

Повреждение как начальное звено патогенеза

Айвазян Лилия
Людвиковна

повреждение

- Нарушение биологической структуры , ведущее к нарушению функции данной структуры, возникающее в результате взаимодействия с повреждающим фактором.
- Всеобъемлющий термин, он включает в себя и разрушение ,и любое изменение биологической структуры вообще, нарушающее ее функцию.

- Патогенные факторы, вызывающие повреждение, действуют *непосредственно* (первично) и *опосредованно* (вторично) – в результате запуска ответных реакций, многие из которых сами способны вызывать дополнительное, вторичное повреждение.
- Повреждение может быть на различном уровне организации живого: молекулярном, субклеточном, клеточном, тканевом, органном, системном и организменном.

На молекулярном и субклеточном уровне

- *Деструкция* – необратимое разрушение биомолекул до их составляющих или простых неорганических структур
- *Модификация* – обратимое изменение структуры белковых молекул без их разрушения

на клеточном уровне

- *Целостность структуры клеточной мембраны и ее рецепторного аппарата , что необходимо для нормального осуществления процессов клеточного обмена и взаимодействия с окружающей средой*
- *Окислительное фосфорилирование и продукция АТФ, происходящие в митохондриях и необходимые для осуществления всех энергозависимых функций*
- *Синтез ферментных и структурных белков*
- *Целостность генетического аппарата клетки*

На тканевом уровне

- Повреждение группы клеток – участка ткани.
- Действие повреждающих факторов приводит к локальному необратимому повреждению многих клеток в участке ткани, их насильственной смерти – некрозу.

На организменном уровне

- Необратимость повреждения на организменном уровне определяется возможностью восстановления жизненных функций.

Повреждение клеток при дефиците кислорода обусловлено

- Прогрессирующей утратой мембранных фосфолипидов
- Действием свободных радикалов кислорода
- Нарушением цитоскелета
- Действием продуктов распада липидов
- Потерей внутриклеточных аминокислот

- Клетки различных органов способны переносить полное острое прекращение поступления кислорода от обратимых до перехода в необратимые изменения. Это зависит от функциональной активности клеток, скорости потребления АТФ и ее ресинтеза, т.е. от скорости ее метаболизма.

Максимально переносимое время клеток органов:

- Нейроны коры головного мозга 8мин
- Нейроны ствола мозга 16 мин
- Кардиомиоциты 30 мин
- Нефроциты 1 час
- Гепатоциты 1 час
- Клетки скелетных мышц 1-1,5час

Повреждение клеток свободными радикалами

- **Свободные радикалы** – химические соединения, молекулы которых имеют один неспаренный электрон на внешней орбите. В таком состоянии соединение стремится спарить электрон и, являясь высоко реакционно-способным, вступает в реакции окисления и восстановления с другими соединениями, из которых состоят клеточные органеллы.

- Свободные радикалы инициируют аутокаталитические реакции , в результате которых молекулы, с которыми ни реагируют, сами превращаются в свободные радикалы, распространяя цепь повреждений.

Факторы ,повышающие уровень свободных радикалов

- Ионизирующая радиация, вызывая радиолиз молекулы воды
- Экзогенные химические вещества – сильные окислители (перекись водорода, перманганат калия ,высокие концентрации кислорода)
- Остро возникающая гипоксия с последующим восстановлением снабжения клеток кислородом (реперфузия)
- Активация лейкоцитов, в ходе воспаления вышедших из крови в место внедрения бактерий или разрушения собственных клеток

Молекулярные механизмы свободнорадикального повреждения клетки

- Перекисное окисление липидов мембран
- Перекисное связывание белков
- Повреждение ДНК

Антиоксидантные механизмы

- Ферменты: - супероксиддисмутаза, нейтрализует супероксид;
глутатионпероксидаза, нейтрализует пероксид водорода; каталаза, нейтрализует пероксид водорода
- Неферментные антиоксиданты – «ловушки» радикалов вит.Е А К С
- Плазменные белки – церулоплазмин и трансферрин

некроз

- Результат воздействия внешних факторов, которые вызывают дефицит энергии в клетке и (или) деструкцию ее органелл, нарушают синтез белка, нуклеиновых кислот и т.д.
- Если повреждение необратимое клетка погибнет, разовьется некроз – насильственная смерть клетки, ее своеобразное «убийство»
- Некроз практически всегда есть смерть большого количества клеток – участка ткани

АПОПТОЗ

- Это смерть клетки, для реализации которой затрачивает энергию АТФ (в отличие от некроза).
- Есть реализации клеткой генетической программы самоуничтожения с минимальным вредом для окружающих клеток – «запрограммированная смерть»

апоптоз

- Смерть клеток в процессе эмбриогенеза и метаморфоза
- Гормонально-зависимая инволюция в зрелом организме; патологическая атрофия гормональнозависимых тканей
- Гибель зрелых клеток активно пролиферирующих самообновляющихся популяций
- Гибель клеток иммунной системы – Т и В лимфоцитов при снижении цитокиновых воздействия
- Гибель вирус-инфицированных и опухолевых клеток под влиянием цитокинов ,выделяемых клетками ИС
- Гибель клеток при действии различных повреждающих факторов

Механизмы апоптоза

- *Внутриядерная фрагментация ДНК, опосредованная действием кальций-зависимой эндонуклеазы.*
- Активация *транглутаминазы* – вызывает перекрестное связывание цитоплазматических белков, изменяя клеточных каркас
- активация и торможение генов, кодирующих апоптоз
- Экспрессия особых белков к рецепторам на поверхности макрофагов (фагоцитоз без выделения медиаторов воспаления).

	некроз	апоптоз
стимулы	Внешние повреждающие факторы	Естественные стимулы, повреждающие факторы низкой интенсивности
Гистологические изменения	Повреждение участка ткани; набухание клетки, ее органелл , коагуляция, разрушение органелл	Гибель отдельных клеток, конденсация хроматина, появление апоптозных тел
Механизмы разрушения ДНК	Случайные диффузные повреждения, вследствие снижения АТФ	Интраядерные повреждения, активация генов, кодирующих ферменты-эндонуклеазы
Реакция ткани	воспаление	Нет воспаления; фагоцитоз макрофагами

Повреждение химическими веществами

Группы химических веществ:

- Лекарственные препараты
- Ксенобиотики (искусственно синтезированные, не встречающиеся в природе)
- Яды растений, грибов и животных
- Вещества, употребляемые в результате вредных привычек
- Вещества, употребляемые в быту
- Вещества, используемые в различных технологических процессах на производстве
- Боевые отравляющие вещества

Механизм повреждающего действия химических веществ

- Непосредственное действие на клетки и их структуры
- Не токсичные, но могут быть превращены в активные токсические метаболиты, которые и повреждают клетки-мишени, или изменяя их структуру, вызывать аутоиммунное повреждение

Классы химических соединений

- Мутагены – вещества повреждающие ДНК и нарушающие синтез м-РНК
- Ингибиторы ферментов: специфические (конкурентные) обратимые; неспецифические (бесконкурентные)
- Стерические (комплементарные) модификаторы рецепторов к нейромедиаторам, гормонам и др. эндогенным регуляторным молекулам
- Вещества, связывающие ионы металлов (хелатообразователи или хелатирующие агенты)
- Вещества, увеличивающие пассивную проницаемость биологических мембран для различных ионов
- Химические инертные вещества, растворимые в липидах (биологические депрессанты)

Повреждающее действие ионизирующей радиации

Виды ионизирующей радиации

- Электромагнитное излучение – жесткие ультрафиолетовые, рентгеновские и гамма-лучи
- Корпускулярное излучение – поток элементарных частиц (нейтроны, протон, электроны и т.д.) или ядер атомов

Источники ионизирующего излучения

- Естественные (природные) – составляют природный радиационный фон: солнце, долгоживущие радиоактивные изотопы элементов земной коры, воды, воздуха
- Искусственные – образуются в ходе ядерных и термоядерных реакций, используемые в промышленности, медицине и хозяйственной деятельности

Действие радиации на атомы и молекулы

- Прямое действие – возникает в результате попадания частиц или квантов ионизирующей радиации в молекулы водного раствора, при этом происходит выбивание электрона из внешнего электронного слоя – ионизация.
- Непрямое (косвенное) действие – повреждение структур клетки свободными радикалами, которые образуются в результате радиолиза воды.

Способы облучения тела человека

- Дистантно - преимущественно потоками квантов электромагнитного излучения
- Радиоактивными изотопами, распад которых приводит к выделению электромагнитного и корпускулярного излучения , при:
 - непосредственном поверхностном контакте с кожей и слизистыми
 - попадании радиоактивных изотопов внутрь организма

Радиочувствительность клеток

- Прямо пропорциональна скорости их деления и степени оксигенации ткани, и обратно пропорциональна их дифференцировке

Радиочувствительность	Клетки
Очень высокая	Лимфоидные, гемопоэтические, генеративные
высокая	Кишечного эпителий и слизистых оболочек, фолликулов волос, эндотелия
средняя	Железистого эпителия: МЖ, ПЖЖ; эпителий мочевого пузыря; растущей хрящевой, костной тканей; мозга
низкая	Костной ткани, зрелой хрящевой ткани, мышечной ткани, периферических нервов

Равномерное облучение всего тела человека высокими дозами проникающей радиацией приводит к развитию типичной картины **отстрой лучевой болезни.**

- 1 Гр-6 Гр – костномозговой синдром
- Свыше 6 Гр – гастроинтестинальный синдром
- Свыше 80 Гр – церебральный синдром

смертельная доза для человека около 10
Гр

Отдаленные последствия радиационного воздействия

- Разные виды опухолей
- Увеличение риска наследственных болезней
- Развитие рубцовой ткани в местах радиационных некрозов клеток
- Стерильность и нарушение половой функции вследствие поражения высоко чувствительных к радиации клеток половых желез

Повреждающее действие электрического тока

Степень повреждения электрическим
током зависит от:

- Характеристики тока: сила, напряжение, характер
- Продолжительности воздействия
- Пути прохождения тока

Повреждающее действие тока складывается из:

- Электротермического эффекта на ткани, зависящего от сопротивления тканей
- Электрохимического эффекта, обуславливающего коагуляцию белков, изменение мембранного потенциала, процессов электролиза
- Биологического эффекта, зависит от пути прохождения тока (сердце, головной мозг или скелетная мускулатура)

Действие высокой температуры

- Местное повреждающее действие возникает при воздействии на кожу температуры выше 45°C
- Основным повреждающим механизмом – коагуляция белка.

Степени ожога

I степень – (эритема) и отечности, слабая воспалительная реакция без нарушения целостности кожи;

II степень – в коже развивается острое экссудативное воспаление – покраснение, отечность тканей, отслойка эпидермиса и образование пузырей с серозным содержимым

III степень – частичный некроз всей толщи эпидермиса и всей или частично дермы, образование язв; такой ожог может развиваться по типу сухого (при действии конвекционного тепла или пламени) или влажного (при действии кипятка или пара) некроза

Общее действие высокой температуры

Гипертермия – патологический процесс, при котором происходит повышение температуры внутренней части тела теплокровного животного вследствие неспособности системы терморегуляции поддерживать температуру тела на постоянной уровне:

- Из-за внешних причин (36°C и влажность 100%)
- Внутренних поломок системы терморегуляции

Действие низкой температуры

- Местное повреждающее действие возникает при воздействии на кожу температуры ниже 0°C , что сопровождается кристаллизацией воды, содержащейся внутри клеток, с повреждением мембран клеток – *криодеструкция*.

степени отморожения

При первой отмечаются *отек кожи и багровая окраска*

При второй степени отморожения образуются *кровавые пузыри с отеком и гиперемией* вокруг

При третьей степени наблюдаются *некроз (отмирание) кожи с развитием пограничного воспаления*

При отморожении четвертой степени развивается *глубокий некроз, захватывающий костную ткань*

Общее переохлаждение - гипотермия

Снижение температуры внутренней части тела теплокровного животного ниже нормы для человека ниже 35°C:

- Из-за внешних причин
- Из-за внутренних причин: снижение теплопродукции, повышение теплоотдачи

Высотная (горная) болезнь

- Свыше 4000 м. снижение атмосферного давления сопровождается снижением парциального напряжения кислорода и приводит к развитию экзогенной гипоксии.

Погружение на глубину

- Свыше 20-30 м
- Азотный наркоз (при погружении с аквалангом) – происходит сатурация азота, который усиленно растворяется в липидах, которыми богата нервная ткань- нарушение проведения нервных импульсов-«глубинный восторг»- дезориентация-нарушение мыслительного процесса-потеря сознания

Декомпрессионная (кессонная) болезнь

- При быстром снижении барометрического давления: при быстром подъеме на поверхность после глубоководных погружений с аквалангом и при поднятии на высоту свыше 9000 м в негерметичной кабине самолета.
- Возникает десатурации растворенных газов, которые переходят из растворимого состояния в газообразное, образуя пузырьки в крови, тканевой жидкости и полостях-закупорка сосудов-ишемия-ГИПОКСИЯ

Взрывная декомпрессия

- При разгерметизации на высоте свыше 5000 м
- Вследствие резкого, мгновенного снижения давления воздух, находящийся в различных полостях тела человека (грудной, придаточных пазухах носа, полости желудка и кишечника, барабанной полости) резко расширяется, с разрывом стенок данных полостей, внутренним и наружным кровотечениям- баротравма.

