

# *Патология клетки*

**«Современная физиология, накопив огромный материал о деятельности отдельных органов и тканей, все более приближается к разрешению двух центральных проблем: физиология клеток и физиология целого организма».**  
**«Вы, как будущие врачи, должны хорошо понимать, что любые клеточные или молекулярные изменения жестко корректируются в регуляторных системах организма и в огромном большинстве случаев блокируется его адаптационными реакциями...»**

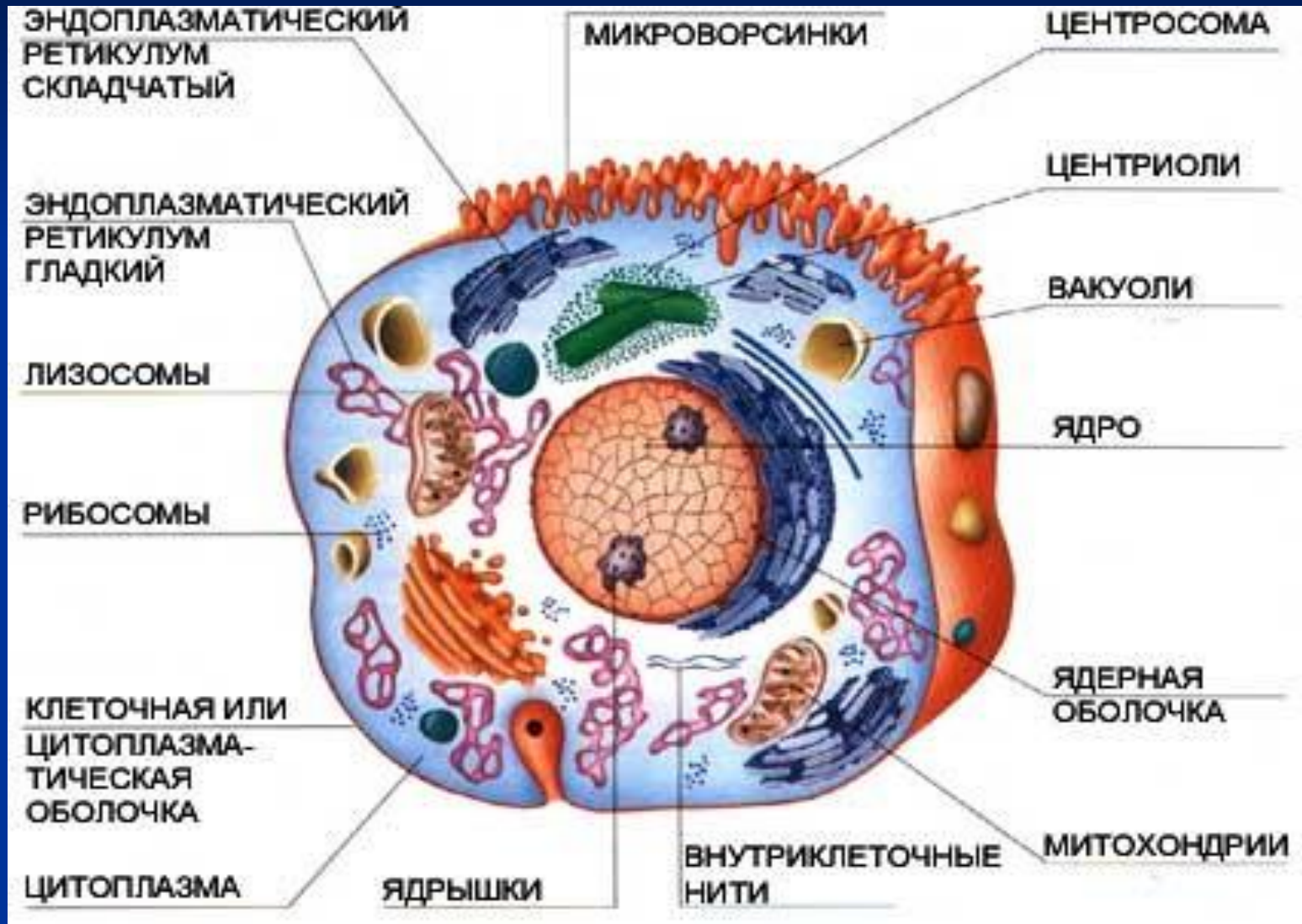
**Академик К.М.**

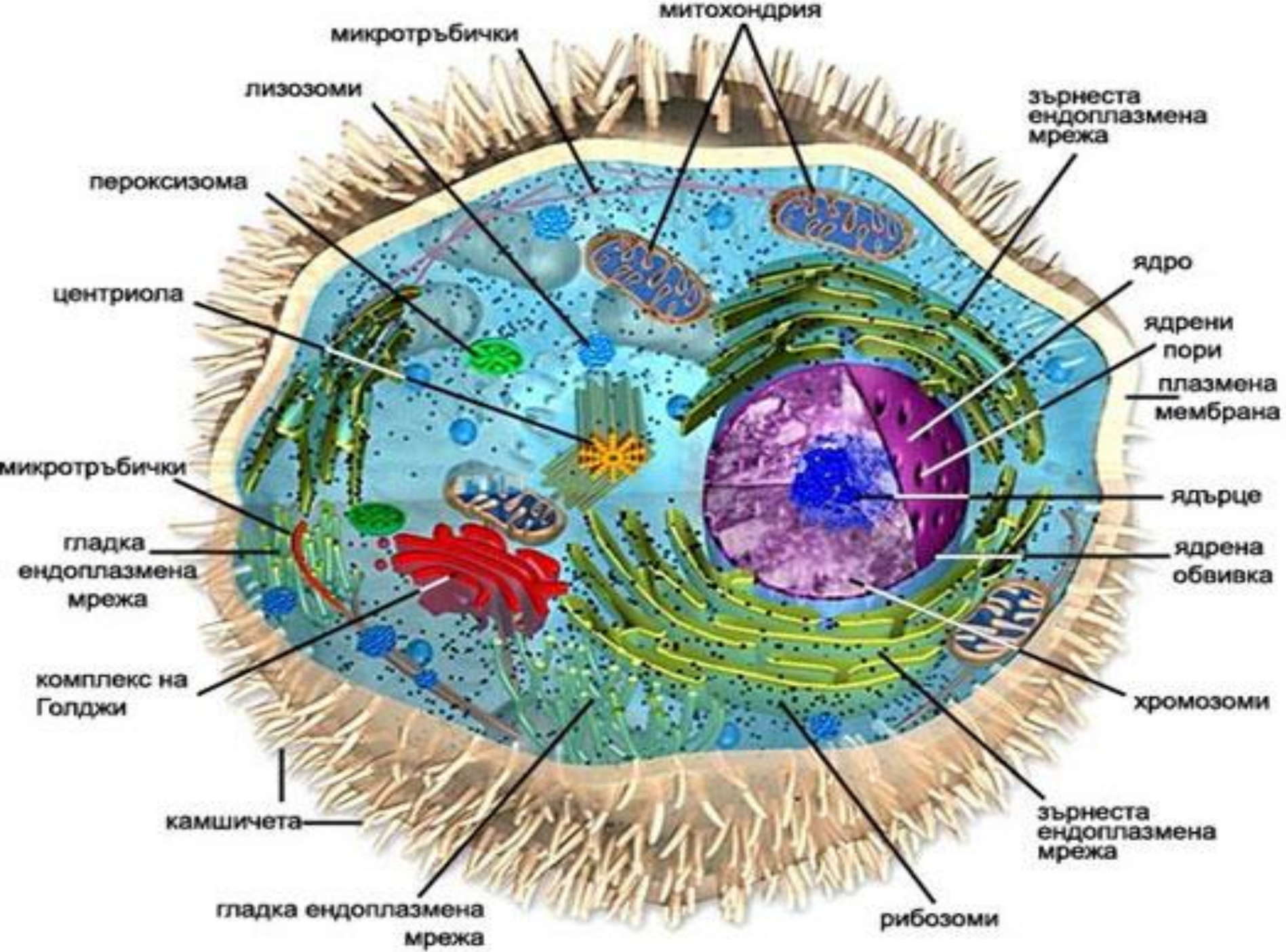
**Быков.**

*В основе всех типических патологических процессов лежит патология клетки как базиса морфогенеза общепатологических проявлений, как дистрофия, стаз, тромбоз, инфаркт, репарация, метаплазия, неоплазия и др.*

*Таким образом, патология клетки как интегративное понятие - необходимая база общей патологии, без которой невозможно понимание и, главное, адекватная коррекция нарушений на уровне целого организма.*

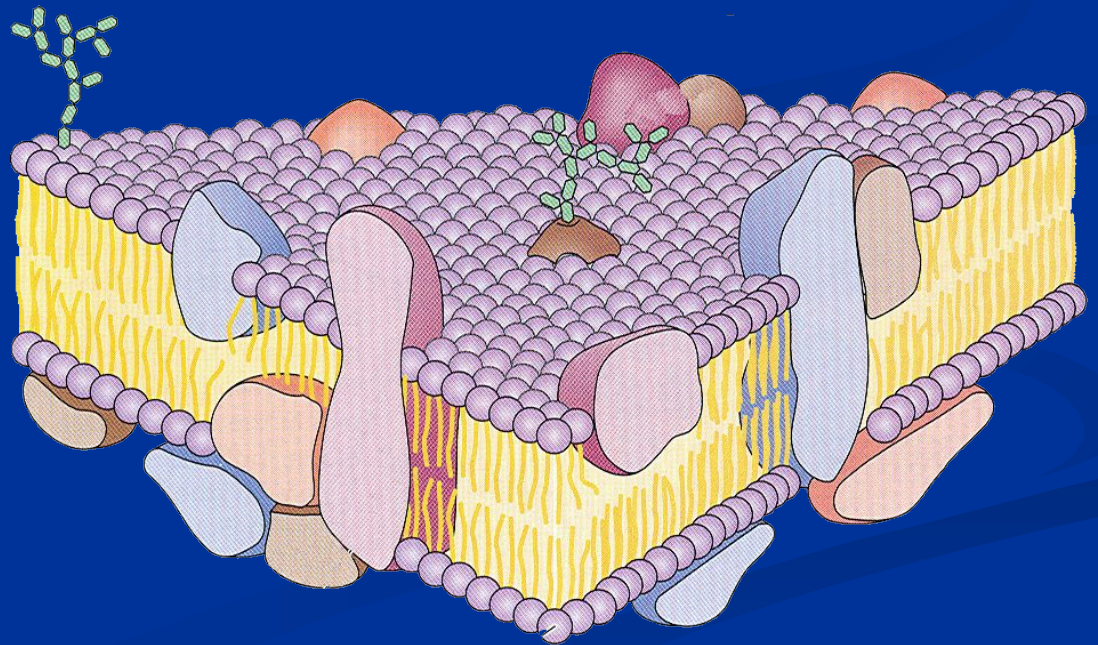
# Клетка





***Патология клетки понятие не однозначное, охватывающее различные стороны структурных функциональных нарушений как самой клетки, так и ее кооперативных связей с другими клетками...***

# Патология клеточных мембран.



**Цитоплазматическая мембрана, среди различных клеточных мембран занимает особое место.**

***Это поверхностная периферическая структура, не только ограничивающая клетку снаружи, но и обеспечивающая ее непосредственную связь с внеклеточной средой.***



## *История открытия*

- *О наличии пограничной мембраны между клетками и окружающей их средой предполагали задолго до появления электронного микроскопа*
- *В 1890 году Пфееффер подтвердил существование мембраны*

## *История открытия*

- ***Овертон*** предположил, что клеточная мембрана содержит большое количество липидов; вещества растворяются в ней, проходя сквозь неё, и оказываются по другую сторону мембраны.
- ***В 1925 г. Гorter и Грендел*** выделили липиды из клеточной мембраны, вызвав разрушение эритроцитов и отделив их мембраны от клеточного содержимого.

## *История открытия*

- *Изучение натяжения и гибкости пограничного слоя клетки позволило заключить, что в клеточной мембране содержится также белок.*
- *Наружная цитоплазматическая мембрана как животных, так и растительных клеток выглядит именно как трехслойная (триламинарная) структура.*

## *История открытия*

- ***В 1972 г. Сингер и Николсон предположили жидкостно-мозаичную модель мембраны, согласно которой белковые молекулы, плавающие в жидком липидном бислое, образуют в нём как бы своеобразную мозаику.***

**Нормальная проницаемость цитомембраны** — *главное условие в гомеостазе клетки.*

*Цитомембрана построена одновременно и как барьер, и как проход для всех субстанций, которые проникают в клетку или ее покидают. Она поддерживает внутренний химический состав клетки посредством избирательной проницаемости и транспортировки.*

## **Причины повреждения цитоплазматической мембраны:**

**А) Действие физических и химических факторов** (высокая и низкая температу-ра, химические вещества и др.).

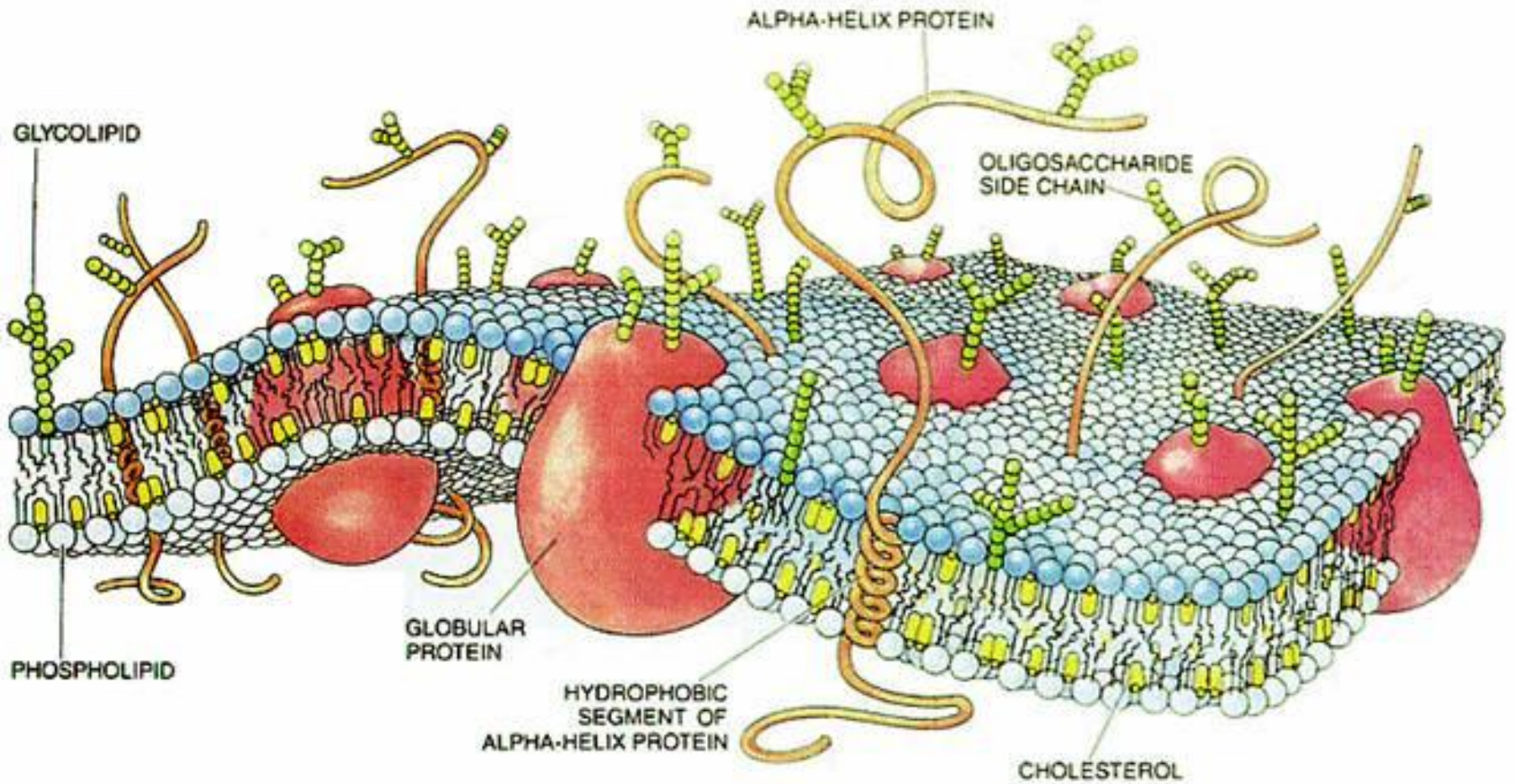
**Б) Образование свободных радикалов**, содержащих активированный кислород, с последующей реакцией между ними и липидами мембраны клетки (ПОЛ), в результате чего освобождается избыточная

## **В) Активация системы комплемента.**

Комплемент — это система плазматических белков (С1-С9), которые существуют в неактивной форме и составляют приблизительно 10% глобулинов крови. При активации его конечные продукты (комплексы С5b, С6, С7, С8 и С9 проявляют фосфолипазную активность, т.е. могут ферментативно повреждать цитомембрану.

Это явление (фиксация комплемента и его активация) — важный компонент иммунного ответа, при котором уничтожаются клетки, распознанные как «чужие».

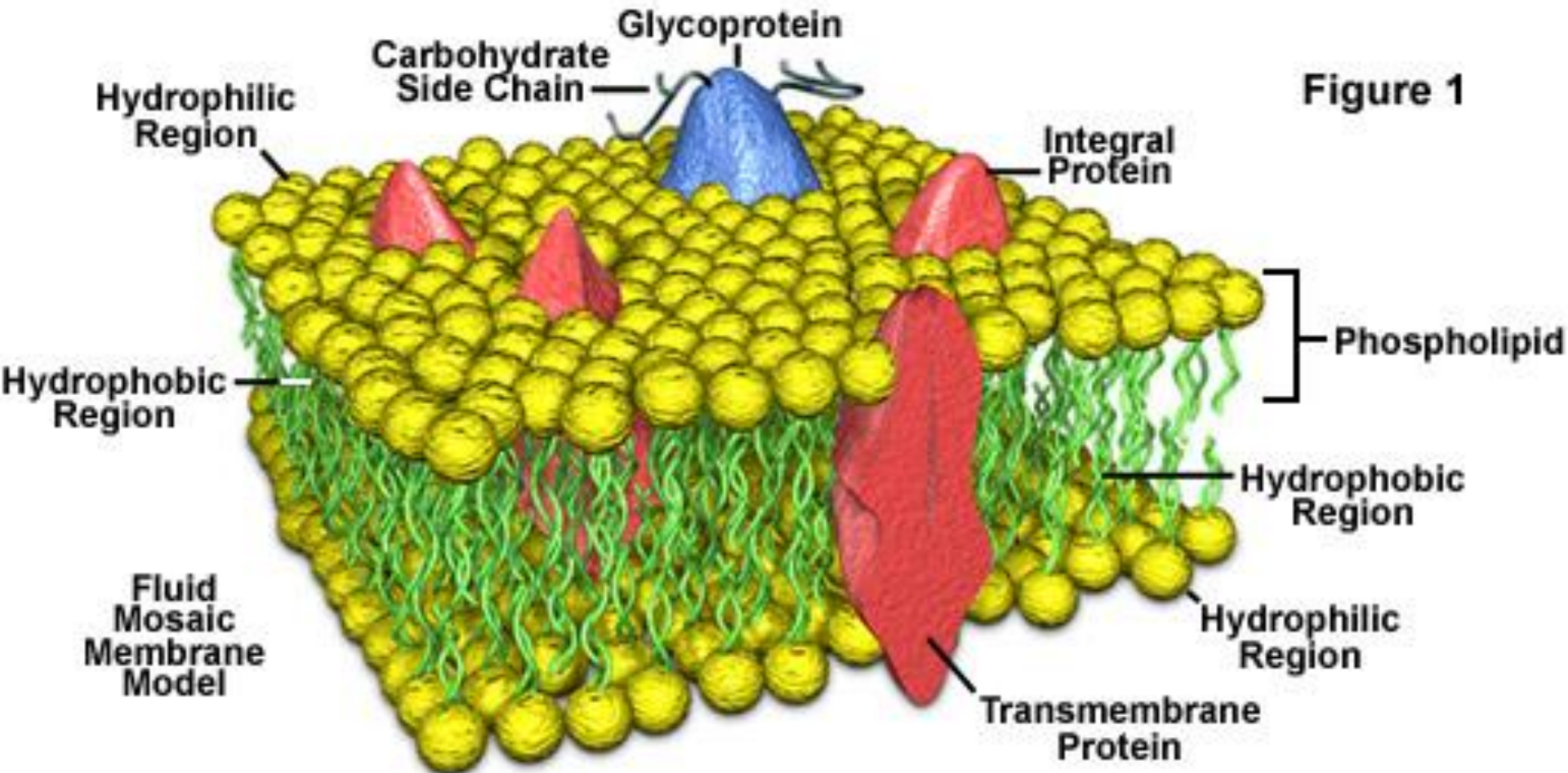
# Мембрана



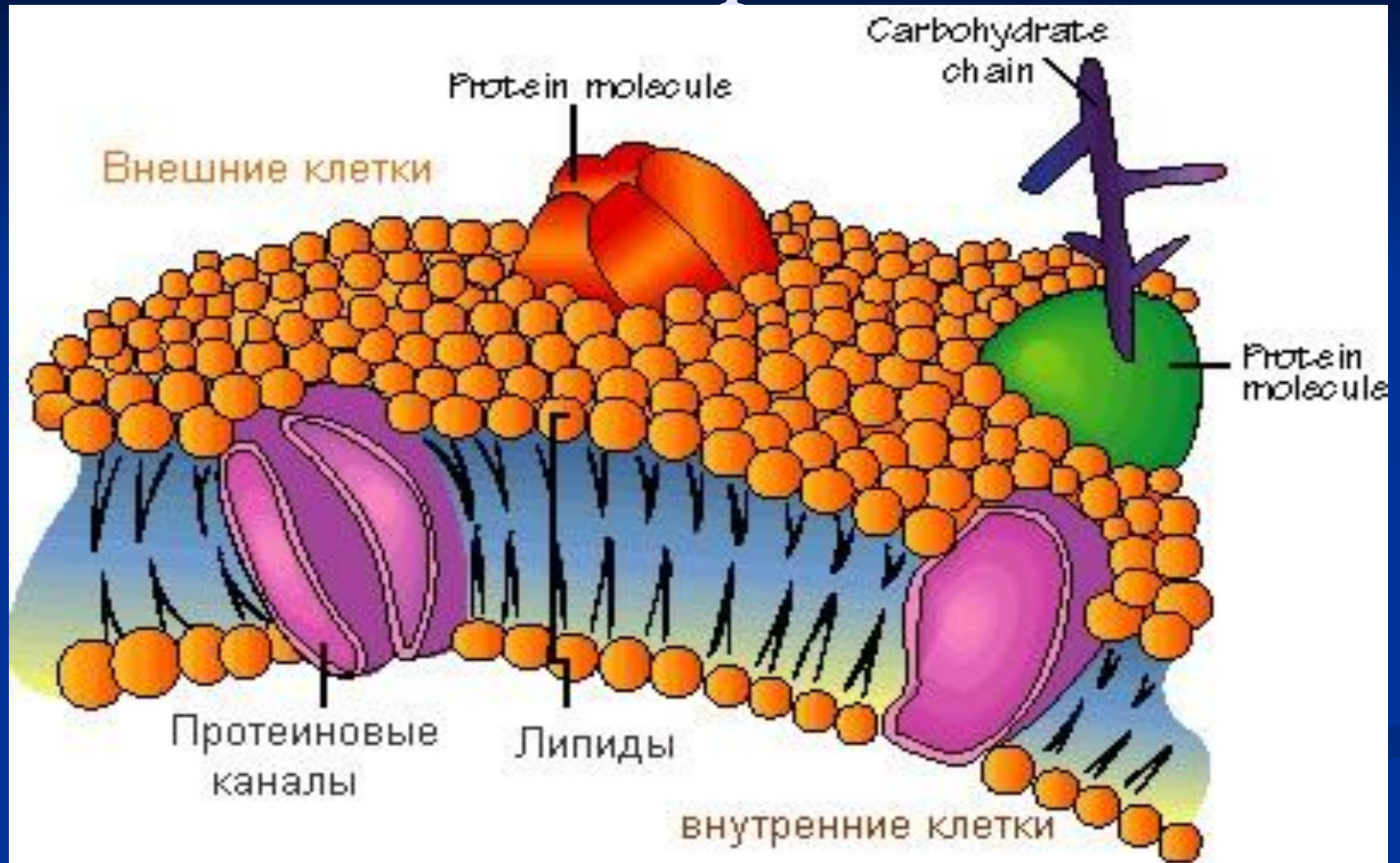


# Мембрана

## Plasma Membrane Structural Components



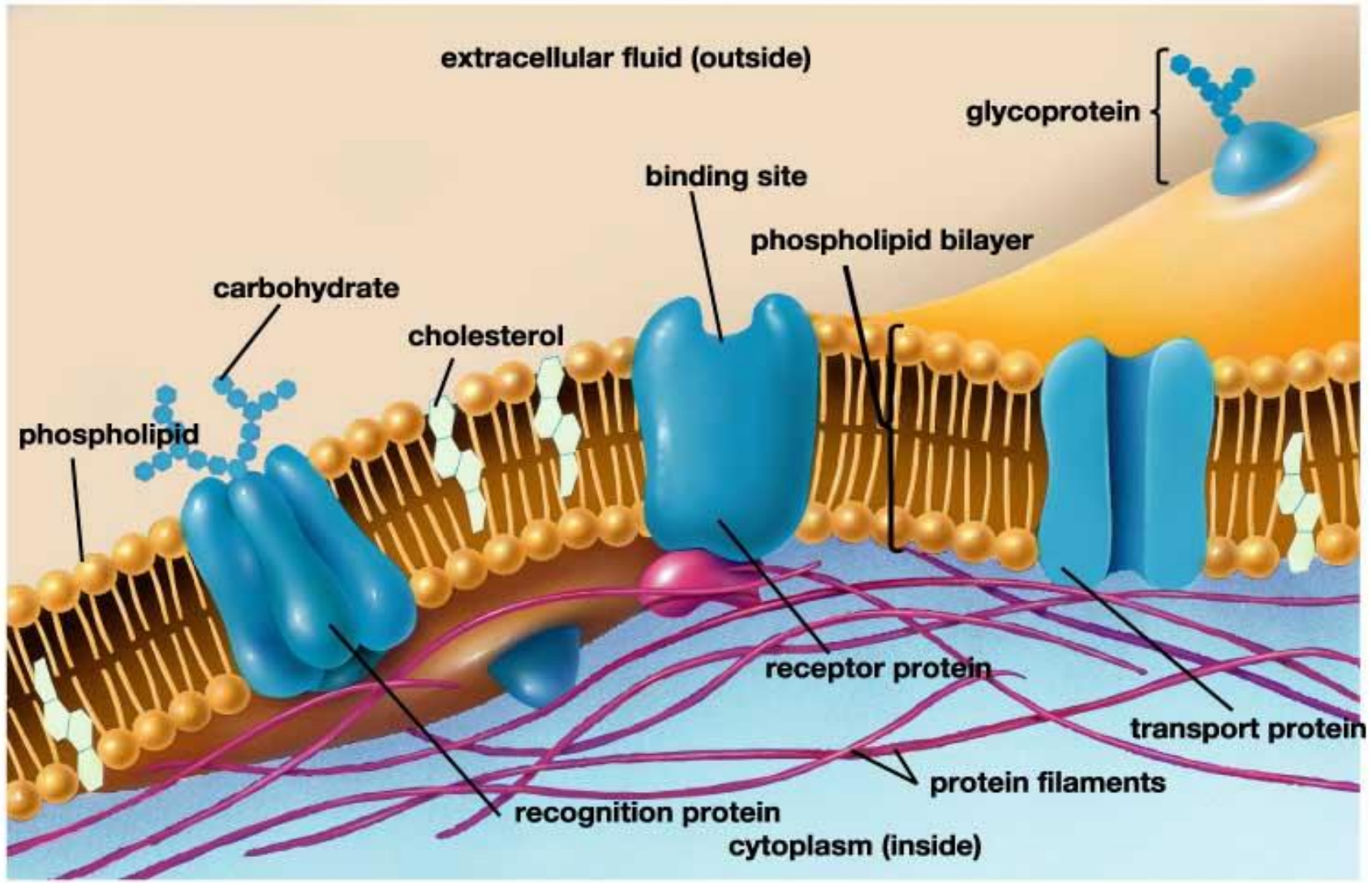
# Мембрана



## **Г) Лизис ферментами.**

Например, панкреатические липазы (в избытке выделяются при остром панкреатите) и ферменты, вырабатываемые *Clostridium perfringens* вызывают обширный некроз цитомембран.

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



# Альтерация наружной цитоплазматической мембраны

- **Грубая альтерация** – разрыв мембраны и содержание клетки изливается в окружающую среду (синдром цитолиза) в которой появляются продукты внутриклеточного происхождения (АТФ, ДНК, тканеспецифические ферменты и др.

# Альтерация наружной цитоплазматической мембраны (ЦМ)

Ведущие причины, приводящие к нарушению барьерной функции мембран, в результате повышения проницаемости ЦМ:

1. ПОЛ
2. Действие эндогенных липаз
3. Осмотическое (механическое) растяжение мембран
4. Адсорбция на липидном слое чужеродных белков или полиэлектролитов (Ю.А. Владимирова)

# Альтерация наружной цитоплазматической мембраны

## Умеренная альтерация

- модификация мембранных липидов (изменение соотношения различных фракций), изменение соотношения различных фракций белков (фосфолипиды)  
С яда змей разрушение клеточных мембран)
- образование активных форм O<sub>2</sub> образование свободных радикалов активация ПОЛ структурная перестройка белково-липидных компонентов мембраны и нарушение ее функций
- образование дополнительных ионных каналов, вследствие адсорбции полиэлектролитов на липидном слое (стафилококковый токсин, антибиотик полимиксин, валиномицин, полиэферы и др.) нарушение ионного баланса

# Альтерация наружной цитоплазматической мембраны

## Умеренная альтерация

- изменение активного и пассивного транспорта веществ через мембрану
- изменение возбудимости клетки (деполяризация разной степени)
- нарушение эндоцитоза (фагоцитоз, пиноцитоз), нарушение экзоцитоза (выделение гормонов, медиаторов, цитокинов)
- нарушение рецепторной функции нарушение регуляции метаболизма и функции клетки)
- изменение АГ-структуры



# Виды повреждений цитоплазматической мембраны:

- патология мембран клетки может сопровождаться изменениями проницаемости мембран, нарушениями мембранного транспорта, коммуникации клеток и их «узнавания», изменениями подвижности мембран и формы клеток, нарушениями синтеза и обмена мембран;
- повреждение формы мембран. Морфологически проявляется в виде деформации или атрофии специализированных структур, появлением щелей или разрывов;
- избыточное увеличение нормальных структур; появление специальных патологических структур:

- *Повреждение клетки может быть результатом воздействия на нее множества агентов.*
- *Эти агенты подразделяют на различные группы в зависимости от их природы и происхождения.*

## *Виды причин повреждения клетки по их природе*

- *Химические факторы*
- *Биологические факторы*
- *Инфекционные факторы*
- *Факторы неинфекционного генеза*
- *Экзогенные факторы*
- *Эндогенные факторы*

# *Изменения плазмолеммы при нарушении ее проницаемости*

*Ультраструктурными проявлениями нарушенной проницаемости плазматической мембраны являются:*

- усиленное везикулообразование;
- увеличение поверхности плазмолеммы за счет мембран микропиноцитозных везикул;
- образование цитоплазматических отростков и инвагинаций плазмолеммы;
- утолщение плазмолеммы;
- образование «крупных» микропор;
- «штопка» локально разрушенной плазмолеммы;
- образование миелиноподобных структур.

- Усиленное везикулообразование (усиленный эндоцитоз), как правило, отражает повышение проницаемости цитолеммы и приводит к дефициту ее поверхности («минус-мембрана»).
- Увеличение поверхности плазмолеммы за счет мембран микропиноцитозных пузырьков является признаком резкого набухания клетки. Общая площадь плазмолеммы, испытывающей предельное натяжение, при этом увеличивается («плюс-мембрана»). В результате срыва такой адаптации цитолеммы к нарастающему отеку клетки возникает ее гибель.

- **Образование цитоплазматических отростков и инвагинаций плазмолеммы** встречается при воздействии на клетку различных патогенных факторов и свидетельствует об активности цитоплазматической мембраны.
- **Микроплазмацитоз и плазмацитоз** - отделение части цитоплазмы наружу, которая затем распадается и нередко реутилизируется в межклеточной среде. Механизм его сводится к образованию цитоплазматических ограниченных мембраной выростов, что ведет к отрыву части цитоплазмы от клетки.  
К усилению микроплазмацитоза и плазмацитоза ведут различные воздействия на клетку (антигены, иммунные комплексы, гипоксия).

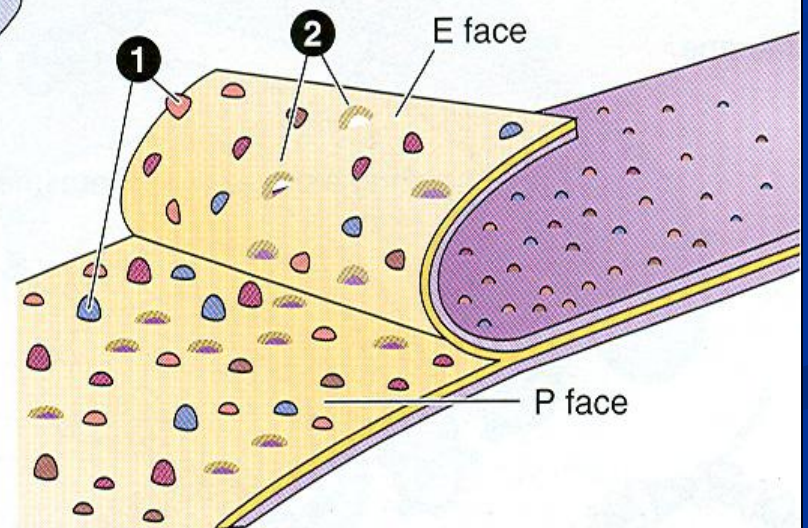
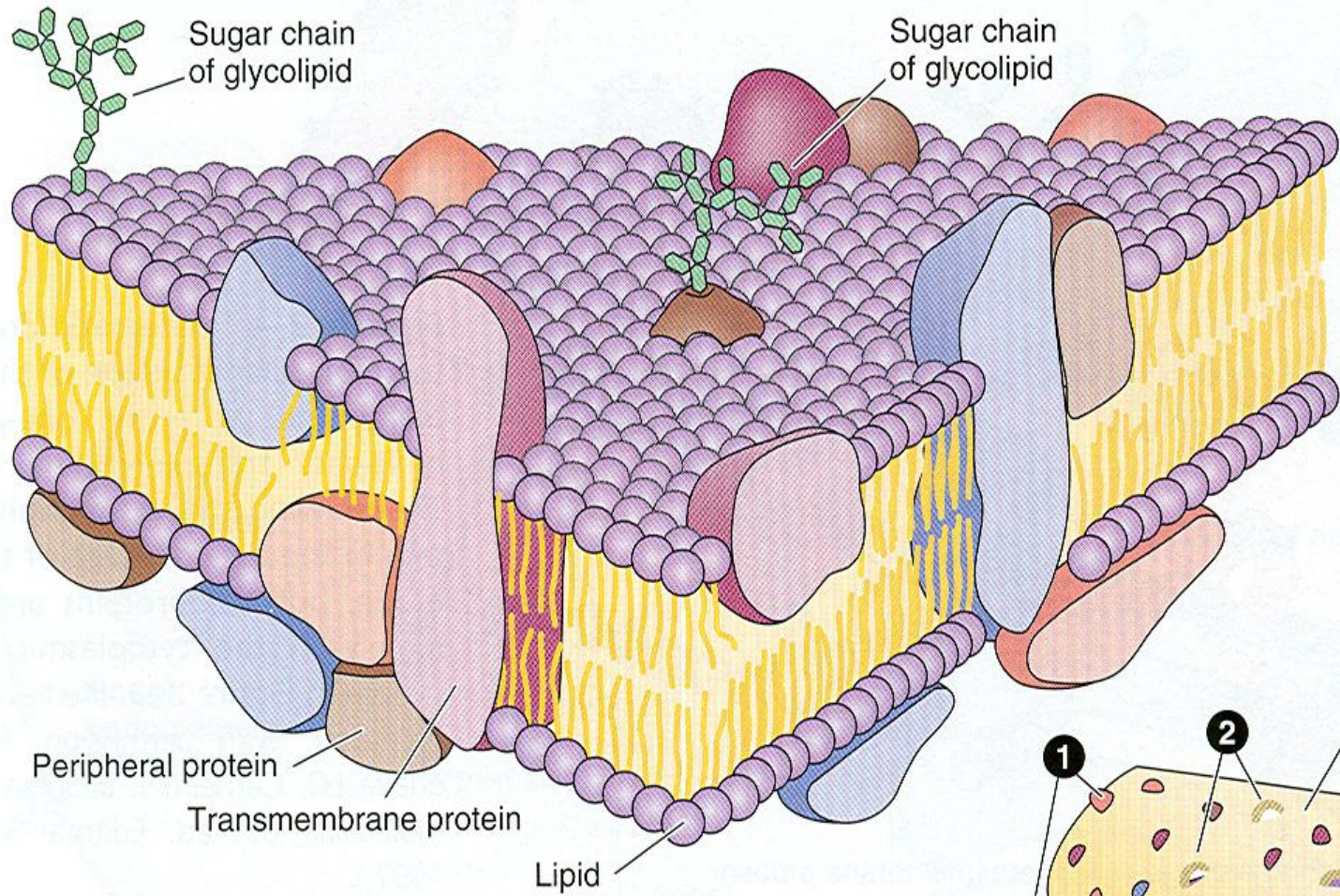
- **Утолщение плазмолеммы** возникает по ряду причин и может влиять на мембранную проницаемость. Одной из причин является уменьшение ионов кальция во внеклеточной жидкости, при этом изменяется проницаемость мембраны для ионов натрия и калия, в клетке накапливается жидкость. Другой причиной может быть удаление фосфолипидов из мембраны воздействием фосфолипаз.
- **«Бреши» в плазмолемме** (локальные разрушения мембраны) (могут достигать 1 мкм) связаны с лизисом мембраны, который может быть вызван самыми разными агентами. «Бреши» в мембране, независимо от того, «сквозные» они или «поверхностные», ведут к осмотическому набуханию клетки и ее гибели

- **Образование «крупных» микропор в цитоплазматической мембране** связано с нарушением обменной диффузии в клетке. В нормально функционирующей клетке, т. е. при нормально протекающей обменной диффузии (ионы калия и натрия, анионы хлора и др.), микропоры не превышают 0,4-0,6 нм; при нарушении обменной диффузии они могут достигать 9 нм.

Появление «крупных» микропор ведет к изоосмотическо-му набуханию клетки, перерастяжению, а в дальнейшем и к разрыву клеточных мембран.

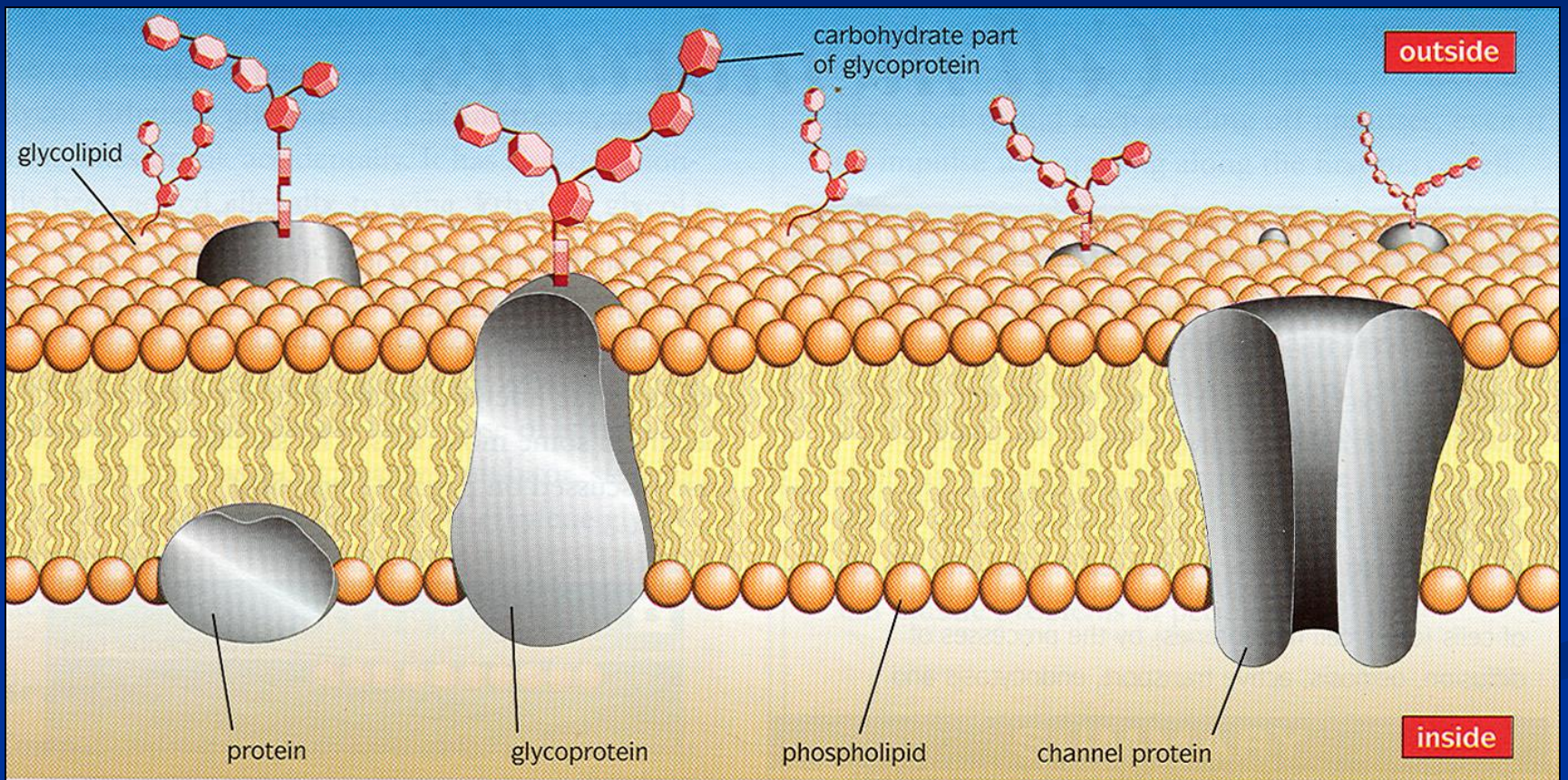
- **«Штопка» локально разрушенной плазмолеммы** осуществляется с помощью мембран мелких везикул, которые сосредотачиваются в месте повреждения.



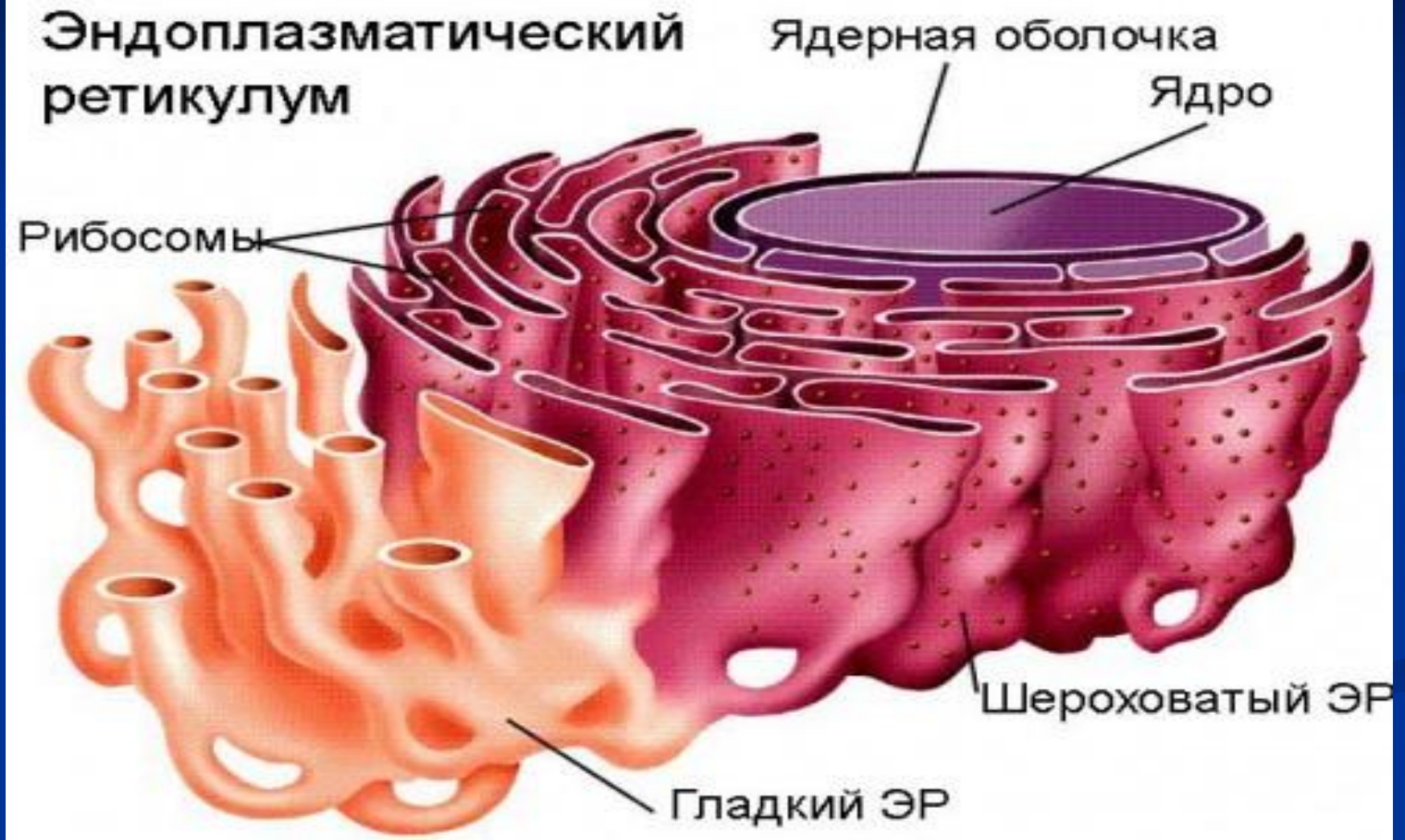


# **Повреждение структурной целостности цитоплазматической мембраны**

- *ведет к гибели (некрозу) клетки. Ограниченное (локальное) повреждение может быть восстановлено, однако с некоторой потерей мембраны (например, в эритроцитах этот процесс ведет к формированию микросфероцитов).*
- *Нарушение «барьерной» функции сопровождается избыточным поступлением воды в клетку и развитием вакуольной, или гидропической дистрофии.*



# Эндоплазматическая сеть



# Эндоплазматическая сеть (ЭПС)

ЭПС – единый комплекс пластинчатых, трубчатых и везикулярных мембранных структур.

## Альтерация □

- распад и фрагментация ЭПС □ нарушение транспорта веществ внутри клетки
- нарушение компартаментализации (распределение веществ и энергии между отсеками клетки)
- нарушение гликолиза, синтеза липопротеидов, холестерина, фосфолипидов)
- нарушение передачи ПД вглубь мышечного волокна □ нарушение электромеханического сопряжения возбуждения и сокращения
- угнетение Са-насоса пузырьков ретикулума □ патология мышечного расслабления
- нарушение в клетках метаболических превращений эндогенных продуктов (стероиды, жирные кислоты), чужеродных веществ (лекарства, канцерогены и др. □ нарушение детоксикационных процессов

# Рибосомы

- Располагаются в виде полисом на мембранах ЭПС
- Основная функция – синтез белка
- Полноценный белковый синтез требует интактности ЭПС

## Причины нарушения биосинтеза белка на рибосомах:

1. Отсутствие иРНК
2. Нарушение синтеза рибосомальной РНК
3. Дефицит аминокислот
4. Дефицит энергии
5. Некоторые антибиотики
6. Бактериальные токсины (дифтерийный, синегнойный) и др.

# ЛИЗОСОМЫ

- **Содержат >70 гидролитических ферментов** (разрушают белки, нуклеотиды, углеводы, жиры)
- **Переваривают** изношенные или поврежденные части клетки, патогенные факторы (напр., микробы, чужеродные белки)
- **При воспалении** инициируют ряд реакций, лежащих в основе альтерации, экссудации и пролиферации – это «стартовая» площадка воспаления)
- **Важная роль в процессе канцерогенеза** (могут накапливать, а затем высвобождать в клетку канцерогенные вещества)

# ЛИЗОСОМЫ

- Первичная недостаточность ферментов лизосом (при наследственном дефекте синтеза белка) □ **МОНОГЕННЫЕ** болезни (дефицит одного фермента) (фенилкетонурия, галактоз-урия, фруктозурия и др.) или **ПОЛИГЕННЫЕ** болезни (дефицит нескольких ферментов) (врожденный сахарный диабет, ранний атеросклероз и др.)

Это «лизосомные болезни» или болезни накопления !



# ЛИЗОСОМЫ

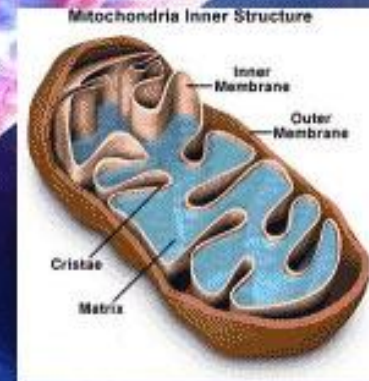
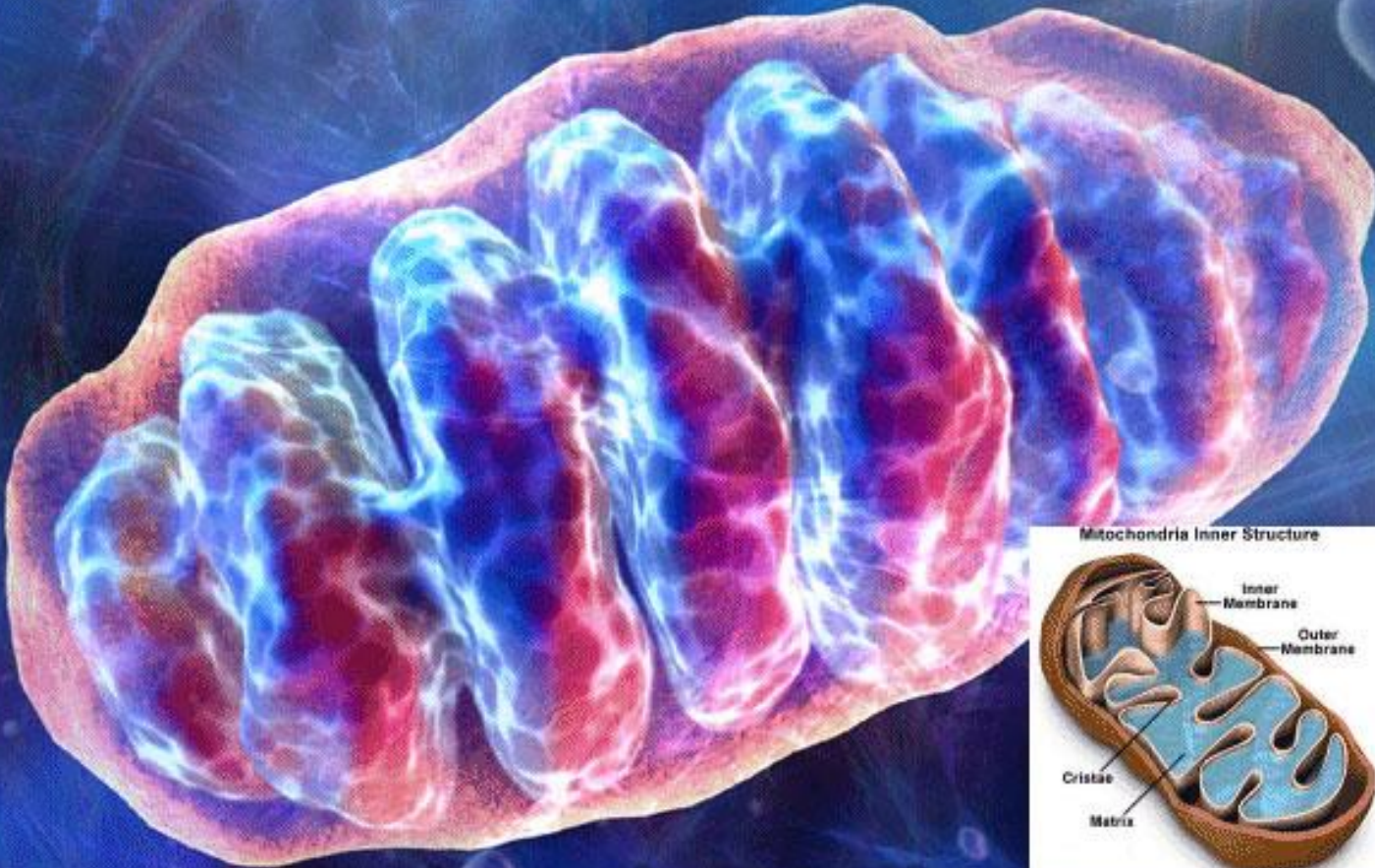
## Приобретенная недостаточность ферментов

### ЛИЗОСОМ

- воздействие на ядерный аппарат свободных радикалов  
недостаточность различных ферментов нарушение основных функций клетки
- воздействие патогенных факторов непосредственно на ферменты (токсины, соли тяжелых металлов; резкие изменения температуры, осмолярности клетки, кислотности; энергодефицит.
- нарушение гормональной регуляции клеточных функций (недостаточность инсулина ↓ активности гексокиназы и др.
- угнетение их продукции комплексом Гольджи
- стабилизация мембран лизосом избытком ГК
- разрушение бактериальными токсинами, лекарственными препаратами, при аллергии

# МИТОХОНДРИИ

mitochondria



<http://www.microscopy.fsu.edu/cells/animals/mitochondria.html>

<http://www.hybridmedicalanimation.com/pages/chloroplast.html>

# МИТОХОНДРИИ

## Mitochondria Inner Structure

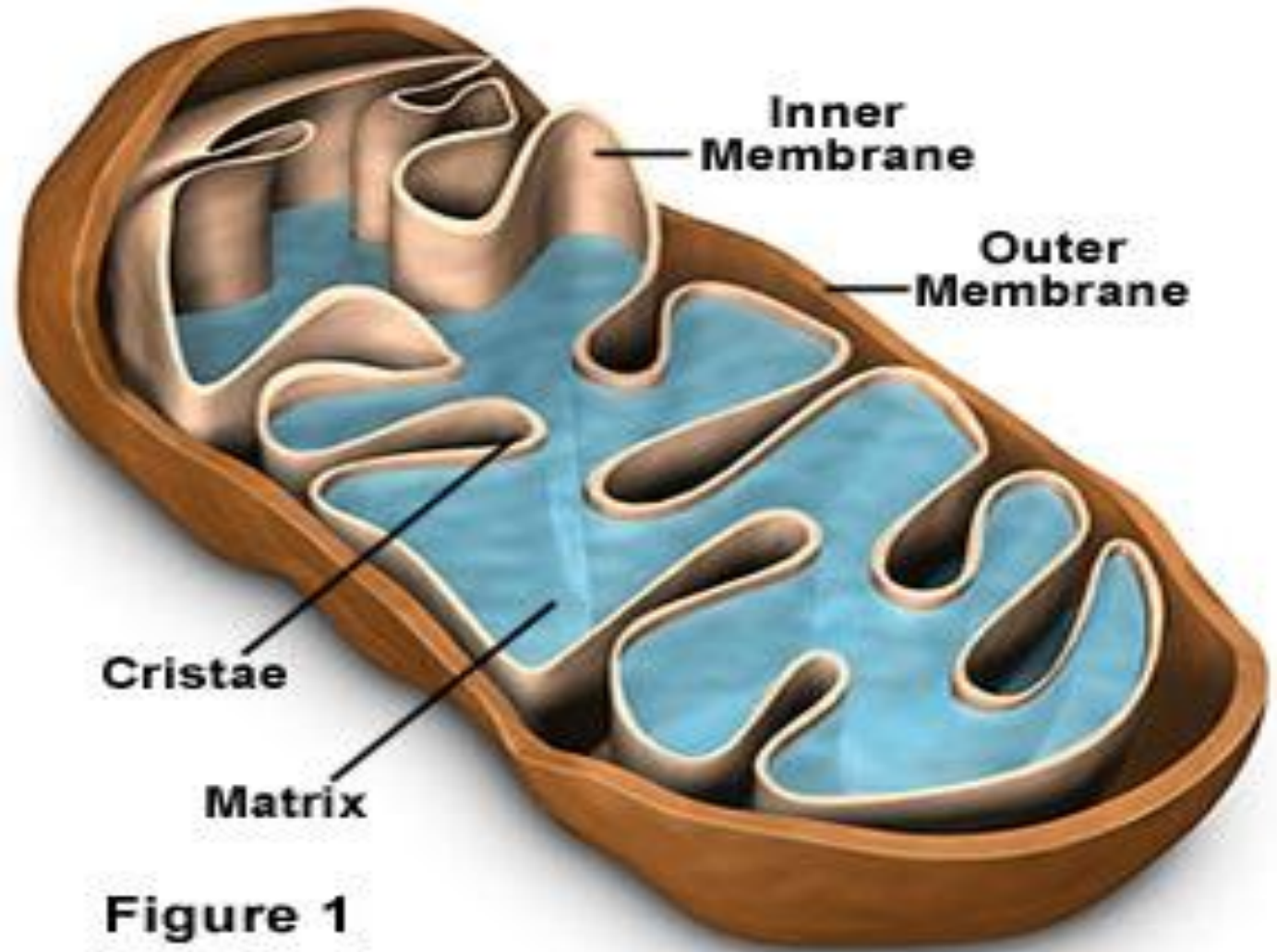


Figure 1

**Митохондрии – это «силовые станции» клетки, синтезирующие АТФ и обеспечивающие клетку большей частью необходимой ей энергии**

## **Митохондрии**

Открыл в 1890 году Рихард Альтман



### **Функции:**

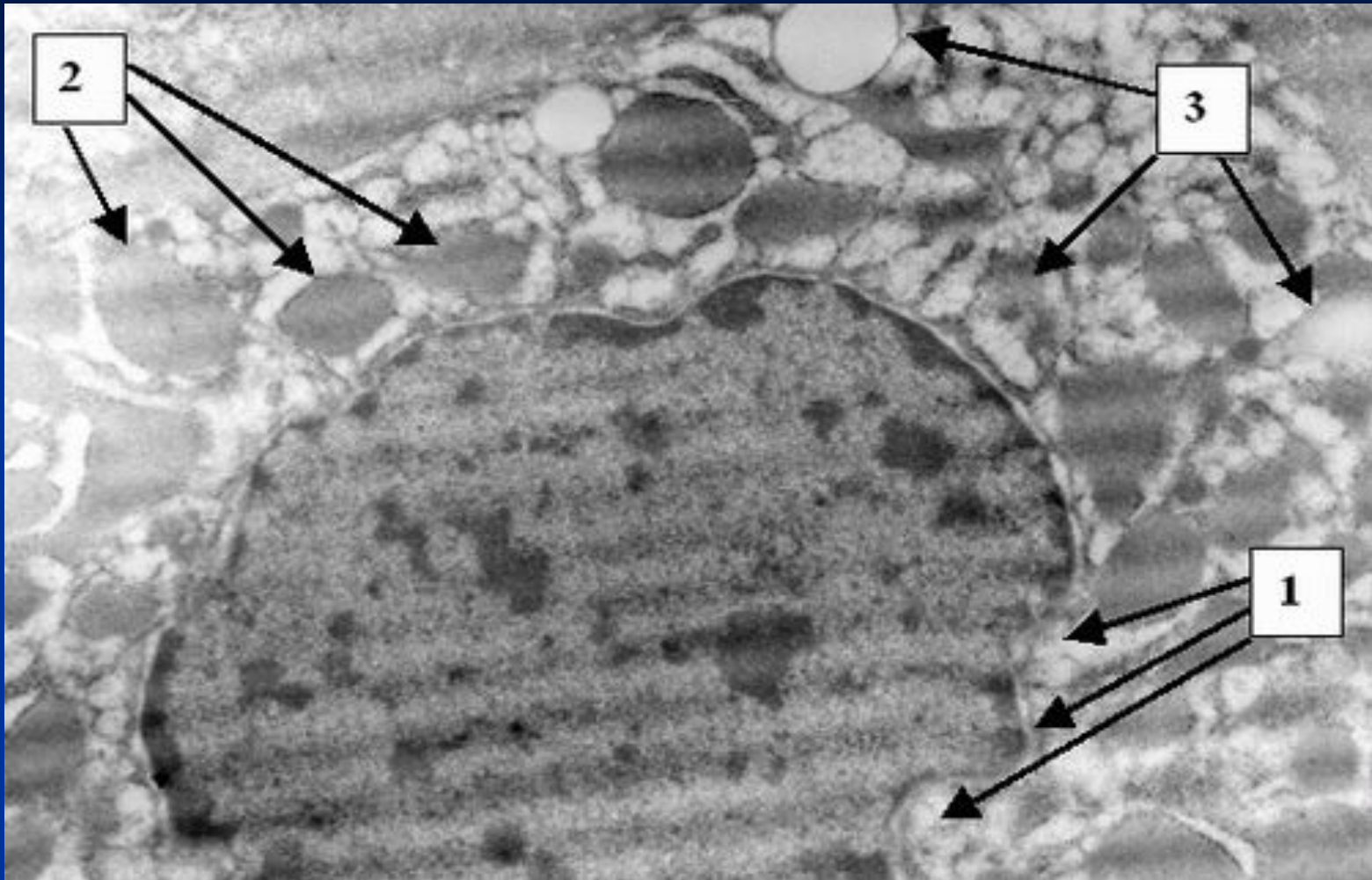
- Синтез молекул АТФ, энергетический центр клетки;
- Синтез собственных белков, нуклеиновых кислот, углеводов и липидов;
- Образование собственных рибосом

Следовательно, альтерация митохондрий приводит к дефициту энергии в клетке и угнетению всех энергопотребляющих процессов.

### Причины повреждения (альтерации) митохондрий, связанные с нарушением производства АТФ:

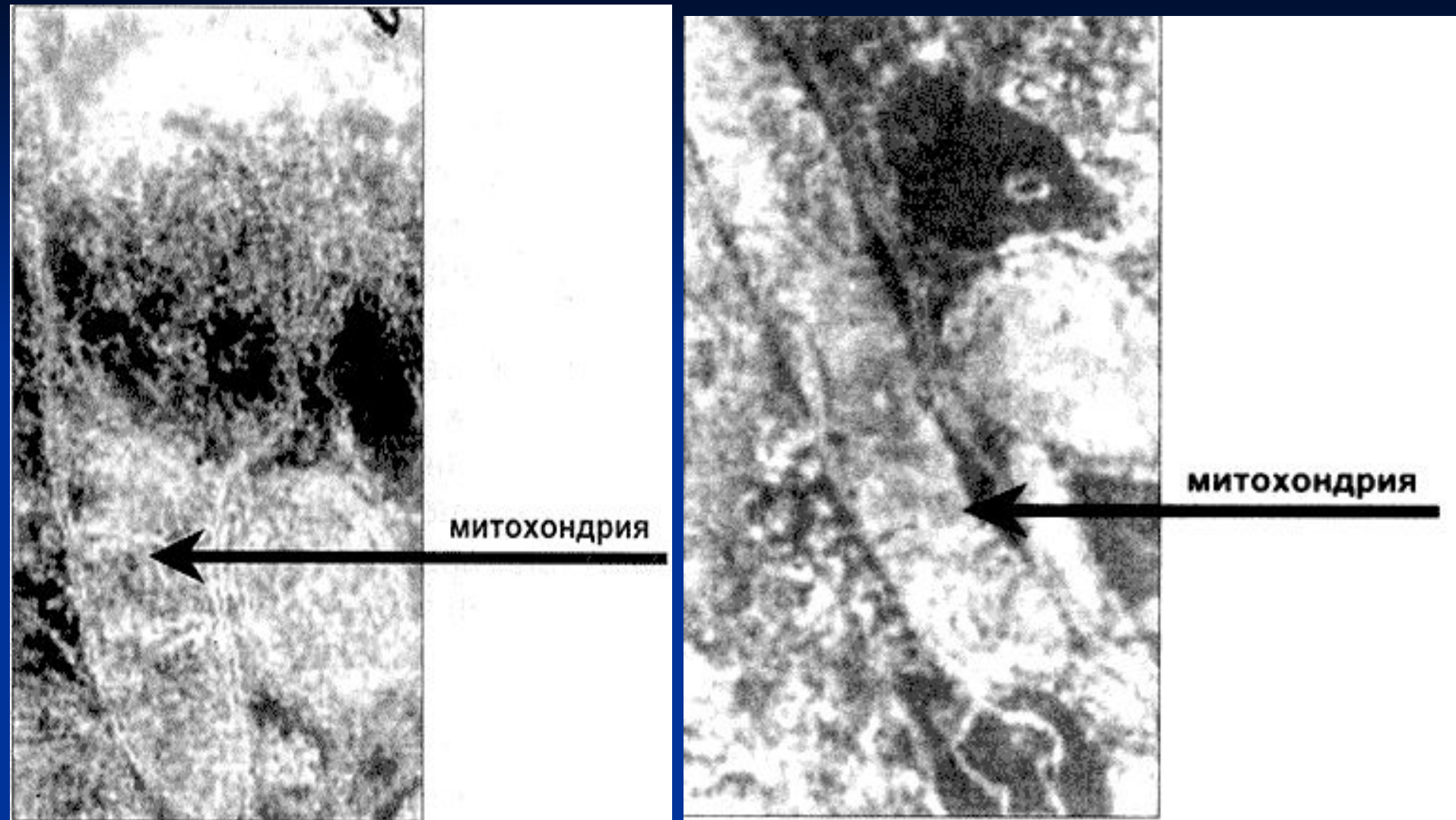
- Гипогликемия
- Гипоксия:
  1. Нарушение образования АТФ → энергодефицит → нарушение энергозависимых процессов
  2. Накопление молочной кислоты и кислот цикла Кребса<sup>2</sup>.  
Накопление молочной кислоты и кислот цикла Кребса → ацидоз
- Ингибирование ферментов (цитохромоксидаза)
- Разобщение окислительного фосфорилирования

# Набухание митохондрий



1 – деформация ядра, 2 – митохондрии в стадии набухания и отека, 3 – митохондрии в стадии деструкции

# Изменение структуры крист митохондрий



Дезорганизация крист, внутренней и наружной мембран, дегрануляция митохондрий.

# Митохондрии

«Силовые станции» клетки, синтезирующие АТФ

Умеренная альтерация, соли тяжелых металлов, ↑ионов Са, ↑ПОЛ и др. → набухание митохондрий

Разобщение процессов дыхания и окислительного фосфорилирования → ↓АТФ в клетке, ↑лактат и пируват, негезовый ацидоз → ↑проницаемости мембран

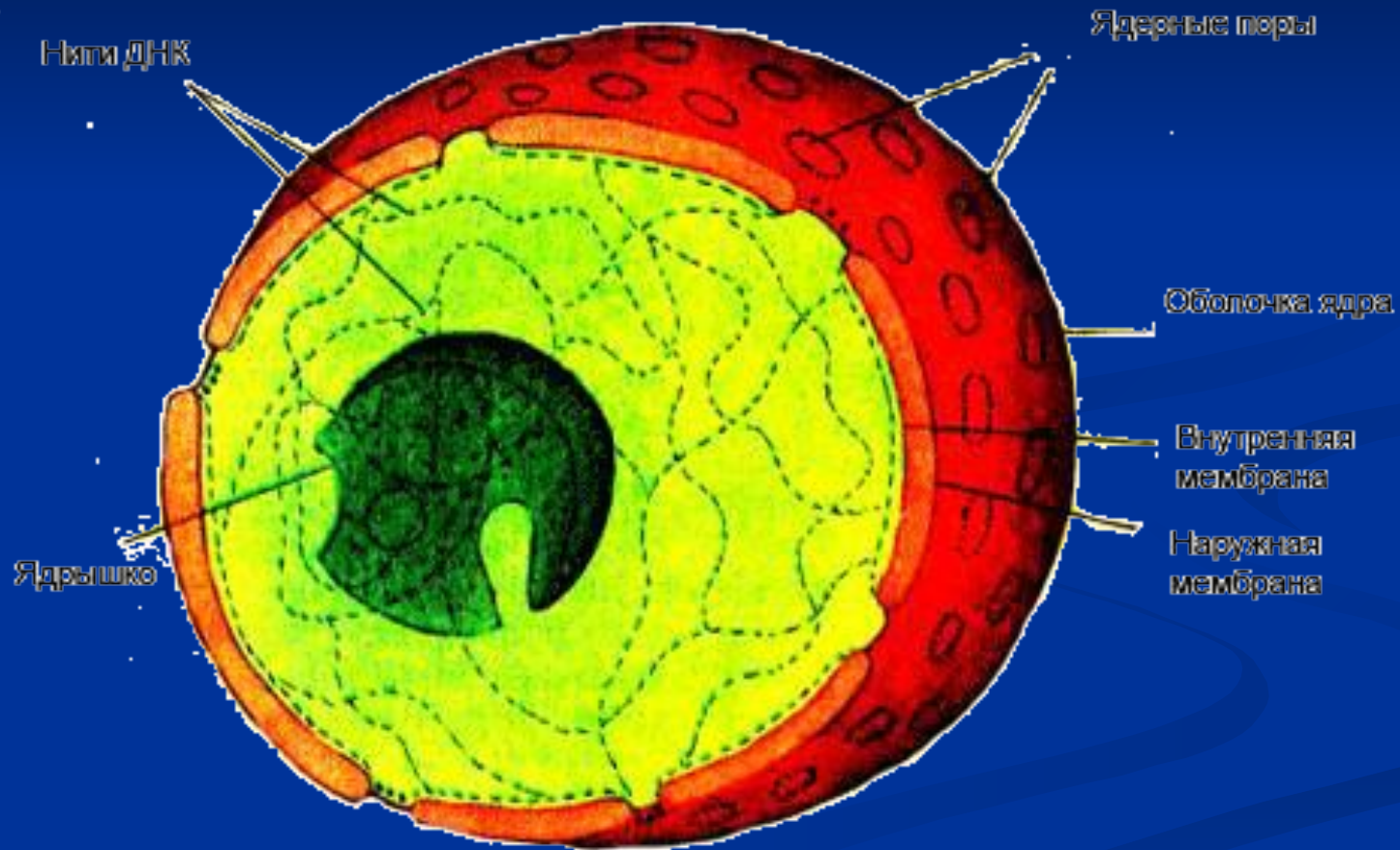
Повреждение митохондрий (например, гипоксия) → нарушение процессов синтеза и распада жирных кислот, страдает цикл Кребса, ферменты которого располагаются на кристах и митохондриальном матриксе



# Митохондрии

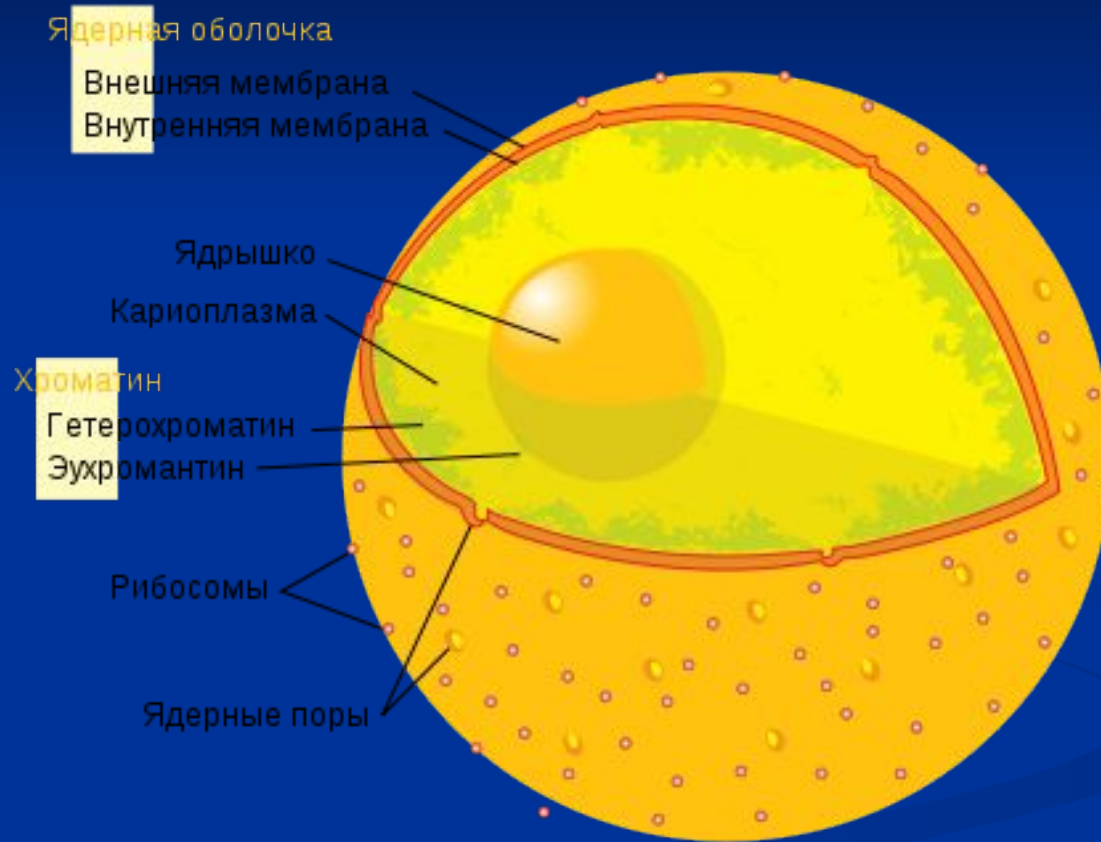
- Нарушение ионного обмена Na/K, Ca/Mg и др.
- Изменение структуры и функции ДНК, РНК и рибосом
- Мутация митохондриальной ДНК → развитие митохондриальных наследственных болезней (напр., ретробульбарный неврит)
- Изменение структуры митохондриальной ДНК → играет роль в процессах канцерогенеза

# Ядро



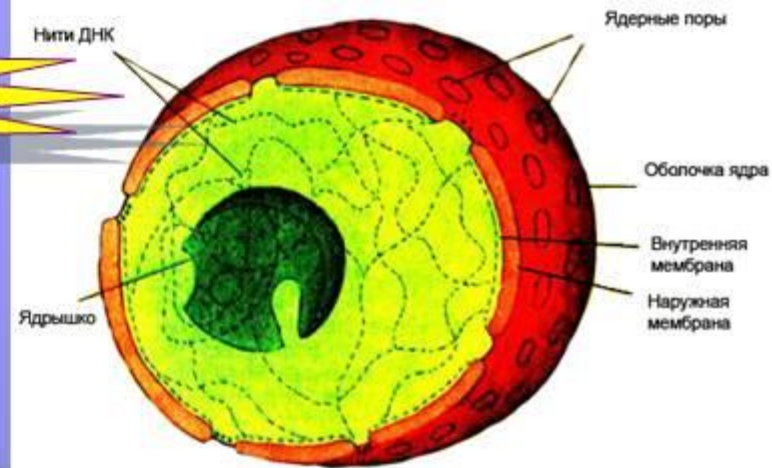


# Ядро (лат. Nucleus)



# Ядро

Клеточное ядро содержит ДНК-вещество наследственности, в котором зашифрованы все свойства клетки.



Структура ядра	Строение и состав структуры	Функции структуры
<i>Ядерная оболочка</i>	Наружная и внутренняя мембрана	Обмен веществ между ядром и цитоплазмой
<i>Нуклеоплазма</i>	Жидкое вещество, в его составе – белки, ферменты, нуклеиновые кислоты	Это внутренняя среда ядра – накопление веществ
<i>Ядрышко</i>	Содержит молекулы ДНК и белок	Синтез рибосомной РНК
<i>Хроматин</i>	Содержит хромосомы (см. цепь хранения наследственной информации, след. слайд) и белок	Содержит наследственную информацию, хранящуюся в молекулах ДНК (см. след. слайд)

# Функции ядра клетки

- Хранение генетической информации
- Удвоение генетической информации (репликация ДНК) в период, предшествующий клеточному делению
- Реализация генетической программы путем транскрипции и последующей трансляции

# Умеренная альтерация ядерной мембраны

- Нарушение пространственной ориентации и фиксации молекул ДНК в ядре
- Нарушение передачи электрического сигнала генетическому аппарату клетки
- Нарушение избирательного поступления в ядро ионов, гормонов, медиаторов, гистонов и кислых ядерных белков
- Нарушение выхода из ядра в цитоплазму разных видов РНК, информосом и рибосом.

# Грубая альтерация

Грубая альтерация приводит к мутациям (стойкое изменение структуры ДНК, не запрограммированное в геноме) !

- Мутагены:
  1. Физические (ионизир. радиация, УФ-радиация)
  2. Химические
  3. Биологические (бактериальные токсины, вирусы)



# Мутации

## ■ Геномные мутации

1. Полиплоидия (увеличение числа хромосом, кратное гаплоидному)
2. Анеуплоидия (любое изменение числа хромосом)

## Хромосомные мутации:

1. Делеция (потеря участка хромосомы)
2. Дупликация (удвоение участка хромосомы)
3. Инверсия (поворот участка хромосомы на **180** град)
4. Транслокация (перемещение участка хромосомы)

**Генные (точечные)** — минимальные, касающиеся отдельных нуклеотидов, изменения в ДНК, не выявляемые при световой микроскопии





# Мутации

