

***Казанский (Приволжский) федеральный университет
Институт фундаментальной медицины и биологии***

Повреждение клеток и тканей

***Лектор: доцент кафедры морфологии
и общей патологии, к.м.н. Хакимова Д.М.***

Патология клетки

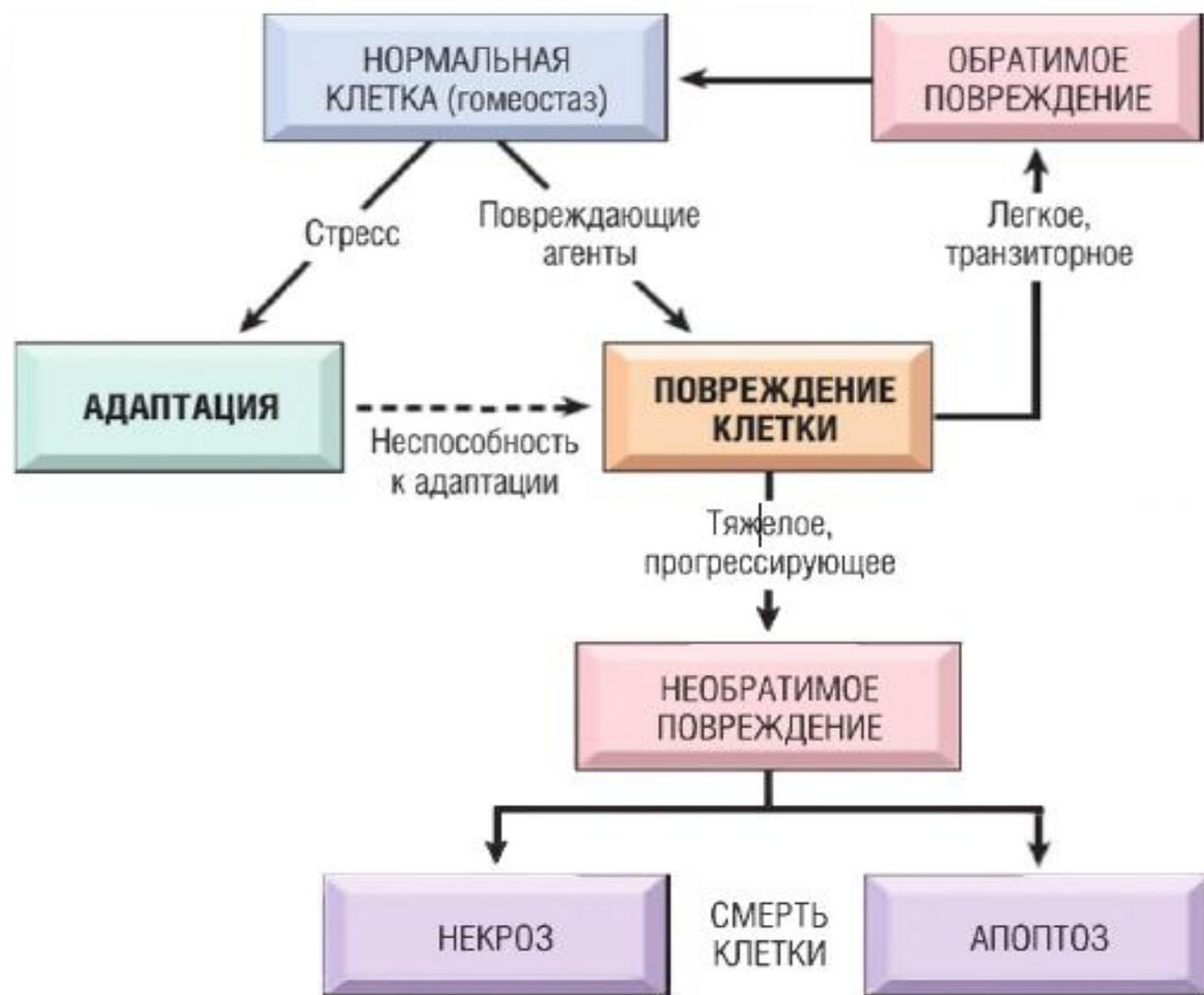
– типовой патологический процесс, характеризующийся нарушением внутриклеточного гомеостаза, что ограничивает функциональные возможности клетки и может приводить ее к гибели или снижению продолжительности жизни.

Клетка - основной структурно-функциональный элемент тканей, органов и организма в целом.

Гомеостаз клетки - способность клетки существовать при изменении условий обитания с сохранением устойчивого динамического равновесия со средой.

Жизнь клетки в условиях гомеостаза – ***постоянное приспособление к различным воздействиям.***

Ответ клетки на стресс и повреждающие агенты

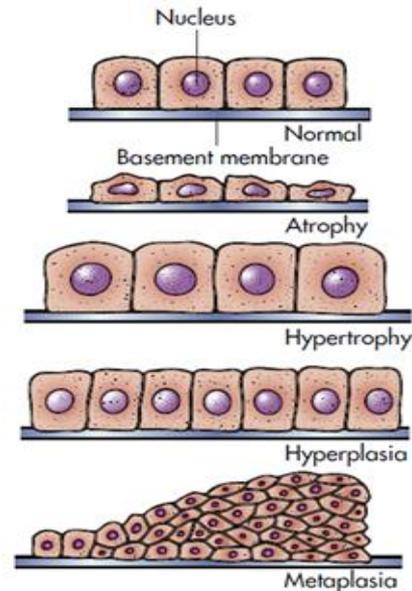


Адаптация

— обратимый функциональный и структурный ответ на более тяжелый физиологический стресс и некоторые патологические стимулы, в результате которых клетка приспособливается, а также компенсирует утраченную функцию, для чего меняет свой статус, чтобы выжить и продолжать функционировать.

Реакции клеточной адаптации:

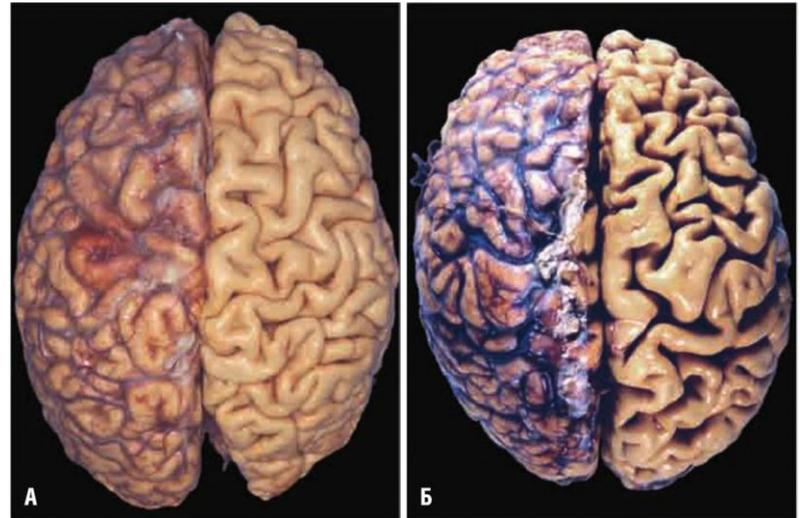
- Атрофия
- Гипертрофия
- Гиперплазия
- Метаплазия



Атрофия

Уменьшение размеров органа или ткани, являющееся результатом уменьшения размеров и/или количества клеток

- патологическая (*местная и генерализованная*)
- физиологическая (*эмбриогенез, матка после родов*)



А – ГМ здорового человека
Б – атрофия ГМ на фоне
цереброваскулярной формы
атеросклероза

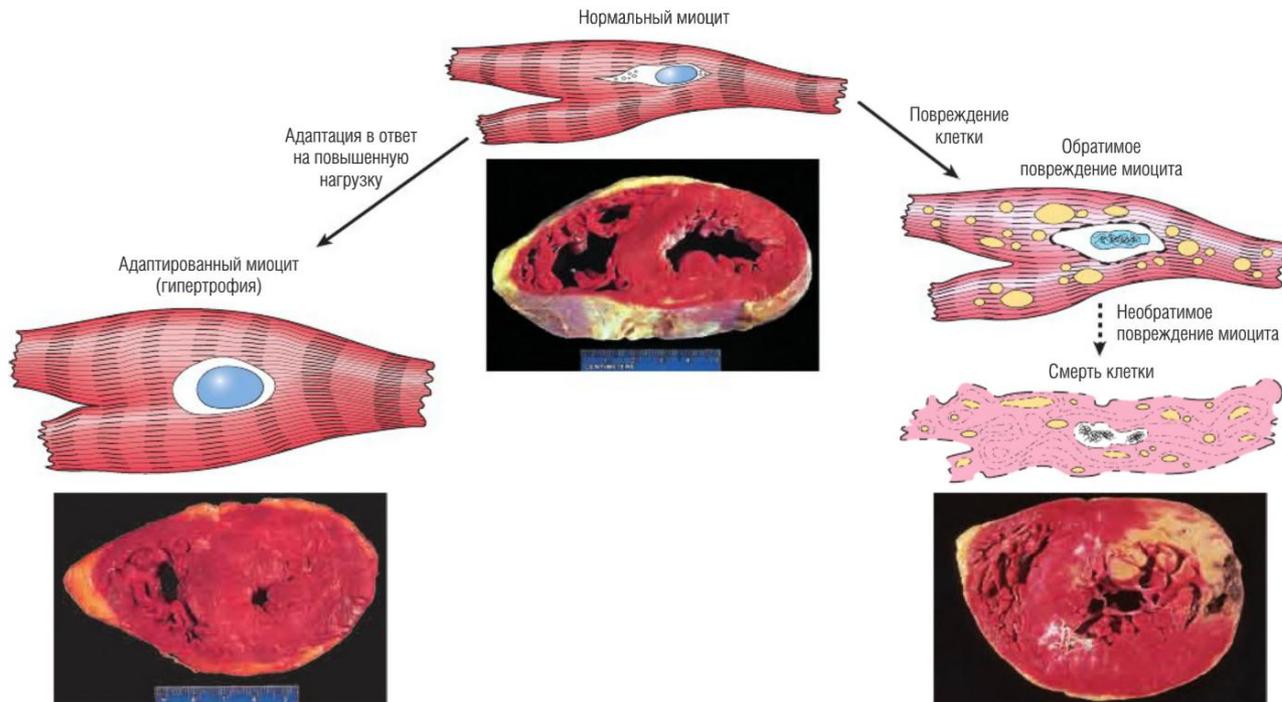
Причины патологической атрофии:

1. Недостаточная функциональная нагрузка на орган (атрофия от бездействия)
2. Денервация скелетных мышц (денервационная атрофия)
3. Сниженный кровоток (ишемия, сенильная атрофия)
4. Недостаточное питание (кахексия, TNF)
5. Прекращение эндокринной стимуляции (недостаточное поступление тропных гормонов)
6. Увеличение давления (атрофия от давления)

Гипертрофия

Увеличение клеток в размерах, приводящее к увеличению размеров органа.

- Патологическая (включает рабочую, викарную, нейрогуморальную)
- физиологическая



Гипертрофии

Физиологическая гипертрофия носит адаптивный характер.

Пример: гипертрофия скелетных мышц у спортсменов, рост матки во время беременности.

Патологическая гипертрофия:

1) Рабочая гипертрофия развивается при постоянно повышенной нагрузке.

Пример: патологическая гипертрофия миокарда при ГБ.

2) Викарная (заместительная) гипертрофия

Развивается в одном из парных органов при удалении второго.

Пример: удаление одной почки.

3) Нейрогуморальная гипертрофия

Развивается при нарушении нейрогуморальной регуляции.

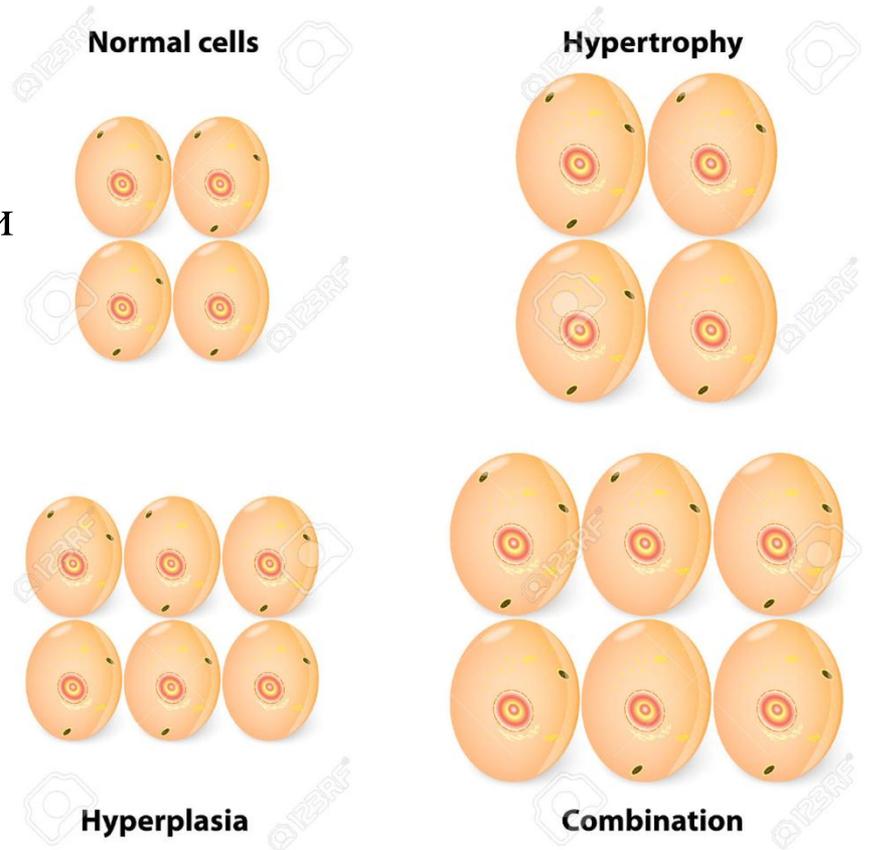
Пример: акромегалия, гинекомастия.

Гиперплазия

увеличение количества клеток в органе или ткани

- патологическая
- физиологическая (гормональная и компенсаторная)

Иногда гипертрофия и гиперплазия сопровождают друг друга.



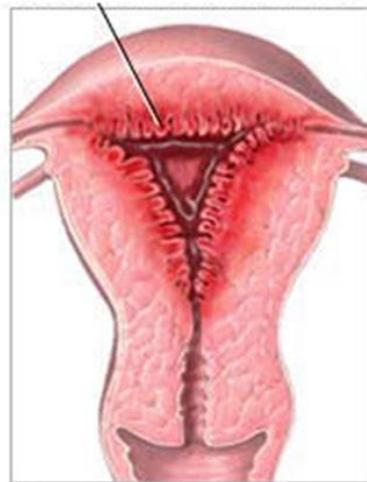
Физиологическая гиперплазия

- Гормональная (для увеличения функциональной нагрузки): пролиферация железистого эпителия женских молочных желез во время беременности
- Компенсаторная: регенерация печени после частичного удаления

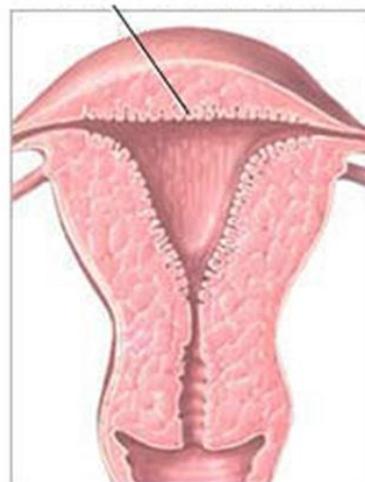
Патологическая гиперплазия

- Чрезмерное действие *гормонов* (гиперплазия эндометрия, доброкачественная гиперплазия предстательной железы) или *факторов роста* (ВПЧ → стимуляция ФР → кожные бородавки)

Гиперплазия эндометрия



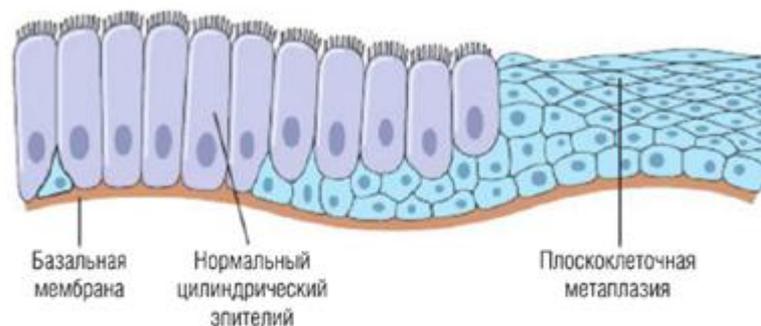
Нормальный эндометрий



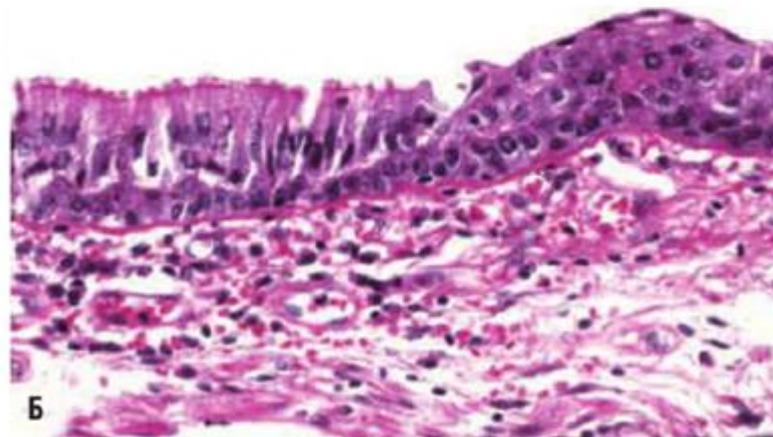
Метаплазия

Замещение одного типа дифференцированных клеток (эпителиальных и мезенхимальных) другим типом в пределах одного вида ткани

У курящих лиц часто развивается плоскоклеточная метаплазия цилиндрического эпителия.



А



Б

Повреждение клетки

запускается в том случае, когда ресурс адаптационной реакции исчерпан, либо клетка подвергается действию повреждающего агента.

- *Обратимое повреждение*
- *Необратимое повреждение* → смерть клетки (конечный результат прогрессирующего повреждения)

Варианты смерти клетки:

- ***Некроз***

- гибель клетки в результате воздействия на нее повреждающего фактора.

- ***Апоптоз***

- гибель клетки вследствие реализации программы, приводящей к поэтапному прекращению ее жизнедеятельности.

Некроз

- не требует затрат энергии;
- не зависит от управляющих сигналов местного и центрального происхождения;
- некроз представляет определенную угрозу окружающим структурам – это часто способствует развитию воспалительного процесса.

Виды некроза:

- ***Травматический*** (прямое действие механических, температурных, вибрационных, радиационных и др. факторов).
- ***Токсический*** (действие токсинов, чаще микробных).
- ***Трофоневротический*** (нарушение кровоснабжения или иннервации тканей при поражении периферической нервной системы – пролежни, незаживающие язвы).

- Иммуногенный (результат цитолиза в ходе аутоагрессивных иммунных и аллергических реакций).
- Циркуляторный (недостаточность циркуляции крови в кровеносных и лимфатических сосудах в результате тромбоза, эмболии, длительного спазма, давления извне. Это вызывает ишемию, гипоксию и некроз ткани).

Апоптоз

— это программированная клеточная смерть в развитии которой активную роль принимают специальные и генетически запрограммированные внутриклеточные механизмы.

В отличие от некроза активный процесс, требующий определенных *энергозатрат*.

Физиологический апоптоз

Смерть клетки в результате апоптоза – нормальный феномен, при котором происходит элиминация ненужных клеток и поддерживается стабильное количество различных клеточных популяций в тканях.

Апоптоз при патологических состояниях

В процессе апоптоза удаляются клетки, которые не подлежат восстановлению после повреждения, таким образом ограничивается повреждение прилежащей ткани.

Причины повреждения клетки

Гипоксия — недостаток кислорода, вызывающий повреждение клетки через уменьшение аэробного дыхания.

Причины:

- Снижение кровотока
- Недостаточная оксигенация крови (кардио-респираторная недостаточность, ↓ способности крови переносить кислород)

Физические факторы:

- *механическая травма*
- *термические воздействия*
- *внезапное изменение атмосферного давления*
- *радиация*
- *электрический ток*

Химические агенты и лекарственные препараты

- *кислоты, щелочи*
- *накопление или дефицит ионов, кислорода, углекислого газа*
- *загрязняющие факторы внешней среды, инсектициды и гербициды, вредные промышленные вещества и др.*

Инфекционные агенты: бактерии, вирусы, грибы, простейшие.

Иммунные реакции

Реакции повреждения собственных клеток и тканей при аутоиммунных заболеваниях.

Расстройства трофики

- *Недостаток питания (белково-энергетическая недостаточность, недостаток витаминов)*
- *Избыток питания (ожирение, избыток холестерина)*

Генетические нарушения

Врожденные пороки развития, врожденные нарушения метаболизма.

Функциональные и морфологические изменения являются **обратимыми** на ранних стадиях или при повреждении средней тяжести.

Признаки обратимого повреждения

- Снижение интенсивности окислительного фосфорилирования (истощение АТФ)
- Набухание клетки, вызванное изменениями концентрации ионов и входом в клетку воды
- Жировая дистрофия

Характерные особенности повреждения клетки

- *Ответ клетки на повреждение зависит от природы повреждения, его длительности и тяжести.*
- *Последовательность событий при повреждении клетки зависит от типа, состояния и адаптационных возможностей поврежденной клетки.*
- *Повреждение клетки является результатом действия разных биохимических механизмов на жизненно важные компоненты клетки.*
- *Любой повреждающий агент может одновременно запустить несколько взаимосвязанных механизмов.*

Механизмы повреждения клетки

Истощение запасов аденозинтрифосфата (АТФ)

Причины:

- гипоксия (ишемия),
- химическое (токсическое) повреждение,
- повреждение митохондрий.

Пути образования АТФ

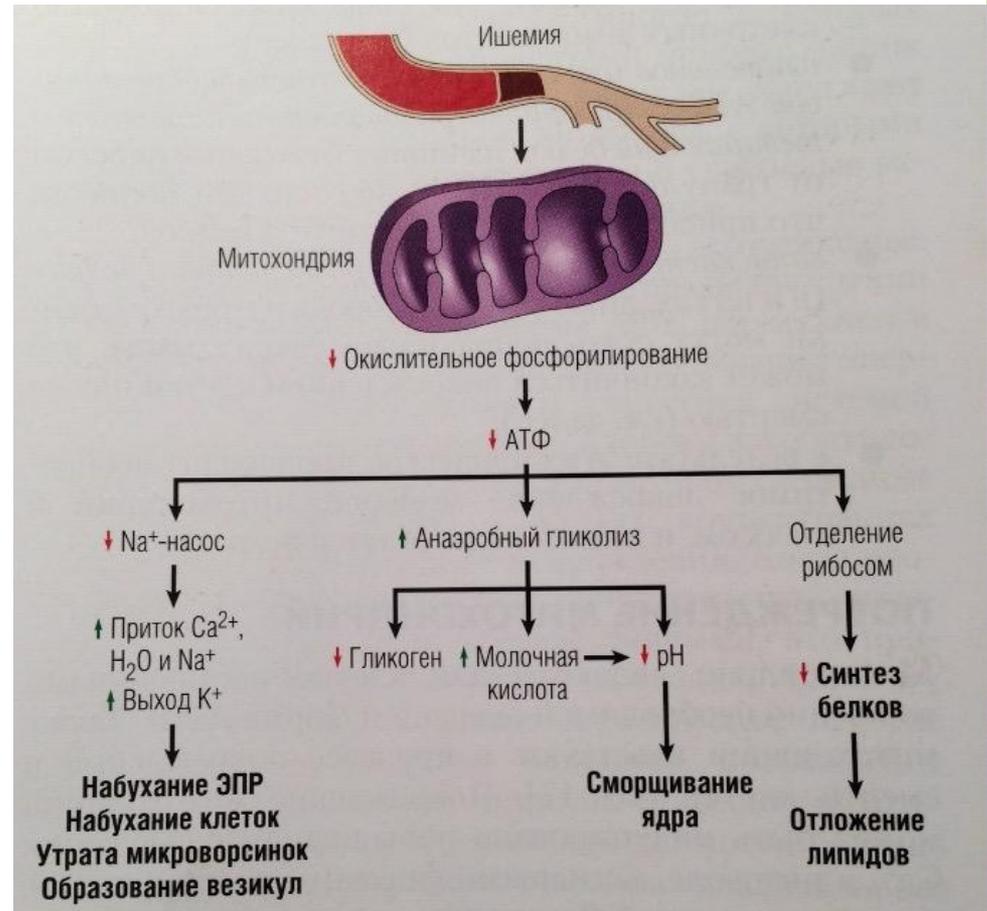
- ***окислительное фосфорилирование*** – реакция заканчивается преобразованием кислорода системой электронного транспорта митохондрий
- ***гликозилирование*** - синтез АТФ происходит в отсутствие кислорода с использованием глюкозы

АТФ в клетке необходим для:

- Мембранного транспорта
- Синтеза белков
- Липогенеза и реакций, необходимых для обмена фосфолипидов

↓ АТФ в клетке:

- ↓ активность мембранного энергозависимого натриевого насоса;
- Нарушает энергетический метаболизм клетки;
- ↑ приток кальция в клетку;
- ↓ синтеза белков.



Повреждение митохондрий

Причины:

- *повышение содержания кальция в цитозоле*
- *увеличение активных форм кислорода*
- *гипоксия*

Последствия повреждения митохондрий

- *формирование в мембране высокопроводящего канала*
 - к ↑ *проницаемости и утрате мембранного потенциала*
 - к *недостаточности окислительного фосфорилирования и ↓ продукции АТФ*
 - к *некрозу клетки*

Последствия повреждения митохондрий

- *выход белков, расположенных между внутренней и наружной митохондриальными мембранами*

- Цитлохром С

- Проапоптозные белки



Активируют апоптоз опосредованно, включая ферменты каспазы.

Приток кальция и нарушение гомеостаза кальция

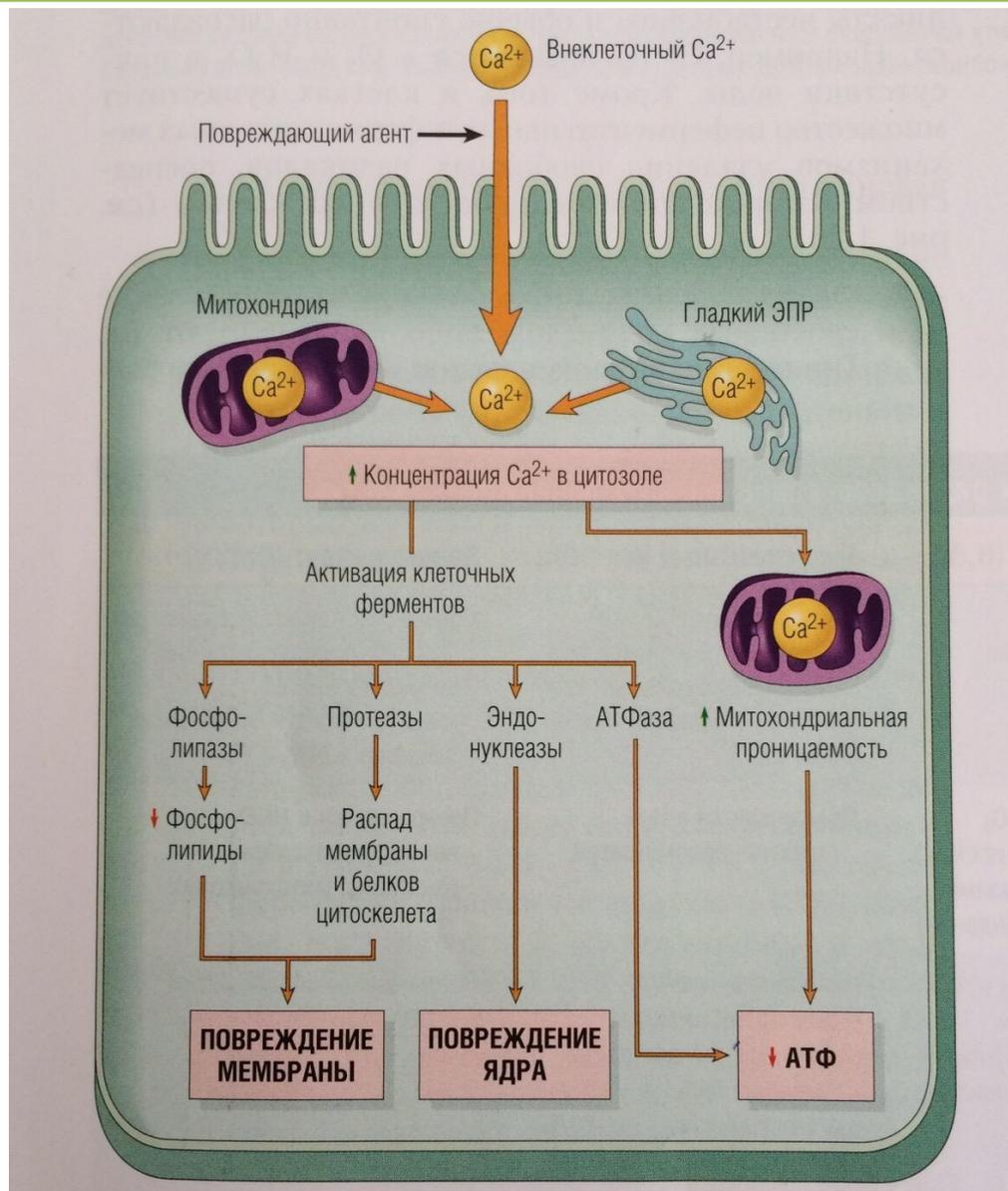
Ионы кальция являются важными медиаторами повреждения клетки

Ишемия
Действие токсинов



Выход Ca^{2+} из **внутриклеточных депо**
↑ приток через плазматическую мембрану

Роль повышения Ca^{2+} в цитозоле при повреждении клетки



Накопление свободных радикалов

Активные формы кислорода (АФК) – это свободные радикалы кислорода.

↑ продукции АФК = окислительный стресс

- повреждение клеток
- злокачественные опухоли
- старение
- дегенеративные заболевания

**развиваются с участием
окислительного стресса**

Патологические эффекты свободных радикалов

АФК вызывают:

- перекисное окисление липидов мембран → повреждение мембран*
- окислительную трансформацию белков (окисление цепей аминокислот, белкового скелета)*
- повреждение ДНК (разрыв ДНК, перекрестное сшивание цепей ДНК)*

Повреждение мембран

Причины:

- истощение запасов АТФ
- кальций-зависимая активация фосфолипаз
- прямое воздействие бактериальных токсинов, вирусных белков

Механизмы повреждения:

- воздействие АФК (посредством перекислого окисления липидов)
- ↓ синтеза фосфолипидов вследствие нарушения функций митохондрий или гипоксии
- усиленный распад фосфолипидов вследствие активации эндогенных фосфолипаз
- повреждение цитоскелета вследствие активации протеаз

Последствия повреждения мембран

Повреждение мембран митохондрий

- *открытие митохондриальных пор*
- *↑ проницаемости*
- *↓ содержания АТФ*

Повреждение плазматических мембран

- *нарушение осмотического равновесия в клетке*
- *дисбаланс ионов и воды*
- *потеря метаболитов, необходимых для восстановления АТФ*

Повреждение мембран лизосом

- *Высвобождение ферментов в цитоплазму*
 - *к ферментативному перевариванию белков, РНК, ДНК, гликогена.*

Дистрофии

Клеточные дистрофии - нарушения обмена веществ, сопровождающиеся внутриклеточным накоплением разных субстанций и расстройством функций клеток.

Механизмы дистрофий разнообразны:

- синтез аномальных (в норме не встречающихся в клетке) веществ (например, белково-полисахаридного комплекса амилоида);
- избыточное превращение одних соединений в другие (например, углеводов в жиры при сахарном диабете);
- декомпозиция: распад субклеточных структур и веществ (например, белково-липидных комплексов мембран при хронической гипоксии);
- инфильтрация клеток и межклеточного вещества органическими и неорганическими соединениями (например, липопротеинами низкой плотности - ЛПНП и Ca^{2+} интимы артерий при атеросклерозе).

Классификация.

Основным критерием классификации клеточных дистрофий является преимущественное нарушение метаболизма отдельных классов веществ.

Различают:

- *диспротеинозы* (белковые дистрофии),
- *липидозы* (жировые дистрофии),
- *диспигментозы* (пигментные дистрофии),
- *углеводные и минеральные дистрофии.*