



**ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

**Кафедра физиологии и патологической
физиологии**

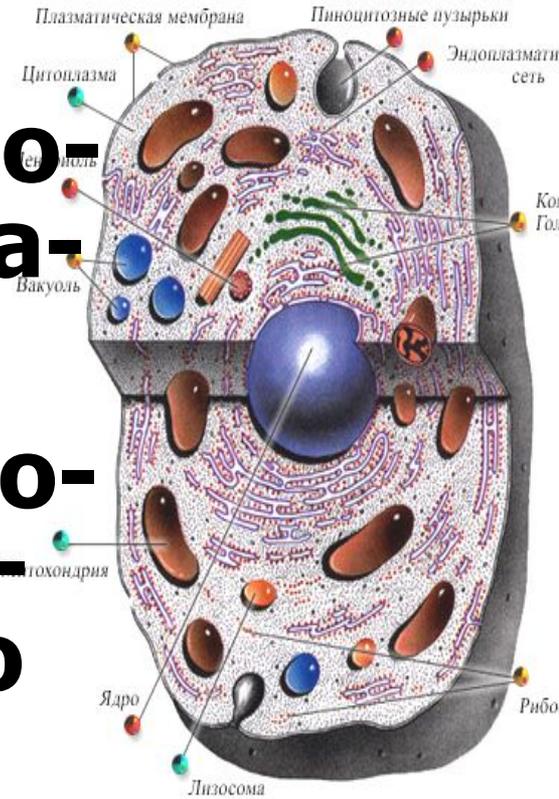
ПАТОФИЗИОЛОГИЯ КЛЕТКИ

**Лектор:
зав. кафедрой
проф. С.В. Татарко**

Клетка – один из гистологических элементов организма.

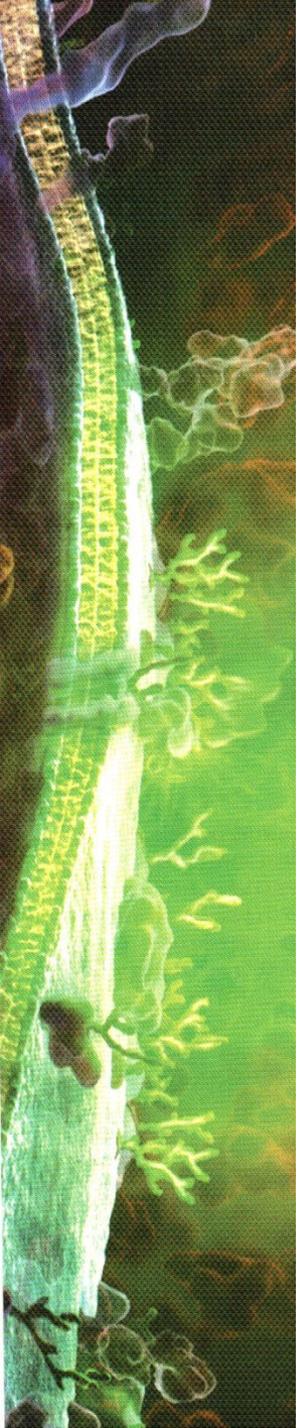
Человеческий организм состоит из 10^7 клонов клеток, включающих около **60 триллионов единиц.**

Выполнение работы того или иного органа в конечном счёте определяется структурно-функциональным состоянием данных элементарных образований.



Для своего роста, дифференцировки (специализации), функционирования, приспособления и выживания клетка:

- **поддерживает собственный гомеостаз,**
- **осуществляет обмен веществ и энергии,**
- **реализует генетическую информацию и передает её потомству,**
- **синтезирует компоненты межклеточного вещества,**
- **прямо или опосредованно (через другие гистологические элементы) участвует в выполнении всех функций организма.**

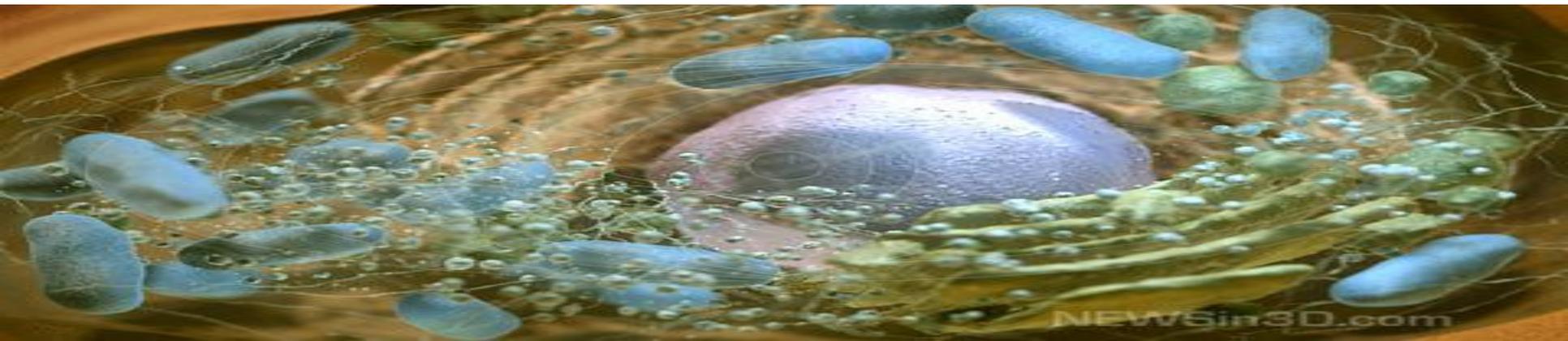


Клетка является ***элементар-ной*** ***частицей живых систем*** любого уровня, но и сама представляет ***саморегулирующуюся систему***.

Поэтому повреждение клетки или группы клеток, нарушая естественную их интеграцию и кооперацию в органе и организме, служит ***материальной основой развивающейся патологии***.

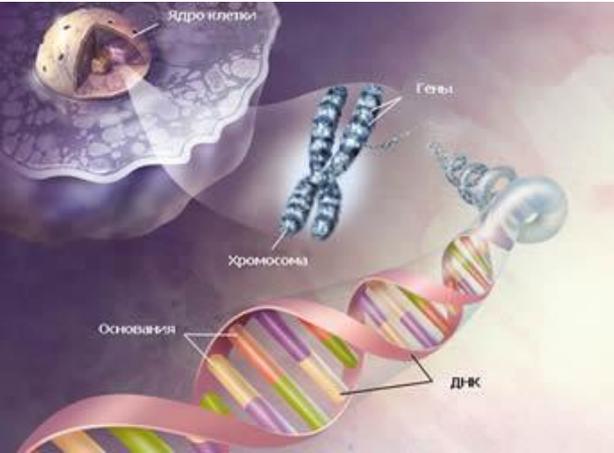
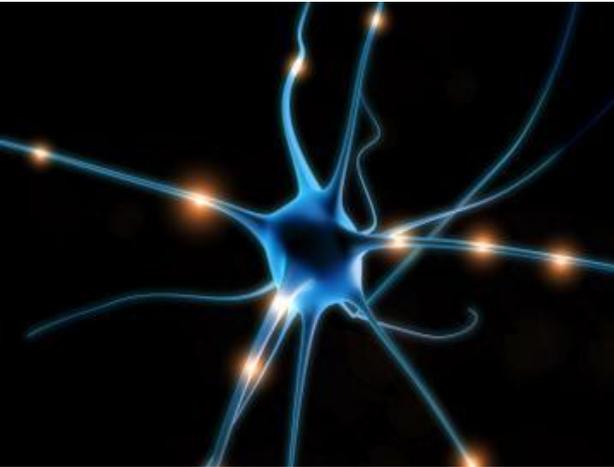


Первая **научная теория о роли клеточных нарушений в патологии** организма была сформулирована немецким патологом **Рудольфом Вирховым**, который главным в любой болезни человека считал повреждение клеток соответствующих органов.





В настоящее время, несмотря на то, что клеточные повреждения являются, по сути, базой любого заболевания, *болезнь рассматривается как страдание целостного организма*, поскольку с закономерной неизбежностью в патологию вовлекается весь организм, как единое целое.



- В последнее время, благодаря стремительному развитию молекулярной биологии, цитологии, биофизики, биохимии и др. смежных дисциплин **значительно расширились наши представления о функциях клетки и возможности ими управлять.**
- Появилась реальная возможность введения генов в клетку для **исправления поврежденных наследственных механизмов.**

- Прояснились многие вопросы о **СЛОЖ-НЫХ СИГНАЛЬНЫХ СИСТЕМАХ И ВЗАИМОДЕЙ-СТВИЯХ**, регулирующих рост, развитие и программируемую смерть клетки (апоптоз).
- Все эти достижения позволили переосмыслить возникновение, развитие и исходы многих заболеваний на качественно новом уровне – **клеточно-молекуляр-НОМ**.



Любая клетка

либо функционирует
в диапазоне нормы

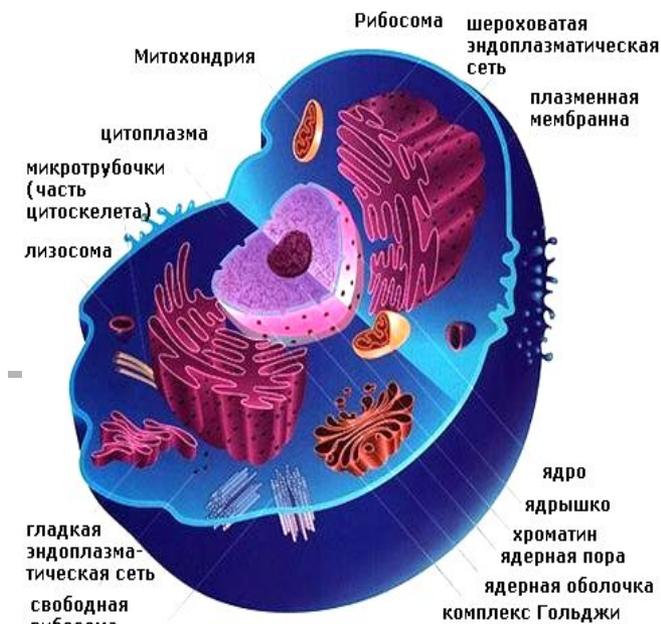
(гомеостаз),

либо приспосаблива-
ется к жизнедеятель-
ности в экстремальных условиях

(адаптация),

либо гибнет при превышении её
адаптивных возможностей *(нек-*

роз) или в соответствии соответст-
вующего сигнала *(апоптоз).*



Гомеостаз (от греч. *homos* – один и тот же, одинаковый + *statis* – стояние, неподвижность) – **метаболическое и информационное равновесие клеток друг с другом, межклеточным матриксом, жидкостями организма и гуморальными факторами.**

Гомеостаз – **оптимальный** метаболический уровень нормальной клетки, **соответствующий** условиям (требованиям) среды.

Понятие «гомеостаз клетки» включает в себя ряд показателей (констант): внутриклеточное постоянство ионов водорода, электронов, O_2 , субстратов для энергетического и пластического обеспечения жизнедеятельности клетки, ферментов, нуклеотидов и ещё ряд веществ.

Наиболее критичны для клеточного гомеостаза:

Внутриклеточная концентрация ионов Na^+ (существенно меньше, чем вне клетки).

Внутриклеточная концентрация ионов K^+ (больше, чем в межклеточном пространстве).

Наиболее критичны для клеточного гомеостаза:

- ❑ **Внутриклеточная концентрация ионов Ca^{2+}** (практически нет в цитоплазме, откуда Ca^{2+} постоянно откачивается в так называемые депо кальция).
- ❑ **Внутриклеточная концентрация ионов H^+** (pH около 7,2).
- ❑ **Внеклеточная концентрация ионов Na^+** (существенно больше, чем в клетке).
- ❑ **Внеклеточная концентрация ионов K^+** (меньше, чем в клетке).
- ❑ **pO_2 .**

Факторы, влияющие на константы гомеостаза клетки

1. **Структурно-функциональное состояние** различных мембран клетки (плазмолемы, митохондрий, лизосом и др.) и органелл, **интенсивность течения внутриклеточных биохимических процессов.**

Это своеобразная **«метаболическая составляющая гомеостаза»**, которая определяется работой исполнительного аппарата клетки.

Факторы, влияющие на константы гомеостаза клетки

- 2. Информационные процессы.**
«Правильность» изменения констант внутриклеточного гомеостаза и их поддержание в границах нормы определяется **количеством** и **качеством** информационного обеспечения клетки (наличием сигнальных молекул, рецепторов, пострецепторных связей и др.).
Это «информационная составляющая гомеостаза».
Исполнительный аппарат клетки выполняет лишь «полученные указания».

При взаимодействии клетки с различными физиологическими стимулами происходит переход на новый, чаще **более активный уровень жизнедеятельности.**

Параметры гомеостаза не выходят за пределы максимально допустимых значений, а метаболическая активность и функциональные возможности клетки могут значительно повышаться. Такой ответ называется **адаптацией** клетки.

Адаптация (от лат. *adaptatio* – приспособление) – **перестройка жизнедеятельности и структур клетки в ответ на изменения условий существования.**

Причины развития адаптивных (приспособительных) реакций клеток

- * Однократное воздействие повреждающего фактора.**
- * Влияние постоянно и/или длительно изменённых параметров физико-химического окружения клеток (альтерация).**
- * Воздействие информационных сигналов на клетку (или отсутствия таких сигналов).**

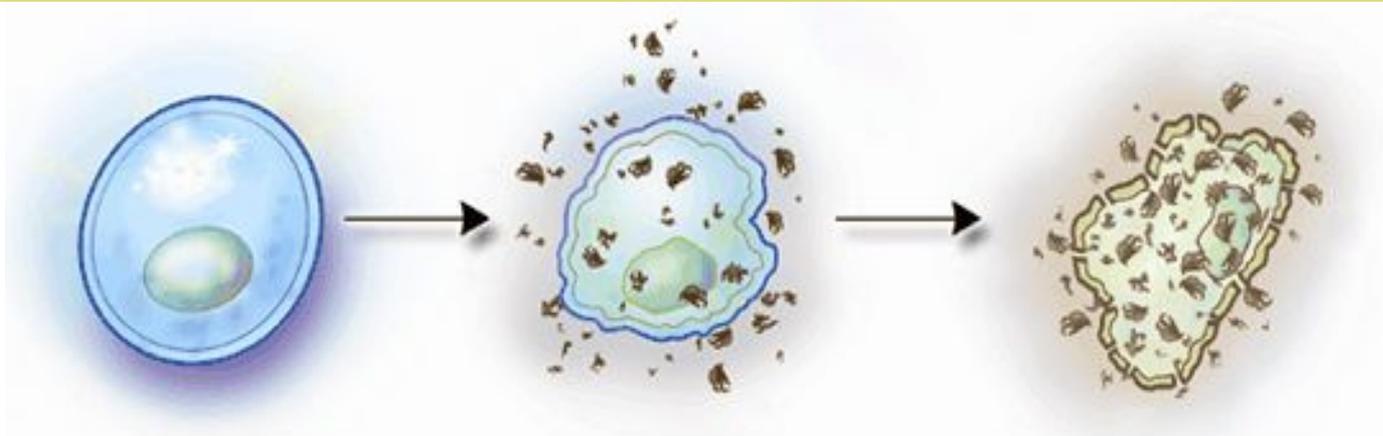
Адаптация клетки

Несмотря на существование множества разных типов клеток, адаптивные реакции в них чаще развиваются в виде **стереотип-ных, стандартных изменений**:

- ◆ набухания клеток и клеточных структур,
- ◆ гипо- или гиперфункции клеток и клеточных структур,
- ◆ атрофии или гипертрофии,
- ◆ гиперплазии,
- ◆ метаплазии.

Различные патогенные факторы, действующие на клетку, могут обусловить её **повреждение**.

Повреждение клетки – типичский патологический процесс, основу которого составляют нарушения внутриклеточного гомеостаза, приводящие к нарушению структурной целостности клетки и её функциональных способностей.



Причины повреждения клеток

Классификация по природе патогенных факторов:

- 1. Физические факторы повреждения клетки**
 - **Механические воздействия.**
 - **Термические воздействия.**
 - **Изменения осмотического давления в клетках.**
 - **Действие ионизирующей и ультрафиолетовой радиации.**

Причины повреждения клеток

Классификация по природе патогенных факторов:

2. Химические факторы повреждения клетки

- **Органические и неорганические кислоты и щёлочи.**
- **Соли тяжёлых металлов.**
- **Цитотоксические соединения и лекарственные средства.**

Причины повреждения клеток

Классификация по природе патогенных факторов:

3. Биологические факторы повреждения клетки

- **Инфекционные агенты как сами по себе, так и в виде продуктов их жизнедеятельности или дегенерации.**
- **Цитотоксические факторы системы иммунобиологического надзора.**

4. Чрезмерно высокая или низкая функциональная нагрузка.

Причины повреждения клеток

Классификация в зависимости от происхождения патогенных факторов:

- 1. Экзогенные факторы повреждения клетки*
 - **Физические воздействия.**
 - **Химические агенты.**
 - **Биологические факторы.**
- 2. Эндогенные факторы повреждения клетки*
 - **Агенты физической природы.**
 - **Химические факторы.**
 - **Агенты биологической природы.**

Причины повреждения клеток

Классификация в зависимости от происхождения патогенных факторов:

3. ***Инфекционно-паразитарные факто-ры:***
 - **Эндо- и экзотоксины микроорганизмов.**
 - **Многоклеточные и одноклеточные паразиты.**

4. ***Факторы неинфекционного генеза: агенты физической, химической или биологической (но не инфекционной) природы.***

Варианты действия патогенных факторов на клетку

Прямое (непосредственное, первичное)

– возникает в результате прямого действия на клетку факторов различной природы.

Опосредованное (косвенное, вторичное) – возникает как *следствие* первичных нарушений постоянства внутренней среды организма.

В условиях целостного организма первичное действие повреждающего фактора на клетки-мишени сопровождается изменениями и в других клетках. Эти изменения обусловлены нарушением функционирования клеток-мишеней.

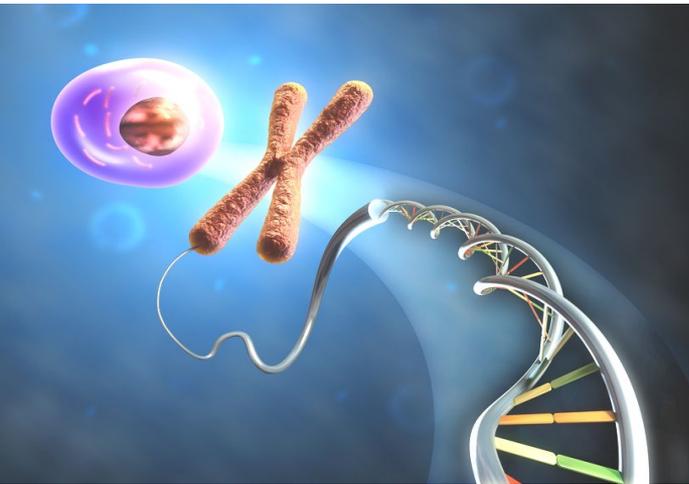
Примеры опосредованного действия на клетку патогенных факторов:

- **Изменения нервных или эндокринных воздействий на клетки и как следствие – эффектов нейромедиаторов и гормонов (при стрессе, шоке).**
- **Нарушения системного кровообращения (при СН).**
- **Отклонения физико-химических параметров (при состояниях, сопровождающихся ацидозом, алкалозом, образованием СР, продуктов СПОЛ, дисбалансом ионов и воды).**
- **Развитие иммунных и аллергических реакций.**
- **Образование избытка или недостатка БАВ (факторов системы комплемента, гистамина, кининов, Пг, циклических нуклеотидов).**

Опосредованные повреждения реализуются через:

- ◆ **систему медиаторов,**
- ◆ **нарушения циркуляции оксигенированной крови в малом и большом круге кровообращения,**
- ◆ **нарушения нейрогуморальной регуляции,**
- ◆ **изменения иммунного статуса,**
- ◆ **изменения параметров жёстких констант гомеостаза.**

Повреждение клетки может быть результатом действия не только патогенных факторов, но и следствием *генетически запрограммированных процессов*.



***Пример:* гибель эпидермиса, эпителия кишечника, эритроцитов и других клеток в результате процесса их старения.**

К механизмам старения и смерти клетки относят постепенное необратимое изменение структуры мембран, ферментов, нуклеиновых кислот, истощение субстратов метаболических реакций, снижение устойчивости клеток к патогенным воздействиям.

Типы (виды) повреждения клетки

В зависимости от скорости развития основных проявлений нарушений функции клеток:

- ✱ **Острое повреждение.** Развивается быстро, и, как правило, в результате однократного, но интенсивного повреждающего воздействия.
- ✱ **Хроническое повреждение** протекает медленно и является следствием многократного влияния, но менее интенсивного по силе повреждения агента.

Типы (виды) повреждения клетки

В зависимости от жизненного цикла клетки:

- ✱ Митотические повреждения.
- ✱ Интерфазные повреждения.

В зависимости от степени (глубины) нарушения клеточного гомеостаза:

- ✱ Обратимые повреждения.
- ✱ Необратимые повреждения

В зависимости от характера взаимодействия повреждающего фактора с клеткой:

- ✱ Прямые повреждения.
- ✱ Опосредованные повреждения.

Типы (виды) повреждения клетки

В зависимости от характера повреждений вызванных определенным патогенным фактором :

✳ **Специфические повреждения** – это нарушения, вызванные **определенным** патогенным фактором **конкретных** структурно-молекулярных компонентов клетки или механизмов её информационного обеспечения.

Для **механического** причинного фактора специфическое повреждение – нарушение целостности структур клеток.

Холерный экзотоксин активирует образование циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в эпителии тонкого кишечника.

Типы (виды) повреждения клетки

- ✱ **Неспецифические повреждения** – это стандартные, стереотипные изменения в клетках, возникающие при их взаимодействии с широким спектром этиологических факторов.
- ❖ **повышение проницаемости мембран клеток;**
- ❖ **активация свободно-радикальных и перекисных реакций;**
- ❖ **внутриклеточный ацидоз;**
- ❖ **денатурация молекул белков;**
- ❖ **дисбаланс ионов и воды;**
- ❖ **увеличение объёма (набухание) клеток;**
- ❖ **снижение мембранного потенциала.**

Выявление конкретного спектра *специфических* и *неспецифических* изменений в клетках органов и тканей даёт возможность судить о характере и силе действия патогенного фактора, о степени и масштабе повреждения, об эффективности (или неэффективности) применяемых для лечения медикаментозных и немедикаментозных средств.



Патогенетические варианты повреждения клеток

Насильственное повреждение развивается при действии на исходно здоровую клетку физических, химических и биологических факторов, интенсивность которых превышает обычные возмущающие воздействия, к которым клетка адаптирована.



Патогенетические варианты повреждения клеток

Цитопатический вариант возникает в результате *первичного* нарушения защитно-компенсаторных гомеостатических механизмов клетки.

Факторами, запускающими патогенетические механизмы повреждения, являются *естественные* для данной клетки возмущающие стимулы, которые в этих условиях *становятся повреждающими*.

К цитопатическому варианту относятся все виды повреждения клетки, вызываемые отсутствием каких-либо необходимых ей компонентов (при гипоксии, голодании, гипо- и авитаминозах, антиоксидантной недостаточности, генетических дефектах, нервно-трофическое повреждение и др.).



Механизмы клеточных повреждений при действии различных этиологических факторов тесно взаимосвязаны.

Любой причинный фактор обуславливает, как правило, несколько механизмов повреждения.

Вот почему изолированное выделение отдельных патогенетических механизмов оправдано лишь с точки зрения удобства их рассмотрения и понимания.

Расстройства энергетического обеспечения клетки

Повреждение мембран и ферментов клетки

Дисбаланс ионов и воды в клетке

Основные механизмы повреждения клеток

Нарушения в геноме и/или механизмов экспрессии генов

Расстройства регуляции функций клеток

Механизмы нарушения энергообеспечения в повреждённой клетке

Действие патогенных факторов

```
graph TD; A[Действие патогенных факторов] --> B[Снижение интенсивности ресинтеза АТФ в процессах гликолиза и тканевого дыхания]; A --> C[Расстройства механизмов транспорта энергии АТФ от мест ресинтеза к эффекторным структурам клетки]; A --> D[Нарушения использования энергии АТФ эффекторными структурами клетки]; B --> E[Расстройство жизнедеятельности клетки]; C --> E; D --> E;
```

Снижение интенсивности ресинтеза АТФ в процессах гликолиза и тканевого дыхания

Расстройства механизмов транспорта энергии АТФ от мест ресинтеза к эффекторным структурам клетки

Нарушения использования энергии АТФ эффекторными структурами клетки

Расстройство жизнедеятельности клетки

Нарушения ресинтеза АТФ

Дефицит кислорода и/или субстратов метаболизма

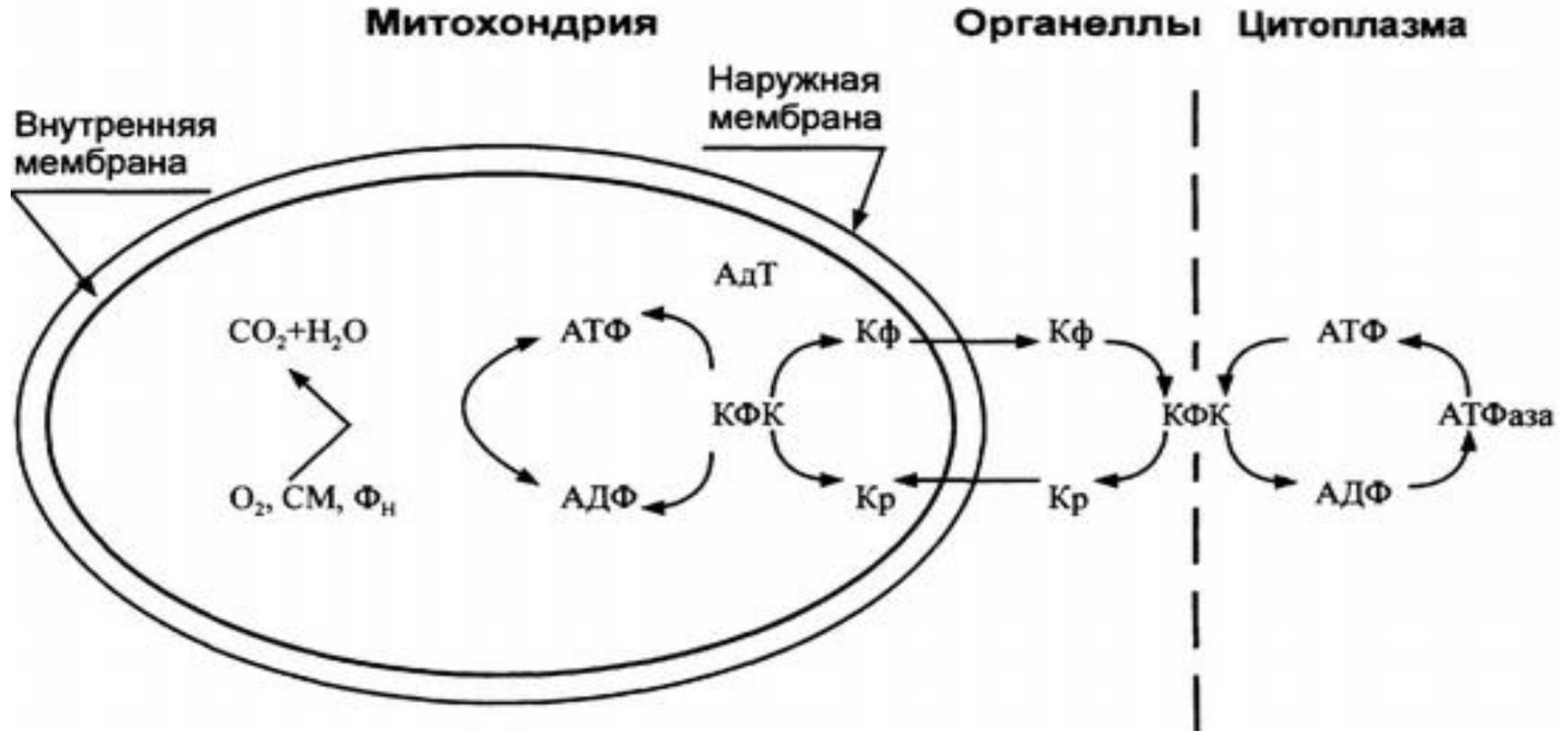
Снижение активности ферментов тканевого дыхания и гликолиза

Повреждение и разрушение митохондрий (в которых осуществляются реакции цикла Кребса и перенос электронов к молекулярному кислороду, сопряжённый с фосфорилированием АДФ).

Транспорт энергии АТФ в клетке



Нарушение транспорта энергии АТФ в клетке



Системы транспорта энергии могут быть повреждены различными патогенными агентами, в связи с чем (даже на фоне высокого общего содержания АТФ в клетке) может развиваться дефицит АТФ в энергорасходующих структурах.

Нарушение использования энергии АТФ

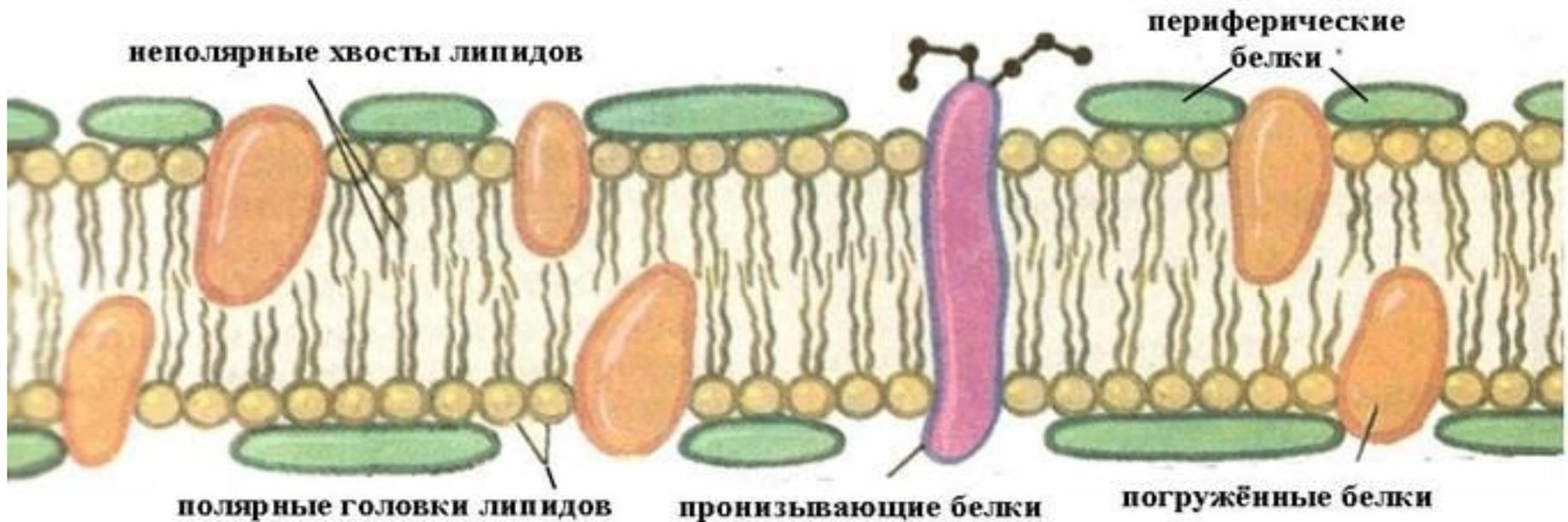
Нарушения энергообеспечения клеток и расстройства их жизнедеятельности могут развиваться в результате повреждения механизмов утилизации энергии (за счёт уменьшения активности АТФаз):

- *АТФазы миозина,*
- *Na⁺,K⁺-АТФазы плазмолеммы,*
- *протонной и калиевой АТФазы,*
- *Ca²⁺-АТФазы [Ca²⁺-насос] и др.*

Следовательно, расстройство жизнедеятельности клеток может развиваться даже в условиях нормального или повышенного содержания в клетке АТФ.

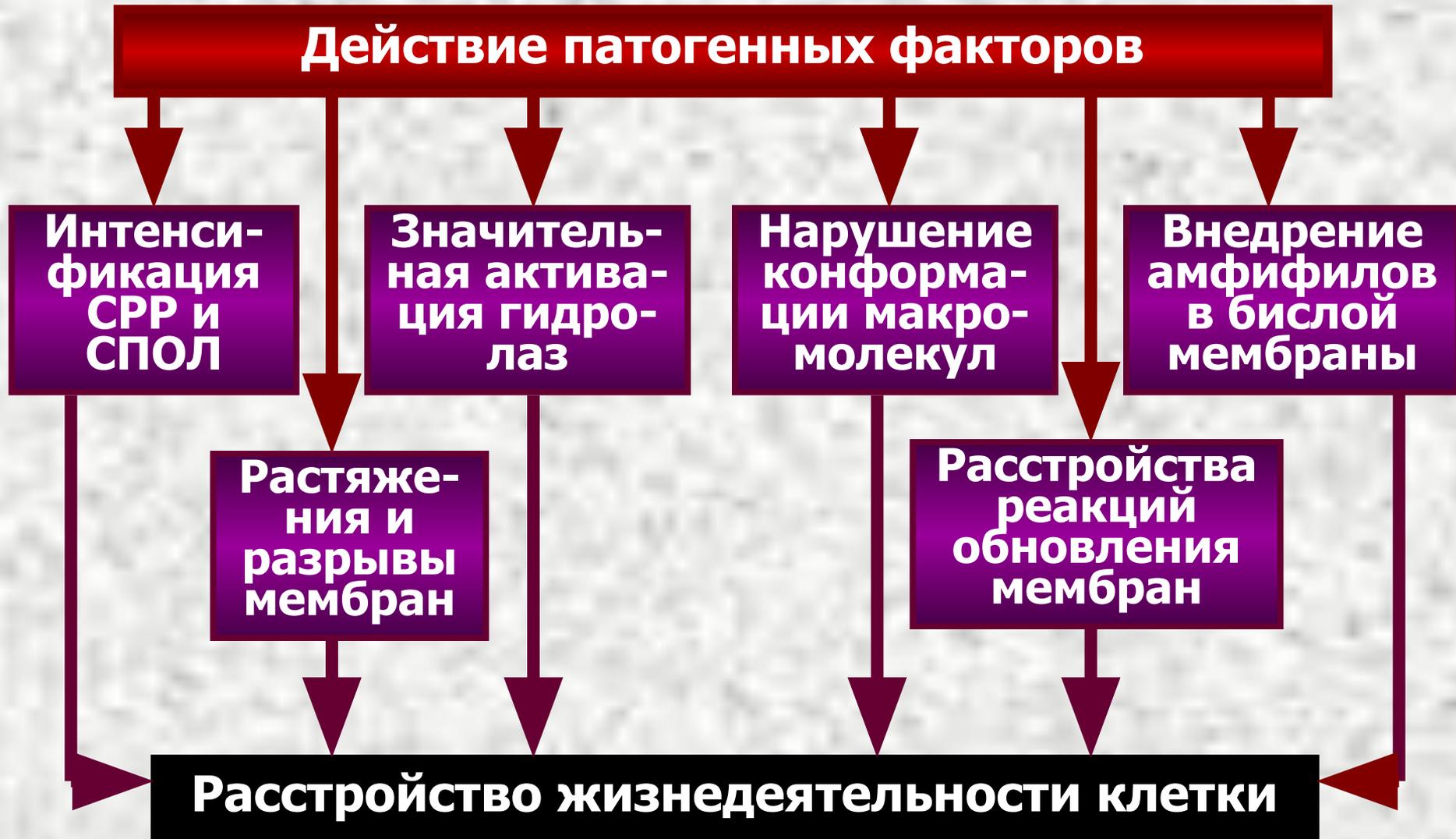
Повреждение клеточных мембран и ферментов

Повреждение клеточных мембран и ферментов играет существенную роль в расстройстве жизнедеятельности клетки, а также в переходе обратимых изменений в ней в необратимые.



Компоненты клеточной мембраны

Механизмы повреждения мембран клетки

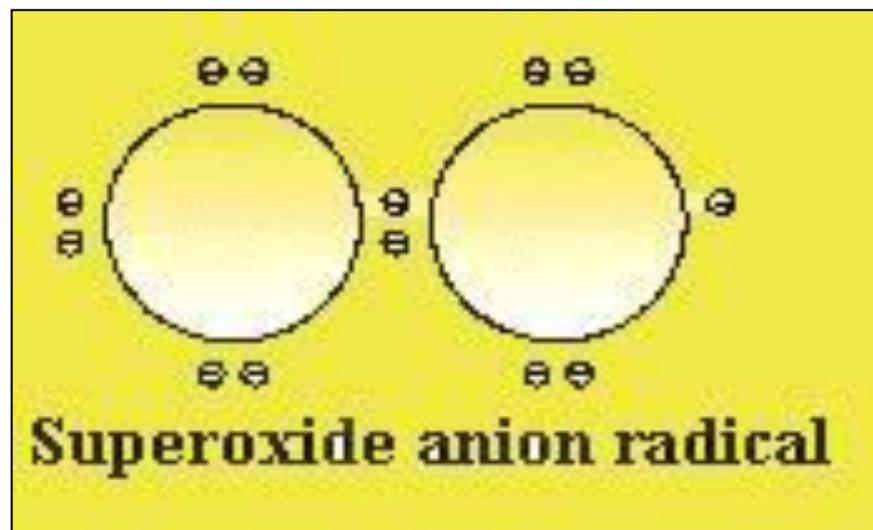


Свободные радикалы-окислители

В процессе нормальной жизнедеятельности организма постоянно образуются **активные (свободные) радикалы-окислители (СР)**.

Радикалы имеют нечетное количество электронов (свободная валентность) и легко вступают в различные химические реакции.

Отнимая электроны у различных органических молекул, они тем самым, изменяют их свойства.



Свободнорадикальные процессы и реакции СПОЛ – необходимое звено таких жизненно важных процессов, как:

- ❑ **транспорт электронов в цепи дыхательных ферментов,**
- ❑ **синтез Пг и лейкотриенов,**
- ❑ **пролиферация и дифференцировка клеток,**
- ❑ **фагоцитоз,**
- ❑ **метаболизм катехоламинов и др.**

**Свободнорадикальное
перекисное окисление липидов (СПОЛ)**

The diagram shows a cross-section of a lipid bilayer membrane with various colored lipids (blue, green, yellow, red). A red box at the top contains the text 'Свободнорадикальное перекисное окисление липидов (СПОЛ)'. Two red arrows point downwards from this box to two green boxes: 'Регуляция липидного состава биомембран' on the left and 'Регуляция активности ферментов' on the right. A red arrow points downwards from the left green box to a white box at the bottom: 'Изменение состояния мембран (с которыми ассоциированы молекулы многих ферментов)'. A red arrow points upwards from this white box to the right green box.

**Регуляция
липидного состава
биомембран**

**Регуляция
активности
ферментов**

**Изменение состояния мембран
(с которыми ассоциированы молекулы
многих ферментов)**

Чрезмерная активация свободнорадикальных и перекисных реакций

Изменения физико-химических свойств липидов мембран

Образование структурных дефектов в мембране (т.н. называемых простейших каналов – кластеров)

Изменения конформации липопротеиновых и белковых комплексов

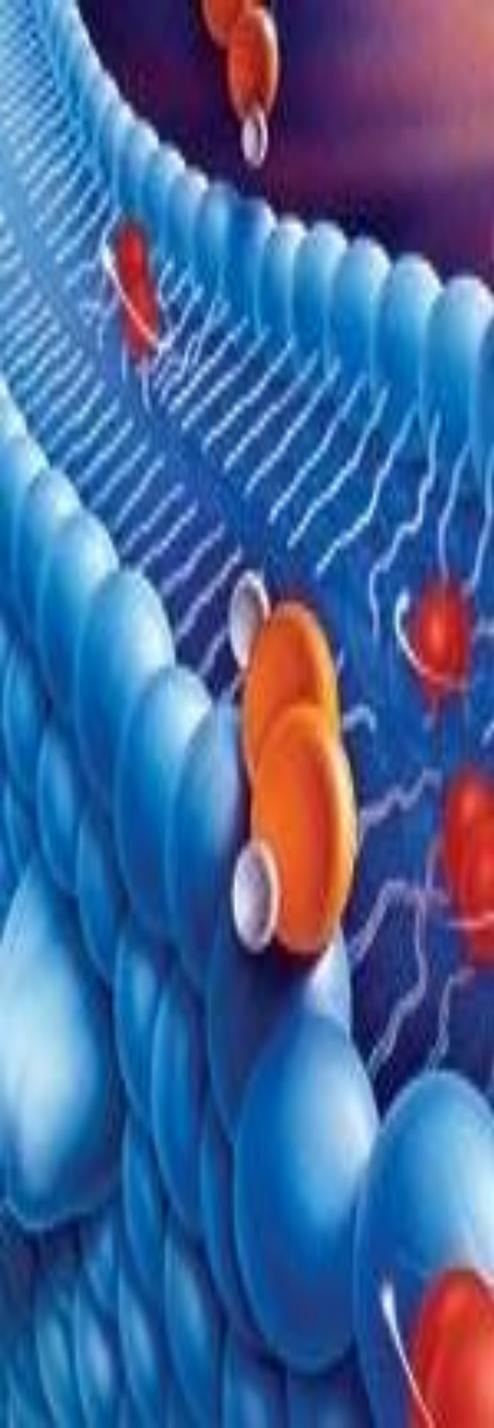
Ингибирование активности ферментных систем

Фрагментация мембран

Гибель клетки

Нарушен. рецепции и передачи гуморальных воздействий, трансмембранного переноса ионов, генерации и проведения нервных импульсов, обмена в-в, межклеточных взаимодействий

Образование трансмембранных каналов проницаемости (неконтролируемый ток катионов и др. молекул органич. и неорганических веществ в клетку и из неё)



Чрезмерной активации свободнорадикальных и перекисных реакций препятствуют факторы **антиоксидантной защиты клеток**, которые ограничивают или даже прекращают свободнорадикальные и перекисные реакции, т. е. оказывают **антиоксидантный эффект**.

Одним из таких процессов является взаимодействие радикалов и гидроперекисей липидов между собой, что ведёт к образованию «нерадикальных» соединений.

Значительная активация гидролаз

Состав и состояние мембран могут модифицировать не только свободнорадикальные и липопероксидные процессы, но также:

- **Липазы**
 - мембраносвязанные
 - лизосомальные
 - свободные (солубилизированные)
- **Фосфолипазы**
- **Протеазы**



Активация гидролаз

Патогенный фактор

```
graph TD; A[Патогенный фактор] --> B[↑ Активности и/или содержания в клетке гидролаз]; B --> C[Интенсивный гидролиз фосфолипидов и белков мембраны, а также ферментов]; C --> D[Значительное повышение проницаемости мембран и снижение кинетических свойств ферментов];
```

↑ Активности и/или содержания в клетке гидролаз

Интенсивный гидролиз фосфолипидов и белков мембраны, а также ферментов

Значительное повышение проницаемости мембран и снижение кинетических свойств ферментов

Внедрение амфифильных соединений в мембрану

**Активация липопероксидных реакций и гидролаз
(главным образом липаз и фосфолипаз)**



**Накопление в клетке амфифильных в-в
(гидроперекиси липидов, СЖК, фосфолипиды, в частности
глицерофосфолипиды, фосфатидилхолины,
фосфатидилэтаноламины, фосфатидилсерины)**



**Массированное внедрение амфифилов в
мембраны**



**Формирование обширных кластеров и
микроразрывов в них**

Расстройства реакций обновления мембран

Действие повреждающего фактора

Существенное подавление репаративного ресинтеза альтерированных или утраченных липидных, белковых, липопротеидных, гликопротеидных и других молекул мембран, а также их синтеза de novo

Недостаточная эффективность восстановления мембран

Потенцирование степени и масштаба повреждения мембранного аппарата клеток

Нарушения конформации макромолекул

Нарушение энергообеспечения клеток

Отклонения физико-химических параметров клетки от нормы

Изменения третичной и четвертичной структуры макромолекул

Искажения или потеря их функций, в том числе к подавлению каталитической активности ферментов

Значительные изменения физико-химического состояния клеточных мембран

Перерастяжение и разрыв клеточных мембран

Расстройства клеточного метаболизма

Избыток в клетках гидрофильных молекул органических соединений (молочная и пировиноградная кислоты, альбумины, глюкоза и др.) **и ионов**

Значительное увеличение осмотического и онкотического давления в клетках

Гипергидратация клеток

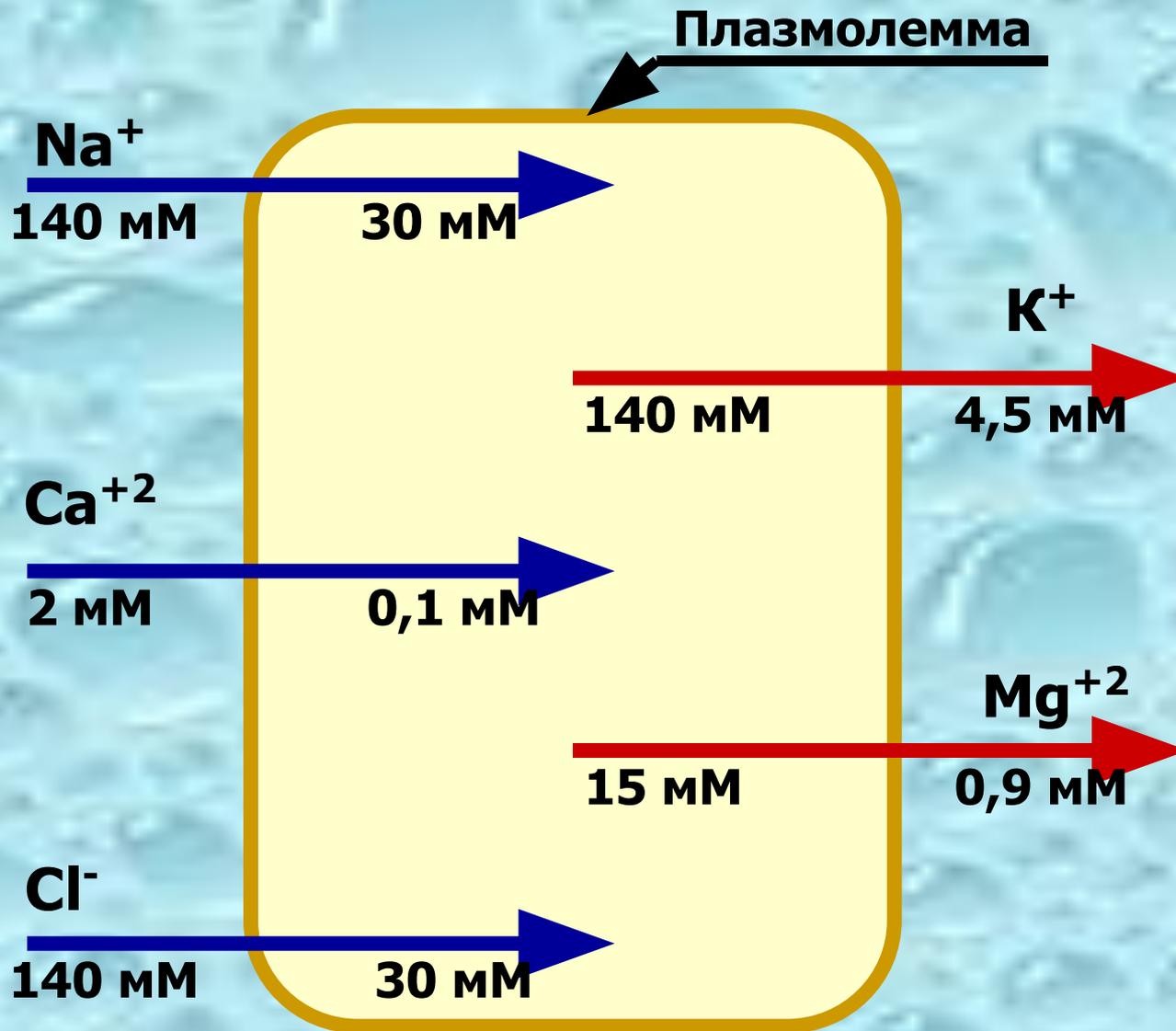
Перерастяжение и разрыв мембран набухших клеток и мембранных органоидов

Дисбаланс ионов и воды в клетке

Ионный дисбаланс характеризуется изменением соотношения отдельных ионов в цитозоле и нарушением транс-мембранного соотношения ионов как по обе стороны плазмолеммы, так и внутриклеточных мембран.

В наибольшей мере это относится к **K^+** , **Na^+** , **Ca^{2+}** , **Mg^{2+}** , **Cl^-** , т.е. ионам, которые принимают участие в таких жизненно важных процессах, как возбуждение, проведение потенциалов действия (ПД), электро-механическое сопряжение и др.

Направление градиентов и содержание отдельных ионов



Дисбаланс ионов и воды в клетке



Последствия ионного дисбаланса



Генетические нарушения в клетке

Повреждения ядерного генома и/или механизмов экспрессии генов, репликации и репарации ДНК, клеточного цикла – **существенные механизмы альтерации**, имеющие далеко идущие последствия.

Эти повреждения особенно важны для малигнизации клеток и процессов онкогенеза.



Генетические нарушения в клетке

Повреждение клетки и её гибель могут произойти при **прямом** или **опосредованном** действии на генетический аппарат клетки патогенных агентов различного характера.

Наиболее значимые причины повреждений ДНК:

- **разрушение фрагментов ДНК при воздействии на неё сверхсильных патогенных агентов;**
- **расщепление ДНК при значительной активации нуклеаз (предсуществующих или синтезирующихся de novo);**
- **деградация ДНК активированными трансферазами, что сопровождается разрывами межнуклеотидных связей.**

Генетические нарушения в клетке



Расстройства регуляции функций клеток

Нарушения жизнедеятельности клетки могут быть результатом расстройств одного или нескольких уровней реализации регуляторных механизмов.



Расстройства регуляции функций клеток

Все виды информационных межклеточных взаимодействий описаны в рамках концепции «сигнал-ответ», основы которой заложил *Пауль Эрлих*.

Межклеточные информационные взаимодействия укладываются в следующую схему:

сигнал → *рецептор* →
второй посредник → *ответ*



Пауль Эрлих
(1854-1915)

Межклеточные информационные сигналы

Сигналы

Передачу сигналов от клетки к клетке осуществляют **сигнальные молекулы (первый посредник)**, вырабатываемые в одних клетках и специфически воздействующие на другие – *клетки-мишени*.

Специфичность воздействия сигнальных молекул определяют рецепторы клетки-мишени, связывающие только собственные лиганды (сигнальные молекулы).

Межклеточные информационные сигналы

Сигналы

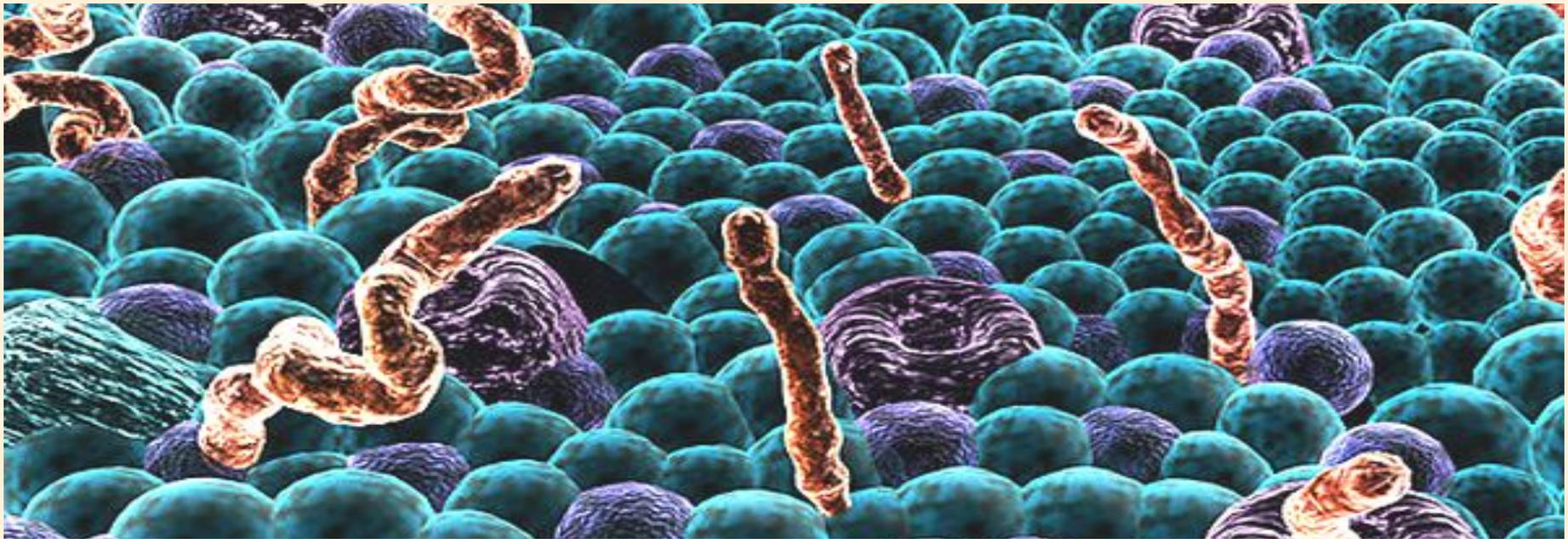
Все лиганды (в зависимости от их физико-химической природы) **подразделяют на полярные** (точнее – гидрофильные) и **аполярные** (жирорастворимые).

Гидрофильные молекулы (нейромедиаторы, цитокины, пептидные гормоны, Аг) не проникают через плазматическую мембрану и связываются с рецепторами плазмолеммы (мембранные рецепторы).

Жирорастворимые молекулы (стероидные и тиреоидные гормоны) проникают через плазмолемму и связываются с рецепторами внутри клетки (ядерные рецепторы).

Рецепторы

Описаны три класса клеточных рецепторов: *мембранные,*
ядерные,
сиротские.



Схематическое представление клеточной мембраны:
по липидному «морю» плавают молекулы белковых
трансмембранных рецепторов

Расстройства взаимодействия БАВ с рецепторами

Расстройства взаимодействия БАВ с клеточными рецепторами **изменяют характер клеточного ответа** на регулирующий стимул.

Пример: накопление токсичных продуктов СПОЛ при ишемии миокарда **изменяет физико-химические свойства мембран**. Это сопровождается **нарушением реакций сердца на НА и АХ**, воспринимающихся рецепторами мембраны клеток.

Механизмы нарушения взаимодействия БАВ с рецепторами

Действие патогенных факторов

**Изменение
числа рецеп-
торов клетки к
БАВ**

**Изменение
чувствительности
рецепторов клетки
к БАВ**

**Нарушения
конформации
рецепторных
макромолекул**

**Изменения ли-
пидного окруже-
ния мембранных
рецепторов**

**Модификация характера клеточного ответа на
регулирующий стимул**

Вторые посредники

Внутриклеточные сигнальные молекулы (вторые посредники) передают информацию с мембранных рецепторов на эффекторы (исполнительные молекулы), опосредующие ответ клетки на сигнал.

Вторые посредники представлены многочисленным классом соединений:

- ◆ циклические нуклеотиды (цАМФ и цГМФ),
- ◆ инозитолтрифосфат,
- ◆ диацилглицерол,
- ◆ Ca^{2+} .

Расстройства регуляции функции на уровне вторых посредников

На уровне **внутриклеточных вто-рых посредников (мессенджеров)**, образующихся в ответ на действие **первых посредников** (гормонов и нейромедиаторов), **возможны многочисленные расстройства регуляции функции клеток.**

Пример: нарушение формирования МП в кардиомиоцитах при накоплении в них избытка цАМФ (это является **од-ной из возможных причин развития аритмий сердца**).

Ответы клеток-мишеней

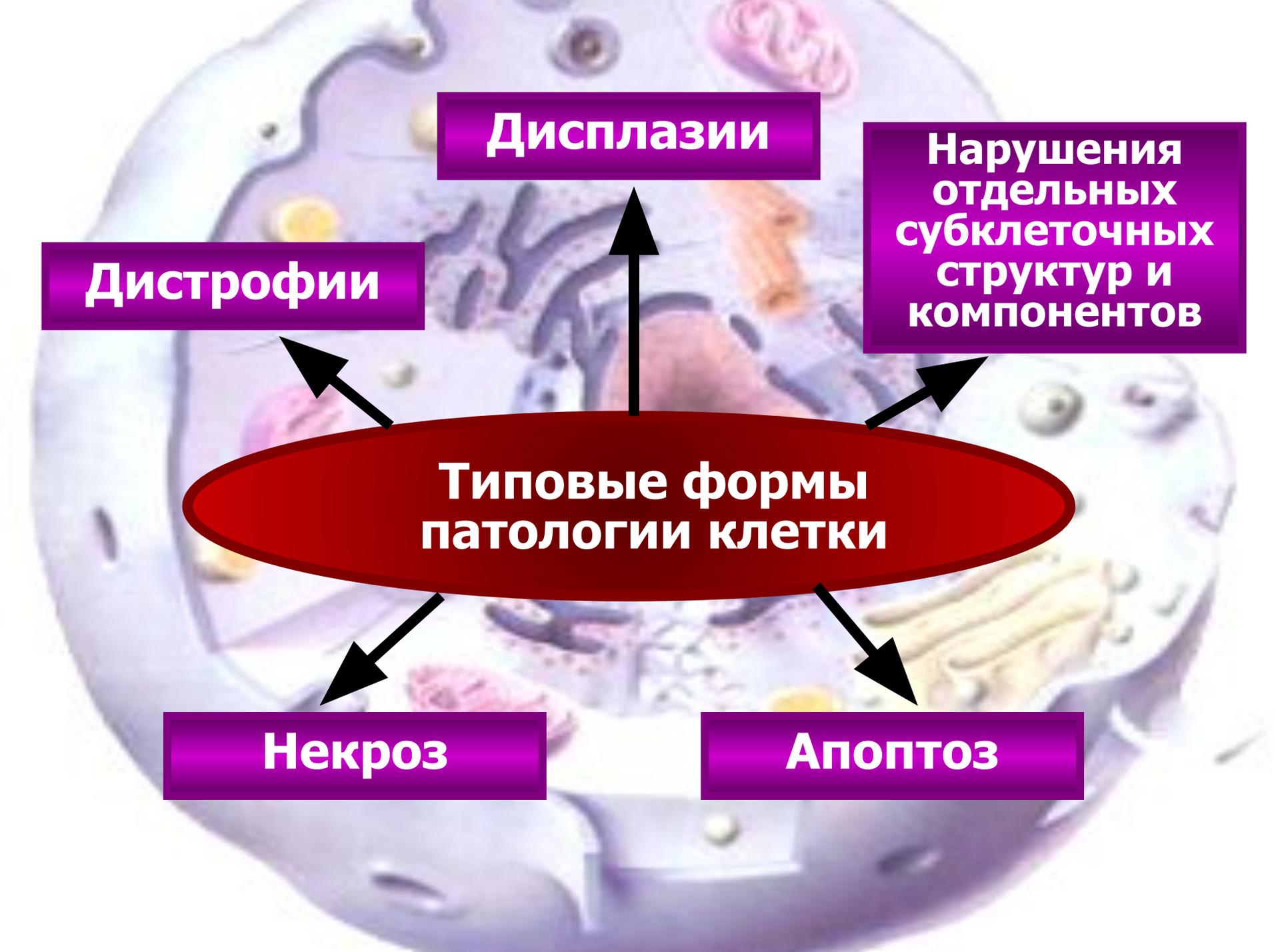
Функции клеток являются следствием реализации генетической информации (например, транскрипция, посттрансляционная модификация) и крайне разнообразны:

- * изменения характера функционирования,**
- * стимуляция или подавление активности,**
- * перепрограммирование синтезов и т.д.**

Расстройства регуляции функции на уровне ответа на сигнал

На уровне **метаболических процессов**, регулируемых вторыми посредниками или другими внутриклеточными факторами возможны многочисленные расстройства.

Пример: нарушение активации клеточных ферментов (например, в связи с дефицитом цАМФ или цГМФ), может существенно изменить **интенсивность метаболических реакций** и как следствие – привести к **расстройству жизнедеятельности клетки**.



Дисплазии

**Нарушения
отдельных
субклеточных
структур и
компонентов**

Дистрофии

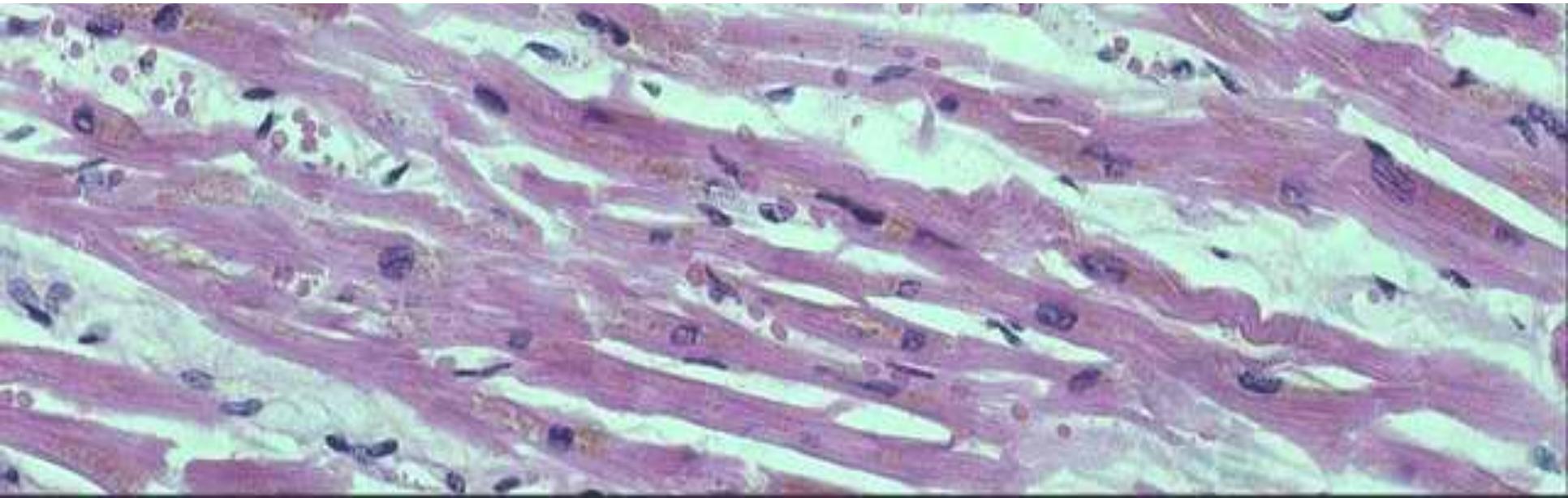
**Типовые формы
патологии клетки**

Некроз

Апоптоз

Дистрофии клеток

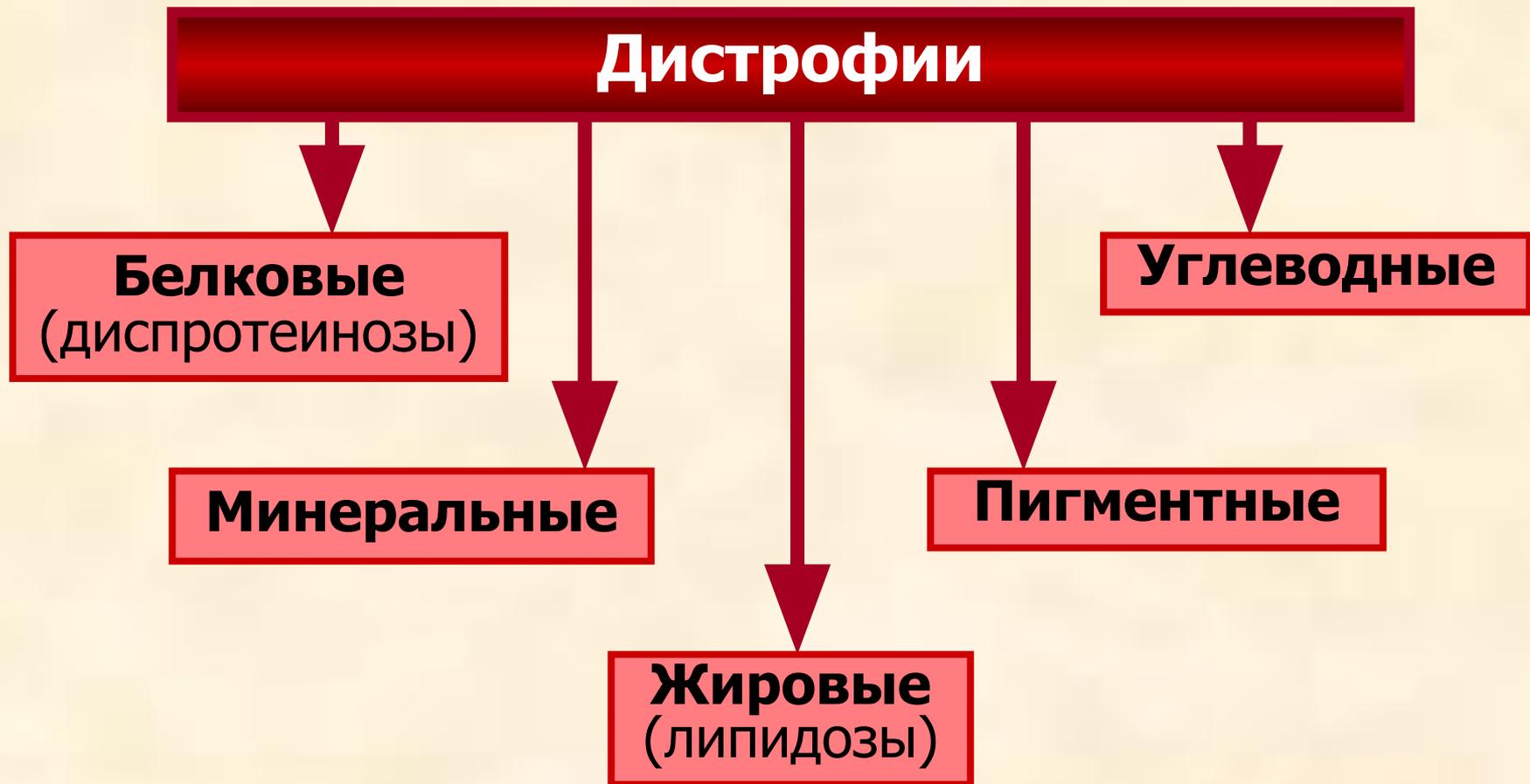
Клеточные дистрофии – нарушения обмена веществ, сопровождающиеся расстройством функций клеток, пластических процессов в них, а также структурными изменениями, ведущими к нарушению жизнедеятельности клеток.



Механизмы дистрофии клеток

- **Синтез** аномальных, в норме не встречающихся в клетке, веществ (например, белково-полисахаридного комплекса – амилоида).
- **Избыточное превращение одних соединений в другие** (например, жиров и углеводов в белки, углеводов в жиры).
- **Декомпозиция** (фанероз): распад субклеточных структур и/или веществ (например, белково-липидных комплексов мембран).
- **Инфильтрация** клеток и межклеточного вещества органическими и неорганическими соединениями (например, ЛПНП и Ca^{2+} клеток интимы артерий при атеросклерозе).

Виды дистрофий в зависимости от преимущественно нарушенного типа обмена веществ

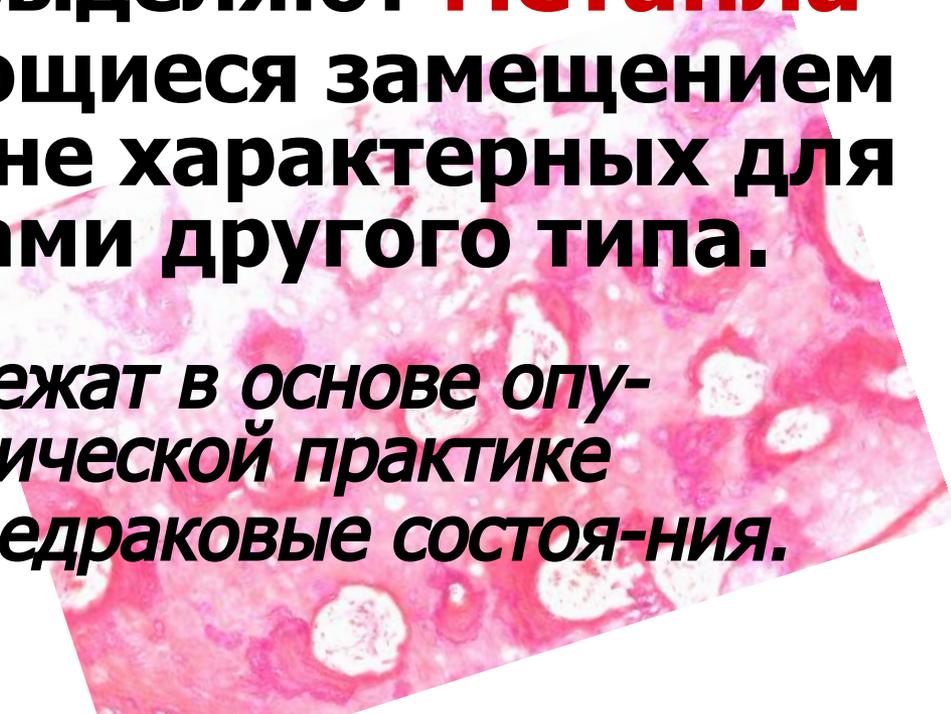


Дисплазии клеток

Дисплазии – нарушения дифференцировки клеток, сопровождающиеся стойкими изменениями их структуры, метаболизма и функции, ведущими к нарушению их жизнедеятельности.

Среди дисплазии выделяют **метаплазии**, характеризующиеся замещением в конкретном органе характерных для него клеток клетками другого типа.

Клеточные дисплазии лежат в основе опухолевого роста и в клинической практике рассматриваются как предраковые состояния.



Дисплазии клеток

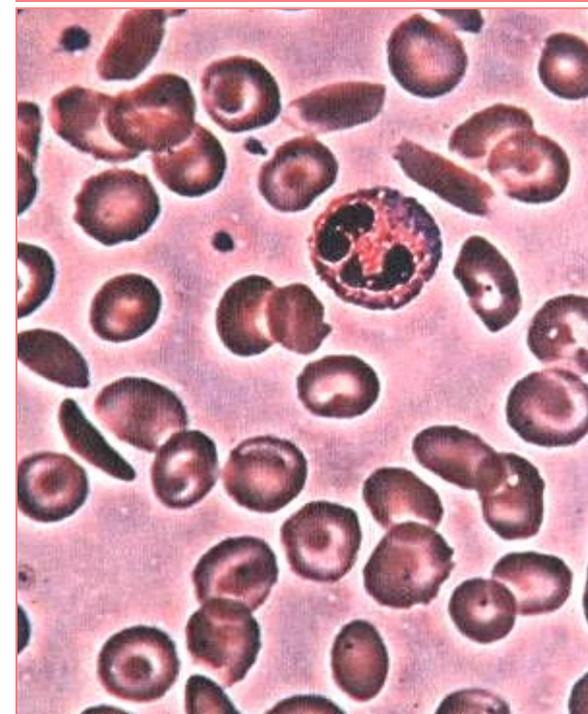
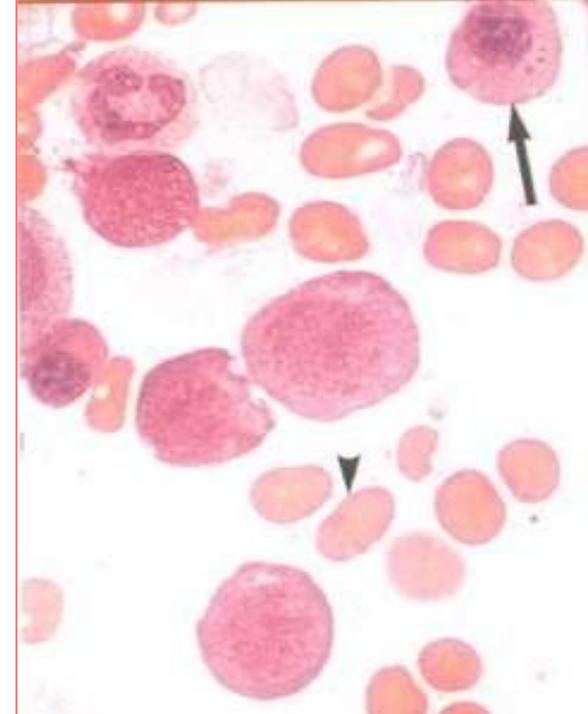
Дифференцировка клеток определяется **генетической программой**, но реализация этой программы в существенной мере зависит от **сложных взаимодействий** ядра и цитоплазмы, микроокружения клетки, влияния на клетку БАВ и многих других факторов.



При одном и том же отклонении в геноме различных клеток проявления дисплазии могут носить «разноликий» характер.

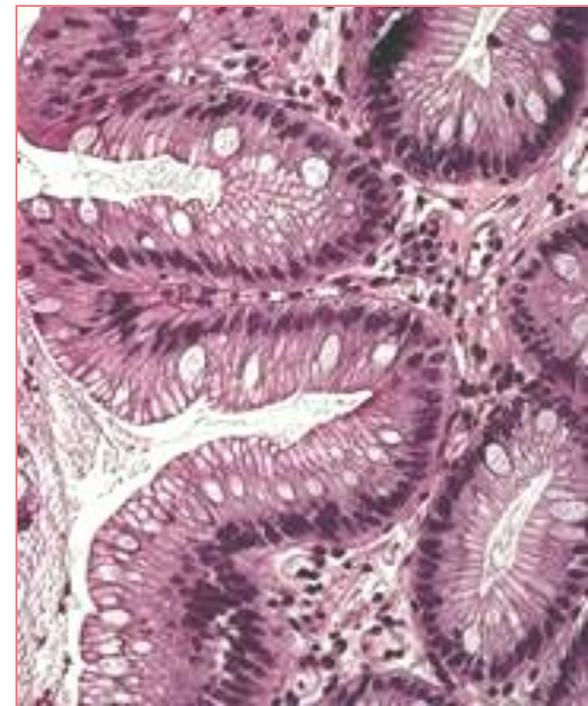
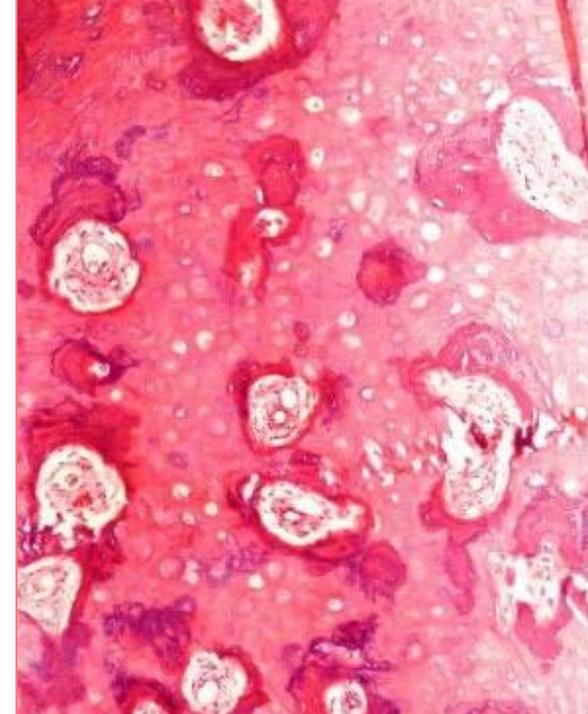
Примеры дисплазии

- **Образование мегалобластов** в КМ при витамин В₁₂-дефицитной анемии.
- **Появление серповидных эритроцитов** при патологии НЬ.
- **Наличие крупных «нейро-нов-монстров»** при поражении коры головного мозга (туберозный склероз).
- **Образование многоядерных гигантских клеток** со своеобразным расположением хроматина при болезни Реклингхаузена.



Примеры метаплазии

- **Фиброзно-кистозная болезнь молочной железы.** Появление в грудной железе клеток, характерных для апокриновых потовых желёз.
- **Пищевод Баретта.** Замещение многослойного плоского эпителия СО пищевода однослойным эпителием, характерным для тонкой кишки.
- **Оссифицирующий миозит.** Скелетные мышечные волокна замещаются фиброзной тканью, содержащей очаги костной ткани.



Гибель клетки

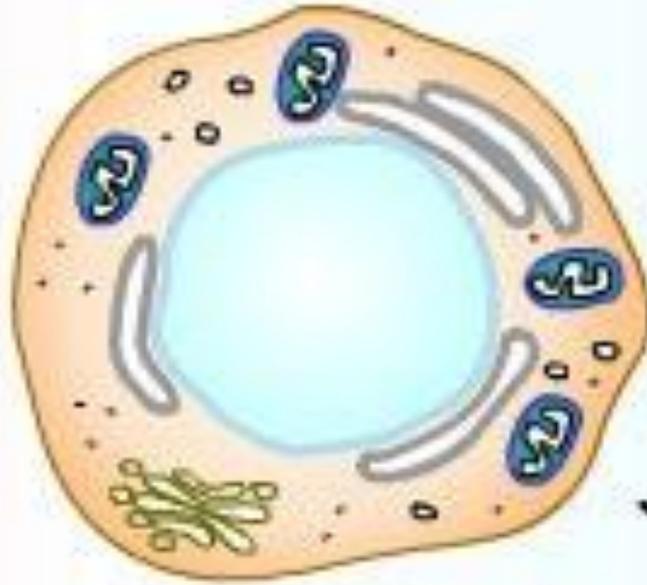
Развитие организма, формирование тканей и их функционирование предполагают наличие баланса между *пролиферацией*, *дифференцировкой* и *гибелью клеток*.

Массовую гибель клеток в раннем онтогенезе называют *запрограммированной*.

Клетки, выполнившие свои функции, погибают в течение всей жизни организма.

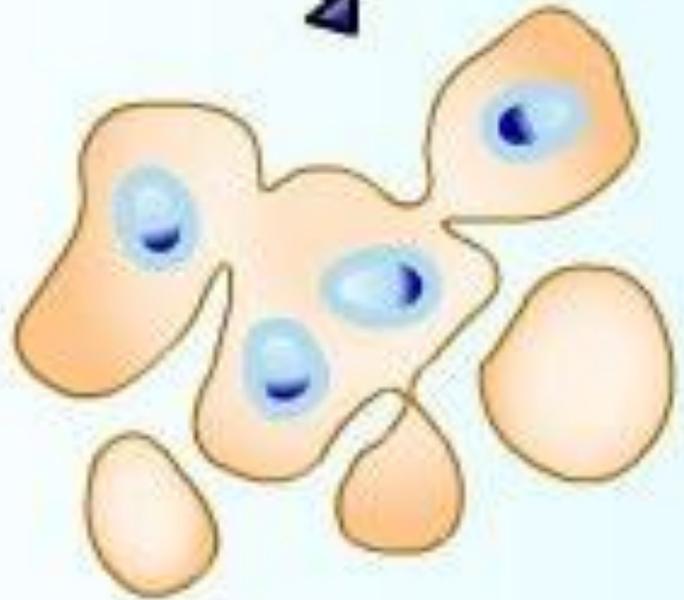
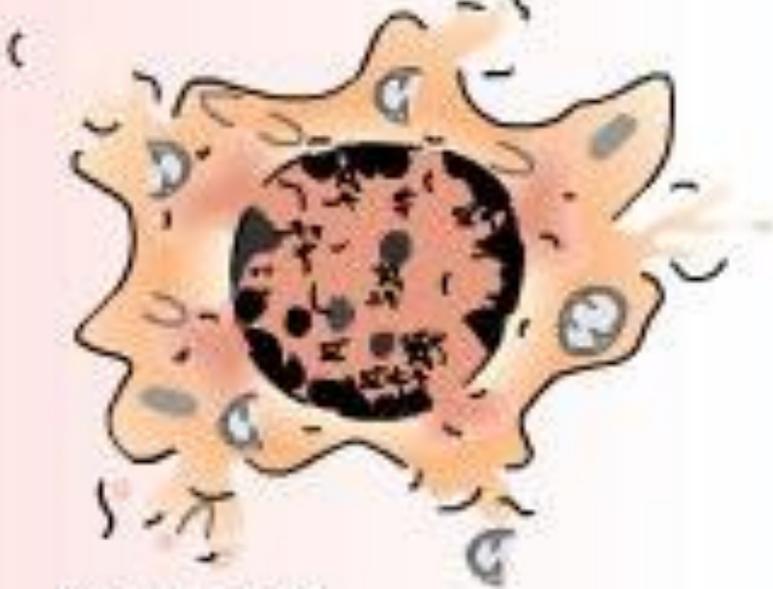
Клетки гибнут при повреждении и некрозе ткани, при различных заболеваниях, избирательно поражающих отдельные типы клеток (дегенерация).

Формы клеточной гибели



Некроз

Апоптоз



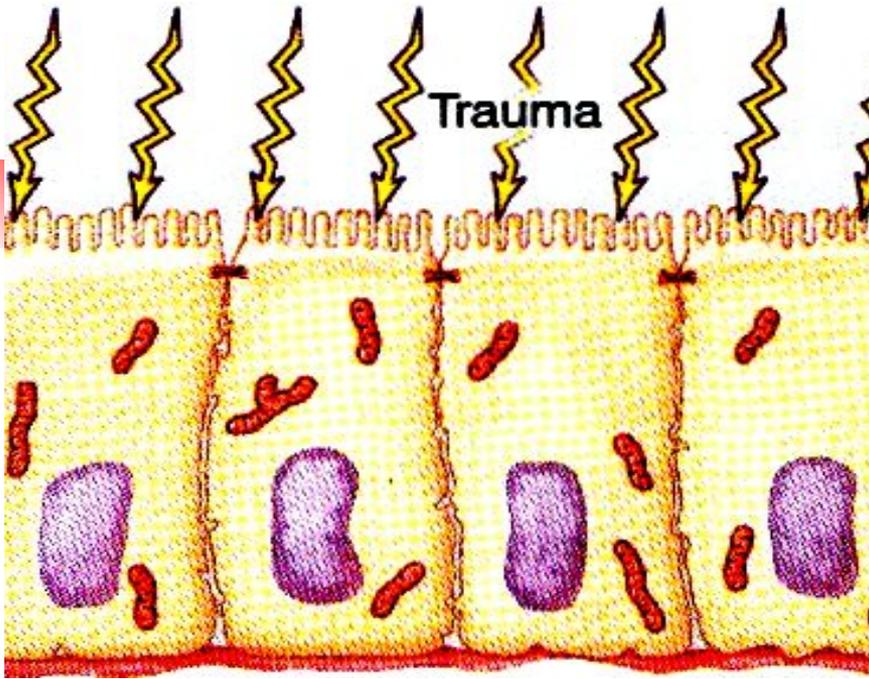
Некроз

Некроз (от греч. *nekros* – мертвый) – омертвление, гибель клеток и тканей в живом организме под воздействием болезнетворных факторов.

Некроз:

- развивается при чрезмерной альтерации клетки,
- не требует затрат энергии,
- генетически не контролируется («анархический путь гибели»),
- представляет угрозу окружающим структурам (сопровождается развитием воспалительного процесса).

Некроз



Значение некроза

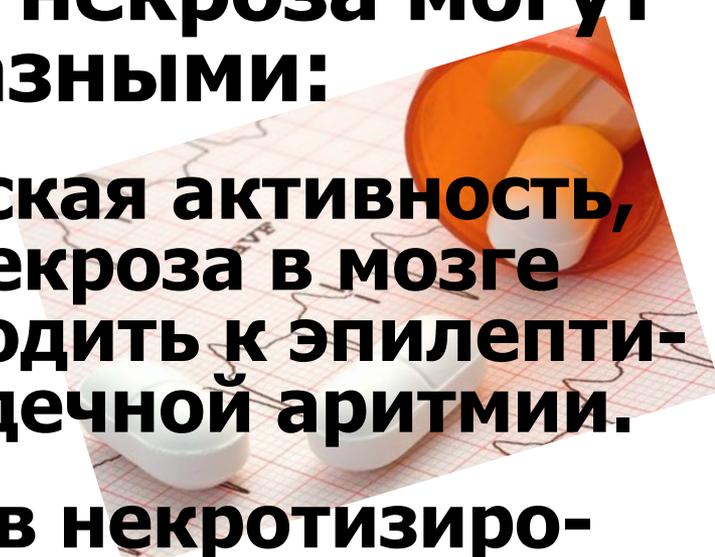
Значение некроза определяется его сущностью – «местной смертью» и выключением из функции таких зон.

- **Некроз жизненно важных органов, особенно крупных участков их, нередко ведет к смерти** (инфаркты миокарда, ишемические некрозы головного мозга, некрозы коркового вещества почек, острый панкреатит, осложнившийся панкреонекрозом).
- **Некроз является причиной тяжёлых осложнений многих заболеваний** (разрыв сердца при миомаляции, параличи при геморрагическом и ишемическом инсультах, инфекции при массивных пролежнях, интоксикации в связи с воздействием на организм продуктов тканевого распада и т.д.).

Значение некроза

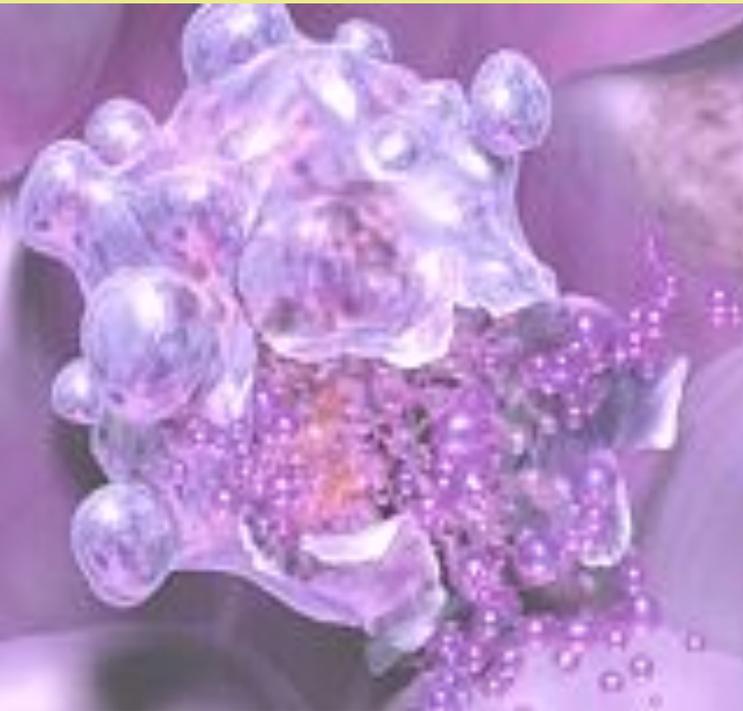
Клинические проявления некроза могут быть самыми разнообразными:

- ❑ **Патологическая электрическая активность, возникающая в областях некроза в мозге или миокарде, может приводить к эпилептическим припадкам или сердечной аритмии.**
- ❑ **Нарушение перистальтики в некротизированной кишке может вызвать функциональную (динамическую) кишечную непроходимость.**
- ❑ **Часто наблюдаются кровоизлияния в некротизированную ткань, например, кровохаркание (haemoptysis) при некрозе лёгкого.**



АПОПТОЗ

АПОПТОЗ (от греч. *apoptosis* – «отпадающий») – форма гибели отдельных кле-



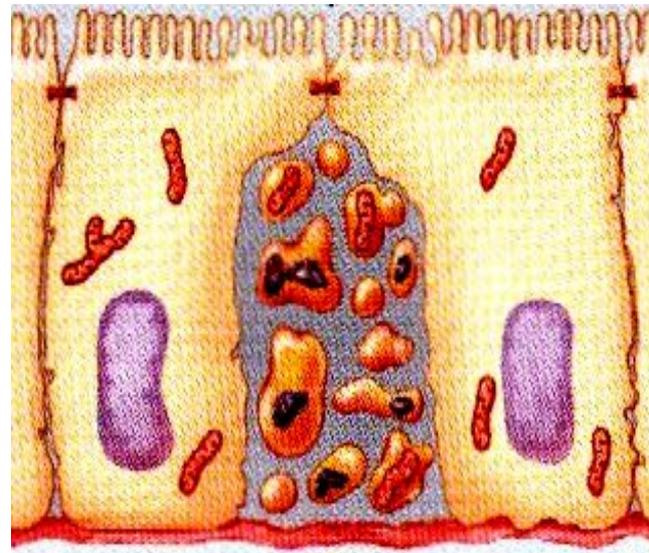
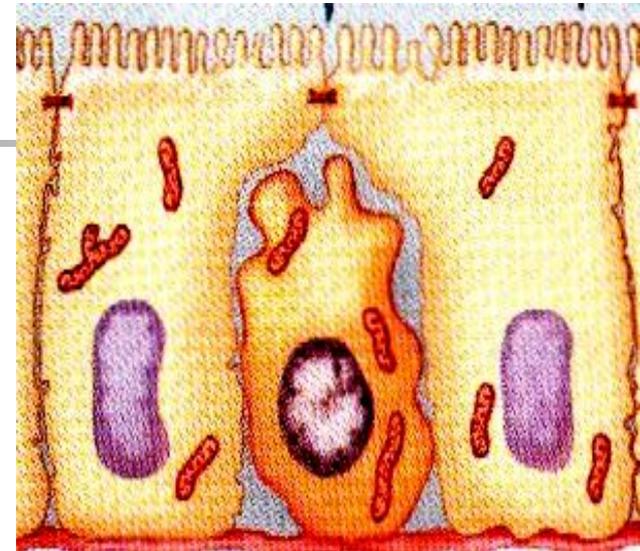
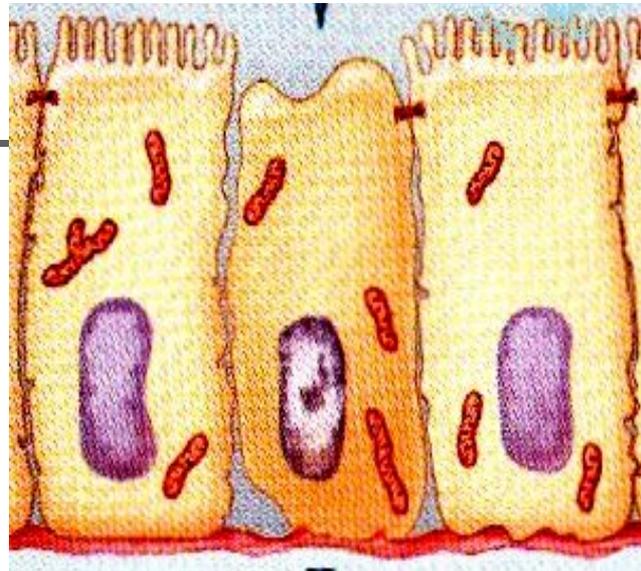
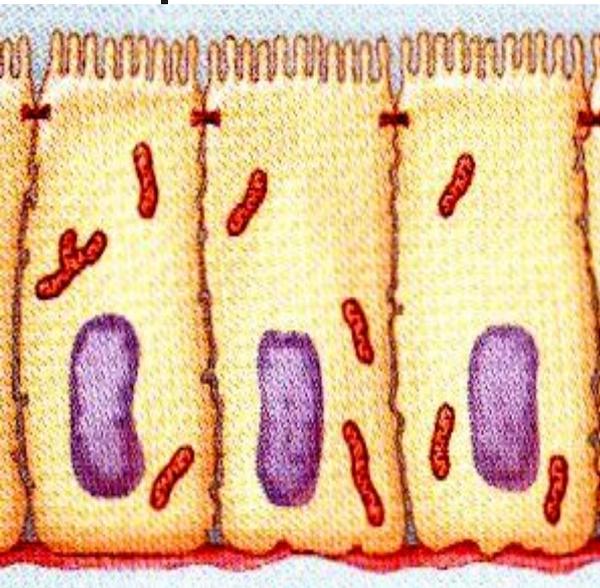
ток, возникающая под действием вне- или внутриклеточных факторов, осуществляющаяся путём активации специализированных внутриклеточных процессов, регулируемых определёнными генами.

Апоптоз — программированная гибель клетки.

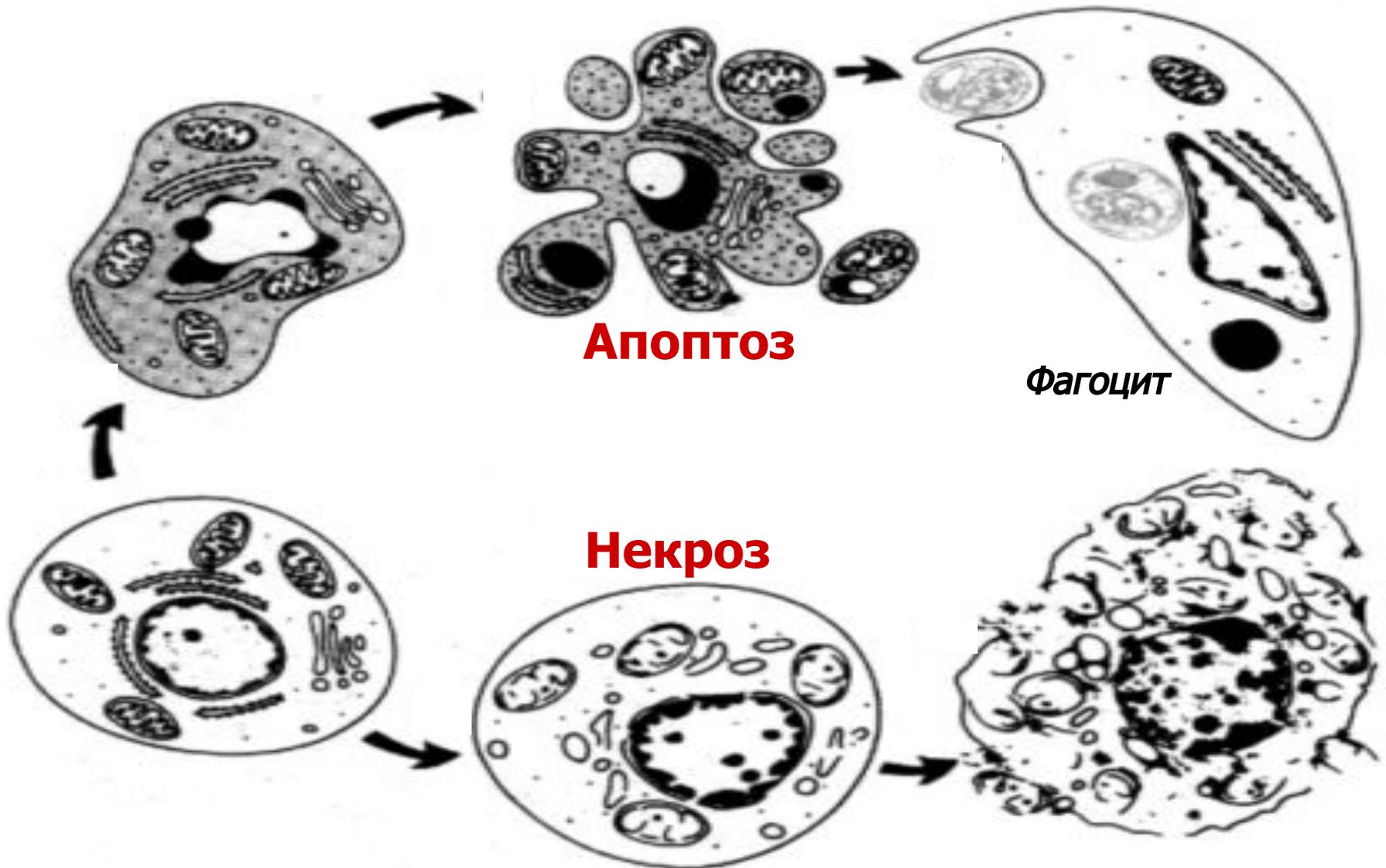
АПОПТОЗ:

- программу апоптоза запускает информационный сигнал,**
- энергозависим и требует синтеза РНК и белков,**
- завершается фагоцитозом фрагментов разрушенной клетки (апоптотических телец).**
- не сопровождается развитием воспалительного процесса,**
- наблюдается в ходе многих естественных процессов, а также при адаптации клетки к повреждающим факторам.**

Αποπτοζ



Стадия удаления фрагментов погибших клеток



Значение апоптоза

★ **Поддержание нормальных про-цессов морфогенеза.** Запрограмми-рованная гибель клеток – естествен-ный процесс массовой гибели клеток и элиминации целых клонов в ходе эмб-рионального развития, гистогенеза и морфогенеза органов.

- Формирование частей тела в результате отмира-ния ненужных участков тканей (формирование ладоней путём разрушения клеток в межпальце-вых промежутках).
- Запрограммированная гибель нейробластов (от 25 до 75%) на определённых этапах развития мозга.

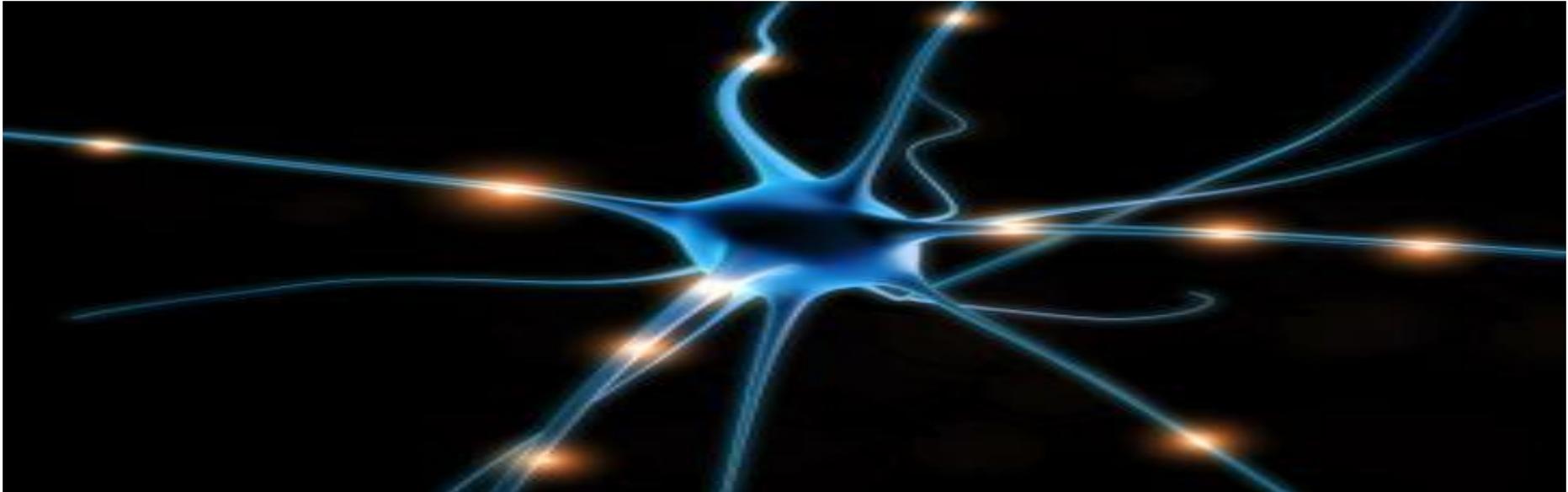
Значение апоптоза

✳ ***Поддержание клеточного гомеостаза.***
Клетки, выполнившие свою функцию, гибнут путём апоптоза.

- Гибель клеток в активно пролиферирующих и самообновляющихся популяциях – эпителиоцитов кишечника, лейкоцитов, эритроцитов.
- Гибель клеток, выполнивших свою функцию, при удалении клонов иммунокомпетентных клеток при иммунном ответе.
- Гибель эозинофилов после дегрануляции.
- Отторжение эндометрия во время менструального цикла.
- Регрессия молочной железы после прекращения лактации.

Значение апоптоза

★ **Дегенерация.** При некоторых патологических состояниях наблюдают относительно избирательную гибель клеток (в нервной системе при боковом амиотрофическом склерозе и болезни Альцгеймера).



Значение апоптоза

★ Селекция разновидностей клеток внутри популяции

- Ликвидации аутоагрессивных Т-клеток в процессе развития тимуса или удаления лимфоцитов после реализации иммунного ответа.
- Устранение клеток тканей, подвергшихся воздействию цитотоксических Т-лимфоцитов или естественных киллеров.
- Выбраковка ненужных и опасных для организма клонов лимфоцитов (аутоагрессивных): программная гибель клеток в защите «иммунологически привилегированных» зон (внутренние среды глаза, щитовидная железа и семенники).

Значение апоптоза

★ *Старение*

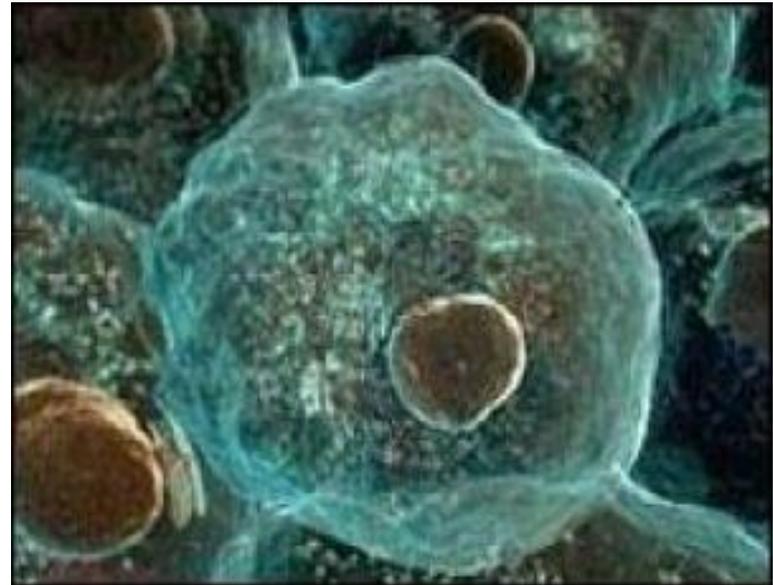
- Гормонозависимая инволюция клеток эндометрия и атрезии фолликулов яичников у женщин в менопаузе.
- Гормонозависимая инволюция клеток ткани простаты и яичек у пожилых мужчин.

★ ***Трансфекция.*** Внедрение в клетку нуклеиновой кислоты вируса (при вирусном гепатите, миокардите, энцефалите, СПИДе).

Значение апоптоза

★ **Повреждение клетки.** Воздействие на клетку агентов, повреждающих её, но не приводящих к некрозу (например, высокой температуры, радиации, цитостатиков, гипоксии). Увеличение интенсивности этих воздействий приводит как обычно к некрозу.

★ **Опухолевый рост** (апоптоз выявляется как при формировании опухолевого узла, так и при его деструкции).



Патология, связанная с нарушением апоптоза

Заболевания, связанные с ослаблением апоптоза:

- Аутоиммунные процессы.
- Злокачественные опухоли.

Заболевания, связанные с усилением апоптоза:

- Врождённые аномалии (б-нь Дауна и др.).
- **Болезни крови (цитопении)** – миелодисплазии, тромбоцитопении, апластическая, B_{12} - и фолиеводефицитные анемии, нейтропения.
- **Инфекционные (бактериальные) заболевания**

Патология, связанная с нарушением апоптоза

Заболевания, связанные с усилением апоптоза:

- **Вирусные инфекционные заболевания** (в том числе СПИД).
- **Дистрофические заболевания НС** (боковой амиотрофический склероз, болезнь Альцгеймера, спинальная мышечная атрофия).
- **Инфаркт миокарда** (преобладание апоптоза миоцитов в период «реперфузии» миокарда).
- **Токсический гепатит** (апоптоз гепатоцитов под действием ядов, в том числе этанола).

Механизмы адаптации клеток к повреждению

Внутриклеточные адаптивные механизмы:

- ❑ **компенсация нарушений энергетического обеспечения клетки;**
- ❑ **защита мембран и ферментов клетки;**
- ❑ **уменьшение выраженности (устранение) дисбаланса ионов и воды;**
- ❑ **устранение дефектов генетической программы клетки и механизмов её реализации;**



Механизмы адаптации клеток к повреждению

Внутриклеточные адаптивные механизмы:

- ❑ **компенсация расстройств механизмов регуляции внутриклеточных процессов;**
- ❑ **снижение функциональной активности клеток;**
- ❑ **регенерация;**
- ❑ **гипертрофия;**
- ❑ **гиперплазия.**



Механизмы адаптации клеток к повреждению

Межклеточные механизмы:

Для межклеточных (системных) механизмов адаптации к повреждению характерно взаимодействие клеток друг с другом.

Пути взаимодействия

- Обмен метаболитами, местными БАВ – цитокинами, ионами.
- Реализация реакций системы ИБН.
- Изменения лимфо- и кровообращения.
- Эндокринные влияния.
- Нервные воздействия.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

