

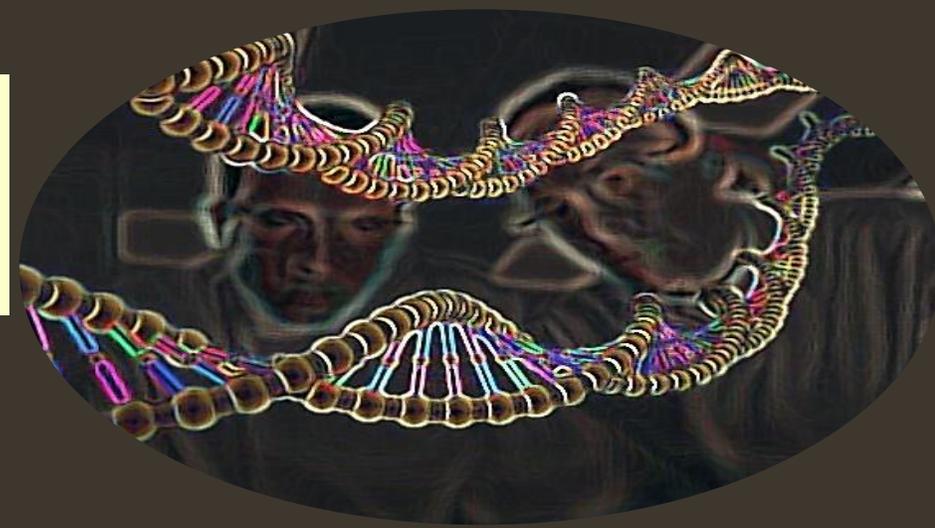
A detailed 3D illustration of a cell, likely a neuron or a similar specialized cell, rendered in shades of blue and green. The cell has a large, textured nucleus-like structure on the left, surrounded by numerous small, spherical vesicles. From the right side, several long, thin, branching processes extend outwards, resembling dendrites or axons. The background is a dark blue, suggesting a microscopic environment.

Повреждение клетки

Белова Людмила Александровна
к.м.н. доцент кафедры нормальной и
патологической физиологии

«**Вся патология есть патология клетки**»

Р.Вирхов



Патология клетки

*комплекс структурных, метаболических,
физико-химических и функциональных свойств
клетки, которые ведут к нарушению ее
жизнедеятельности*

Этиологические факторы клеточных повреждений

Внешние:

Физические факторы;

Химические факторы;

Биологические факторы;

Чрезмерно высокая или слишком низкая функциональная нагрузка.

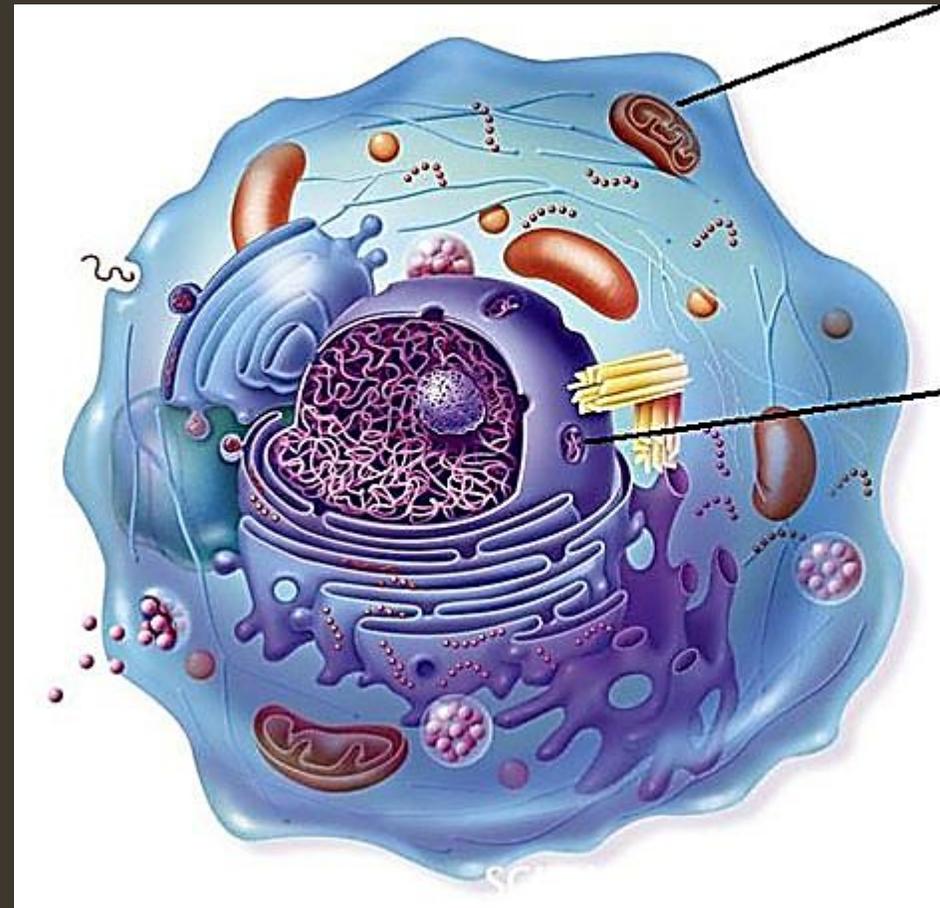
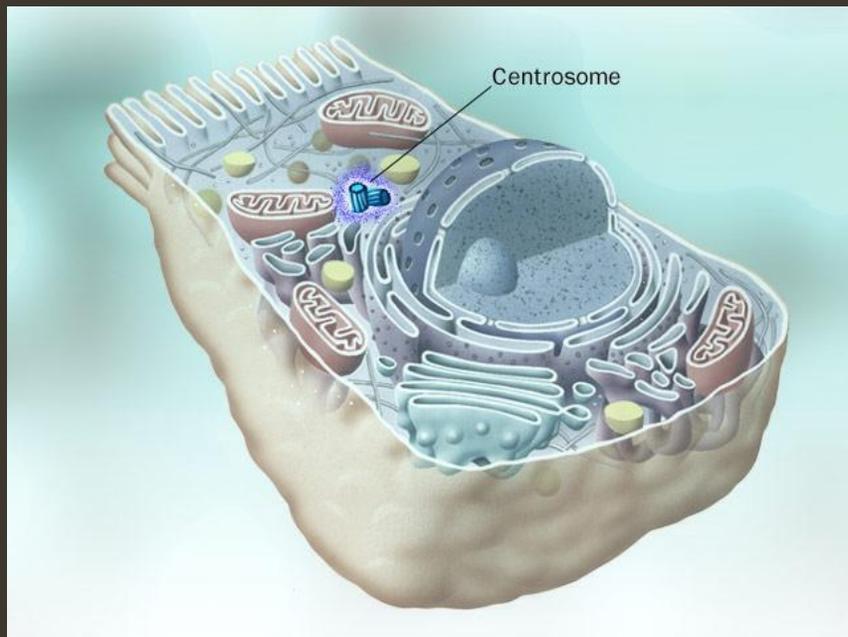
Внутренние:

Мутации на уровне генов и хромосом;

Старение клетки.

Повреждение

- ✓ клетки
- ✓ субклеточных фракций
- ✓ межклеточного взаимодействия



Порочный круг общетиповой реакции клетки на повреждающие воздействия



Взаимосвязи типовых механизмов реагирования клеток

1. Каждый из них может иметь патогенетическое и саногенетическое значение;
2. Все они формируют порочный круг в клеточной патологии;
3. **Вхождение в порочный круг  есть общая неспецифическая реакция клетки на патогенные воздействия (1-4 механизмы всегда патогенетически значимы !!!);**
4. Попадание в порочный круг возможно через любой из «входов»;
5. Патогенетическая терапия на клеточном уровне заключается в прерывании общетипового порочного круга.

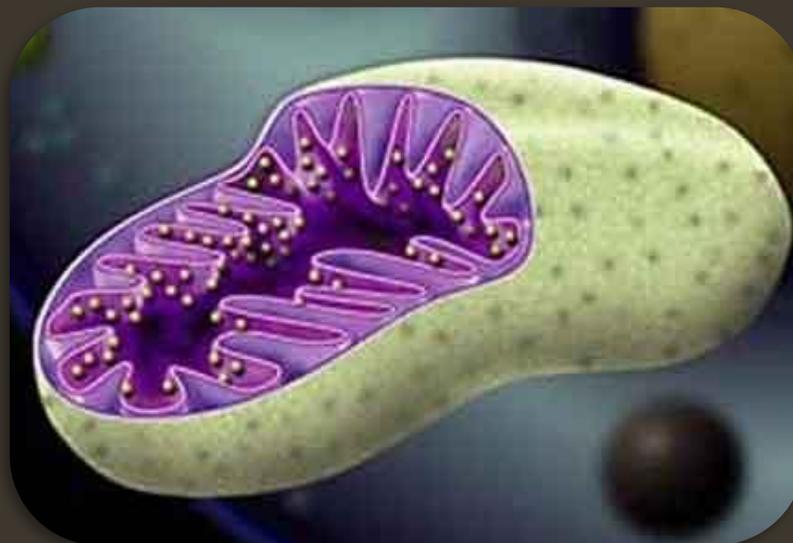
Повреждение ядра



Повреждение митохондрий



рассеивание энергии в виде тепла



синтез белков-индукторов апоптоза



набухание и разобщение окислительного фосфорилирования и дыхания



дефицит АТФ

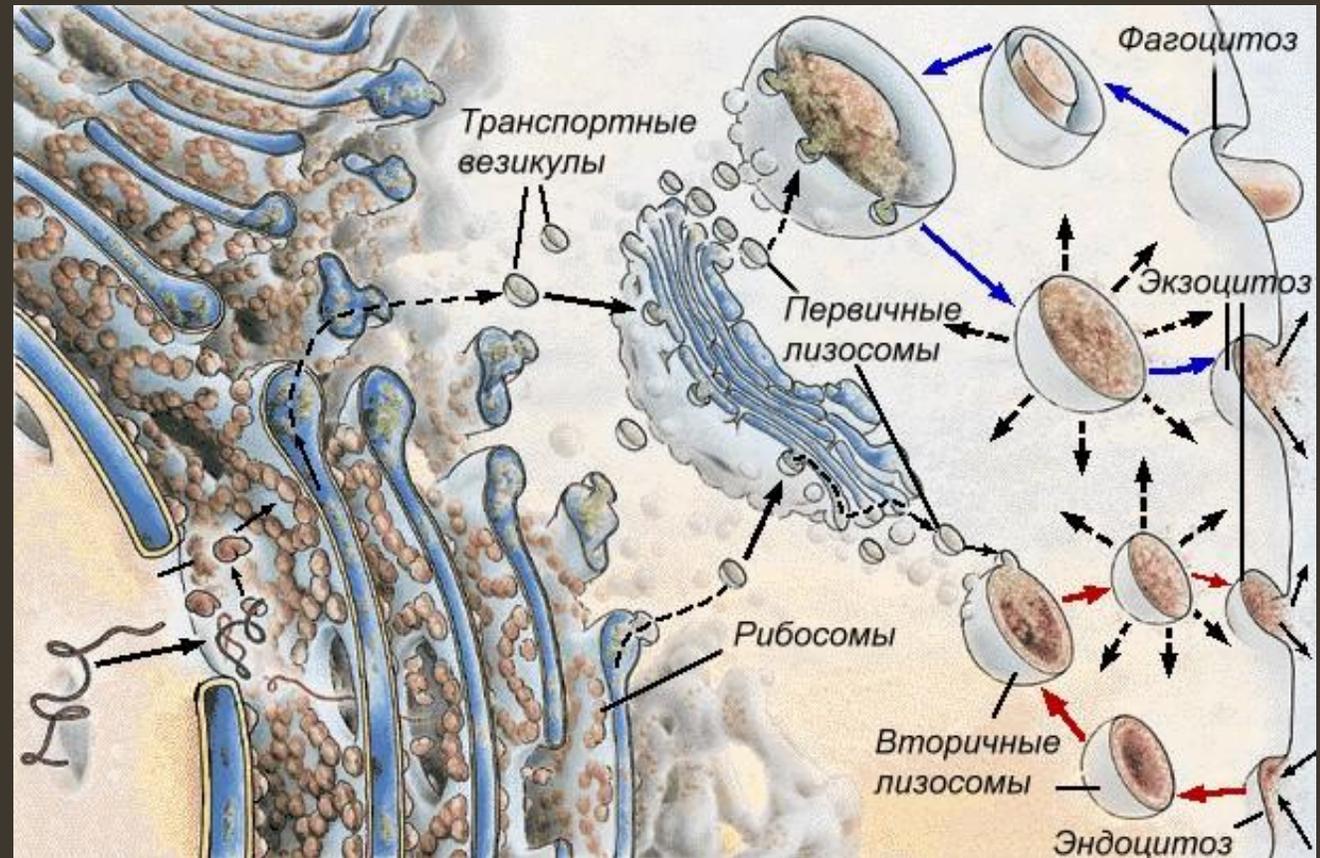
активация анаэробных процессов



внутриклеточный ацидоз

Повреждение лизосом

- ✓ Выход лизосомальных ферментов и аутолиз клетки
- ✓ Активация процессов лимитированного протеолиза
- ✓ Активация липаз и отщепление арахидоновой кислоты от фосфолипидов



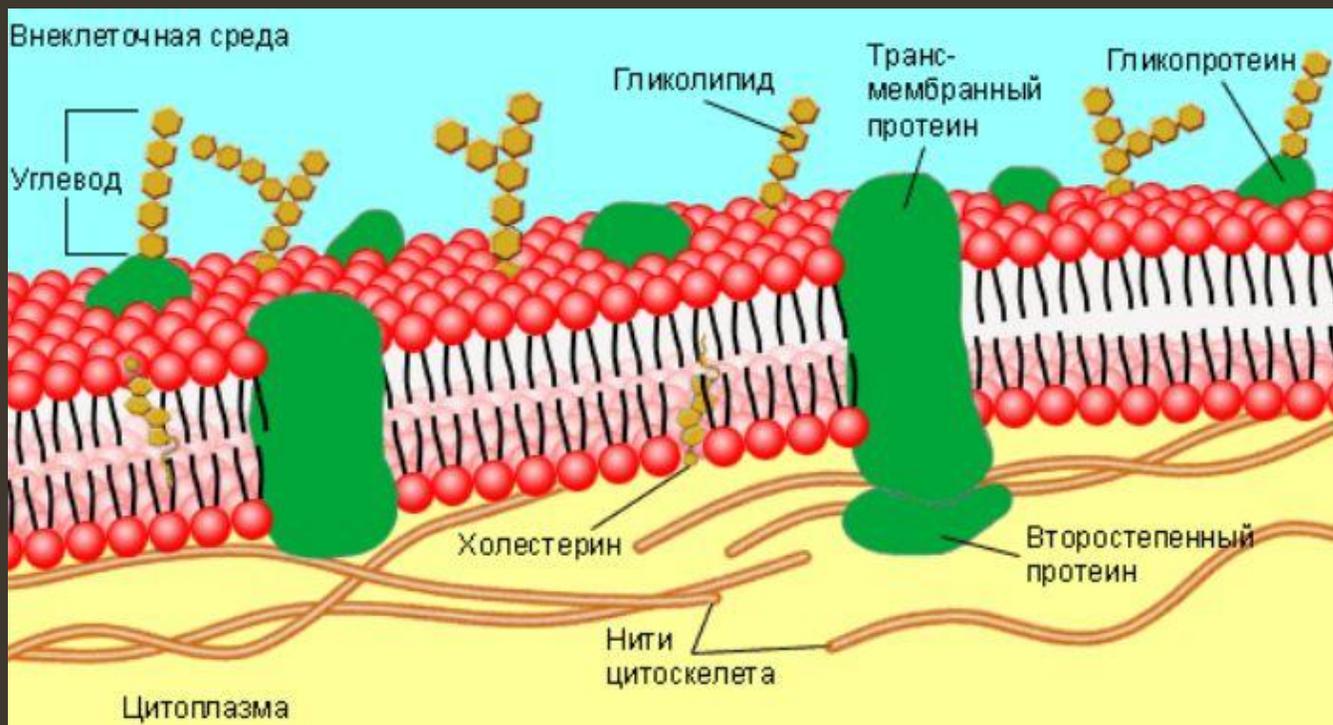
Болезни накопления

Заболевания связаны с **генетически обусловленными дефектами лизосом**, ↓ или потерей активности того или иного лизосомного фермента и, как следствие, с **накоплением** сначала в лизосомах, а затем и в клетке в целом **балластных, не утилизируемых веществ**. Заболевания неизлечимы, поражают в основном нервную и мышечную ткани, приводя к развитию тяжелейших дефектов этих двух систем.

Различают три группы болезней накопления:

1. **Мукополисахаридоз** 📖 сначала в лизосомах, а затем и в клетках происходит накопление мукополисахаридов;
2. **Сфинголипидоз** 📖 в нервной ткани накапливаются сфинголипиды;
3. **Муколипидоз**, связанный с отложением кислых липидов.

Повреждение цитоплазматической мембраны



Недостаточность K^+/Na^+ насоса

Сглаживание ионных градиентов

Входной ток Na^+ и H_2O – набухание клеток

Входной ток Ca^{2+} -

Активация фосфолипаз

Арахидоновый каскад

Изменение антигенных свойств клетки

Нарушение рецепторных функций

Повреждение межклеточных коммуникаций

Каскад арахидоновой кислоты



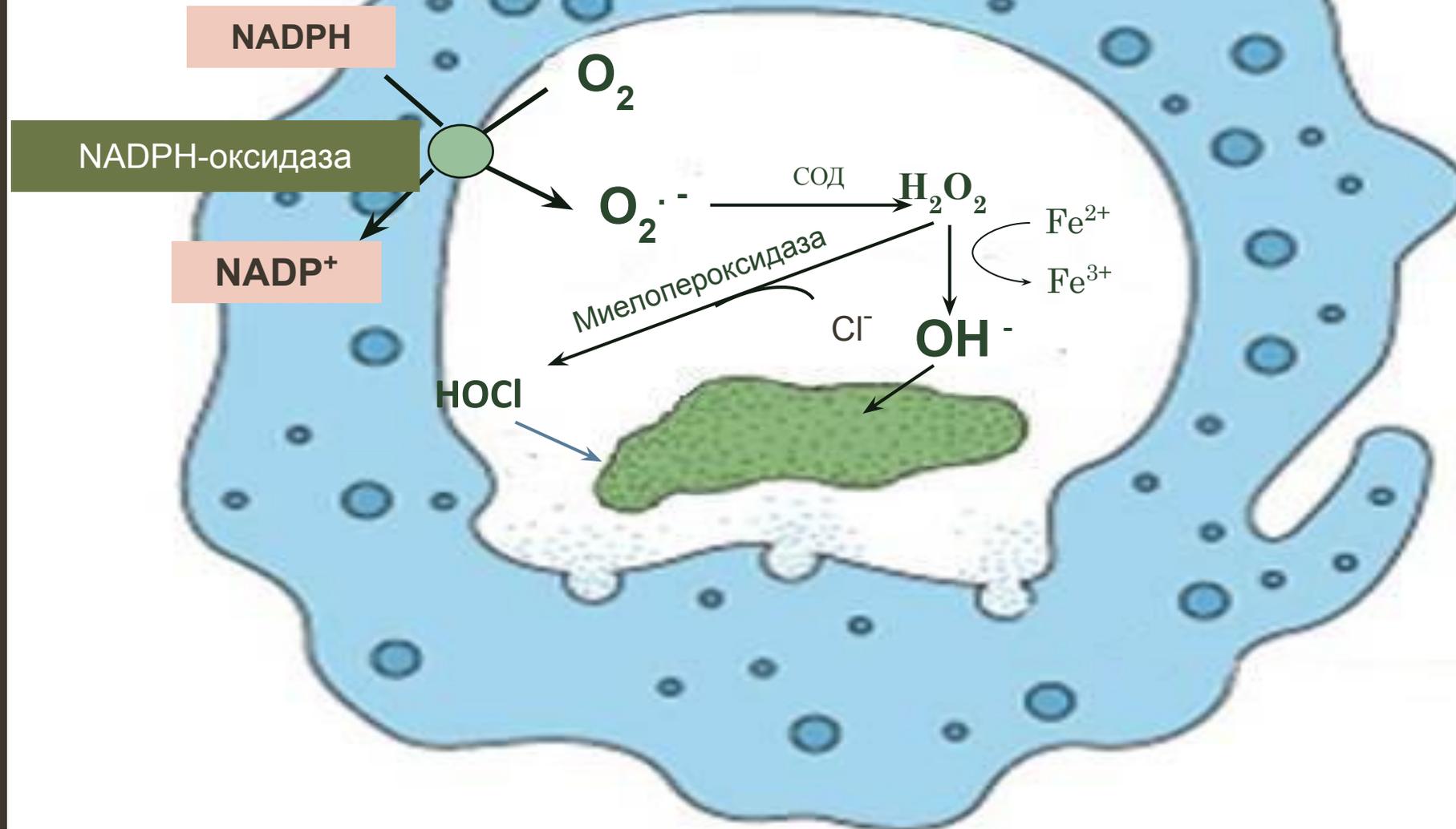
Сущность мембранных механизмов повреждения клетки

Пути повреждения клеточных мембран за счет:

- **активации перекисного окисления липидов (ПОЛ);**
 - действия эндогенных липаз, потенцируемое избытком **внутриклеточного кальция;**
- осмотического (механического) растяжения мембран;
- воздействия на мембранные клеточные рецепторы;
 - адсорбции на липидном слое мембран чужеродных белков или **полиэлектролитов, приводящих к формированию новых каналов в мембране (антибиотик полимиксин Б);**
 - воздействия на липидный бислой мембран **липотропных веществ и высокой температуры («плавление» мембраны);**
- действия протеолитических ферментов.

Наиболее распространенный механизм → **перекисное окисление липидов** → **разветвленная цепная реакция, идущая с участием активных форм кислорода (свободных радикалов).**

Респираторный взрыв





Экзогенные

диоксиды серы, азота; NO и органические окислители из табачного дыма, ионы железа

Эндогенные

активные формы кислорода и азота



Супероксид-анион



Перекись водорода



Гидроксильный радикал

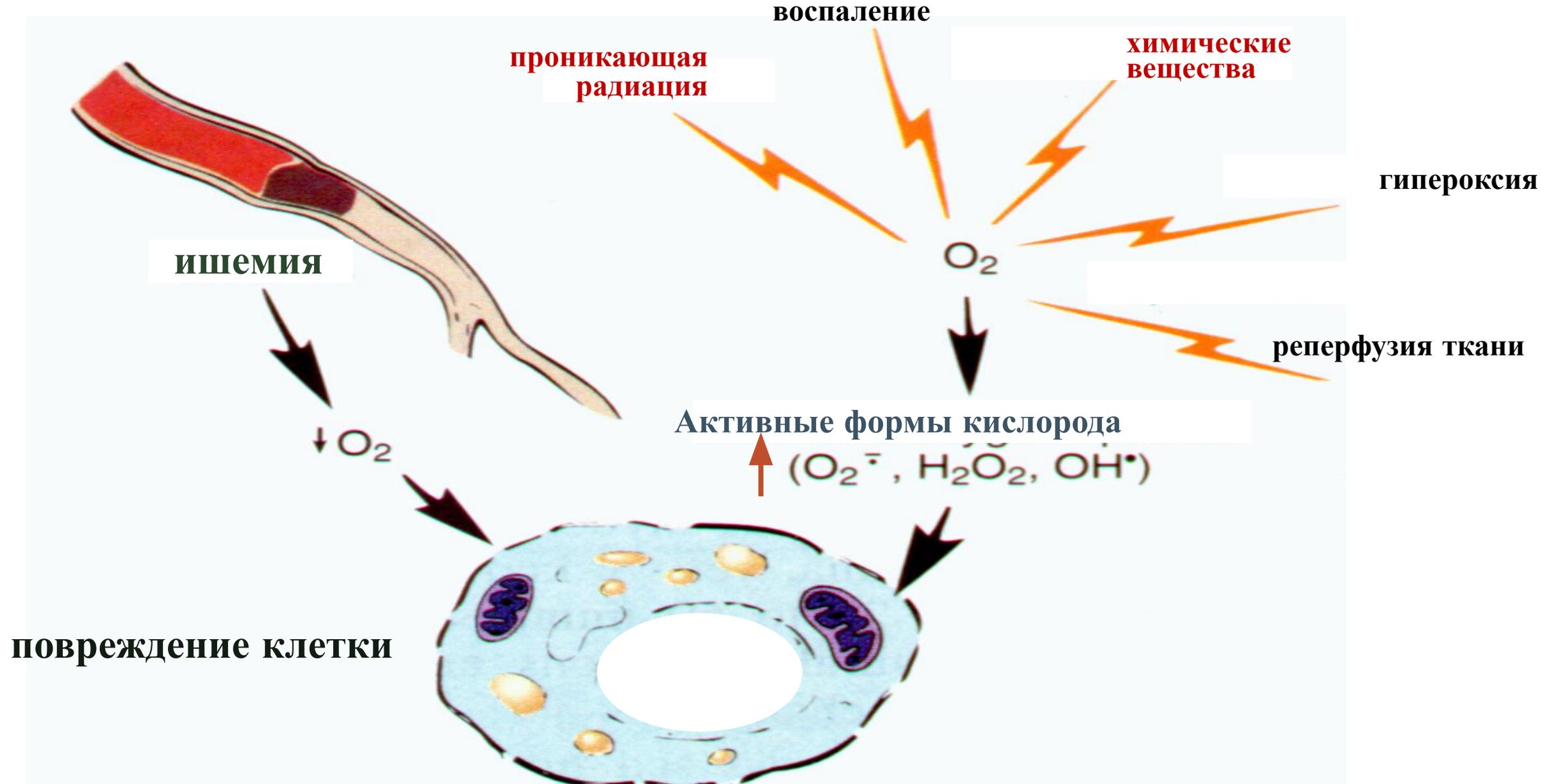


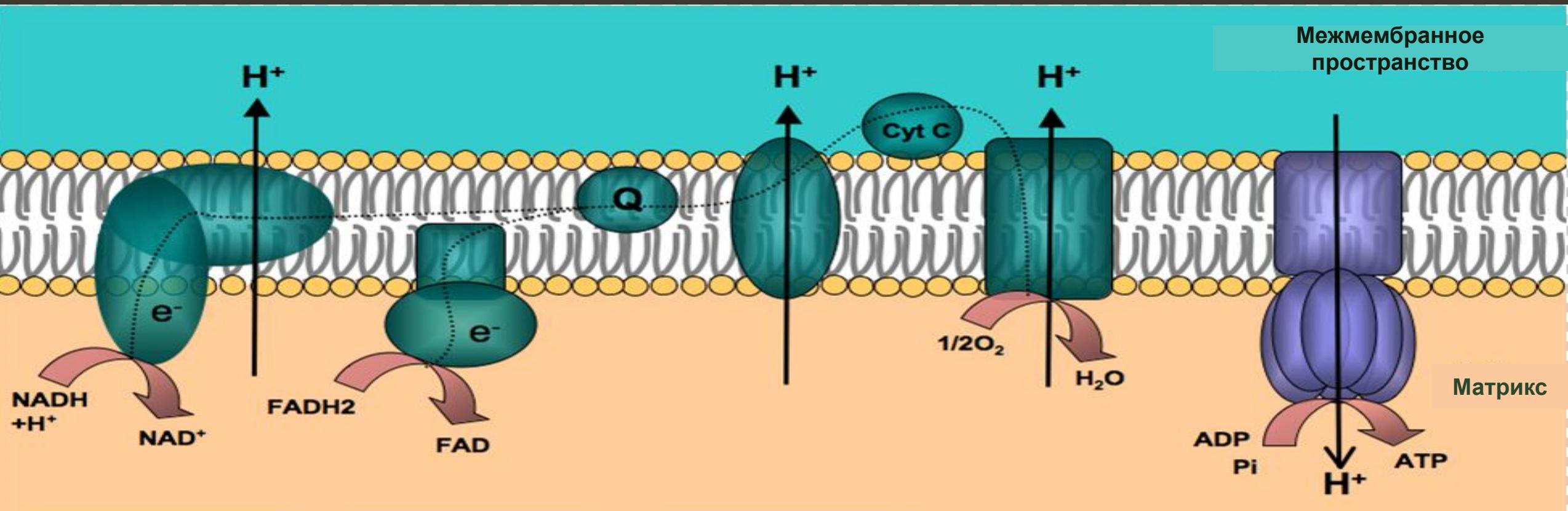
Нитроксид



Пероксинитрит

Основные факторы и механизмы кислородзависимого повреждения клетки





Межмембранное пространство

Матрикс

Комплекс I
НАДН-дегидрогеназа

Комплекс II
Сукцинат-дегидрогеназа

Комплекс III
Убиквинол цитохром С оксидоредуктаза

Комплекс IV
Цитохром С оксидаза

Комплекс V
АТФ-синтетаза

Антиоксиданты (ферментативные)



Супероксиддисмутаза (СОД)

Каталаза

Глутатионзависимые
ферменты

Антиоксиданты (неферментативные)

Аминокислоты

Полиамины

Мочевина

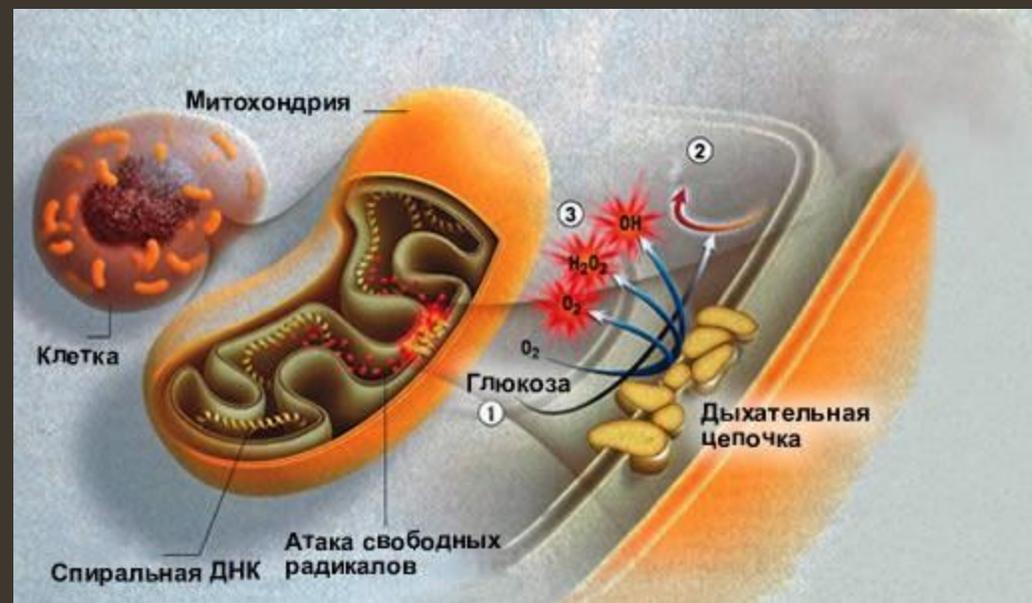
Глутатион

Аскорбиновая кислота

Билирубин

α -токоферол

Витамины А, К



Оксиданты

Перекисное окисление
липидов

Окисление белков

Модификация и разрыв
ДНК

Дестабилизация мембран

лизосомальных

цитоплазматических

повышение активности
протеаз, фосфолипаз,
усиление синтеза
лейкотриенов,
простагландинов,
тромбоксана

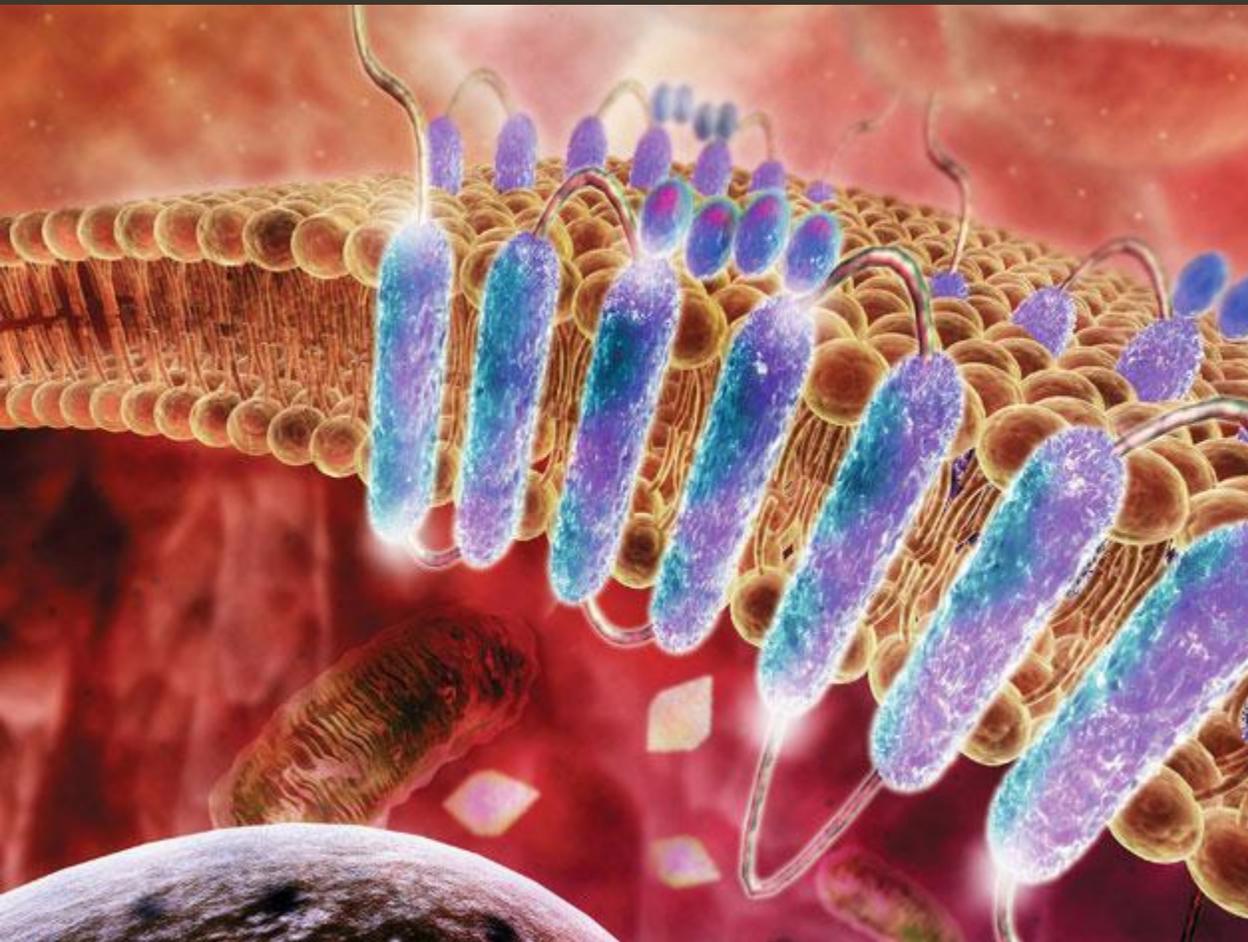
нарушения
трансмембранного
транспорта, электролитного
баланса, возбудимости

Повреждение
ферментов, изменение
их активности

Генные и хромосомные
мутации, канцерогенез,
ускорение процессов
старения

Нарушение гомеостаза

Клеточные рецепторы

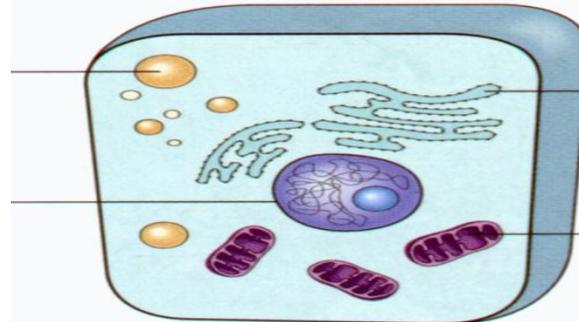


!!! Воздействие на рецепторы лежит в основе многих патогенных воздействий на клетку!

НОРМА

лизосома

ядро



ЭПС

митохондрии

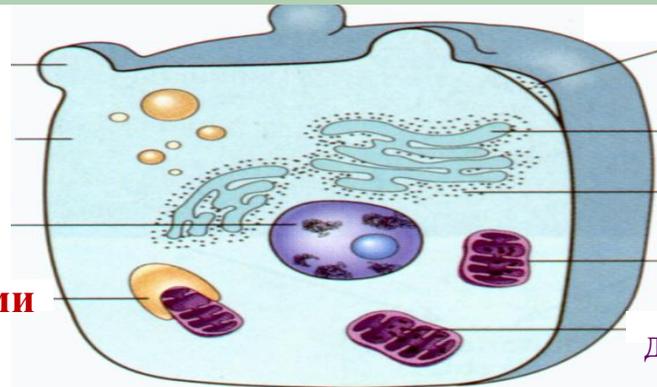
ОБРАТИМОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ

выпячивание плазмолеммы

набухание клетки

фрагментация хроматина

лизис органелл (митохондрии) лизосомами



повреждение мембран

набухание ЭПС

отрыв и дисперсия рибосом от ЭПС

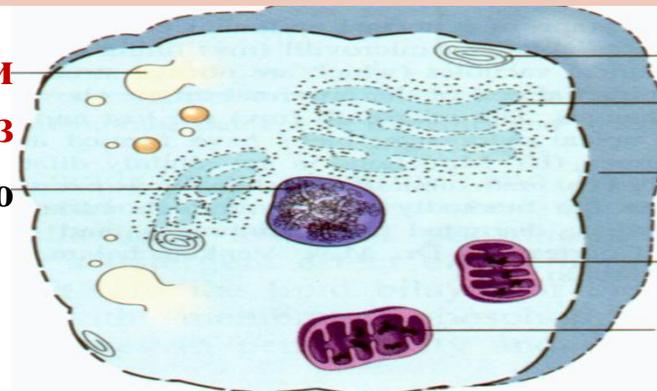
набухание митохондрий

депозиты кальция

НЕОБРАТИМОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ

разрыв мембраны лизосомы и аутолиз

пикноз ядра, лизис, разрушение его



дистрофия (миелин)

лизис ЭПС

дефекты мембраны

увеличение депозитов

набухание митохондрий

Компенсаторные и защитные механизмы при повреждении клетки

- активация гликолиза и тканевого дыхания;
- ↑ работы мембранных АТФ-аз (Ca^{2+} ; Na^+ ; K^+ ; Mg^{2+} и др.);
- активация репаративных ферментов;
- образование белков теплового шока (БТШ);
- ↑ синтетических процессов в клетке;
- ↓ функциональной активности клетки;
- гипертрофия клетки или ее отдельных органоидов.

Роль БТШ заключается в энергозависимой защите и регуляции формирования пространственной структуры разнообразных клеточных белков, в том числе ферментов.

Периоды гибели клеток при необратимом повреждении

Преддепрессивная гиперактивность ✎ всплеск всех защитно-приспособительных механизмов, не приводящий к сохранению клетки.

Агония - прогрессирующее нарушение всех энергозависимых процессов, приводящие к *гиперосмии, отеку, внутриклеточному ацидозу.*

Смерть клетки. Морфологическим выражением является ее некроз.

Некролиз — растворение погибшей клетки, может быть трех видов: аутолитическим, гетеролитическим и смешанным.

- **Аутолиз** → разрушение структур погибшей клетки собственными ферментами (лизосомальными).
- **Гетеролитический механизм** основан на действии чужеродных для погибшей клетки ферментов (фагоцитов и микроорганизмов). Как правило оба вида протекают сочетанно.

Элиминация. После некролиза запускаются механизмы образования хемотаксических веществ (БАВ); активируется система комплемента ✎ уничтожается погибшая и разрушенная клетка.

Проявления некроза

Проявления некроза → сморщивание органелл и дезинтеграция цитоплазмы. Хроматин в некротизирующихся клетках конденсируется у ядерной мембраны, его компактные массы менее однородны. Происходит разрушение клеточных и внутриклеточных мембран, в т.ч. и мембран лизосом → высвобождение лизосомальных энзимов, протеолиз и распад клетки. На поздней стадии некроза → **кариолизис**.

Некроз обычно сопровождается экссудативным воспалением.

Если в процесс вовлечено большое количество клеток → образование рубца.

ВИДЫ ГИБЕЛИ КЛЕТОК И МЕХАНИЗМЫ ИХ РАЗРУШЕНИЯ

ДЕЙСТВИЕ ПАТОГЕННЫХ ФАКТОРОВ

```
graph TD; A[ДЕЙСТВИЕ ПАТОГЕННЫХ ФАКТОРОВ] --> B[НЕКРОЗ КЛЕТКИ]; A --> C[АПОПТОЗ КЛЕТКИ]; B --> D[ЛИЗИС НЕКРОТИЗИРОВАННОЙ КЛЕТКИ (НЕКРОЛИЗ)]; C --> E[ФАГОЦИТОЗ АПОПТОЗНОЙ КЛЕТКИ];
```

НЕКРОЗ
КЛЕТКИ

АПОПТОЗ
КЛЕТКИ

ЛИЗИС
НЕКРОТИЗИРОВАННОЙ
КЛЕТКИ (НЕКРОЛИЗ)

ФАГОЦИТОЗ
АПОПТОЗНОЙ
КЛЕТКИ

Апоптоз в нормальных условиях является физиологическим процессом, а **некроз** это патологический процесс, возникающий в результате воздействия патогенного агента.

Стадии апоптоза

Инициации



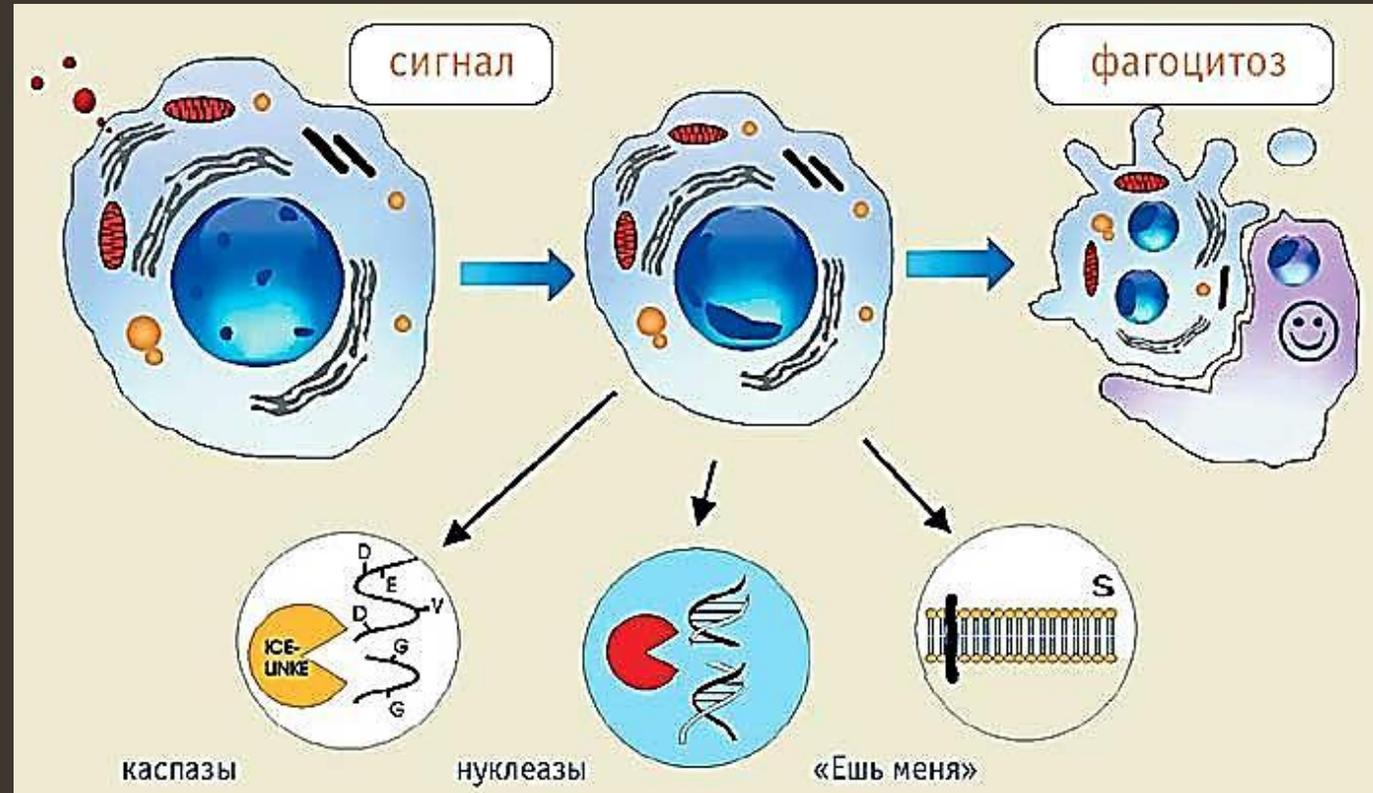
Программирования

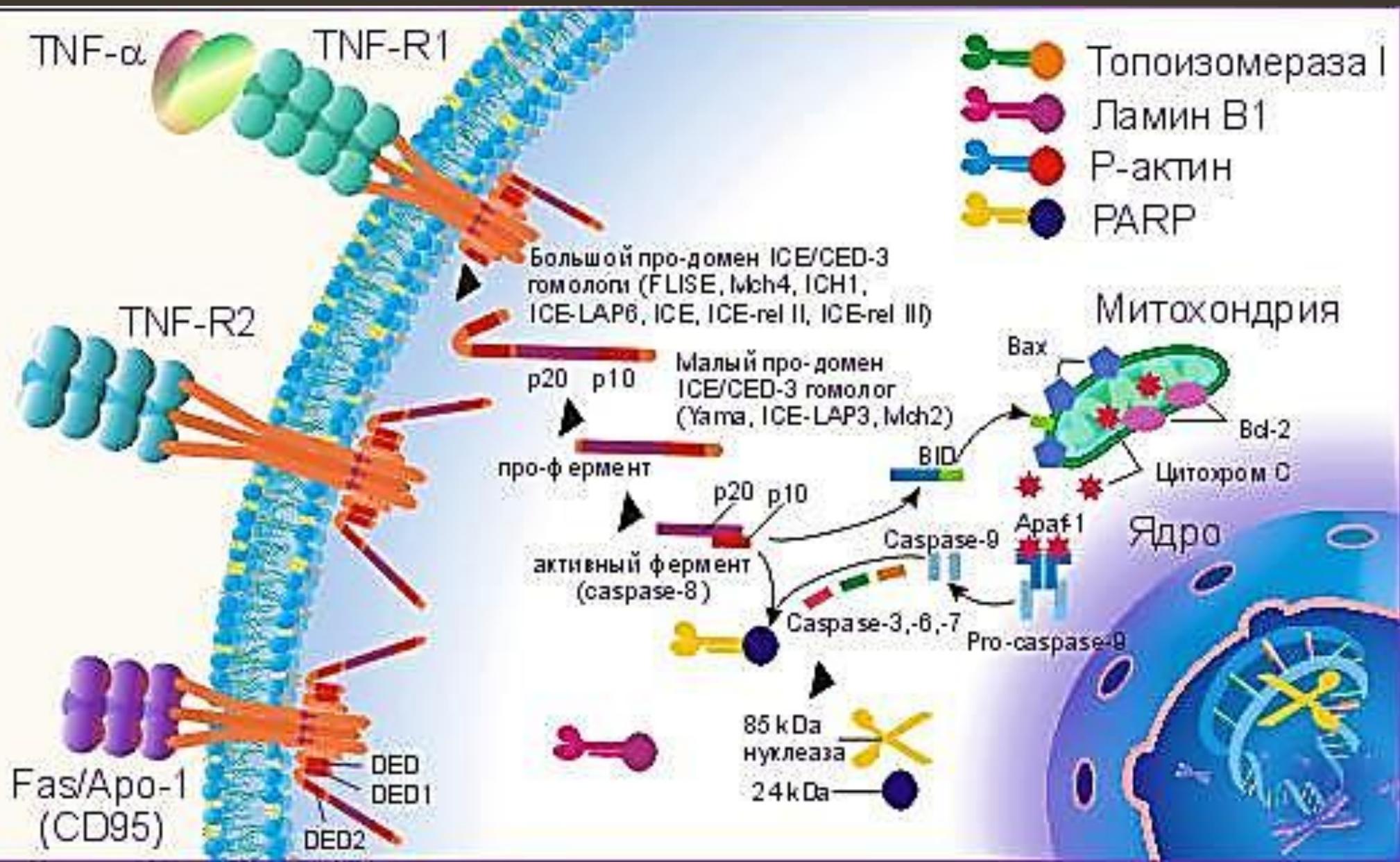


Реализации программы



Удаление погибшей клетки

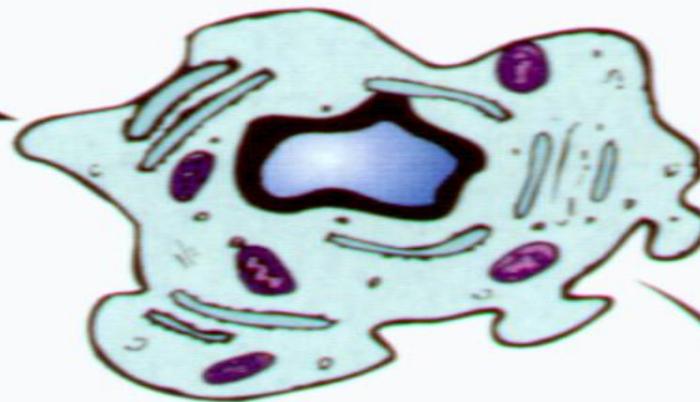
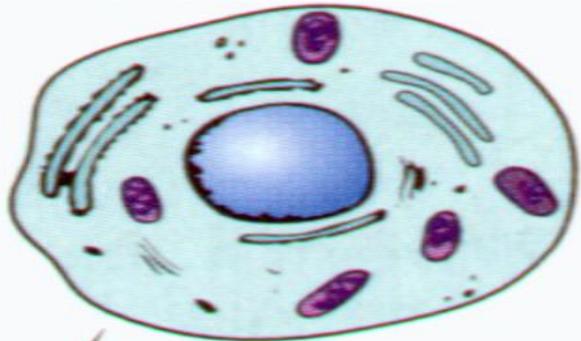




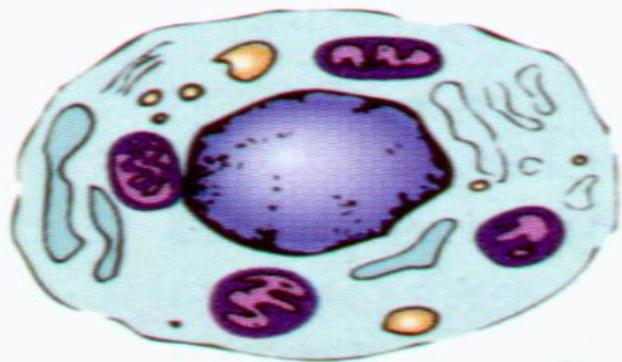
Основные типы проявления апоптоза

- **Смерть клетки в процессе онтогенеза;**
- **Смерть клеток в интактных тканях взрослых особей (повсеместно и постоянно происходящий процесс – гепатоциты, эпителий, спермотогонии и др.);**
- **Смерть клеток в процессе патологической атрофии при гиперплазии (возвращение ткани к нормальному объему происходит путем стимуляции апоптоза);**
- **Альтруистический суицид клеток (клетки-мутанты, клетки пораженные вирусом и др.);**
- **Клеточная смерть, вызванная минимальным повреждением (нагревание +44°C → апоптоз, а до +46 → некроз).**

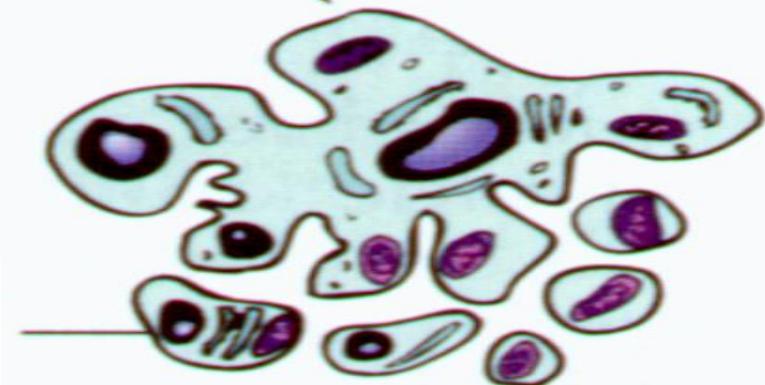
НОРМАЛЬНАЯ КЛЕТКА



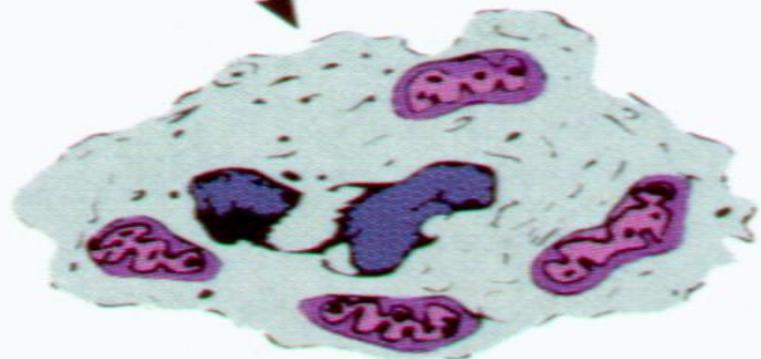
Поврежденная
клетка



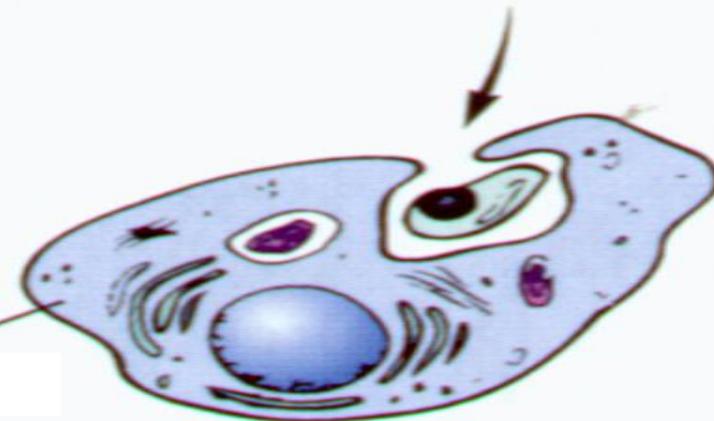
Поврежденная
клетка



Апоптозные тельца



Некрроз



Фагоцитоз

АПОПТОЗ

Заболевания с измененной интенсивностью апоптоза

Заболевания, связанные с ингибированием апоптоза:

1) опухоли; 2) аутоиммунные болезни; 3) вирусные инфекции (герпес, аденовирусы); 4) заболевания, протекающие с гиперэозинофильным синдромом; 5) нейропролиферативные заболевания (шизофрения).

Заболевания, связанные с усилением апоптоза:

1) СПИД; 2) нейродегенеративные заболевания (болезнь Альцгеймера, паркинсонизм, атрофия мышц спины);

3) болезни крови (апластическая анемия); 4) ишемические повреждения (инфаркт миокарда, инсульт, реперфузионные повреждения); 5) токсические повреждения печени; 6) заболевания почек.

МЕХАНИЗМЫ АДАПТАЦИИ КЛЕТКИ ПРИ ЕЁ ПОВРЕЖДЕНИИ

ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ

- РЕАЛИЗУЮТСЯ
ПОВРЕЖДЁННЫМИ
КЛЕТКАМИ

МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ

- РЕАЛИЗУЮТСЯ
НЕПОВРЕЖДЁННЫМИ
КЛЕТКАМИ



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ !!!

Удачи!