

Патология клетки

Общие сведения о клетке

Клетка — это высокоорганизованная, саморегулирующаяся структурно-функциональная единица живого организма, способная к активному обмену с окружающей ее средой.

Триплеты микротрубочек

Окаймлен-
ная ямка

Пиноцитозный пузырек

Микровилли

Комплекс
Гольджи

Лизосома

Жировая
капля

Центриоль

Цитоплазма

Ядерные поры

Ядрышко

Конденсирован-
ный хроматин

Шероховатый
эндоплазмати-
ческий ретикулум

Рибосомы

Митохондрии

Волокнистый
участок

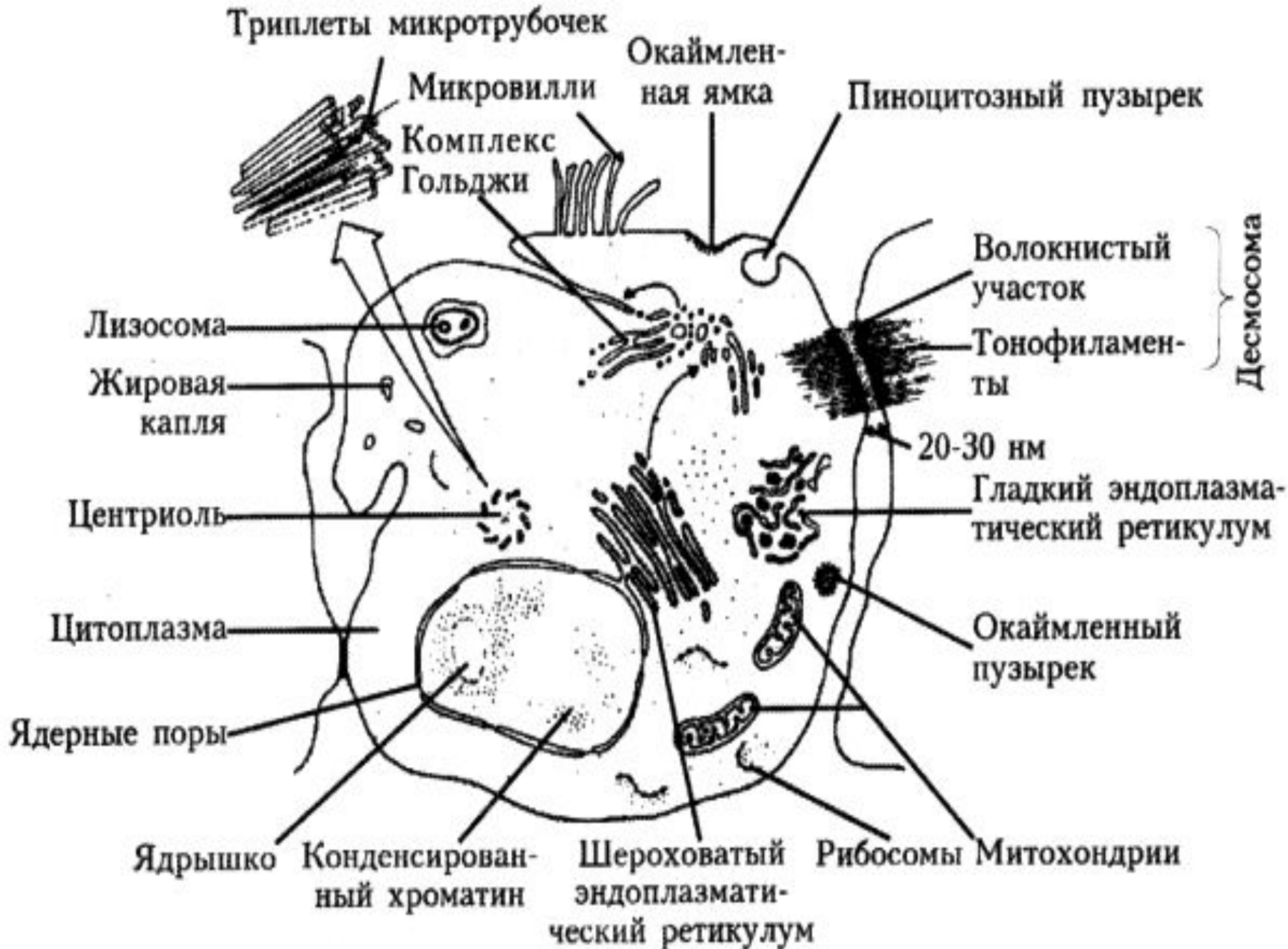
Тонофиламен-
ты

20-30 нм

Гладкий эндоплаз-
матический ретикулум

Окаймленный
пузырек

Десмосома



Ультраструктуры клетки

- ▣ **Ядро** (оболочка с ядерными порами, кариоплазма, ядрышки и перинуклеарное пространство);
- ▣ **цитоплазма**: гиалоплазма с различными органеллами и включениями:
 - **Органеллы мембранного происхождения**:
 - цитоплазматическая мембрана (включая десмосомы);
 - митохондрии: (наружная оболочка, кристы, матрикс);
 - аппарат Гольджи;
 - эндоплазматический ретикулум:
 - гладкий;
 - гранулярный (шероховатый);
 - лизосомы: первичные, вторичные: цитолизосомы и фаголизосомы; остаточные тельца или телолизосомы.

Ультраструктуры клетки

- **Органеллы немембранного происхождения:**
 - свободные рибосомы и полисомы;
 - центросома (центриоль);
 - микротрубочки или макрофиламенты;
 - специализированные структуры или микрофиламенты (нейрофибриллы, миофибриллы — гладкие и поперечные, тонофибриллы, фибриллы промежуточных типов, микроворсинки, реснички, жгутики).
- **Включения: трофические, секреторные вакуоли, пинозитозные пузырьки.**

- ▣ Воздействие тех или иных внутренних и/или внешних факторов приводит на начальном этапе к повреждению элементарных структур клетки и нарушению их функций, в дальнейшем возможно развитие как патологии отдельной клетки, так и клеточных коопераций.
- ▣ Патология клетки, или "целлюлярная патология" – это структурная основа всей патологии человека.

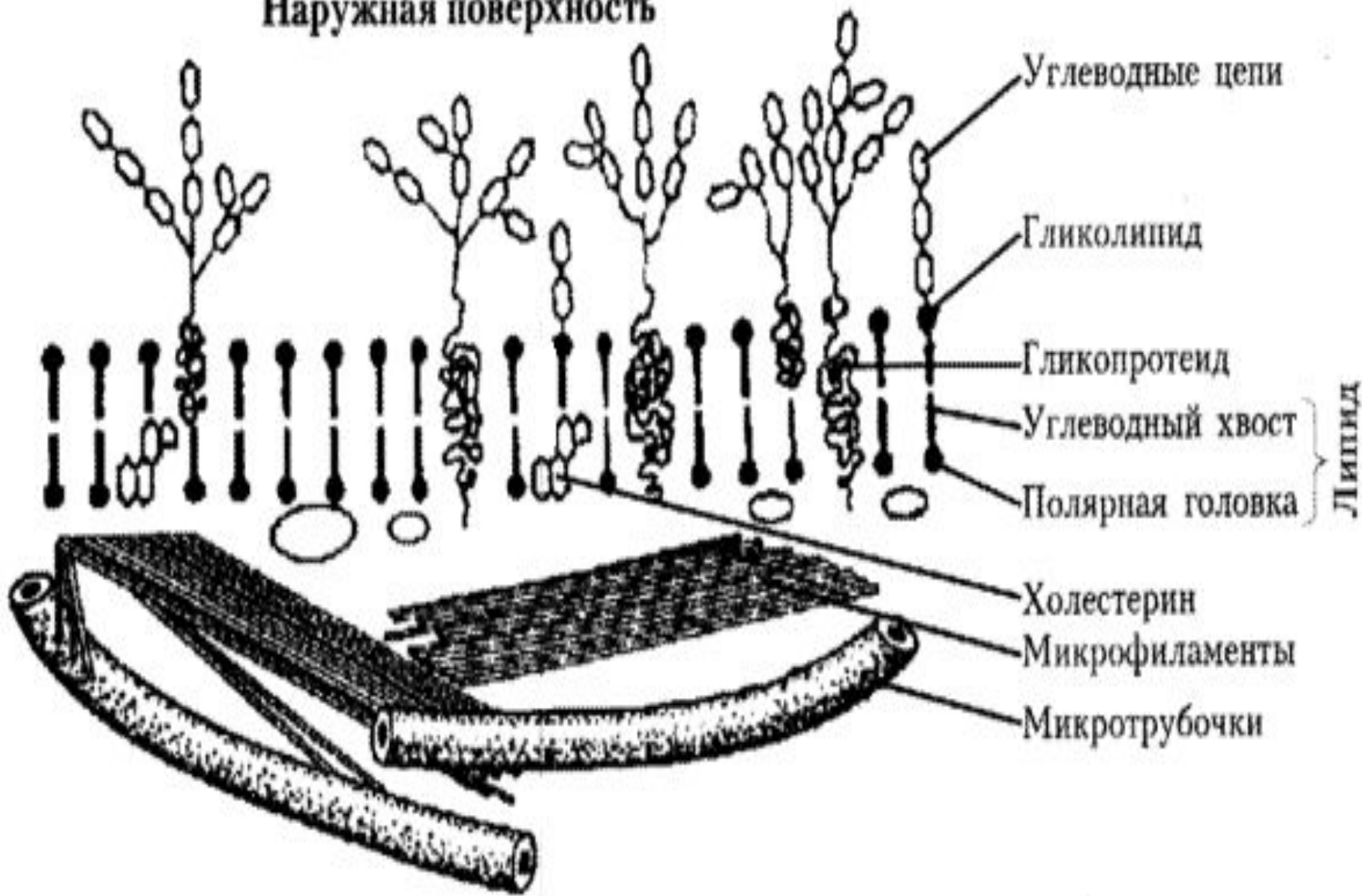
Нормальное функционирование клетки зависит от:

- Состояния окружающей клетку среды (гомеостаза);
- Своевременности и достаточности поступления в клетку питательных веществ (кислорода, глюкозы, аминокислот);
- Уровня содержания продуктов метаболизма, особенно, CO_2 .

ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКАЯ МЕМБРАНА

- Мембрана представляется трехслойной структурой, состоящей из двух плотных листков, каждый толщиной от 2 до 3 нм, разделенных менее плотным интермедиарным слоем, толщиной от 4 до 5 нм. Общая толщина мембраны составляет от 7,5 до 10 нм.
- Наружная поверхность ее представлена толстым слоем мукополисахаридов (гликокаликс). Внутренняя поверхность связана с элементами цитоскелета клетки и сформирована лабильными белками, которые обеспечивают целостность микрофиламентов и микротрубочек

Наружная поверхность



ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКАЯ МЕМБРАНА

- Мембрана состоит из двух рядов молекул фосфолипидов, расположенных более или менее перпендикулярно к поверхности мембраны, так что их неполярные (гидрофобные) концы соприкасаются друг с другом, а полярные (гидрофильные) обращены к водным растворам по ту или другую сторону мембраны.

ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКАЯ МЕМБРАНА

- ▣ В цитомембране располагаются рецепторы гормонов, таких как инсулин или адреналин, и других биологически активных веществ, влияющих на функцию и реактивность клеток, локализуются различные протеины, молекулы мукополисахаридов и специфические белки (например, антигенные детерминанты гистосовместимости), которые определяют ее способность к проницаемости и антигенные свойства.

НАРУШЕНИЯ СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИИ МЕМБРАНЫ КЛЕТКИ

▣ Причины повреждения цитоплазматической мембраны:

1. Образование свободных радикалов (очень нестабильных частиц с нечетным числом электронов на внешней орбите), содержащих активированный кислород, с последующей реакцией между ними и липидами мембраны клетки (перекисное окисление липидов), в результате чего освобождается избыточная энергия.

Причины повреждения цитоплазматической мембраны:

2. Активация системы комплемента.

Комплемент – это система плазматических белков (C1-C9), которые существуют в неактивной форме и составляют приблизительно 10% глобулинов крови. При активации его конечные продукты, вероятно комплексы C5b, C6, C7, C8 и C9 проявляют фосфолипазную активность.

Причины повреждения цитоплазматической мембраны:

3. Лизис ферментами. Например, панкреатические липазы (в избытке выделяются при остром панкреатите) и ферменты, вырабатываемые *Clostridium perfringens* (один из возбудителей газовой гангрены) вызывают обширный некроз цитомембран.

4. Лизис вирусами осуществляется как путем прямой вставки цитопатических вирусов в мембрану клетки, так и косвенно, через иммунный ответ на вирусные антигены, расположенные на поверхности инфицированных клеток.

5. Действие физических и химических факторов (высокая и низкая температура, химические вещества и др.)

Результаты повреждения цитоплазматической мембраны:

1. Потеря структурной целостности, вплоть до некроза. Ограниченное (локальное) повреждение может быть восстановлено, однако с некоторой потерей мембраны. В эритроцитах этот процесс ведет к формированию микросфероцитов.

2. Нарушение "барьерной" функции, что может привести к избыточному поступлению воды в клетку — вакуольной или гидропической дистрофии.

Виды повреждений цитоплазматической мембраны

- ▣ Патология мембран клетки может сопровождаться:
- ▣ изменениями проницаемости мембран,
- ▣ нарушениями мембранного транспорта,
- ▣ нарушениями коммуникации клеток и их "узнавания",
- ▣ изменениями подвижности мембран и формы клеток,
- ▣ нарушениями синтеза и обмена мембран.

Виды повреждений цитоплазматической мембраны

- ▣ Повреждение формы мембран. Морфологически проявляется в виде деформации или атрофии специализированных структур, появлением щелей или разрывов. Примеры: атрофия микровилллей энтероцитов при заболеваниях тонкой кишки с развитием синдрома мальабсорбции или деформация ножек подоцитов эпителия внутреннего листка капсулы Боумена почечного клубочка при некоторых нефропатиях.

Виды повреждений цитоплазматической мембраны

- ▣ Изменения проницаемости мембран.
- ▣ Изменения проницаемости могут быть тяжелыми (необратимыми) и поверхностными.
- ▣ Повреждающие факторы резко увеличивают проницаемость мембраны для Na, K, Cl, Ca и Mg, что приводит к быстрому набуханию клеток, распаду их цитоскелета. Увеличение объема клетки за счет поступления большого количества воды в связи с аномалией осмотического давления сопровождается появлением щелей и даже разрывов в мембране.

Виды повреждений

цитоплазматической мембраны

- ▣ Изменения коммуникации клеток и их "узнавания".

Клеточные "общение" и "узнавание" базируются на различиях в структуре внешних поверхностей плазматических мембран. Она определяется структурой гликокаликса мембраны с поверхностными антигенами – маркерами определенного типа клеток. Изменения АГ встречается при воспалении, регенерации, опухолевом росте).

- ▣ Цитоплазматическая мембрана принимает участие в иммунных процессах. На ее поверхности могут фиксироваться антитела и здесь же может проявляться антиген-антительный конфликт.

Избыточное увеличение нормальных структур.

- ▣ Действие на мембрану клетки агрессивного фактора вызывает ответные (реактивные) морфологические изменения в виде увеличения количества, протяженности и площади мембранных структур.
- ▣ Захват клеткой различных чужеродных субстанций (жидких и плотных) может осуществляться при помощи двух механизмов: пиноцитоза и фагоцитоза.

▣ *Пиноцитоз* (*pinoin* – пить) – инвагинация (впячивание) наружной клеточной мембраны с захватом инородной жидкой субстанции, последующим смыканием мембраны, отшнуровкой ее и образованием пиноцитозного пузырька. Этот процесс наблюдается в большинстве клеток. Нередко пиноцитозные пузырьки играют роль транспортного средства для жидкостей, пересекающих таким образом иногда всю клетку (например, в эндотелии).

- ▣ **Фагоцитоз** (*phagein* – поедать) представляет собой процесс захватывания клеткой извне и втягивания в себя какой-либо плотной частицы путем эвагинации (выпячивания) клеточной мембраны и формирования фагоцитозного пузырька.

Появление специальных патологических структур.

- Клеточный ответ на аноксию, антиген-антительный конфликт или на ингибиторы метаболизма проявляется формированием миелиноподобных, или псевдомиелиновых структур.
- Они появляются в результате перекисного окисления липидов мембран и формируются из высвобождающихся фосфолипидов путем скручивания удлиненных цитоплазматических отростков или микротрубочек.

Межклеточные взаимодействия

Для эпителия характерны следующие типы контактов:

1. **Плотные соединения** (запирающие контакты) – слияние плазмолемм смежных эпителиальных клеток. Они блокируют обмен молекулами и обеспечивают соединение клеток.
2. **Десмосомы и полудесмосомы** – основной тип сведения смежных клеток (или с базальной мембраной) и их актиновых микрофиламентов или промежуточных филаментов.
3. **Щелевидные соединения** – зоны соединения плазмолемм соседних клеток протяженностью 2-3 нм. для химического или электрического контакта

Базальная мембрана.

Эпителиальные клетки вырабатывают компоненты внеклеточного матрикса, которые организуются в сложную пространственную структуру — базальную мембрану.

Она состоит из сети: коллагена IV типа, гликопротеинов ламинина, фибронектина и энтактина, а также гепаран-сульфата (гепарин-сульфат).

Эпителиальные клетки прикрепляются к базальной мембране посредством полудесмосом - мест фиксации цитоплазматических промежуточных филаментов.

Базальная мембрана

- ▣ *Контакт с базальной мембраной необходим эпителиальным тканям для поддержания всех характеристик и специфичности своего фенотипа, или для поддержания дифференцировки.*
- ▣ *Базальная мембрана всегда служит в качестве своеобразных строительных лесов при восстановлении поврежденного эпителия: по ней клетки могут перемещаться в ходе не только патологической, но и физиологической регенерации.*

Примеры патологии базальной мембраны

1. Малигнизированные (озлокачествленные) эпителиоциты способны к разрушению базальной мембраны и проникновению за ее пределы, после чего осуществляется их инвазия в окружающие ткани и в кровоток.
2. При буллезном пемфигоиде аутоантитела, реагирующие с базальной мембраной многослойного плоского эпителия, имеются в сыворотке крови и участвуют в процессе возникновения субэпидермальных пузырей.

Альтерация клеточных соединений.

- ▣ В мембране клетки имеются различные типы контактов, сравнимых с электрическими соединениями. Они могут быть представлены комплексами сильных (интермедиарных) или слабых (десмосомы, интердигитирующие соединения) межклеточных контактов.
- ▣ Патология межклеточных контактов может проявляться в их сохранении в тех случаях, когда они обязаны были исчезнуть в процессе созревания клетки: например, в эпидермисе при паракератозе (задержке созревания и слущивания клеток). В других случаях наблюдается распад тех клеточных соединений, которые должны существовать в норме (пузырчатка).

ПОВРЕЖДЕНИЯ МИТОХОНДРИЙ

- ▣ Причины повреждения (альтерации) митохондрий, связанные с нарушением производства АТФ .
- ▣ **1. Гипогликемия:** низкий уровень глюкозы в крови (гипогликемия) приводит к недостаточному производству АТФ, которое является наиболее ощутимым в мозге.

Причины повреждения

МИТОХОНДРИЙ

2. Гипоксия: Недостаток кислорода в клетках (гипоксия) может возникать при:

- Наличии механической преграды для дыхания или болезней легких.
- Ишемии, или нарушении притока артериальной крови к тканям в результате общих нарушений циркуляции или возникновения местной преграды для тока крови.
- Анемии приводят к снижению транспорта кислорода кровью.
- Нарушения структуры гемоглобина (например, при отравлении угарным газом (СО), при котором образуется карбоксигемоглобин, не способный к переносу кислорода).

Причины повреждения МИТОХОНДРИЙ

- ▣ **4.Ингибирование ферментов:** например, отравление цианистым калием. Цианистый калий ингибирует цитохромоксидазу, конечный фермент в дыхательной цепи, что приводит к острому дефициту АТФ во всех клетках органов и быстрой смерти.
- ▣ **5.Разобщение окислительного фосфорилирования:** разобщение окисления и фосфорилирования происходит или путем химических реакций, или путем физического отделения ферментов от митохондриальной мембраны. Митохондриальное набухание, которое является общим признаком для большинства типов повреждений, является причиной разобщения окислительного фосфорилирования.

Причины повреждения митохондрий

Различают следующие структурные изменения митохондрий:

- ▣ увеличение числа и размеров (клетки, цитоплазма которых богата митохондриями, встречаются и при других патологических состояниях (гипертрофия, воспаление, опухоли).
- ▣ образование мегамитохондрий (в световом микроскопе - в виде светлых круглых, очень оксифильных шариков при алкоголизме, циррозах печени, в эпителиальных клетках канальцев почек при нефротическом синдроме, при дефиците рибофлавина, при интоксикации бромидами, при некоторых мышечных заболеваниях).

Причины повреждения

МИТОХОНДРИЙ

- изменение формы (наблюдается при самых различных состояниях: голодании, гипоксии, интоксикациях, лихорадке, мышечных заболеваниях, назначении тироксина в виде мутного набухания, описанного в оптическом микроскопе как зернистая дистрофия клетки).
- изменения структуры крист митохондрий (гипертрофия гранул выявлена при ишемии миокарда, в гепатоцитах при интоксикации четыреххлористым углеродом, в мышечных клетках при тетанусе).
- уменьшение или исчезновение плотных гранул происходит в онкоцитах, гепатоцитах и клетках кишечного эпителия при ишемии.

ЭНДОПЛАЗМАТИЧЕСКИЙ РЕТИКУЛУМ

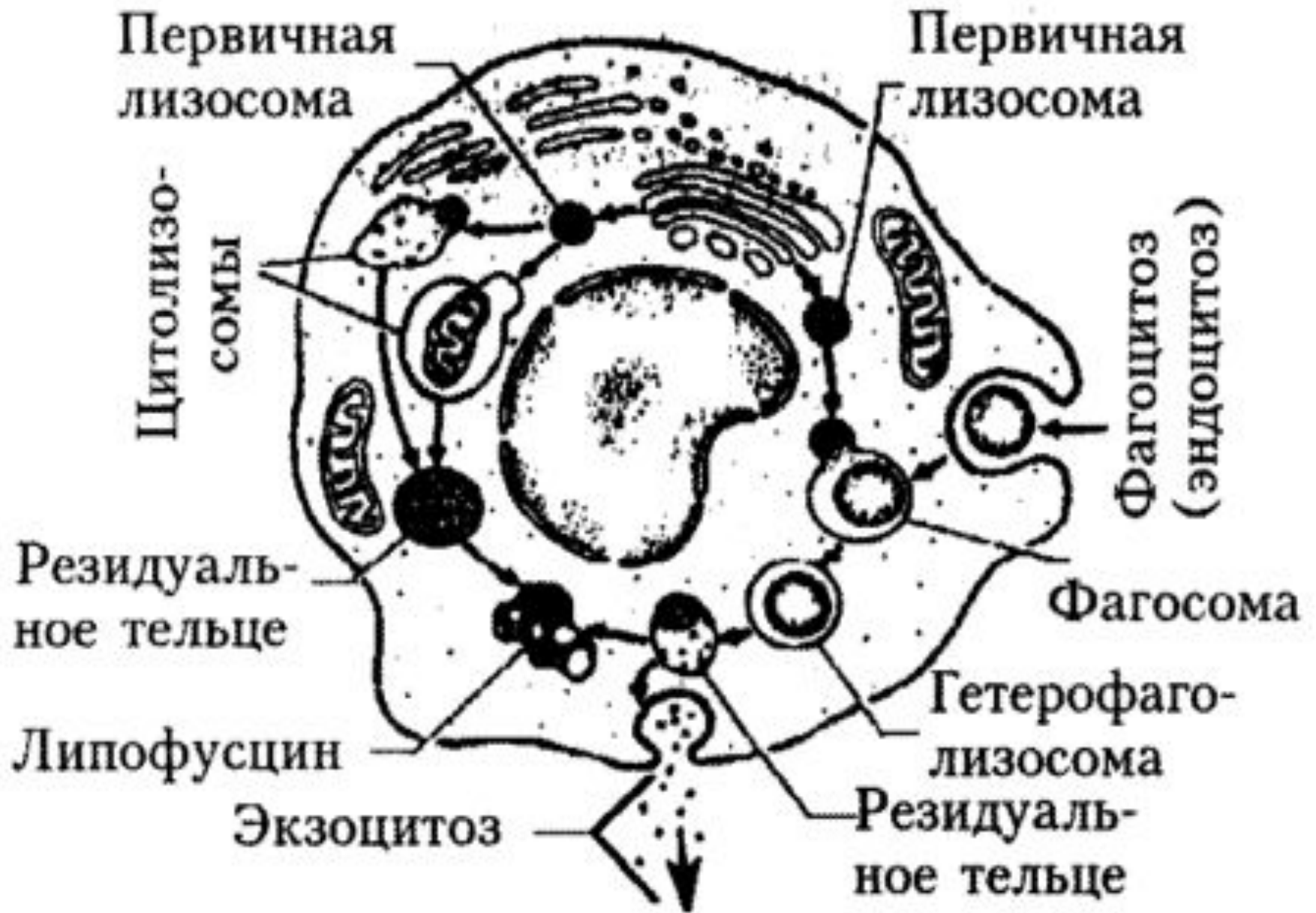
- ▣ Гиперплазия ЭР (гладкого или шероховатого), т.е. увеличение его количества может сопровождаться образованием концентрических структур, которые в световом микроскопе часто видны как участки эозинофильной цитоплазмы. В структурах, сформированных ГЭР, увеличивается число энзимов, ответственных за детоксикацию. Эти изменения неспецифичны и наблюдаются при воздействии афлотоксина, тетрахлористого углерода, ДДТ, диметилнитрозамина, фосфора, прогестерона, при вирусных инфекциях или опухолях (гепатома).
- ▣ Атрофия ЭР, т.е. уменьшение его размеров сопровождается снижением белково-синтетической функции клетки (при голодании, болезнях печени, старении).

Аппарат Гольджи

- Морфологические проявления нарушений секреторной функции АГ выражаются или в виде гиперплазии пластинчатого комплекса, то есть увеличения площади его мембран и количества секреторных гранул, либо в виде атрофии пластинчатого комплекса, что сопровождается редукцией (уменьшением) вакуолей и потерей секреторных гранул.

Лизосомы

- ▣ Лизосомы - электронно-плотные структуры небольших размеров, которые имеют вид полиморфных гранул или везикул, окруженных липопротеидной мембраной.
- ▣ Это первичные лизосомам, которые являются дериватами (производными) эндоплазматического ретикулума и аппарата Гольджи. Они способны разрушать протеины, липиды, полисахариды и нуклеиновые кислоты при помощи более 50 лизосомальных ферментов типа гидролаз.



Вторичные лизосомы

- ▣ **Первичные лизосомы + другие вакуоли - , выброс содержимого = вторичные лизосомы:**
пинолизосомы,
- ▣ фаголизосомы
- ▣ аутофаголизосомы.
- ▣ **Неполный фагоцитоз - резидуальные (остаточные) тельца, или телолизосомы,**

Функции лизосом

- ▣ Эндоцитоз – процесс реабсорбции и накопления лизосомами клеток протеином. особенно с низким молекулярным весом (проксимальные извитые канальцы почек, в печени (в клетках Купфера, в мононуклеарных фагоцитах).
- ▣ *Аутофагия* - способность лизосом захватывать и разрушать собственные структуры клетки – «фокальный клеточный некроз».

ЛИЗОСОМАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ

1. Повреждение лизосомальных мембран.
Дестабилизация (лабилизация) лизосомальных мембран в виде трещин и разрывов может наблюдаться при воздействии различных агрессивных факторов: ионизирующей радиации, аноксии, шоке, отравлении тетрахлористым углеродом, воздействии кремния, недостатке витаминов и гипервитаминозе А, воздействии бактериальных эндотоксинов и т.д. В этих случаях гидролазы диффундируют в клетку, что ведет к ее некрозу или прогрессивному разрушению путем самопереваривания.

ЛИЗОСОМАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ

2. Недостаток лизосомальных энзимов.

В лизосомах могут отсутствовать некоторые энзимы, необходимые для нормального метаболизма клеток. Энзимопатия или дисметаболическая болезнь имеет врожденный характер и передается по наследству по аутосомно-рецессивному типу. Дефицит энзимов наблюдается наиболее часто при гликогенозах (болезнь Помпе, болезнь Гирке), липидозах (недостаточность липаз адипозоцитов), гепатозах (болезнь Дабина-Джонсона). Эти состояния иногда называют "болезнями накопления".

ПАТОЛОГИЯ МИКРОТРУБОЧЕК И МИКРОФИЛАМЕНТОВ

Микротрубочки (макрофиламенты) занимают особое место в межклеточных сообщениях. Большинство клеток содержат комплексы фибриллярных структур, которые выполняют опорную, транспортную, сократительную и двигательную функции.

Классификация и функции

1. Микрофиламенты — актин и миозин обеспечивают тянущее усилие на клетки или внеклеточный матрикс (при контакте их с плазмолеммой).
2. Микротрубочки:
 - 2.1. Цитоплазматические: обеспечивают перераспределение по цитозолю органоидов (АГ и ЭПС)
 - 2.2. Веретеновидные: обеспечивают митоз и мейоз
 - 2.3. Осевые: являются частью реснитчатой моторной системы.

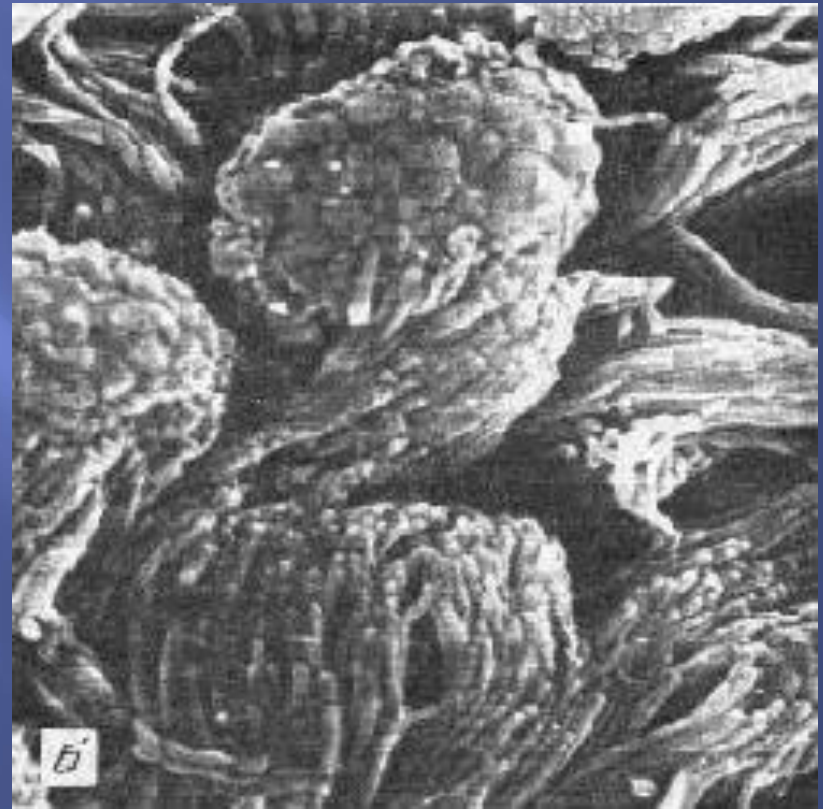
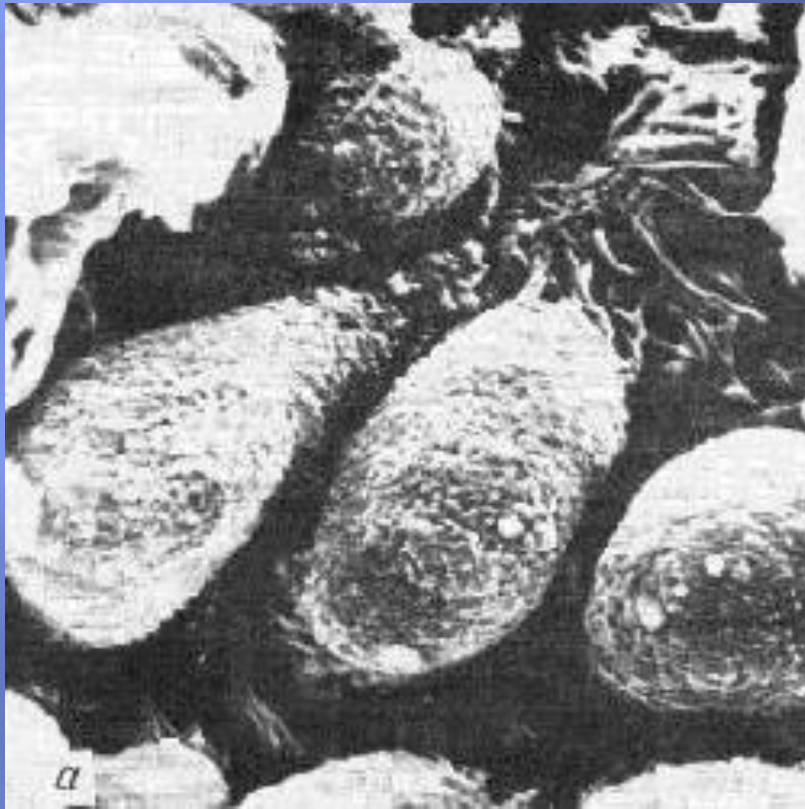
Отсутствие связи между периферическими и центральными дуплетами

- при инфекционных бронхитах, сопровождающихся иммобилизацией ресничек и отсутствием их движений в слизистой бронха;
- у курильщиков очень часто отмечается неподвижность патологически измененных ресничек, в которых содержится множество дуплетов;
- размножение центриолей с образованием "кист ресничек" часто наблюдается в генитальном тракте женщин при хронических воспалительных заболеваниях (гонорея, хламидиоз, уреаплазмоз и др.)

Ультраструктура слизистой оболочки носа. Сканирующая электронная микроскопия.

а – редукция ресничек мерцательного эпителия при пылевом бронхите;

б – неизмененный реснитчатый эпителий.



Патология промежуточных филаментов

3. Промежуточные микрофиламенты: обеспечивают опорную структуру клеток и препятствуют их растяжению.

Промежуточные филаменты достаточно специализированы в зависимости от типа клеток. Однако, в клетках одного и того же происхождения могут встречаться промежуточные филаменты разного типа.

Патология промежуточных филаментов

- Гиалин Мэллори (алкогольный гиалин). Известный американский патолог Мэллори в начале века описал в клетках печени при алкоголизме гиалиновые включения неправильной формы.
- Гиалин Мэллори может появляться во многих случаях, но чаще всего при алкогольном циррозе.
- В настоящее время накопление промежуточных филаментов является морфологическим маркером хронического алкоголизма.

Патология промежуточных филаментов

- ▣ Болезнь Альцгеймера или “пресенильная” деменция сопровождается образованием фибриллярных масс в нейронах коры головного мозга у пожилых людей. Эти фибриллярные массы окрашиваются как амилоидные субстанции конго-красным и дают двойное лучепреломление в поляризованном свете. Но они всегда выявляются внутриклеточно, в отличие от амилоида, который всегда расположен экстрацеллюлярно.
- ▣ В клинике у таких больных развивается слабоумие.

Патология промежуточных филаментов

- ▣ Кардиомиопатии, связанные с нарушением метаболизма десмина, клинически проявляются прогрессирующей недостаточностью миокарда и характеризуются массивными отложениями в кардиомиоцитах ШИК-негативного материала, состоящего из промежуточных филаментов.

Патология промежуточных филаментов

В диагностике методом ИГХ по типу промежуточных филаментов устанавливают тип дифференцировки злокачественных опухолей.

Карциномы имеют в своем составе *цитокератины*.

Саркомы – *виментин*.

ЯДРО

Сублетальные альтерации, обратимые:

1. Конденсация и маргинация хроматина.
2. Изменение ядерной мембраны (вакуоли и псевдовакуоли).
3. Внутриядерные включения (истинные и псевдосключения).

Различают три типа необратимых морфологических изменений ядра:

1. пикноз,
2. кариорексис,
3. кариолизис.

Летальные повреждения, необратимые

- ▣ Пикноз - необратимая тотальная его конденсация по всей площади ядра.
- ▣ Ядро становится гомогенным, интенсивно базофильно окрашенным и сморщенным.
- ▣ Нити хроматина конденсируются в результате действия ДНК-азы и лизосомальных катепсинов и их деструкция наступает более или менее быстро.

Летальные повреждения, необратимые

- ▣ **Кариорексис** (*rexis* – разрыв). Это раскалывание конденсированного хроматина, обычно на небольшие по объему, неправильной формы фрагменты, которые могут находиться внутри ядерной мембраны, если она сохранена или располагаться в цитоплазме при ее деструкции.
- ▣ **Кариолизис** (*lysis* – растворение, расплавление) – это вид смерти ядра, при котором хроматин более или менее тотально дезинтегрирован и не окрашивается. Создается впечатление, что ядро лишено хроматина, исчезающего вследствие абсорбции окружающей цитоплазмой.

Альтерация митоза

1. Аномалии митотического ритма.
2. Аномалии развития митозов.
3. Аномалии морфологии митозов.

Многоядерные клетки.

Клетки, содержащие множество ядер, встречаются и в нормальном состоянии, например: остеокласты, мегакариоциты, синцитиотрофобласты.

Но они встречаются часто и в условиях патологии, например: клетки Ланханса при туберкулезе, гигантские клетки инородных тел, множество опухолевых клеток.

Патология клетки.

- ▣ Любая клетка либо функционирует в границах нормы (гомеостаз), либо приспосабливается к жизни в изменившихся условиях (адаптация), либо гибнет при превышении её адаптивных возможностей (некроз) или действии соответствующего сигнала (апоптоз).
- ▣ Существенное свойство типовых патологических процессов - их обратимость.

- Адаптация - приспособление в ответ на изменения условий существования клеток (в том числе на воздействие повреждающего фактора).

Гибель клетки - необратимое прекращение жизнедеятельности. Происходит либо вследствие генетически запрограммированного процесса (апоптоз), либо в результате летального повреждения (некроз).

Типовые формы патологии клеток: дистрофии, дисплазии, метаплазия, гипотрофия (атрофия), гипертрофия, а также некроз и патологические формы апоптоза.

- Экзогенные факторы (действуют на клетку извне):
 - физические воздействия (механические, термические, лучевые, электрический ток);
 - химические агенты (кислоты, щёлочи, этанол, сильные окислители);
 - инфекционные факторы (вирусы, риккетсии, бактерии, эндо- и экзотоксины микроорганизмов, гельминты и др.).

Эндогенные агенты (образуются и действуют внутри клетки):

- ▣ физической природы (например, избыток свободных радикалов; колебания осмотического давления);
- ▣ химические факторы (например, накопление или дефицит ионов H^+ , K^+ , Ca^{2+} , кислорода, углекислого газа, перекисных соединений, метаболитов и др.);
- ▣ биологические агенты (например, белки, лизосомальные ферменты, метаболиты, Ig, цитотоксические факторы; дефицит или избыток гормонов, ферментов, простагландинов - Пг).

МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТОК

- ▣ ◆ расстройства энергетического обеспечения клетки;
- ▣ ◆ повреждение мембран и ферментов;
- ▣ ◆ активация свободнорадикальных и перекисных процессов;
- ▣ ◆ дисбаланс ионов и воды;
- ▣ ◆ нарушения в геноме или экспрессии генов;
- ▣ ◆ расстройства регуляции функций клеток.

Типовые формы патологии

- Основными типовыми формами патологии клеток являются:
- гипотрофия и атрофия,
- гипертрофия и дистрофии,
- дисплазии,
- метаплазия.
- некроз,
- апоптоз.

Гипотрофия и атрофия.

- ▣ Гипотрофия характеризуется уменьшением размеров и массы клетки, крайней степенью чего является атрофия.
- ▣ Гипотрофия и атрофия обычно сочетаются с уменьшением количества клеток - гипоплазией. Это приводит к уменьшению объёма органа, истончению кожи и слизистых оболочек.
Пример: уменьшение массы и числа клеток в ишемизированной ткани или органе.

Гипертрофия.

Для неё характерно увеличение размеров и массы клетки. Нередко это сопровождается увеличением числа клеток (гиперплазией). Выделяют физиологическую и патологическую гипертрофию.

- Физиологическая гипертрофия носит адаптивный характер (например, гипертрофия скелетных мышц у спортсменов).
- Патологическая гипертрофия имеет (наряду с адаптивным) патологическое значение.

Патологическая гипертрофия

- ◆ Рабочая гипертрофия развивается при постоянно повышенной нагрузке (например, патологическая гипертрофия миокарда при гипертонической болезни).
- ◆ Викарная (заместительная) гипертрофия развивается в одном из парных органов при удалении второго.
- ◆ Нейрогуморальная гипертрофия развивается при нарушении нейрогуморальной регуляции (например, акромегалия, гинекомастия).

Дистрофии

Клеточные дистрофии - нарушения обмена веществ, сопровождающиеся расстройством функций клеток.

- Механизмы дистрофий разнообразны:

1. Синтез аномальных (в норме не встречающихся в клетке) веществ (например, белково-полисахаридного комплекса амилоида);

2. Избыточное превращение одних соединений в другие (например, углеводов в жиры при сахарном диабете);

Дистрофии

3. Декомпозиция (фанероз): распад субклеточных структур и веществ (например, белково-липидных комплексов мембран при хронической гипоксии);
4. Инфильтрация клеток и межклеточного вещества органическими и неорганическими соединениями (например, липопротеинами низкой плотности - ЛПНП и Ca^{2+} интимы артерий при атеросклерозе).

Метаплазия

- Метаплазия - замещение клеток, свойственных данному органу, нормальными клетками другого типа.
- Примеры:
- Хронические воспалительные заболевания лёгких, дефицит витамина А, курение приводят к появлению среди клеток мерцательного эпителия бронхов островков многослойного плоского эпителия.
- Метаплазию рассматривают как пограничное состояние (на грани нормального). В ряде случаев участки метаплазии становятся диспластическими, что чревато их опухолевой трансформацией.

Дисплазии

- ▣ Дисплазии - нарушения дифференцировки клеток, сопровождающиеся стойкими изменениями их структуры, метаболизма и функции (клеточный атипизм).
- ▣ В отличие от метаплазий, для дисплазий характерно появление признаков клеточного атипизма при сохранной структуре и архитектуре ткани.
- ▣ Дисплазии предшествуют опухолевому росту (предопухолевые состояния).

ГИБЕЛЬ КЛЕТКИ

- Клетки погибают как в норме, так и в условиях патологии.
- Различают два принципиально разных варианта смерти клеток - некроз (гибель клетки вследствие её значительного - летального - повреждения) и апоптоз (гибель клетки в результате включения специальной программы смерти).

Некроз

- ▣ Некроз (от греч. *nekros* - мёртвый) - патологическая гибель клеток в результате действия на них повреждающих факторов.
- ▣ Некроз является завершающим этапом клеточных дистрофий или следствием прямого действия на клетку повреждающих факторов значительной (разрушающей) силы.

◆ Паранекроз и некробиоз.

Некрозу предшествуют паранекроз (сходные с некротическими, но ещё обратимые изменения метаболизма и структуры клеток) и некробиоз (совокупность необратимых дистрофических изменений, ведущих к некрозу).

◆ Лизис и аутолиз. Некротизированные клетки подвергаются деструкции (лизису).

Если разложение осуществляется при помощи лизосомных ферментов и свободных радикалов погибших клеток, процесс называется аутолизом.

◆ Гетеролизис. Разрушение повреждённых и погибших клеток при участии других (неповреждённых) клеток (мигрирующих в зону альтерации фагоцитов, а также попавших в неё микробов) обозначают как гетеролизис.

▣ Этиология и патогенез некроза. Этиологические факторы:

- ▣ травматические,
- ▣ токсические,
- ▣ трофоневротические,
- ▣ циркуляторные,
- ▣ иммуногенные.

Патогенез некроза

- ▣ Развивающиеся в связи с действием перечисленных выше факторов ишемия, венозная гиперемия и лимфостаз сопровождаются гипоксией и активацией механизмов повреждения клеток, что приводит, в конце концов, к некрозу.

Апоптоз

(от греч. *apoptosis* - опадание листьев) - программируемая гибель клетки.

Апоптоз является компонентом многих физиологических процессов, а также наблюдается при адаптации клетки к факторам среды. Биологическая роль апоптоза заключается в поддержании равновесия между процессами пролиферации и гибели клеток. Апоптоз - энергозависимый процесс. Нарушения или блокада апоптоза может стать причиной патологии (роста опухолей, реакций иммунной аутоагрессии, иммунодефицитов и др.).

Примеры апоптоза

- ▣ ◆ Запрограммированная гибель клеток в ходе эмбрионального развития, гистогенеза и морфогенеза органов. Пример: гибель нейробластов (от 25 до 75%) на определённых этапах развития мозга.
- ▣ ◆ Смерть клеток, выполнивших свою функцию (например, иммунокомпетентных клеток по завершении иммунного ответа или эозинофилов после дегрануляции).
- ▣ ◆ Ликвидация аутоагрессивных Т-лимфоцитов на определённых этапах развития тимуса или после завершения иммунного ответа.

Механизм апоптоза

- 4 стадии:

1. инициация,

2. программирование,

3. реализации программы,

4. удаление погибшей клетки.

Стадия инициации. На этой стадии информационные сигналы воспринимаются клеточными рецепторами и передаются сигналы внутрь клетки.

Трансмембранные сигналы подразделяют на «отрицательные», «положительные» и смешанные.

Механизм апоптоза

- ▣ Стадия программирования (контроля и интеграции процессов апоптоза).
- ▣ Выделяют два варианта реализации стадии программирования: прямая активация эффекторных каспаз и эндонуклеаз (минуя геном клетки) и опосредованная их активация через экспрессию определённых генов.

Механизм апоптоза

Стадия реализации программы (исполнительная, эффекторная) заключается в гибели клетки, осуществляемой посредством активации протеаз и эндонуклеаз. Непосредственными исполнителями «умертвления» клетки являются Ca^{2+} , Mg^{2+} -зависимые эндонуклеазы (катализируют распад нуклеиновых кислот) и эффекторные каспазы (расщепляют белки).

При этом в клетке формируются и от неё отпочковываются фрагменты, содержащие остатки органелл, цитоплазмы, хроматина и цитолеммы - апоптозные тельца.

Механизм апоптоза

- ▣ Стадия удаления фрагментов погибших клеток.
- ▣ На поверхности апоптозных телец имеются лиганды, с которыми взаимодействуют рецепторы фагоцитирующих клеток. Фагоциты обнаруживают, поглощают и разрушают апоптозные тельца (гетеролизис).
- ▣ В результате содержимое разрушенной клетки не попадает в межклеточное пространство и при апоптозе отсутствует воспалительная реакция.

Адаптация клеток

- Комплекс адаптивных реакций клеток подразделяют на внутриклеточные и межклеточные.

Внутриклеточные механизмы:

- компенсация нарушений энергетического обеспечения клетки;
- защита мембран и ферментов клетки;
- уменьшение или устранение дисбаланса ионов и воды в клетке;
- устранение дефектов реализации генетической программы клетки;

Адаптация клеток

- компенсация расстройств регуляции внутриклеточных процессов;
- снижение функциональной активности клеток;
- действие белков теплового шока;
- регенерацию;
- гипертрофию;
- гиперплазию.

Межклеточные адаптивные механизмы

- Межклеточные (системные) механизмы адаптации реализуются неповреждёнными клетками в процессе их взаимодействия с повреждёнными.
- • Механизмы взаимодействия клеток:
 - ◆ обмен метаболитами, местными цитокинами и ионами;
 - ◆ изменения лимфо- и кровообращения;
 - ◆ эндокринные влияния;
 - ◆ нервные воздействия.