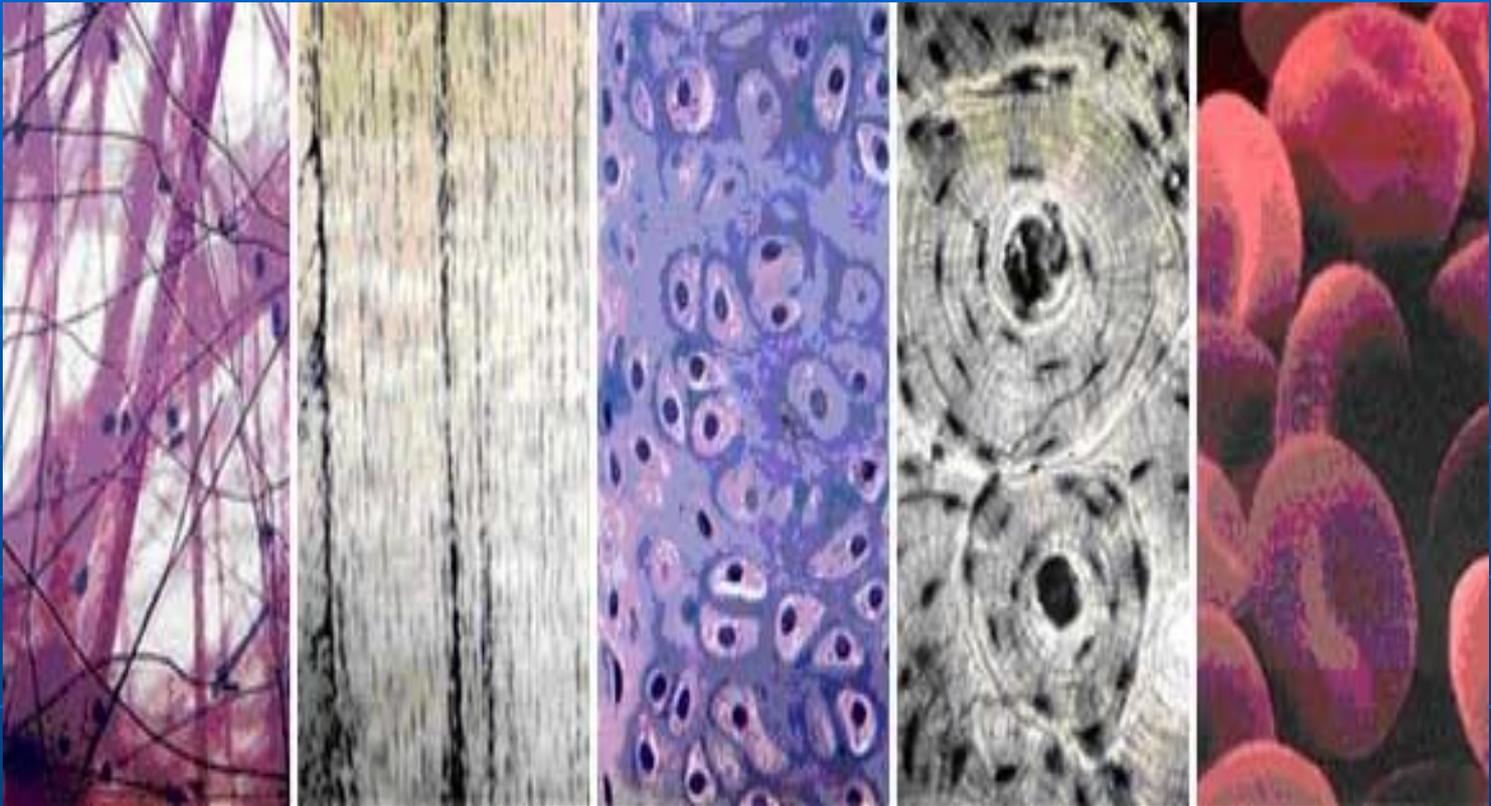


Повреждение клетки

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.



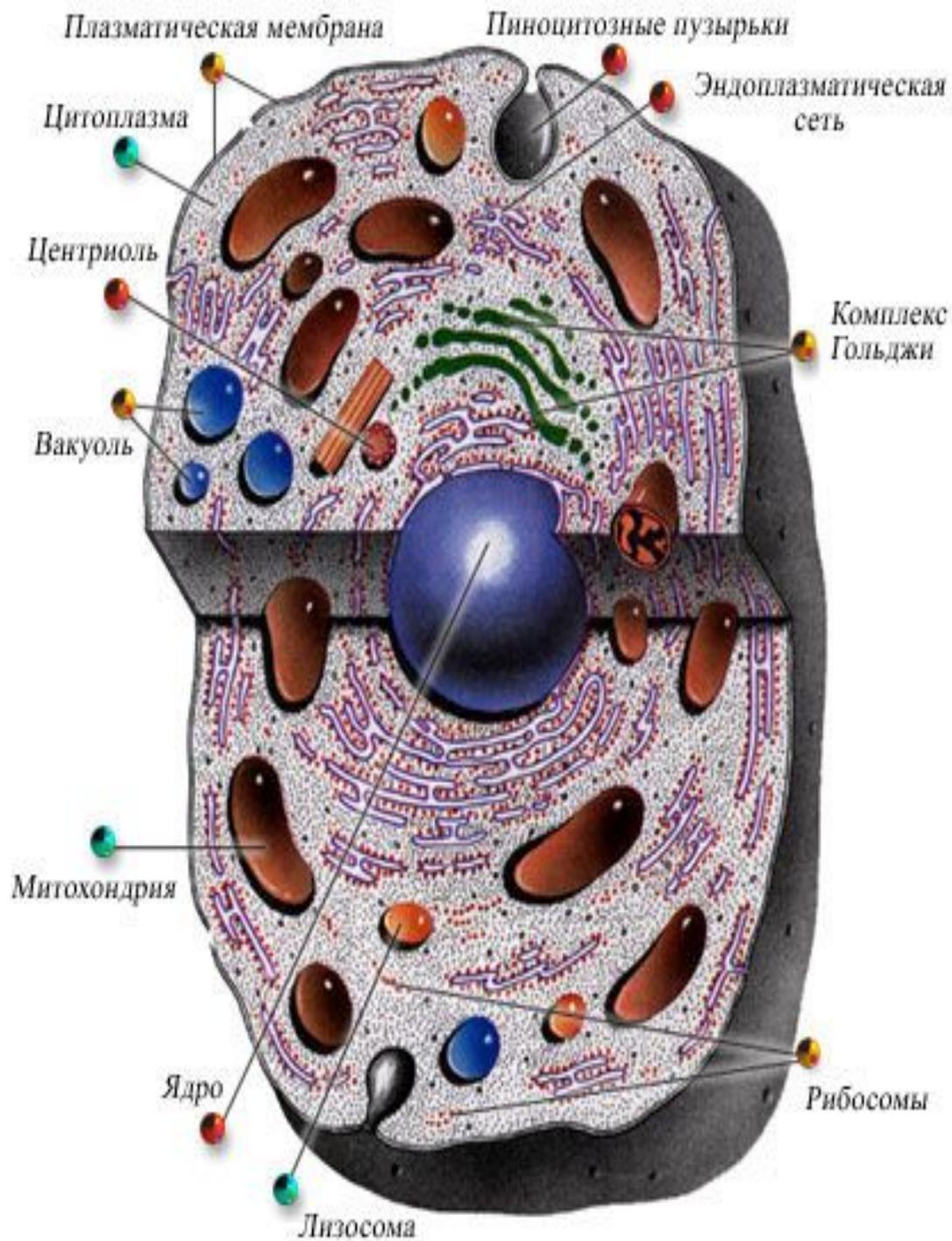
Клетка – это элементарная живая самовоспроизводящаяся система, ограниченная избирательно проницаемой мембраной, содержащая закодированную генетическую информацию своего вида и механизмы, синтезирующие пластические вещества, а т.ж. богатые энергией соединения для обеспечения клеточного метаболизма; клетка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

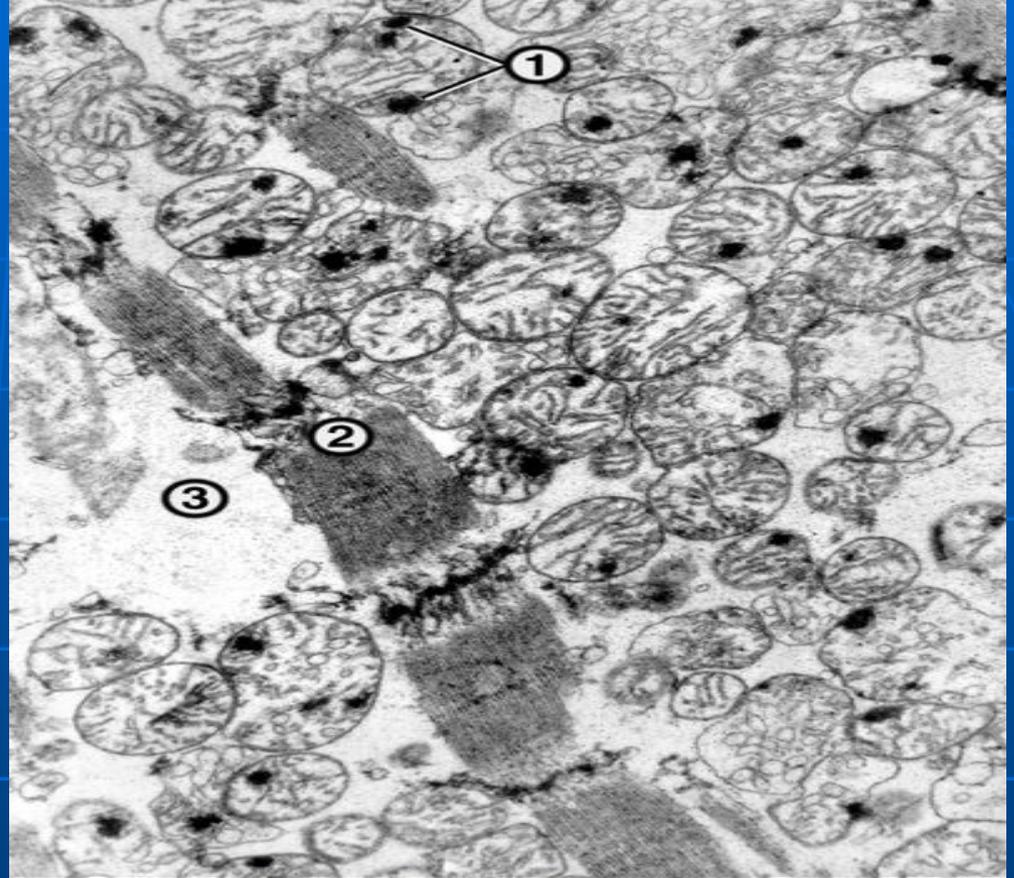
1. Расстройства энергетического обеспечения клетки.
2. Нарушение мембранного аппарата и ферментных структур.
3. Дисбаланс ионов и воды.
4. Генетические нарушения.
5. Расстройства регуляции функций клеток.

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.

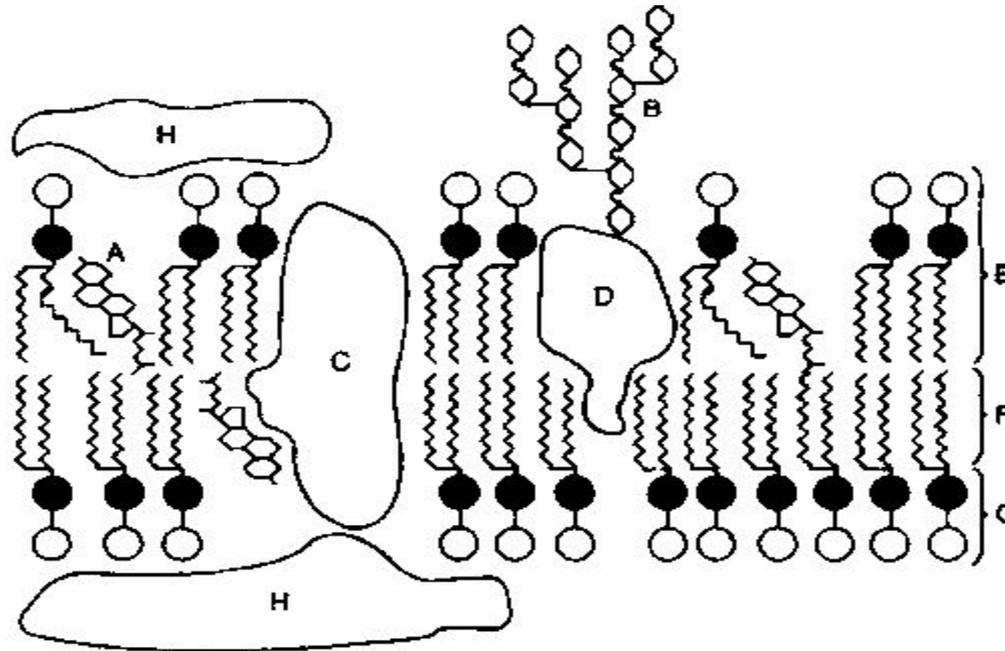
Признаки повреждения митохондрий

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

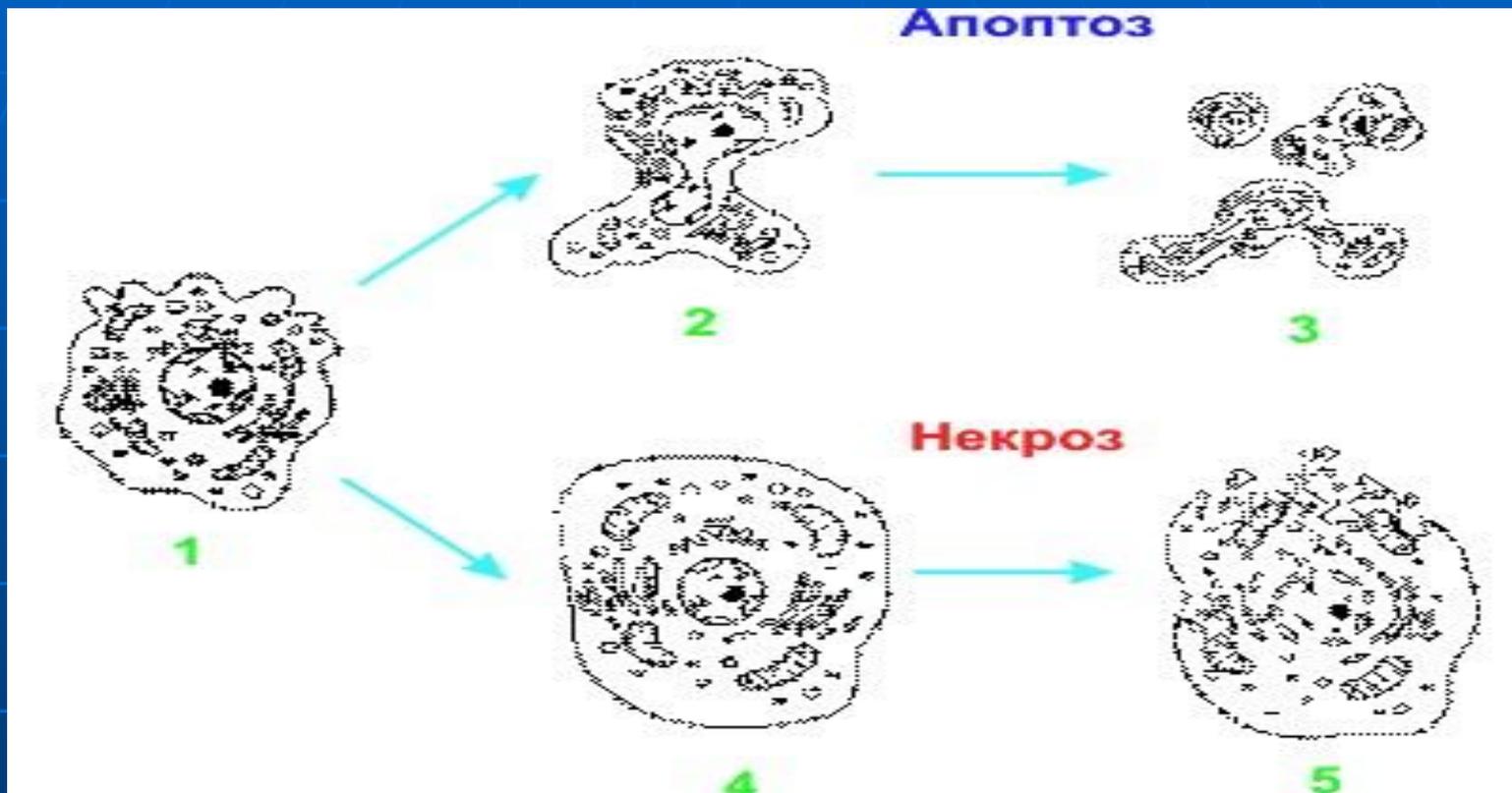
Гипотрофия, атрофия, гипертрофия, дистрофии, дисплазии, метаплазия, а также некроз и апоптоз.

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