

Патофизиология клетки

*Кафедра патологической
физиологии КрасГМА*

Цель: рассмотреть причины и типовые механизмы повреждения клетки и развития компенсаторно-адаптивных процессов.

Содержание лекции:

- **Этиологические факторы клеточных повреждений.**
- **Общетиповые реакции клетки на повреждающие воздействия.**
- **Кальциевый механизм повреждения клетки.**
- **Сущность мембранных механизмов повреждения клетки.**
- **Периоды гибели клеток.**
- **Защитные и компенсаторно-приспособительные механизмы при повреждении клетки.**
- **Некроз и апоптоз.**
- **Нарушения биоритмов клетки.**
- **Болезни накопления.**

**«Вся патология – есть патология клетки»
Р.Вирхов**

Повреждение клетки – это генетически детерминированные или приобретенные **ИЗМЕНЕНИЯ** метаболизма, физико-химических параметров, конформации макромолекул, структуры клетки, ведущие к нарушению ее жизнедеятельности.

!! Клеточные повреждения являются базой любого заболевания, но болезнь рассматривается **как страдание целостного организма**, поскольку **в патологию вовлекается весь организм, как единое целое.**

Этиологические факторы клеточных повреждений

Внешние:

Физические факторы (механические, термические, лучевые и др.);

Химические факторы (соли тяжелых металлов, токсины, яды, канцерогены, пестициды, некоторые лекарственные препараты, ферменты (трипсин);

Биологические факторы (патогенные микроорганизмы и вирусы, внутриклеточные паразиты, насекомые, растения и продукты их жизнедеятельности, антитела);

Чрезмерно высокая или слишком низкая функциональная нагрузка.

Внутренние:


Мутации на уровне генов и хромосом;

Старение клетки.

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.

Механизмы увеличенного поступления кальция внутрь клетки

Если целостность мембраны не нарушена, то кальций попадает в клетку через три вида каналов:

- **хемочувствительные кальциевые каналы**  открываются специальными фармакологическими препаратами;
- **быстрые потенциал-зависимые кальциевые каналы**  открываются лишь на короткий срок перезарядки мембраны;
- **медленные потенциал-зависимые кальциевые каналы**  открыты постоянно за счет подпороговой деполяризации клеточной мембраны.

При воспалении, гипоксии поступление избыточного количества кальция в клетку связано с медленными каналами.

Причины нарушения удаления кальция из клетки

В основе лежит повреждение энергозависимых мембранных насосов:

- **Повреждение Ca^{2+} -насосов**, связанное с отсутствием фермента Ca^{2+} -зависимой АТФ-азы и/или ↓ АТФ при гипоксии; голодании; при нарушении активности ферментов цикла Кребса и дыхательной цепи; при разобщении процессов окислительного фосфорилирования;
- **Нарушения в работе Na-Ca-обменного механизма.** Для нормальной функции Ca-насосов необходим определенный градиент концентраций ионов Na^+ по обе стороны мембраны. Работа же Na-K-насоса, требует большого количества молекул АТФ. Бывает при гипозергозах, действии ядов.
- **Нарушение Ca-аккумулирующей функции митохондрий**, при:
 - **гиперфункции клетки** ➔ повышенный расход АТФ;
 - **тканевой гипоксии;**
 - **↓ внутриклеточного осмотического давления, действии солей тяжелых металлов.**

Последствия избытка кальция в клетке

- **Нарушаются специализированные функции клетки**, так как осуществление рабочих циклов (генерация потенциалов действия, сокращение) требует своевременного выведения кальция из клетки.
- **Активирование мембранных фосфолипаз** (фосфолипазы-A2). Она отщепляет от фосфолипидов мембран повышенное количество ненасыщенных жирных кислот. Оставшиеся фосфолипиды, обладают детергентными свойствами и нарушают целостность мембран.
- **Разобщаются процессы окислительного фосфорилирования.**
- **Могут изменяться свойства важнейших белковых комплексов клетки**, в состав которых входят ионы кальция (кальмодулин, тропонин-С и др.).
- **Накопление во внутриклеточном пространстве ионов кальция приводит к замиранию хлорных каналов** → нарушается мембранный электрогенез.

Патогенетические подходы к терапии кальциевых повреждений клеток

1. Снижение поступления ионов кальция в клетку.

Достигается:

- **блокадой различных рецепторов** (например, назначением β -адреноблокаторов при патологии миокарда, блокаторов H_2 гистаминовых рецепторов при бронхиальной астме);
- **блокадой медленных потенциал-зависимых Са-каналов специфическими блокаторами** (верапамил, нифедипин, дилтиазем).

2. Усиление выведения кальция из клетки.

Достигается функциональной тренировкой клеток; улучшением оксигенации тканей (гипербарическая оксигенация, аортокоронарное шунтирование); обеспечением функционального покоя поврежденным клеткам.

Сущность мембранных механизмов повреждения клетки

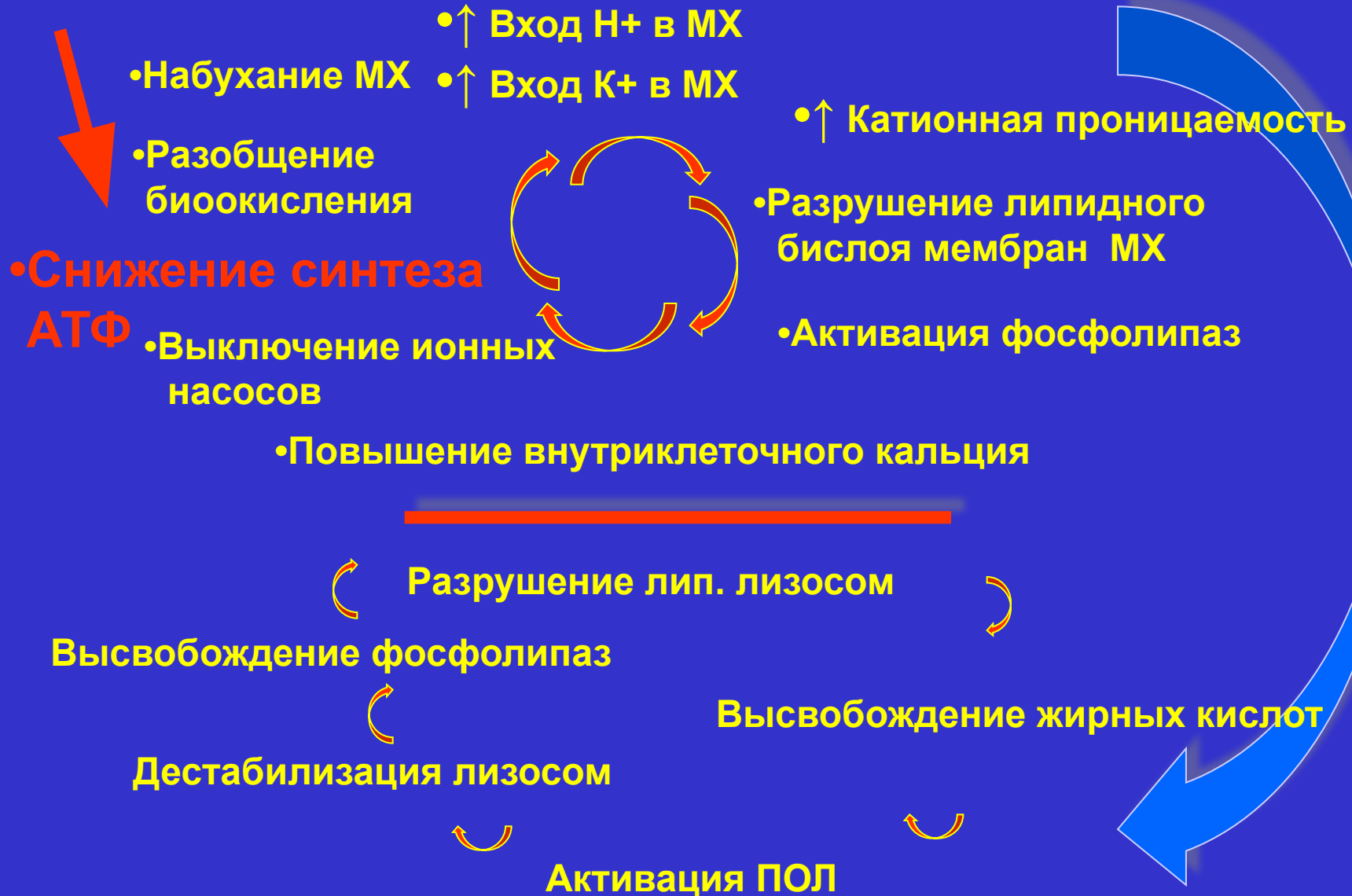
Пути повреждения клеточных мембран за счет:

- **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).

Гипоксия
Ишемия

Порочные круги в клеточной патологии



Механизмы повышения проницаемости мембран

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.

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.

Отличия и проявления некротической гибели клеток

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

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.

Апоптоз - генетически программируемая энергозависимая форма гибели клеток

Стадии апоптоза:

Инициация апоптоза вне- и внутриклеточными сигналами:

- Дефицит факторов роста (цитокины, гормоны)
- Возбуждение FAS-рецепторов белками семейства ФНО;
- Повреждение ДНК (радиация, вирусы, акт.формы кислорода)
- Нарушения метаболизма (цитохром С, АТФ).

Включение генетической программы:

- Экспрессия генов – индукторов (P53, Bad, Bcl-xS, c-jun, Bax)
- Репрессия генов – ингибиторов апоптоза (Bcl-2, Bcl-XL, Bcl12)

Реализация генетической программы апоптоза:

- Активация протеаз («caspases») и эндонуклеаз;
- Фрагментация ДНК, деструкция белков цитоскелета, разрушение ядерных белков;
- Фагоцитоз апоптозных тел без повреждения тканей

Протекает апоптоз быстро (несколько часов), редко улавливается.

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 $+44^{\circ}\text{C}$ → апоптоз, а до $+46$ – →некроз).

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.

Нарушения биоритмов клетки

Из внешней среды в клетку в кодированной форме поступает определенная информация. Одним из таких кодов является временной. *Элементами, воспринимающими временной код, являются, мембранные образования.* Они обладают выраженной способностью к резонансу, а в силу сложности своей структуры возможностями к передаче полученных временных сигналов в самых различных направлениях и в самой различной метаболической форме.

Несоответствие внешних ритмов внутренней частоте автоколебаний отдельных участков клеточной мембраны или повреждение мембран, ведущее к изменению их пространственно-временных функций, вызовет в клетке и в организме развитие патологического процесса.

Принцип перемежающейся активности \Rightarrow часть клеток «работает» в форсированном режиме, часть в нормальном, а часть «отдыхает», функционируя \downarrow среднего уровня. Чередование активности клеточных и субклеточных структур позволяет системе в целом функционировать с максимальным коэффициентом полезного действия.

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.

Клинические проявления болезней накопления


Болезни накопления с преимущественно неврологическими проявлениями объединены в группу, получившую общее название **лейкодистрофии**. Это генерализованная **демиелинизация** нервной системы.


При **сфинголипидозе** в нервной ткани накапливаются сфинголипиды, другие липиды из нервной ткани исчезают. В результате резко нарушается и строение, и биохимизм нервной ткани: дети рождаются с тяжелейшими пороками развития **параличами, идиотией или быстро прогрессирующей умственной отсталостью, с нарушением функции тазовых органов и т.д.**

Группа болезней накопления, в основе которых лежит главным образом **нарушение расщепления мукополисахаридов**, приводит к генерализованному **гликогенозу**, т. е. к нарушению утилизации гликогена, в результате чего он накапливается в клетках. **Нарушаются процессы выработки энергии, наиболее существенно страдает мышечная система.** У части больных явления дегенерации мышечного аппарата выражены уже в момент рождения, они быстро прогрессируют, и такой ребенок погибает при явлениях нарастающей мышечной слабости, атрофии мышц и идиотии. У части пациентов болезнь протекает медленнее.

Пренатальная диагностика лизосомальных болезней

Проводят биопсию печени и под электронным микроскопом ищут в гепатоцитах лизосомы, «перегруженные» различными субстратами.

Если такие лизосомы находят, то  немедленное исследование околоплодных вод путем пункции плодного пузыря.

Если в клетках, которые находятся в околоплодных водах, устанавливают наличие «перегруженных» субстратами лизосом, то  соответствующими прерывают беременность.

- **БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!**
- **ВОПРОСЫ ?**
- ***УСПЕХОВ ВАМ !***