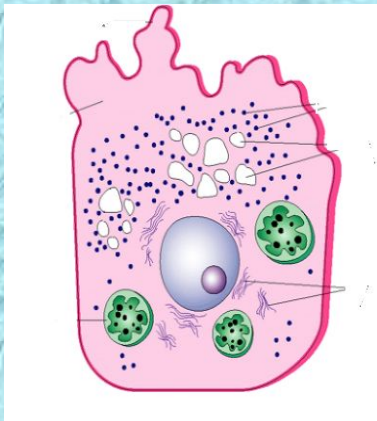
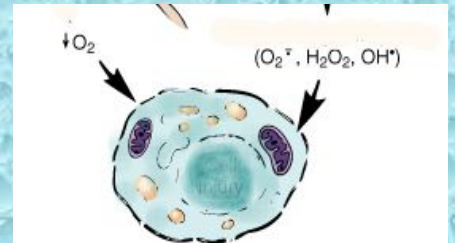


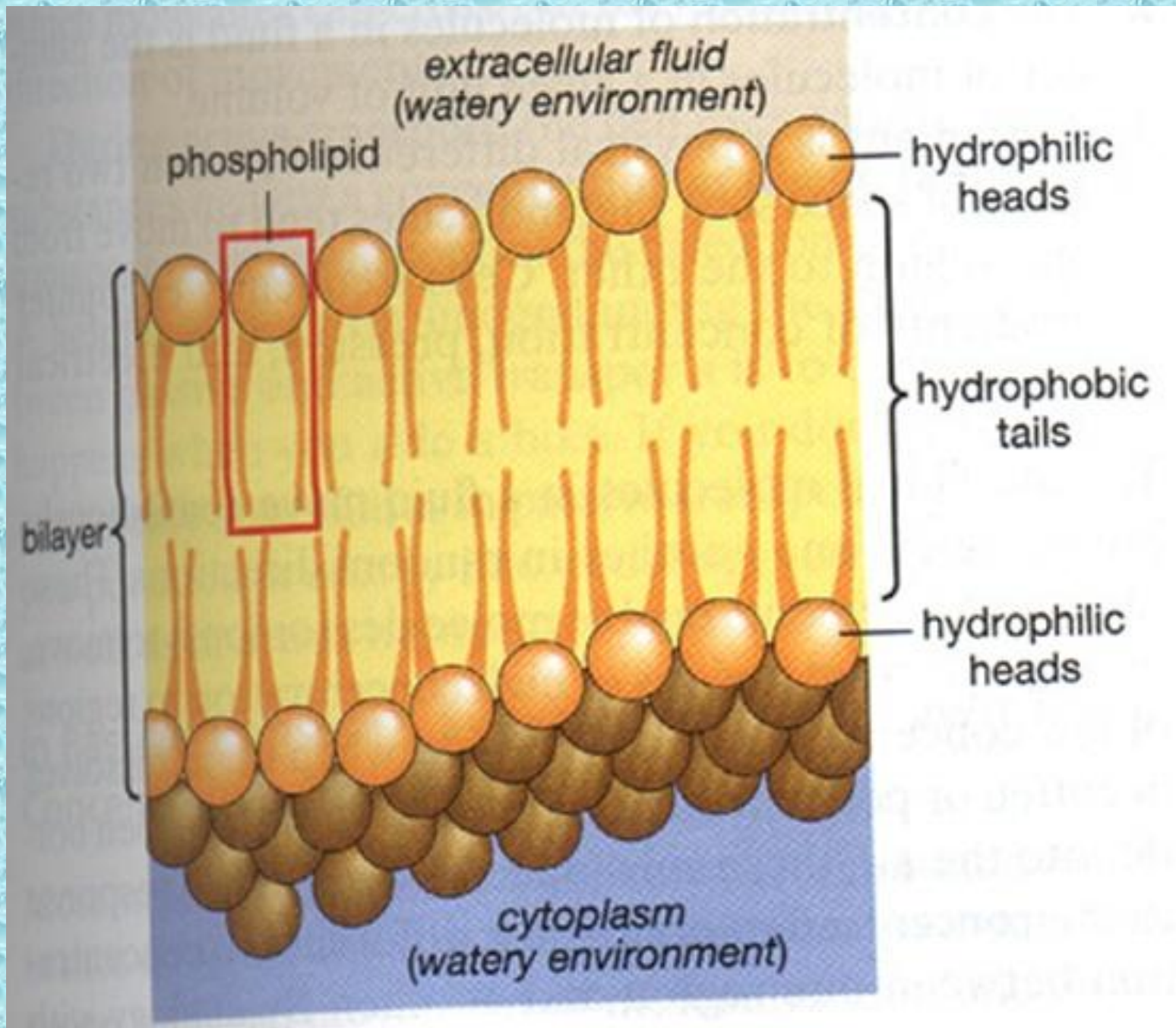
Повреждение клетки

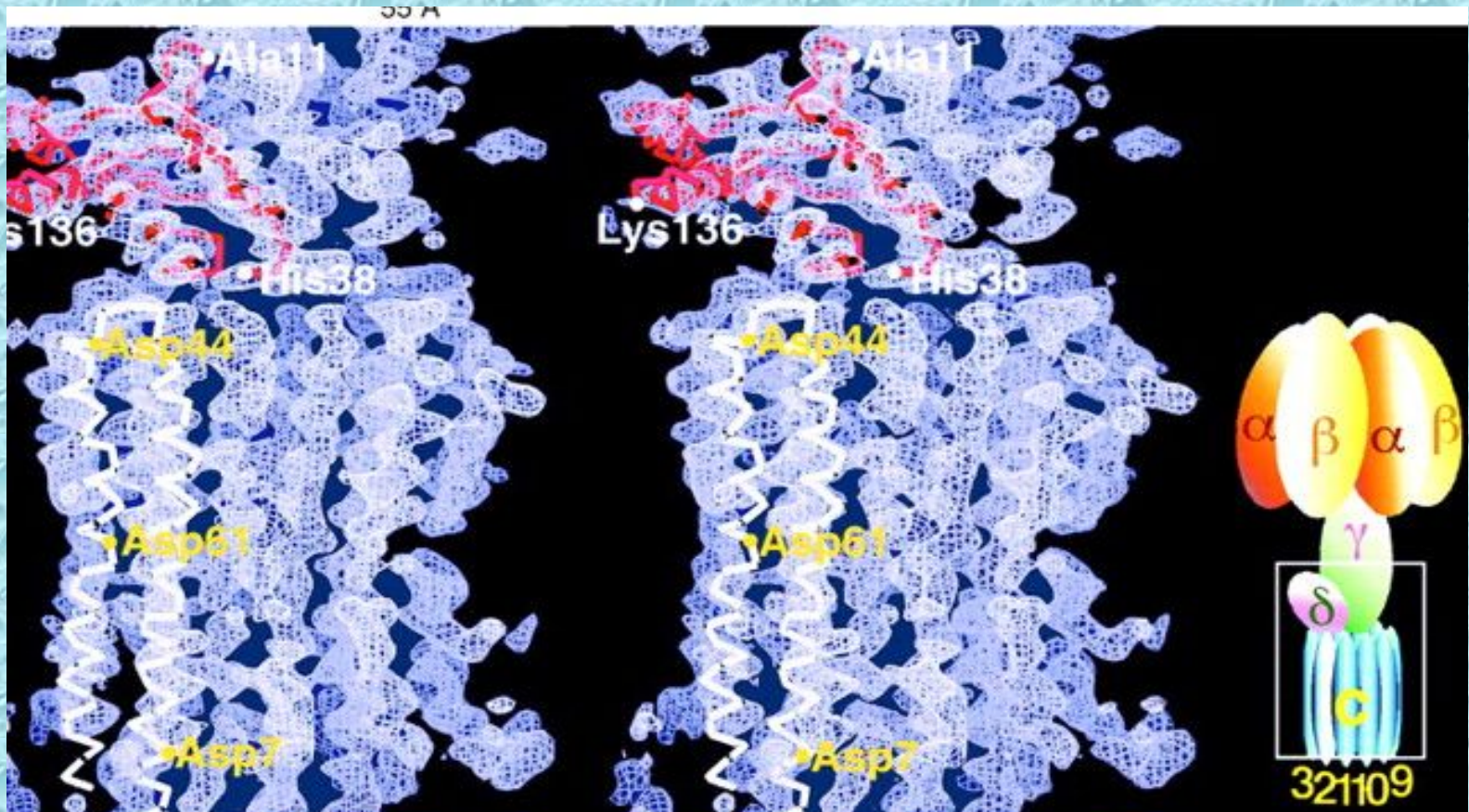
Общие механизмы повреждения клетки

- Нарушение энергообеспечения
- Нарушение мембран и мембранносвязанных белков
- Нарушение водно –электролитного баланса
- Нарушение процесса регуляции жизнедеятельности клетки
- Нарушение генетического аппарата клетки

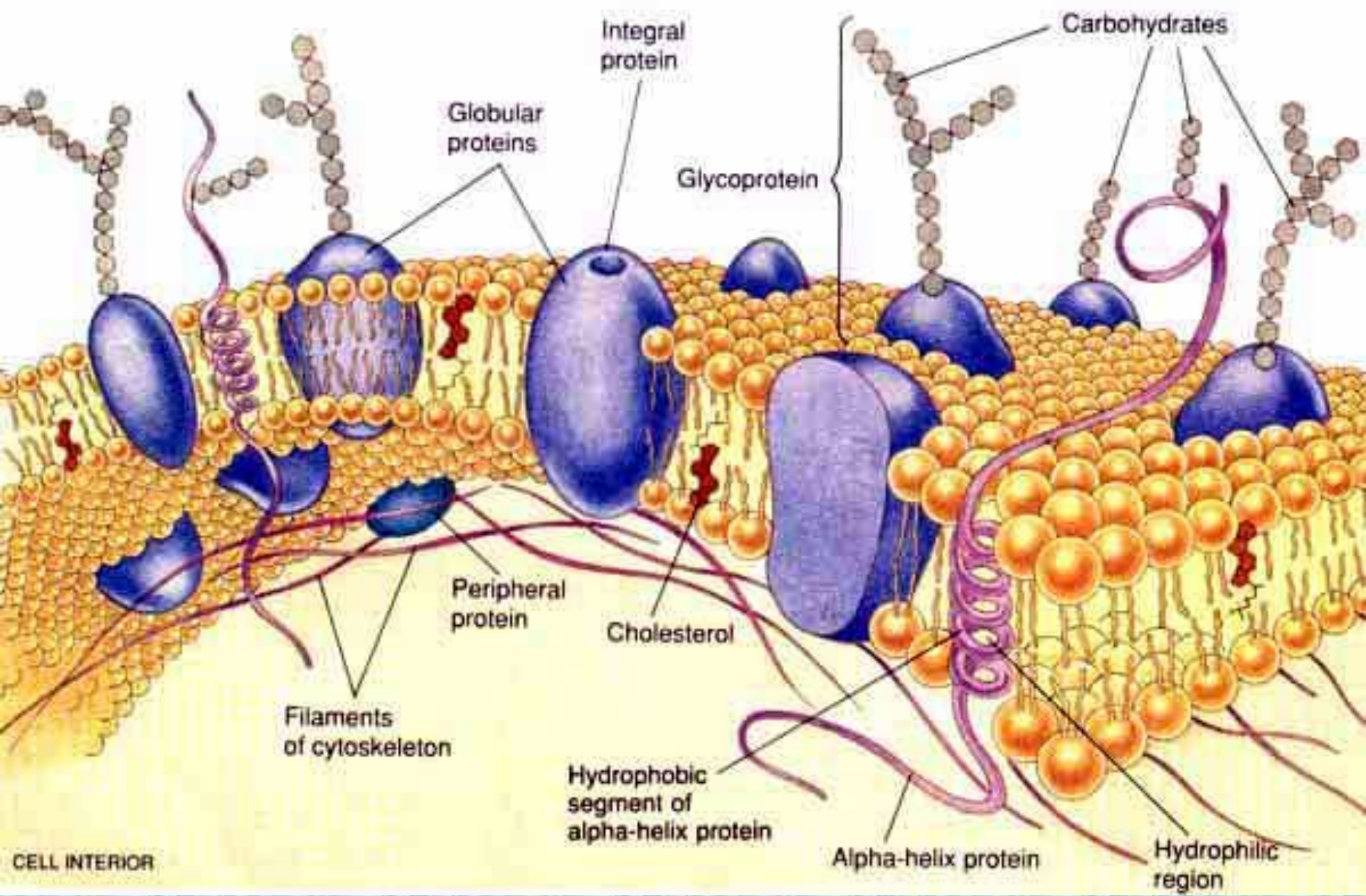
Нарушение мембран







CELL EXTERIOR

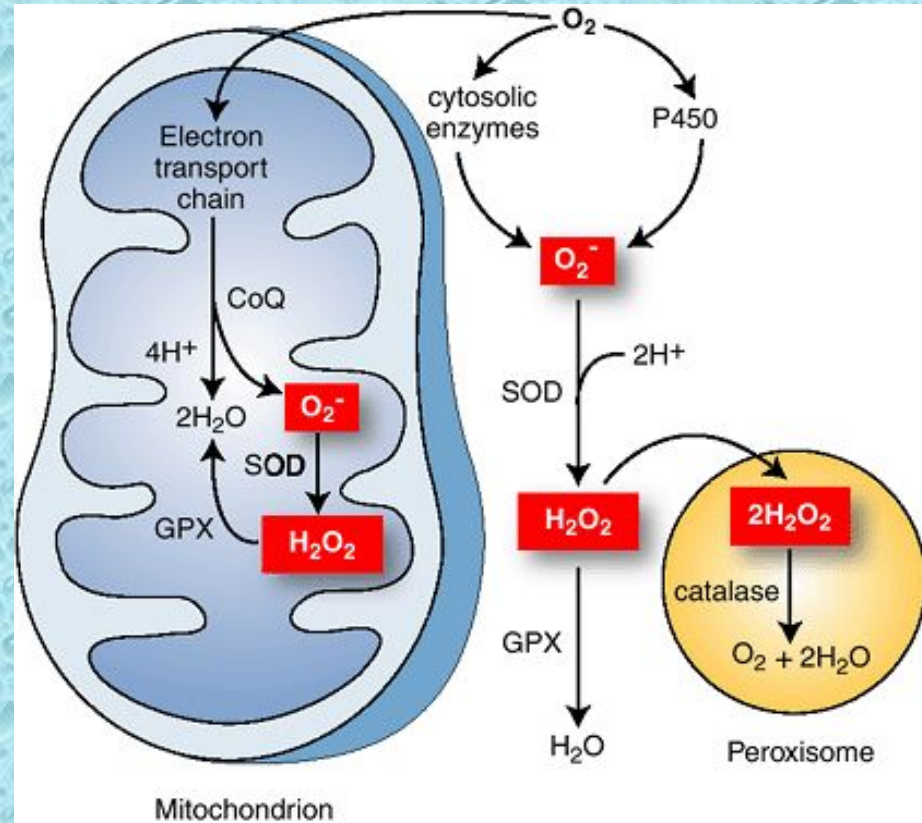
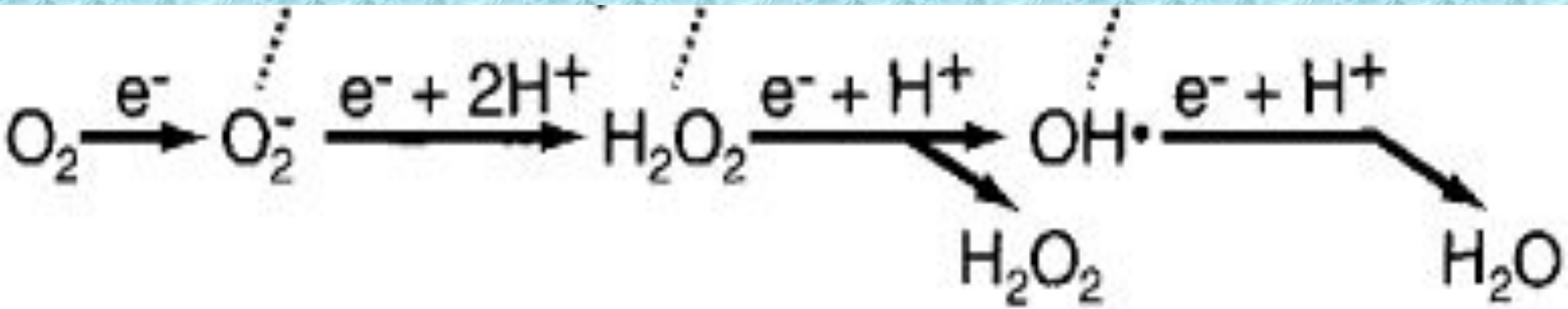


CELL INTERIOR

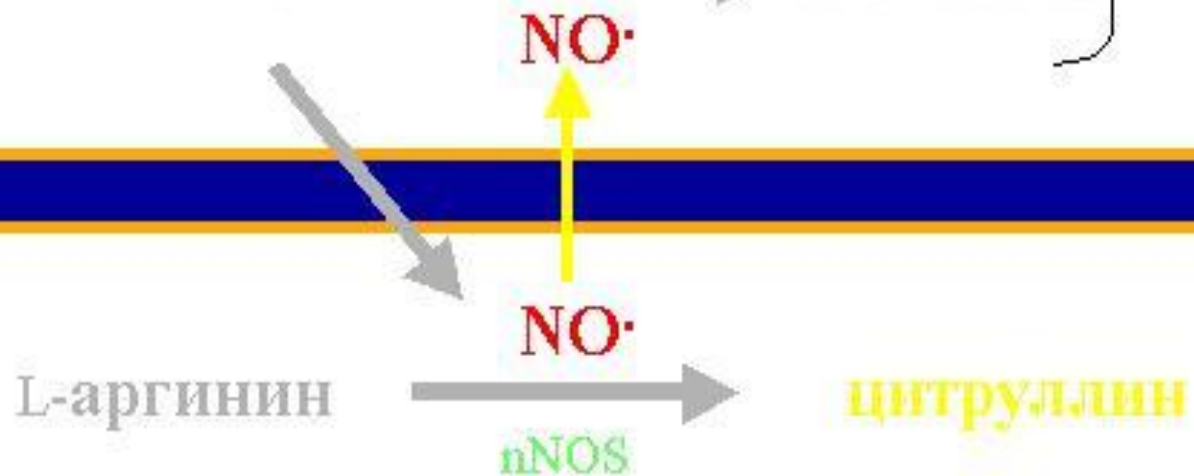
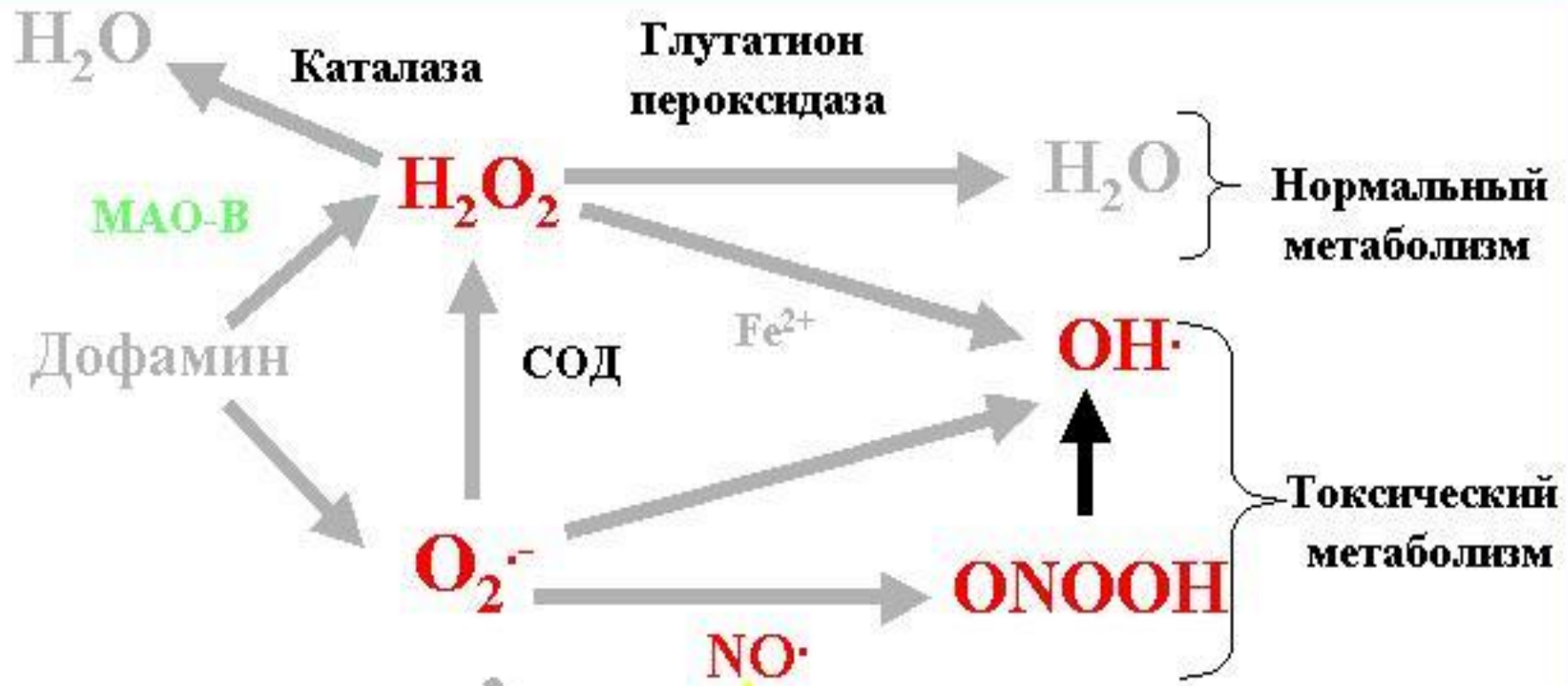
Основные механизмы повреждения мембранного аппарата клетки

- 1. Генерация активных форм кислорода (АФК) и активация (усиление) перекисного окисления липидов (ПОЛ)**
- 2. Повышение активности мембранных фосфолипаз.**
- 3. Механическое растяжение мембран (осмотическое)**
- 4. Адсорбция на поликатионов или полианионов на мембране.**

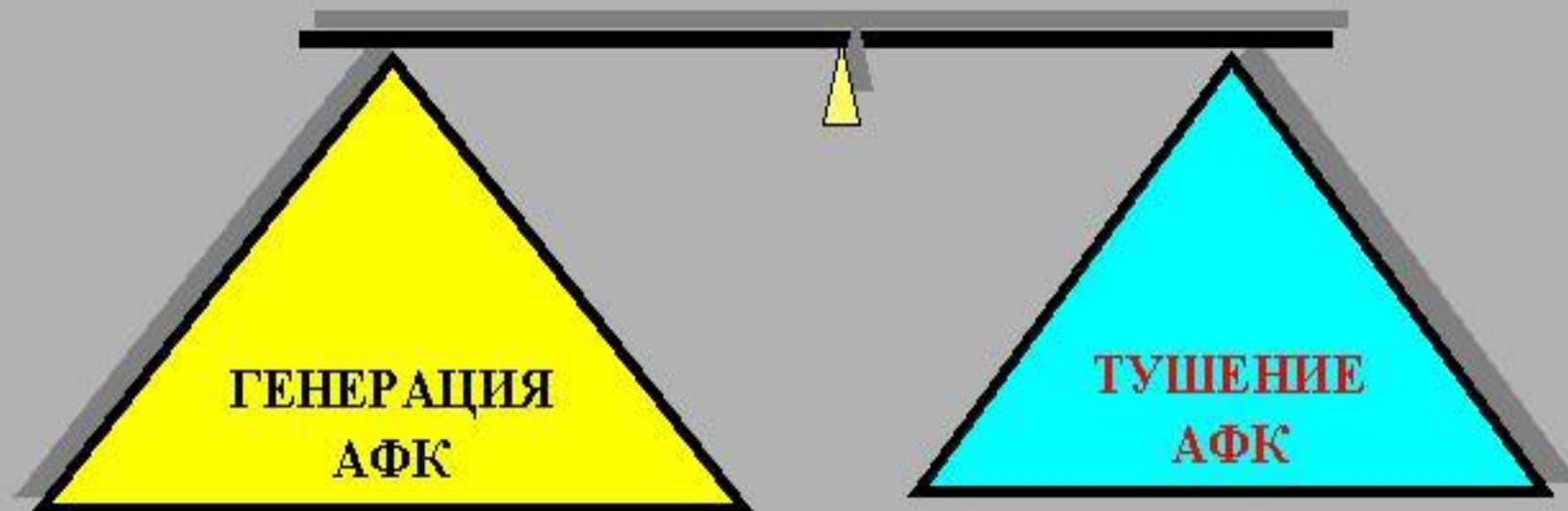
Супероксид радикал Перекись водорода Гидроксильный радикал



Механизм генерации АФК



БАЛАНС АФК В ЖИВЫХ КЛЕТКАХ



Антиоксиданты

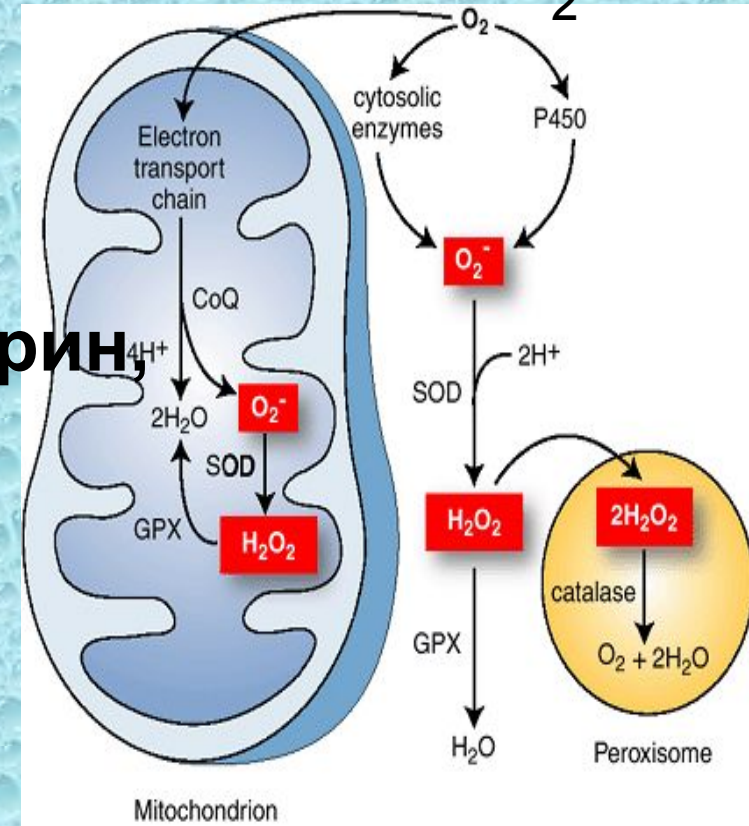
1. Ферменты:

супероксиддисмутаза $O_2^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$

Каталаза $2H_2O_2 \rightarrow O_2 + 2H_2O$

Глютатионпероксидаза $2OH^- + 2GSH \rightarrow 2H_2O + GSSG$

2. Система окисления и связывания **ионов железа** (церуллоплазмин, трансферрин, гемосидерин, ферритин)



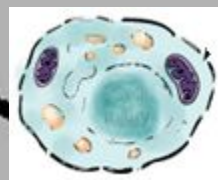
ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС

Метаболические
нарушения

Старение

Нейродегенеративные
процессы

АФК



ДЕФИЦИТ
СОД

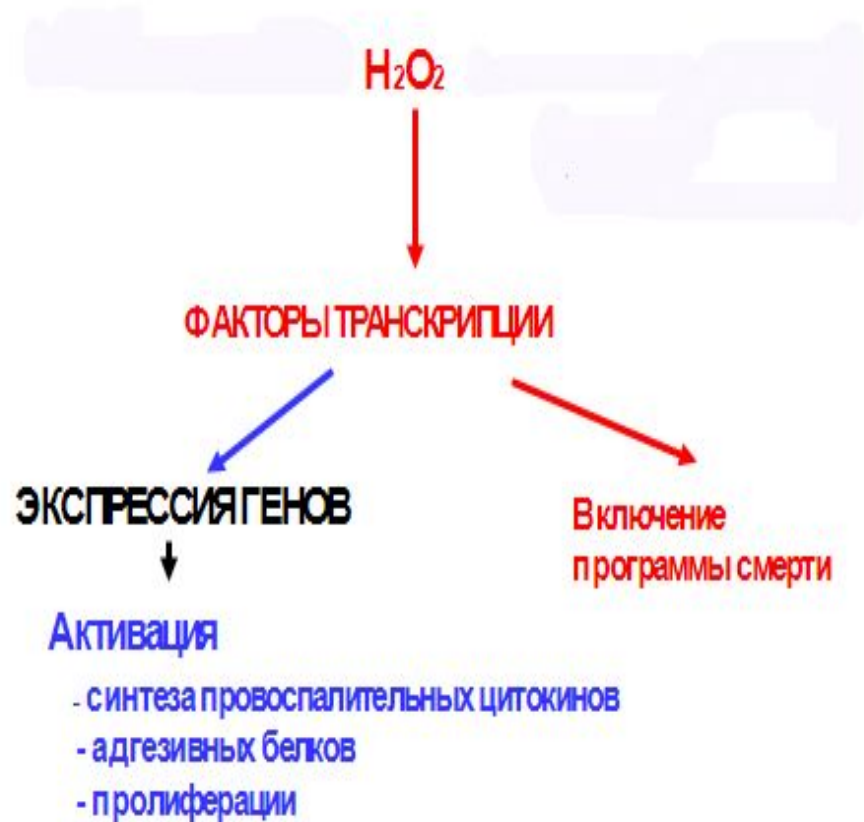
Тяжелые
металлы

Токсиканты

АО
система



Действие свободных радикалов



Перекисное окисление

ЛИПИДОВ

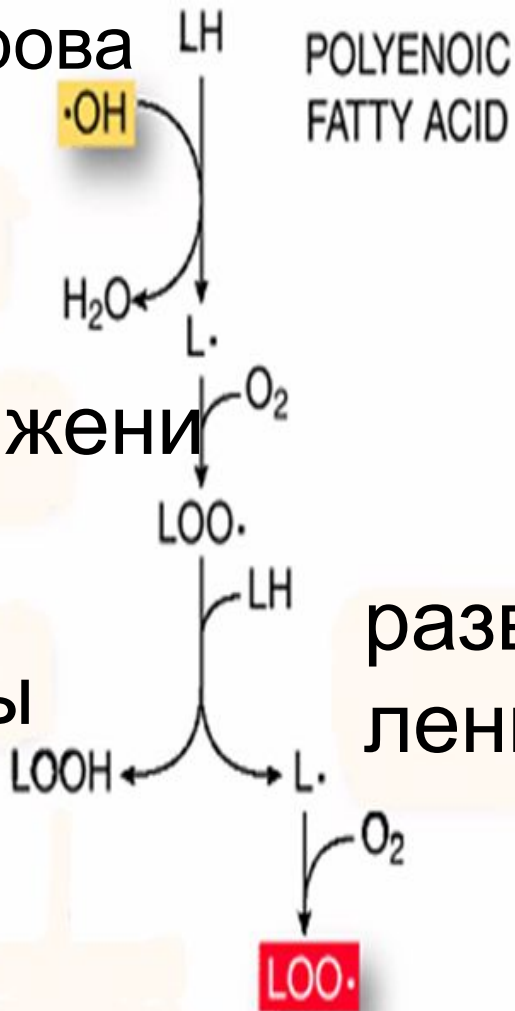
Цепное окисление липидов включает инициирование цепи, продолжение цепи, разветвление цепи, обрыв цепи.

инициирование

продолжение

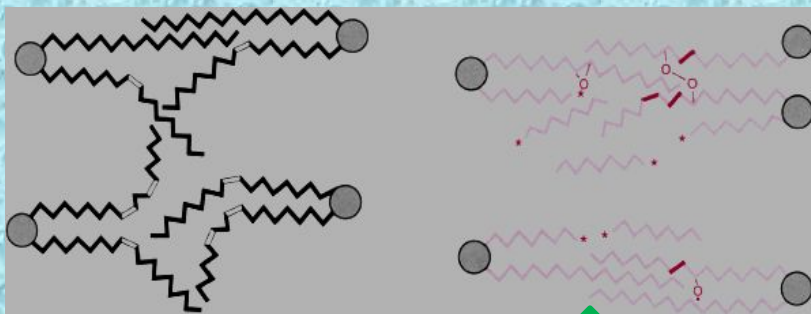
Обрыв

разветвление

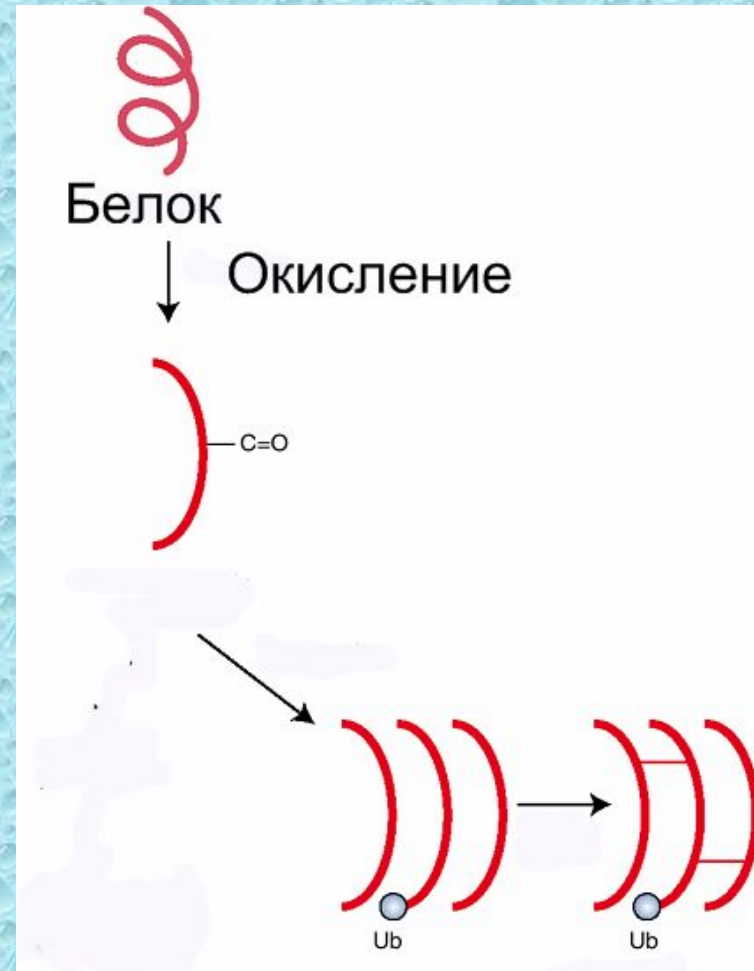


Перекисное окисление ЛИПИДОВ

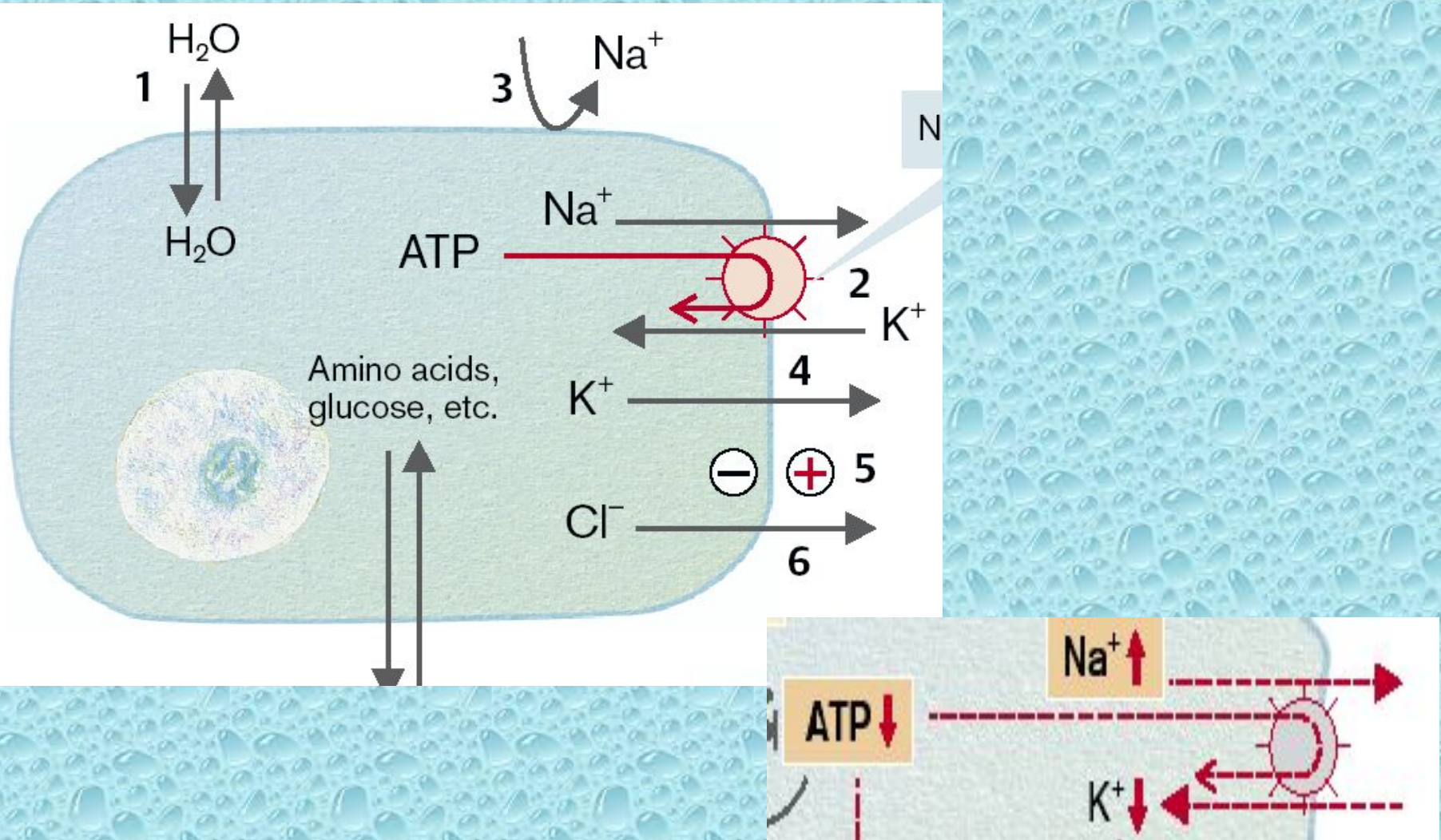
Мембрана



ПОЛ



Осмотическое растяжение мембран



Повышение активности мембранных фосфолипаз.

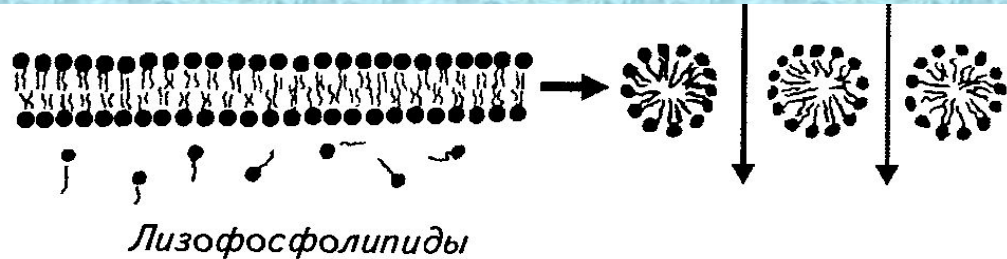
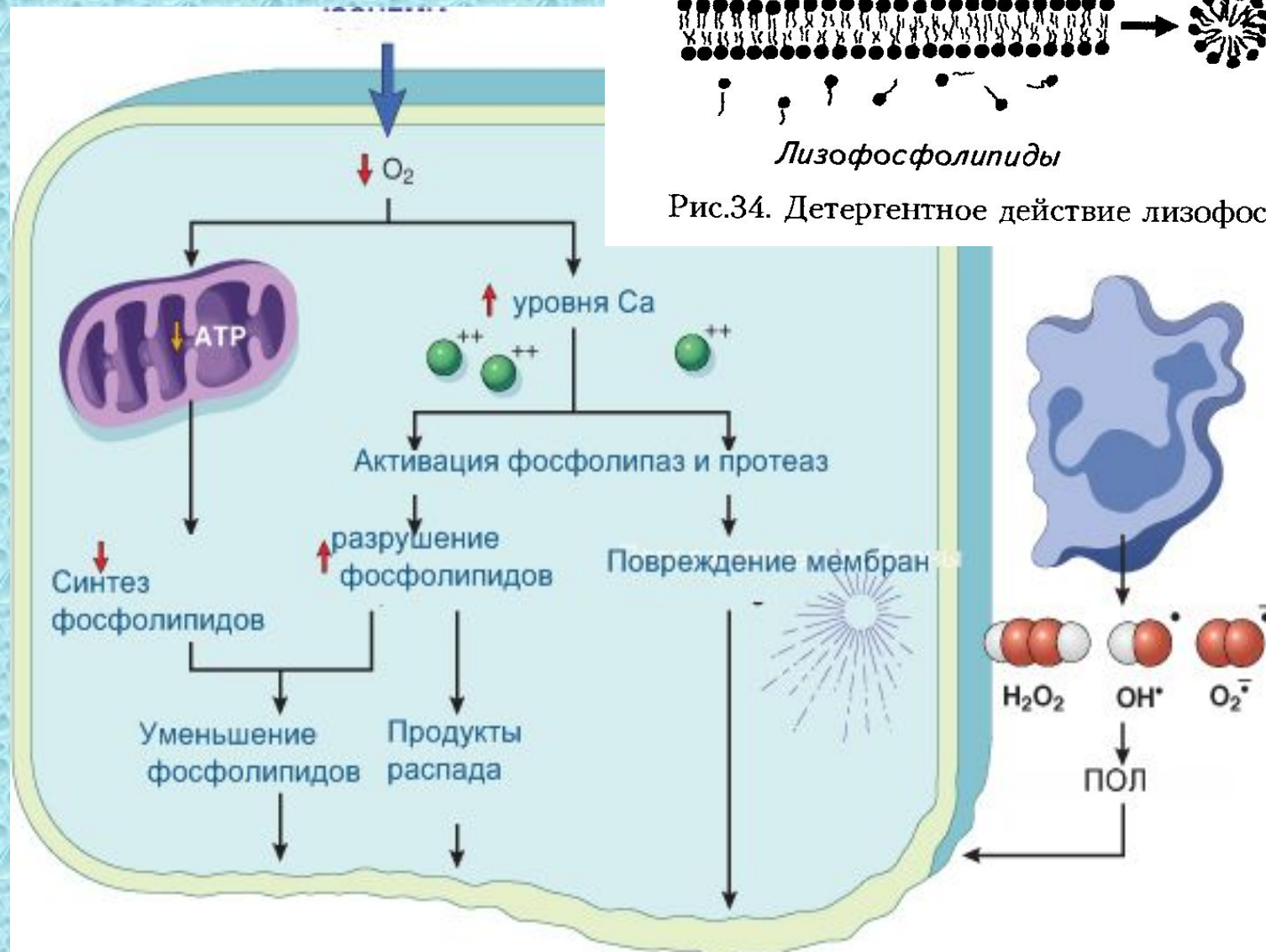
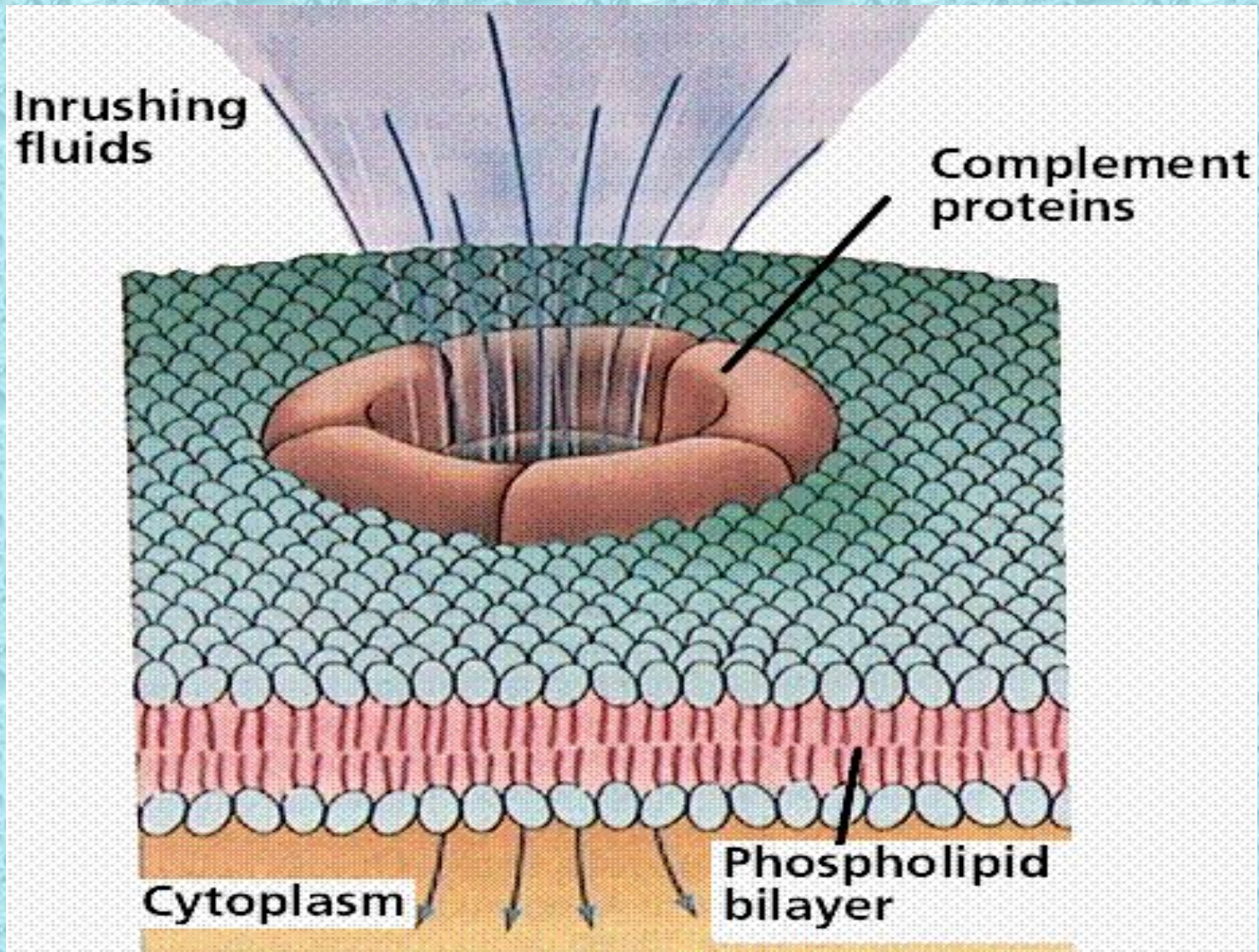


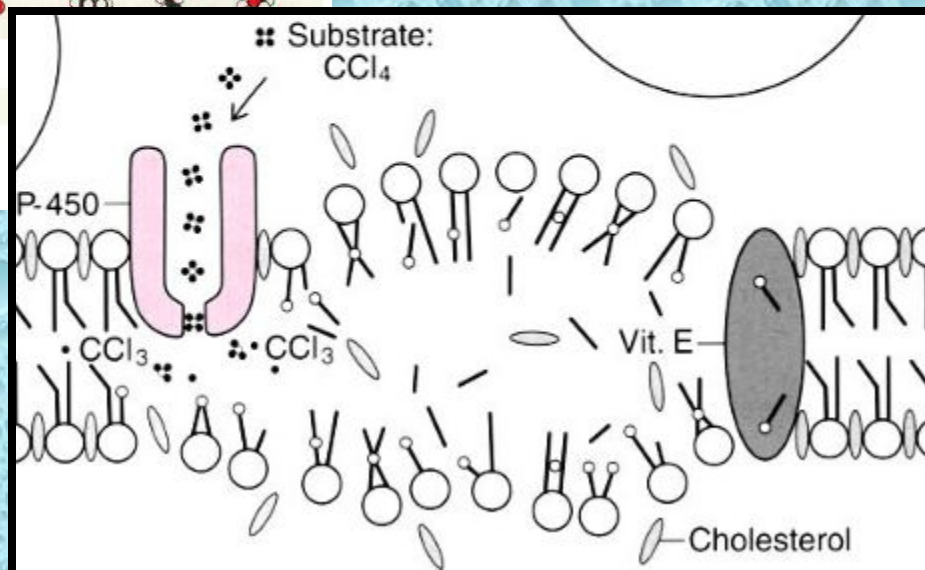
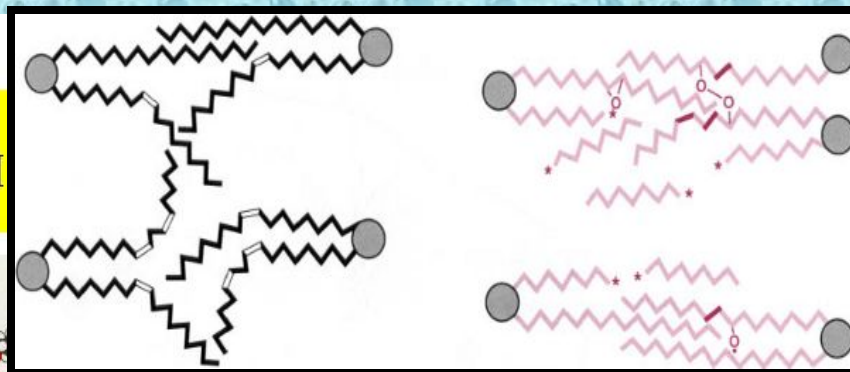
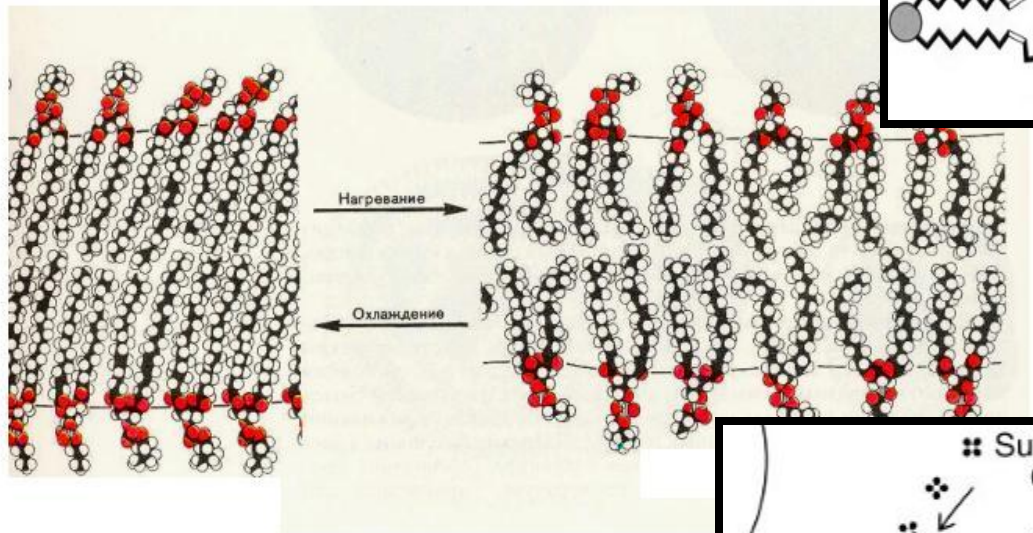
Рис.34. Детергентное действие лизофосфолипидов



Адсорбция полиэлектролитов



Фазовые переходы бислоя



Электрический пробой - это электромеханический разрыв мембраны.

В основе - самопроизвольный рост пор в мембране, что сопровождается резким увеличением электрического тока через мембрану.

Величина мембранного потенциала, при котором начинается электрический пробой, называется потенциалом пробоя.

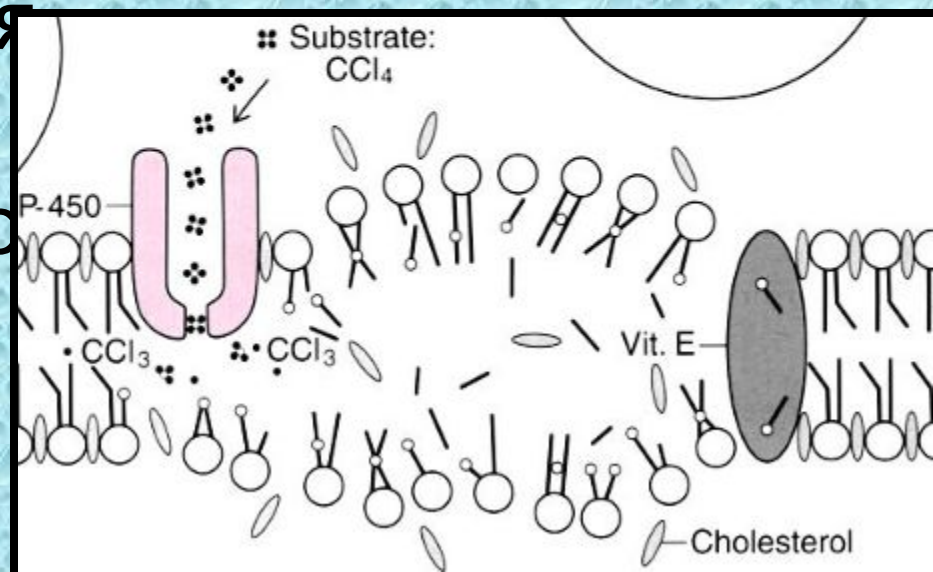
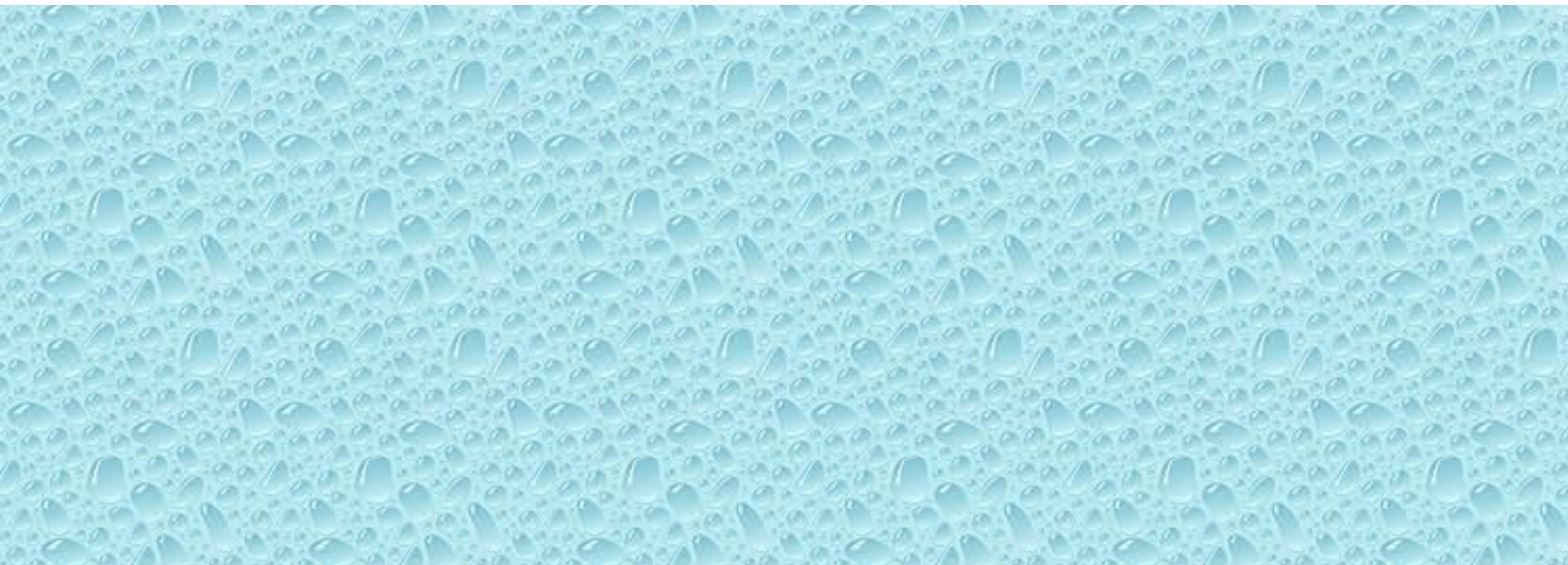
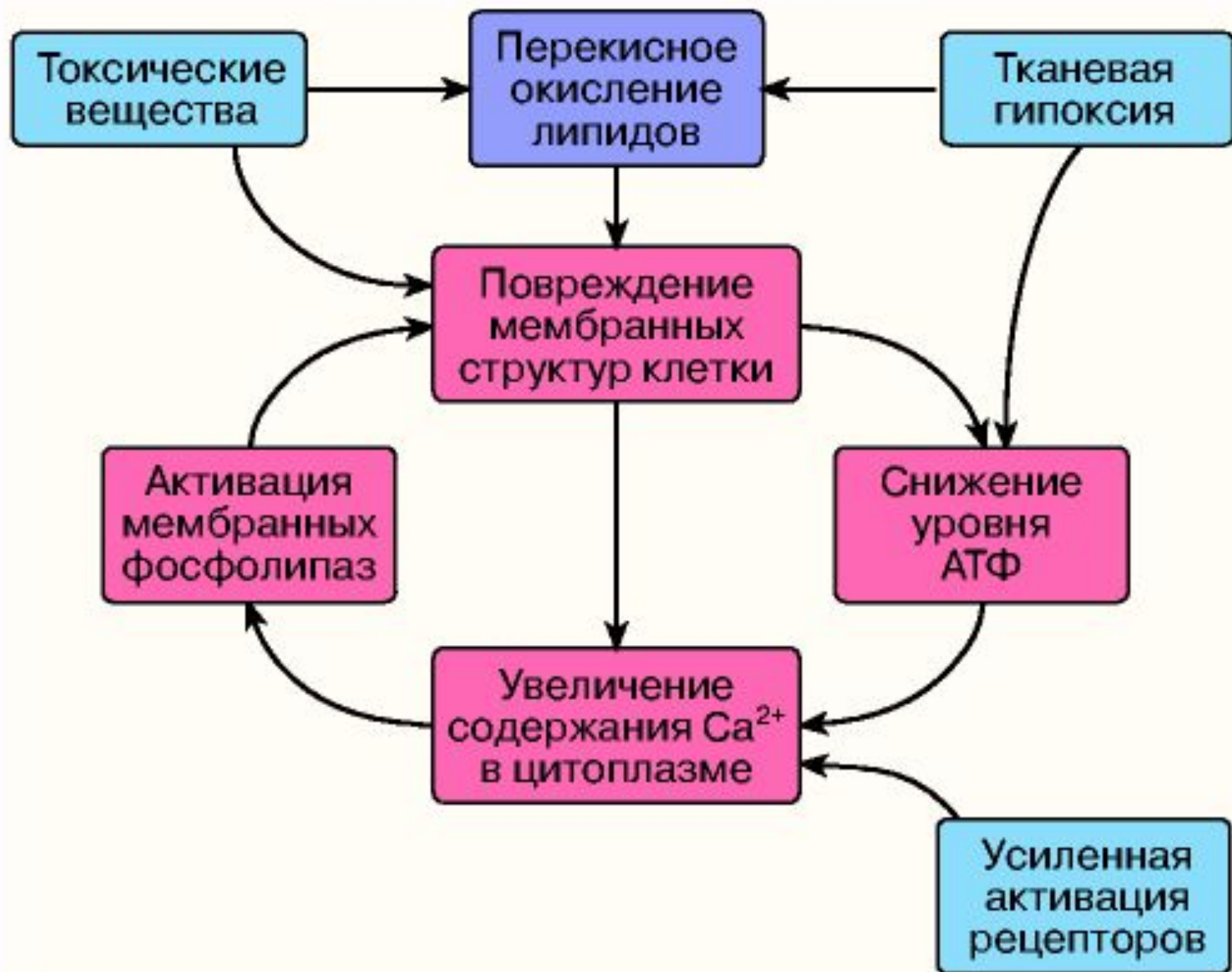
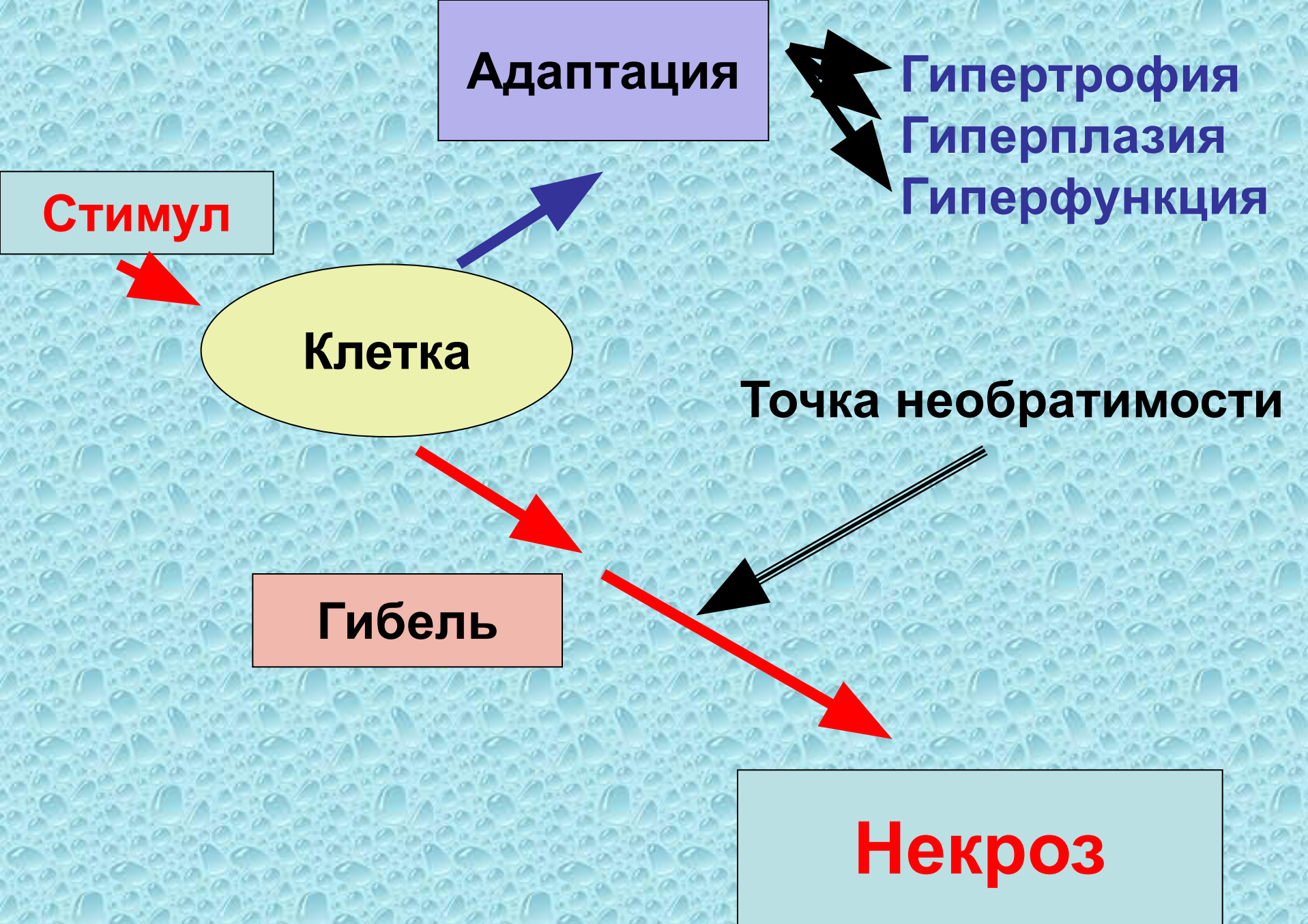


Таблица 1. Электрические потенциалы (в мВ) на мембранах клеток и потенциалы пробоя модельных и биологических мембран

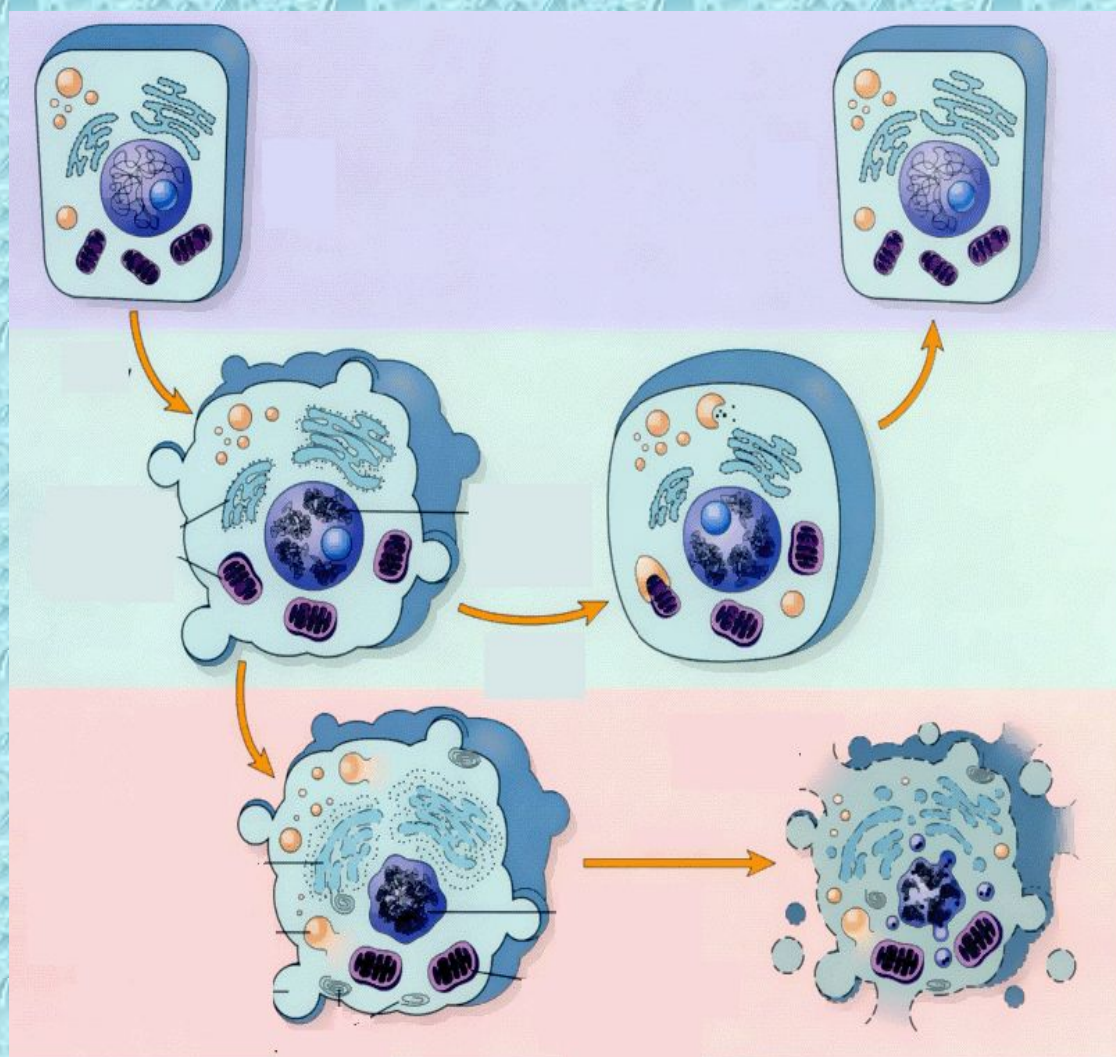
Объект	Разность потенциалов на мембране в клетках	Потенциал пробоя (по данным автора и сотрудников)
Липидный бислой	—	130–170 (БЛМ)
Клеточная мембрана	70 (нервные и мышечные клетки)	90–100 (эритроциты)
Внутренняя мембрана митохондрий	175 (митохондрии печени в присутствии субстратов и кислорода)	200





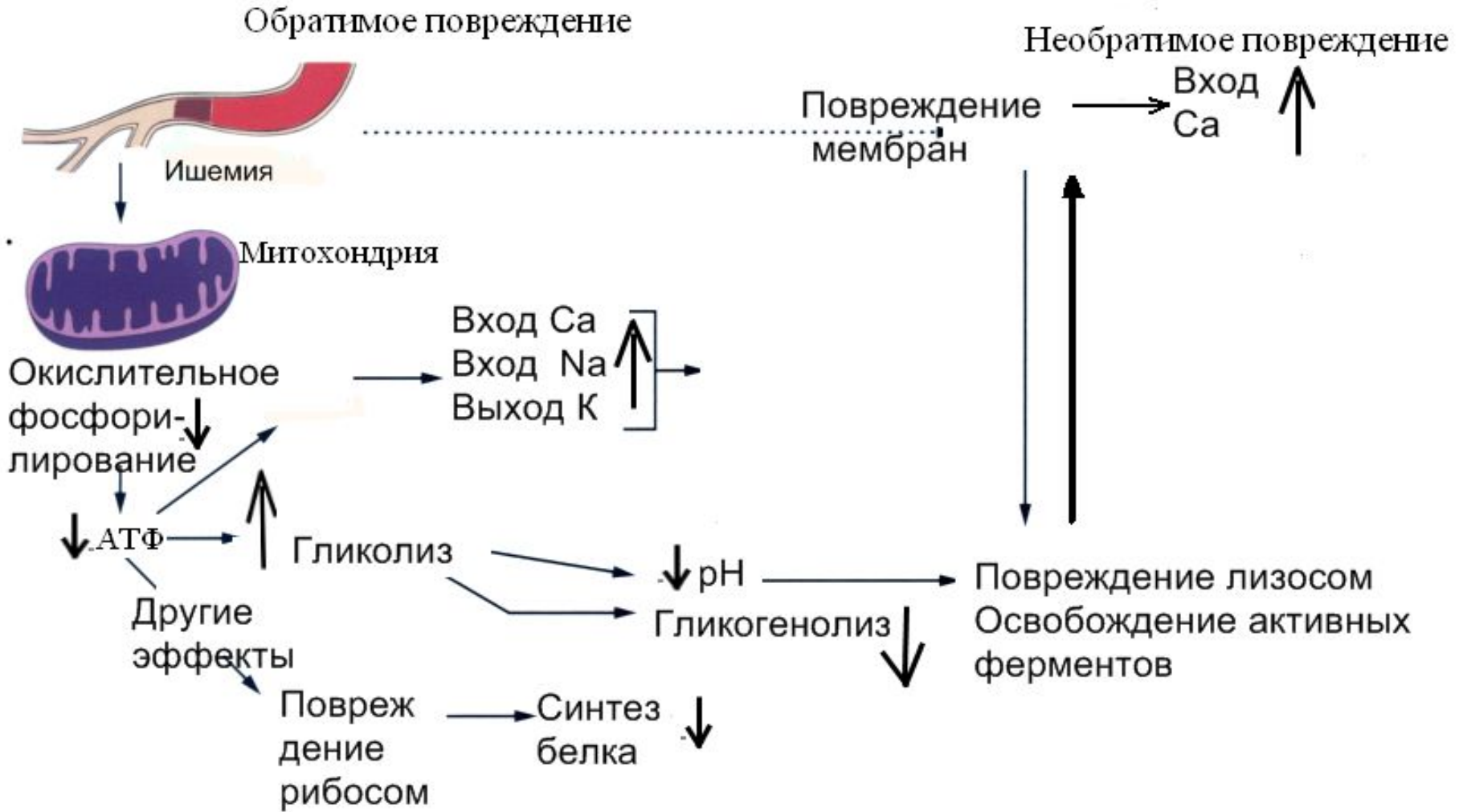


Точка необратимости

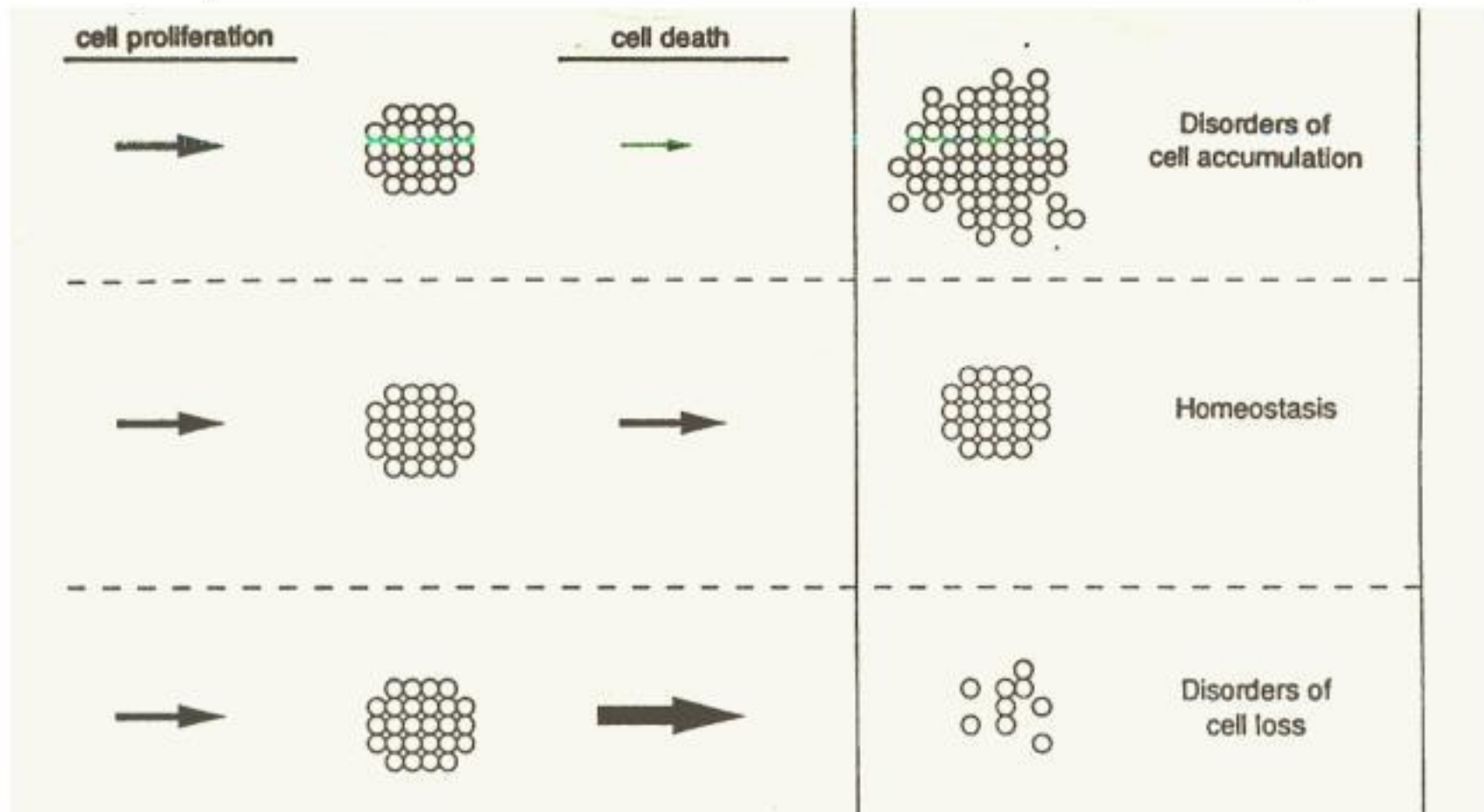


Механизм ишемического повреждения

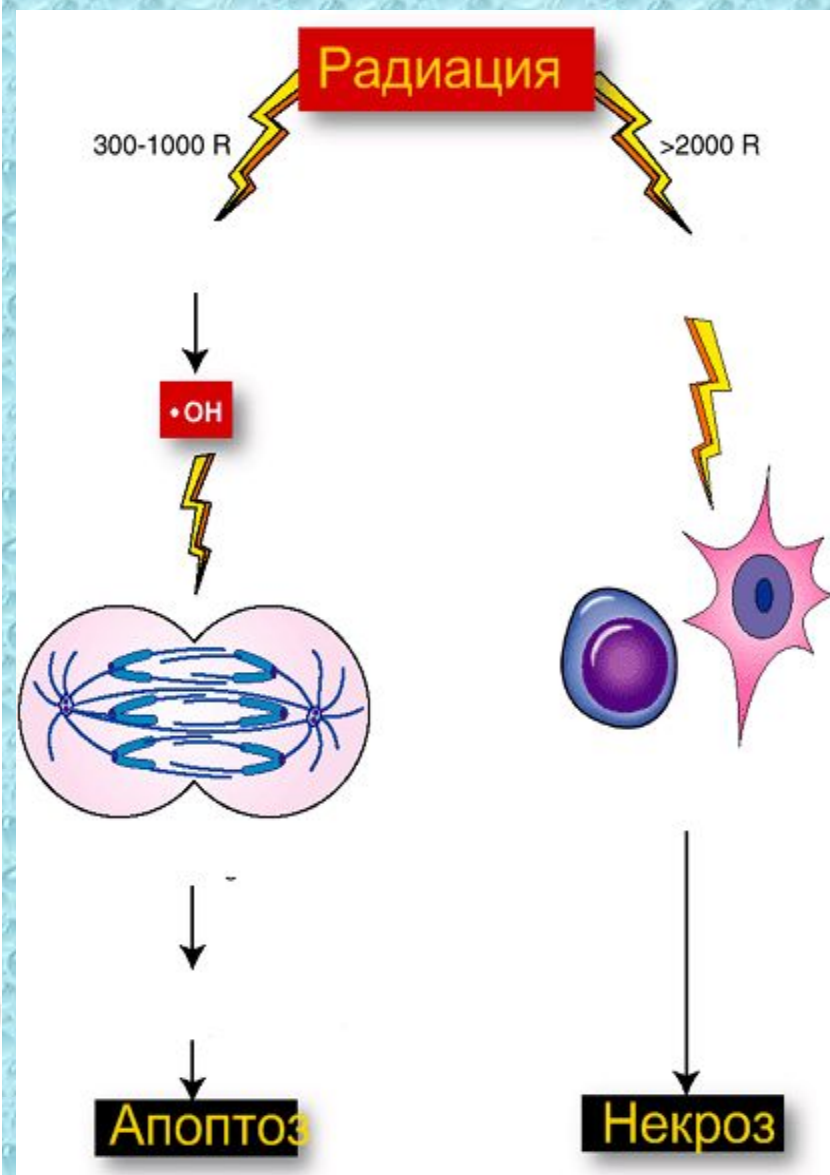
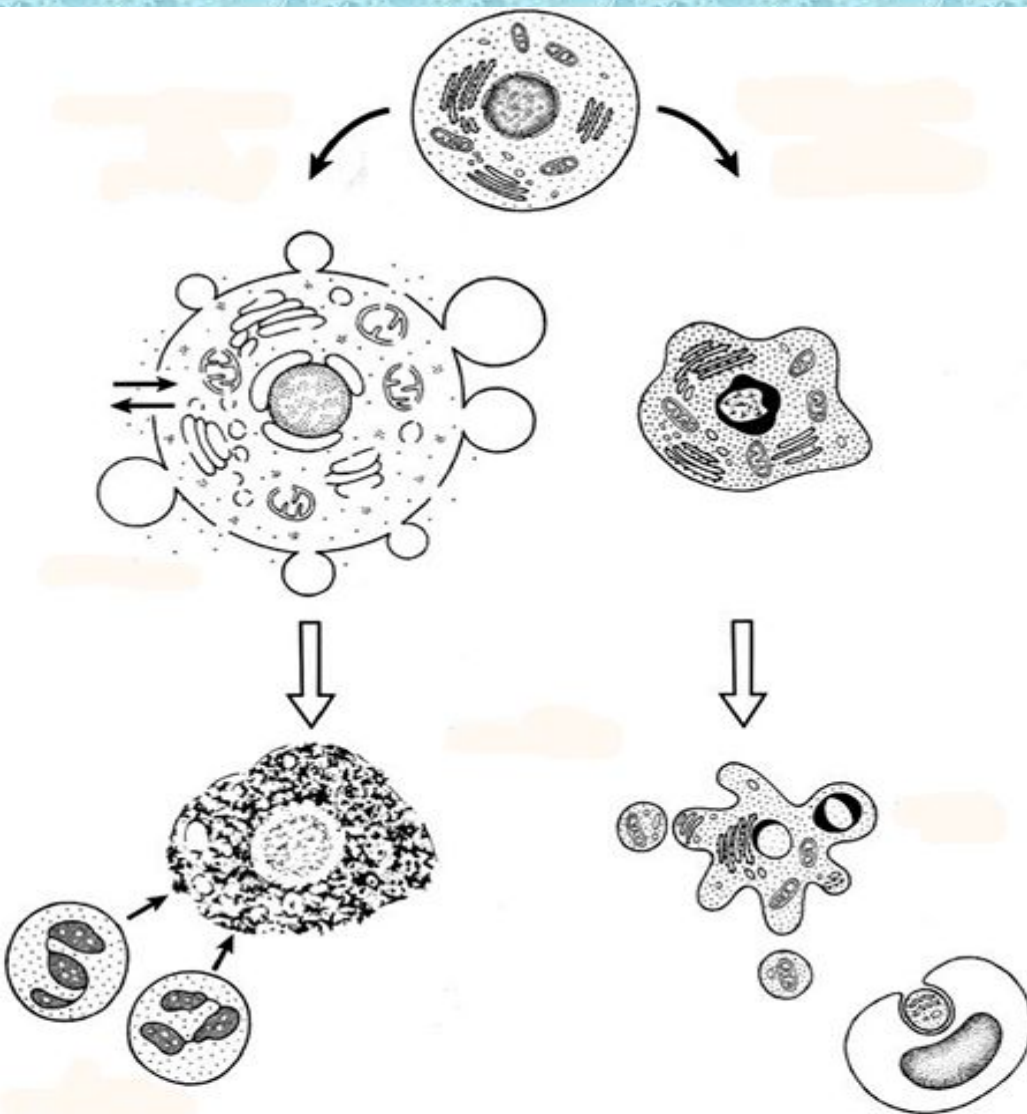
КЛЕТКИ



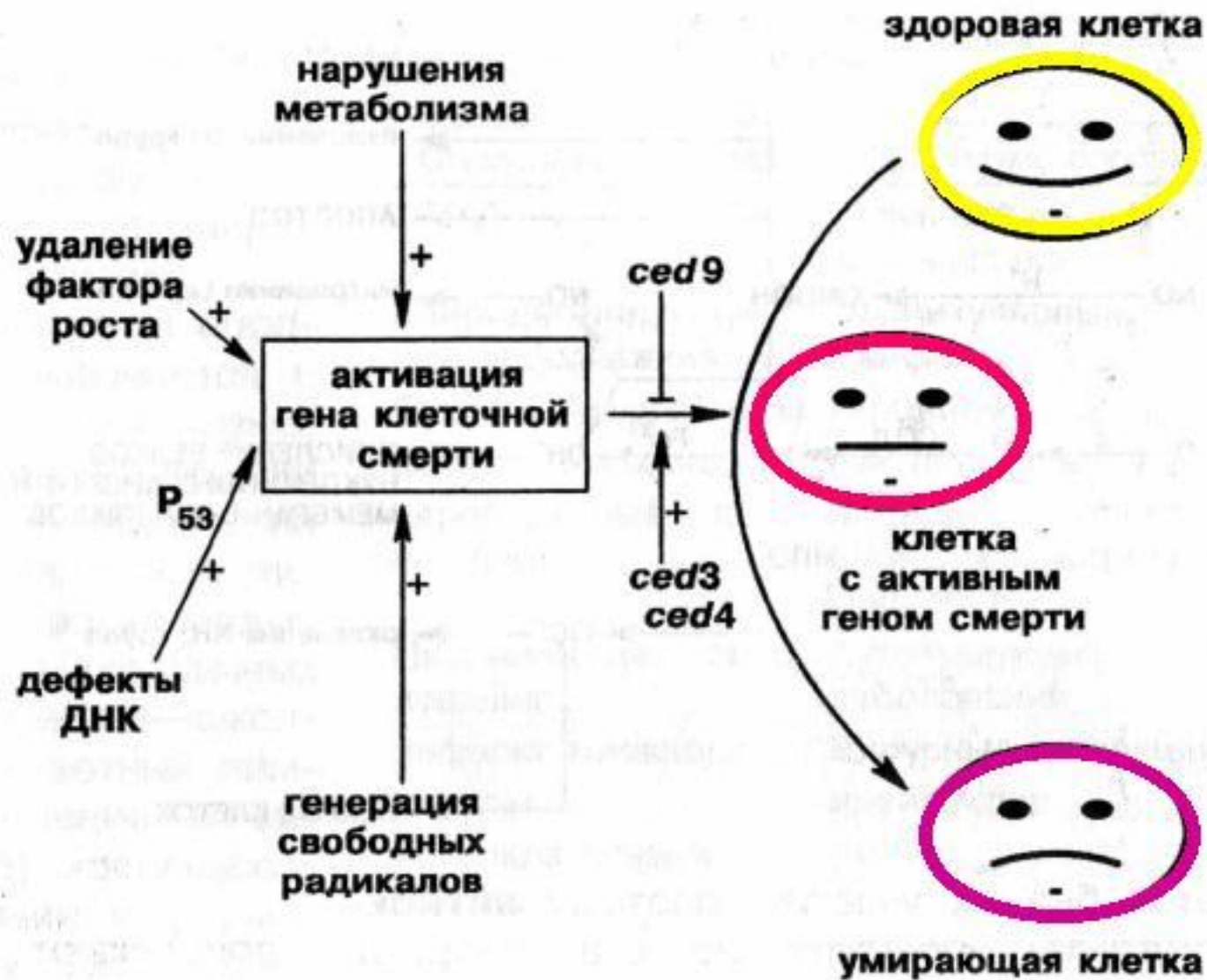
АПОПТОЗ ПОДДЕРЖИВАЕТ БАЛАНС КЛЕТОЧНОЙ ПОПУЛЯЦИИ



Некроз и апоптоз



АКТИВАЦИЯ АПОПТОЗА

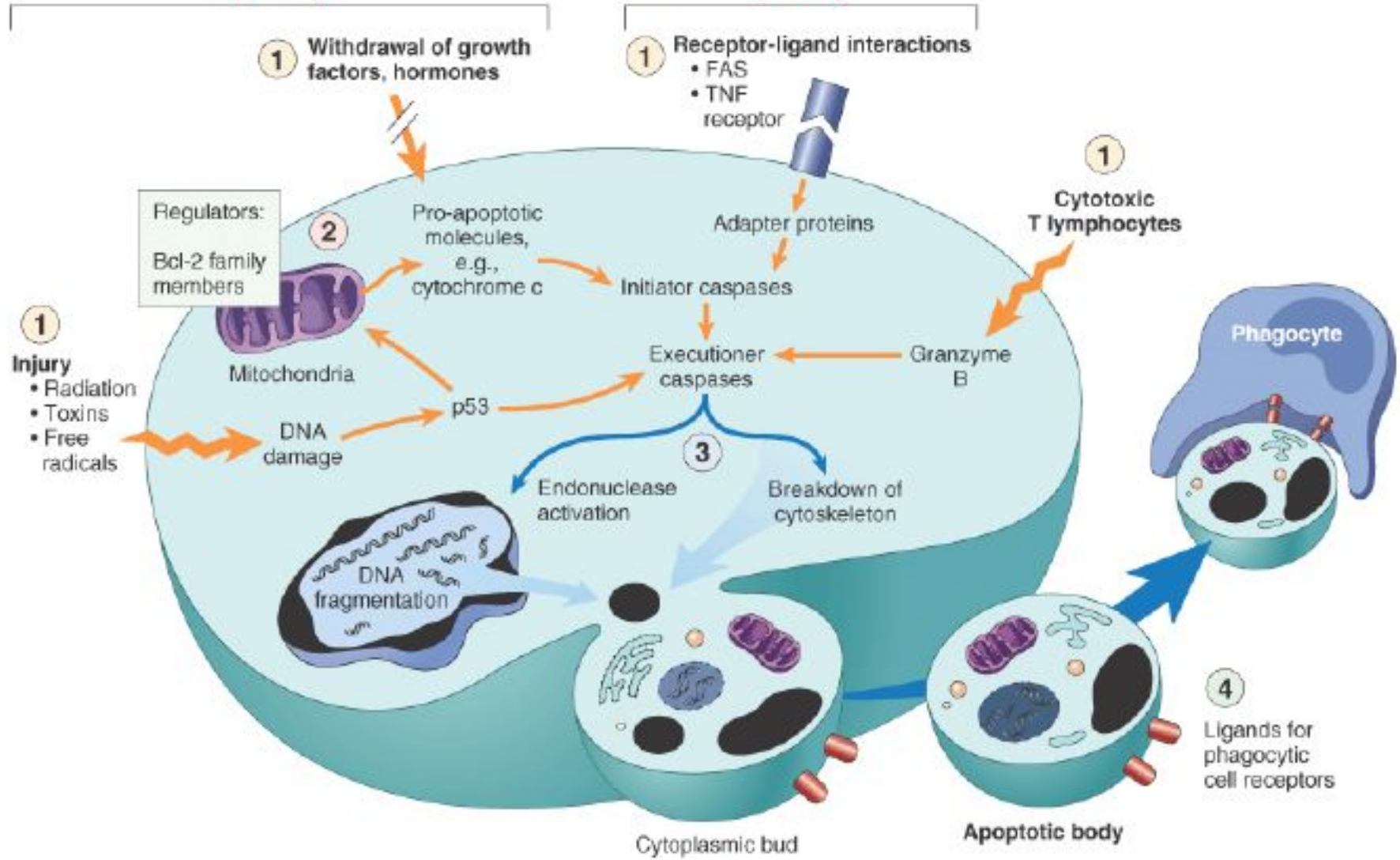


Факторы активации апоптоза

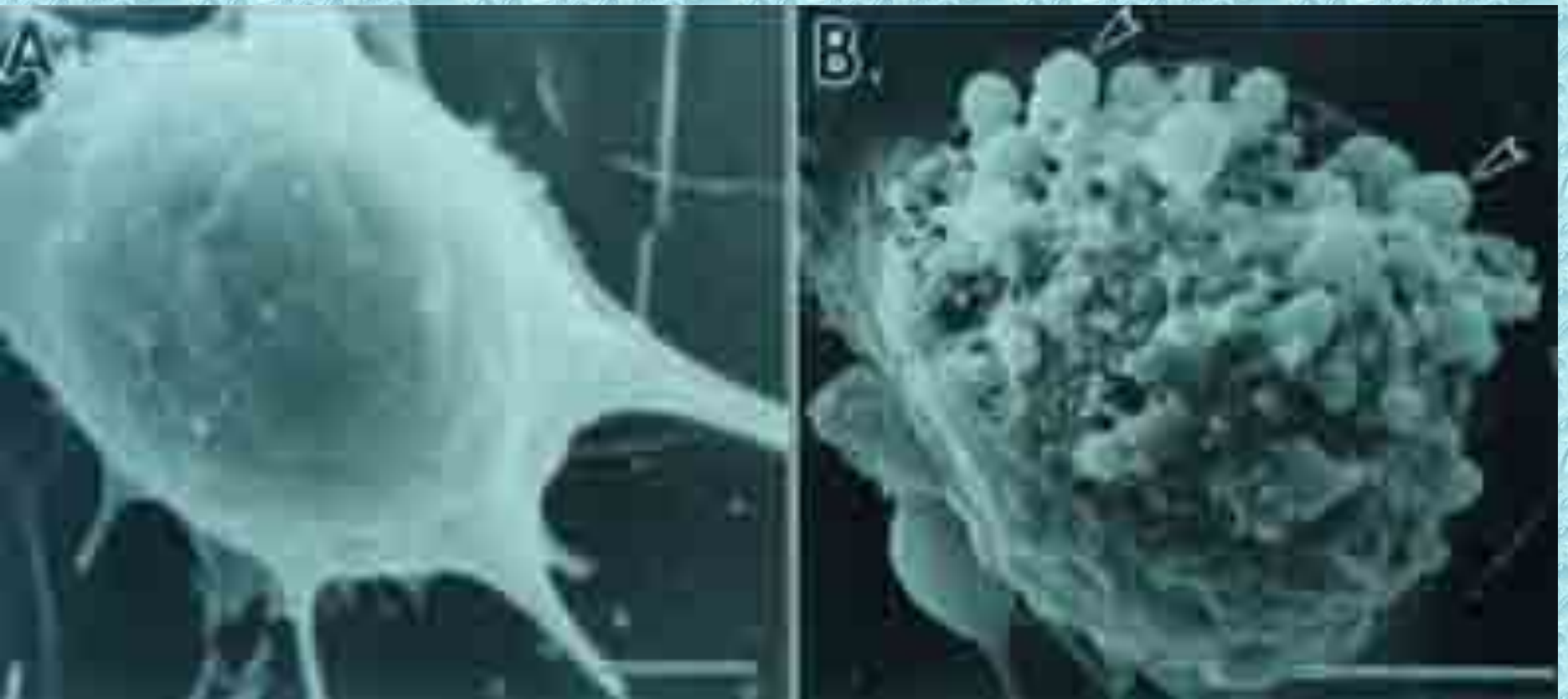
<u>Активаторы апоптоза</u>	<u>Ингибиторы апоптоза</u>
Нейромедиаторы (глутамат, допамин)	Факторы роста
Глюкокортикоиды	Половые гормоны
Оксиданты, свободные радикалы	Стимуляторы канцерогенеза
Радиация	Ионы цинка
Тепловой шок	Вирус герпеса

Intrinsic (mitochondrial) pathway

Extrinsic (death receptor-initiated) pathway



Апоптозная клетка



Патологии вызванные апоптозом

Стимуляция апоптоза

Подавление апоптоза

спид

Онкозаболевания

**Нейродегенеративные
заболевания (Паркинсона,
Альцгеймера)**

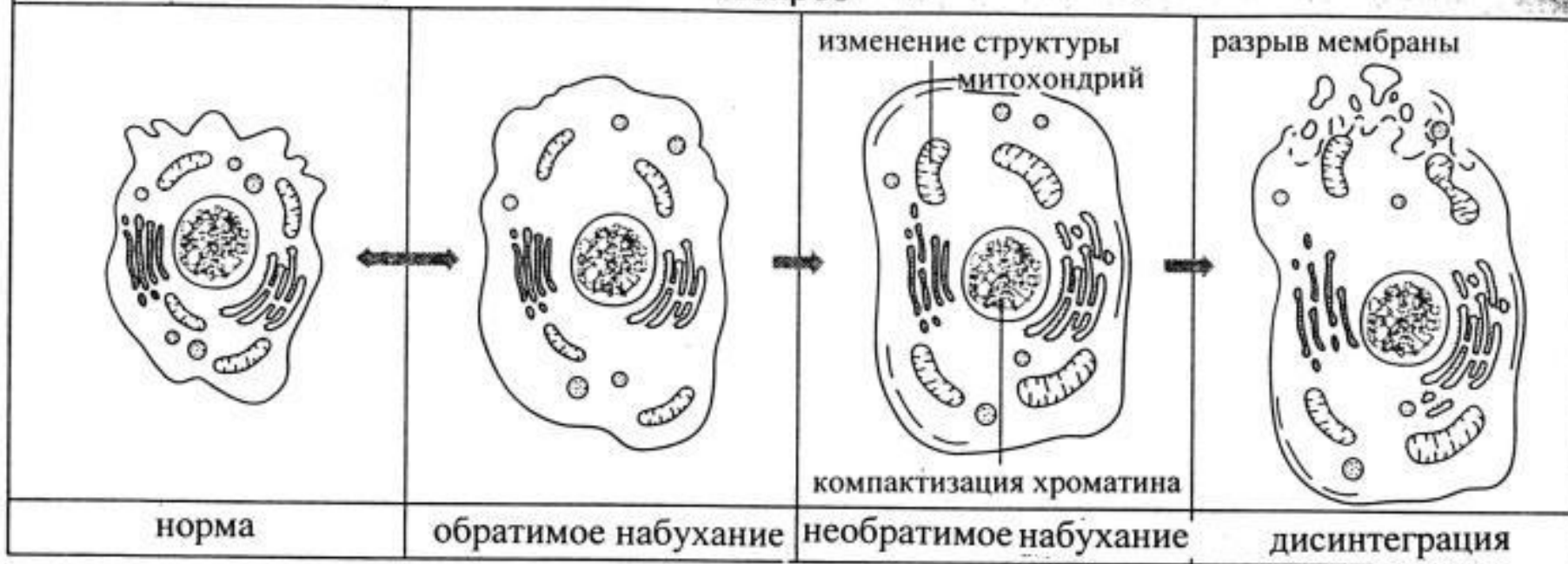
**Вирусные заболевания
(герпес)**

**Ишемические
заболевания (инфаркт
миокарда, инсульт)**

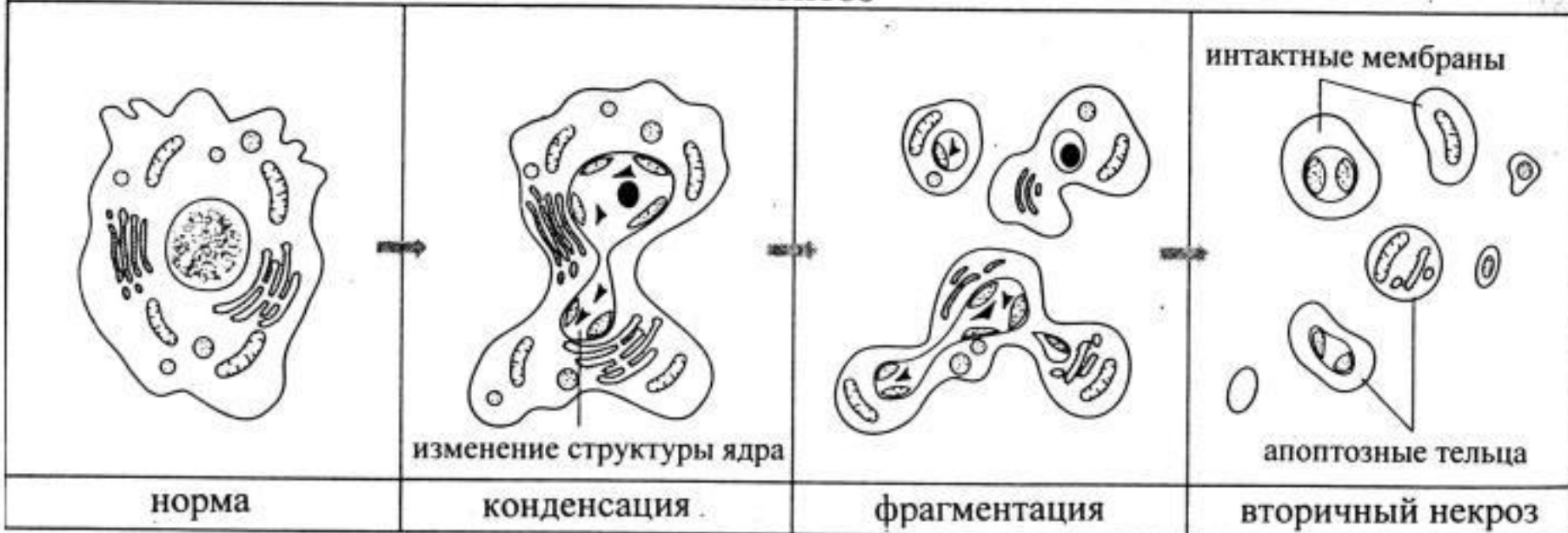
**Аутоиммунные
заболевания**

**Алкогольный токсикоз
печени**

Некроз



Апоптоз



Отличие некроза и апоптоза

	Некроз	Апоптоз
Стимулы	Внешние повреждающие факторы (недостаток кислорода, высокая и низкая температура, неспецифически токсичные химические вещества, высокие дозы ионизирующей радиации при локальном воздействии и др.)	Естественные стимулы, конечный этап дифференцировки и повреждающие факторы низкой интенсивности, не способные вызвать некроз
Гистологические изменения	Повреждение участка ткани. Набухание клетки, ее органелл, коагуляция, разрушение органелл	Гибель отдельных клеток. Конденсация хроматина, появление апоптозных тел (клетки, погибшие от апоптоза)
Механизмы разрушения	Отдельные (случайные) диффузные повреждения ДНК обусловлены снижением АТФ, повреждением ядерной мембраны, свободнорадикальными радикалами и др.	Повреждение ядра изнутри (интраядерные повреждения). Активация генов, кодирующих ферменты-эндонуклеазы, которые фрагментируют ДНК
Реакция	Воспаление	Нет воспаления. Фагоцитоз апоптозных тел тканевыми

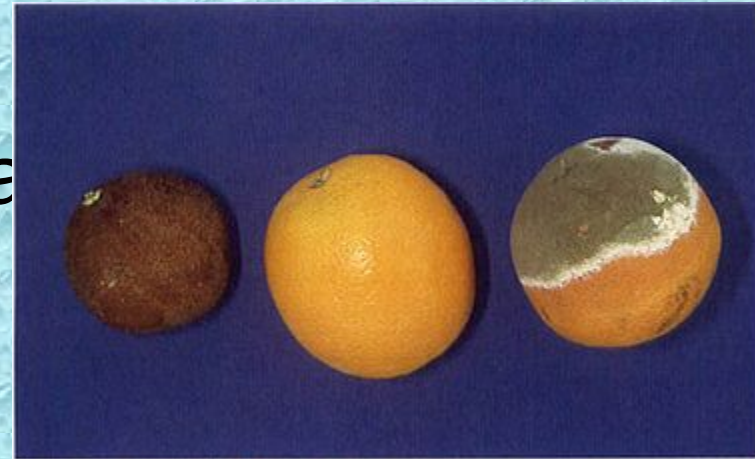
Виды некроза

По консистенции мертвых масс

- ✓ Коагуляционный
- ✓ Колликвационный

Клинико-морфологические формы

- ✓ Гангрена
- ✓ Пролежень
- ✓ Инфаркт



Реакция клетки на повышенную нагрузку (по Ф.З.Меерсону)

I – аварийная стадия

- Мобилизация функционального резерва клетки, преобладание расхода АТФ над синтезом

II – переходная стадия

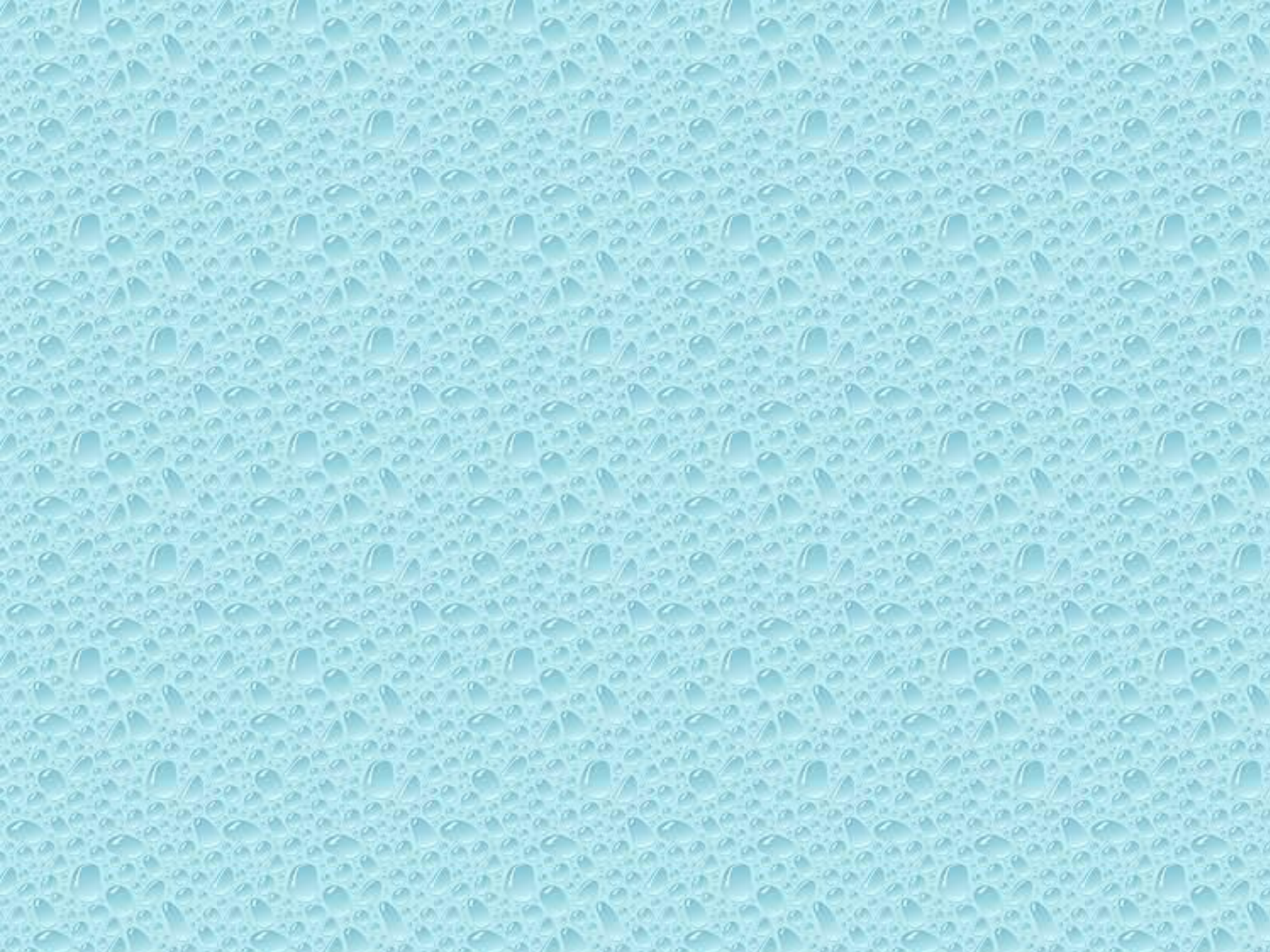
- Активация генетического аппарата с последующим увеличением массы клеточных структур. Восстановление содержания АТФ, увеличение функциональной активности клетки

III – устойчивая стадия

- Стабилизация синтеза РНК, белков и АТФ на новом уровне адаптации, соответствующем повышенной нагрузке на клетку

IV – патологическая стадия

- Развивается при чрезвычайных и постоянных нагрузках. Истощение резервных возможностей генетического аппарата, недостаточность генерации РНК, белка и АТФ, нарушение внутриклеточной регенерации, гибель клеток



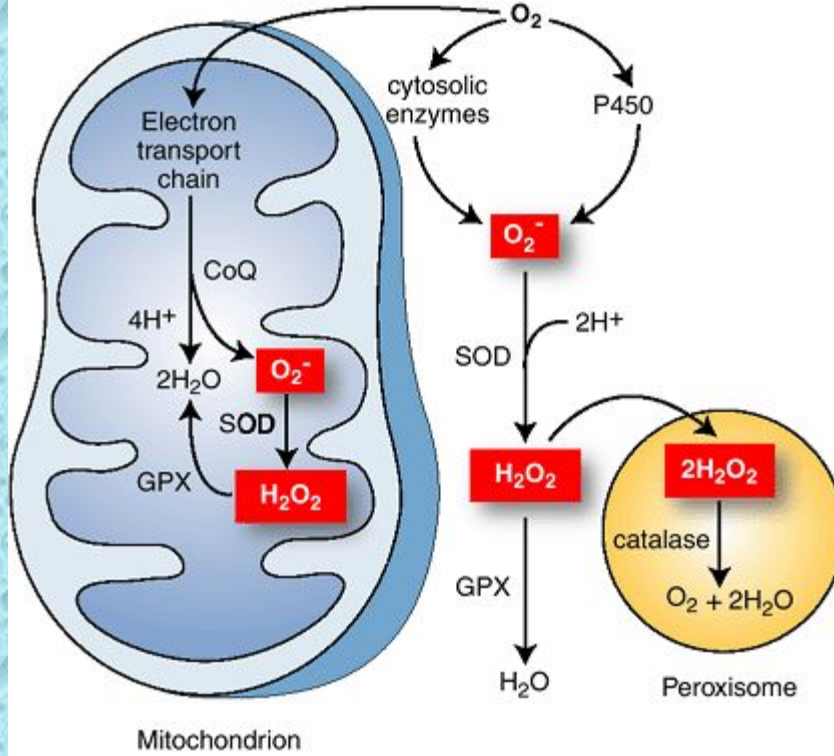
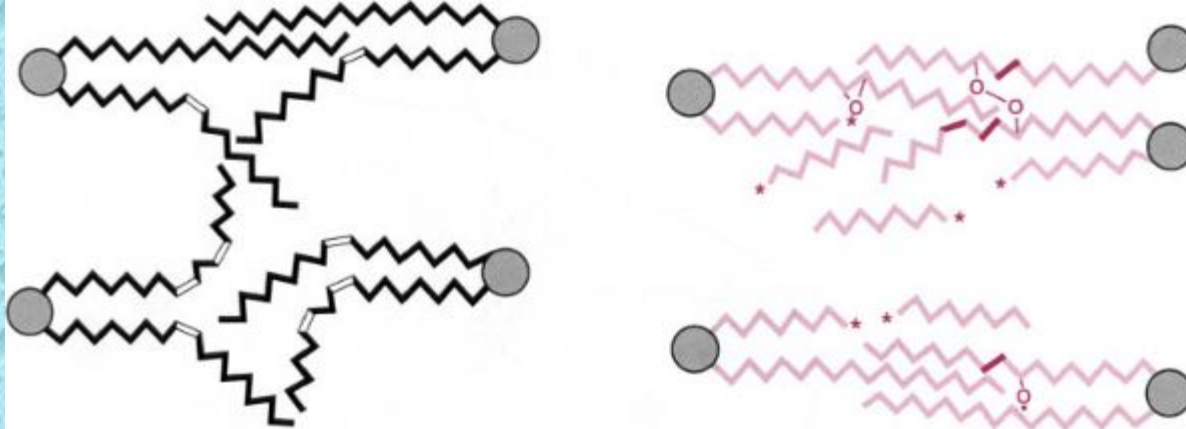


FIGURE 1-15. Mechanisms by which reactive oxygen radicals are generated from molecular oxygen and then detoxified by cellular enzymes. CoQ = coenzyme Q; GPX = glutathione peroxidase; H⁺ = hydrogen ion; H₂O = water; H₂O₂ = hydrogen peroxide; O₂ = oxygen; O₂⁻ = superoxide; SOD = superoxide dismutase.



Types of damage that free radicals can produce in phospholipid molecules. Left: Four normal phospholipid molecules forming the skeleton of the plasma membrane. The circles are glycerophosphate head groups. In the fatty acid tails, unsaturated bonds create a bend with an angle of 123B° . Right: As a result of free-radical attack, the fatty acid chains can be bent out of shape, broken, or cross-linked. *: Negative charge of carboxylic groups. "O": Oxygen atoms. (Adapted from [67].)

FIGURE 5.14 Artist's view of the catastrophic events in the membrane of the endoplasmic reticulum when the P-450 enzyme system metabolizes CCl_4 . The CCl_4 breaks down into free radicals, which attack the surrounding phospholipid molecules (particularly their fatty acid tails), causing them to be deformed, cross-linked, or split; the chain reaction is then stopped by a molecule of vitamin E, which scavenges lipid peroxyl radicals. As a result of the membrane damage, the ribosomes become detached.

