

# Дистрофии

## 2. Мезенхимальные дистрофии



# Мезенхимальные (стромально-сосудистые) дистрофии

- ▣ Развиваются в результате нарушений обмена в соединительной ткани и выявляются в строме органов и стенках сосуда
- ▣ Развиваются на территории гистиона (отрезок микроциркуляторного русла, окружающие его элементы соединительной ткани – основное вещество, волокнистые структуры, клетки), нервные волокна

# В зависимости от вида нарушенного обмена выделяют

- Белковые мезенхимальные дистрофии
  - Жировые
  - углеводные
- 

# Мезенхимальные белковые дистрофии - диспротеинозы

- Мукоидное набухание
  - Фибриноидное набухание
  - Гиалиноз
  - Амилоидоз
- 

# Строение соединительной ткани

- Волокна (коллагеновые, эластиновые)
- Клетки, синтезирующие коллаген и гликозаминогликаны, - фибробласты
- Основное вещество – гликозаминогликаы, белки плазмы крови, полисахариды
- Клетки иммунной системы – тучные клетки, фагоциты – ПЯЛ, макрофаги, плазмоциты, лимфоциты

# Основные гликозаминогликаны

гликозаминогликаны	Повторяющиеся дисахариды	распределение
Гиалуроновая кислота	D-глюкуроновая кислота D-глюкозамин	Пупочный канатик, стекловидное тело, хрящ
Хондроитин-4-сульфат	D-глюкуроновая кислота D-галактозамин	Хрящ, кожа, роговица, кости, аорта
дерматансульфат	D- глюкуроновая или идуруновая кислота D-галактозамин	Сухожилия, кожа, аорта (адвентиция)
гепарансульфат	D- глюкуроновая или идуруновая кислота D-галактозамин	Легкие, печень, базальные мембраны, аорта
кератансульфат	D-галактоза D-глюкозамин	Роговица, скелет

# Типы коллагена

Тип коллагена	ткань
I	Большинство соединительных тканей, кости
II	Хрящ, стекловидное тело
III	Растяжимая соединительная ткань (кожа, легкие, сосуды)
IV	Базальные мембраны
V	Ткани, содержание коллаген 1

# Различия между коллагеном и эластином

коллаген	Эластин
Много различных генетических типов	Один генетический тип
Тройная спираль	Нет тройной спирали, неупорядоченная конформация, допускающая растяжение
Есть гидроксизин	Нет гидроксизина
углеводо-содержащий	Нет углеводов
Внутримолекулярные альдольные сшивки	Внутримолекулярные десмозиновые сшивки

# Коллагеновые болезни

- При многих генетических заболеваниях нарушается нормальный синтез коллагена
- Различные генетические дефекты приводят к неполной сборке молекулы коллагена, нестабильности тройной спирали, нарушению поперечных связей коллагена

# Болезнь Менкеса

- Связана с нарушением метаболизма меди
- Снижается уровень активности лизиноксидазы – медьсодержащего фермента, обеспечивающего сшивание молекул коллагена друг с другом

# Болезнь Гудпасчера

- Аутоиммунное заболевание, при котором вырабатываются антитела к базальным мембранам клеток почечных клубочков и легочных альвеол, что приводит к гломерулонефриту и легочным кровотечениям
- $\alpha 3$  (IV) цепь коллагена, входящая в состав базальной мембраны, распознается и связывается с антителами
- Эти антитела предотвращают образование коллагеновых димеров, что вызывает нарушение дальнейшей организации структуры коллагена

# Синдром Альпорта

- ▣ Генетическое заболевание, которое поражает преимущественно мужчин и приводит к почечной недостаточности
- ▣ Причиной этого наследственного заболевания является дефект базальной мембраны почечных клубочков, связанный с мутацией гена, кодирующего  $\alpha$  (IV) коллагеновую цепь

# Синдром Элерса-Данло IV типа

- Связан с дефектом гена COL3A1, что сопровождается нарушением транскрипции или трансляции коллагена III типа
- Характерна аортальная или кишечная грыжа

# Синдром Элерса-Данло VI типа

- В основе лежит дефект фермента лизилгидроксилазы, который сопровождается нарушением гидроксилирования лизина
- Проявления – повышенная эластичность кожи, грыжа глазного яблока

# Синдром Элерса-Данло VII типа

- Характеризуется снижением активности проколлагенпептидазы (дефект гена проколлаген-N-протеиназы)
- Проявления – увеличение подвижности суставов, частые вывихи

# Цинга

- ▣ Недостаток витамина С – кофактора пролингидроксилазы
- ▣ Проявления – изъязвления десен, геморрагии

# Неполный остеогенез

- ▣ Дефект гена COL1A1 и COL1A2, что сопровождается заменой одного нуклеотида в генах коллагена I типа
  - ▣ Проявления – спонтанные переломы, сердечная недостаточность
- 

# Стадии дезорганизации соединительной ткани

- ▣ Мукоидное набухание – поверхностная и обратимая дезорганизация соединительной ткани, увеличение гидрофильности ткани за счет накопления гиалуроновой кислоты, плазматическое пропитывание ткане, набухание и разволокнение коллаген (ревматизма, отложение иммунных комплексов)

# Стадии дезорганизации соединительной ткани

- ▣ Фибриноидное набухание – глубокая и необратимая дезорганизация соединительной ткани, в основе которой лежит деструкция ее основного вещества и волокон, сопровождается резким повышением сосудистой проницаемости, образуется фибриноид (состоит из фибрина, коллагеновых волокон, белков плазмы, клеточных нуклеопротеинов)

# Стадии дезорганизации соединительной ткани

- ▣ Фибриноидный некроз – полная деструкция соединительной ткани, образуется воспалительная инфильтрация

# Причины дезорганизации соединительной ткани

- Инфекционно-аллергические – туберкулез, ревматизм, аутоиммунные заболевания)
- Воспалительные – фибриноидный некроз аппендикса, фибриноидный некроз дна язвы желудка
- Ангионевротические (гипертоническая болезнь)
- Фибриноидный некроз сопровождается ишемией и некрозом тканей с уменьшением функции органа (ХПН, порок сердца)

# Гиалиноз

- ▣ Образование в соединительной ткани и стенке сосудов однородных полупрозрачных плотных масс (гиалин), напоминающих хрящ
- ▣ Гиалин образуется в результате деструкции волокнистых структур, пропитыванием их белками плазмы, адсорбции ИК и компонентов комплемента
- ▣ Образуется в исходе фибриноидного некроза, плазматического пропитывания, воспаления

# Гиалиноз сосудов

- ▣ Локализуется в мелких артериях и артериолах, ему предшествует повреждение эндотелия, гладкомышечных клеток и плазматическое пропитывание
- ▣ Артерии превращаются в утолщенные стекловидные трубочки с резко суженными или закрытым просветом (сосуды головного мозга, сетчатки, почек, сердца – АГ, СД)

# Гиалиноз соединительной ткани

- ▣ Набухание волокон, образование хрящеподобной массы, атрофия паренхиматозных клеток (ревматизм – гиалиноз клапанов – ткань плотная, белесоватая, полупрозрачная; клапан деформирован и утолщен, что приводит к развитию порока сердца)
- ▣ Келоидные рубцы – образование гиалина в рубцовой ткани (послеоперационные рубцы, ожоги, флегмоны)

# Амилоидоз

- Стромально-сосудистый диспротеиноз, сопровождается появлением аномального фибриллярного белка – амилоида
- 1844 – Рокитанский описал «сальную болезнь» – органы увеличены, уплотнены, имеют «восковой» или «сальный» вид
- Вирхов определил это вещество в тканях воздействием йода (окрашивается в синий цвет); амилоид – «крахмалосодержащий»
- 1865 – Руднев и Кюне определили белковую природу амилоида

# Химический состав амилоида

- Представляет собой гликопротеид, основным компонентом которого являются фибриллярные белки (F-компонент), которые связываются с белками плазмы (P-компонент)
- фибриллярные белки продуцируются клетками-амилоидобластами
- Амилоид обладает антигенными свойствами, связывается с белками соединительной ткани и ИК
- Связи прочные, амилоид не расщепляется тканевыми ферментами
- Обнаруживается методом флюоресценции (дает свечение в пределах 540-560 нм)

# 4 типа F

- AA –белок – образуется из сывороточного аналога SAA
  - AF-белок – образуется из преальбумина
  - AL-белок – представляет собой легкие цепи иммуноглобулинов
  - ASC1 - связан с преальбумином
- 

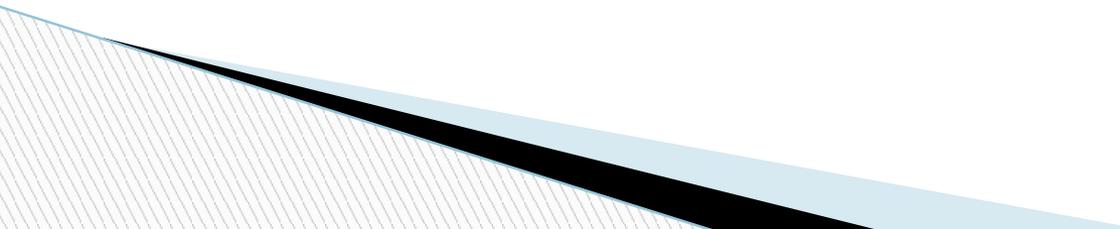
# Классификация амилоидоза

- 1. по причине – первичный и вторичный
  - 2. по специфике белка фибрилл амилоида
  - 3. по распространенности – генерализованный и местный
  - 4. по клиническим проявлениям
- 

# Первичный амилоидоз

- Идиопатический (нет причинного заболевания)
- Наследственный (генетический, семейный)
- Периодическая болезнь (семейная средиземноморская лихорадка)
- Семейный нефропатический амилоидоз (форма Маккла и Уэлса) – лихорадка, крапивница, глухота

# Первичный амилоидоз

- Нейропатия 1 типа – поражение нервов ног (португальский тип)
  - Нейропатия 2 типа – поражение нервов рук (американский тип)
  - Нейропатия 3 типа – сочетание нефропатии и поражения нервов рук (американцы)
  - Нейропатия 4 типа – нефропатия, дистрофия роговицы (финны)
  - Кардиопатический тип - датчане
- 

# По причине

- ▣ Вторичный амилоидоз- возникает как осложнение основного заболевания (туберкулез, гнойные процессы, лейкозы, ревматоидный артрит)
- ▣ Старческий (возрастные метаболические изменения –амилоидоз, диабет, атеросклероз) – поражается сердце, головной мозг, аорта, ПЖ

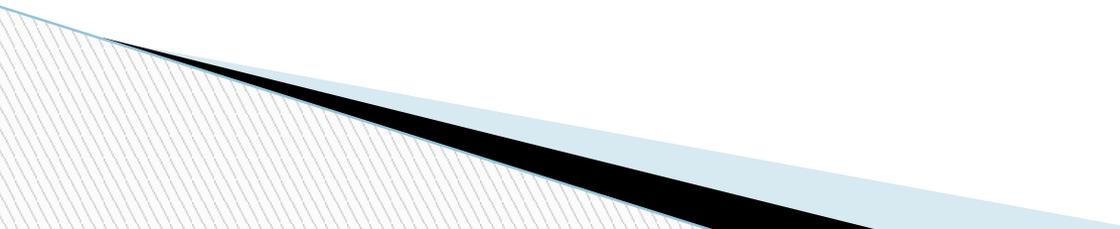
# По специфике белка фибрилл амилоида

- AI-амилоидоз- в основном первичный, всегда генерализованный (поражаются сердце, легкие, сосуды), возникает на фоне парапротеинемических лейкозов
- AA-амилоид – вторичный, поражаются почки (периодический и нефропатический семейный)
- AF-амилоидоз – семейные нейропатии
- ASC1- амилоидоз - старческий

# По клиническим проявлениям

- Кардиопатический (амилоидная кардиомегалия) – сердце увеличено, плотное, амилоид откладывается по ходу вен
- Нефропатический – «сальные» почки
- Нейропатический – сенильные бляшки коры (болезнь Альцгеймера)
- Гепатопатический
- Эндокринопатический (надпочечники, щитовидная железа, APUD-амилоидоз)

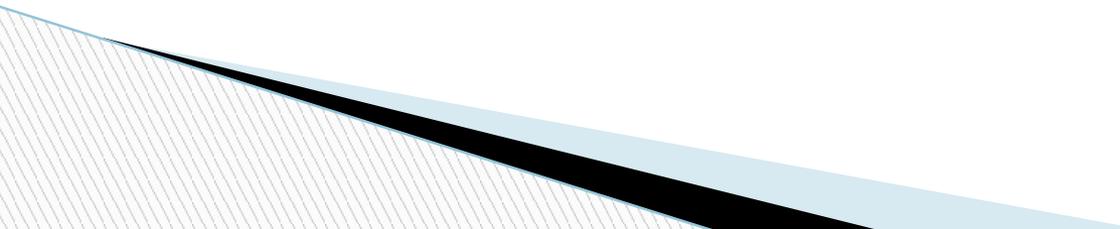
# Патогенез амилоидоза

- Начальный этап – превращение клеток в амилоидобласты (макрофаги, плазматические клетки, кардиомиоциты, гладкомышечные клетки, эндокринные клетки)
  - В основе трансформации лежат мутации нормальных клеток (при опухолях, длительной антигенной стимуляции – воспаление, наследственной предрасположенности)
- 

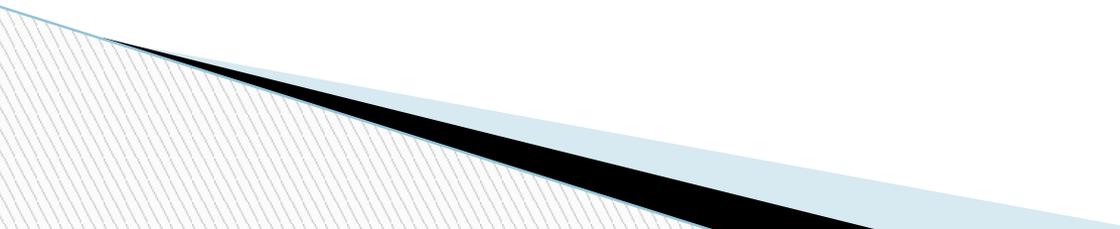
# Патогенез амилоидоза

- Белок амилоид – слабый антиген, он не распознается иммунной системой и не элиминируется, формируется иммунологическая толерантность к амилоиду

# Патогенез АА-амилоида

- ▣ Действие ИЛ-1
  - ▣ Синтез SAA – предшественника амилоида в клетках печени, его поступление в кровь
  - ▣ Поглощение SAA макрофагами, которые его уничтожают (в норме)
  - ▣ При избыточной продукции SAA макрофаги не успевают его утилизировать, и он начинает собираться в фибриллы амилоида
- 

# Патогенез AL-амилоида

- Изменение клеток иммунной системы (при лейкозах, особенно парапротеинемических)
  - Синтез аномальных легких цепей иммуноглобулинов
  - Нарушение их деградации
  - Поглощение их макрофагами и сборка их из легких цепей амилоида
- 

# Стромально-сосудистые жировые дистрофии

- ▣ Ожирение (повторить)
- ▣ Атеросклероз (повторить)

# Молекулярные механизмы ожирения

- Ожирение- избыточное накопление жировой ткани, характеризующееся увеличением числа или размеров адипоцитов.
- В норме адипоциты депонируют жирные кислоты и поддерживают пищевой и энергетический баланс, образуя лептин, продукт гена ожирения.

# Молекулярные механизмы ожирения

- Одной из первых в процессе дифференцировки адипоцитов экспрессируется  $\gamma$ -изоформа ядерного рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором - PPAR  $\gamma$ .
- PPAR  $\gamma$  входит в семейство рецепторов тиреоидных и ретиноидных гормонов
- PPAR  $\gamma$  содержит центральный ДНК-связывающий домен, который соединяется с элементами гормонального ответа, расположенными в промоторной зоне гена PPAR

# Молекулярные механизмы ожирения

- Выяснена нуклеотидная последовательность элементов PPAR ответа (PPRE)
- Для связывания PPRE рецептор PPAR  $\gamma$  должен образовать гетеродимер с рецептором ретиноевой кислоты
- При избыточной выработке PPAR  $\gamma$  в фибробластах запускается каскад реакций, приводящий к дифференцировке фибробластов в адипоциты.
- Это означает, что PPAR  $\gamma$  играет основную роль в регуляции энергетического и жирового обмена

# Молекулярные механизмы ожирения

- Было обнаружено, что эндогенным лигандом PPAR  $\gamma$  служит метаболит арахидоновой кислоты простаноидного пути, простагландин J2 (PGJ2)
- Этот простагландин активирует PPAR  $\gamma$ -зависимый адипогенез и представляет собой первичный адипогенный сигнал
- Поиск естественного лиганда для PPAR-рецептора показал, что производные PGJ2 – это уникальные простагландины, взаимодействующие непосредственно с ядерным рецептором без помощи вторичных мессенджеров

# Стромально-сосудистые углеводные дистрофии

- ▣ Нарушение обмена гликопротеидов (ослизнение тканей) – коллагеновые волокна замещаются слизеподобной массой (микседема при гипотиреозе)
- ▣ Нарушение обмена гликозаминогликанов (мукополисахаридов) – наследственный мукополисахаридоз (гаргоилизм, болезнь Гурлера) – непропорциональный рост, деформация черепа, пороки сердца, грыжи, помутнение роговицы, гепато- и спленомегалия)

# Домашнее задание

- ▣ Реферат «Наследственный мукополисахаридоз»