

ВОСПАЛЕНИЕ



к. мед. н., доцент кафедры патофизиологии
Юрий Игоревич Стрельченко

**Патологический процесс –
это совокупность
повреждающих (агрессия) и
компенсаторно-
приспособительных
(адаптация, компенсация)
механизмов в динамике.**

Типовой патологический процесс

Стереотипность - вне зависимости, в каком органе или ткани он происходит (лёгкие, матка)

Полиэтиологичность – вне зависимости какая причина его вызывает (ожог, инфекция)

Универсальность — вне зависимости от нозологии (кардиология, гинекология, ВЕТЕРЕНАРИЯ!)

Аутохтонность — саморазвивается независимо от продолжения действия его причинного фактора

Эквифинальность — одинаковый путь его развития и разрешения (выздоровление, смерть)

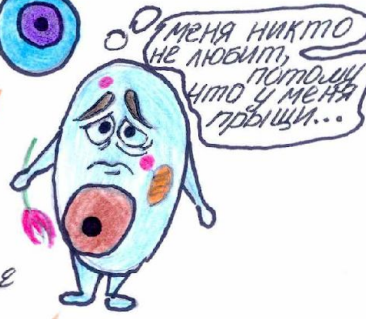
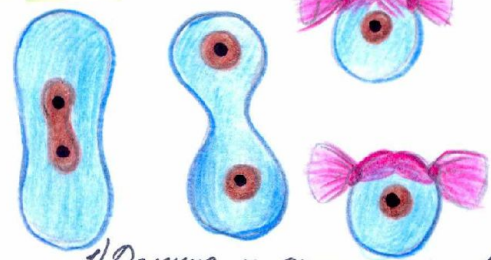
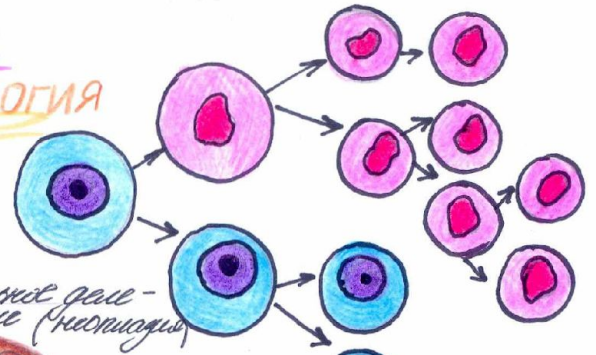
Онтогенетическая динамика — эволюционное совершенствование механизмов (теплокровные)

- **Повреждение клетки (некроз, апоптоз, аутофагия)**
 - **Воспаление**
 - **Лихорадка**
 - **Гипоксия**
- **Экстремальные состояния (шок, кома)**
 - **Опухоли**
- **Нарушения микроциркуляции (тромбоз, эмболия)**

Судьба клетки

Норма

ПАТОЛОГИЯ



2) Дисфункция



Обратного пути НЕТ!



ТЫ ОПОЗОРИЛ СЕбя И НАШ ОРГАНИЗМ!!!

Апоптоз



3) Некротическое повреждение



Некроз

Физические воздействия:

- механические,
- температурные,
- лучевые,
- электрические,
- электромагнитные,
- осмотические...

Химические факторы:

- производственные вещества,
- пестициды, гербициды,
- кислоты, щелочи;
- лекарственные препараты...

Клетка в поле разнообразных воздействий

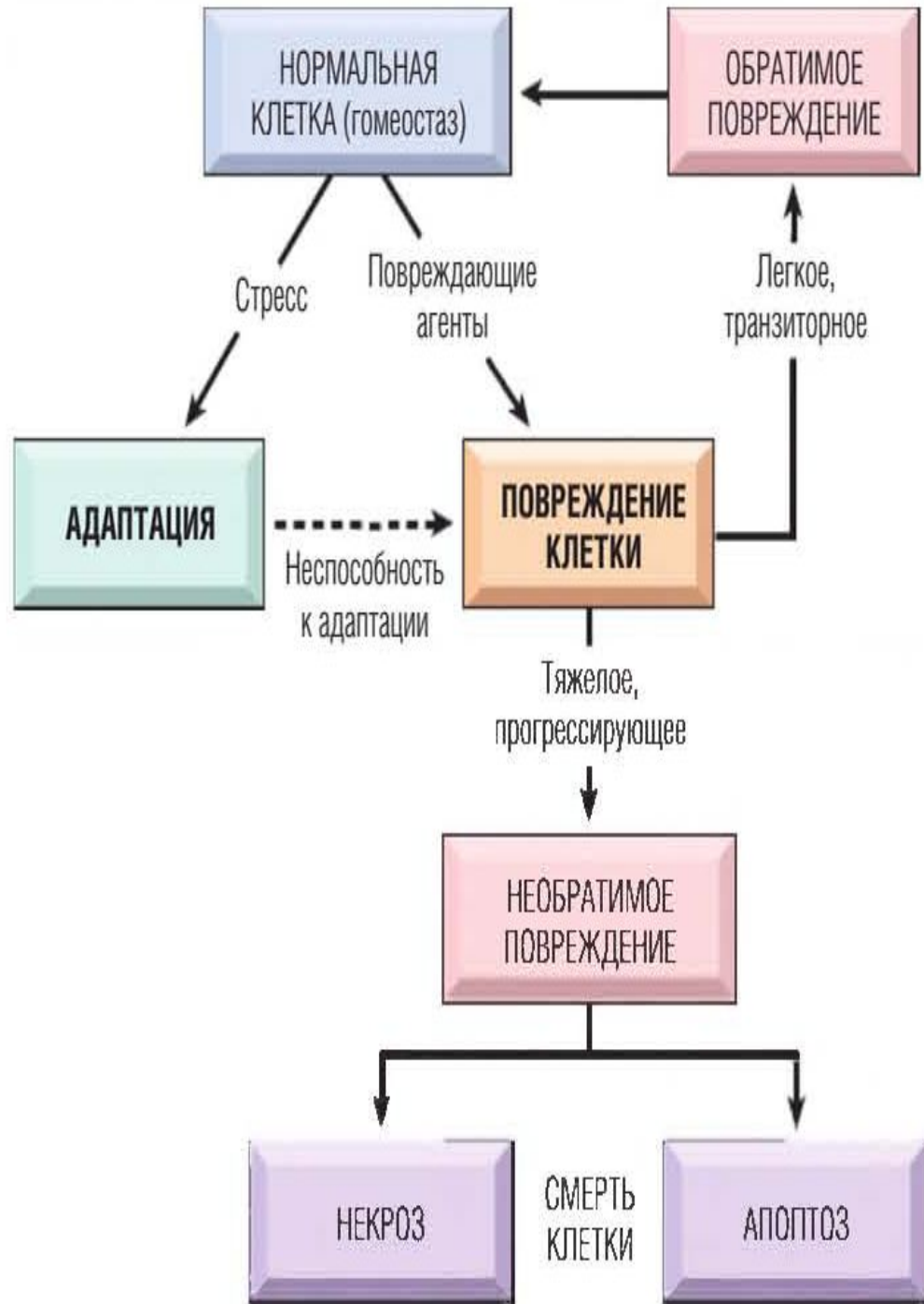


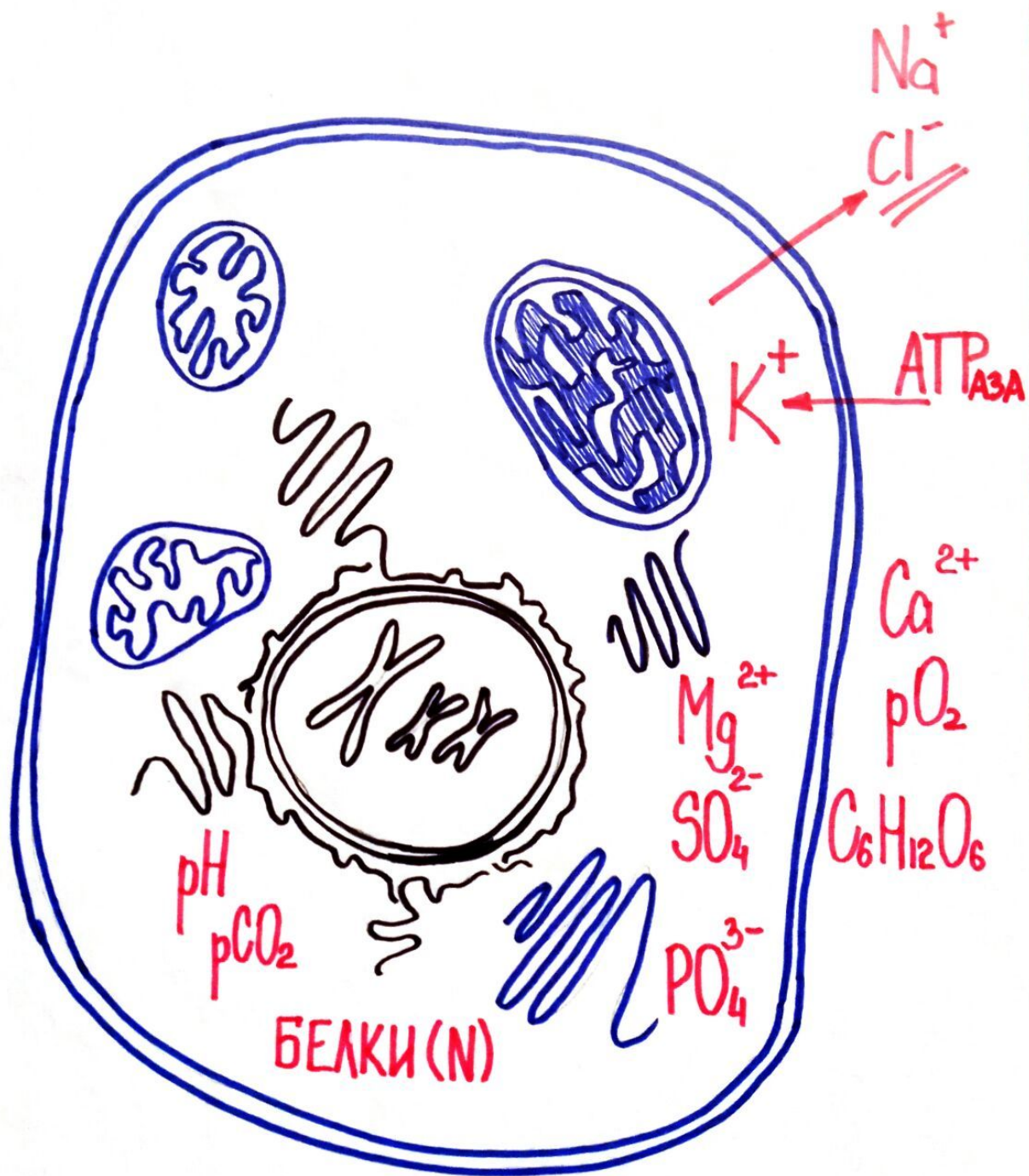
Биологические факторы:

- вирусы,
- бактерии,
- простейшие одноклеточные,
- прионы,
- инфекционные экзо- и эндотоксины,
- биологически активные вещества организма человека.

Условные (в т.ч. психогенные) раздражители

Этиологические факторы могут реализовать свое патогенное влияние на клетку прямым путем или опосредованно: через нервную систему, изменения кровоснабжения клетки, биологически активные вещества, отклонения pH среды и других физико-химических параметров...





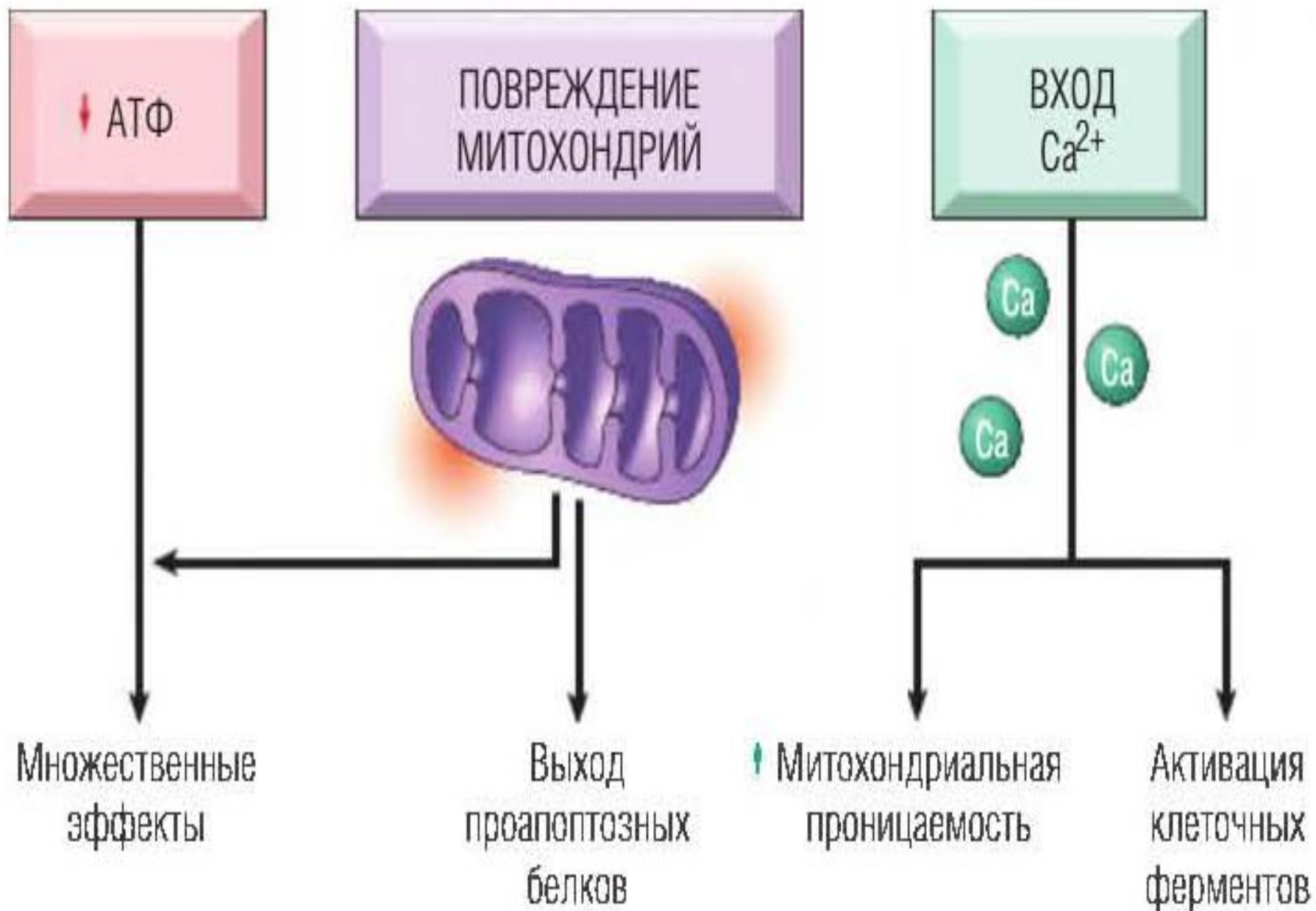
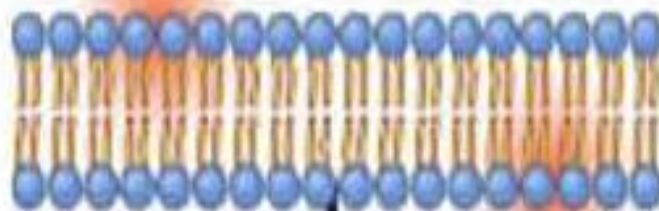


РИС. 1.16 Основные механизмы повреждения клетки и их биохимические и

АФК

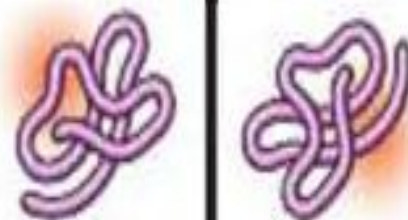
ПОВРЕЖДЕНИЕ
МЕМБРАНЫ

НЕПРАВИЛЬНОЕ
СВЕРТЫВАНИЕ БЕЛКОВ,
ПОВРЕЖДЕНИЕ ДНК



Плазматическая
мембрана

Лизосомная
мембрана



Повреждение
липидов, белков
и ДНК

Потеря
клеточных
компонентов

Ферментативное
переваривание
клеточных компонентов

Активация
проапоптотических
белков

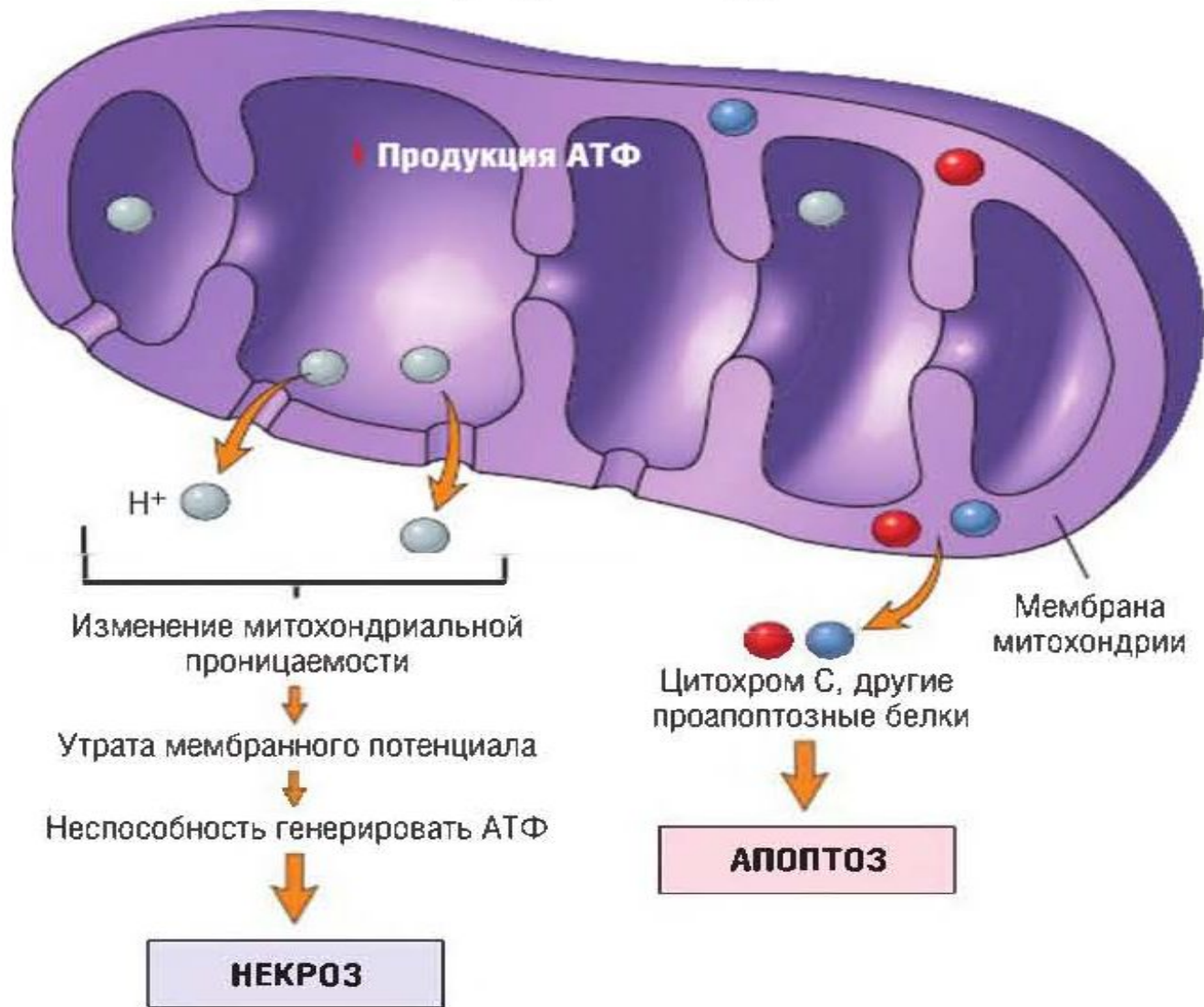
Способы коррекции

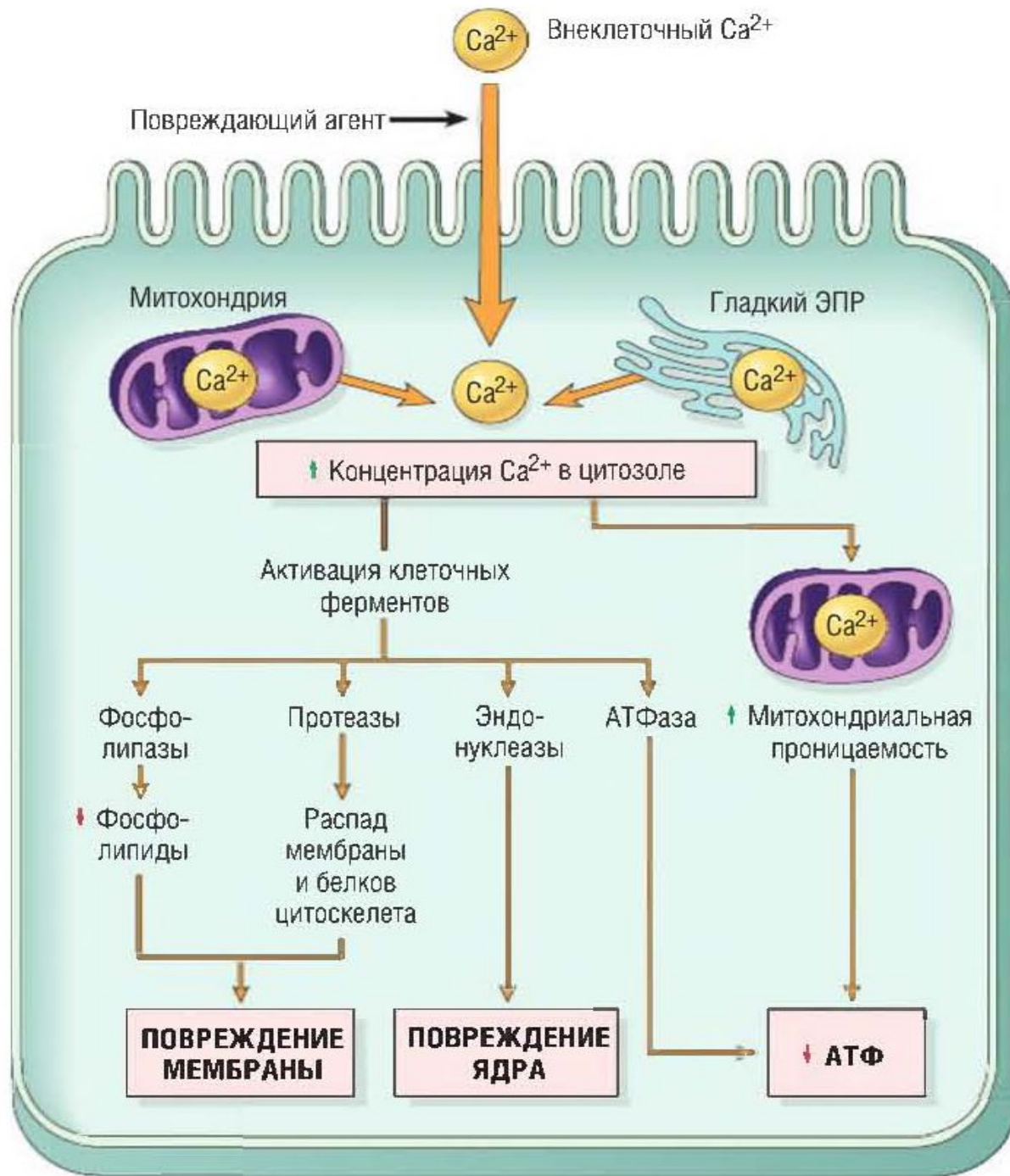
- Борьба с кальцием (антагонисты, блокаторы каналов)
- Антиоксиданты
- Антигипоксанты
- Мембранопротекторы
- Ферменты репарации ДНК
- Коферменты синтеза АТФ (никотинамид и пр.)

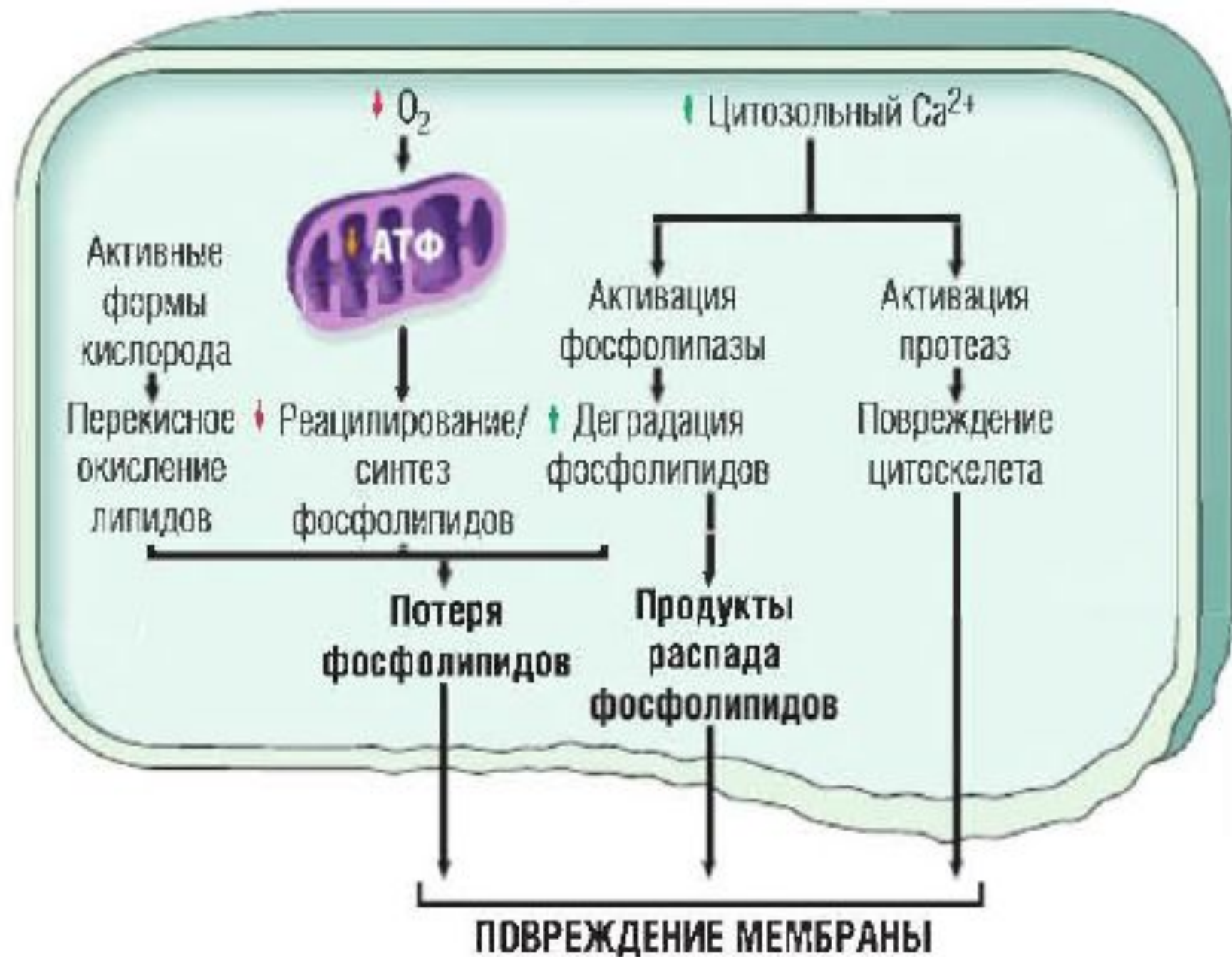
Повышенный цитозольный Ca^{2+} ,
АФК (окислительный стресс),
перикисное окисление липидов

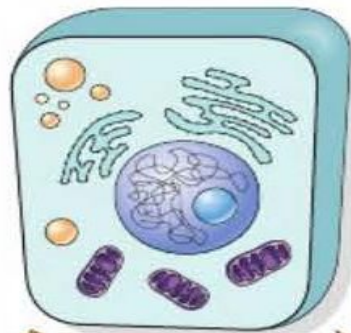


Повреждение митохондрий





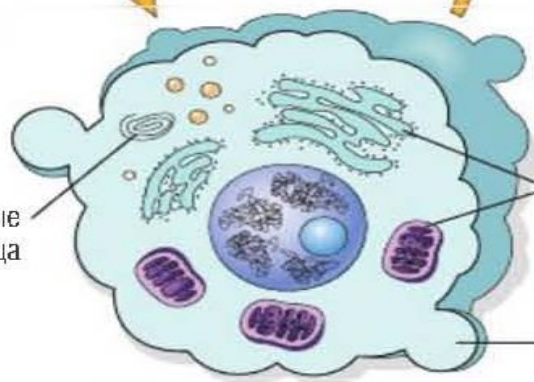




**НОРМАЛЬНАЯ
КЛЕТКА**

**Обратимое
повреждение**

Восстановление



Миелиновые
тельца

Набухание цистерн
эндоплазматического
ретикулума
и митохондрий

Выбухание клеточной
мембраны с образованием
пузырьков

**Прогрессирующее
повреждение**



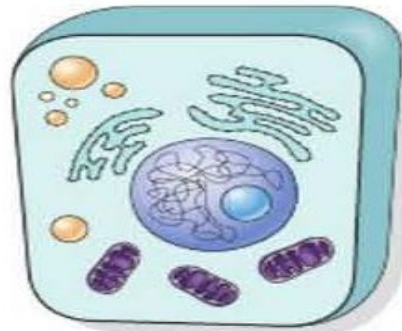
Миелиновые
тельца

Распад клеточной
мембраны, органелл
и ядра (кариорексис),
просачивание содержимого
в окружающее пространство

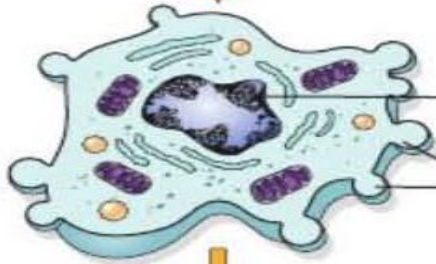
Воспалительная
реакция

НЕКРОЗ

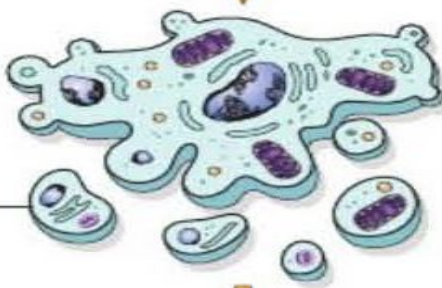
Аморфные включения
в митохондриях



**НОРМАЛЬНАЯ
КЛЕТКА**



Конденсация
хроматина
Выбухание
клеточной мембраны
с образованием
пузырьков



Фрагментация
клетки

Апoptозное
тельце

АПОПТОЗ



Фагоцит

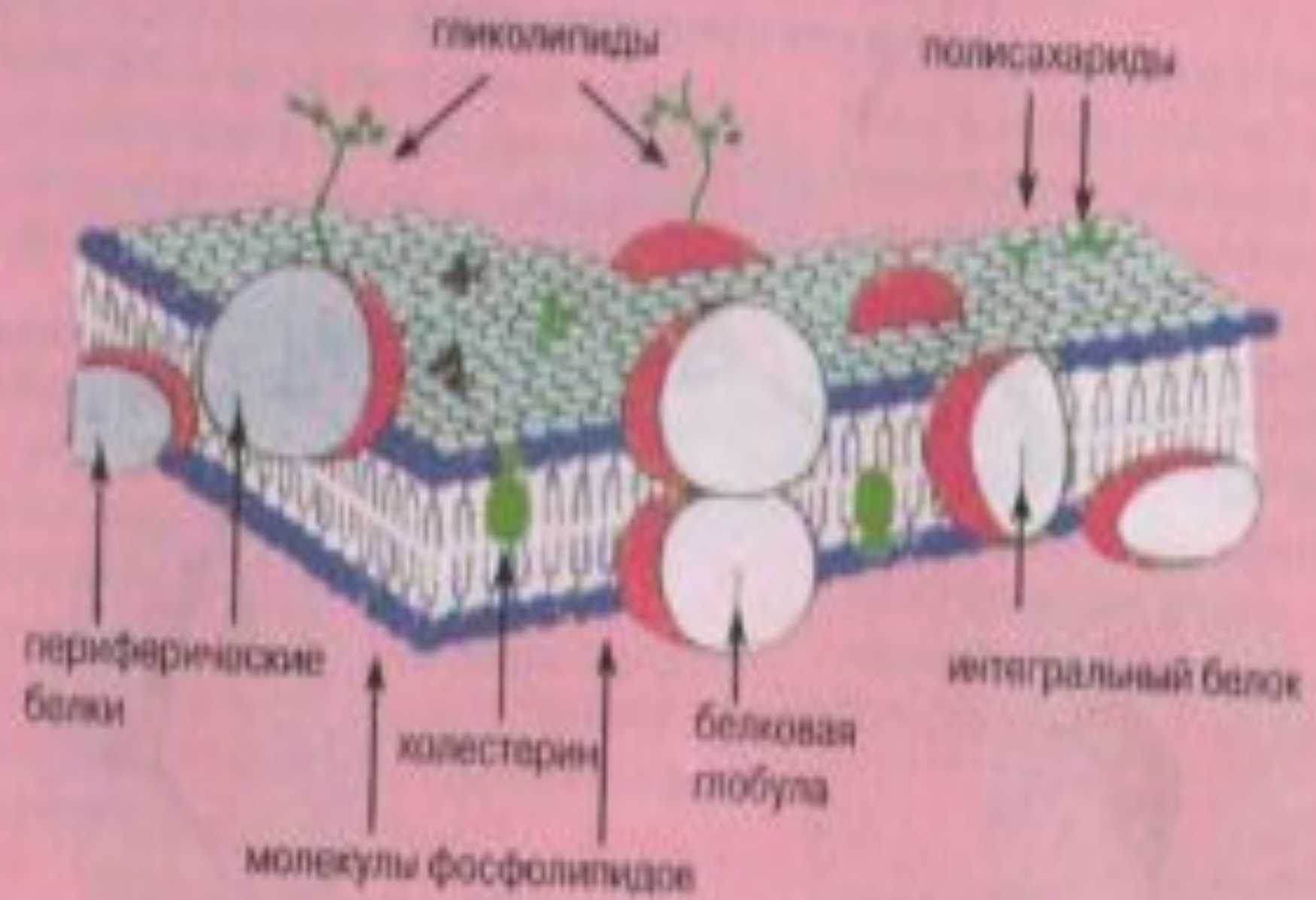
Фагоцитоз апоптотических
телец и фрагментов
клетки

Признаки	Некроз	Апоптоз
Размер клетки	Увеличен (набухание)	Уменьшен (сморщивание)
Ядро	Пикноз → кариорексис → кариолизис	Фрагментация на части размерами с нуклеосому
Плазматическая мембрана	Повреждена	Интактна, структура изменена, особенно ориентация в пространстве липидов
Клеточные компоненты	Ферментативное переваривание; содержимое может просачиваться в окружающее пространство	Интактны; могут присутствовать в апоптотных тельцах
Окружающая отграниченная воспалительная реакция	Присутствует почти всегда	Отсутствует
Роль в норме и при патологии	Всегда патологический процесс, развивающийся в результате необратимого повреждения клетки	Часто физиологический процесс, удаляющий ненужные клетки. Может быть патологичным при некоторых формах повреждения, особенно сопровождающихся повреждением ДНК

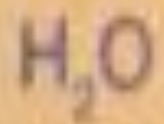
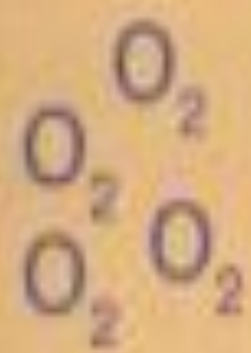
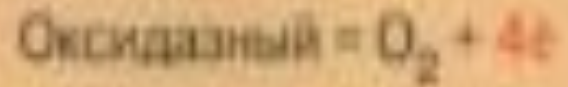
Способы коррекции

- **Ингибиторы
протеолитических
ферментов!!!**

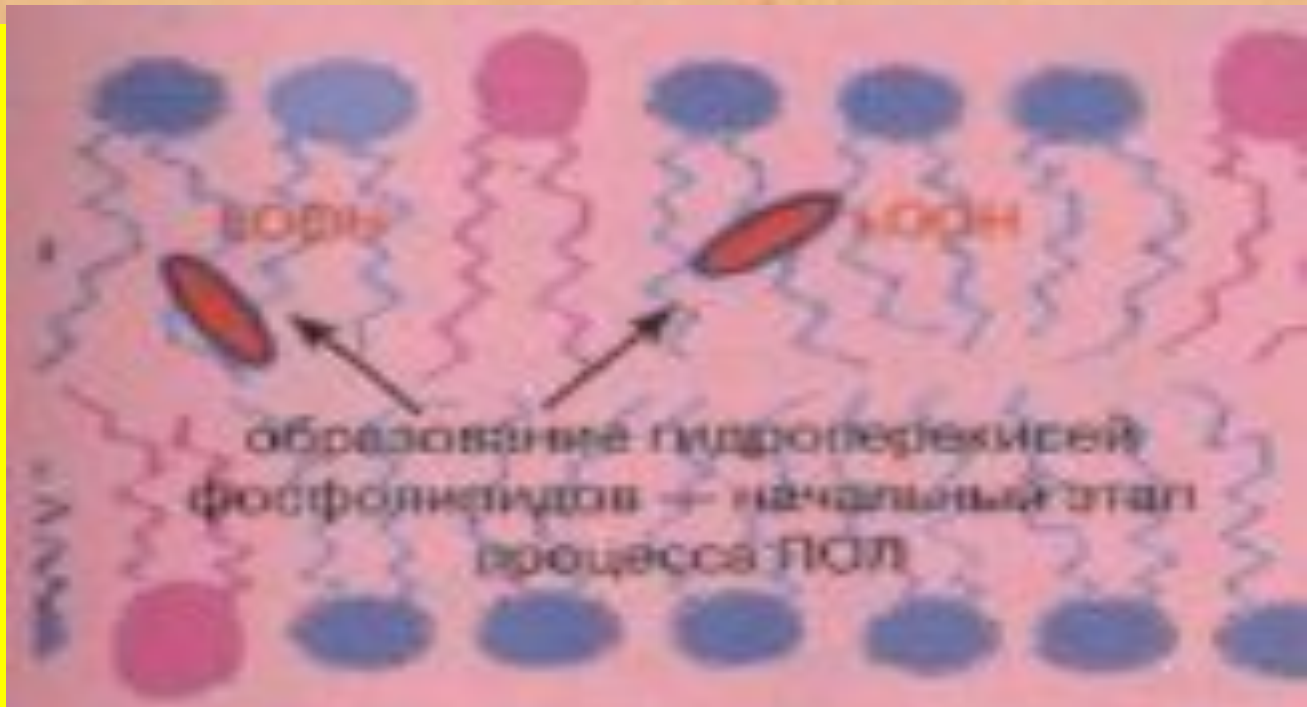
Модель клеточной мембраны

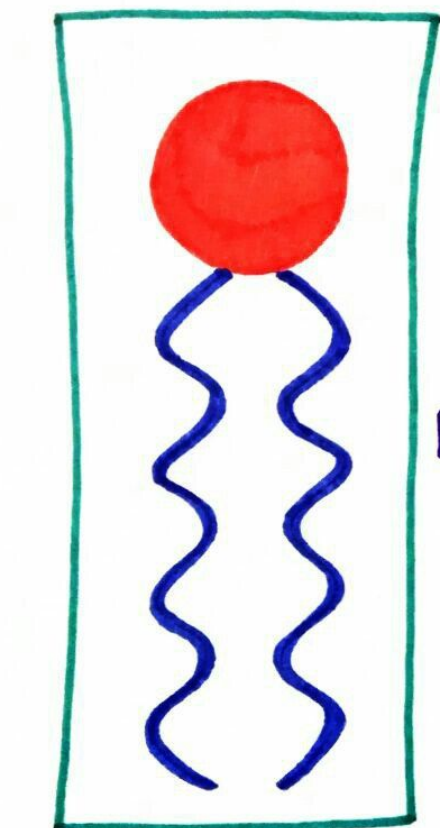


Пути использования кислорода:

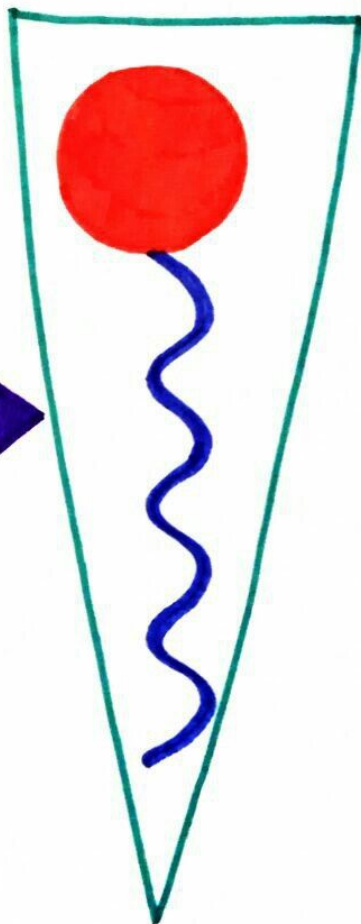


Активные формы кислорода





Фосфолипид



Лизофосфолипид



ЦОГ

ЛОГ

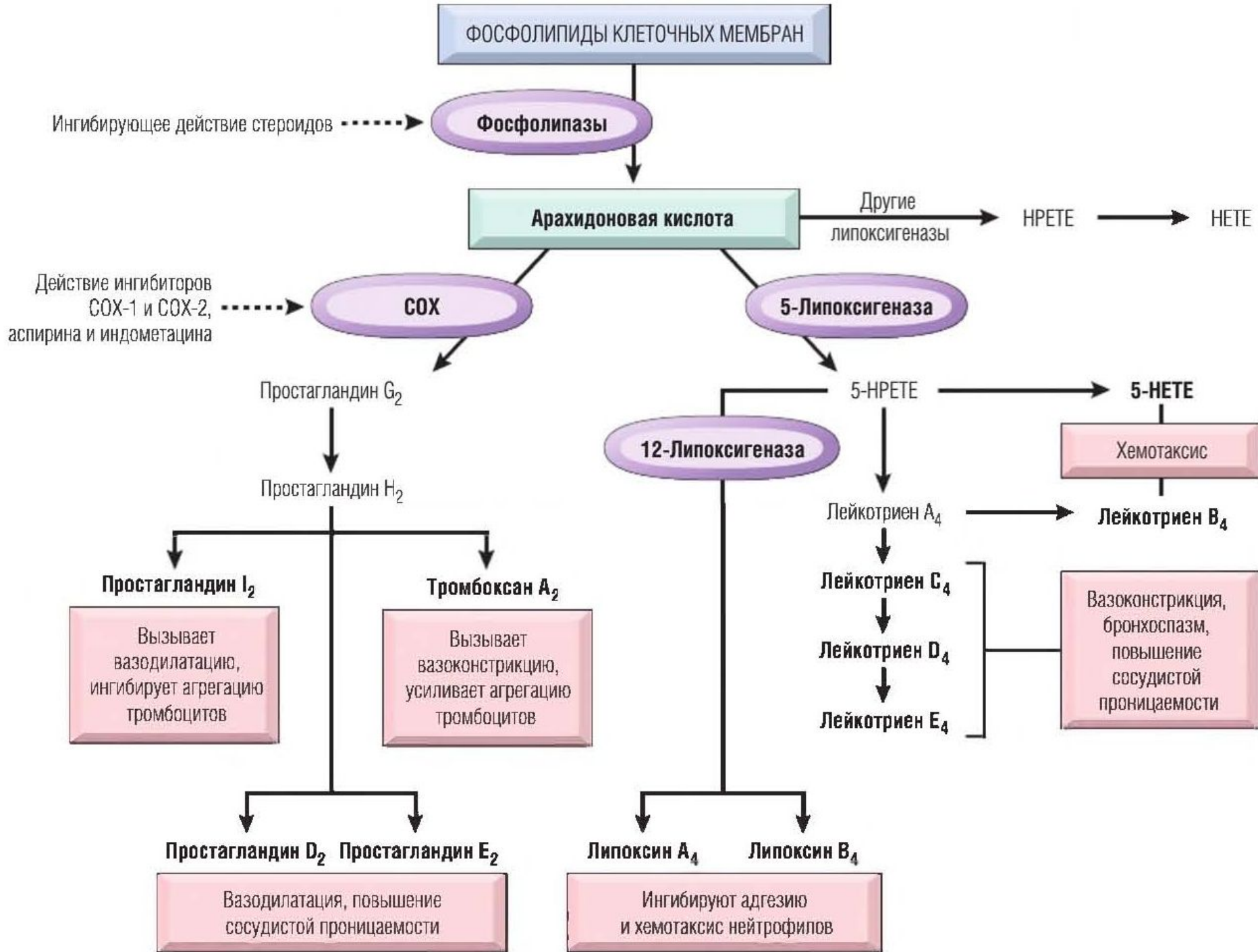
АРАХИДОНОВАЯ
КИСЛОТА



Свойства	Супероксид ($O_2^{\bullet-}$)	Пероксид водорода (H_2O_2)	Гидроксильный ион ($\bullet OH$)	Пероксинитрит ($ONOO^-$)
Механизм продукции	Неполное восстановление O_2 при окислительном фосфорилировании фагоцитарными оксидазами лейкоцитов	Генерируется супероксиддисмутазой из $O_2^{\bullet-}$ и оксидазами (в пероксисомах)	Образуется из H_2O при гидролизе, например под действием радиации, или из H_2O_2 в реакции Фентона, или из $O_2^{\bullet-}$	Образуется при взаимодействии $O_2^{\bullet-}$ и NO ; производится NOS во многих клетках (эндотелиоцитах, лейкоцитах, нейронах и др.)
Механизм инактивации	Превращается в H_2O_2 и O_2 супероксиддисмутазой	Превращается в H_2O и O_2 каталазами (в пероксисомах) и глутатионпероксидазами (в цитозоле и митохондриях)	Превращается в H_2O глутатионпероксидазой	Превращается в HNO_2 пероксиредоксином (цитозоль, митохондрии)

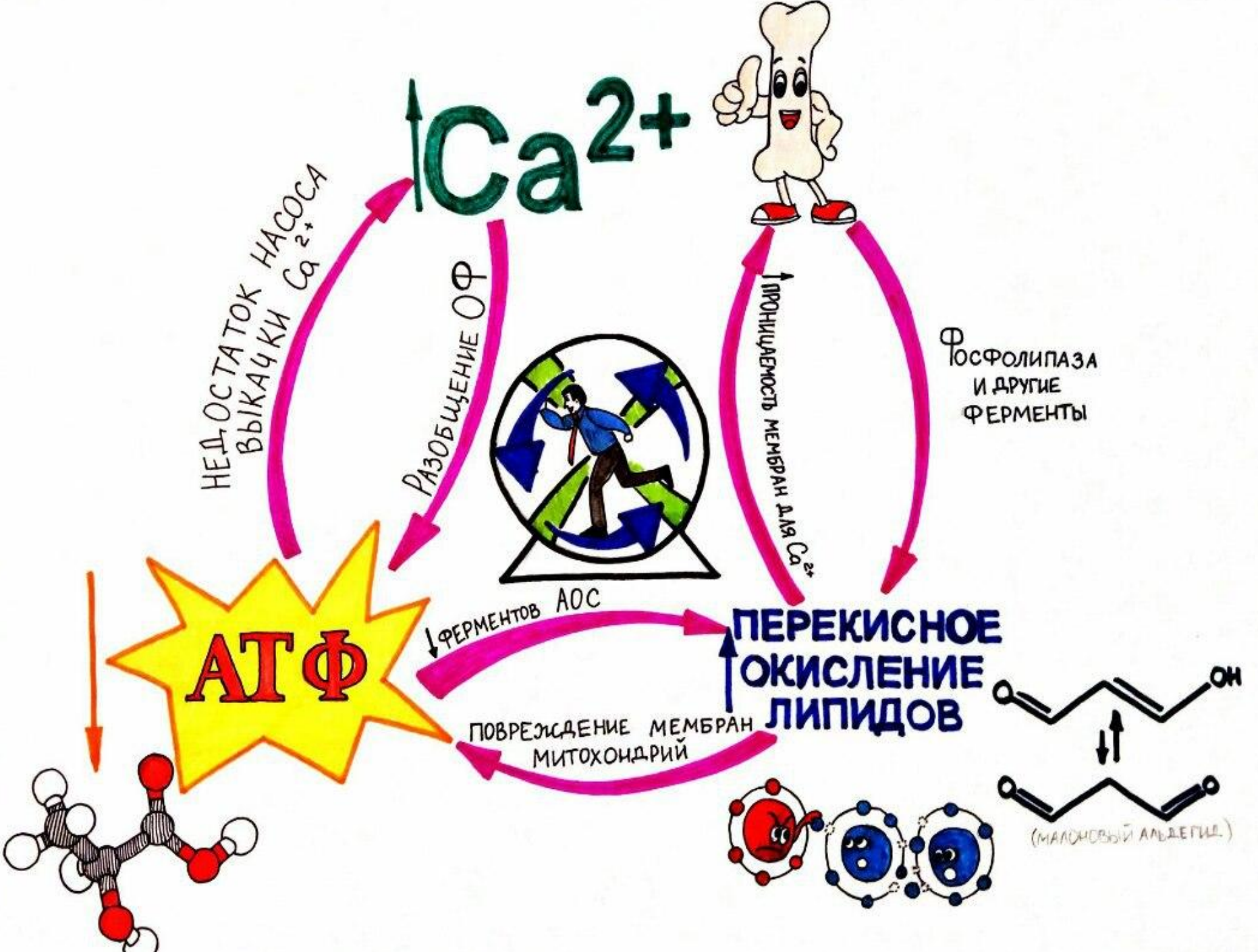
Способы коррекции

- **Антиоксиданты: ферментативные и неферментативные (альфатокоферол)**
- **Фосфатидилхолиновые липосомы**

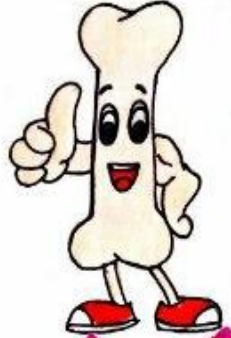


Способы коррекции

- **Глюкокортикоиды**
- **Блокаторы циклооксигеназы (НПВС)**
- **Блокаторы липооксигеназы**



$\uparrow \text{Ca}^{2+}$



НЕДОСТАТОК
ВЫКАЧКИ Ca^{2+}

РАЗОБЩЕНИЕ ОП



↑ПРОНИЦАЕМОСТЬ МЕМБРАН ДЛЯ Ca^{2+}

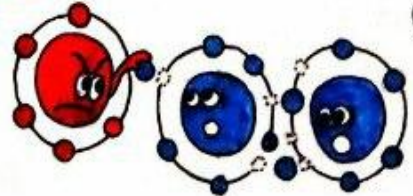
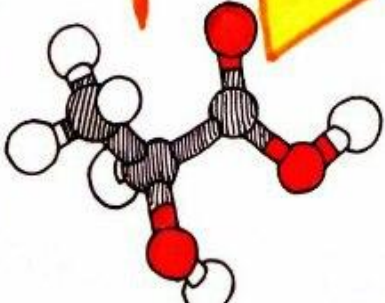
Фосфолипаза
и другие
ФЕРМЕНТЫ

АТФ

↓ФЕРМЕНТОВ АОС




**ПЕРЕКИСНОЕ
ОКИСЛЕНИЕ
ЛИПИДОВ**




ПОВРЕЖДЕНИЕ МЕМБРАН
МИТОХОНДРИЙ



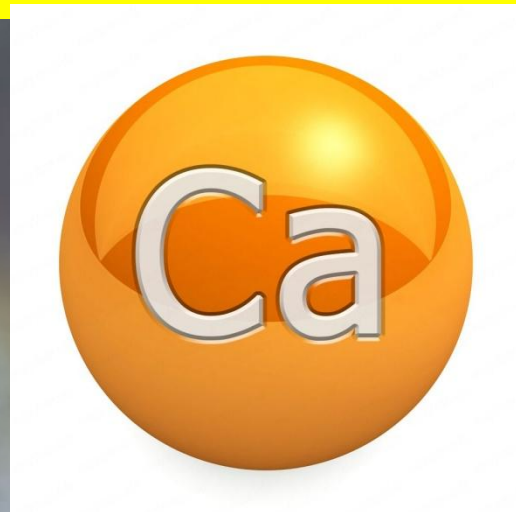
Гормоны, медиаторы



-  Стимулирует аутокаталитические процессы (↑ активность фосфолипаз, протеаз, эндонуклеаз и др. ферментов)
-  Активирует процесс перекисного окисления липидов (↑ образование эндоперекисей простагландинов)
-  Увеличивает проницаемость мембран для ионов Na^+ , K^+ , H^+

-  Уменьшает образование макроэргов (разобщает процессы биросисления)
-  Активирует процесс сокращения и задерживает процесс расслабления сократительных белков
-  Воздействует на активность мембраносвязанных белков

Способы коррекции



- **Борьба с кальцием (антагонисты, блокаторы каналов)**

Inflammatiо (лат.). Phlogosis (греч.)

**Типовой патологический процесс в
ответ на флогогенный агент**

Терминология:

**Орган + «ит» = гепатит, нефрит,
миокардит...**

**Воспаление – местный процесс,
бывает только в органе, но не
органа!!!**

**А уж тем более не «системное
воспаление»!!!**

Пентада Цельса-Галена 1)припухлость, 2) краснота, 3)жар, 4)боль, 5)нарушение функции.

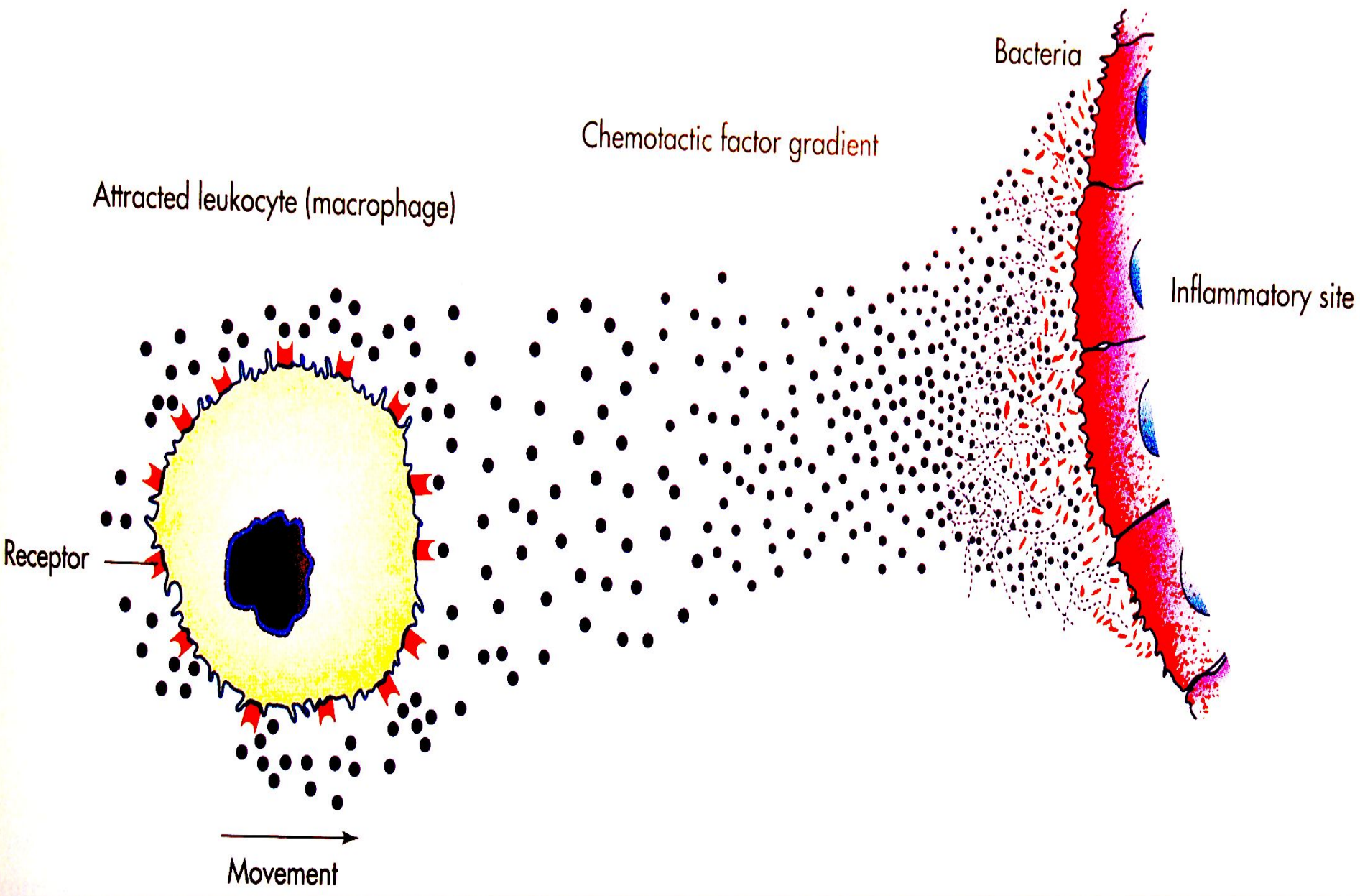




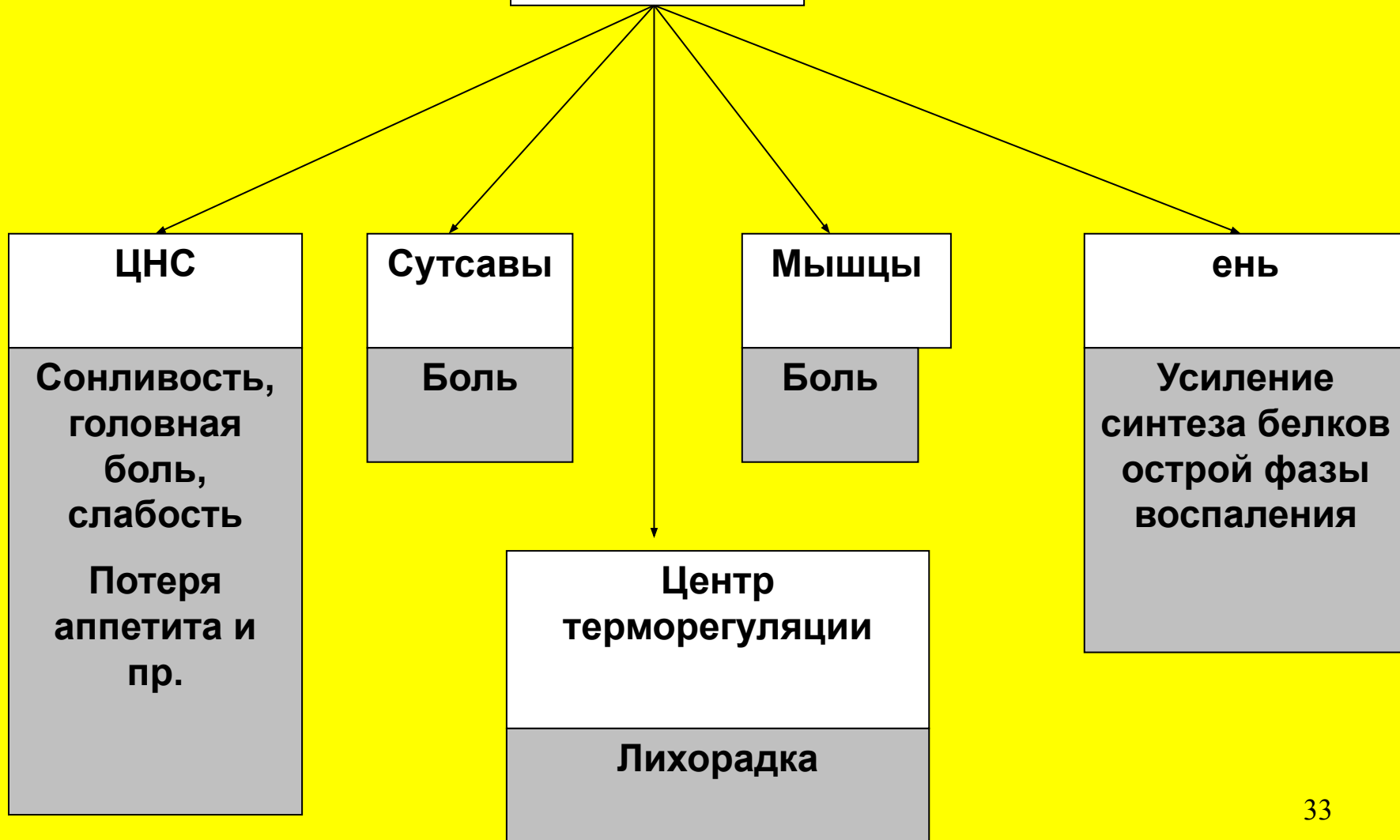
IL-1



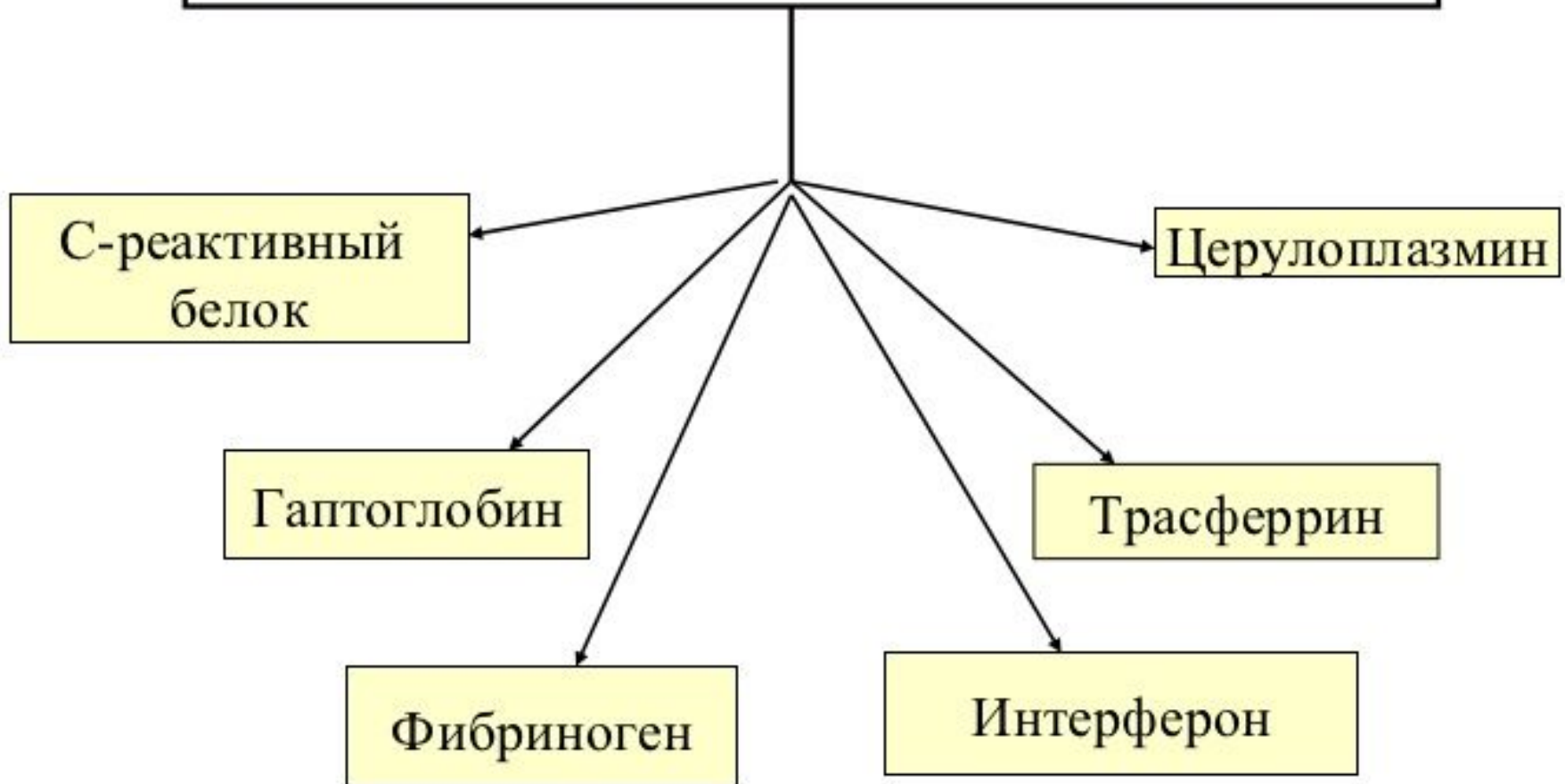
↑ ↑ ↑ ↑ ↑
Антигены (вирусы, бактерии) Митогены ИЛ-1 ФНО ИНФ



**Цитокины
(IL-1, TNF)**

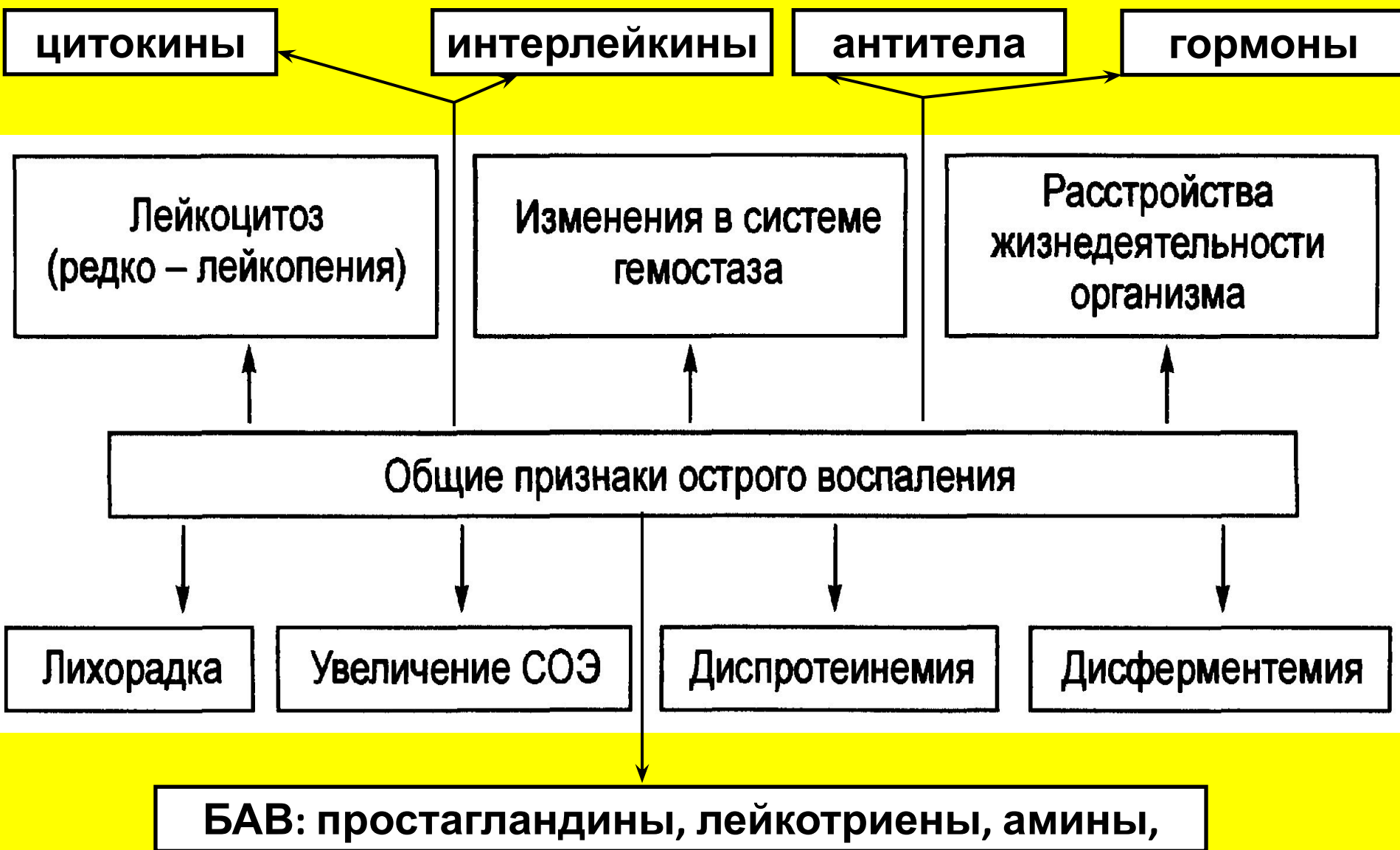


БЕЛКИ ОСТРОЙ ФАЗЫ

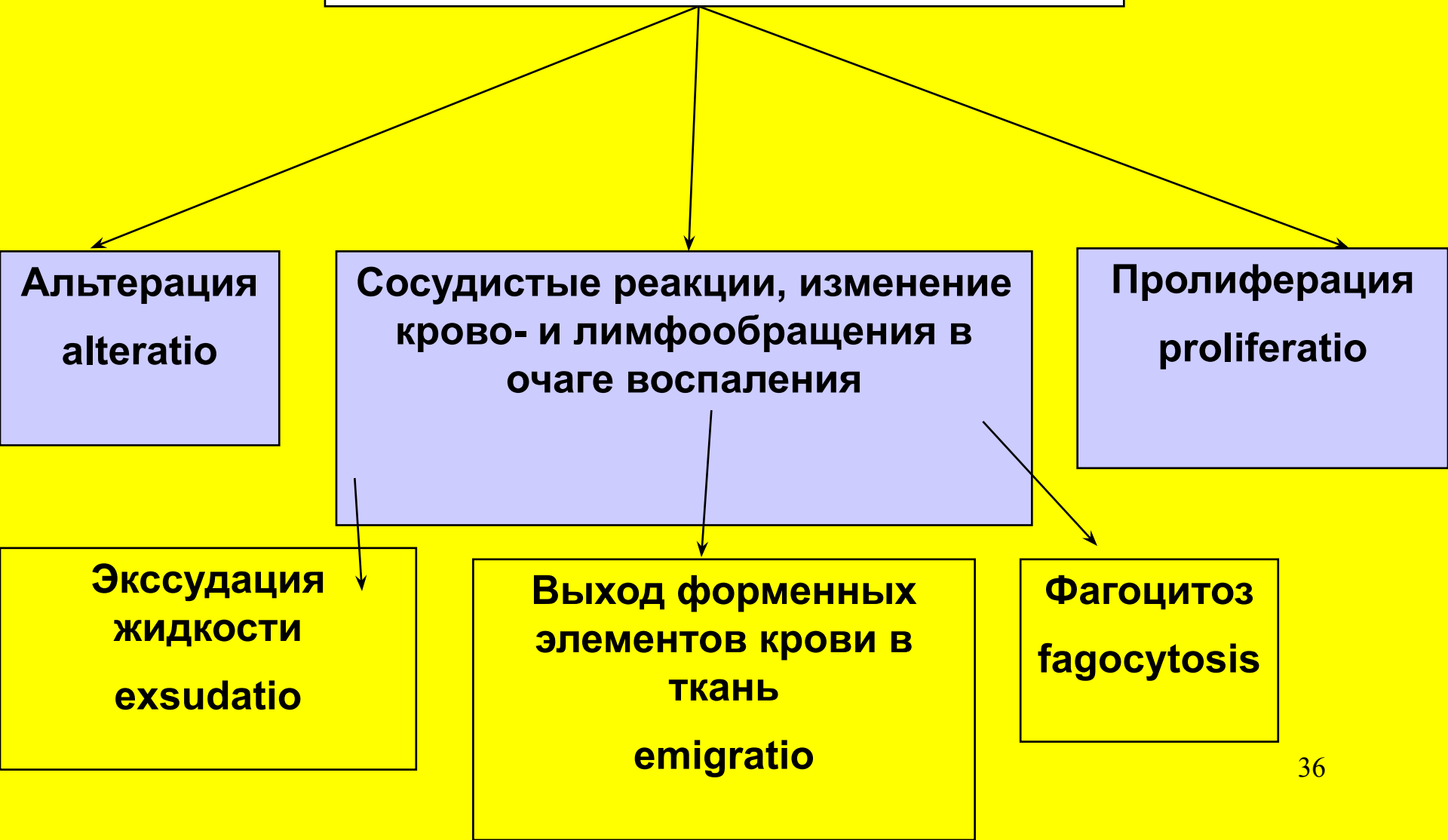


**Помощники иммунного ответа,
антигенпрезентации, фагоцитоза**

«Системный воспалительный ответ»



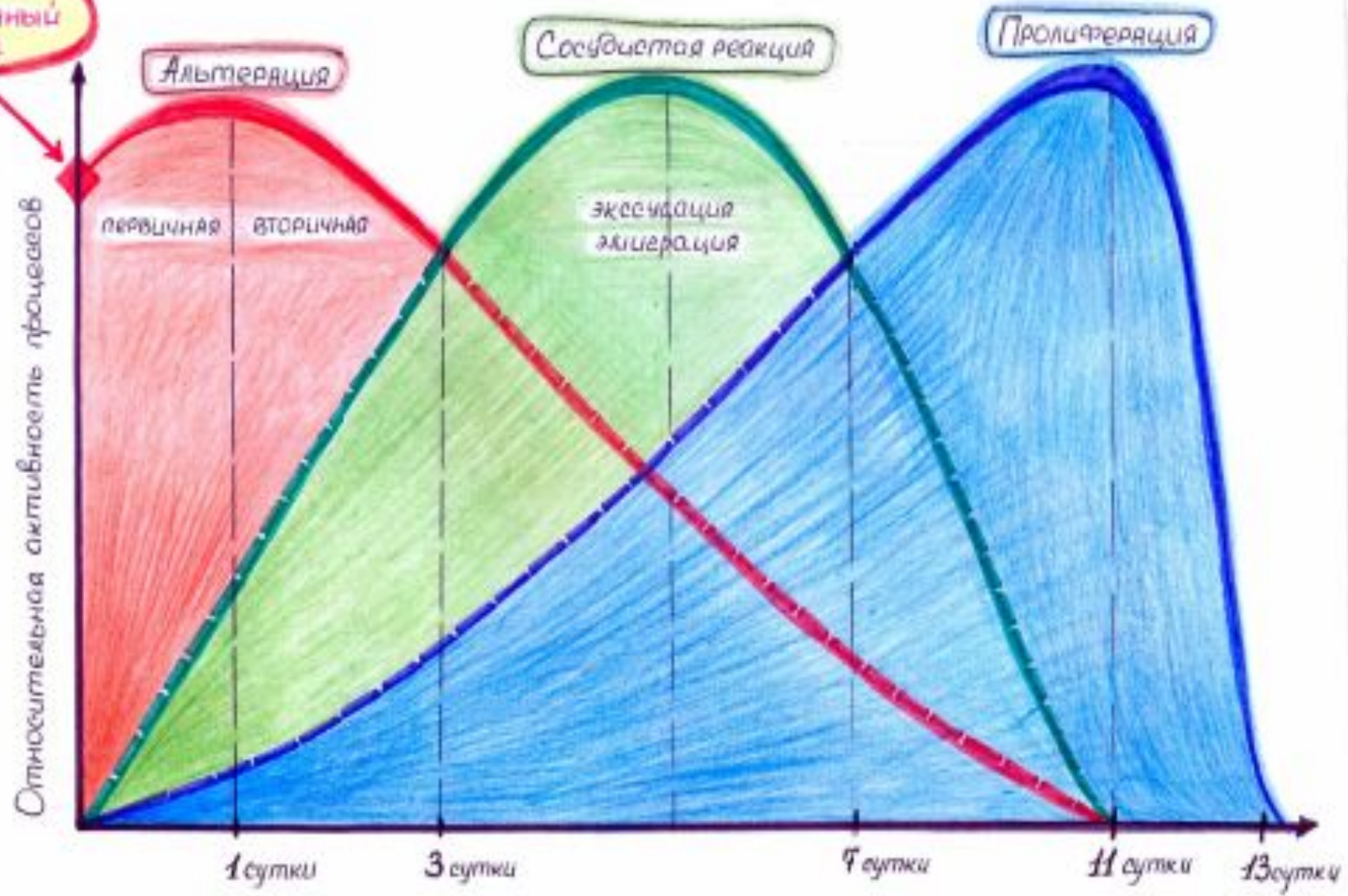
Патогенез: компоненты воспаления



ОРТОФЛОГОЗ

(Соотношение компонентов воспаления)

Флогогенный агент



ВИДЫ МЕДИАТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ ПО ИХ ПРОИСХОЖДЕНИЮ



МЕДИАТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ

Клеточные

Плазменные

Провоспалительные

1. Лизосомные ферменты (гидролазы: протеазы, липазы, амилазы) и катионные белки.
2. Продукты распада арахидоновой кислоты: PG, Tx, Pс и Lt, Lx.
3. Цитокины: IL-1, 2, 4, 5, 6, 8; TNF- α , β ; If- α , β ; хемокины.
4. Биогенные амины.
5. PAF.
6. Нейропептиды, нейромедиаторы, адреналин, ацетилхолин, T₃, T₄, минералокортикоиды.

Противовоспалительные

1. Гормоны: глюкокортикоиды, инсулин, СТГ.
2. Гепарин, гистаминаза, антитрипсин, макроглобулин, карбоксипептидаза, простагландин-дегидрогеназа.
3. Антиоксиданты (ферментные и неферментные).
4. Факторы роста: TGF- β , PGF, VEGF, FGF.
5. If- γ .
6. Колониестимулирующие факторы: M-CSF, GM-CSF, G-CSF, IL-3, эритропоэтин, тромбопоэтин.
7. Антицитокины: IL-10, 13.
8. ω -3-жирные кислоты.
9. Специфический белок клеток Кара.

1. Кинины (каллидин, брадикинин).
2. Комплемент (C_{3a}, C_{3b}, C_{5a}, MAC).
3. Компоненты гемостаза и антигемостаза (коагуляции и фибринолиза).
4. Перекиси и свободные радикалы.

МЕДИАТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ

провоспалительные

Клеточные

1. Лизосомные ферменты (гидролазы: протеазы, липазы, амилазы) и катионные белки.
2. Продукты распада арахидоновой кислоты: PG, Tx, Pс и Lt, Lx.
3. Цитокины: IL-1, 2, 4, 5, 6, 8; TNF- α , β ; If- α , β ; хемокины.
4. Биогенные амины.
5. PAF.
6. Нейропептиды, нейромедиаторы, адреналин, ацетилхолин, T₃, T₄, минералокортикоиды.

Плазменные

1. Кинины (каллидин, брадикинин).
2. Комплемент (C_{3a}, C_{3b}, C_{5a}, MAC).
3. Компоненты гемостаза и антигемостаза (коагуляции и фибринолиза).
4. Перекиси и свободные радикалы.

Основные эффекты медиаторов

А. Местные:

- Вазомоторные реакции;
- ↑ Проницаемость сосудов.
- Опсонизирующее действие.
- Активация фагоцитоза.
- Ноцицептивное действие.

Б. Дистантные:

- Пирогенное действие.
- Активация иммунной системы.
- Лейкопоэтическое действие.

Опыт Конгейма.exe

Неферментный гидролиз базальной мембраны

Разрушение базальной мембраны гидролазами

Активация трансцитоза

Причины повышения проницаемости стенок микрососудов при остром воспалении

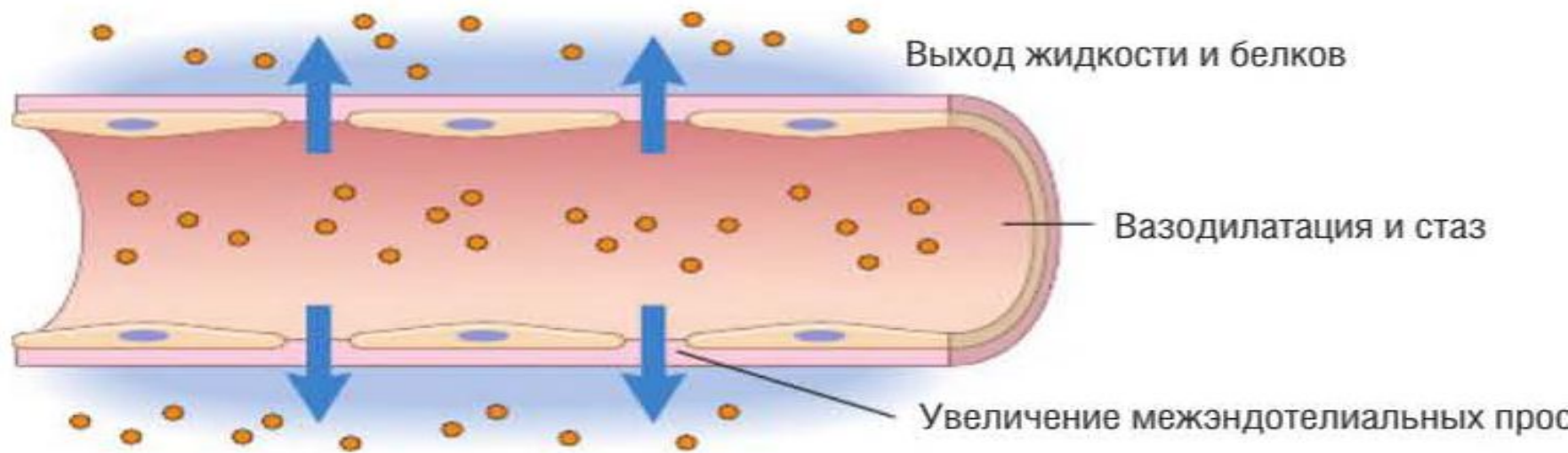
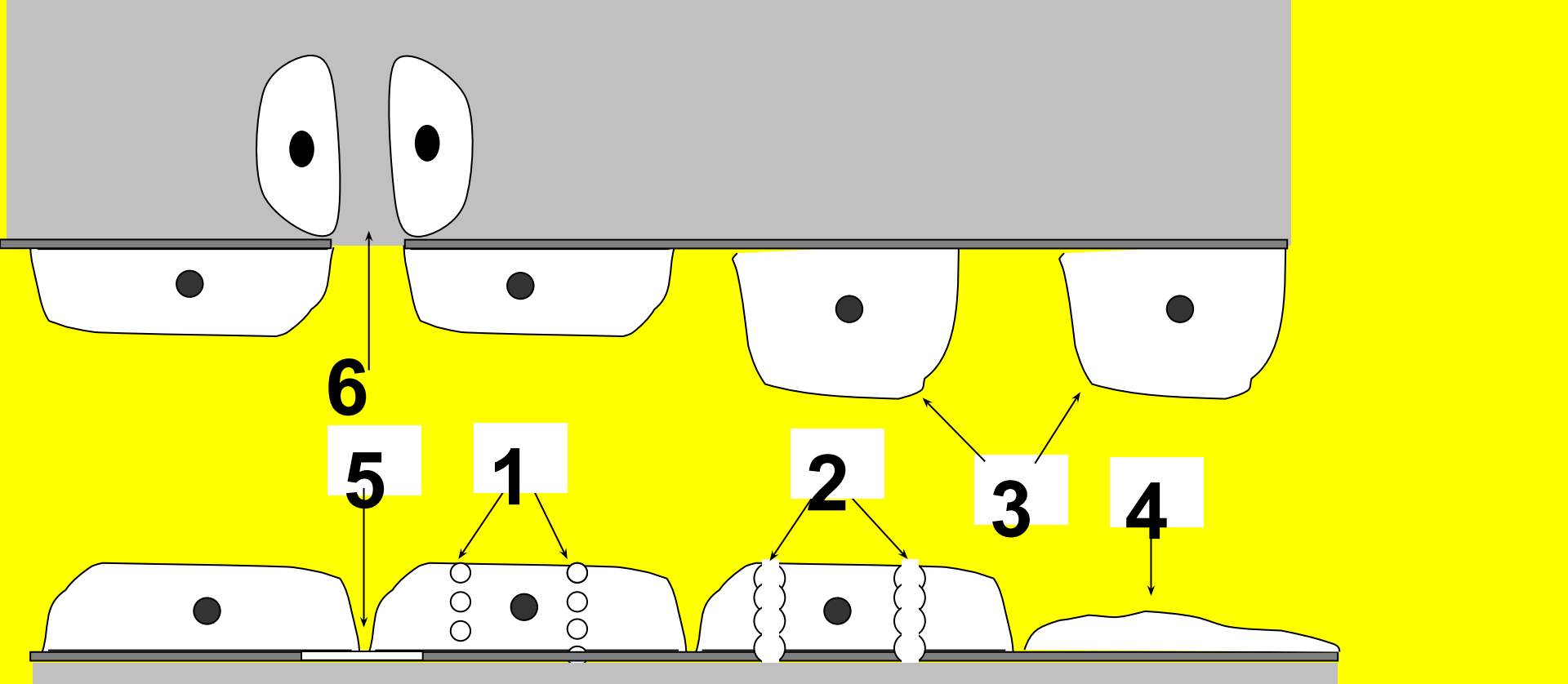
Истончение стенок микрососудов

Сокращение актомиозина в эндотелии

Разрушение цитоскелета эндотелия

Деструкция эндотелия

Образование щелей между эндотелиоцитами



Значение процесса экссудации в очаге воспаления

Компенсаторное

1. Транспорт медиаторов воспаления

2. Доставка иммуноглобулинов

3. Удаление из крови метаболитов и токсинов

4. Задержка и/или фиксация в очаге воспаления флогогена и продуктов его действия на ткань

Патогенное

1. Сдавливание, смещение органов и тканей экссудатом

2. Возможное проникновение экссудата в лимфу и кровь - септикопиемия

3. Возможность излияния экссудата в полости тела и сосуды

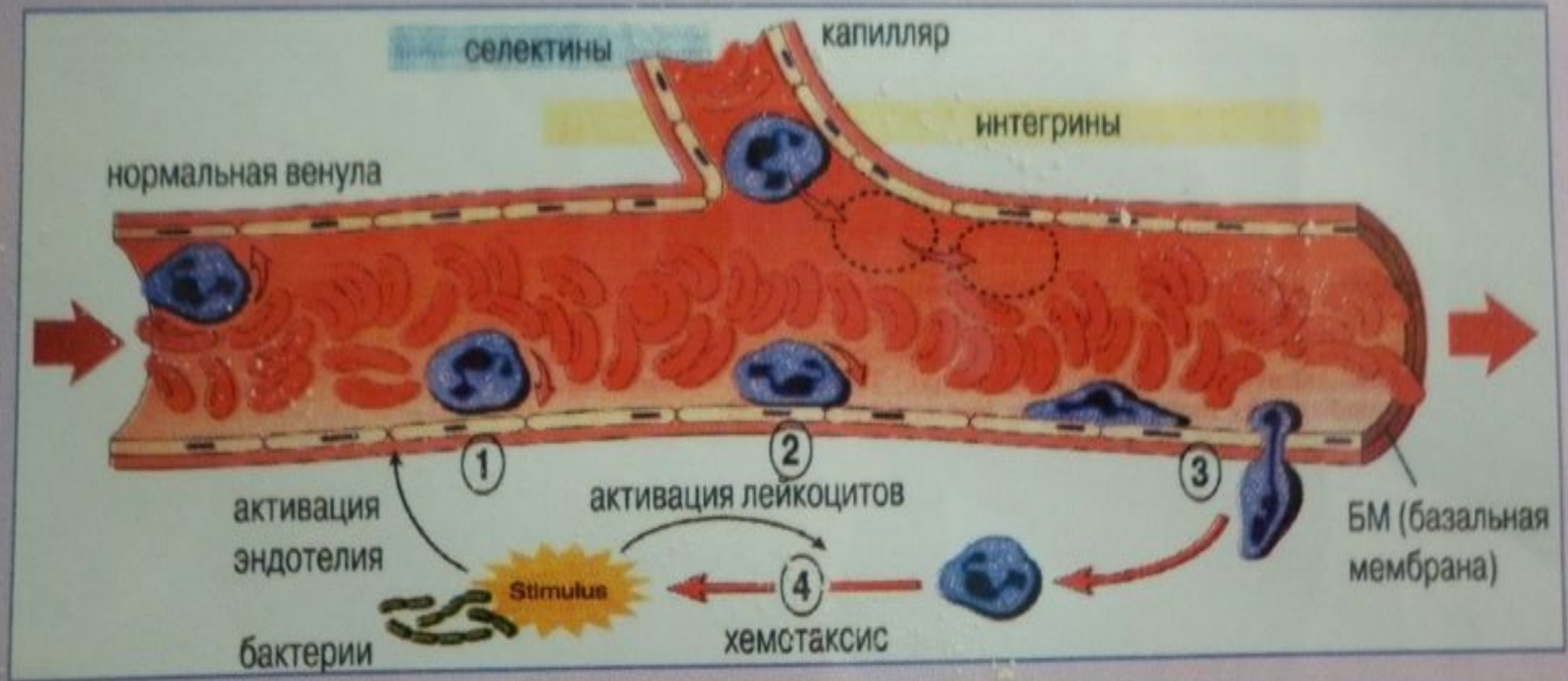
4. Формирование абсцессов, развитие флегмоны

Способы коррекции

- **Сосудосуживающие – прямые, непрямые адреномиметики**
- **Глюкокортикоиды**
- **НШВС (ЦОГ)**

ПОЛИМОРФОНУКЛЕАРЫ — УЧАСТНИКИ ОТВЕТА НА ПОВРЕЖДЕНИЕ

МАРГИНАЦИЯ → КАЧЕНИЕ → АДГЕЗИЯ → ТРАНСМИГРАЦИЯ = ЭТАПЫ «ЭМИГРАЦИИ НЕЙТРОФИЛОВ»



Роллинг

Активация интегрин
под действием хемокинов

Стабильная адгезия

Миграция через
слой эндотелия

Лейкоцит

Sialyl-Lewis X-модифицированный гликопротеин

Интегрин (состояние низкой аффинности)

Интегрин (состояние высокой аффинности)

CD31
(PECAM-1)

P-селектин

E-селектин

Протеогликан

Лиганд интегрина
(ICAM-1)

Цитокины
(TNF, IL-1)

Макрофаг,
содержащий микробы

Хемокины

Фибрин и фибронектин
(внеклеточный матрикс)

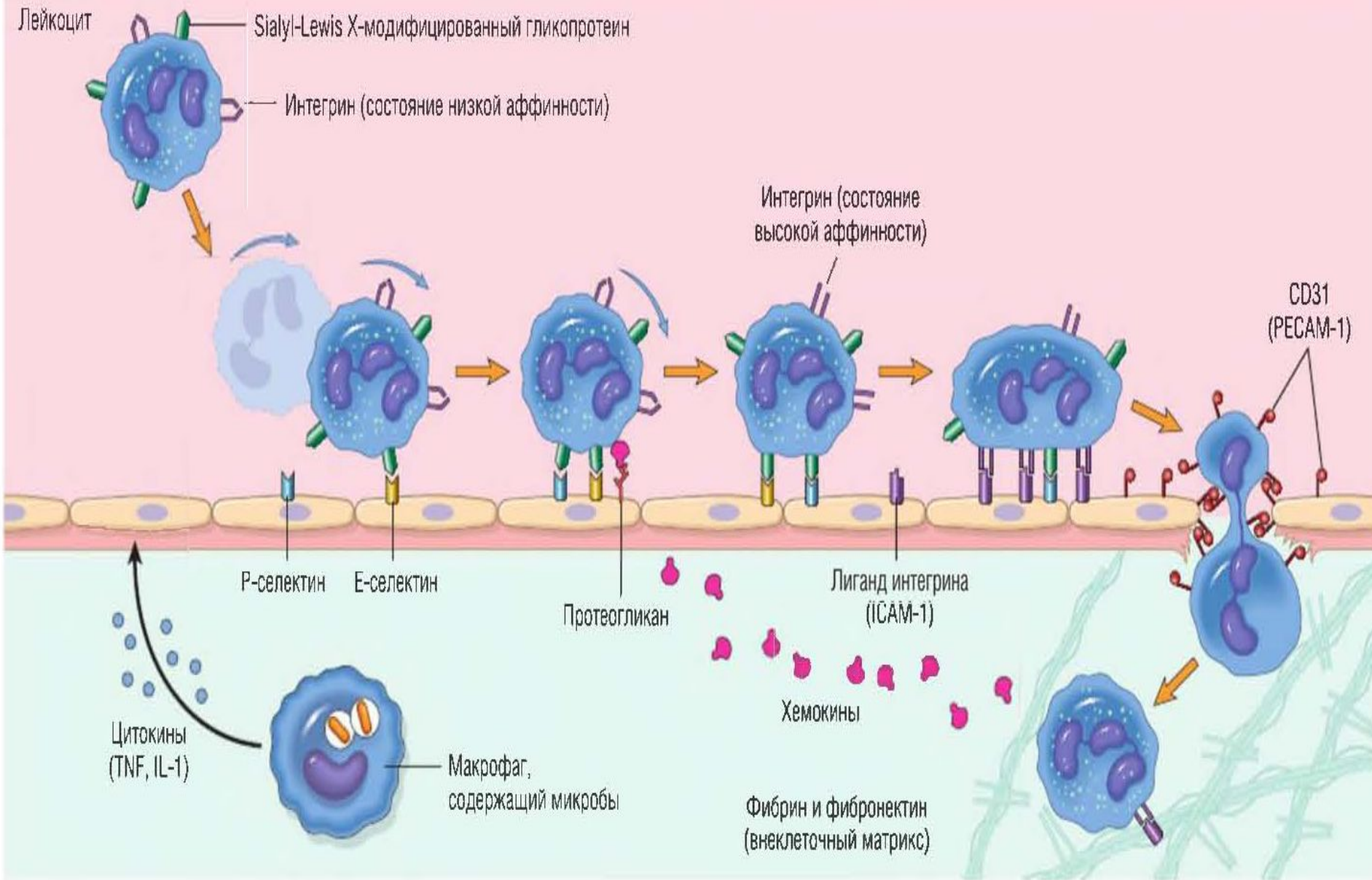


Рис. 2.4 Многоэтапный процесс миграции лейкоцита через стенку сосуда на примере нейтрофила. Сигнала лейкоцит переактивируется по мере

Прогрессирующая активация

Лейкоцит

Захват

Мощение

Качение Медленное качение

Трансмиграция

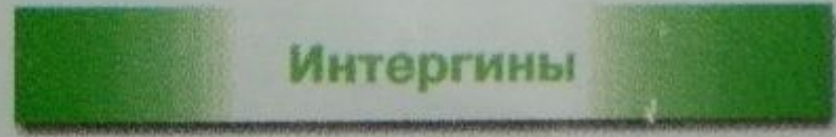
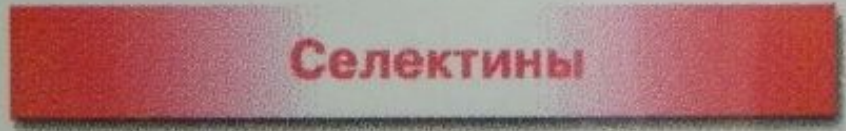
Эндотелий

Селектины

Интергины

Хемоаттрактанты на поверхности эндотелия

Хемокины в тканях





Роль лейкоцитов в очаге воспаления:

1) метаболизм, 2) антитела 3) фагоцитоз –
эволюционно-выработанная защитно-
приспособительная реакция организма,
включающая:

распознавание, активный захват, инактивация,
разрушение объектов фагоцитоза – фагоцитами:
(микробов, инородных частиц, собственных
повреждённых клеток) специализированными
клетками (полиморфноядерные лейкоциты,
мононуклеары, моноциты, тканевые макрофаги,
клетки ретикуло-эндотелиальной системы печени,
мезангиальные клетки почек, клетки кожи и др.)

Клетки	Развитие в КМ	Циркуляция в крови	Пребывание в тканях
Моноциты-Мф	8-9 сут	1-2 сут	20-25 сут — месяцы/годы
Нейтрофилы	18-20 сут	7-10 ч	3-5 сут
Эозинофилы	8-10 сут	5-10 ч	10-12 сут

Тип клеток	Разновидность гранул	Состав гранул	Функциональное назначение содержимого
Нейтрофилы	Специфические (вторичные)	NAGPH-оксидаза, лактоферрин, щелочная фосфатаза, лизоцим и т.д.	Быстрая фаза бактериолиза
	Азурофильные (первичные)	Миелопероксидаза, кислые гидролазы, лизоцим, дефензины, нейтральные протеазы (серпроцидины) и т.д.	Медленная фаза бактериолиза
	Желатиновые (третичные)	Желатиназа	Обеспечение миграции
	Секреторные везикулы	Щелочная фосфатаза	Взаимодействие с микроокружением

3) ФАГОЦИТОЗ

Стадии



1. Сближение фагоцита с объектом фагоцитоза
2. Распознавание и адгезия
3. Поглощение с образованием фаголизосомы
4. Разрушение объекта фагоцитоза

Механизмы



Распознавание объекта фагоцитоза (рецепторное)



Опсонизация объекта фагоцитоза



Контакт Fcy-рецептора лейкоцита с объектом фагоцитоза

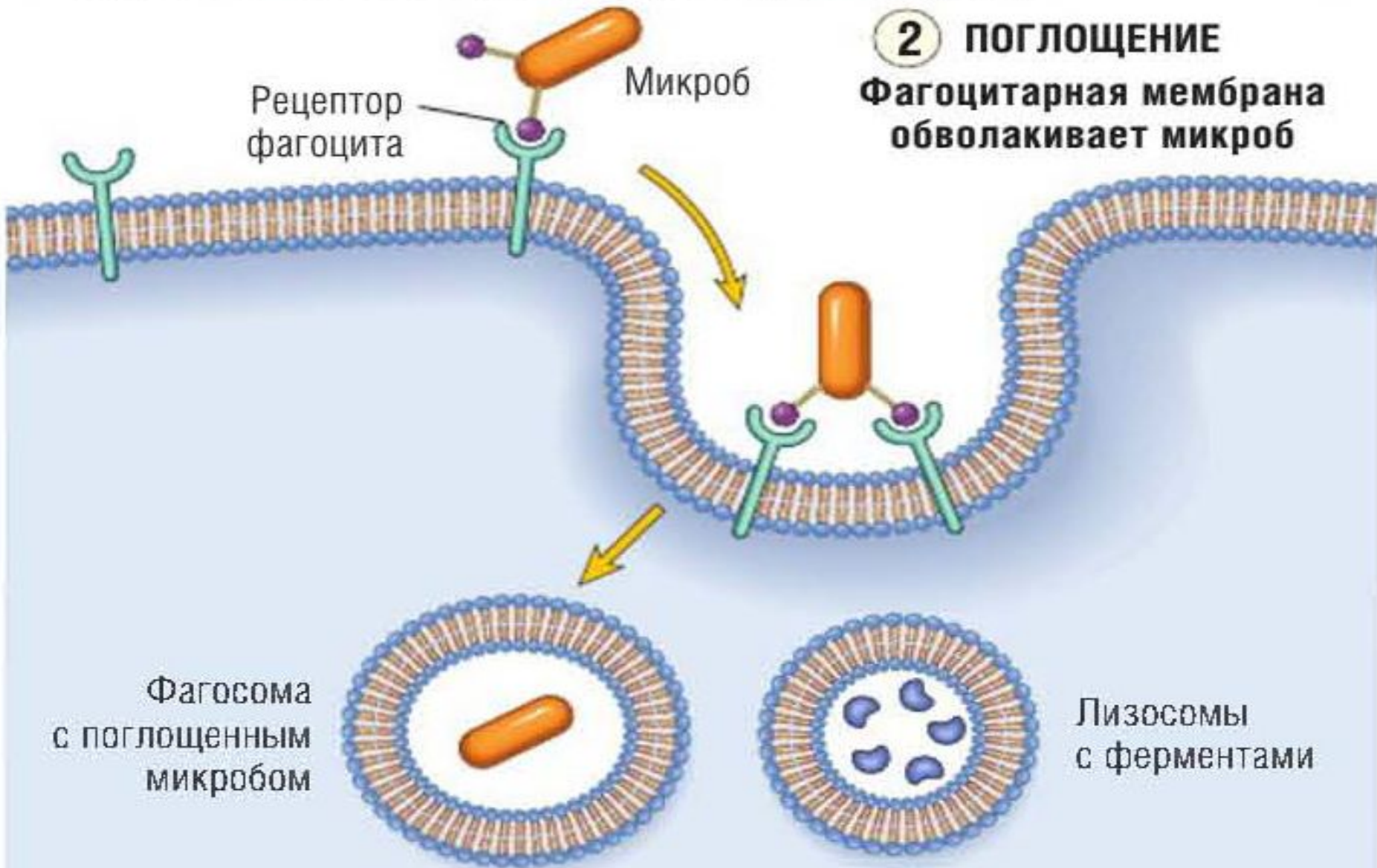


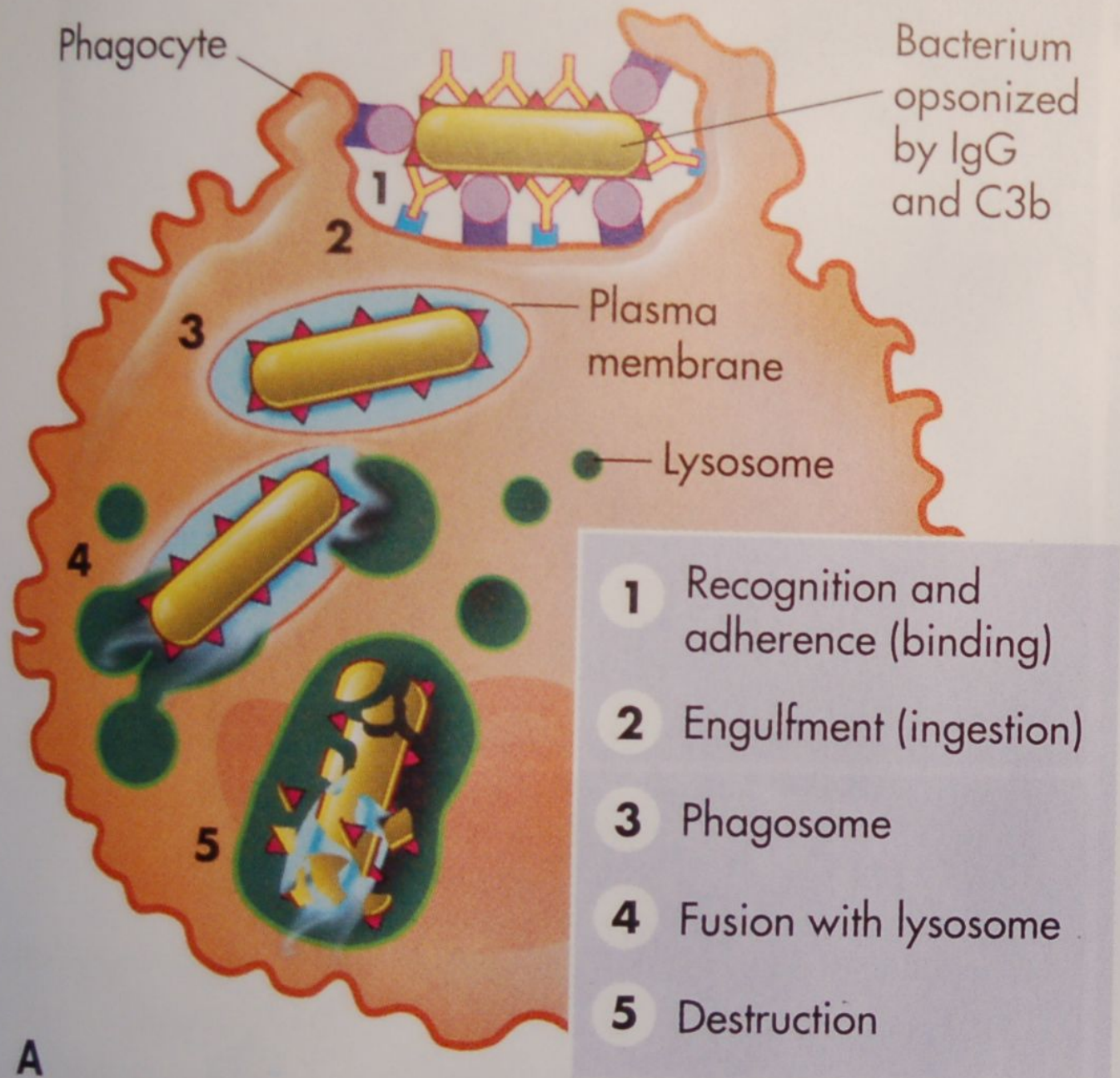
Активация в фагоците процессов:

- метаболизма: дыхательный взрыв
- экспрессии молекул адгезии
- дегрануляции

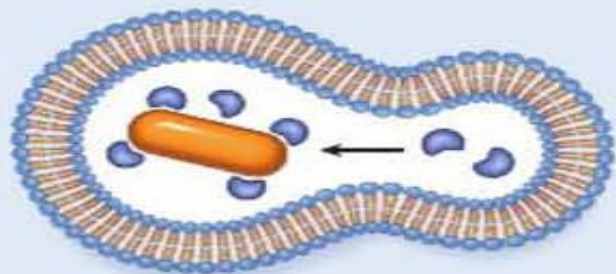
1 РАСПОЗНАВАНИЕ И СВЯЗЫВАНИЕ

Микроб связывается с фагоцитарными рецепторами





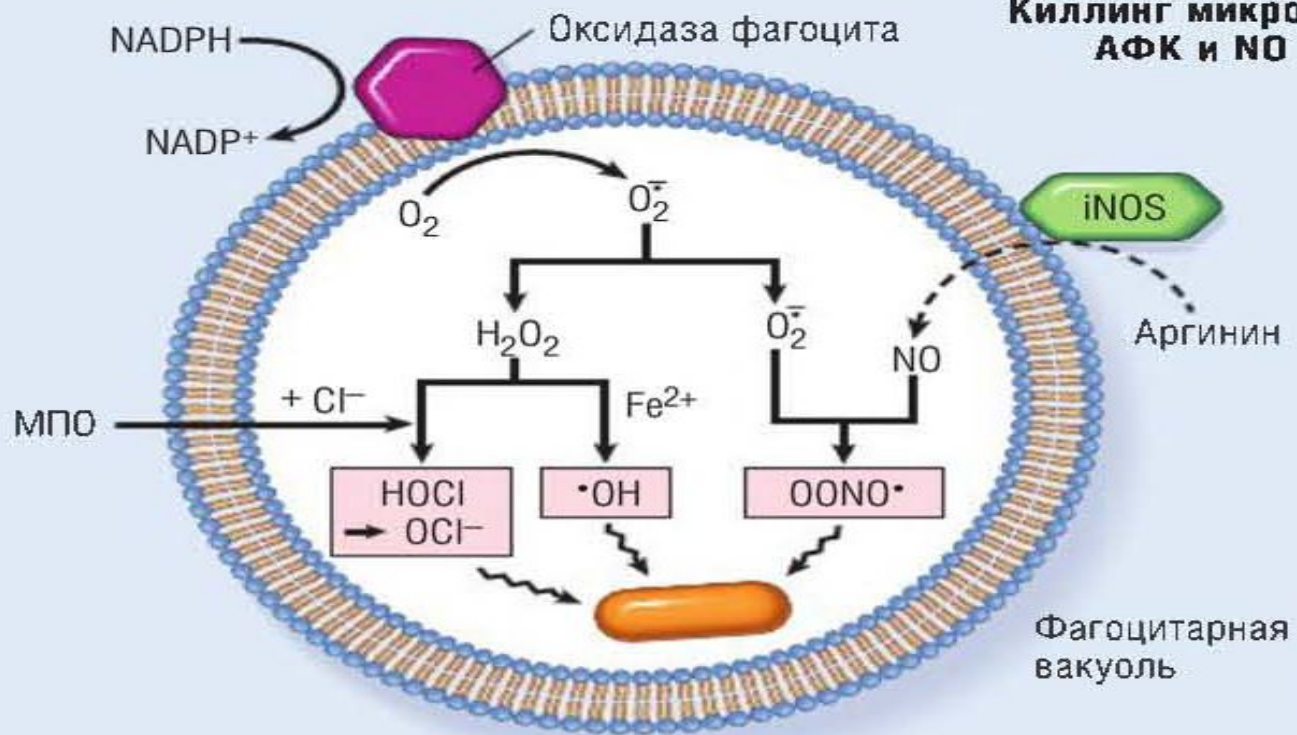
Слияние фагосомы с лизосомой



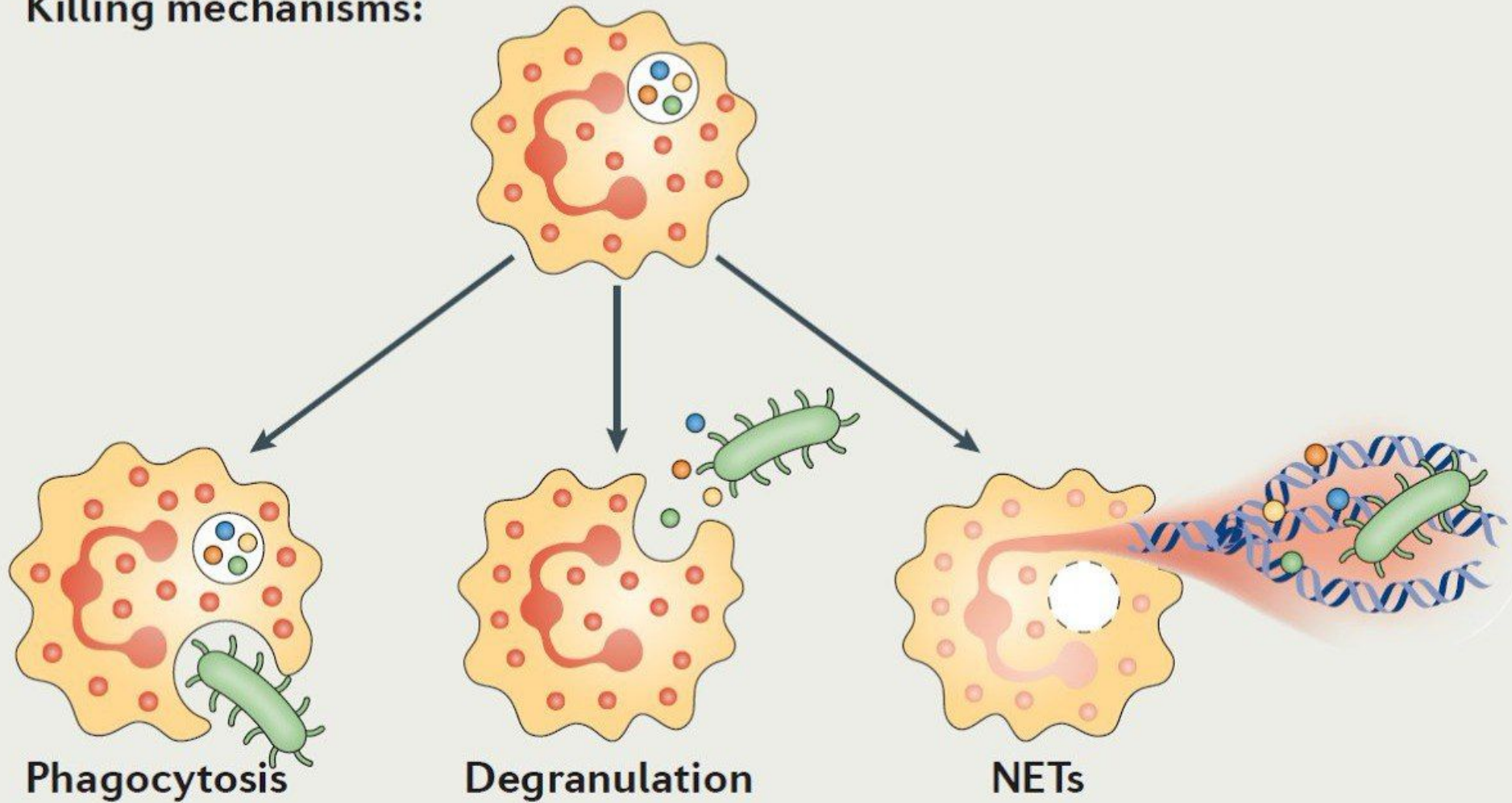
3 РАЗРУШЕНИЕ МИКРОБОВ

Киллинг микробов лизосомными ферментами в фаголизосоме

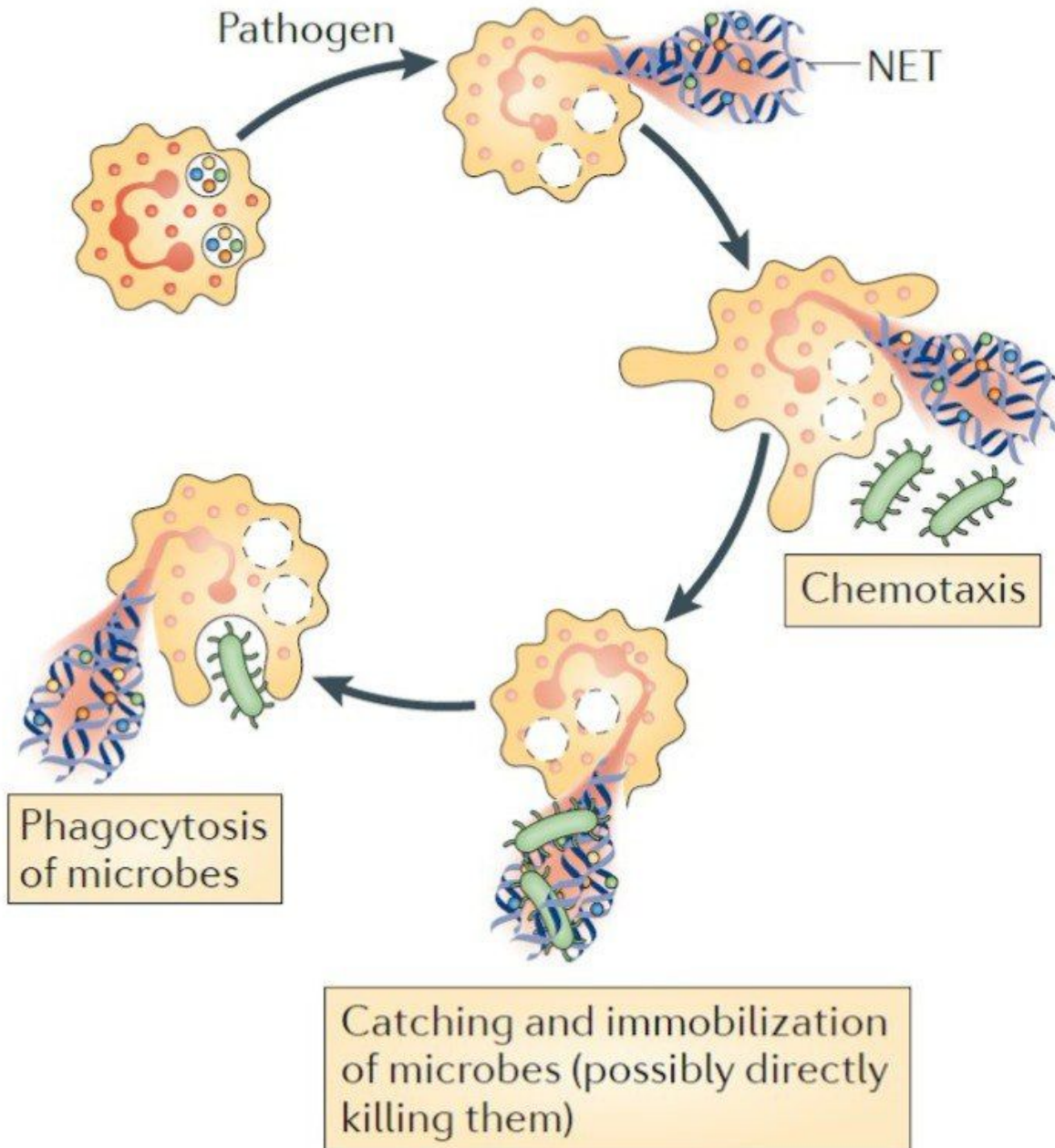
Киллинг микробов АФК и NO



Killing mechanisms:



Behaviour of neutrophils that formed NETs *in vivo*



Фагоцитоз.exe



Коррекция:

усиливают фагоцитоз:

1) гормоны (адреналин, СТГ, инсулин, T_4 , глюкагон, минералокортикоиды).

Ослабляют фагоцитоз:

- 1) глюкокортикоиды;
- 2) специфические продукты метаболизма лейкоцитов (монокины, лимфокины, ИЛ), тромбоцитов.

Структура микроцидной системы макрофагов (МСФ)



Некоторые виды микроорганизмов, размножающихся в макрофагах

Тип	Примеры
Вирусы	Герпесвирусы, поксвирусы
Риккетсии	Риккетсия <i>Провацекка</i> (<i>Rickettsia prowazekii</i>)
Бактерии	Туберкулёзная микобактерия, микобактерия лепры, бруцеллы, <i>Legionella pneumophila</i>
Простейшие	Лейшмании, трипаносомы, токсоплазмы

Влияние вирусов на функциональную активность лейкоцитов in vitro et in vivo

Вирус	ХТ	ОМ	СА	БА	Ф
Цитомегаловирус	↓↓	↓↓		↓	↓
Энтеровирус	↓				
Гепатита В	↓↓	↓↓		↓↓	↓
ВИЧ	↓		↓		
Гриппа	↓↓	↓↓	↓	↓	↓↓
Кори	↓	?	?	?	?

Примечание. ХТ — хемотаксис, ОМ — окислительный метаболизм, СА — секреторная активность, БА — бактерицидная активность, Ф — фагоцитоз.

МЕДИАТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ

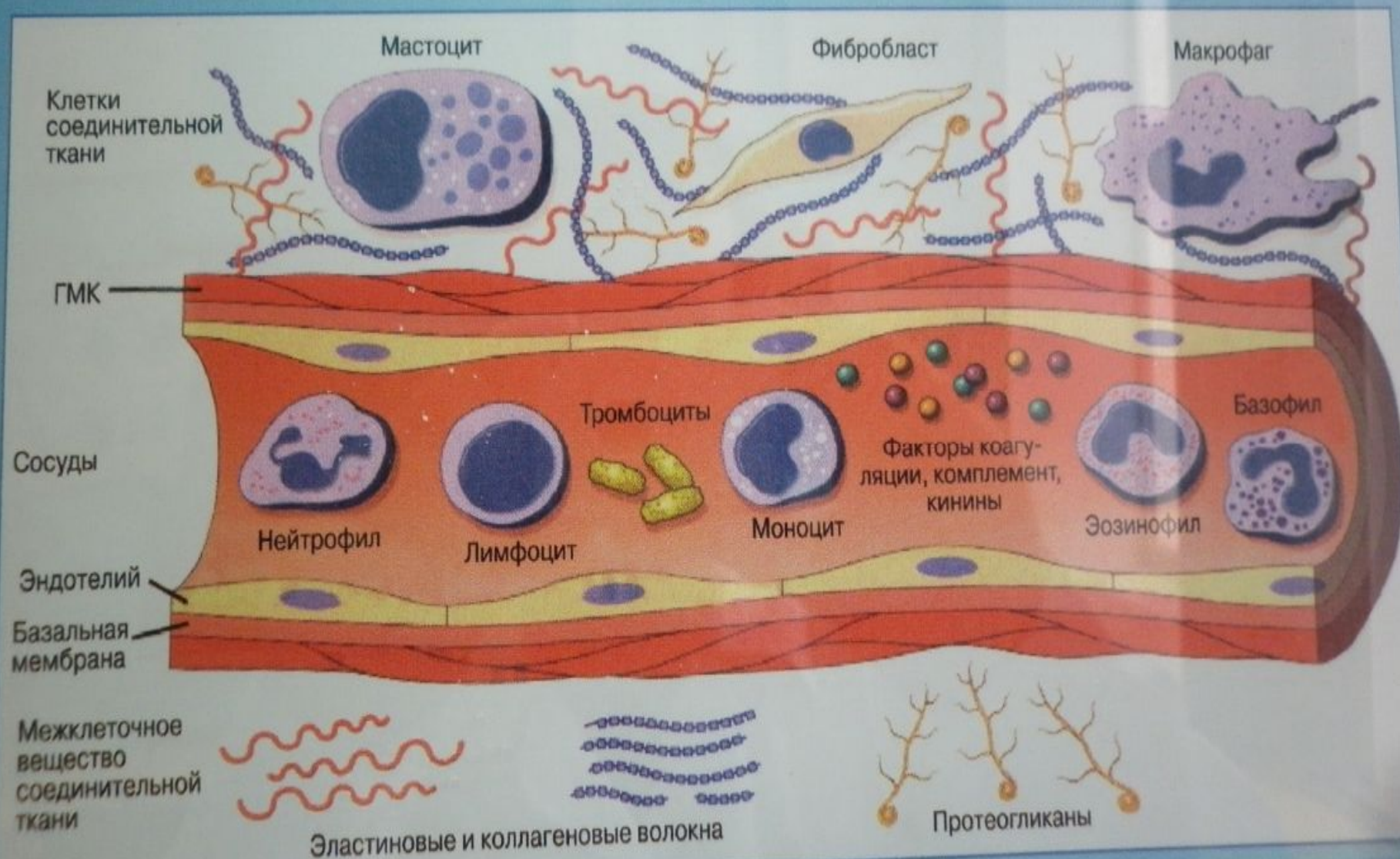
противовоспалительные

Клеточные

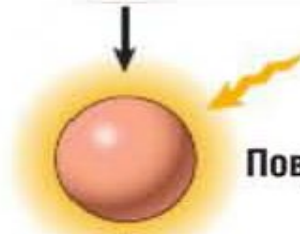
1. Гормоны: глюкокортикоиды, инсулин, СТГ.
2. Гепарин, гистаминаза, антитрипсин, макроглобулин, карбоксипептидаза, простагландин-дегидрогеназа.
3. Антиоксиданты (ферментные и неферментные).
4. Факторы роста: TGF- β , PGF, VEGF, FGF.
5. If- γ .
6. Колониестимулирующие факторы: M-CSF, GM-CSF, G-CSF, IL-3, эритропоэтин, тромбопоэтин.
7. Антицитокины: IL-10, 13.
8. ω -3-жирные кислоты.
9. Специфический белок клеток Кара.

СОСТАВЛЯЮЩИЕ ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Циркулирующие в сосуде клетки и белки, эндотелиоциты, а также — клетки и элементы матрикса внесосудистой соединительной ткани.



Нормальный гомеостаз
(баланс пролиферации и апоптоза)



Повреждение

Регенерация

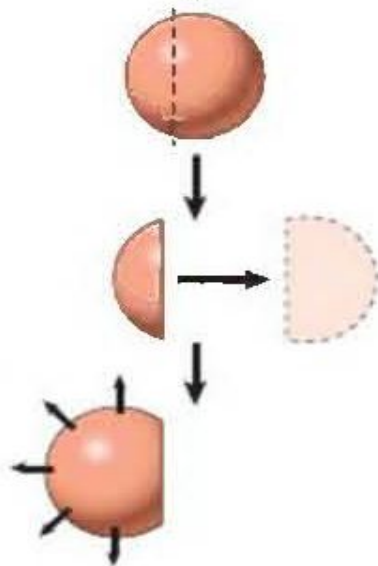
Репарация

Обновление тканей

Стабильные ткани

Рана

Хроническое воспаление



Полное восстановление:
эпидермис, эпителий ЖКТ,
система кроветворения

Компенсаторный
рост печени и почек

Заживление раны,
образование рубца

Фиброз

Повреждение

Клеточная и сосудистая реакция

Прекращение действия повреждающего агента
(острое повреждение)

Постоянное повреждение ткани

Смерть клеток паренхимы
без повреждения структуры ткани
Поверхностные раны
Некоторые воспалительные процессы

Смерть клеток паренхимы
(структура ткани повреждена)
Глубокие раны

Регенерация

Восстановление
нормальной структуры

Регенерация печени после
частичной резекции
Поверхностные кожные раны
Рассасывание экссудата
при долевой пневмонии

Репарация

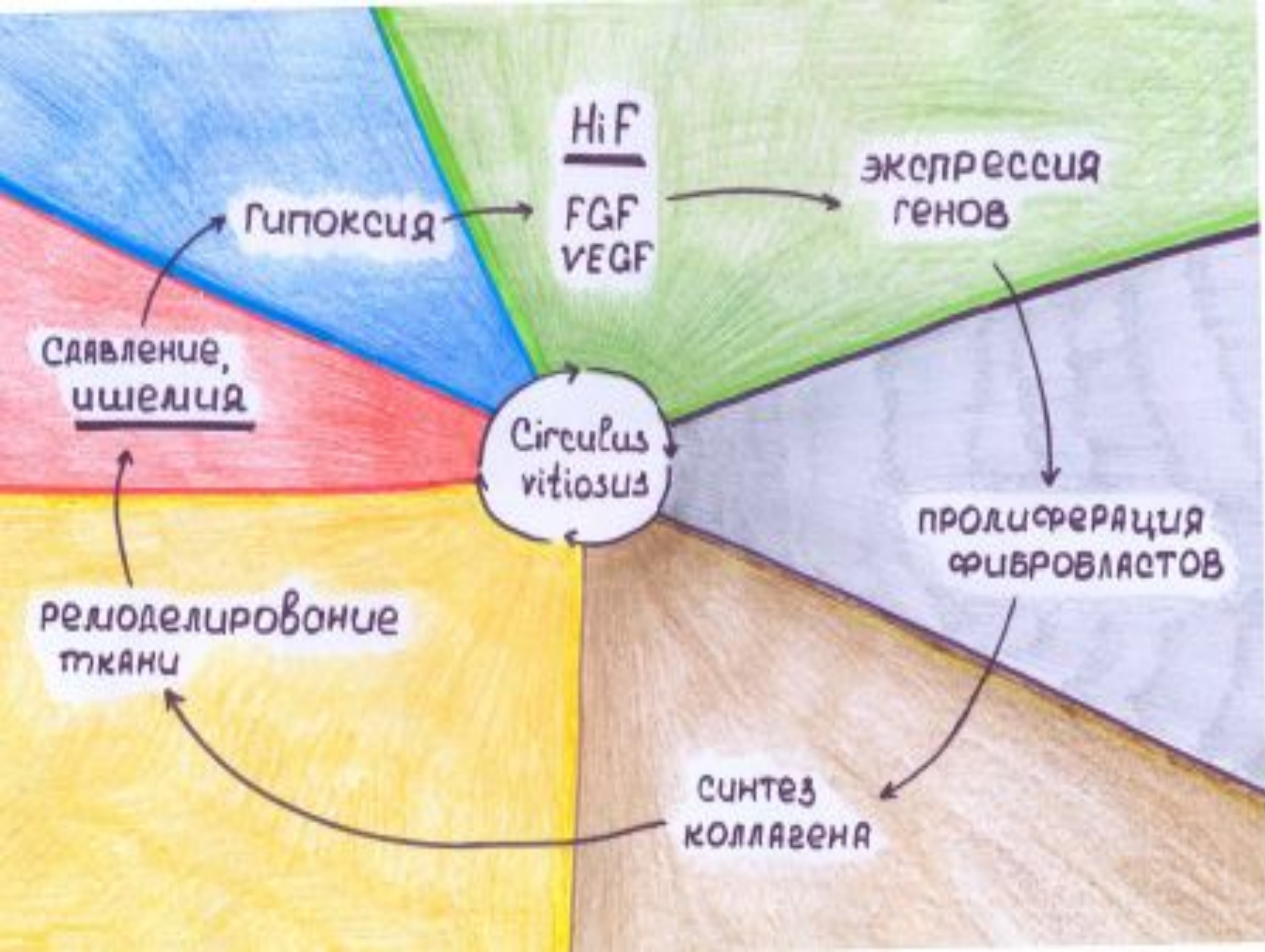
Образование рубца

Глубокие раны с дефектом кожи
Инфаркт миокарда

Фиброз

Рубцовая ткань

Хронические воспалительные
заболевания (цирроз печени,
хронический панкреатит,
фиброз легких)



Очищение раны
от поврежденных тканей
и некротических остатков

Фагоцитоз, коллагеназа,
эластаза

Антимикробная
активность

Азотная кислота, АФК

Хемотаксис
и пролиферация
фибробластов
и кератиноцитов

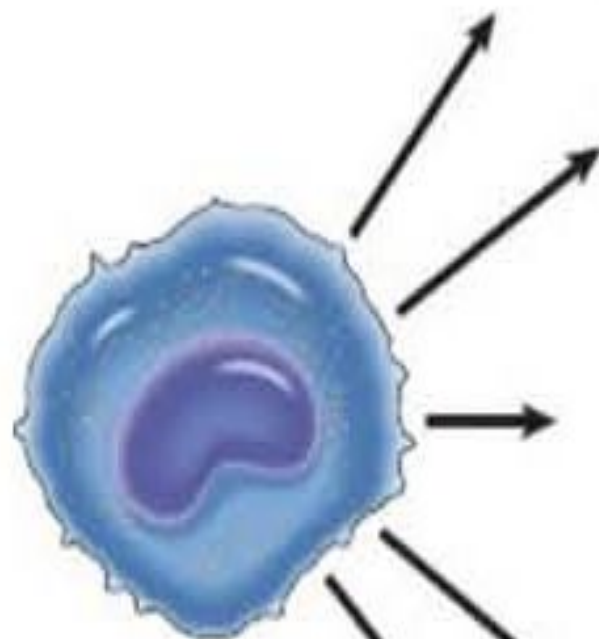
PDGF, TGF- β , TNF,
IL-1, KGF (FGF-7)

Ангиогенез

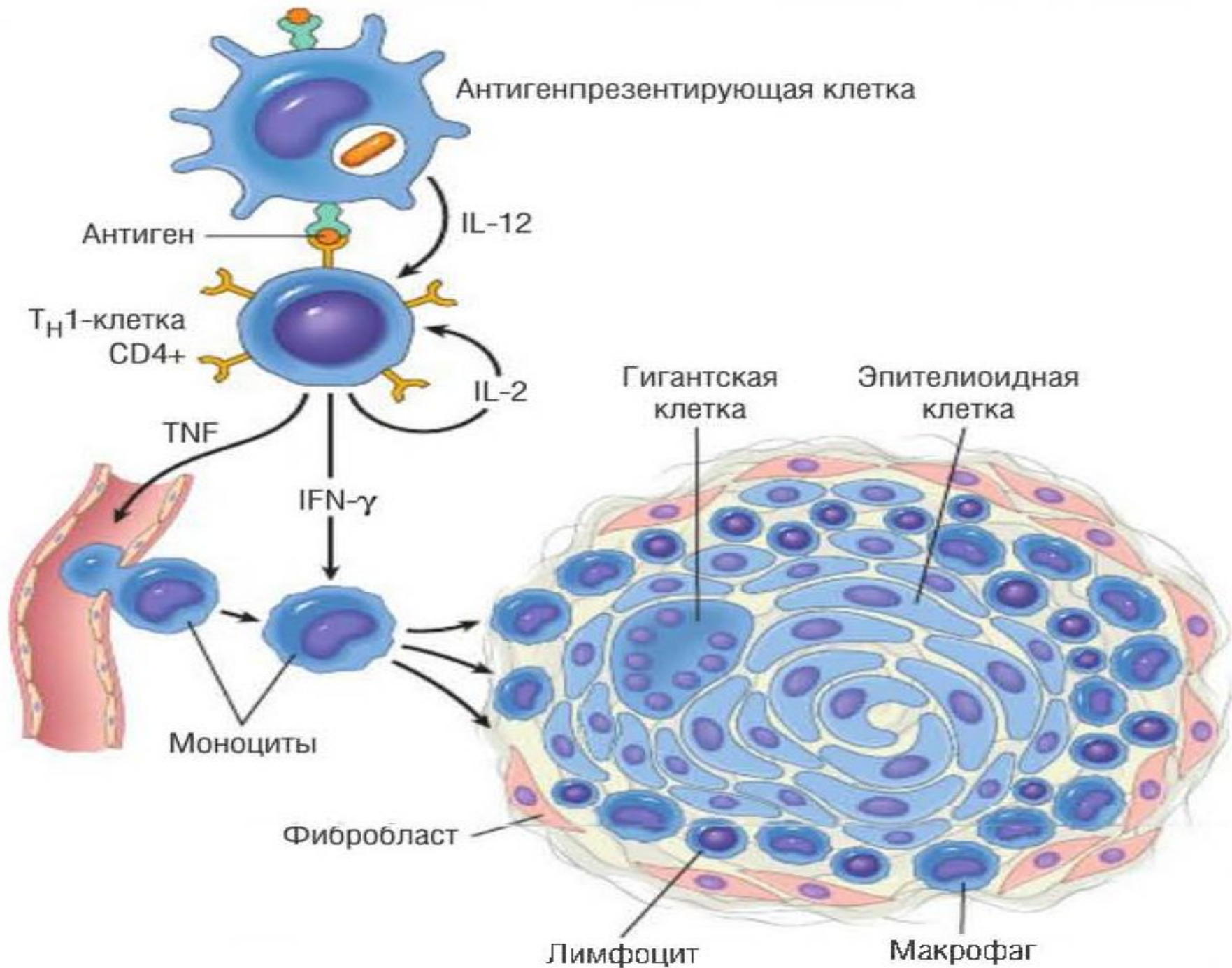
VEGF, FGF-2, PDGF

Синтез
и ремоделирование
ВКМ

TGF- β , PDGF, TNF, OPN, IL-1,
коллагеназа, MMP



Макрофаг




Коррекция: усиливают пролиферацию:

- 1) ингибиторы гидролаз, в частности протеаз (антитрипсин), β -микроглобулин, плазмин, факторы комплемента;
- 2) антиоксиданты (церулоплазмин, гаптоглобин, пероксидазы, СОД);
- 3) низкомолекулярные пептиды, высвобождающиеся при деструкции тканей, полиамины (путресцин, спермин, кадаверин), продукты распада нуклеиновых кислот;
- 4) лейкотриены, кинины, биогенные амины;
- 5) гормоны (СТГ, инсулин, T_4 , глюкагон, минералокортикоиды).

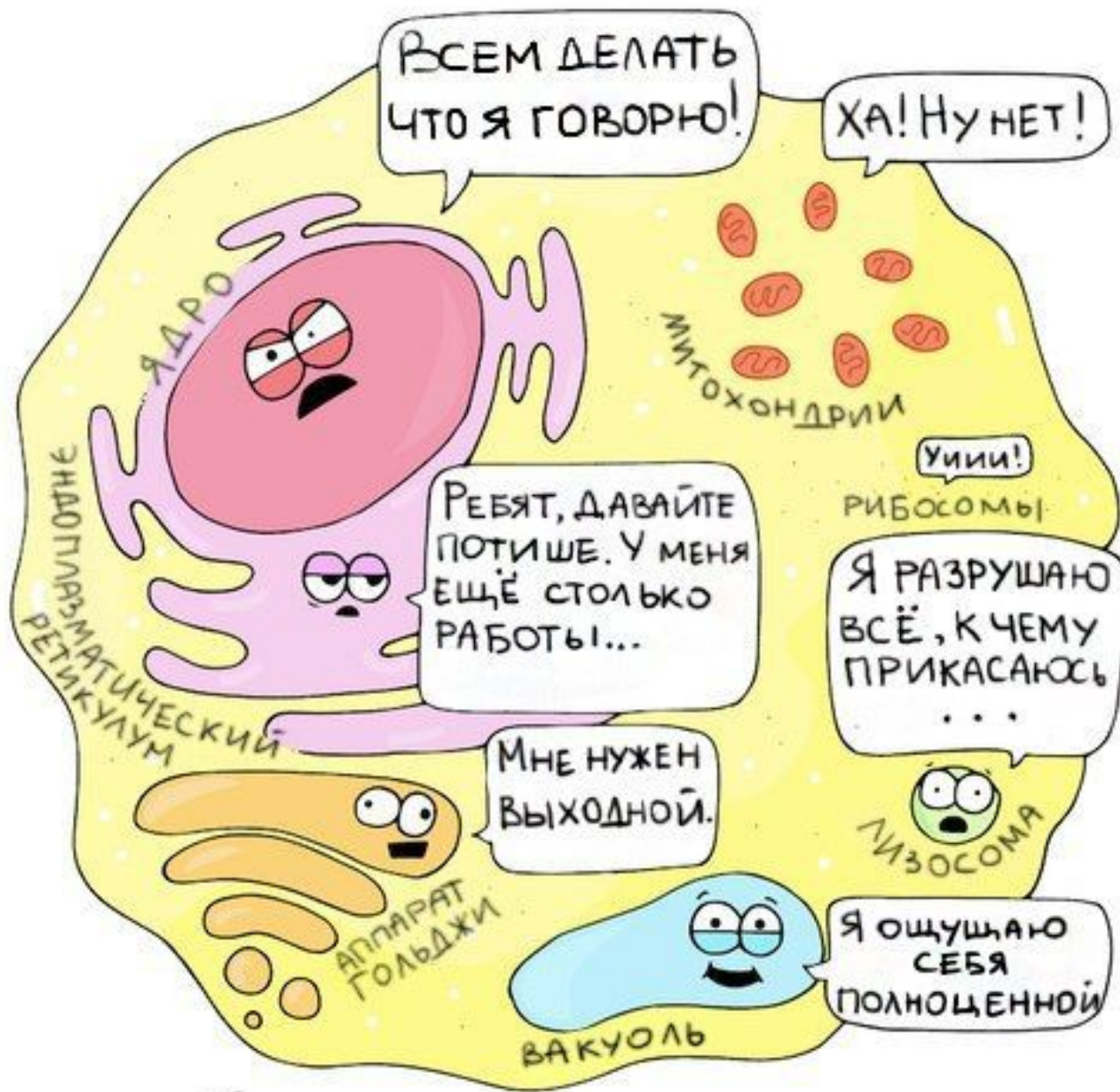
Ослабляют пролиферацию:

- 1) глюкокортикоиды, гепарин (подавляет активность кининов, биогенных аминов, факторов комплемента), ФНО- α ;
- 2) специфические продукты метаболизма лейкоцитов (монокины, лимфокины, ИЛ), тромбоцитов.



Я ХОЧУ ДЕЛАТЬ ЧТО-ТО
БОЛЬШЕЕ В МОЕЙ ЖИЗНИ, ЧЕМ
ПИТАТЬСЯ, МЕТАБОЛИЗИРОВАТЬ,
ВЫДЕЛЯТЬ ОТХОДЫ И
ДЕЛИТЬСЯ.
ПОНИМАЕТЕ О
ЧЁМ Я?

О ЧЁМ ЭТО
ОНА ГОВОРИТ?



Если бы оргanelлы
могли говорить.