

© В. В. СЕРОВ, 2001

УДК 616-092.18

Ключевые слова: *целлюлярная патология, Вирхов, молекулярная патология.*

В. В. Серов

ОТ ЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ ВИРХОВА ДО МОЛЕКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ СЕГОДНЯШНЕГО ДНЯ

ММА им. И. М. Сеченова, 119881, Москва

Без малого полтора столетия тому назад Рудольф Вирхов обосновал клеточную теорию патологии человека, которая положила начало не только микроскопическому изучению патологических процессов и болезней. Важно подчеркнуть, что целлюлярная патология не исключала структурно-функционального подхода в оценке патологического процесса. Р. Вирхов считал, что у постели больного "врач, чтобы успешно действовать, нуждается прежде всего в знании регуляторных путей. То, что интересует врача, это отнюдь не клетка, но всегда их сумма" [6].

Что дала целлюлярная патология патологической анатомии, общей патологии, клинике?

Во-первых, она обосновала и раскрыла сущность общепатологических процессов — дегенерация, воспаление, гипертрофия, гиперплазия, атрофия, неоплазия. Жировая дистрофия гепатоцита, гастрит и панкреатит, гипертрофия миокарда и гиперплазия эндометрия, рак и саркома — это живущая в наше время целлюлярная патология. Во-вторых, целлюлярная патология раскрыла материальные основы симптома, синдрома, нозологической формы. В-третьих, "персонифицируя" клетку, она тем не менее подчеркивала единство организма как целого с его регуляторными механизмами различного уровня. Р. Вирхов писал: "...мы знаем, что благодаря целесообразному устройству эти разнородные единицы (клетки) объединены в более высокое и более полное по своему значению единство. На самом вершине стоят нервные элементы, в которых собираются важнейшие животные и человеческие функции" [6].

Однако основное значение целлюлярной патологии Вирхова состоит в том, что она "открыла двери" для последующих более тонких исследований материального субстрата болезни и для разработки постоянно совершенствующихся технологий, необходимых для этих исследований.

Уже в 30-х годах нашего столетия с появлением электронного микроскопа началось стремительное изучение ультраструктур клетки и межклеточного вещества — родилась ультраструктурная патология [15]. Стали известны "болезни" митохондрий, лизосом, эндоплазматического ретикулума, патологии ядра клетки, были изучены причины и механизмы их возникновения. В изучении химических свойств клетки и межклеточного вещества на помощь электронному микроскопу пришла биохимия — так появилась новая область знаний, названная гистохимией [13]. Изучая тонкие механизмы клеточного и тканевого метаболизма белков, нуклеи-

новых кислот, углеводов, липидов, минералов, гормональную и ферментную активность, гистохимия стала по-новому раскрывать сущность дистрофических (гидропическая, жировая, минеральная дистрофия), воспалительных, регенераторных и опухолевых процессов.

Столь же большое значение в раскрытии механизмов общепатологических процессов и нозологических форм имела и иммунопатология, пришедшая в нормальную и патологическую цитологию и гистологию [4, 28]. Речь идет об иммуноморфологии, причем прежде всего той ее части, которая изучает иммунные реакции, совершающиеся в сенсibilизированном организме и предоставленные различными типами гиперчувствительности. Иммуноморфология позволила дать принципиально новую трактовку механизмов не только общепатологических процессов (например, "иммунное воспаление"), но и многих заболеваний из различных областей, прежде всего терапевтической клиники (ревматология, нефрология, гепатология, ангиология). Огромное значение для раскрытия сущности патологии человека имели успехи генетиков [5, 7] и иммуногенетиков [12, 19].

Методические приемы, используемые ультраструктурной патологией, гистохимией, иммуноморфологией, применяются в настоящее время в различных сочетаниях. Таковы, например, методы электронной автордиографии, электронной гистохимии, иммуногистохимии, электронной иммуногистохимии, иммуногенетики.

Об иммуногенетике следует сказать особо, поскольку она дала медицине HLA-систему гистосовместимости, которая позволяет обнаружить предрасположенность к определенным заболеваниям у лиц, несущих тот или иной конкретный антиген системы HLA. Например, при энтеропатии новорожденных антиген HLA-B8 выявляется у 90% больных детей, тогда как у здоровых — лишь у 20%.

Итак, целлюлярную патологию, начиная с 30-х годов нашего столетия по настоящее время, стали "обслуживать" различные области знаний как медицины, так и биологии.

В конце 60-х годов нашего столетия возникла, а в 90-е годы расцвела новая медико-биологическая наука — молекулярная биология [2, 3, 17, 18]. Она появилась на стыке биохимии, цитологии, иммунологии и генетики для изучения явлений жизни (как здоровой, так и больной) на уровне биологических макромолекул [3]. Методы молекулярной биологии стали активно использовать для изучения патологии человека. Правы те, кто считает, что ес-

ли 80-е годы в патологии можно назвать эрой иммуногистохимии, то 90-е годы проходят под знаком активного внедрения методов молекулярной и клеточной биологии в патологию [10, 11].

Прогресс молекулярной биологии и иммуногистохимии, гибридизации *in situ* стал базой для создания новой дисциплины — молекулярной патологии, изучающей молекулярную биологию общепатологических процессов и болезней на уровне изменений структуры, функциональной активности и экспрессии генов.

Молекулярную биологию и молекулярную патологию в настоящее время интересуют преимущественно цитокины и апоптоз [10, 11, 14].

В настоящее время можно говорить о единой цитокиновой системе, регулирующей все биологические и патологические процессы в организме (вспомним Вирхова, который говорил о необходимости знания "регуляторных путей"). Цитокиновая система объединяет: интерфероны, продуцируемые вирусиндуцированными клетками; колониестимулирующие факторы, получившие такое название из-за способности к образованию колоний гранулоцитов и моноцитов в агаре; интерлейкины, обеспечивающие взаимодействие различных популяций лейкоцитов; факторы роста, способные, подобно гормонам, стимулировать или тормозить митогенез, хемотаксис и дифференцировку клеток [10, 11, 14]. Изучение цитокиновой системы пришло в клинику внутренних болезней и помогло раскрыть тонкие механизмы развития многих, прежде всего гематологических и онкологических, заболеваний, но не только раскрыть эти механизмы, но и определить лечебную тактику.

Так, изучение гемоглобинов у лиц, страдающих серповидно-клеточной анемией и другими гемоглобинопатиями, положило начало изучению структурной основы "молекулярных болезней", врожденных "ошибок" метаболизма [3].

Есть надежда, что методы молекулярной биологии позволят ответить на многие нерешенные вопросы, снять сомнения. Вопросов, требующих ответа, очень много. Скажем, может ли вся патология желудка (гастрит, хроническая язва, рак) быть связана лишь с одним фактором — пилорическим хеликобактером? Не увлечение ли это? Что есть синдром раздраженной кишки? Не есть ли это "сумма" различных нозологических форм? Как быть с "патиями" — гастропатия, энтеропатия, кардиопатия и т. д.? Функциональные болезни молекулярная биология и молекулярная патология перечеркивают окончательно. Поэтому ставить вопрос об их существовании нет смысла.

Второе направление, которым увлечена молекулярная биология в настоящее время, — это апоптоз. Из уст врача любой специальности можно услышать это слово, хотя содержание его знакомо далеко не каждому.

Описание в 1972 г. J. F. Kezz и соавт. [22] названного апоптозом феномена, в основе которого, как стало известно, лежит запрограммированная смерть клеток в живом организме, не вызвало поначалу особого интереса у естествоиспытателей. То же можно сказать и об имевшихся десятью годами ранее публикациях о том, что клеточная деструкция способствует морфогенезу, возможно, путем освобождения нуклеопротеидов и других материалов [9].

Увлечение апоптозом в биологии и медицине началось в 90-е годы прошлого столетия и угрожающе прогрессирует: количество публикаций, посвященных апоптозу, стало превышать десятки тысяч в год. При этом в большинстве этих публикаций обсуждались и обсуждаются отличия (морфологические, биохимические, генетические и др.) апоптоза от некроза.

Правомочны ли такие суждения с общепатологических позиций? Вряд ли, поскольку апоптоз — тоже некроз, но особый его тип, протекающий по генетически детерминированной программе и имеющий своеобразную морфологию. Об этом убедительно пишет Л. И. Аруин [1], обсуждая апоптоз при патологических процессах в органах пищеварения.

Из изложенного следует, что "некроз" (или "омертвление"), представленный гибелью (смертью) клеток и тканей в живом организме [16], как родовое понятие должен быть разделен на два типа: генетически не детерминированный ("классический" в прежнем его понимании) и генетически детерминированный, названный апоптозом.

Морфогенез каждого из этих двух типов некроза различен. Морфогенез генетически не детерминированного некроза, которому подвергаются не только клетки, но и ткани, завершается, как известно, аутолизом (разложением мертвого субстрата под действием гидролитических ферментов). Морфогенез апоптоза, затрагивающего только клетки, иной. Морфогенетическими этапами апоптоза являются [14, 21, 23, 24]: уменьшение микроворсинок клетки; конденсация хроматина ядер, по мере усиления которой происходит прогрессивная потеря микроворсинок; фрагментация ядер и образование апоптозных тел, окочуженных мембраной; фагоцитоз апоптозных тел макрофагами или эпителиальными клетками; лизис мембран апоптозных тел после их фагоцитоза, появление ультраструктурных изменений, типичных для некроза. Завершающий этап морфогенеза некроза — фагоцитоз "мертвой субстанции" — объединяет рассматриваемые типы некроза. Но этого мало. Апоптоз по своему "физиологическому назначению" становится как бы "синергистом" некробиоза, значение которого в физиологии и патологии огромно (не исключено, что многие из ранее рассматриваемых некробиотических процессов имеют механизм апоптоза).

Здесь уместно вспомнить, что еще полвека назад И. В. Давыдовский [8] писал: "...живые системы организмов в их развитии (эмбриональном, постнатальном) являются системами, непрерывно саморазрушающимися и самовосстанавливающимися. Эти противоположно направленные процессы составляют единство, которое не только не утрачивает своего значения в патологических условиях, а, напротив, именно в этих условиях оно бывает представлено особенно демонстративно".

О "содружестве" генетически запрограммированного и генетически не запрограммированного некроза в патологии человека свидетельствует многое: общность этиологических факторов, участие в развитии многих патологических процессов, преобладание одного из них в зависимости от "дозы" одного и того же повреждающего фактора и др. Генетически детерминированный некроз отличает лишь одно качество — им управляют особые гены:

индуктор p53 и ингибитор Bcl-2 [20, 27]. Важно помнить, что многие повреждающие факторы стимулируют p53, но мутантный p53 апоптоза не вызывает, а, напротив, стимулируют опухолевую трансформацию. Важно знать также, что существуют и физиологические активаторы апоптоза, к которым относят [14]: цитокины (интерлейкины, фактор некроза опухоли — TNF, интерфероны, колоние-стимулирующие факторы, пептидные ростовые факторы) и гормоны (глюкокортикоиды, половые гормоны, гормоны гипофиза). Их действие на клетку неоднозначно: для одних клеток они выступают в роли индуктора апоптоза, для других — в роли его ингибитора. Это зависит от типа клетки, стадии ее дифференцировки и функционального ее состояния. Во всех случаях эффект гуморальной регуляции апоптоза опосредован специфическими рецепторами.

Разбирая апоптоз с биологических позиций, С. Е. Северин [14] считает, что "важным моментом является инициация апоптоза, наблюдаемая при повреждении ДНК и в случае рецепторопосредованного апоптоза или при отсутствии определенных сигнальных молекул, необходимых для поддержания жизнеспособности клетки. Ключевым (необходимым) моментом в развитии апоптоза является активация специфического для апоптоза каскада протеаз, что приводит к протеолитическому расщеплению субстратов протеаз. В результате этого наблюдается активация эндонуклеаз и деградация ДНК, т. е. развивается апоптоз".

Как видно, тонкие механизмы апоптоза не могут быть сведены к "взаимоотношениям" p53 и Bcl-2. А вместе с тем большинство морфологических работ основывается именно на этом. Апоптоз противопоставляется некрозу. Видимо, поэтому-то ряд гепатологов при оценке ступенчатых, лобулярных и мостовидных некрозов печени основную роль отводят апоптозу, а не иммуноклеточной реакции в отношении инфицированного вирусом гепатоцита. Ставится даже вопрос о замене термина "ступенчатый некроз" термином "ступенчатый апоптоз". К счастью, этот вопрос не находит положительного ответа у патологов [1, 16]. Явно увлечены апоптозом и онкоморфологи, стараясь объяснить онкогенез, например рака желудка, вариантами активности p53 или Bcl-2, забыв, что есть и мутантный p53 [25, 26].

Значимость "апоптоза — открытия, определившего развитие науки на многие годы" [1], очевидна. Очевидна потому, что апоптоз является широко распространенным общебиологическим механизмом, ответственным за поддержание постоянства численности клеток, их формообразование, "выбраковку" дефектных клеток. Эта проблема будет, безусловно, иметь большое не только теоретическое, но и практическое значение для медицины и патологии.

Даже короткий исторический очерк — от Вирхова до наших дней — позволяет заключить, что лишь глубина познания материального субстрата болезни (вплоть до молекулярного уровня) позволяет сказать об истинной сущности болезни, опре-

делить терапевтическую тактику и профилактические мероприятия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аруин Л. И. // Клин. мед. — 2000. — № 1. — С. 5—10.
2. Ашмарин И. П. Молекулярная биология. — Л., 1977.
3. Баев А. А. Молекулярная биология. — М., 1981.
4. Бернет Ф. М. Клеточная иммунология: Пер. с англ. — М., 1971.
5. Бочков Н. П. Генетика человека. — М., 1978.
6. Вирхов Р. Патология, основанная на теории ячеек (Целлюлярная патология): Пер. с нем. — М., 1859.
7. Генетика и патология / Под ред. Е. Ф. Давиденковой, Г. Н. Крыжановского. — М., 1968.
8. Давыдовский И. В. Общая патология человека. — М., 1969.
9. Лагучев С. С. // Успехи соврем. биол. — 1963. — Вып. 65. — С. 5.
10. Пальцев М. А. Патологическая анатомия и молекулярная биология. Актовая речь. — М., 1999.
11. Пальцев М. А. Молекулярная биология и клиническая медицина. Актовая речь. — М., 1999.
12. Петров Р. В. Иммунология и иммуногенетика. — М., 1976.
13. Пирс Э. Гистохимия: Пер. с англ. — М., 1962.
14. Северин С. Е. Биохимия и медицина — новые подходы и достижения. — М., 1998.
15. Серов В. В., Пауков В. С. Ультроструктурная патология. — М., 1975.
16. Струков А. И., Серов В. В. Патологическая анатомия. — 4-е изд. — М., 1995.
17. Уотсон Дж. Молекулярная биология: Пер. с англ. — М., 1978.
18. Энгельгардт В. А. // Развитие биологии в СССР / Под ред. Б. Е. Быховского. — 1967. — С. 598.
19. Эфроимсон В. П. Иммуногенетика. — М., 1971.
20. Bellamy Ch. O. C. // Br. Med. Bull. — 1997. — Vol. 53. — P. 522—538.
21. Katsen A. D., Volmar B., Mestzes-Ventura P. et al. // Virchows Arch. — 1998. — Bd 433. — S. 75—83.
22. Kerr J. F., Wyllie A. H., Currie A. R. // Br. J. Cancer. — 1972. — Vol. 26. — P. 239—257.
23. Leist M., Nicotera P. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1997. — Vol. 236. — P. 1—9.
24. Magno G., Joris I. // Am. J. Pathol. — 1995. — Vol. 146. — P. 3—15.
25. Muller W., Schneiders A., Hommel G. et al. // Anticancer Res. — 1998. — Vol. 18. — P. 4699—4707.
26. Ohashi M., Kanai F., Ueno H. et al. // Gut. — 1999. — Vol. 44. — P. 366—371.
27. Reed J. C. // J. Cell Biol. — 1994. — Vol. 24. — P. 1—6.
28. Steffen C. Allgemeine und experimentelle Immunologie und Immunopathologie. — Stuttgart, 1968.

Поступила в редакцию 31.05.2000

FROM VIRCHOW'S CELLULAR PATHOLOGY TO PRESENT-DAY MOLECULAR PATHOLOGY

V. V. Serov

I. M. Sechenov Moscow Medical Academy, 119881, Moscow

Summary — Evolution of Virchow's cellular pathology into molecular biology and molecular pathology due to achievements of cytology, biochemistry (histochemistry), immunology (immunomorphology) and genetics as well as new opportunities opened by integration of these disciplines (electron histochemistry, immunohistochemistry, immunogenetics, etc.).

Ark. Pat., 2001, N 1, P. 3—5.