

Дисциплина: «Патофизиология»

Автор: Герасимова Людмила Ивановна,
к.м.н., доцент

✉: gerasimova@petrsu.ru

Общая патология клетки (часть I)

Ключевые понятия темы

- Клетка, строение и функции органоидов
- Повреждение, причины и виды
- Порочный круг клеточной патологии
- Механизмы значение нарушения функции плазматической мембраны
- Свободно-радикальное окисление, значение для нормальной жизнедеятельности клетки и роль в патологии
- Антиоксидантная система клетки

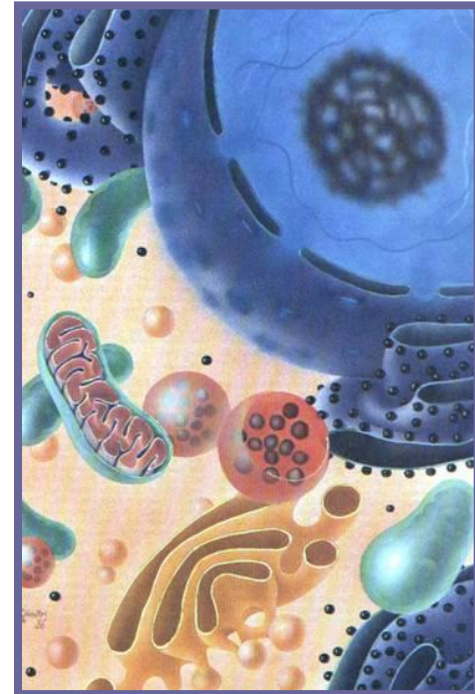
Р. Вирхов:

клеточная теория патологии

К л е т к а

- структурно-функциональная единица живого организма
 - все клетки организма происходят от родоначальной клетки
 - Функционирование в диапазоне нормы (**гомеостаз**)
 - Приспособление к жизнедеятельности в экстремальных условиях (**адаптация**)
 - Гибель при превышении адаптивных возможностей (**некроз**)
 - Гибель при воздействии сигнала (**апоптоз**)
- 2007

Copyright L.
Gerasimova



Повреждение — изменение функционирования клетки, которое сохраняется после удаления повреждающего агента.

Повреждение клетки выражается в нарушении ее структуры и функций.

Причины

Экзогенные:

- физические,
- химические,
- биологические,
- изменения окружения клетки.

Эндогенные:

- изменения на уровне генетического аппарата.

Copyright L.

Особенности повреждений при действии различных факторов

Механическое повреждение

повреждение клеточных мембран и межклеточных контактов

Термическое повреждение

модификация структуры макромолекул, активация ферментов и индукция синтеза определенных белков, нарушение внутриклеточной регуляции

Действие ионизирующей и ультрафиолетовой радиации

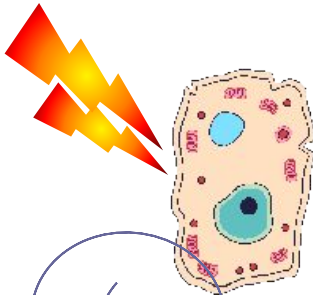
разрушение молекул, поглотивших энергию, с образованием свободных радикалов, что приводит к поражению внутриклеточных структур

Химическое повреждение

ингибирование отдельных ферментов, например подавление активности цитохромоксидазы цианидами, или окисью углерода

Яды змей, скорпионов, пчел и др.

содержат ферменты (главным образом различные фосфолипазы), которые гидролизуют фосфолипиды и повреждают мембраны, вызывая гемолиз эритроцитов, поражение нервных клеток и т.д.



Адаптация

Паранекроз
(обратимое повреждение)

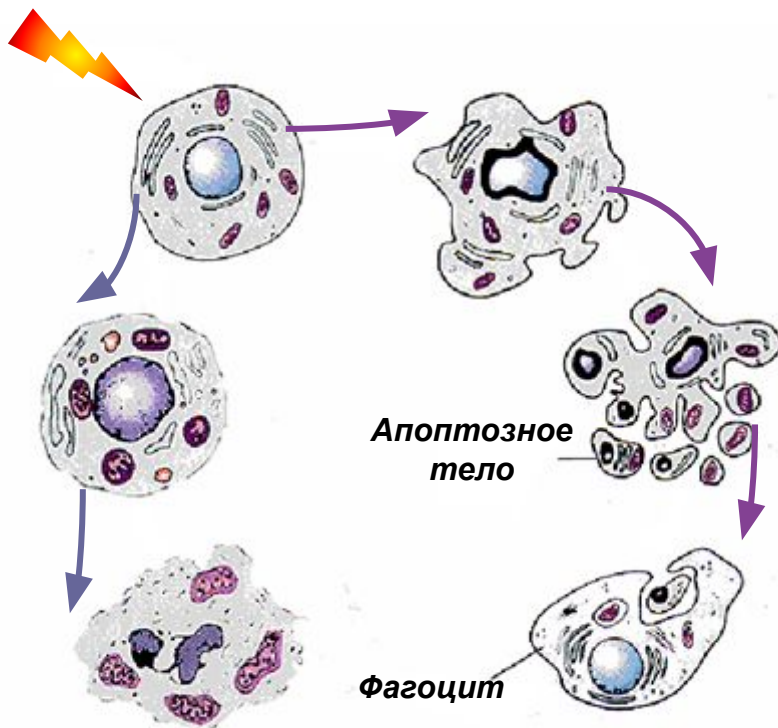
Компенсация нарушений
внутриклеточных процессов

Некробиоз

Гибель клетки

Copyright L.
Gerasimova

Механизмы клеточной гибели



Некроз

Апоптоз

Порочный круг клеточной патологии

Нарушение барьерных свойств плазматической мембраны

Нарушение функций митохондрий и энергетических процессов

Аутокаталитический процесс (дестабилизация лизосом)

Дисбаланс ионов и воды [Ca²⁺]

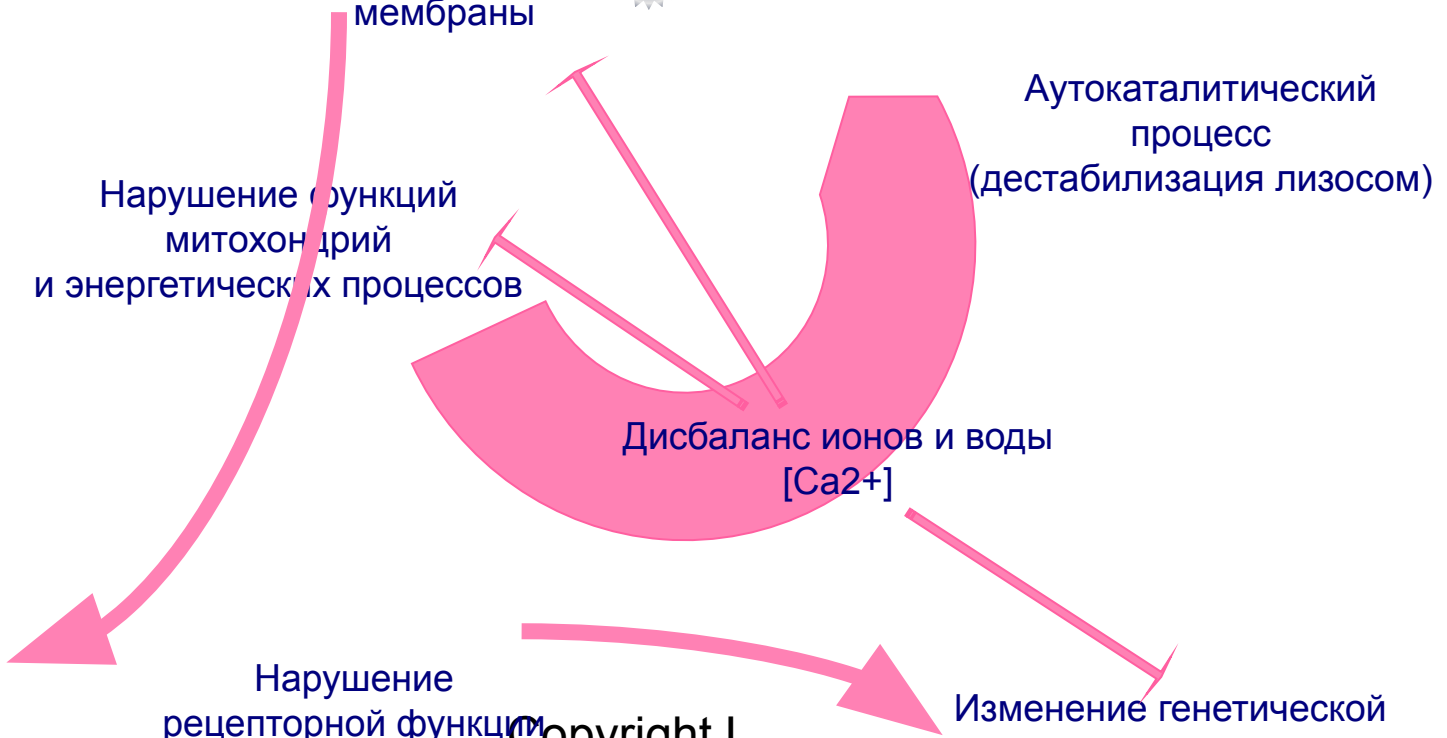
Нарушение рецепторной функции мембраны

Изменение генетической программы

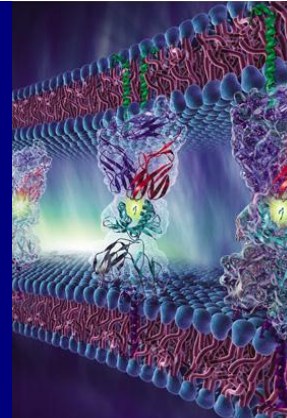
2007

Copyright L.
Gerasimova

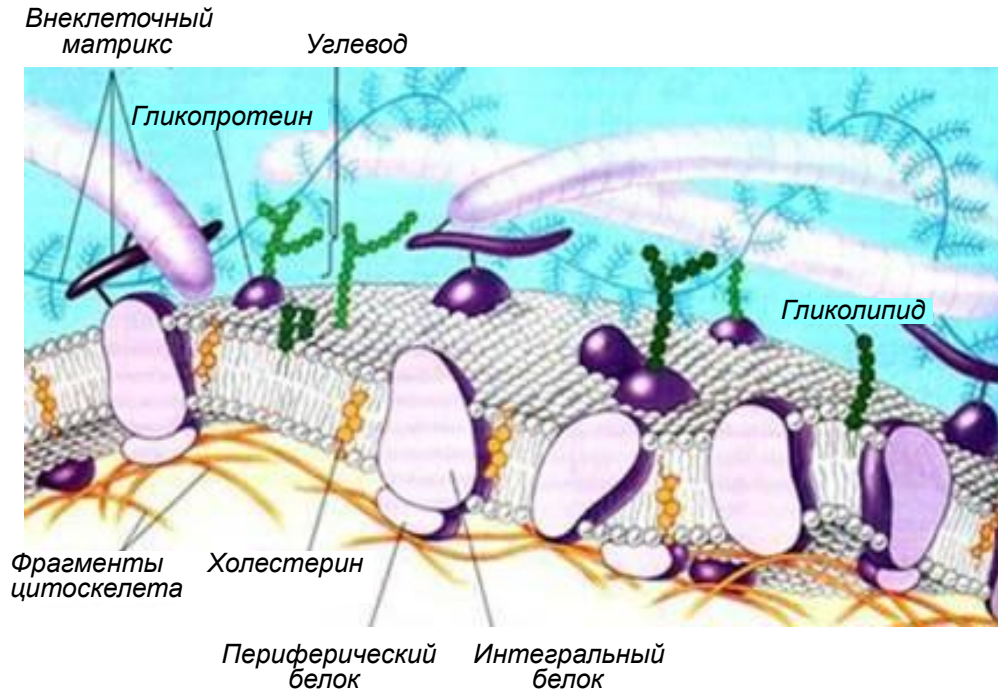
8



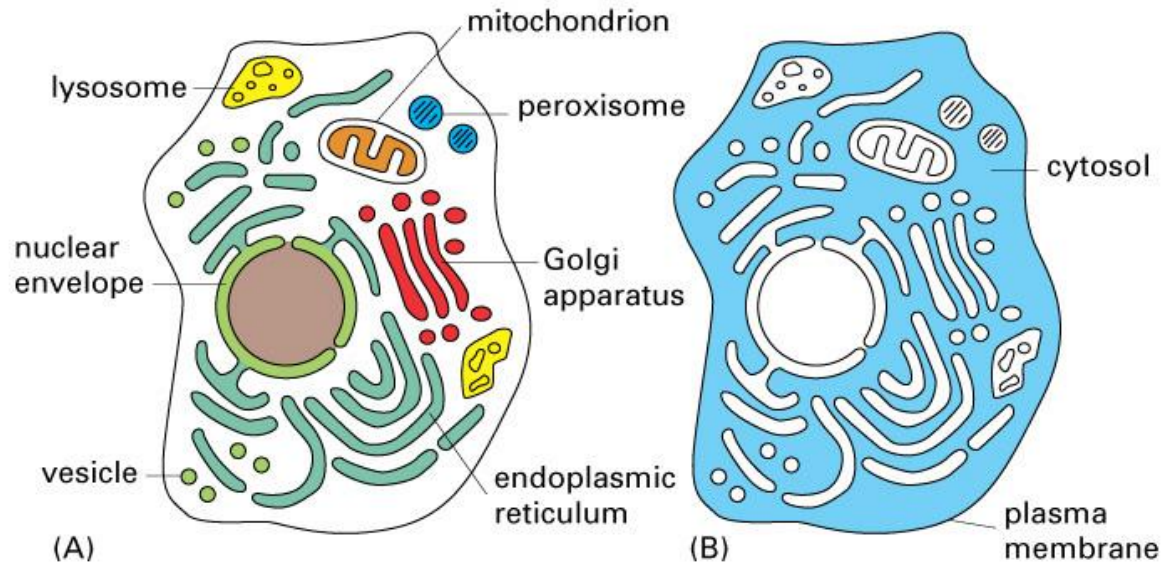
Нарушение барьерных свойств мембраны



Строение мембраны



Мембранные структуры клетки

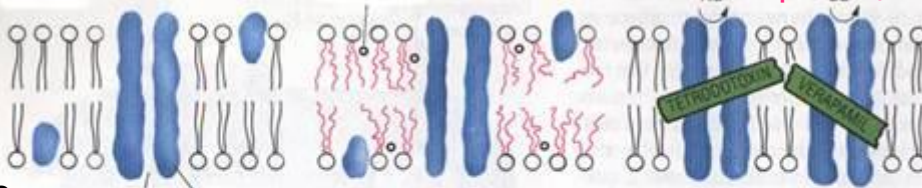


Норма

Действие анестетиков

Блокада каналов ионной проницаемости

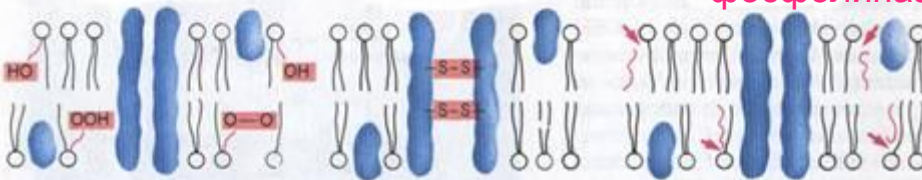
Внешняя среда



Внутренняя среда

Перекисное окисление липидов

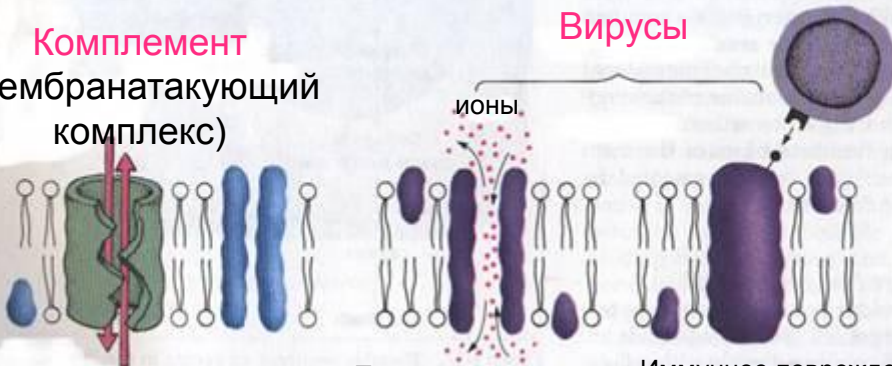
Активация мембранных фосфолипаз



Комплемент

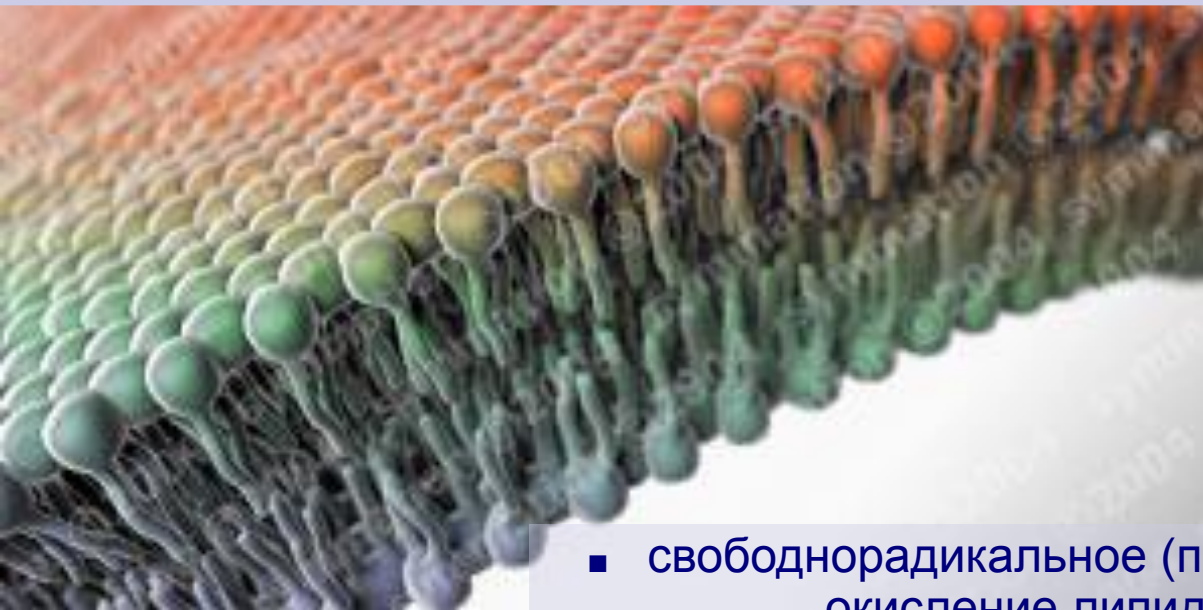
(мембранатакующий комплекс)

Вирусы



Прямое повреждение (полиомиелит)

Иммунное повреждение (гепатит В)



- свободнорадикальное (перекисное) окисление липидов;
- действие мембранных фосфолипаз;
 - механическое (осмотическое) растяжение мембраны;
 - адсорбция на бислое полиэлектролитов, включая некоторые белки и пептиды.

Свободнорадикальное (перекисное) окисление липидов

Свойства свободных радикалов

- НАЛИЧИЕ НЕСПАРЕННОГО ЭЛЕКТРОНА НА ВНЕШНЕМ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОМ УРОВНЕ;
- СОБСТВЕННЫЙ МАГНИТНЫЙ МОМЕНТ;
- ВЫСОКАЯ ХИМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И МАЛОЕ ВРЕМЯ ЖИЗНИ;
- СПОСОБНОСТЬ ИНИЦИИРОВАТЬ ЦЕПНЫЕ РЕАКЦИИ ОКИСЛЕНИЯ



Свободные радикалы, образующиеся в клетках организма

Радикал	Источник	Вредные реакции
Первичные радикалы:		
Семихиноны	Цепи переноса электронов	$HQ \cdot + O_2 \rightarrow Q + \cdot O_{2-} + H^+$
Супероксид	Клетки-фагоциты	$\cdot O_{2-} + Fe^{3+} \rightarrow O_2 + Fe^{2+}$
Монооксид азота (NO)	Макрофаг, нервные клетки, клетки эндотелия и	$NO \cdot + \cdot O_{2-} + H^+ \rightarrow OONO$ (пероксинитрит)

многие другие
Copyright L.
Gerasimova

Свободные радикалы, образующиеся в клетках организма

Радикал	Источник	Вредные реакции
Вторичные радикалы:		
1. Радикал гидроксила	$\text{H}_2\text{O}_2 + \text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{HO}^- + \text{HO} \cdot$ (реакция Фентон) $\text{HOCl} + \text{Fe}^{2+} \cdot \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{Cl}^- + \text{HO} \cdot$ (реакция	Повреждение ДНК и РНК, цепное окисление липидов
2. Радикалы липидов	Цепное окисление липидов (Целлюлова)	Повреждение липидного бислоя и мембранных ферментов
3. Радикалы антиоксиданто	Цепное окисление	Иногда оказывают прооксидантное

Свободные радикалы, образующиеся в клетках организма

Радикал	Источник	Вредные реакции
Вторичные радикалы:		
4. Радикалы, образующиеся при метаболизме ксенобиотиков	Промышленные токсины и некоторые лекарства	Образование вторичных радикалов
5. Радикалы, образующиеся при действии ультрафиолетового излучения и видимого света	Поглощающие свет вещества	Образование вторичных радикалов

Значение перекисного окисления липидов

В НОРМЕ:

НЕОБХОДИМОЕ ЗВЕНО
МЕТАБОЛИЗМА,
ОБЕСПЕЧИВАЮЩЕЕ НОРМАЛЬНУЮ
ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

- МОДИФИКАЦИЯ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕМБРАН;
- ЗАЩИТНЫЕ ФУНКЦИИ, ОКИСЛЕНИЕ ЧУЖЕРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ, МИКРОБИЦИДНОЕ ДЕЙСТВИЕ;
- ОБМЕН ВЕЩЕСТВ, АККУМУЛЯЦИЯ И БИОТРАНСФОРМАЦИЯ ЭНЕРГИИ;
- ВЛИЯНИЕ НА ИММУНИТЕТ, ПЕРЕДАЧУ ИНФОРМАЦИИ.

ПРИ ПАТОЛОГИИ:

УНИВЕРСАЛЬНАЯ
НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ОСНОВА
ПАТОГЕНЕЗА РАЗЛИЧНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ

- НАРУШЕНИЕ ПРОНИЦАЕМОСТИ, СТРУКТУРЫ, ФУНКЦИИ БИОМЕМБРАН;
- ПОВРЕЖДЕНИЕ БЕЛКОВ, ЛИПИДОВ, НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ И Т.Д.;
- НАРУШЕНИЕ БИОЭНЕРГЕТИКИ, РЕГУЛЯТОРНЫХ И ЗАЩИТНЫХ ФУНКЦИЙ;
- ОБЩЕТОКСИЧЕСКОЕ И КАНЦЕРОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ;

Повреждающее действие перекисного окисления липидов

Причины усиления перекисного окисления липидов :

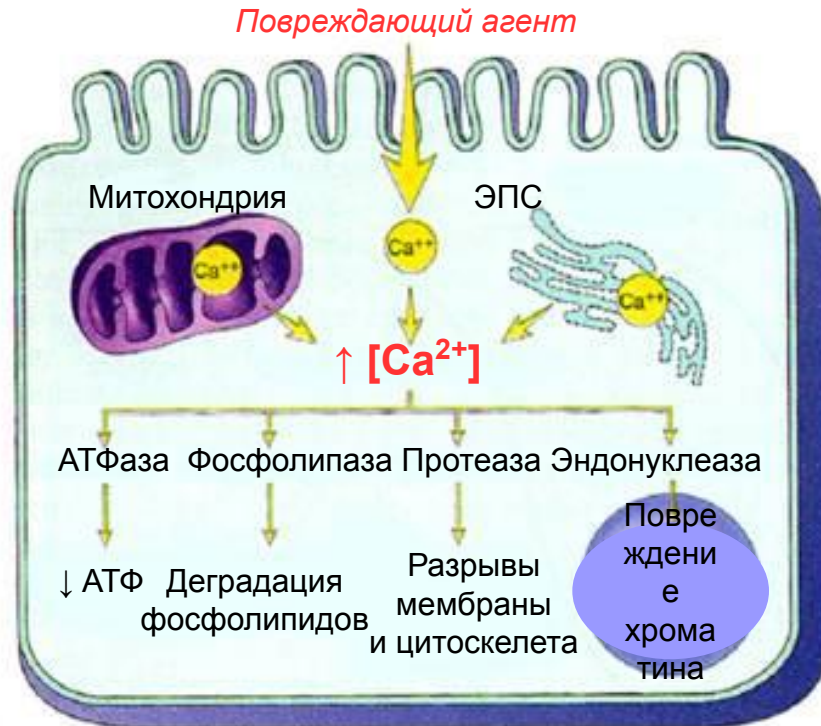
- действие на клетку ионизирующего и ультрафиолетового излучения,
- гипербарическая оксигенация;
- неэффективное тканевое дыхание (при ишемии и гипоксии);
- действие прооксидантов (ферментные системы, генерирующие супероксидный радикал – ксантиноксидаза, ферменты, плазматической мембраны фагоцитов, витамин D, ионы Fe^{2+});
- избыток катехоламинов (при стрессе);
- недостаток антиоксидантов.

Концентрация ионов кальция

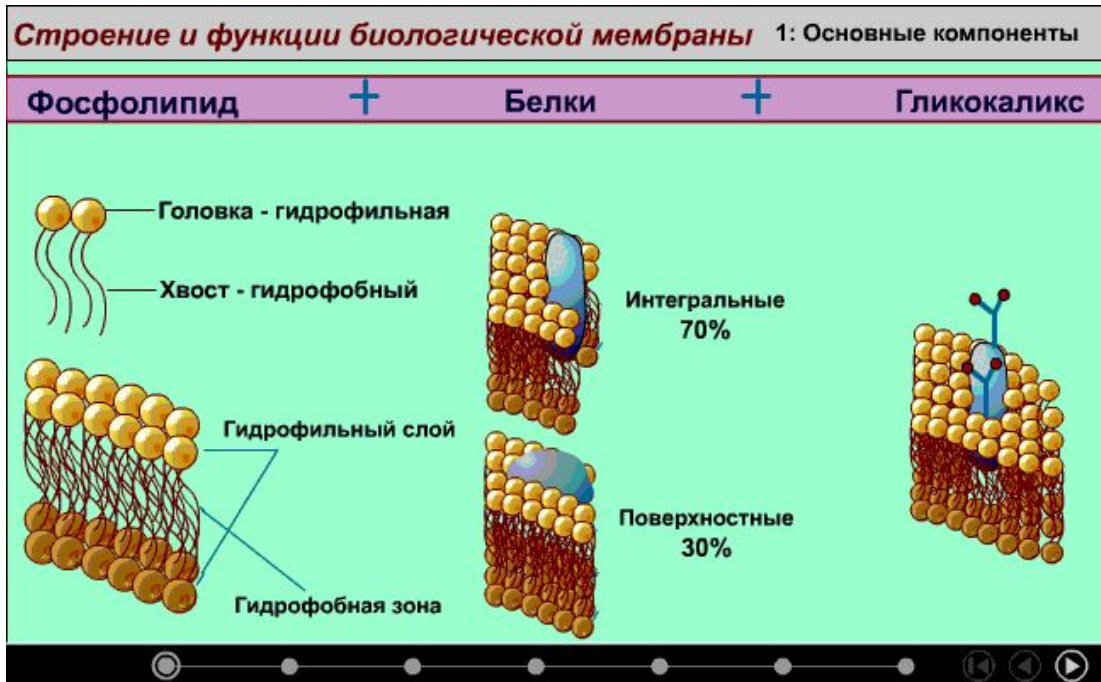
– маркер тяжести повреждения клетки:

- стимулирует аутокаталитические процессы в клетках (активация фосфолипаз, протеаз, эндонуклеаз);
- активирует перекисное окисление липидов;
- увеличивает проницаемость мембран для ионов;
- уменьшает образование энергии в клетках;
- активирует мышечные сокращения, нарушает расслабление;
- воздействует на активность мембраносвязанных белков.

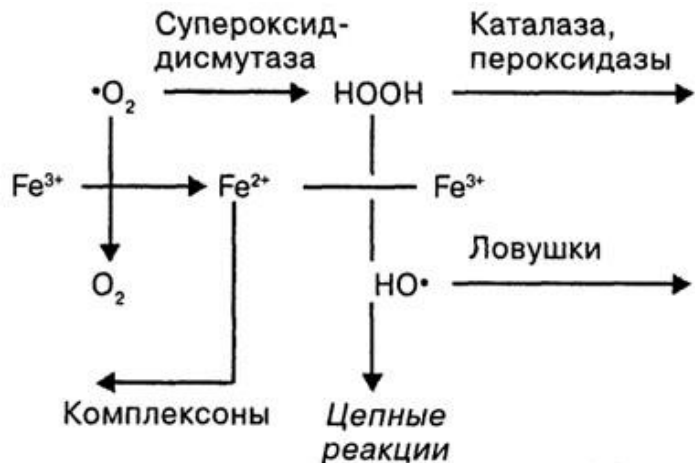
Внутриклеточные эффекты кальция



Нарушение функции мембраны при усилении свободнорадикального окисления



Антиоксидантная система



Функции антиоксидантной системы:

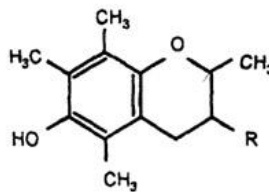
- предотвращение образования активных форм кислорода;
- связывание реактивных соединений и превращение их в менее активные, повышение устойчивости клеточных структур к повреждающему действию свободных радикалов;
- восстановление повреждений, возникших в ходе перекисного окисления;
- обеспечение микроокружения, благоприятного для эффективного действия других антиоксидантов.

Ферменты

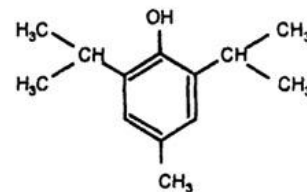
- супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатион-редуктаза, дегидроаскорбат-редуктаза и др.

Неферментные соединения

- витамин С, Е, А, флавоноиды, каротиноиды, убихинон, тиоксин, мочевая кислота, глутатион

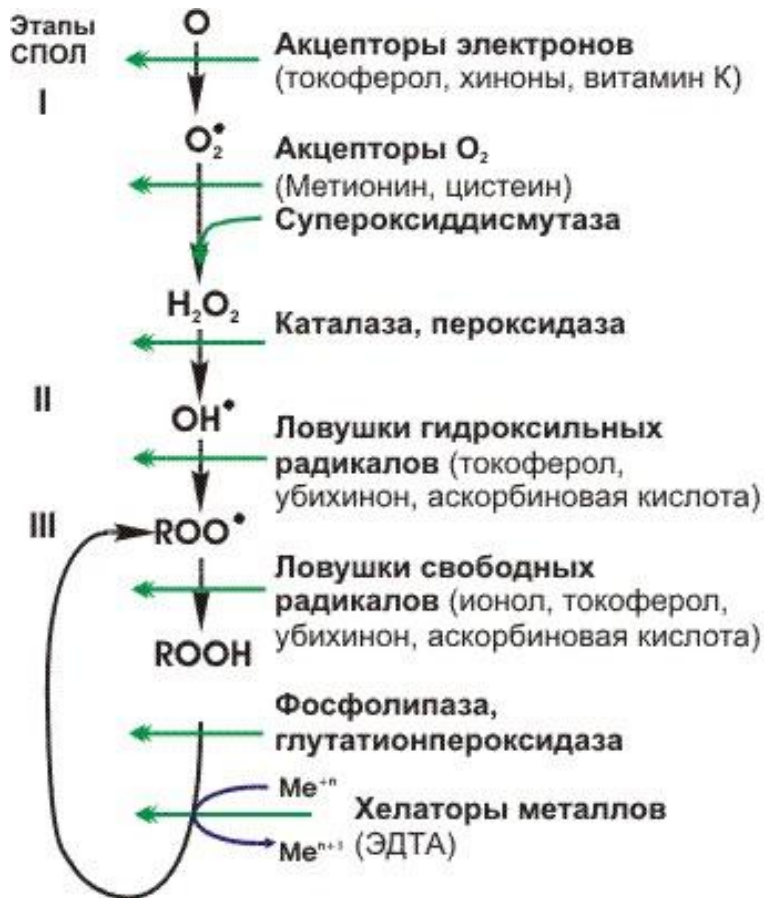


α -Тосopherол
(витамин Е)



Ионол

Основные этапы свободно-радикального окисления липидов и действие антиоксидантов



Источники антиоксидантов

ПЯТЬ ЛУЧШИХ ЯГОД И ФРУКТОВ:

Клюква	94.56
Черника (дикорастущая)	92.60
Чёрная слива	73.39
Слива (тип не указан)	62.39
Черника (культивируемая)	62.20

ПЯТЬ ЛУЧШИХ ОВОЩЕЙ:

Маленькая красная фасоль	149.21
Обычная красная фасоль	144.13
Фасоль (цвет не определён)	123.59
Артишоки	94.09
Чёрные бобы	80.40

ПЯТЬ ЛУЧШИХ ОРЕХОВ:

Пеканы	179.40
Грецкий орех	135.41
Фундук, лесной орех	135.41
Фисташки	79.83
Миндаль	44.54

ПЯТЬ ЛУЧШИХ СПЕЦИЙ:

Гвоздика	3144.46
Молотая корица	2675.36
Душицы лист	2001.29
Куркума	1592.77
Сушёная петрушка	743.49
Какао тёртое	1031.90

Адсорбция на бислое полиэлектролитов

- В липидном бислое появляется жирорастворимое вещество, способное связывать ионы (подвижный переносчик)
ионофорный антибиотик валиномицин, водорастворимые продукты перекисного окисления липидов.
- Встраивание веществ с образованием канала через мембрану
грамицидин А и полимиксин, продукты перекисного окисления липидов в присутствии кальция, продукты расщепления фосфолипидов (в частности, кардиолипина) фосфолипазой А2.
- Снижение электрической прочности липидного слоя мембран - *«электрический пробой».*

Принципы фармакологической коррекции нарушений функции клеток

Принцип	Цели	Примеры групп препаратов
Обеспечить транспорт O_2 и субстратов метаболизма, увеличить ресинтез АТФ	<ul style="list-style-type: none">• Увеличить доставку O_2, глюкозы, жирных кислот и др. субстратов.• Улучшить трансмембранный перенос O_2 и субстратов в клетки и митохондрии.• Стимулировать ресинтез АТФ	O_2 Глюкозо-инсулиновая смесь Гиалуронидаза Карнитин Антигипоксанты: каротин, рибофлавины

Принципы фармакологической коррекции нарушений функции клеток

Принцип	Цели	Примеры групп препаратов
Уменьшить расход энергии в клетках	•Снизить уровень функции	Адреноблокаторы Блокаторы фосфодиэстеразы Блокаторы протеинкиназ «Антагонисты» кальция Гипотермия

Принципы фармакологической коррекции нарушений функции клеток

Принцип	Цели	Примеры групп препаратов
Защитить ферменты и мембраны органелл, участвующие в энергетическом обмене	<ul style="list-style-type: none">• Уменьшить образование свободных радикалов: Увеличить утилизацию O₂ клетками• Увеличить мощность антиоксидантной защиты• Снизить степень альтерации мембран и ферментов клетки• Предотвратить выход избытка гидролаз из цитосоля	Антигипоксанты каротин, рибофлавин Антиоксиданты «Антагонисты» кальция Блокаторы фосфолипаз, липаз, протеинкиназ (делагил, никотинамид и др.) Мембраностабилизаторы (ГКС, НПВС)