

INTRODUCERE

CONȚINUTUL ȘI SARCINILE ANATOMIEI PATOLOGICE

Anatomia patologică, parte componentă a patologiei (de la gr. *pathos* – boală, suferință), prezintă un domeniu vast al biologiei și medicinei, care studiază bazele structurale (materiale) ale afecțiunilor, fiind utilă atât teoriei, cât și practicii medicale. De aceea anatomia patologică este considerată o disciplină științifico-aplicativă. Importanța teoretică, științifică a anatomiei patologice se dezvăluie mai deplin la studierea legităților comune de evoluție a patologiei celulei, proceselor patologice și bolilor, adică a patologiei generale a omului care constituie conținutul cursului de anatomie patologică generală. Importanța clinică, aplicativă a anatomiei patologice constă în studierea bazelor structurale ale multitudinii de afecțiuni ale omului, specificității fiecărei afecțiuni în parte, deci în crearea anatomiei omului bolnav sau a anatomiei clinice. Acestui compartiment îi este dedicat cursul de anatomie patologică specială.

Studierea cursului general și celui special de anatomie patologică sunt inseparabile, întrucât procesele patologice generale în diferite combinații stau la baza atât a sindroamelor, cât și a bolilor omului. Bazele structurale ale sindroamelor și bolilor se studiază în legătură strânsă cu manifestările lor clinice. Orientarea clinic-co-anatomică este trăsătură distinctivă a anatomiei patologice naționale.

În evoluția bolii, considerată o tulburare a funcțiilor vitale normale ale organismului, una din formele vieții, modificările structurale și funcționale sunt legate indisolubil. Dereglări funcționale, necondiționate de modificări structurale respective, nu există. De aceea la baza studierii anatomiei patologice stă principiul unității și coeziunii structurii și funcției.

La studierea proceselor patologice și afecțiunilor anatomia patologică analizează cauzele apariției lor (etiologia), mecanismele de evoluție (patogeneza), substratul morfologic al acestor mecanisme (morfogeneza), consecințele bolilor, și anume – vindecarea și mecanismele ei (sanogeneza), invalidizarea, complicațiile, precum și moartea și mecanismele ei (tanatogeneza). În sarcinile anatomiei patologice intră și elaborarea teoriei despre diagnostic.

În ultimii ani anatomia patologică acordă o atenție deosebită variabilității bolilor (patomorfozei) și bolilor condiționate de activitatea medicului (iatrogeniile). *Patomorfоза* este o noțiune amplă, care reflectă pe de o parte modificările care intervin în structura morbidității și letalității, determinate de schimbarea condițiilor de viață ale omului, adică modificările panoramei generale a bolilor, iar pe de altă parte – modificările persistente ale manifestărilor clinico-morfologice ale unei anumite boli, ale nozologiei – *nozomorfоза*, care apar, de obicei, în legătură cu folosirea preparatelor medicamentoase (*patomorfoза terapeutіcă*).

Iatrogeniile (patologia terapiei), bolile și complicațiile legate de manipulațiile medicale (tratamentul medicamentos, metodele invazive de diagnostic, intervențiile chirurgicale), sunt foarte variate, fiind deseori consecința unei erori medicale. Trebuie menționată creșterea în ultimele decenii a numărului de iatrogenii.

OBIECTELE, METODELE ȘI NIVELURILE DE INVESTIGAȚIE ÎN ANATOMIA PATOLOGICĂ

Materialul pentru investigațiile anatomopatologice se recoltează la autopsia cadavrelor, în intervențiile chirurgicale, prin efectuarea biopsiilor și a experimentelor.

La autopsia cadavrelor celor decedați (de la gr. *autopsia* – a vedea cu ochii proprii) se detectează atât modificările avansate, care au provocat moartea bolnavului, cât și modificările incipiente, care se descoperă doar la examen microscopic. Autopsia cadavrelor a permis de a studia stadiile de evoluție ale multor boli. Organele și țesuturile recoltate la autopsie se cercetează cu ajutorul metodelor macroscopice și microscopice. Cu acest scop se folosește cu precădere microscopia optică, deoarece modificările cadaverice (autoliza) limitează utilizarea unor tehnici mai fine de analiză morfologică.

La autopsie se confirmă corectitudinea diagnosticului clinic sau se depistează erorile de diagnostic, se stabilesc cauzele morții bolnavului, particularitățile evoluției bolii, se apreciază eficacitatea preparatelor medicamentoase și a manipulațiilor de diagnostic utilizate, se elaborează statistica mortalității și letalității etc.

Materialul chirurgical (organele și țesuturile înlăturate) permite morfopatologului să studieze morfologia bolii la diferite etape ale evoluției ei, utilizând diverse metode de investigație morfologică.

Biopsia (de la gr. *bios* – viață și *opsis* – vedere) prezintă recoltarea intravitală a unor fragmente de țesuturi în scop diagnostic. Materialul, obținut prin biopsie, se numește *bioptat*. Acum 100 de ani, imediat după apariția microscopului optic, morfopatologii au început să studieze materialul bioptic, completând diagnosticul clinic cu rezultatele examenului morfologic. La ora actuală nu există instituție curativă, în care să nu se recurgă la biopsie pentru precizarea diagnosticului.

În instituțiile curative contemporane biopsia se efectuează fiecărui al treilea pacient și nu există organ sau țesut inaccesibile examenului biopsic.

S-au lărgit cu mult volumul și metodele biopsiei, precum și spectrul problemelor clinice rezolvate cu ajutorul acesteia. Prin biopsie, adesea repetată, clinica capătă date obiective, care confirmă diagnosticul, permit aprecierea dinamicii procesului, caracterului evoluției bolii și prognosticul ei, oportunității utilizării și eficacității uneia sau alteia variante de terapie, acțiunii secundare posibile a medicamentelor. Așadar, morfopatologul, numit acum *patolog clinic*, a devenit un participant cu drepturi depline a diagnosticării a elaborării tacticii terapeutice sau chirurgicale și al progno-zării bolilor. Biopsiile oferă posibilitatea de a studia cele mai timpurii și mai fine modificări din celule și țesuturi cu ajutorul microscopului electronic, metodelor histochimice, histoimunochimice și enzimologice, deci modificările inițiale în bolile, ale căror manifestări clinice lipsesc datorită eficacității proceselor compensator – adaptative. În astfel de cazuri numai morfopatologul dispune de posibilități de diagnosticare precoce. Aceleași metode contemporane permit evaluarea fiziologică a structurilor modificate în cursul bolii, aprecierea esenței și patogenezei procesului patologic declanșat, precum și a gradului de compensare a funcțiilor dereglate. Așadar, biopsatul la ora actuală este obiectul principal de investigație în rezolvarea problemelor practice și teoretice de anatomie patologică.

E x p e r i m e n t u l este foarte important pentru elucidarea patogenezei și morfogenezei bolilor. Deși în experiment este dificil de a crea un model adecvat al bolii umane, modelele multor boli ale omului sunt deja create sau sunt în curs de elaborare și ele contribuie la înțelegerea mai profundă a patogenezei și morfogenezei bolilor. Pe modelele bolilor umane se studiază acțiunea preparatelor medicamentoase, se elaborează tehnicile intervențiilor chirurgicale. Prin urmare, anatomia patologică contemporană a devenit **p a t o l o g i e c l i n i c ă**.

Bazele structurale ale bolii se studiază la diferite niveluri: de organism, sistem, organ, țesut, celulă, subcelular, molecular.

Nivelul de organism permite de a studia boala organismului integru în toate manifestările ei posibile, în interconexiunea tuturor organelor și sistemelor.

Nivelul de sistem este nivelul de studiere a unui anumit sistem de organe și țesuturi, reunite prin comunitatea funcțiilor lor (de ex., sistemul țesutului conjunctiv, sistemul sanguin, sistemul digestiv etc.).

Nivelul de organ oferă posibilitatea de a studia modificările organelor, care în unele cazuri pot fi depistate cu ochiul neînarmat, iar în altele pot fi descoperite doar la examen microscopic.

Nivelurile tisular și celular sunt nivelurile de cercetare a modificărilor țesuturilor, celulelor și substanței intercelulare prin metode optice de investigație morfologică.

Nivelul subcelular permite a urmări cu ajutorul microscopului electronic modificările ultrastructurilor celulare și ale substanței intercelulare, care în majoritatea cazurilor sunt primele manifestări morfologice ale bolii.

Nivelul molecular de studiere a bolii este posibil prin folosirea metodelor complexe de investigație cu utilizarea microscopiei electronice, imunohistochimiei, radioautografiei. Investigarea morfologică aprofundată a bolii necesită întregul arsenal de metode contemporane – de la macroscopice până la electronomicroscopice, histo-citoenzimatice și imunohistochimice.

Sarcinile pe care le rezolvă la ora actuală anatomia patologică o plasează pe o poziție deosebită printre disciplinele medicale: pe de o parte ea este teoria medicinei, care, dezvăluind substratul material al bolii, stă la dispoziția practicii medicale; pe de altă parte ea este morfologia clinică pentru stabilirea diagnosticului, care face un serviciu teoriei medicale.

Nu vom uita că studierea anatomiei patologice se bazează pe *principiile unității și coeziunii dintre structură și funcție* ca criteriu metodologic fundamental în cunoașterea patologiei în genere, precum și pe *orientarea clinico-anatomică a anatomiei patologice naționale*. Primul principiu dă posibilitatea de a evidenția legăturile anatomiei patologice cu alte discipline teoretice și necesitatea cunoașterii în primul rând a anatomiei, histologiei, fiziologiei și biochimiei pentru înțelegerea bazelor patologiei. Cel de al doilea principiu – orientarea clinico-anatomică, demonstrează necesitatea cunoașterii anatomiei patologice pentru studierea altor discipline clinice și pentru activitatea practică a medicului, indiferent de specialitatea lui.

SCURT ISTORIC

Anatomia patologică reprezintă o parte inalienabilă a medicinei teoretice și practice cu rădăcinile în antichitatea îndepărtată. Ca disciplină de sine stătătoare ea a evoluat încet întrucât autopsia cadavrelor celor decedați timp îndelungat era interzisă. Abia în secolul XVI au început să se acumuleze materiale despre anatomia patologică a bolilor, obținute prin autopsia cadavrelor. În a. 1761 a fost publicată lucrarea anatomistului italian G.Morgagni (1682-1771) "Despre localizarea și cauzele bolilor, depistate de anatomist", bazată pe rezultatele a 700 necropsii, o parte din care au fost efectuate personal de autor. El a încercat să stabilească legătura dintre modificările morfologice descrise și manifestările clinice ale bolilor. Datorită lucrării lui Morgagni a fost depășit dogmatismul școlilor vechi, a apărut o medicină nouă, a fost determinat locul anatomiei patologice printre disciplinele clinice.

O mare importanță în dezvoltarea anatomiei patologice au avut lucrările morfologilor francezi M. Bichat (1771-1802), J. Corvisart (1755-1821) și J.Cruveilhier (1791-1874), care au întocmit primul în lume atlas color de anatomie patologică. La mijlocul și sfârșitul secolului XVIII în Anglia s-au făcut cunoscute investigațiile lui R. Bright (1789-1858), A. Bayle (1799-1858), care au adus un aport considerabil la dezvoltarea anatomiei patologice. Bayle a scris cel mai complet manual de anatomie patologică specială, tradus în limba rusă în a. 1826 de medicul I. A. Kostomarov.

În secolul XIX anatomia patologică a căpătat deja o poziție stabilă în medicină. S-au deschis catedre de anatomie patologică la Berlin, Paris, Viena, Moscova, Sankt-Petersburg. Reprezentantul școlii vieneze K.Rokitanski (1804-1878) a elaborat în baza propriei experiențe (30000 de necropsii în 40 ani de activitate ca prosector) unul dintre cele mai bune tratate de anatomie patologică. K.Rokitanski a fost ultimul reprezentant al teoriei umorale a patologiei umane, care a dominat timp de secole fără a avea un suport științific.

Un moment crucial în dezvoltarea anatomiei patologice și a întregii medicinei poate fi considerată elaborarea în a. 1855 de către savantul german R.Virchow (1821-1902) a teoriei patologiei celulare. Folosind teoria structurii celulare a organismelor descoperită de Schleiden și Schwann, el a demonstrat, că substratul morfologic al bolilor sunt celulele. Morfopatologii și clinicienii din lumea întreagă au văzut în teoria patologiei celulare un progres enorm și o foloseau ca bază științifică și metodologică a medicinei. Însă patologia celulară de una singură s-a dovedit a fi insuficientă pentru explicarea complexității proceselor patologice, ce însoțesc boala. Patologiei celulare i se contrapuneau învățătura despre sistemele neuroumoral și hormonal de reglare ale organismului. Astfel a apărut direcția funcțională în medicină. Dar ea nu a suprimat rolul celulei în patologie. La ora actuală celula, elementele ei componente (ultrastructurile) sunt tratate ca o parte componentă a organismului integru, care se găsesc sub influența și controlul permanent al sistemelor neuroumoral și hormonal.

În secolul XX anatomia patologică a început să se dezvolte intens, antrenând în rezolvarea problemelor sale biochimia, biofizica, imunologia și genetica, biologia moleculară, electronica și informatica. În multe țări au fost create institute de patologie,

au apărut tratate fundamentale și reviste de anatomie patologică; s-au creat societăți științifice ale morfopatologilor la nivel internațional, european și național.

În Rusia primele autopsii au început să se efectueze în a. 1706 când din ordinul lui Petru I au fost organizate școlile medicale spitalicești. Primii organizatori ai serviciului medical în Rusia N.Bidloo, I.Fișer, P.Kondoidi au avut de înfruntat rezistența îndârjită a bisericii, care împiedica prin toate mijloacele efectuarea autopsiilor. Abia în a. 1875 după deschiderea facultății de medicină a Universității din Moscova necropsiile au început să se practice destul de regulat.

Primii morfopatologi ruși au fost conducătorii clinicilor F.F.Keresturi, E.O.Muhin, A.I.Over ș.a.

În a. 1849 la inițiativa profesorului terapeut I.V.Varvinski în cadrul facultății de medicină a Universității din Moscova a fost inaugurată prima catedră de anatomie patologică din Rusia. Titular al acestei catedre a devenit discipolul său A.I.Polunin (1820-1888), fondatorul școlii moscovite de morfopatologi și întemeietorul orientării clinico-anatomice în anatomia patologică. În cei 140 ani de existență a catedrei de anatomie patologică a Universității din Moscova, iar din a. 1930 a Institutului de medicină I din Moscova, actualmente academia medicală I. Secenov, se păstrează tradiția: sceptrul catedrei este transmis de dascăl discipolului său. Toți cei 7 titulari ai catedrei au aparținut aceleiași școli.

Un loc aparte în școala moscovită de anatomie patologică îl ocupă M.N.Nikiforov (1858-1915), care a condus catedra de anatomie patologică a Universității din Moscova din a. 1897 până în a. 1915. Lui îi aparțin prețioase lucrări de anatomie patologică, unul dintre cele mai bune manuale. Discipolii săi au condus catedrele de anatomie patologică în diferite orașe ale Rusiei. Cel mai talentat discipol al său A.I.Abrikosov a condus catedra de anatomie patologică a Universității din Moscova din a. 1920 până în a. 1952 și a pus bazele științifice și organizatorice ale anatomiei patologice în fosta Uniune Sovietică. El este considerat pe drept fondatorul anatomiei patologice sovietice. A.I.Abrikosov este autorul renumitelor investigații de studiere a manifestărilor incipiente ale tuberculozei, tumorilor din mioblasti, patologiei cavității bucale, renale și multor altor probleme, iar manualul scris de el a fost reeditat de 9 ori.

Reprezentanți de seamă ai școlii moscovite de anatomie patologică sunt M.A.Skvorțov (1876-1963), care a pus bazele anatomiei patologice a bolilor copilăriei și I.V.Davîdovski (1887-1968), cunoscut prin lucrările sale în probleme de patologie generală, patologie infecțioasă, gerontologie și traume de război, cercetări în domeniul bazelor filozofice ale biologiei și medicinei. Din inițiativa lui s-a început predarea anatomiei patologice după principiul nozologic. Dintre colaboratorii catedrei de anatomie patologică a Institutului de medicină I din Moscova, discipoli ai lui A.I.Abrikosov, au adus un aport considerabil la dezvoltarea anatomiei patologice S.S.Vaili (1898-1979), care mai târziu a activat la Leningrad, V.T.Talalaev (1886-1947), N.A.Kraevski (1905-1985).

Catedra de anatomie patologică din Sankt-Petersburg a fost fondată în a. 1859 la inițiativa lui N.I.Pirogov. Aici au lucrat așa morfopatologi cu renume ca M.M.Rudnev (1837-1878), Gh.V.Șor (1872-1948), N.N.Anicikov (1885-1964), M.F.Glazunov (1896-1967), F.F.Sâsoev (1875-1930), V.G.Garșin (1877-1956), V.D.Ținzerling (1891-1960). Mulți dintre discipolii acestora au condus catedrele de anatomie patologi-



A.I. Polunin
(1820-1888)



M.N. Nikiforov
(1858-1915)



A.I. Abrikosov
(1875-1955)



M.A. Skvorțov
(1876–1963)



I.V. Davâdovski
(1887–1968)



M.M. Rudnev
(1837–1878)



N.N. Anicikov
(1885-1964)



M.F. Glazunov
(1896-1967)



V.G. Garšin
(1887-1956)

că din Sankt-Petersburg: A.N.Cistovici (1905-1970) – Academia Medico-militară “S.M.Kirov”, M.A.Zaharievskaia (1889-1977) – Institutul de medicină din Sankt-Petersburg “I.Pavlov”, P.V.Sipovski (1906-1963) – Institutul de stat de reciclare a medicilor.

În a doua jumătate a secolului XIX – începutul secolului XX s-au inaugurat catedre de anatomie patologică în institutele de medicină din Kazani, Harikov, Kiev, Tomsk, Odesa, Saratov, Permi și alte orașe, precum și în toate fostele republici unionale și autonome, multe centre regionale ale Federației Ruse. În aceste institute s-au format școli de morfopatologi, reprezentanții cărora au dezvoltat și continuă să dezvolte anatomia patologică: M.P.Miroljubov (1870-1947) și I.V.Toroptev în Tomsk, I.F.Pojariski (1875-1919) și Ș.I.Krinițki (1884-1961) în Rostov-pe-Don, N.M.Liubimov (1852-1906) și I.P.Vasiliev (1879-1949) în Kazani, P.P.Zabolotnov (1858-1935) și A.M.Antonov (1900-1983) în Saratov, P.A.Kucerenko (1882-1936) și M.K.Dali în Kiev, N.F.Melnikov-Razvedenkov (1886-1937) și G.L.Derman (1890-1983) în Harikov etc.

În această perioadă morfopatologii au efectuat cercetări științifice ample în diferite domenii ale medicinei, în special a bolilor infecțioase, ceea ce a facilitat lichidarea unui șir de infecții (variola, pesta, tifosul exantematic ș. a.). S-a acordat și continuă să se acorde o atenție deosebită problemelor diagnosticării precoce a tumorilor, bolilor cardiova-sculare și altor afecțiuni, problemelor de patologie regională. Se dezvoltă cu succes patologia experimentală.

A fost creat **s e r v i c i u l a n a t o m o p a t o l o g i c**. Fiecare spital dispune de secție de anatomie patologică. În orașele mari au fost create laboratoare anatomo-patologice centrale, care organizează activitatea morfopatologilor. Toți cei decedați în spitale și clinicile institutelor de medicină sunt supuși necropsiei anatomo-patologice ce asigură stabilirea corectitudinii diagnosticului clinic, evidențierea deficiențelor în examinarea și tratamentul bolnavului. În vederea discutării erorilor medicale, depistate în timpul autopsiei anatomo-patologice, și elaborării măsurilor de lichidare a neajunsurilor în lucrul curativ se organizează conferințe **c l i n i c o - a n a t o m i c e**. Materialele acestor conferințe se sistematizează și contribuie la perfecționarea calificării medicilor, atât a clinicienilor, cât și a morfopatologilor.

Activitatea morfopatologilor este reglementată de dispozițiile, ordinele Ministerului Sănătății și este controlată de morfopatologul principal.

ANATOMIA PATOLOGICĂ GENERALĂ

ALTERAȚIA

De pe pozițiile patologiei *alterația* (de la lat. *alteratio* – modificare) sau *leziunea* prezintă modificările structurii celulelor, substanței intercelulare, țesuturilor și organelor, însoțite de dereglarea activității lor vitale. Modificările alterative din organe și țesuturi, ca cel mai vechi filogenetic proces reactiv, se întâlnesc la cele mai timpurii etape de dezvoltare ale embrionului uman.

Alterția poate fi provocată de o varietate mare de factori care pot acționa asupra structurilor celulare și tisulare direct sau indirect (prin influențe umorale sau reflexe), caracterul și gradul alterției depinzând de intensitatea și natura factorului patogen, particularitățile structural-funcționale ale organului sau țesutului, precum și de reactivitatea organismului. În unele cazuri apar modificări superficiale și reversibile, care suscită doar ultrastructurile, în altelea – leziuni profunde și ireversibile, care pot sfârși cu moartea nu numai a celulelor și țesuturilor, dar și a organelor.

Alterția morfologic se manifestă în mod diferit la nivel celular și tisular. La nivel celular apar modificări morfologice ale celulei, studiate de un compartiment aparte al patologiei generale – *p a t o l o g i a c e l u l e i*. La nivelul tisular alterția este reprezentată de două procese patologice generale – *d i s t r o f i a* și *n e c r o z a*, care deseori sunt stări consecutive ale alterției.

PATOLOGIA CELULEI

Celula este un sistem elementar viu, care posedă capacitatea de schimb cu mediul înconjurător. Structura celulelor organismului uman asigură îndeplinirea de către ele a funcției specializate și “autoconservarea”, adică menținerea populației de celule. Organitele celulare, posedând anumite particularități morfologice, asigură principalele funcții vitale ale celulei (fig.1): respirația și resursele energetice (mitocondriile), sinteza proteinelor (ribozomii, reticulul citoplasmatic granulat), acumularea și transportul lipidelor și glicogenului, funcția de detoxicare (reticulul citoplasmatic neted), sinteza produselor și secreția lor (complexul lamelar), digestia intracelulară și funcția de protecție (lizozomii). Activitatea ultrastructurilor celulei este strict coordonată, iar coordonarea în elaborarea produsului specific al celulei este supusă legii “conveierului intracelular”. După principiul autoreglării el efectuează interconexiunea dintre componentele structurale ale celulei și procesele metabolice, care au loc în ea.

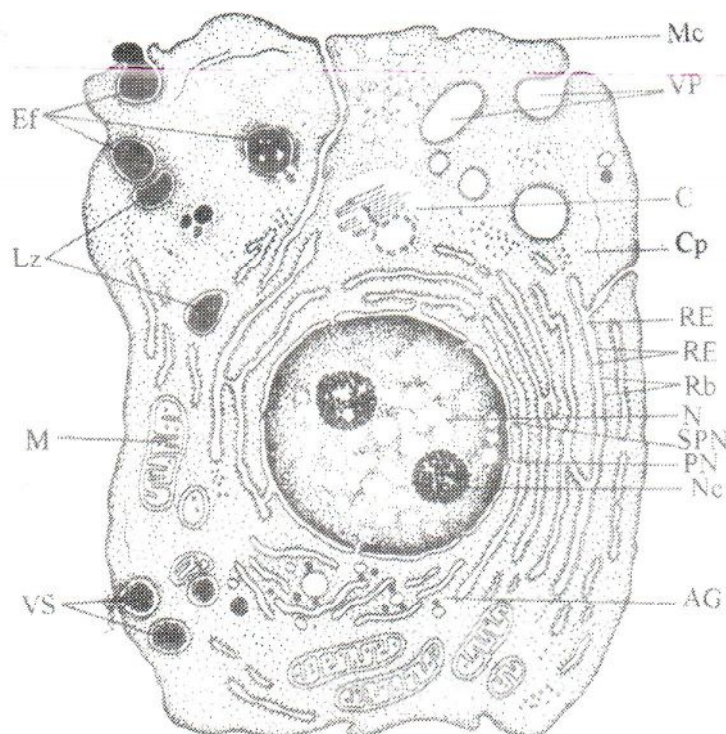


Fig. 1. Structura celulei (schemă).

N – nucleu, PN – pori nucleari, Nc – nucleol. SPN – spațiu perinuclear, Cp – citoplasmă (hialoplasmă), Mc – membrană celulară (citomembrană), RE – reticul endoplasmatic (rețea endoplasmatică), Rb – ribozomi, M – mitocondrii, AG – complex (aparatur Golgi), Lz – lizozomi, C – centrosom, VS – vacuole de secreție, VP – vezicule de pinocitoză, Ef – etapele fagocitozei.

Funcțiile organelor nu sunt strict determinate, ele participând la diferite procese intracelulare. Mai specializate sunt formațiunile metaplasmatice ale celulei, care îndeplinesc funcții particulare: tonofibrilele – sprijin al celulei; miofibrilele – contracția celulei și mișcarea ei; microvilozitățile, marginile “în perie” – absorbția; desmozomii – contactele celulare etc. În același timp nici o funcție a celulei nu este rezultatul activității unui singur organit sau a unei formațiuni metaplasmatice. Orice manifestare funcțională a celulei se datorează lucrului în comun al tuturor componentelor interconexați. De aceea modificările structurale ale celulei, fiind o reflectare a dereglărilor funcției ei, nu pot fi înțelese fără a lua în considerație modificările posibile ale fiecăreia din cele două părți principale ale ei – nucleului și citoplasmei, organelor ei, formațiunilor metaplasmatice și incluziunilor. De la dereglările structurilor elementare ale celulei și a funcțiilor lor la patologia celulei ca sistem elementar viu autoreglator la patologia ansamblurilor de celule, unite prin funcția finală – iată calea de cunoaștere a patologiei celulare, bază structurală a patologiei umane.

Deci, patologia celulei este o noțiune neunivocă, însumând, în primul rând, patologia *ultrastructurilor specializate* ale celulei, reprezentată nu numai de modificări stereotipice ale uneia sau alteia ultrastructuri ca răspuns la diferite acțiuni,

dar și de schimbări atât de specifice ale ultrastructurilor încât putem vorbi de boli cromozomiale și ale receptorilor, lizozomale, mitocondriale, peroxisomale și de alte boli celulare și, în al doilea rând, patologia celulei care include modificările componentilor și ultrastructurilor ei în dependență de raportul cauză – efect. Studiarea patologiei celulei presupune evidențierea legităților generale de lezare a celulei și a reacțiilor de răspuns și anume: recepția informației patogene de către celulă și reacția ei la leziune, dereglarea permeabilității membranelor celulare și a circulației lichidului intracelular, tulburarea metabolismului celular, moartea celulei (necroza), displazia celulară și metaplazia, hipertrofia și atrofia, patologia mișcărilor celulei, nucleului și aparatului genetic etc.

PATOLOGIA NUCLEULUI CELULAR

Morfologic patologia nucleului se manifestă prin modificarea structurii, dimensiunilor, formei și numărului de nucleee și nucleoli, prin apariția diferitelor incluziuni nucleare și modificări ale membranei nucleului. O formă particulară a patologiei nucleare este patologia mitozei; patologia cromozomilor nucleului generează sindroame și boli cromozomiale.

Structura și dimensiunile nucleelor

Structura și dimensiunile nucleului (interfazic, intermitotic) depind, în primul rând, de ploidie, în special de cantitatea de ADN în nucleu, și de starea funcțională a nucleului. Nucleeele tetraploide au un diametru mai mare decât cele diploide, iar cele octoploide – mai mare decât cele tetraploide.

Majoritatea celulelor conțin nucleee diploide. În celulele proliferative în perioada de sinteză a ADN (faza S) cantitatea de ADN în nucleu se dublează, în perioada postmitotică, din contra, se micșorează. Dacă după sinteza de ADN în celula diploidă n-are loc mitoză normală, se formează nucleee tetraploide. Apare *poliploidia* – creșterea multiplă a numărului de garnituri cromozomice în nucleeele celulelor sau starea de ploidie de la tetraploidie în sus.

Celulele poliploide se pun în evidență după dimensiunile nucleului, cantitatea mărită de ADN în nucleul interfazic sau creșterea numărului de cromozomi în celula mitotică. Astfel de celule se întâlnesc în țesuturile funcțional normale ale omului. Creșterea numărului de nucleee poliploide în celulele multor organe se înregistrează la bătrânețe. Poliploidia este deosebit de pronunțată în regenerarea reparativă (în ficat), hipertrofia compensatoare regenerativă (miocard), în proliferarea tumorală.

Altă varietate de modificări ale structurii și dimensiunilor nucleului celulei se întâlnește în *aneuploidie*, care prezintă modificări sub formă de garnitură incompletă de cromozomi. Aneuploidia este condiționată de mutațiile cromozomiale. Manifestările ei (nucleee hipertetraploide, pseudoploide, “aproximativ” diploide sau triploide) se observă frecvent în tumorile maligne.

Dimensiunile nucleelor și structurilor nucleare indiferent de ploidie sunt determinate în mare parte de *starea funcțională a celulei*. Procesele, care au loc permanent în nucleul interfazic, au o orientare diferită: în primul rând, *replicarea*

materialului genetic în perioada S (sinteza "semiconservativă" a ADN); în al doilea rând, sinteza ARN în procesul de *transcripție*, *transportarea ARN-ului* din nucleu în citoplasmă prin porii nucleari pentru efectuarea funcției specifice a celulei și replicarea ADN-ului.

Starea funcțională a nucleului este caracterizată de structura și repartizarea cromatinei lui. În zonele externe ale nucleelor diploide din țesuturile normale se conține cromatina condensată (compactă) – *heterocromatina*, în celelalte zone – cromatina necondensată (laxă) – *eucromatina*. Hetero – și eucromatina reflectă diferite stări de activitate ale nucleului; prima se consideră "puțin activă" sau "inactivă", a doua – "destul de activă". Întrucât nucleul poate trece din starea de repaus funcțional relativ la starea de activitate funcțională înaltă și invers, tabloul morfologic al repartizării cromatinei, reprezentată de hetero- și eucromatină, nu poate fi considerat ca ceva static. Este posibilă "heterocromatinizarea" sau "eucromatinizarea" nucleelor (fig.2), mecanismele căreia nu sunt studiate suficient. Interpretarea caracterului și repartizării cromatinei în nucleu este neunivocă.

De exemplu, *marginăția cromatinei*, adică localizarea ei sub membrana nucleară, se interpretează și ca indice al activității nucleului și ca manifestare a lezării lui. *Condensarea structurilor eucromatinice* ("hipercromatoza peretelui nuclear"), care reflectă inactivarea zonelor active de transcripție, se consideră fenomen patologic, prevestitor al morții celulei. Modificarea patologică a nucleului este considerată și *intumescența disfuncțională (toxică)* a acestuia întâlnită în diferite leziuni ale celulei. În acest caz se modifică starea coloidal-osmotică a nucleului și citoplasmei în urma inhibiției transportului substanțelor prin membrana celulară.

Forma nucleelor și numărul lor

Modificările formei nucleului reprezintă un criteriu de diagnosticare important. Dintre acestea menționăm: deformarea nucleelor de către incluziunile citoplasmice în procesele distrofice, polimorfismul nucleelor în inflamație (granulomatoză) și în proliferarea tumorală (atipismul celular).

Forma nucleului se poate schimba și în legătură cu formarea de proeminente ale nucleului în citoplasmă (fig.3), determinate de creșterea suprafeței nucleare, care denotă o activitate sintetică a nucleului în privința acizilor nucleici și proteinei.

Modificări ale numărului de nuclee în celulă sunt considerate caracterul polinuclear, apariția "sateliților nucleului" și lipsa nucleului. *Caracterul polinuclear* este posibil în cazul contopirii celulelor. De exemplu, celulele gigante polinucleate de corpi străini și Langhans, formate la confluarea celulelor epitelioides (vezi fig.72). Celule polinucleate se pot forma și la dereglarea mitozei – divizarea nucleului fără divizarea ulterioară a citoplasmei, fenomen observat la iradiere sau administrarea citostaticelor, precum și în proliferarea tumorală.

"*Sateți ai nucleului*", *cariomeri (nuclee mici)* sunt numite formațiunile mici asemănătoare cu nucleul, cu structură corespunzătoare și membrană proprie, localizate în citoplasmă lângă nucleul nemodificat. Apariția lor se datorează mutațiilor cromozomiale. Sateți ai nucleului sunt cariomerii în celulele tumorii maligne în prezența unui mare număr de mitoze patologice.



Importanța funcțională a *caracterului anuclear* al celulei este neunivocă. Se cunosc structuri celulare anucleate, completamente viabile (eritrocite, trombocite). În stări patologice poate fi observată viabilitatea porțiunilor de citoplasmă, detașate de celulă. Lipsa nucleului poate fi și o dovadă a morții acestuia manifestată prin *cariopicnoză*, *cariorexis* (fig.4) și *carioliză* (vezi *Necroza*).



Fig. 2. Hetero- și eucromatizarea nucleelor.

a - heterocromatina nucleului celulei tumorale. X 25000; b - eucromatizarea cromatinei nucleului endoteliocitului. Multiple invaginații ale membranei nucleare; în citoplasmă - incluziuni tubulare și acumulări de filamente intermediare. X 30000.

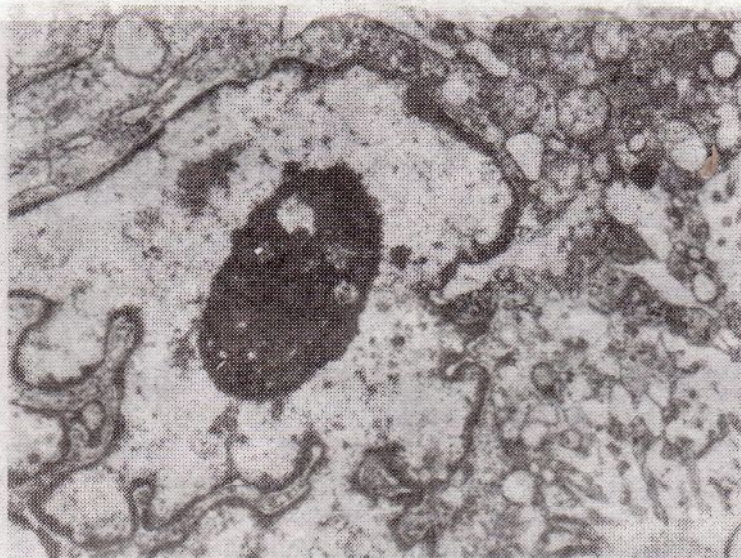


Fig. 3. Atipia nucleelor celulei tumorale. Multiple proeminențe ale membranei nucleare. X 15 500.

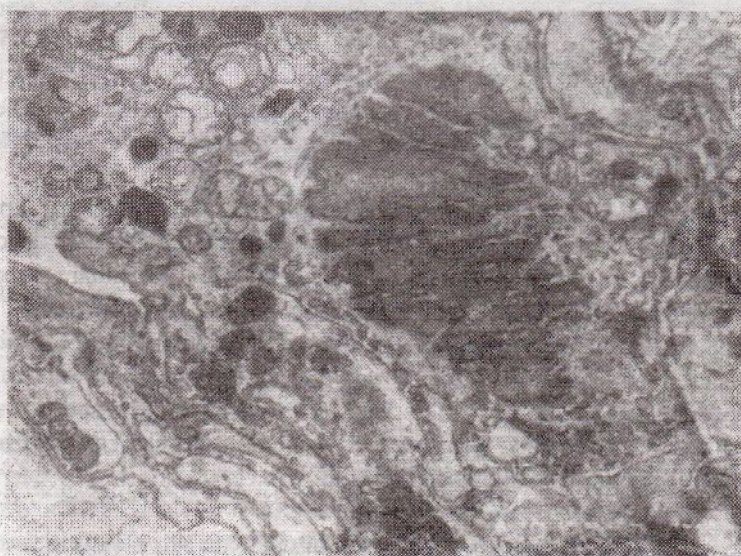


Fig. 4. Dezintegrarea nucleului picnotic (kariorexis). X 15000.

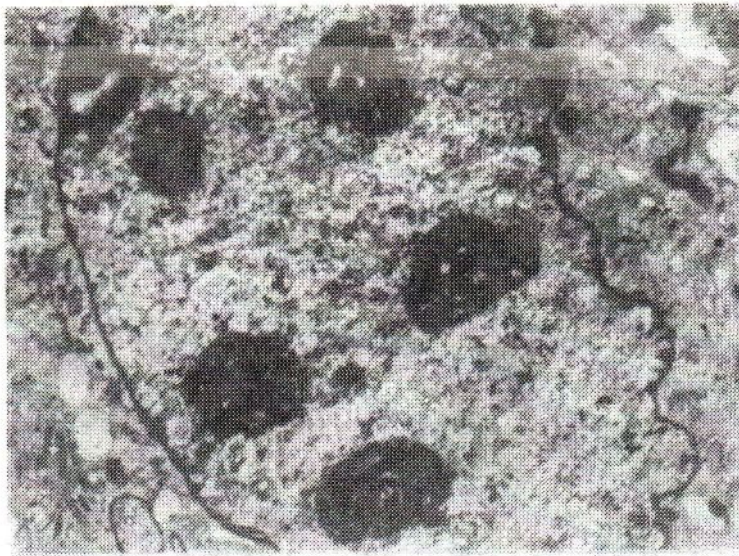


Fig. 5. Mărirea numărului și a dimensiunilor nucleolilor. X 12500.

Structura și dimensiunile nucleolilor

Modificările nucleolilor caracterizează starea morfofuncțională a celulei, deoarece anume nucleolii sunt implicați în procesele de transcripție și transformare a ARN ribozomal (ARN-r). Dimensiunile și structura nucleolilor în majoritatea cazurilor corelează cu volumul de sinteză celulară a proteinei, determinată prin metode biochimice. Dimensiunile nucleolilor mai depind de funcția și tipul celulelor.

Creșterea dimensiunilor și numărului de nucleoli (fig.5) indică o sporire a activității lor funcționale. ARN-ul ribozomal de curând format în nucleol se transportă în citoplasmă probabil și prin porii membranei nucleare interne. Sinteza intensivă a proteinei în astfel de cazuri este semnalată de creșterea numărului de ribozomi în reticulul endoplasmatic.

Nucleolii hipergranulați cu predominarea granulelor asupra substanței fibrilare reflectă diferite stări funcționale atât ale nucleului, cât și ale celulei. Prezența unor astfel de nucleoli cu un sistem lacunar bine exprimat și bazofilie pronunțată a citoplasmei atestă o sinteză sporită de ARN-r, și o transmisie activă. Așa "nucleoli hiperfuncționali" se întâlnesc în plasmocitele tinere, fibroblaștii activi, hepatocite, în multe celule tumorale. Aceiași nucleoli hipergranulați cu o bazofilie slab pronunțată a citoplasmei pot reflecta dereglări ale transmisiei (transportării granulelor) în timpul sintezei ARN-r. Ei se depistează în celulele tumorale, caracterizate prin nucleu mare și bazofilie citoplasmatică neînsemnată.

Disocierea (disjunția) nucleolilor, dovadă a hipogranulării lor, poate fi consecință a "expulzării" ARN-r în citoplasmă sau a inhibiției transcripției nucleolare. *Dezorganizarea (segregarea) nucleolilor* denotă, de regulă, întreruperea completă și rapidă a transcripției nucleolare: nucleul se micșorează în dimensiuni, cromatina nucleolară se condensează, granulele și fibrele proteice se divizează. Aceste modificări se întâlnesc în deficitul energetic al celulei.



Fig. 6. Incluziuni nucleare.

a – incluziuni de glicogen în nucleul hepatocitului. X 22500; b – incluziuni virale în nucleul celulei tumorale. X 20000.

Incluziunile nucleare

Incluziunile nucleare se subîmpart în trei grupuri: nucleare citoplasmatică, nucleare propriu-zise și nucleare condiționate de virusuri.

Incluziuni nucleare citoplasmatică se numesc porțiunile de citoplasmă din nucleu, delimitate de membrană. Ele pot conține toate părțile componente ale celulei (organite, pigment, glicogen, picături de grăsimi etc.). Apariția lor în majoritatea cazurilor este legată de tulburări ale diviziunii mitotice.

Nucleare propriu-zise sunt considerate incluziunile localizate în nucleu (în carioplasmă) și care corespund substanțelor întâlnite în citoplasmă [proteină, glicogen (fig.6a), lipide, etc]. În majoritatea cazurilor aceste substanțe pătrund din citoplasmă în nucleu prin porii lezați sau nelezați ai membranei nucleare, sau prin membrana nucleară distrusă. Este posibilă și pătrunderea acestor substanțe în nucleu în timpul mitozei, de exemplu, incluziunile de glicogen în nucleele ficatului în diabetul zaharat ("glicogenul nuclear", "nuclee găurite, deșarte").

Incluziunile nucleare condiționate de virusuri (așa-numiții corpusculi de incluziuni nucleare) sunt neunivoce. Acestea sunt, în primul rând, incluziunile nucleare din carioplasma grilei cristaline a virusului (fig.6b); în al doilea rând, incluziunile de particule proteice, care apar în urma reproducerii intranucleare a virusului; în al treilea rând, incluziunile nucleare ca manifestare a reacției citoplasmei la leziunea virotică ("incluziuni reactive").

Membrana nucleară

Membrana nucleară îndeplinește un șir de funcții, dereglarea căroră poate servi ca bază pentru dezvoltarea patologiei celulare.

Rolul membranei nucleare în menținerea formei și dimensiunii nucleului este confirmat de formarea sistemelor tubulare intranucleare, care pornesc de la membrana nucleară internă, a incluziunilor în zona perinucleară (hipertrofia miocardului, fibroza pulmonară, vasculita sistemică, sarcoidoza, tumorile ficatului, dermatomiozita (fig.7).

Membrana nucleară exercită și *funcția de loc al fixării ADN-ului pentru*

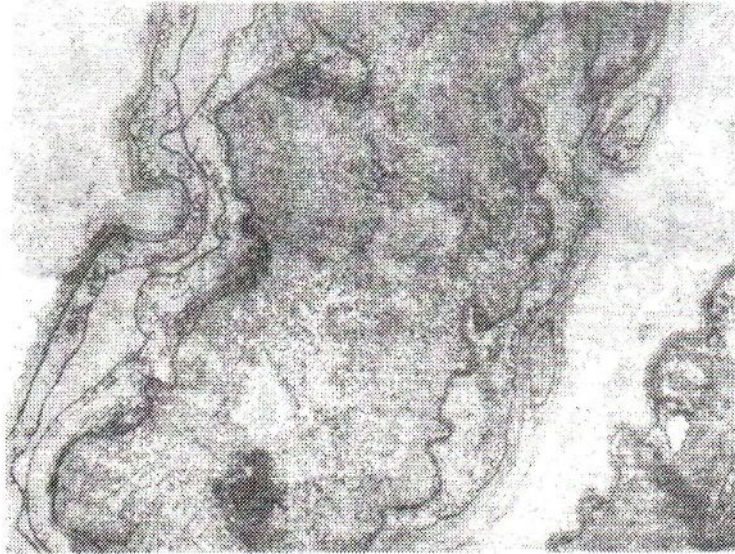


Fig. 7. Incluziuni microtubulare în zona perinucleară a endoteliocitului în dermatomiozită. X 15500.

înlesnirea replicării și transcripției, drept dovadă servind faptul că în membrana nucleară sunt structuri, modulate de cromatină și responsabile la rândul său de orientarea și structura cromatinei. S-a demonstrat, că activitatea funcțională a ADN-ului depinde de repartizarea lui în timpul diviziunii celulei și de gradul de condensare în interfază, iar lezarea membranei nucleare poate provoca schimbări în astfel de zone de repartizare și poate fi cauza modificărilor patologice în celulă.

Funcția de barieră fizică și modulator al schimbului nucleocitoplasmatic a membranei nucleare este confirmată de corelația stabilită dintre modificările structurii membranei nucleare, modulul porilor ei și ieșirea ARN-ului în citoplasmă. Controlul de către membrana nucleară a transportului ARN-ului în citoplasmă poate avea o influență importantă asupra homeostaziei celulei în stările patologice. Participarea membranei nucleare la *sinteza membranelor* nu are dovezi convingătoare, deși se consideră, că o atare funcție este posibilă, deoarece membranele nucleare trec nemijlocit în reticulul endoplasmatic al citoplasmei. Influența posibilă a *fermenților membranei nucleare asupra funcției nucleului este atestată* de existența în membrana nucleară a diferitelor enzime de dezintoxicare, la fel și a substanțelor care asigură "reglarea hormonală" (adenilato ciclaza, receptorii insulinei ș.a.).

Patologia mitozei

În ciclul vital al celulei mitoză ocupă un loc deosebit. Cu ajutorul ei se efectuează reproducerea celulelor, deci, și transmiterea caracterelor ereditare. Pregătirea celulelor de mitoză se compune dintr-un șir de procese consecutive: reproducerea ADN-ului, dublarea masei celulei, sinteza componentelor proteici ai cromozomilor și aparatului mitotic, dublarea centrului celular, acumularea energiei pentru citotomie. În procesul diviziunii mitotice se disting 4 stadii principale: profaza, metafaza, anafaza și telofaza.

Întrucât în patologia mitozei poate fi afectat oricare din aceste stadii s-a întocmit clasificarea patologică mitozei (I.A.Alov, 1972), conform căreia se evidențiază următoarele tipuri de patologii a mitozei:

I. Leziunile cromozomilor: 1) reținerea celulelor în profază; 2) dereglarea spiralizării și despiralizării cromozomilor; 3) fragmentarea cromozomilor; 4) formarea punților dintre cromozomi în anafază; 5) separarea precoce a cromatidelor-surori. 6) lezarea chinetocorului. II. Lezarea aparatului mitotic: 1) întârzierea dezvoltării mitozei în metafază; 2) dispersarea cromozomilor în metafază; 3) metafaza în trei grupe; 4) metafaza cavitara; 5) mitoze multipolare; 6) mitoze asimetrice; 7) mitoze monocentrice; 8) mitoze-K. III. Dereglarea citotomiei: 1) citotomia precoce; 2) reținerea citotomiei; 3) lipsa citotomiei.

Patologia mitozei poate fi provocată de diferite acțiuni asupra celulei: radiația ultravioletă și ionizantă, temperatura ridicată, substanțe chimice, inclusiv cancerigene și toxine mitotice etc. Numărul de mitoze patologice este destul de mare în malignizarea țesuturilor (fig.8, p.24).

Aberații cromozomiale și boli cromozomiale

Aberații cromozomiale se numesc modificările structurii cromozomilor, provocate

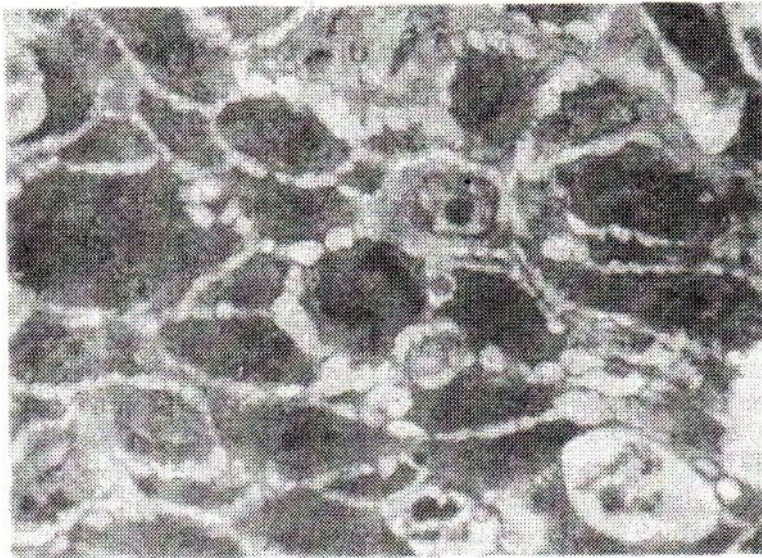


Fig. 8. Patologia mitozei. Secțiune semifină a țesutului tumoral. X 1000.

de rupturile lor cu redistribuirea ulterioară, pierderea sau dublarea materialului genetic. Ele reflectă diferite variante de anomalii ale cromozomilor. Cele mai frecvente aberații cromozomiale întâlnite la om sunt anomaliile numărului de cromozomi și structurii lor. Dereglările *numărului de cromozomi* se pot manifesta prin lipsa unei perechi de cromozomi omologi (*monozomia*) sau apariția unui cromozom suplimentar (*trizomia*). Numărul total de cromozomi în cariotip în aceste cazuri diferă de numărul normal și este egal respectiv cu 45 și 47. *Poliploidia* și *aneuploidia* au o importanță mai mică pentru dezvoltarea sindroamelor cromozomiale.

Dintre modificările *structurii cromozomilor* la un număr normal al lor în cariotip, menționăm diferite tipuri de "defecte" ale cromozomilor: translocația (schimbul de segmente între doi cromozomi neomologi), deleția (pierderea unei părți de cromozom), fragmentarea, cromozomi inelari etc.

Aberațiile cromozomiale, dereglând echilibrul factorilor ereditari, generează diverse devieri în structura și activitatea vitală a organismului, manifestate prin boli cromozomiale.

Bolile cromozomiale se împart în boli, condiționate de anomaliile cromozomilor somatici (autozomilor) și a celor sexuali (corpusculi Barr). La clasificarea bolilor cromozomiale se va lua în considerație și caracterul anomaliei cromozomiale – schimbarea numărului unor cromozomi aparte, numărului garniturilor de cromozomi sau a structurii cromozomilor. Aceste criterii asigură evidențierea formelor clinice complete sau mozaice ale bolilor cromozomiale.

Anomaliile numărului unor cromozomi aparte (*trizomiile și monozomiile*), se întâlnesc atât printre cromozomii autozomi, cât și printre cei sexuali.

Monozomiile autozomilor (oricare cromozomi, cu excepția cromozomilor X și Y) sunt incompatibile cu viața. Trizomiile autozomilor sunt destul de răspândite în patologia omului. Cele mai întâlnite sunt sindroamele Patau (perechea a 13-a) și

Edwards (perechea a 18-a), precum și boala Down (perechea a 21-a). Trizomiile altor perechi de autozomi se întâlnesc mult mai rar. Monozomia cromozomului sexual X (genotipul XO) stă la baza sindromului Șereșevski-Turner, trizomia cromozomilor sexuali (genotipul XXY) – a sindromului Klinefelter. Anomaliile numărului de cromozomi sub formă de tetra- sau triploidie generează forme complete și mozaice de boli cromozomiale.

Anomaliile de structură ale cromozomilor sunt sursa unui grup mare de sindroame cromozomiale (mai mult de 700 de tipuri), care, de altfel, pot fi condiționate nu numai de anomaliile cromozomiale, dar și de alți factori etiologici.

Pentru toate formele de boli cromozomiale este caracteristică multiplicitatea manifestărilor sub formă de malformații congenitale care apar încă în stadiul de histogeneză și continuă în organogeneză, ceea ce explică similitudinea manifestărilor clinice în diferite forme de boli cromozomiale.

PATOLOGIA CITOPLASMEI

Modificările membranelor și patologia celulei

Membranele celulare sunt constituite dintr-un strat dublu de fosfolipide, de ambele părți ale cărui sunt situate straturi de proteine. Moleculele proteice de pe suprafața externă a membranei poartă polizaharide (glicocalix), care conțin numeroși antigeni celulari superficiali. Ele joacă un rol important în procesul de recunoaștere a celulelor, de formare a joncțiunilor celulare.

Modificările membranelor celulare. Distingem următoarele modificări ale membranelor celulare (A.P.Avțin, V.A.Șahlamov, 1979): formarea unui număr excesiv



Fig. 9. Modificările membranelor endoteliocitelor. Veziculogeneză intensivă și clasmatoză. X 25500.

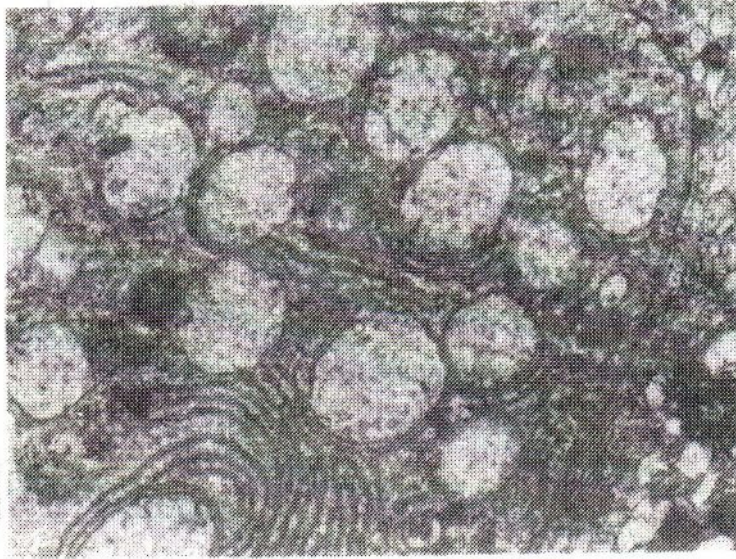


Fig. 10. Vacuolizarea mitocondriilor într-un hepatocit (din stânga) și condensarea lor în altul (din dreapta). X 16000.

de vezicule (“minus-membrană” – fig.9 p. 25); creșterea suprafeței plasmalemei celulelor datorită membranelor veziculelor micropinocitare (“plus-membrana”); microclasmatoza și clasmatoza pronunțată (“minus-membrana – vezi fig.9); formarea excrescențelor citoplasmatiche din plasmalema celulară; formarea veziculelor pe suprafața celulei; îngroșarea straturilor membranei; formarea microporilor; apariția structurilor mielinoforme din plasmalemă și membranele organitelor; contopirea membranelor celulare heterogene; distrugerii locale ale membranei – “breșe” în plasmalemă; “cârpirea” defectelor plasmalemei cu membranele veziculelor micropinocitare.

Patologia membranelor celulare poate fi provocată și de dereglările transportului membranar, permeabilității membranelor, comunicării celulelor și “recunoașterii” lor, motilității membranelor și formei celulelor, sintezei și metabolismului membranelor.

Dereglarea transportului membranar. Transportul membranar presupune transferarea ionilor și a altor substraturi contra gradientului de concentrație. Transportul poate fi activ și atunci el necesită ATP și “mobilitatea” proteinelor de transport din membrane, sau pasiv, realizându-se prin diferite procese de difuzie și de schimb. Transportul activ este de asemenea funcția barierelor epiteliale.

Dereglările transportului prin membrană au fost studiate în ischemie, care provoacă modificări primare în mitocondrii: scăderea eficacității fosforilării oxidative, tumefierea lor. La început crește permeabilitatea membranei interne, mai târziu leziunea devine totală și ireversibilă (fig.10).

Leziunea ischemică a mitocondriilor duce la defectarea pompei ATP-atice sodiu-potasiu, acumularea treptată în celulă a sodiului și pierderea potasiului. Dereglarea schimbului sodiu-potasiu induce eliminarea calciului din mitocondrii. Ca urmare, în citoplasmă crește nivelul calciului ionizat și cuplarea lui cu calmodulina. Creșterea conținutului de complexe calciu-calmodulină generează un șir de modificări ale

celulei: desfacerea joncțiunilor celulare, absorbția calciului de către mitocondrii, modificarea microtubulilor și microfilamentelor, activizarea fosfolipazelor. Reticulul endoplasmatic acumulează apă și ioni, ceea ce duce la dilatarea tubulilor și a cisternelor, la distrofie hidropică. Intensificarea glicolizei este însoțită de epuizarea glicogenului, acumularea lactatului și scăderea pH-ului celulei. Aceste modificări generează dereglarea structurii cromatinei și reducerea sintezei de ARN. Modificările ischemice ireversibile ale celulei sunt determinate de hidroliza membranelor, îndeosebi a lipidelor membranice, sub acțiunea fosfolipazelor. Apar și dereglări ale membranelor lizozomale cu eliberarea hidrolazelor.

Modificările permeabilității membranelor. Controlul permeabilității membranei presupune menținerea structurii atât a stratului dublu de fosfolipide cu schimbul și resinteza necesare, cât și a canalelor proteice corespunzătoare. Un rol important în efectuarea acestui control aparține glicocalixului și interacțiunii proteinelor membranice cu citoscheletul, precum și hormonilor, care interacționează cu receptorii membranelor. Modificările permeabilității pot fi grave (ireversibile) sau superficiale. Modelul cel mai bine studiat de modificare a permeabilității membranelor este lezarea acestora cu metale grele (mercur, uraniu). Metalele grele, interacționând cu grupele sulfhidrilice ale proteinelor membranice, modifică configurația lor și sporesc considerabil permeabilitatea membranei pentru sodiu, potasiu, clor, calciu și magneziu, ceea ce duce la tumefierea rapidă a celulelor, dezintegrarea citoscheletului lor. Modificări similare ale membranelor se înregistrează la lezarea lor de complement ("bolile de hipersensibilitate"), când breșele formate în membrană diminuează rezistența lor și măresc considerabil permeabilitatea.

Modificările comunicării celulelor și a "recunoașterii" lor. Comunicabilitatea și capacitatea de a distinge pe ai săi de "cei străini" sunt însușiri necesare ale cooperării celulare. "Comunicarea" și "recunoașterea" celulelor presupun, în primul rând, deosebiri în suprafețele externe ale membranei plasmatică și membranelor organelor intracelulare. Interes deosebit prezintă din acest punct de vedere glicocalixul membranei cu antigenile superficiale – markerii unui anumit tip de celule.

Modificările "comunicării" și "recunoașterii" celulelor se întâlnesc în acele procese patologice (inflamație, regenerare, proliferare tumorală), în care antigenile superficiale se pot modifica, schimbările vizând atât tipul antigenului, cât și "accesibilitatea" lor din partea spațiului extracelular. La dispariția antigenilor, caracteristici pentru tipul dat de celule, pot apărea antigeni "embrionali" și anormali (de exemplu, antigenul carcinoembrional); modificările glicolipidelor membranei o fac mai accesibilă la acțiunea anticorpilor.

Comunicabilitatea celulelor este determinată și de starea joncțiunilor celulare, ce se pot dereglă în diferite procese patologice și boli. Astfel, în celulele canceroase a fost observată corelația între modificările joncțiunilor celulare și dereglarea contactelor intercelulare; în tumori s-au depistat contacte celulare anormale.

Modificările mobilității membranelor și formei celulelor. Se disting două tipuri de modificări, determinate de dereglarea mobilității membranelor: prolabarea membranei în afară – e x o t r o p i a și în interiorul citoplasmei – e z o t r o p i a. În exotropie membrana prolabată în spațiul extracelular formează o structură citoplasmatică înconjurată de membrană. În ezotropie apare o cavitate înconjurată de membrană. Modificările formei celulelor sunt condiționate nu numai de exo- și ezotropie,

dar și de aplatizarea suprafeței celulare (pierderea prelungirilor mici ale podocitelor în sindromul nefrotic).

Dereglările sintezei și metabolismului membranelor. Este posibilă creșterea sintezei membranelor (la acțiunea asupra celulei a unui șir de substanțe chimice) sau diminuarea ei (scăderea sintezei membranelor bordurii în perie a enterocitelor în inhibiția fermenților membranici). În aceeași măsură este posibilă activarea metabolismului membranelor (în stimularea autofagocitozei) sau atenuarea lui (în bolile lizozomale).

Reticulul endoplasmatic

Modificările identice ale reticulului endoplasmatic granulat și agranat pot reflecta dereglarea diferitelor funcții ale citoplasmei și celulei.



Fig. 11. Hiperplazia reticulului endoplasmatic granulat, dilatarea cisternelor lui, hiperplazia aparatului Golgi (plasmocit). X 13500.

Modificările reticulului endoplasmatic granulat și ale ribozomilor

Funcțiile reticulului endoplasmatic granulat și ale ribozomilor sunt conjugate destul de strâns, de aceea dereglarea unui organit se răsfrânge și asupra celuilalt.

Dintre modificările reticulului endoplasmatic granulat și ale ribozomilor menționăm hiperplazia și atrofia, simplificarea structurii, dezagregarea (disocierea) ribozomilor și polizomilor, formarea complexelor ribozomal-lamelare anormale.

Hiperplazia reticulului endoplasmatic granulat și a ribozomilor, adică creșterea numărului lor, în microscopia fonică se prezintă prin bazofilia pronunțată a citoplasmei, care reflectă densitatea volumetrică a ribozomilor și este un indice al intensității sintezei de proteine în celulă. Microscopia electronică în aceste cazuri indică prezența sau lipsa conjugării sintezei și excreției proteinei. În celulele, care secretă și excretă intens proteine (de exemplu, în fibroblaștii activi), cisternele reticulului endoplasmatic granulat sunt dilatate și conțin puțin material electronodens; se observă hiperplazia atât a ribozomilor legați de membrană, cât și a celor liberi, care formează polizomi; complexul lamelar (complexul Golgi), care participă la excreția proteinei sintetizate, este dezvoltat bine (fig. 11, p.28). În celulele, care secretă intens proteine, dereglarea excreției duce la acumularea unui material floconos electronodens în cisternele hiperplaziate și dilatate ale reticulului endoplasmatic cu un număr mare de ribozomi și polizomi (fig. 12), care uneori se poate și cristaliza; complexul Golgi în așa cazuri este dezvoltat slab.

Atrofia reticulului endoplasmatic granulat, adică reducerea dimensiunilor lui, în microscopia fonică se prezintă prin micșorarea sau dispariția bazofiliei citoplasmei, iar la microscopia electronică – prin reducerea dimensiunilor tubilor și volumului rețelei, a numărului și dimensiunilor ribozomilor (fig. 13, p.30), toate aceste schimbări



Fig. 12. Secret proteic condensat în reticulul endoplasmatic (plasmocit). X 13500.

acumulează în tubii și cisternele dilatate ale reticulului, complexul lamelar fiind redus, în al treilea rând, a deficitului de fermenți (fermentopatia), ce generează insuficiența funcțiilor specifice ale acestui organit. Dereglarea transportului intracelular al produselor metabolizate și a fermentopatiei duce la acumularea în cisternele dilatate ale reticulului endoplasmatic a proteinelor și apei (distrofia hidropică) sau a lipidelor și lipoproteidelor (distrofia grasă).

Atrofia, ulterior și *reducția* reticulului endoplasmatic neted, se dezvoltă la acțiunea acută sau cronică asupra celulei a diferitelor substanțe toxice (fig.14), sau în insuficiență de proteine.

Reticulul endoplasmatic și sistemul de oxigenaze cu funcție mixtă

Un șir de substanțe heterogene, metabolizate în reticulul endoplasmatic, pot interacționa cu macromoleculele celulei, lezându-le. Catalizator al acestor procese metabolice în reticulul endoplasmatic este grupul de fermenți înrudiți NADH- și O_2 -dependenți, și anume monooxigenazele (hidroxilazele) cu funcție mixtă (OFM); oxigenaza terminală a acestui sistem este citocromul P-450. Sistemul OFM, legat cu citocromul P-450, a fost găsit în reticulul endoplasmatic al celulelor multor organe (ficat, plămâni, intestin, corticosuprarenale, testicule, piele). Acest sistem poate utiliza, pe lângă hidroxilarea steroizilor, multe substanțe lipofile endogene (acizi grași) și



Fig. 14. Atrofia reticulului endoplasmatic neted al hepatocitului. X 18000.

exogene (preparate medicamentoase, solvenți organici, cancerigeni). Metabolismul substanțelor lipofile heterogene necesită o interrelație complexă a unui șir de procese fermentative, în care sistemul OFM-citocromul P-450 ocupă un rol central. Un atare metabolism nu totdeauna duce la inactivarea substanțelor metabolice. Este posibilă formarea unor produse oxigenate, care pot interacționa cu acizii nucleici și proteinele

celulei, lezându-le. Mecanismul principal al leziunii constă în generarea unor radicali O_2^- supraoxigenați și apei oxigenate, care induc reoxidarea lipidelor.

Complexul lamelar (complexul Golgi), granulele și vacuolele secretoare

Activitatea sintetică a complexului lamelar, strâns legată de reticulul endoplasmatic, se încheie cu formarea granulelor și vacuolelor secretoare. Din aceste considerente morfologia activității dereglate a complexului lamelar reflectă și dereglările secreției, deci a formării incluziunilor celulare – granulelor și vacuolelor. Se evidențiază două manifestări morfologice ale activității dereglate a complexului lamelar și a secreției: hipertrofia și atrofia.

Hipertrofia complexului Golgi, mărirea lui în urma hiperplaziei membranelor, creșterii numărului de granule, vezicule și vacuole secretoare, este o manifestare a sporirii sintezei și secreției proteinelor, glicolipidelor sau polizaharidelor (fig. 15).

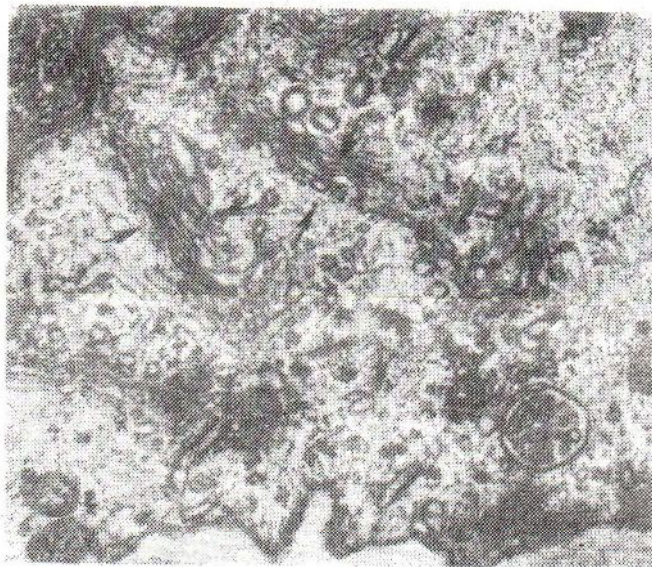


Fig. 15. Hiperplazia membranelor complexului Golgi în podocit. X 25000.

Concomitent are loc o creștere a numărului de granule și vezicule secretoare în citoplasmă și în afara complexului lamelar. Hipertrofia complexului lamelar în așa cazuri se asociază cu hiperplazia reticulului endoplasmatic. Dacă secreția unor sau altor substanțe anticipează secreția și eliminarea lor, ele se acumulează în complexul lamelar hipertrofiat și-l pot leza. De exemplu, acumularea bilei în complexul lamelar al hepatocitelor în colestază.

Atrofia complexului lamelar, adică micșorarea dimensiunilor cu reducerea componentelor lui, pierderea granulelor și vacuolelor secretoare, denotă o scădere a activității lui funcționale. Fenomenul poate fi provocat de rezervele insuficiente de proteine în organism (carența proteică); reticulul endoplasmatic de asemenea se atrofiază, numărul de granule secretoare în citoplasmă se micșorează. Altă cauză a scăderii activității funcționale a complexului lamelar constă în dereglarea interacțiunii

complexului lamelar cu reticulul endoplasmatic ("dereglarea" conveierului celular). În aceste cazuri reticulul endoplasmatic este hiperplaziat, funcțional activ, iar citoplasma conține un număr mare de granule și vacuole secretoare.

Mitocondriile

Mitocondriile sunt cele mai labile structuri intracelulare, primele suportând consecințele hiperfuncției celulei și leziunilor ei. Modificările mitocondriilor, generate de procese patologice și boli, sunt destul de stereotipe, în pofida faptului că un șir de stări patologice și boli provoacă leziuni specifice ale mitocondriilor.

Modificările structurii, dimensiunilor, formei și numărului de mitocondrii

Dintre modificările de structură ale mitocondriilor mai importante sunt condensarea și tumefierea lor, apariția incluziunilor mitocondriale. Condensarea și



Fig. 16. Incluziuni de săruri de calciu în matricea mitocondriilor fibrei musculare în ischemie. X 18500.

tumefierea mitocondriilor (vezi fig.10) poate fi o reflectare a efortului funcțional al celulei, dar mai des a progresării hipoxiei. Deseori aceste modificări sunt reversibile, dar în caz de progresare pot genera distrucții grave ale mitocondriilor și moartea celulei prin asocierea la tumefierea mitocondriilor a îngustării spațiului lor intern, deformării cristelor și pierderii granulelor mitocondriale, omogenizării matricei și apariției în ea a unui material floconos, a focarelor de calcificare. Toate acestea fac să se rupă membrana externă a mitocondriilor.

Incluziunile mitocondriale sunt reprezentate printr-un material floconos electronodens (substanțe lipidice), focare de calcificare (cristale hidroxiapatitiforme, fig. 16, p.33), figuri mielinice, structuri filamentiforme și lamelare, cristale proteice. Se întâlnesc, de regulă, în stări patologice, reflectând reacția nespecifică a mitocondriilor la leziunea celulei.

Dimensiunile mitocondriilor oscilează în limite largi – de la gigantice până la forme foarte reduse. Mitocondriile gigantice se formează la hipertrofia și contopirea mitocondriilor și se întâlnesc numai în condiții patologice (fig. 17). Astfel de mitocondrii, deseori cu incluziuni cristaline, se conțin, de exemplu, în hepatocitele alcoolice. Forma mitocondriilor poate fi cea mai diferită: în formă de țigară, picătură, încolăcită etc.

Numărul mitocondriilor variază în limite mari. *Creșterea* lui (hiperplazia), ca urmare a intensificării fosforilării oxidative, este caracteristică pentru celulele cu activarea funcției specializate, fenomen înregistrat în hipertrofie, proliferarea și transformarea celulelor, îndeosebi după lezarea țesutului. Numărul mare de mitocondrii este caracteristic pentru oncocite, tumorile oncocitare. *Micșorarea numărului* de mitocondrii este tipică pentru așa-numitele procese regresive – îmbătrânirea, atrofia celulelor.

Modificările cristelor mitocondriilor

Modificările cristelor mitocondriilor pot viza structura, dimensiunile, forma și numărul lor.

Modificările structurale sunt variate: cristele lamelare apar la intensificarea activității mitocondriilor, în timp ce *deformarea și agregarea* cristelor sunt condiționate de înce-



Fig. 17. Mitocondrii gigante în cardiomiocite. Miocardul câinelui în sindromul de compresie îndelungată. X 16000.

tinirea acestei activități. *Forma cristelor* de asemenea reflectă activitatea sporită sau atenuată a mitocondriilor. *Dimensiunile cristelor* corespund, de regulă, dimensiunilor mitocondriilor: cristele gigantice în mitocondrii gigantice, cristele reduse în mitocondrii mici. La fel și *numărul cristelor* reflectă activitatea mitocondriilor: mărirea numărului de cristele atestă o intensificare a activității funcționale a celulei, micșorarea numărului lor – atenuarea acesteia.

Transportul mitocondrial al calciului și lezarea celulei

Una din funcțiile importante ale mitocondriilor este transportul de calciu. Acesta se poate acumula în mitocondrii în cantități destul de mari, mai ales în paralel cu fosforul neorganic. Evacuarea lui din mitocondrii are loc pe două căi. Una din ele (mitocondriile celulelor inimii, creierului, mușchilor scheletali, glandelor exocrine și endocrine) este stimulată de sodiu și prezintă probabil, schimbul Ca^{2+} pe Na^{+} ; cea de a doua cale (mitocondriile celulelor rinichilor, ficatului, plămânilor) nu este sensibilă la sodiu și mecanismul ei nu este clar.

Drept confirmare morfologică a transportului calciului de către mitocondrii servesc granulele electronodense cu diametrul de 200-500 nm descoperite în matricea mitocondrială, și care, posibil, sunt locul acumulării ionilor de Ca^{2+} . Creșterea dimensiunilor, densității și numărului acestor granule se observă nu numai în țesuturile tratate cu concentrații mari de Ca^{2+} , dar și în celulele intacte ale țesuturilor, antrenate în transportul activ al calciului – osteoclastii, osteoblastii etc. Aceeași situație s-a depistat și în hiper calciemiile hormonal-condiționate – calcinoze. În unele afecțiuni (boala coronariană a inimii), sindroame (insuficiența renală cronică) și stări patologice (intoxicații cu tioacetamidă, cocaină, iodoform ș.a.) celulele răspund la leziune prin formarea în matricea mitocondrială a unui număr mare de granule dense de calciu (vezi fig. 16). Calcificarea mitocondriilor precedă necroza celulei și deseori este reversibilă.

Calcificarea intramitocondrială poate fi consecința afluxului excesiv de calciu în celulă din cauza lezării primare a membranei plasmatică, precum și a dereglării primare a transportului calciului de către mitocondrii. În cazul lezării primare a membranei plasmatică afluxul excesiv de calciu în celulă condiționează acumularea lui în mitocondrii, ceea ce “răpește” energia ATP și lezează sistemul de generare a energiei – mitocondriile. Tulburările primare ale transportului calciului de către mitocondrii se întâlnesc în afecțiunile mușchilor scheletali – miopatii (boala Luft, sindromul Cairns-Sire). În aceste boli mitocondriile, în pofida nivelului ridicat al calciului endogen, pot acumula cantități considerabile de calciu, de aceea ele pot fi numite “boli” de dereglare a transportului mitocondrial.

Lizozomii

Lizozomii sunt concomitent “organele” digestiei intracelulare și “ucigașii” celulei, fiind implicați atât în fagocitoză, cât și în autofagie. Activitatea fiziologică și patologică a lizozomilor depinde de doi factori: starea (stabilizarea) membranelor

lizozomale și activitatea fermenților lor. Astfel se face că lizozomii pot leza celula în urma destabilizării membranelor lizozomale, când devine posibilă manifestarea activității hidrolazice a fermenților, sau a fermentopatiei lizozomale, când în celule se acumulează produse metabolice inițiale sau intermediare.

Destabilizarea membranelor lizozomale și patologia celulei

Destabilizarea (labilizarea) membranelor lizozomilor poate fi provocată de diferite substanțe și agenți – *labilizatori ai membranelor lizozomilor* (de exemplu, așa-numiții hormoni proinflamatori, vitaminele A, D, K, ș.a.). Acțiune traumatizantă pronunțată asupra membranelor lizozomilor exercită unele micotoxine, diferite substanțe cancerigene, fosfolipazele, activatorii și produsele oxidării peroxidice, bioxidul de siliciu. Acțiune destabilizantă manifestă hipoxia, dereglările echilibrului acido-bazic, inaniția și carența de proteine, modificările stării hormonale, șocul, traumele, intervențiile chirurgicale ample. Antagoniști ai labilizatorilor membranelor lizozomilor sunt *stabilizatorii* lor (de exemplu, așa-numiții hormoni antiinflamatori, cloroxina, fenerganul, colesterolul ș.a.).

În condiții patologice apar relații reciproce de concurență între labilizatorii și stabilizatorii membranelor lizozomilor și dacă ele sunt în favoarea primilor, permeabilitatea membranelor devine suficientă pentru ieșirea hidrolazelor în citoplasmă și interacțiunea lor cu substratul, care poate fi format și din structuri subcelulare. O porțiune a celulei sau întreaga celulă moare. După același mecanism se destabilizează membrana lizozomilor în fagocitoză, când după contactul lizozomilor primari cu fagozomii se formează fagolizozomi (fig. 18) și citolizozomi. Un mecanism asemănător stă și la baza autofagiei celulare. Deci, patologia membranelor lizozomilor poate determina și patologia fagocitozei.

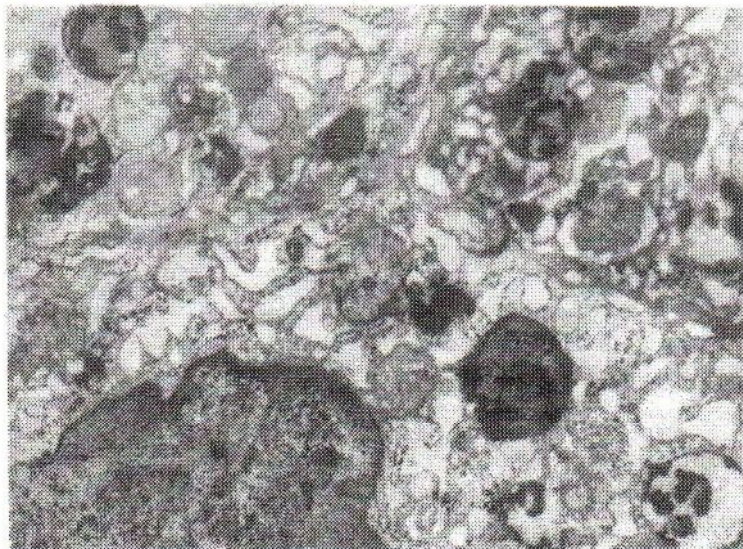


Fig. 18. Fagolizozomi în hepatocite. X 18500.

Dereglarea funcțiilor lizozomilor și bolile ereditare

Dintre bolile ereditare, legate de tulburarea funcțiilor lizozomilor, numite **bolile lizozomale**, trebuie menționate în primul rând enzimopatiile lizozomale ereditare. Ele sunt consecința mutației primare a genelor și se manifestă fie prin blocajul total al sintezei proteinei enzimatică, fie prin sinteza moleculelor proteice cu o activitate biocatalitică scăzută. Deficiența (lipsa) unuia sau a câtorva fermenți lizozomali duce la acumularea în celule a substanțelor, metabolizate în mod normal de acești fermenți. De aceea, enzimopatiile lizozomale ereditare sunt incluse în grupul *bolilor de acumulare sau teaurismozelor*. Grupul enzimopatiilor lizozomale ereditare este destul de mare, ele putând fi întâlnite printre glicogenoze (boala Pompe), gangliozidoze (bolile Tay-Sachs, Sandhoff, gangliozidoza juvenilă), hepatoze (boala Dubin-Johnson), obezitate (insuficiența lipazelor adipozocitelor).

Al doilea grup de boli ereditare, condiționate de dereglarea funcțiilor lizozomilor, ține de *dereglarea interacțiunilor membranice ale organitelor celulei*, ceea ce duce la formarea organitelor gigante, inclusiv a lizozomilor giganți (fig.19). Acest grup nu este mare – sindromul Chediak-Higashi, așa-numita neutropenie ciclică.

Lizozomii și lipopigmenții

Conținutul *telolizozomilor* îl constituie lipopigmenții, adică produsele, pe care lizozomii le scindează cu greu sau nu le scindează deloc. După liza membranei lizozomale ele rămân timp îndelungat în citoplasmă, doar uneori părăsind celulele.

Lipopigmenții prezintă granule și incluziuni citoplasmatic colorate (de la galben la brun-închis) care conțin proteine și lipide greu solubile. Culoarea lor este determinată

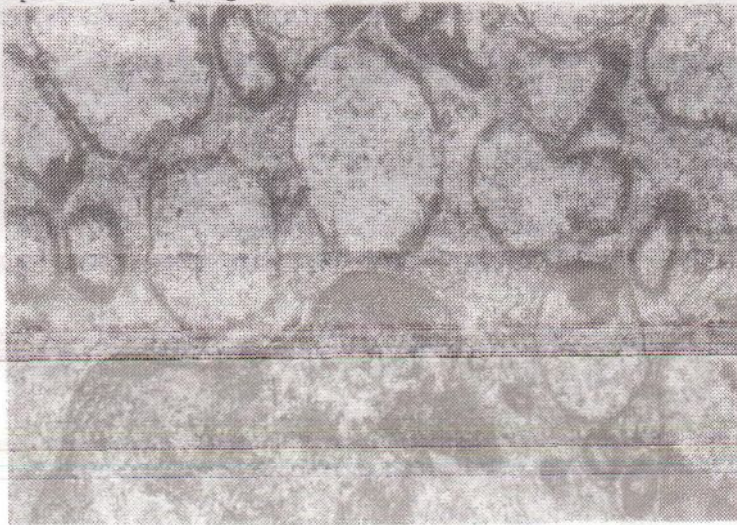


Fig. 19. Lizozomii giganți și clari ai reticuloendotelocitului stelat în insuficiența congenitală a α -1-antitripsinei. X 21000.

de produsele oxidării și polimerizării acizilor grași nesaturați. Originea lizozomală a lipopigmenților este confirmată biochimic, histochimic și electronmicroscopic. Lipopigmenții se împart în *lipofuscină*, întâlnită în celulele parenchimoase și nervoase, și *ceroid*, format în macrofagi (vezi *Distrofile*).

Microcorpusculii (peroxizomii)

Modificările microcorpusculilor, care se referă la numărul și componenții lor structurali, se întâlnesc în multe boli ale omului. Fiind secundare, ele reflectă tulburarea activității oxidazo-catalazice a celulei. Dar modificările microcorpusculilor pot fi și primare, astfel putem vorbi de "boli peroxizomale", care au manifestări clinice caracteristice insuficienței catalazice primare.

Modificările numărului și structurii microcorpusculilor, a nucleozilor și matricei lor

Sporirea numărului de peroxizomi și creșterea activității catalazice în hepatocite (fig.20) și nefrocite pot fi provocate în condiții experimentale cu ajutorul unor preparate medicamentoase cu acțiune hipolipoproteinemică, iar în cardiomiocite – prin administrarea îndelungată a etanolului. La om creșterea numărului de peroxizomi în hepatocite se observă în hepatita virotică, leptospiroză.

Micșorarea numărului de peroxizomi, mai ales în hepatocite, se provoacă experimental cu ajutorul substanțelor, care inhibă sinteza catalizatorilor, sau prin suprimarea stimulatoarelor acestei sinteze.

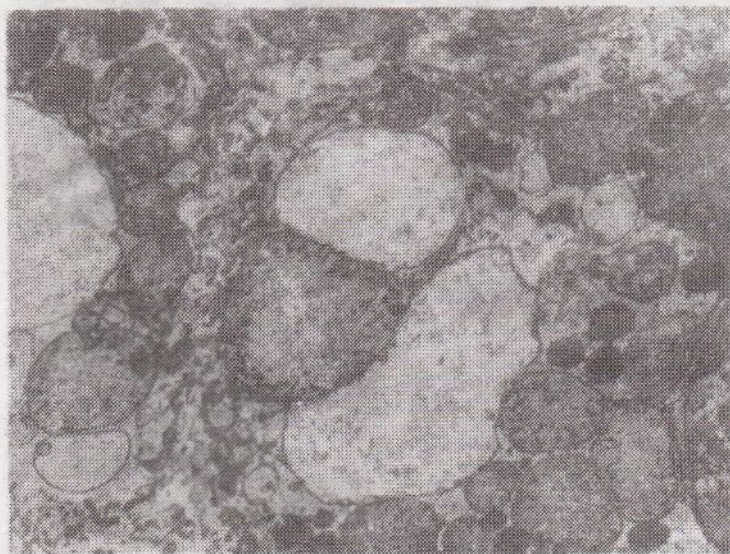


Fig. 20. Creșterea numărului de peroxizomi în hepatocite. X 22000.