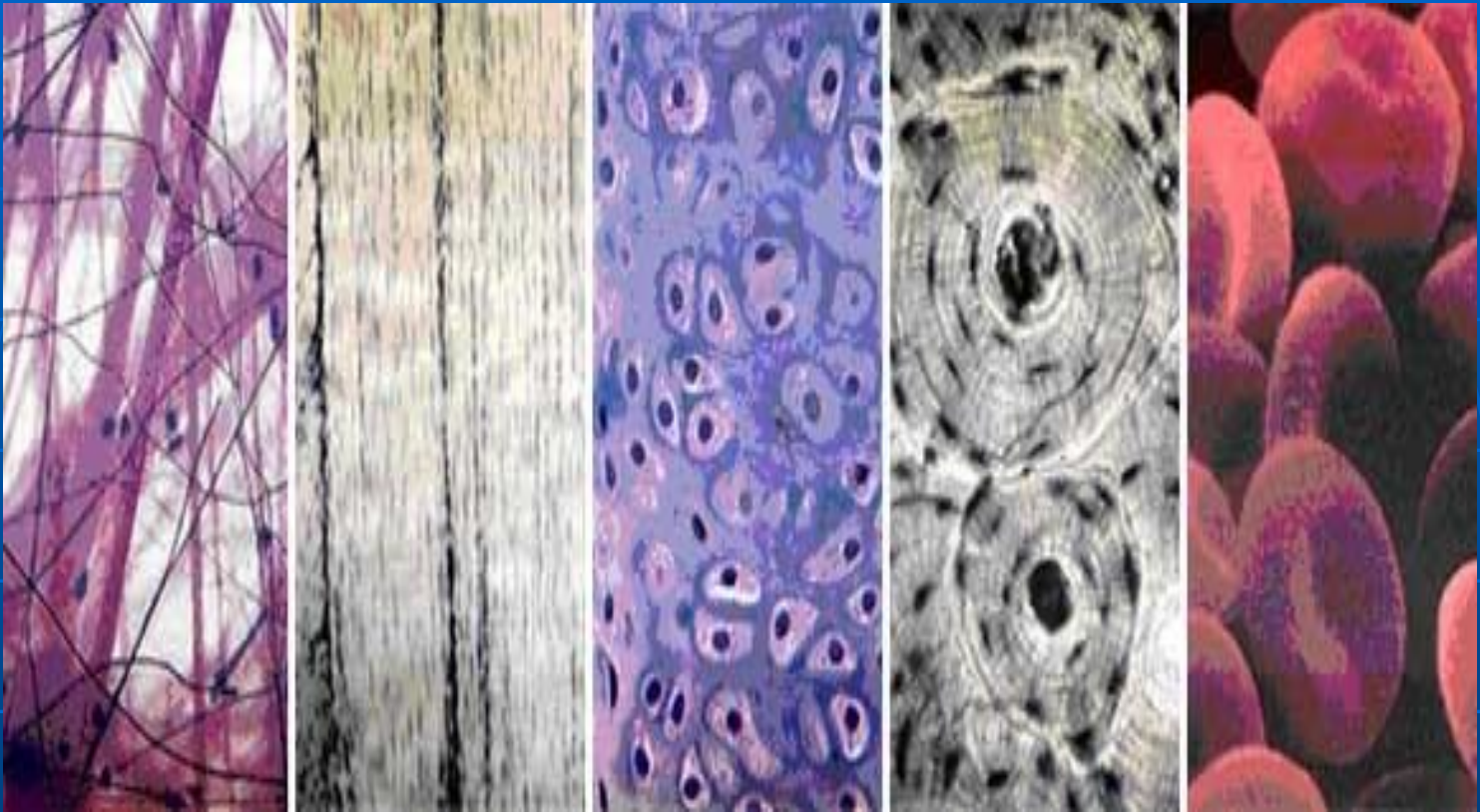


Повреждение клетки

План лекции

1. Этиология повреждения клетки.
2. Специфические и неспецифические механизмы повреждения клетки.
3. Механизмы защиты и адаптации клеток при повреждающих воздействиях.
4. Последствия повреждения. Формы гибели клетки.



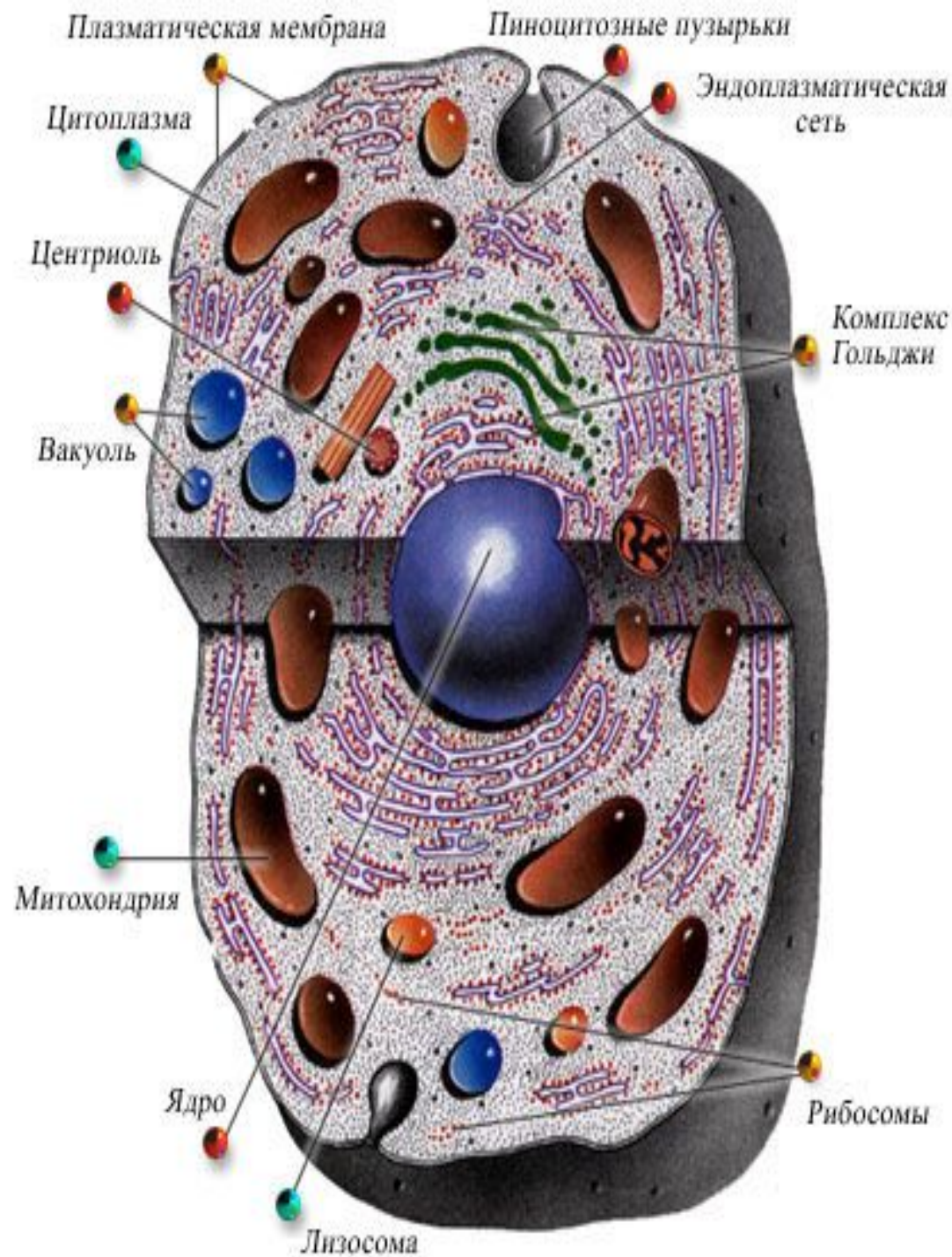
Клетка – это элементарная живая самовоспроизводящаяся система, ограниченная избирательно проницаемой мембраной, содержащая закодированную генетическую информацию своего вида и механизмы, синтезирующие пластические вещества, а т.ж. богатые энергией соединения для обеспечения клеточного метаболизма; клетка лежит в основе развития, строения и жизнедеятельности всех организмов

Клетка – элементарная живая система состоящая из двух основных частей – цитоплазмы и ядра.

Клетка является структурной единицей любой ткани органа.

Повреждение клетки – это генетически детерминированные или приобретённые изменения метаболизма, физико-химических параметров, конформации макромолекул, структуры клетки, ведущие к нарушению её функций и жизнедеятельности.

Повреждение клетки лежит в основе любого патологического процесса или заболевания. Повреждение клетки является общим законом болезни



- Любая клетка либо функционирует в диапазоне нормы (гомеостаз), либо приспособливается к жизнедеятельности в экстремальных условиях (адаптация), либо гибнет при превышении её адаптивных возможностей (некроз) или в результате воздействия соответствующего сигнала (апоптоз).

- **Гомеостаз** — метаболическое и информационное равновесие клеток друг с другом, межклеточным матриксом, жидкостями организма и гуморальными факторами. Жизнь клетки в условиях гомеостатического баланса — постоянное приспособление к различным воздействиям. Сигналы, модифицирующие гомеостаз клетки, действуют либо извне [гормоны, цитокины, хемокины], либо изнутри клетки (генетический код)

- **Адаптация** — перестройка жизнедеятельности и структур клетки в ответ на изменения условий существования. Эти изменения могут быть как непатогенными, так и патогенными. Адаптивные (приспособительные) реакции клеток развиваются вследствие однократного воздействия повреждающего фактора, либо влияния постоянно и/или длительно изменённых параметров физико-химического окружения клеток (альтерация), либо в результате воздействия информационных сигналов на клетку (или отсутствия таких сигналов).
- Адаптивные реакции развиваются в виде стереотипных, стандартных изменений (например, набухания клеток и клеточных структур, их гипоплии гиперфункции, атрофии, гипертрофии, гиперплазии, метаплазии).

Этиология повреждения клетки

Причины повреждения клетки могут быть

1. По происхождению:

а) экзогенные и эндогенные;

б) наследственные и приобретённые;

в) инфекционные и неинфекционные;

2. По характеру:

- физические

- химические

- механические

- биологические

- социальные

В зависимости от воздействия повреждающего фактора:

- 1. Прямое повреждающее воздействие;
- 2. Опосредованное (через нервную систему, изменения кровоснабжения клетки, биологически активные вещества, отклонения pH среды и других физико-химических параметров...).

Физический фактор

1. Высокая температура (45-46°С и выше вызывает повреждение мембраны клетки);
2. Низкая температура (температура биологического нуля – 24-25°С блокирует все жизненно важные процессы в клетке; а т.ж. кристаллизация воды в клетке приводит к механическому повреждению структуры клетки);
3. Ионизирующее излучение (прямое воздействие на нуклеиновые кислоты и белки, вызывают радиолит воды с образованием активных радикалов, с другой стороны активируют перекисное окисление липидов и образование вторичных радиотоксинов, которые нарушают целостность мембран клетки и её органелл)

Механический фактор

- Укол, разрез, удар – вызывает повреждение мембран клетки, внутриклеточных органелл и других структур клетки.
- Если сила незначительная, то нарушение начинается с повышения проницаемости мембраны клетки с последующими расстройствами водно-электролитного баланса, энергетического обмена и др.

Химический фактор

- Кислоты, щёлочи, соли тяжёлых металлов вызывают конформацию белка мембран клетки и цитоплазмы, способствуют коагуляционному и колликвационному некрозу.
- Канцерогены действуют на геном или эпигеномные структуры.
- Ряд протеолитических ферментов (трипсин) при панкреатитах вызывает расщепление белковых структур или лизис.
- Синильная кислота и цианистый калий ингибируют цитохромоксидазу и тканевое дыхание клетки

Биологический фактор

- Онкогенные вирусы интегрируются с ДНК соматической клетки, нарушая генетический код
- Малярийный плазмодий, проникая в клетку (эритроцит) и размножаясь там, нарушает целостность клетки и её функцию
- Микроорганизмы образуют экзо и эндотоксины, которые способны повреждать белковые, липидные, липополисахаридные и др. структуры клеток
- При аллергии и аутоаллергии повреждение мембран клетки, вызываемое иммунным комплексом - повышение проницаемости, цитолиз клетки

Социальный фактор

Эмоциональный стресс обладает опосредованным воздействием на клетки через изменение функций нервной, симпато-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, а через них и метаболизма. В результате этого формируются язвы в желудке и в двенадцатипёрстной кишке, инфаркт миокарда, диабет, атеросклероз

Специфические проявления повреждения клетки

Действующие агенты	Основные мишени	Первичные процессы
Токсины	Активные центры ферментов и рецепторов Ионные каналы	Инактивация ферментов, блокада рецепторов и ионных каналов
Ультрафиолетовое излучение	Нуклеиновые кислоты и белки	Фотохимические реакции нуклеотидов и определённых аминокислот
СВЧ миллиметрового диапазона	Молекулы воды	Ускорение процессов, лимитируемых диффузией в водной среде
Гипоксия	Митохондрии	Снижение синтеза АТФ
Гиперкалиемия	Клеточные мембраны	Снижение мембранного потенциала, возбуждение

Основные механизмы повреждения

клетки

(неспецифические проявления
повреждения клетки)

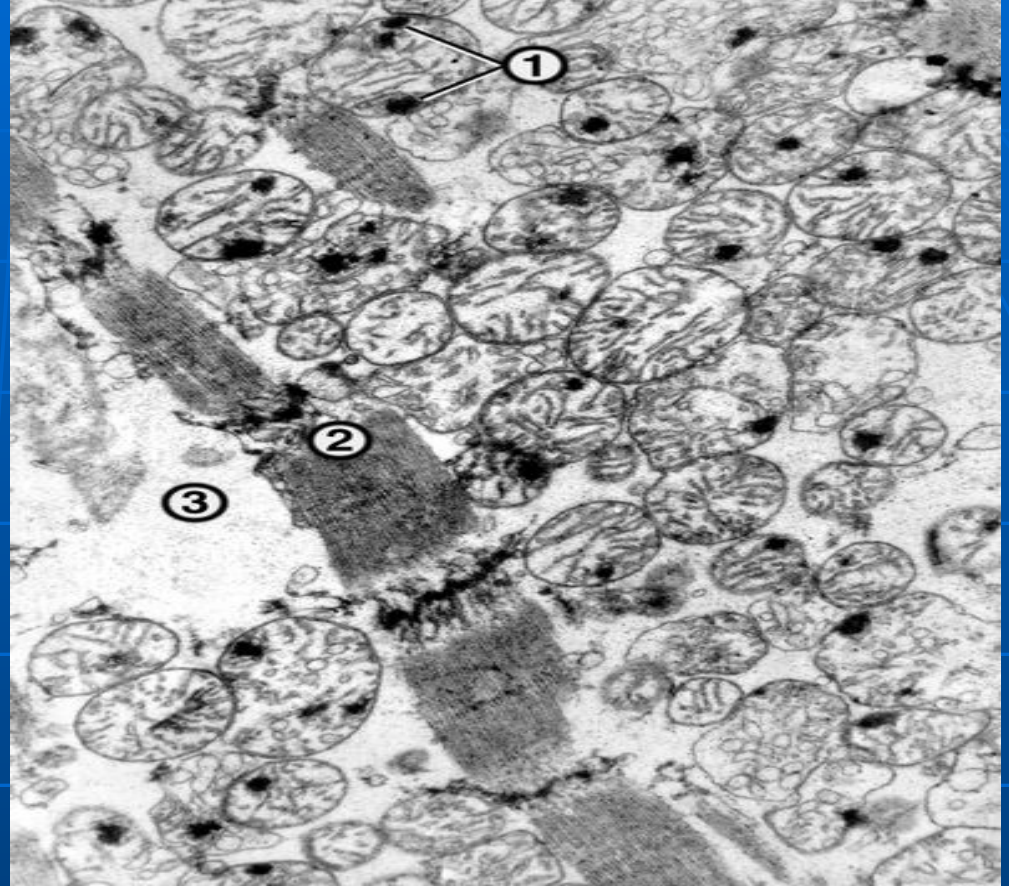
1. Расстройства энергетического обеспечения клетки.
2. Нарушение мембранного аппарата и ферментных структур.
3. Дисбаланс ионов и воды.
4. Генетические нарушения.
5. Расстройства регуляции функций клеток.

Расстройства энергетического обеспечения клетки.

- снижение транспорта O_2 и субстратов окисления через цитолемму;
- нарушение депонирования субстратов окисления и их мобилизации;
- уменьшение процессов окисления;
- разобщение окислительного фосфорилирования и свободного окисления;
- нарушение транспорта макроэргов;
- снижение утилизации макроэргов.

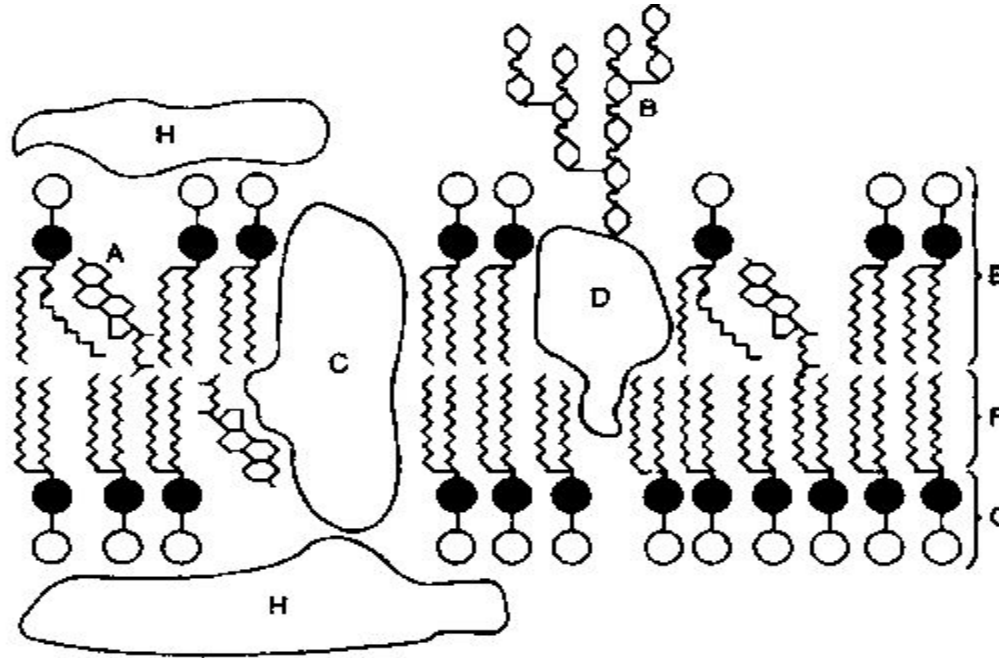
Признаки повреждения митохондрий

1. Длительное набухание митохондрий.
2. Уменьшение или полное исчезновение матрикса, т.е. пространства между кристами заполнено водой и коллоидами.
3. Уменьшение их числа.



Электроннограмма кардиомиоцита ($\times 12\ 000$) с необратимыми повреждениями органелл в зоне ишемии:
1 — электронно-плотные включения кальция в митохондриях с разрушенными кристами;
2 — лизис миофибрилл;
3 — отек цитоплазмы, отсутствие гликогена.

Липиды в клеточной мембране



Компоненты клеточной мембраны.

A — холестерин; B — олигосахарид в составе гликопротеина на наружной поверхности; C и D — интегральные белки; E — молекулы фосфолипидов; F — «хвосты» жирных кислот в составе фосфолипидов; G — полярные «головки» фосфолипидов; H — периферический белок.

Нарушение мембранного аппарата и ферментных структур

- активация перекисного окисления липидов;
- электрической пробой;
- активация эндогенных фосфолипаз;
- растяжение (осмотическое) мембран;
- адсорбция на мембранах поликатионов и амфифильных соединений.

Дисбаланс ионов и воды

- нарушение проницаемости мембран;
- развитие энергодефицита;
- нарушение метаболизма (повышенный распад гликогена, повышенный катаболизм белка, расстройство кислотно-щелочного равновесия ...);

Внутриклеточные эффекты кальция.

- Ca^{2+} - маркёр тяжести повреждения клетки (чем больше содержание кальция в клетке, тем тяжелее её повреждение).
- Ca^{2+} стимулирует аутокаталитические процессы (\uparrow активность фосфолипаз, протеаз, эндонуклеаз и др. ферментов);
- Ca^{2+} активирует процесс перекисного окисления липидов (\uparrow образование эндоперекисей, P_g);
- Ca^{2+} увеличивает проницаемость мембран для ионов Na , K^+ , H^+ ;
- Ca^{2+} уменьшает образование макроэргов (разобщает процессы биоокисления);
- Ca^{2+} активирует процесс сокращения и задерживает процесс расслабления сократительных белков;
- Ca^{2+} воздействует на активность мембран. белков.

Генетические нарушения

- мутации;
- внедрение чужеродной генетической информации;
- эпигеномный механизм (повышенная или сниженная активность нормальных генов).

Расстройства регуляции функций клеток

Это может быть результатом нарушений, развивающихся на одном или нескольких уровнях регуляторных механизмов:

- на уровне взаимодействия биологически активных веществ (гормонов, нейромедиаторов) с рецепторами клетки;
- на уровне клеточных т.н. «вторых посредников» нервных влияний: циклических нуклеотидов (цАМФ, цГМФ), образующихся в ответ на действие «нервных посредников» – гормонов и нейромедиаторов;
- на уровне метаболических реакций, регулируемых циклическими нуклеотидами или другими внутриклеточными факторами

Механизмы адаптации клеток к повреждению

1. Внутриклеточные адаптивные механизмы

2. Межклеточные адаптивные механизмы:

Внутриклеточные адаптивные механизмы:

- компенсация энергетических нарушений;
- защита мембран и ферментов клетки.
- устранения дисбаланса ионов и воды;
- ликвидация генетических дефектов;
- компенсация расстройств регуляции внутриклеточных процессов;
- снижение функциональной активности клеток;

Межклеточные адаптивные механизмы:

- обмен метаболитами, местными БАВ - цитокинами, ионами;
- изменения лимфо- и кровообращения;
- эндокринные влияния;
- нервные воздействия.

Стадии реакции клетки на повышенную нагрузку (по Ф.З. Меерсону).

Стадии	Внутриклеточные изменения и их механизмы
I - аварийная	Мобилизация функционального резерва клетки, преобладание расхода АТФ над синтезом.
II - переходная	Активация генетического аппарата с последующим увеличением массы клеточных структур. Восстановление содержания АТФ, увеличение функциональной активности клетки.
III - устойчивая	Стабилизация синтеза РНК, белков и АТФ на новом уровне адаптации, соответствующем повышенной нагрузке на клетку.
IV - патологическая	Развивается при чрезвычайных и постоянных нагрузках. Истощение резервных возможностей генетического аппарата, недостаточность генерации РНК, белка и АТФ, нарушение внутриклеточной регенерации, гибель клеток.

Типовые формы патологии

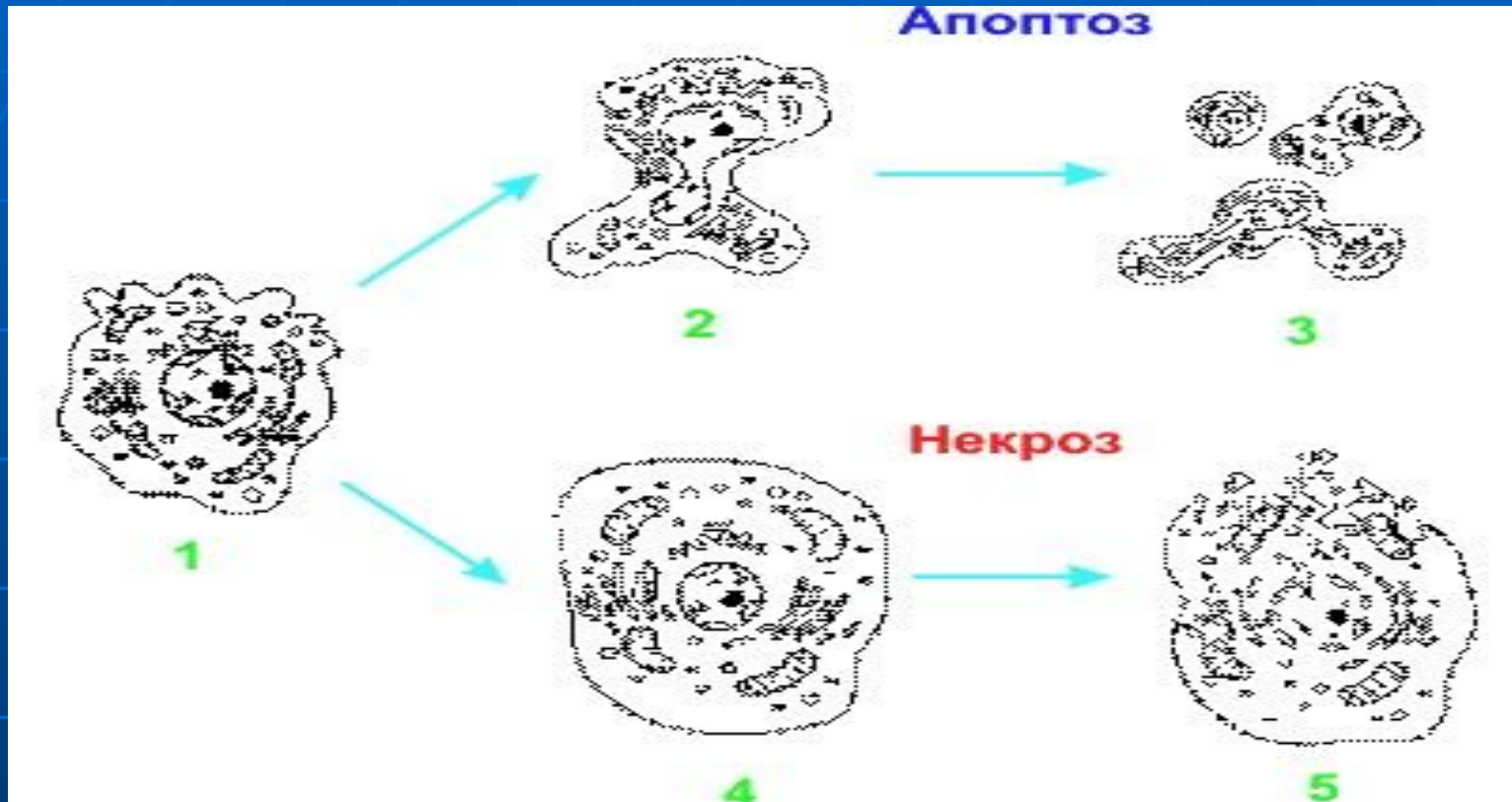
Гипотрофия, атрофия, гипертрофия, дистрофии, дисплазии, метаплазия, а также некроз и апоптоз.

Различают два принципиально разных варианта смерти клеток:

некроз (гибель клетки вследствие её значительного – летального – повреждения)

апоптоз (гибель клетки в результате включения специальной программы смерти).

Гибель клетки



Изменение ультраструктуры клеток при некрозе и апоптозе. 1 – нормальная клетка, 2 – апоптотическое сморщивание клетки с образованием пузырчатых выростов, 3 – фрагментация клетки с образованием апоптотических везикул, 4 – набухание клетки при некрозе, 5 – некротическая дезинтеграция клетки

Апоптоз – программируемая гибель клетки.

Реализация клеткой генетической программы самоуничтожения с минимальным вредом (а иногда и пользой) для окружающих клеток – «запрограммированная смерть».

- Примеры апоптоза:**
- запрограммированная смерть клеток в процессе эмбриогенеза (имплантация, органогенез) и метаморфоза;
 - гибель эндометрия в конце менструального цикла, атрезия фолликулов яичника в менопаузу, регресс молочной железы после родов); патологическая атрофия гормонально-зависимых тканей (атрофия предстательной железы после кастрации);
 - гибель зрелых клеток активно пролиферирующих самообновляющихся популяций (эпителиоциты кишечника, зрелые гранулоциты);
 - гибель клеток иммунной системы – Т и В лимфоцитов при снижении цитокинных воздействий;
 - гибель вирус-инфицированных и опухолевых клеток под влиянием цитокинов, выделяемых клетками иммунной системы;

Механизм апоптоза

Выделяют четыре
стадии:

1. инициация;
2. программирование;
3. реализации программы,
4. удаление погибшей клетки.



Wellcome Images

Рак молочной железы. Жёлтые - клетки, погибшие в результате апоптоза. Более тёмные крупные клетки – это активно растущие переродившиеся клетки.

Отличие некроза от 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, неспособные вызвать некроз.
Гистологические изменения	Повреждение участка ткани. Набухание клетки, её органелл, коагуляция, разрушение органелл	Гибель отдельных клеток. Конденсация хроматина, появление апоптозных тел (клетки, погибшие от апоптоза)
Механизмы разрушения ДНК	Отдельные (случайные) диффузные повреждения, обусловлены снижением АТФ, повреждением ядерной мембраны, свободнорадикальными радикалами и др.	Повреждение ядра изнутри (интраядерные повреждения). Активация генов, кодирующих ферменты-эндонуклеазы, которые фрагментируют ДНК.
Реакция ткани	Воспаление	Нет воспаления. Фагоцитоз апоптозных тел тканевыми

Литература для подготовки лекции

- Зайко Н.Н., Быця Ю.В. Патологическая физиология, М., «МЕДпресс-информ», 2007г.,с.136-145
- Фролов В.А. Патофизиология в рисунках, таблицах и схемах. М.:Медицинское информационное агентство, 2003. – 392 с.
- Шанин В.Ю. Патофизиология. СПб: ЭЛБИ-СПб,2005., с 216-253
- Войнов В.А. Атлас по патофизиологии: Учебное пособие.- М.: Медицинское информационное агентство, 2004.,с.34-42
- Литвицкий П.Ф. Патофизиология, учебник в двух томах. Москва, 2002.
- Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы патохимии. СПб., ЭЛБИ, 2000.
- Овсянников В.Г. Общая патология. Часть 1, Ростов-на-Дону. РИО АОЗТ «Цветная печать», 1997,с.13-35

Литература для студентов

- Новицкий В.В., Гольдберг Е.Д., Патологическая физиология, Томск, 2001,
- Адо А.Д., Патологическая физиология, М., 2000, с.16-61.
- Патологическая физиология: пособие для вузов / А.Д.Адо, М.А. Адо – М.: Дрофа, 2009, - с.30-69
- Воложин А.И., Порядин Г.В. Патологическая физиология, М., 2007, в трёх томах. Том 1. с.56-94
- «Патофизиология» П.Ф.Литвицкий, М.: ГЭОТАР - Медиа, 2008 г., с.43-61