следственных связях. Конечно, в этих случаях можно и нужно при выборе основного заболевания отдавать предпочтение более тяжело текущим процессам, с большей вероятностью приводящим к смертельному исходу. Поэтому предусмотрены 3 *дополнительные диагностические категории* — конкурирующие, сочетанные и фоновые заболевания, — которые чаще всего используют в посмертных диагнозах. Патологоанатому, как правило, легче конструировать сложный диагноз, чем клиницистам. Тем не менее указанные дополнительные категории применяются и в клинике. Их используют при оформлении рубрики основного заболевания, обычно сразу после заболевания, избранного в качестве основного.

Конкурирующие заболевания сами по себе или из-за осложнений требуют наибольшего внимания врача и могут быть причиной смерти. Пример: наличие обширного трансмурального инфаркта миокарда при ишемической болезни сердца и тяжелой постгеморрагической анемии от острой кровопотери при хронической язве желудка. В этом случае ишемическая болезнь сердца и язвенная болезнь дали очень тяжелые (возможно, смертельные) осложнения и могут фигурировать как конкурирующие заболевания. Такая же ситуация складывается при одновременном прогрессировании, например, ишемической болезни сердца и рака с метастазами в жизненно важные органы.

Сочетанными считают заболевания, каждое из которых в отдельности может не быть причиной смерти, но, развиваясь параллельно и проявляясь совокупностью общих осложнений, могут утяжелять состояние больного. Примеры: хронический пиелонефрит с камнями в лоханке или мочеточнике и аденома предстательной железы с простатитом, осложнившиеся уросепсисом, причем возбудитель распространился из тканей почки и предстательной железы; гипертоническая болезнь и сахарный диабет, осложнившиеся нефросклерозом и почечной недостаточностью.

Фоновые болезни играют существенную роль в развитии заболевания, избранного в качестве основного, например ишемическая болезнь сердца и острый инфаркт миокарда на фоне хронического колита.

Сравнение клинического и патологоанатомического диагнозов вскрывает ошибки диагностики, допускаемые в клинике, способствует учету этих ошибок и повышению квалификации врачей. Сличение диагнозов осуществляют путем сопоставления основных заболеваний, сформулированных клиницистом и патологоанатомом, затем осложнений, потом сопутствующих

заболеваний. В результате может быть выявлено совпадение или расхождение диагнозов по каждой из 3 категорий. *Расхождением клинического и патологоанатомического (посмертного) диагнозов считается несовпадение формулировок по нозологическому признаку* (например, рак легкого с распадом и формированием полосты вместо фиброзно-кавернозного туберкулеза), *локализации процесса* (например, рак тела желудка вместо рака тела поджелудочной железы), *этиологии заболевания* (например, туберкулезный менингит вместо менингококкового менингита).

При выявлении расхождения диагнозов обязательно устанавливают приведшие к этому причины. Выделяют несколько групп причин расхождений клинического и патологоанатомического диагнозов: недостаточно полное обследование больного, объективные трудности исследования (кратковременное пребывание пациента в стационаре, тяжелое, бессознательное состояние и др.), недоучет или переоценка данных клинического наблюдения, анамнеза, лабораторного и рентгенологического исследований, неправильная оценка заключения консультанта, неправильное построение и оформление диагноза и др.

В России приняты 3 категории оценки расхождения диагнозов.

К *первой категории* относят ситуации, в которых заболевание оказалось нераспознанным на предыдущих этапах (поликлиника, другие больницы), а в данном лечебном учреждении установление правильного клинического диагноза было невозможным из-за объективных трудностей (тяжесть состояния больного, кратковременность пребывания в больнице, например смерть в приемном отделении, и т.д.). Более 70 % всех расхождений диагнозов в России относится к этой категории. Отчасти это обусловлено тем, что все больше больных попадает в стационары «по линии» экстренной, а не плановой госпитализации. Многие из них поступают в тяжелом состоянии и погибают в 1-е сутки после госпитализации. За 10 лет (1985—1995 гг.) количество пациентов, полавших в больницы в экстренном порядке, возросло примерно на 25 %. Во многом такая тенденция связана с чрезмерно длительным периодом амбулаторного лечения, по своим возможностям и эффективности почти всегда уступающего своевременному лечению в стационаре. Задержки с госпитализацией обычно обусловлены экономическими и организационными причинами.

Ко *второй категории* относят случаи, когда в данном лечебном учреждении заболевание оказалось нераспознанным из-за недостаточно полного обследования больного, недоучета или переоценки каких-либо данных, но ошибочный диагноз не повлиял на смертельный исход заболевания.

К *третьей категории* относят расхождения, когда неправильный диагноз, поставленный в данном лечебном учреждении, привел к ошибочной врачебной тактике, и это сыграло ре-

шающую роль в смертельном исходе заболевания. Конечно, случаи расхождения клинического и патологоанатомического диагнозов, оцененные по 3-й категории, служат предметом внутрибольничного коллегиального разбора в первую очередь.

Такой разбор проводят на клиничко-патологических (*клиничко-анатомических*) конференциях. Поскольку на них обсуждают результаты сопоставления клинических и патологоанатомических диагнозов, особенности течения заболеваний, передовые методы лечения, особенности врачебной, в частности хирургической, тактики, заслушиваются отчеты патологоанатомов и сообщения администрации больницы, понятно, что главная цель этих конференций — повышение квалификации врачей и улучшение качества госпитальной работы. Клиничко-патологические конференции популярны среди врачей всего мира. Если больница очень большая или специализированная, то патологоанатомы обычно проводят профильные конференции (хирургические, терапевтические, акушерско-гинекологические), а если небольшая, то на разбор собирается весь врачебный персонал. Принята ежемесячная периодичность таких собраний. Практикуемые в нашей стране лечебно-контрольные комиссии (ЛКК) и комиссии по изучению летальных исходов (КИЛИ), проводимые более узким кругом специалистов и имеющие ограниченный круг задач, ни в коем случае не заменяют клиничко-патологические конференции.

10.2. Признаки смерти и посмертные изменения

Смерть (биологическая смерть) — это необратимое прекращение жизнедеятельности организма, являющееся неизбежным исходом его индивидуального существования. Если исключить из рассмотрения массовую гибель людей в войнах, а также другие случаи преждевременной насильственной смерти в результате убийств, уличных, бытовых и других травм, катастроф, подлежащие изучению судебной медициной, то практически все остальные виды гибели людей, которыми занимаются врачи, относятся к случаям *смерти от болезней*. Последний вид смерти возникает в результате изменений в тканях организма, не совместимых с жизнью и вызванных какими-либо патологическими процессами. Различают еще несколько понятий, имеющих разную связь с понятием биологическая смерть.

Внутриутробная смерть — это гибель зародыша или плода на любом этапе внутриутробной жизни, в том числе при родах.

Клиническая смерть — терминальное состояние, наступающее вследствие прекращения сердечной деятельности, клинически определяемого дыхания и продолжающееся до возникновения необратимых изменений в высших отделах (сером веществе) головного мозга. В свою очередь понятие «терминальное состояние» озна-

чает постепенное угасание функций организма, имеющее обратимый характер и включающее в себя преагональное состояние, агонию и клиническую смерть. И агония, и клиническая смерть характеризуются в первую очередь поражениями головного мозга, приводящими к неуправляемой деятельности систем и внутренних органов. Под влиянием гипоксии последовательно угнетается функция коры больших полушарий, затем коры мозжечка, потом подкорковых отделов мозга. Вегетативная нервная система (ее бульбарные и спинальные центры, периферические ганглии и волокна) более устойчива к гипоксии. Несмотря на большие биохимические изменения, необратимые поражения ткани высших отделов головного мозга (гибель мозга) не развиваются, что делает возможной *реанимацию* (оживление организма). Чаще всего продолжительность клинической смерти не превышает 3—4 мин, максимум 5—6 мин. Однако она зависит от вида и условий умирания, возраста и состояния организма умирающего. Например при гипотермии тела до 8—10 °С длительность клинической смерти достигает 2 ч и более. Кровообращение, полностью остановленное на период более 6 мин, и дыхание — более 30 мин, могут вызвать необратимые изменения.

Скоропостижная, или внезапная, смерть наступает неожиданно, на фоне кажущегося здоровья. Так бывает при латентных или до поры компенсированных хронических заболеваниях, при которых без видимых причин внезапно развивается обострение или осложнение (инфаркт миокарда, кровоизлияние в мозг и др.), приводящее к смерти.

Любой врач обязан уметь констатировать биологическую смерть, т.е. устанавливать ее несомненность. Существуют *недостовверные* (ориентирующие) и *достовверные признаки смерти*. К первым относят непродолжительное отсутствие дыхания и кровообращения, непродолжительное расширение зрачков, непродолжительную арефлексию (утрату рефлексов). Это наблюдается при терминальных состояниях. К достовверным признакам относят некоторые явления, достовверно свидетельствующие о гибели высших отделов центральной нервной системы (смерти мозга) и, следовательно, о наступлении биологической смерти. *Признаками, позволяющими констатировать биологическую смерть, являются:*

- *продолжительное и устойчивое апноэ* (отсутствие спонтанного дыхания), продолжительная и устойчивая асистолия (прекращение деятельности сердца), выключение сознания. Конечно и апноэ, и асистолию лучше определять с помощью соответствующих приборов, которые имеются в стационарных условиях. При отсутствии приборов следует проводить аускультацию и измерение пульса на сонной или бедренной артерии;

- *устойчивое расширение зрачков, помутнение роговицы, устойчивая арефлексия* [последняя иллюстрируется отсутствием роговичного и конъюнктивального рефлексов, т.е. смыкания век при раздражении роговицы и конъюнктивы, а также кожных (болевых, температурных) и сухожильных рефлексов];
- *признак Белоглазова* (инициалы автора, предложившего свой прием в 1903 г., неизвестны), или феномен кошачьего глаза, определяют при сдавливании глазного яблока с боков двумя пальцами. Уже через 10—15 мин после гибели коры большого мозга в результате легкого сдавливания глаза с боков зрачок принимает вертикально-веретеновидную форму (как у кошки). При жизнеспособной коре большого мозга зрачок сохраняет круглую форму;
- *пятна Лярише* (или Ларше; J.-F. Larchet) — сухие треугольные буроватые пятна, появляющиеся у трупа на поверхности склеры вследствие ее подсыхания, если глаза были открыты в течение некоторого времени после наступления смерти. Основание треугольных пятен Лярише обычно обращено к роговице, а вершина — к углу глаза;
- *снижение ректальной температуры*. Измерять температуру в прямой кишке, в которой на глубине 12 см от ануса сохраняются наиболее точные показатели температуры тела, лучше всего специальным медицинским электротермометром. Если такового нет, можно использовать лабораторный ртутный термометр. При температуре окружающей среды 18—20 °С у трупа человека атлетического телосложения, находящегося в одежде, ректальная температура становится ниже 35 °С через 4 ч, ниже 30 °С — через 11 ч, ниже 22 °С — через 26 ч после смерти. Считается, что температура тканей человека, равная 20 °С, несовместима с жизнью;
- *трупное окоченение*, т.е. уплотнение скелетной мускулатуры, вызывается исчезновением из мышц АТФ и накоплением в них молочной кислоты. Оно появляется через 2—5 ч после смерти и последовательно захватывает мышцы лица, шеи, туловища и конечностей. К концу 1-х суток после смерти трупному окоченению подвергается уже вся скелетная мускулатура. Чтобы согнуть верхнюю конечность в локтевом суставе, нужно приложить заметное усилие. При комнатной температуре воздуха трупное окоченение сохраняется в течение 2—3 сут, затем исчезает. Но оно может исчезнуть и раньше, при вмешательстве извне, например при сгибании конечностей трупа;
- *трупные пятна* появляются в результате трупного гемолиза и перераспределения крови. Через 3—6 ч после смерти кровь перемещается в вены наиболее низко расположенных частей тела, не подвергающихся давлению снаружи.

Возникают темно-фиолетовые трупные гипостазы, которые при надавливании бледнеют. Они лучше выражены при смерти от болезней, сопровождающихся общим венозным застоем, и хуже — при кахексии, анемиях. В дальнейшем, когда наступает трупный гемолиз и пигменты крови пропитывают ткани в области трупных гипостазов, появляются красновато-розовые трупные пятна, не исчезающие при надавливании.

В редких случаях, при наличии очень теплого и очень сухого воздуха или рыхлой, сухой и хорошо аэрированной почвы вокруг трупа, развивается естественная *мумификация*, т.е. высыхание тканей трупа, что делает возможным его длительное сохранение. Такие случаи известны в судебной-медицинской практике.

Гораздо чаще встречается *трупное разложение*, обусловленное аутолизом и гниением тканей. На вскрытии видно, что аутолиз быстрее и сильнее проявляется в тканях, богатых гидролитическими ферментами (поджелудочная железа, желудок, печень). При забрасывании желудочного содержимого в пищевод или аспирации его в легкие, что бывает в агональном периоде, можно наблюдать ферментное *размягчение* этих органов. Далее начинается бурное размножение в кишечнике гнилостных бактерий, которые вскоре поселяются во многих тканях трупа. Гниение усиливает аутолиз. На 2—3-и сутки после смерти в тканях трупа, находящегося в помещении при комнатной температуре, появляется *трупная зелень*, и ткани издают дурной запах. Это связано с сульфидом железа, образующимся под действием сероводорода из продуктов распада гемоглобина. Если труп продолжает находиться при комнатной температуре, то примерно через 1 нед после смерти газы, образующиеся при гниении и сначала раздувающие только кишечник, проникают в разные ткани и органы, придавая им пенный вид (трупная эмфизема) и вызывая крепитацию (хруст) при их ощупывании.

Как уже отмечалось, для приостановки посмертного аутолиза и трупного разложения трупы людей, умерших от болезней, обычно помещают в холодильные камеры при моргах соответствующих отделений, кафедр и др. Более эффективно бальзамирование тела, т.е. пропитывание тканей противомикробными веществами и блокаторами тканевых ферментов. Известно, что с помощью некоторых специальных методов бальзамирования можно сохранять трупы в течение практически неограниченного времени. Однако в обычных условиях следует иметь в виду, что если родственники покойного хотят произвести вначале бальзамирование, а затем аутопсию, то пропитывание тканей указанными веществами может настолько сильно изменить картину, «сформированную» болезнью, что постановка правильного посмертного диагноза окажется невозможной.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Аутофаголизосома 77
Аберрации хромосом структурные 404
Абсцесс 158
АВС-метод 16
Агаммаглобулинемия Брутона 221
Агенты алкилирующие прямого действия 333
— загрязняющие воздушную среду помещений 429
— канцерогенные и вызываемые ими опухоли 452
— микробные в аутоиммунитете 220
— нетерапевтические, опасные для жизни 458
Адгезия 111
— клеточная 46
Аденокарцинома 278
Аденомы 272
Активация лимфоцитов поликлональная 219
— онкогенов 306
— рецепторов факторов роста 239
Актин 31
Алкаптонурия 398
Алкоголизм острый 444
— хронический, последствия 445
Альдостерон 89
Амилоид, природа физическая 228
— химическая 228
— старения 231
Амилоидоз 228
— классификация 229
— локализованный 230
— первичный *см.* Дискразия иммуноцитов с амилоидозом
— связанный с гемодиализом 230
— семейный врожденный 230
— системный реактивный 230
— эндокринный 230
Амины вазоактивные 143
— и азокрасители ароматические 333
Амплификация генов 308, 316
Анализ хромосомный 20
Анасарка 93
Ангиогенез опухолевый 319
— этапы 162
Антигены 15, 172, 182, 184
— ГКГС, классы 185
— диффероно-специфичные 347
— онкофетальные 347
— опухолей 344
— опухолесвязанные 346
— углеводные 347
— опухолеспецифичные 344
— пути образования 345
— пути поступления в организм 183
— тканевые 184
Антитела 15, 172
— строение 187
— типы 17
Апоптоз 59, 71, 72, 76
— механизмы 74
— признаки 73
Аппарат Гольджи 31, 35
Апудомы 285
Апудоциты 235
Аргинин-вазопрессин 88
APUD-система 235
Асцит 93
Атриопептин *см.* Пептид натрий-уретический предсердный
Атрофия 255
— бурая 258
Аутопсия 506
— цели 11

- Аутосома 354
 Аутофагия 39, 77, 258
- Белки** 81
 — регуляторные ядерные 302, 305
 — трансдуцирующие сигналы 302, 304
- Белок катионный бактерицидный** 154
 — лактоферринсодержащий 154
 — основной главный 154
- Биопсия(и)** 13
 — срочные 507
- Биоптат** 13
- Болезни аутоиммунные** 218
 — механизмы 218
 — генетические 351
 — лизосомального накопления 384, 386
 — наследственные 351
 — фоновые 510
- Болезнь Гоше** 387, 391
 — иммунокомплексная местная 215
 — системная 213
- **Лебера см.** Невропатия зрительного нерва наследственная
- **Мак-Ардла** 396, 397
- **Нимана—Пика** 387, 389
- **Помпе** 397, 398
- **сывороточная хроническая** 214
- **Тей—Сакса** 372, 386, 388
- **фон Гирке** 396, 397
 — **Реклингхаузена см.** Нейрофиброматоз I типа
- **Хантингтона** 368
- **Хартнупа** 29
- Бородавки старческие** 295
- Вегетации тромбоцитарные** 120
- Вирус(ы) гепатита В** 342
 — ДНК-содержащие опухолегенные 338
 — папилломы человека 339
 — содержащие РНК 343
 — **Эпштейна—Барр** 340
- Витамины жирорастворимые** 487
 — растворимые в воде 494
- Воздействие первичного опухолевого узла или процесса** местное 288
- Воздействия** неметастатические системные 290
- Воспаление** 130
 — геморрагическое 159
 — гнойное 158
 — гранулематозное 137
 — картина микроскопическая 131
 — острое 132
 — исходы 133
 — признаки 143
 — проявления общие 161
 — серозное 156
 — типы 130
 — фибринозное 156
 — форма дифтеритическая 157
 — крупозная 156
 — хроническое 134
 — признаки 135
 — причины 135
- Выработка антител** 191
- Гамартомы** 286
- Гангрена** 69
- Гаптены** 183
- Гематома** 114
- Гематометра** 115
- Гематурия** 114
- Гемосидерин** 96
- Гемосидерофаги** 96, 97
- Гемостаз** 105
- Ген(ы)** 357
 — канцеросупрессорные 309
 — p53 310
 — регулирующие апоптоз 312
- Гены-регуляторы** 359
 — специфического иммунного ответа 184
 — структурные 359
- Гены-супрессоры, функции** 311
- Геном клетки** 359
- Гермафродитизм** 419, 420
- Героин** 456
- Гетерозиготы** 366
- Гетерофагия** 77

- Гиалоплазма см. Цитозоль
 Гибридизация *in situ* 17, 19
 Гидроперикард 93
 Гидроторакс 93
 Гиперемия 95
 Гиперкалиемия 95
 — причины 94
 Гиперплазия 248
 — патологическая 250
 — физиологическая 248
 Гипертензия портальная см. Полнокровие венозное в системе воротной вены
 Гилертрофия 251
 Гиперхолестеринемия семейная 373, 381
 Гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ) 215
 Гипокалиемия 93
 — причины 94
 Гистамин 143
 Гликоген 81
 Гликогенозы 386, 395, 396
 — формы 397
 Гликопротеины адгезивные 246
 Голодание белковое 482
 Гомозиготы 366
 Гранулема 138
 Гранулы лизосомальные 147
 Грануляция избыточная 168
 ГТФ-связывающие белки 240
- Давление гидростатическое, возрастание 91
 — онкотическое 88
 — плазменное, уменьшение 91
 — осмотическое 87
 Действие побочное иммуносупрессорных агентов 442
 — препаратов противоопухолевых 442
 — противомикробных 443
 Делция(и) 315, 363, 364
 — интерстициальные 406
 — терминальные 405
 Десмоиды 168
 Детерминанта антигенная 183
 Дефекты репарации ДНК 337
- Дефензины 154
 Дефицит воды в организме, причины 91
 — натрия в организме, причины 91
 — системы комплемента генетический 224
 Диагноз 505
 — категории оценки расхождения 511
 — патологоанатомический 507
 — построение по патогенетическому принципу 508
 Дисбаланс функций Т-супрессоров и Т-хелперов 219
 Дискразия иммуноцитов с амилоидозом 229
 Дисфункция клеток антителоопределенная 212
 ДНК 355
 — избыточная 359
 Добавки пищевые 502
 Доминантность 365
- Жидкость внеклеточная 87
 — внутриклеточная 87
- Заболевание основное 508
 Заболевания аутосомно-доминантные 367, 369
 — аутосомно-рецессивные 369, 370
 — гранулематозные 137
 — иммунодефицитные комбинированные тяжелые 224
 — конкурирующие 510
 — сочетанные 510
 — связанные с дефектами белков, регулирующих рост клеток 398
 — в рецепторных белках 381
 — структурных белков 376
 — ферментов 384
 — одним геном 367
 — основы биохимические и молекулярные 372
 — X-хромосомой 370, 371
 — с полифакториальным типом наследования 401

- цитогенетические 403
- затрагивающие половые хромосомы 412
- связанные с аутосомами 407
- Загрязнение воздуха 428
- Задержка солей 92
- Заживление, компоненты 162
 - ран 163
 - натяжением вторичным 165
 - признаки 165
 - первичным 163
- Закон расщепления Г. Менделя 365
- Застой венозный 95
 - в системе круга кровообращения большого 98
 - малого 96
 - местный 96
 - острый 96
 - системный 96
 - хронический 96
- Зелень трупная 515

- Идиотия амавротическая детская ранняя см. Болезнь Тея—Сакса
- Идиотопы 204
- Избыток воды в организме, причины 91
 - натрия в организме, причины 91
- Излучение ионизирующее 336
- Изменения кариотипа в опухолевой ткани 314
 - морфологические в клетках и тканях при острой лучевой травме 474
 - плоидности ДНК 316
 - радиационные внутренних органов 477
- Изохромосома 407
- Иммунитет гуморальный 187
 - клеточно-опосредованный 191
- Иммуногены 182
- Иммуноглобулин(ы) А (IgA), формы 190, 214
 - G (IgG) 189, 214
 - M (IgM) 189, 214
 - человека, свойства 187
- Иммунодефицит(ы) переменный общий 222
 - первичные 220, 221
 - с тромбоцитопенией и экземой 224
- Иммунотерапия опухолей 349
- Иммуофлуоресценция 15
- Импринтинг генома 424
- Инвазия 264
- Индурация 96
 - бурая 96
- Инсерции 363, 364
- Интеграция межклеточная 235
- Интерлейкин-8 146
- Интерлейкины 56
- γ-Интерферон 147
- Интроны 357
- Инфаркт(ы) 127
 - белые 127
 - красные 128
- Инфильтрация моноклеарная 135
- Исследование гистологическое 13
 - вырезка кусочков 507
 - заливка кусочков 507
 - приемка материала 506
 - проводка кусочков 507
 - иммуногистохимическое 15
 - хромосом 19
 - цитологическое 14
- Ишемия 124
 - клетки 59, 62
 - острая 126
 - хроническая 127
- Кальциемия 294
- Канцерогенез вирусный 338
 - многоступенчатый, основы молекулярные 313
 - радиационный 335
 - химический 329
 - инициация 330
 - промоция 329, 332
 - основы молекулярные 298
- Канцерогены окружающей среды 334
 - полные 330
 - химические 333

- Кариолизис 68
 Кариопикноз 68
 Кариорексис 68
 Кариотип 352
 Карциноид 284
 Карцинома, метастазирование 290
 Каскад метастатический 322
 Катализ 51
 Кахексия раковая 291
 Квашиоркор 483
 Келоид 168
 Киллеры естественные (NK) 202
 Кинетика роста опухолевых клеток 317
 Кинины 140
 — механизмы образования в плазме 141
 Кислота арахидоновая 144
 — метаболизм 145
 Клетка, изменения гиалиновые 85
 — повреждение, вызванное свободными радикалами кислорода 64
 — виды 62
 — механизмы 60, 61
 — причины 59
 — токсическое 66
 — обратимые 66
 — эукариот 25, 42
 Клетки антигенпредставляющие (АПК), происхождение 196
 — Гоше 392
 — делящиеся непрерывно 234
 — механизмы роста молекулярные 238
 — нулевые 202
 — неделящиеся 238
 — неизменные (перманентные) *см.* Клетки неделящиеся
 — опухолевые, инвазия во внеклеточный матрикс 322
 — сосудистая диссеминация и расселение 326
 — передвижение 33
 — дефекты 34
 — плазматические 173
 — покоящиеся (стабильные) 235
 — процессы адаптационные 248, 249
 — старение 85
 — участвующие в иммунном ответе 174
 Комплексы циклинкиназные 242
 Клон 235
 Коагулопатия потребления *см.* Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром)
 Коагуляция крови 105
 Код генетический 358
 Кокаин 454
 Коллаген 165, 246
 Комpartменты внутриклеточные мембраносвязанные 35
 Комплекс(ы) гистосовместимости главный (ГКГС) 185
 — Гольджи 385
 — иммунные циркулирующие (ЦИК) 212
 Консерванты пищевые 497
 Контрацептивы оральные 440
 Кровоснабжение коллатеральное 124
 Кровотечение, причины 112
 Курение табака 430
 Ламицин 247
 Легкое шоковое 104
 Лейкопения 161
 Лейкоцитоз 161
 Лейомиома 269, 285
 Лизосомы 77
 — повреждение 39
 Лизоцим 154
 Лимфедема 92
 Лимфома Беркитта 340
 Лимфоцитоз 161
 Лимфоциты 136
 — дифференцировка 173
 — интраэпителиальные (ИЭЛ) 180
 — рециркуляция 180
 — специализированная 182
 Липиды 79
 Липома 269, 285
 Липосаркома 269, 286

- Лихорадка 161
 Лучи ультрафиолетовые 335
- Мазки 14
 Макроорхидизм 422
 Макрофаг 135, 348
 Маллори тельца *см.* Тельца Маллори
 Малокровие местное *см.* Ишемия
 Маразм алиментарный 483
 Марихуана 453
 Маркеры 17, 18
 — клеточных антигенов 192
 Материал биопсийный 13
 — операционный 13
 — трупный 11
 — экспериментальный 21
 — взятый при жизни больного 12
 Матрикс цитоплазмы *см.* Цитозоль
 Медиаторы воспаления 138
 — клеточные 143
 — плазменные 139
 Мелена 115
 Мембрана базальная 44, 232
 — цитоплазматическая *см.* Плазмолемма
 Мессенджер(ы) 357
 — вторичные 239
 Метаболизм 23
 Метаболиты арахидоновой кислоты 144
 Металлопротеиназы 166
 Метаплазия 258
 Метастазирование, основы молекулярные 328
 Метастазы 263, 289
 Метод иммунопероксидазный 16, 17
 — молекулярной биологии 17
 Механизмы иммунные клеточные 172
 — передачи химических сигналов 49
 — эффекторные противоопухолевые 347
 Микроскопия электронная 21
 Микротрубочки, классы 31
- Микрофиламенты 30
 Митохондрии 40
 — расстройств функциональные 41
 Мозаицизм 404
 Мозаичность 404
 Молекулы клеточной адгезии 46, 48
 — сигнальные 50
 Моносомия хромосомы X 414
 Мужской гипогонадизм *см.* Синдром Клайнфелтера
 Муколипидоз II 36
 Мукополисахаридозы 387, 393
 — варианты 394
 Мумификация 515
 Мутация(и) 362
 — генные 363
 — геномные 362
 — точковые 307, 363
 — хромосомные 362, 403
- Надзор иммунный 348
 Наркотики 452, 457
 Нарушение гемостаза 289
 — водного и натриевого 90
 — потребления витаминов 484
 Нарушения обмена калия 93
 — питания вторичные, причины 481
 Наследование бифакториальное 401
 — монофакториальное 401
 — мультифакториальное 401
 — полифакториальное, признаки 402
 Наследственность 296
 Невропатия зрительного нерва наследственная 423
 Недостаточность витаминов, признаки 486
 Нейропептиды 148
 Нейрофиброматоз 399
 — тип I, признаки 399, 400
 Некроз жировой (ферментный) 70
 — казеозный 70
 — клетки 59, 66, 72
 — колликвационный 128

- (влажный) 69
- Некроз коагуляционный 68, 127
- Нефробластома Вильмса 311
- НК-клетки 347
- Новообразования злокачественные, градация по степени дифференцировки паренхимы 270
- эпителиальные 272
- Образования лимфоидные в слизистых оболочках 179
- Обучение Т-клеток 205
- Обызвествление дистрофическое 83
- метастатическое 84
- Ожоги 462
- Окисление липидов мембран перекисное 65
- Окраска азур-эозином 15
- бисмарк-брауном по Папаниколау 15
- по Ван-Гизону 14
- срезов гематоксилином и эозином 14
- Оксид азота 147
- Онкогены вирусные 300
- Опухоли доброкачественные 263
- злокачественные 264
- классификация по стадии прорастания и распространения процесса (TNM) 271
- традиционная 263, 264
- неэпителиальные 285
- доброкачественные 285
- злокачественные 286
- пострadiационные 480
- эпителиальные злокачественные 278
- Опухоль 263
- внутриэпителиальная 271
- Органы лимфоидные первичные 172
- Осмолярность 88
- Осморецепторы 88
- Остеопороз 440
- Ответ аутоиммунный 172
- иммунный клеточно-опосредованный 198
- клеточные основы 172
- неспецифический, механизмы 170
- специфический, признаки 171
- Ответы иммунные гуморальные 172
- Отек 90, 133
- головного мозга 93
- механизмы 92
- Отравления свинцом 448
- спиртом метиловым 448
- проявления клинические 450
- Отторжение трансплантата 217
- Охроноз см. Алкаптонурия
- Папилломы 272
- ПАП-метод 16
- Паралич гипокалиемический периодический семейный 94
- Параметры внутренних органов взрослого человека в норме 12
- Паренхима 235
- Пептид натрийуретический предсердный (ПНП) 89
- Передозировка лекарств, последствия 439
- Петехии 114
- Петрификация тромба 120
- Печень мускатная 99, 100
- Пигменты 81
- Пиноцитоз 77
- Плазмолемма 28
- повреждения 29
- Плейотропия 366
- Пневмоконоиозы 432
- профессиональные, характеристика 434
- Пневмонит интерстициальный 432
- Повреждение ДНК 65
- Повреждения, вызванные механическими силами 459
- радиацией 469
- электрическим током 468
- гипотермические 466
- иммунокомплексные 212

- от температурных воздействий 461
- связанные с изменениями атмосферного давления 467
- ферментные 373
- Полимеры 23
- Полинейропатия 495
- Полипы железистые 272
- Полисомия 355
- Полнокровие венозное в системе воротной вены 99
- Поражения сердечно-сосудистые 439
- Потребность суточная в пищевых макроэлементах 484
 - микроэлементах 485
- Появление секвестрированного антигена 219
- Превращение белков окислительное 65
- Признаки ультраструктурные, диагностически значимые для различных опухолей 22
- Прогрессия опухолевая 320
- Продукты онкогенов белковые 301
- Прокариоты 24
- Пролежень 70
- Пролиферация клеток 233
- Промотор(ы) 360
 - химического канцерогенеза 335
- Пространства Вирхова—Робэна 392
- Протеазы кислые 148
 - нейтральные 148
- Протеогликаны 247
- Протоонкогены, характеристика 302
- Пунктаты аспирационные 15
- Путь кальция 54
 - фосфатидилинозитола 54, 55
 - цАМФ 52
- Пятна Лярше 514
 - родимые 295
- Равновесие водно-натриевое наружное 88
 - тромбеморрагическое 110
- Радикалы кислорода свободные 148
- Радиочувствительность тканей 473
- Разновидности новообразований 269
- Рак анапластический 283
 - молочной железы 439, 441
 - мягкий 282
 - плоскоклеточный 278
 - твердый 282
 - эндометрия 437
 - PapNET 15
 - Расстройства генетические 365
- Реакция(и) Артюса см. Болезнь иммунокомплексная местная
 - гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) 200
 - типа I 208
 - II 211
 - III 212
 - IV 215
 - комплементзависимости 211
 - лекарственные побочные 436, 438
 - группы 437
 - обусловленные образованием антител 217
 - Т-лимфоцитами 217
 - цепная полимеразная 19
- Регенерация 232
- Регуляция иммунного ответа 203
 - негативная 204
- Ренин 89
- Рестрикция ГКГС 195
- Рецепторы адгезивные 151
 - каталитические 51
 - связанные с G-белком 52
 - факторов роста 303
- Рецессивность 365
- Ригидность ткани 245
- РНК 355
- Рубцевание 232
- Сатурнизм 451
- Связывание лигандов с рецепторами 239
- Селезенка 178

- Семейство интерлейкина-1 146
- факторов роста фибробластов (ФРФ) 244
- Сердце легочное 98
- Серотонин 144
- Симптом Тернера *см.* Моносомия хромосомы X
- Синдром(ы) Бадда—Киари 99
- Вернике—Корсакова 495
 - Вискотга—Олдрича *см.* Иммунодефицит с тромбоцитопенией и экземой
 - Дауна *см.* Трисомия 21
 - Ди Джорджи 223
 - диссеминированного внутрисудистого свертывания (ДВС-синдром) 113
 - иммунного дефицита 220
 - Клайнфелтера 415
 - "кошачьего крика" 412
 - Кушинга 32
 - Леша—Найхана 371, 375
 - Ли-Фраумени 310
 - Марфана 373, 376
 - нарушенной репарации ДНК аутосомные рецессивные 297
 - опухолевые наследственные 296
 - паранеопластические 293
 - Патау *см.* Трисомия 13
 - полной андрогенной нечувствительности 421
 - полома хромосом 405
 - Прадера—Вилли 424
 - приобретенного иммунодефицита (СПИД) 225
 - — — течение 227
 - — — фаза финальная 228
 - Пфаундлера—Хурлер *см.* Синдром Хурлер
 - радиационный острый 478
 - Тернера 417
 - — — признаки клинические 418
 - Хантера 395
 - хрупкой хромосомы X 421
 - Хурлер 394
 - ХҮҮ 417
 - Чедиака—Хигаши 78
- Эдвардса *см.* Трисомия 18
 - Элерса—Данлоса 370, 378
 - — — типы 380, 381
 - Энджелмена 424
- Система иммунная 170
- — — строение 176
 - — — типы патологических состояний 207
 - коагуляции внешняя 106
 - — — внутренняя 105
 - комплемента 142
 - — — пути активации 142
 - крови свертывающая 139
 - — — фибринолитическая 140
 - ренин-ангиотензин-альдостероновая 88
- Скопления внутриклеточные, разновидности 79
- Слияние центромер 406
- Смерть 512
- внутриутробная 512
 - клетки 59
 - клиническая 512
 - от болезней 512
 - признаки 513
 - скоростипажная 513
- Соскоб 14
- Спирт этиловый, вредоносный эффект 443
- Сплайсинг 357
- Стаз 133
- Стеатоз 80
- Стеатонекроз *см.* Некроз жировой (ферментный)
- Строма 235
- Супрессия Т-лимфоцитами периферическая 218
- Тельца Барра 414
- Гамны—Ганди 101
 - зебры 390
 - Маллори 32
 - остаточные 77
- Темп роста новообразования 318
- Терапия клеточная адаптивная 349
- опухолей генная 349
 - Тераптоблостома 286

- Тератома 269, 286
 Тимус 176
 Ткань(и) 235
 — грануляционная 162
 — соединительная 44
 — эпителиальная, структуры главные 45
 — эпителиальные 42
 — строение 43
 Т-клетки, активация 199
 — признаки фенотипические 193
 — роль в дифференцировке В-клеток 203
 — цитотоксические 199
 Т-лимфоциты 172
 — подгруппы 193
 — супрессорные 204
 — с цитотоксическим действием 347
 Толерантность иммунологическая 172, 218, 205
 — механизмы 207
 Трансдукция сигнальная 239
 — механизмы 49, 50
 Транслокация 406
 — реципрокная уравновешенная 406
 — робертсоновская 406
 — уравновешенные 315
 — хромосом 307
 Трансляция 359
 Транссудат 92
 Транссудация 132
 Триплет 357
 Трисомия 13, 18, 410
 — 21 407
 — признаки клинико-диагностические 409
 Тромбоз вен 118
 — в полости сердца 120
 — причины 116
 Тромбоциты 111
 Тромбоэмболия 121
 Тромбы 117, 118, 119
 Тургор ткани 245
 Углеводороды ароматические полициклические 333
 Удар тепловой 465
 Узелки Лиша 399
 Узлы лимфатические 176
 — строение 177
 Укорочение теломер 316
 Фагоцитоз 39, 77, 143, 153
 — стадии 154
 Фактор(ы) активации тромбоцитов 145
 — воздействующие на иммунный ответ 182
 — иммунитета генетические 219
 — коагуляционные плазменные 105
 — колониестимулирующие (КСФ) 56
 — некроза опухолей (ФНО) 56, 146
 — риска опухолевого роста 295
 — роста (ФР) 56, 147, 243, 301
 — действие биологическое 57
 — инсулиноподобный (ИПФР) 57
 — трансформирующий (ТФР)β 244
 — тромбоцитарный (ТцФР) 58, 244
 — фибробластов кислый (кФРФ) 58
 — основной (оФРФ) 58
 — эпидермальный (ЭФР) 58, 243
 — транскрипции 241
 — фон Виллебранда 111
 — Хагемана 140
 Феминизация тестикулярная см.
 Синдром полной андрогенной нечувствительности
 Фенотип 268
 — клетки 232
 Фермент(ы) ангиотензинпревращающий 89
 — лизосомальные 36, 39
 Фибринолиз 107
 Фиброз сердечный 99
 Фиброматозы агрессивные 168
 Фибронектин 246
 Фиксация гистологическая 506

Филаменты промежуточные 32
Флегмона 158
Формы неоплазии семейные 296

Хемоаттрактанты 152
Хемостагис 152
Ход свишевой 159
Холестерин 80
Хромосома(ы) кольцевая 352, 407
— типы 354
— филадельфийская 308
— X множественные 419

Цикл клеточный 233, 242
— в опухолевой ткани 317
Циклины 242
Цитозоль 42
Цитокины 56, 146
— классификация 57
— участвующие в работе иммунной системы 201
Цитометрия проточная 17, 18
Цитоскелет 30
— аномалии 78
Цитотоксичность клеточная антителозависимая 212
— опосредованная Т-лимфоцитами 216

Шок 102
— стадии 104
— типы 103

Экзоны 357
Экзоцитоз 36

Экссудат гнойный 158
— фибриноидный 156
Экссудация 132
Экхимоз 114
Эмболия 120
— воздушная 123
— жировая 121
Эмболия инородными телами 124
— клеточная 122
— микробная 122
— околоплодными водами 122
Эмпиема 159
Эндокринопатии 294
Эндосомы 38
Эндотелий, механизмы увеличения проницаемости 149
Эндоцитоз 36
— опосредованный рецепторами 37
Энцефалопатия Вернике 446
Эозинофилия 161
Эозинофилы 136
Эпистагис 114
Эпителий 235
Эпителиомы доброкачественные 272
Эпителиоциты, их соединения 42, 43
— малигнизированные 44
Эстрогены экзогенные 437
Эукариоты 24, 25
Эффект(ы) парниковый 427
— цитокины 146

Ядро клетки 25
Язва 160