

**Запорожский государственный медицинский университет
Кафедра патологической физиологии**

**Патофизиология клетки. Общие
механизмы клеточного
повреждения и смерти. Некробиоз
и апоптоз.**

Лектор: профессор Абрамов А.В.

Клетка – основной гистологический элемент организации организма.

Жизнедеятельность клетки заключается в:

функционировании в рамках нормы – **ГОМЕОСТАЗА**;

приспособлении к экстремальным условиям – **АДАПТАЦИИ**;

гибели при истощении адаптационных возможностей – **НЕКРОЗ**;

гибели под влиянием управляющего сигнала – **АПОПТОЗ**.

Повреждение клетки -

это нарушение нормального, присущего данной клетке гомеостаза, которое ограничивает адаптацию (приспособление) клетки к существованию в окружающей среде и сокращает нормальную продолжительность жизни клетки.

В понятие **гомеостаза** клетки (**постоянства внутренней среды**) входит поддержание на оптимальном уровне: pH, содержания O_2 , ионов (K^+ , Na^+ , Ca^{++} , Mg^{++} , Cl^- и др.), пластических и энергетических резервов (белков, глюкозы и т.д.) и других параметров.

Классификация клеточных повреждений

По течению:

- острые
- хронические

По степени обратимости:

- обратимые
- необратимые

По механизму развития:

- специфические
- неспецифические

По патогенезу:

- насильственные
- цитопатические

Причины:
информационные
физические
химические
биологические



адаптация

гипертрофия
гиперплазия
гиперфункция

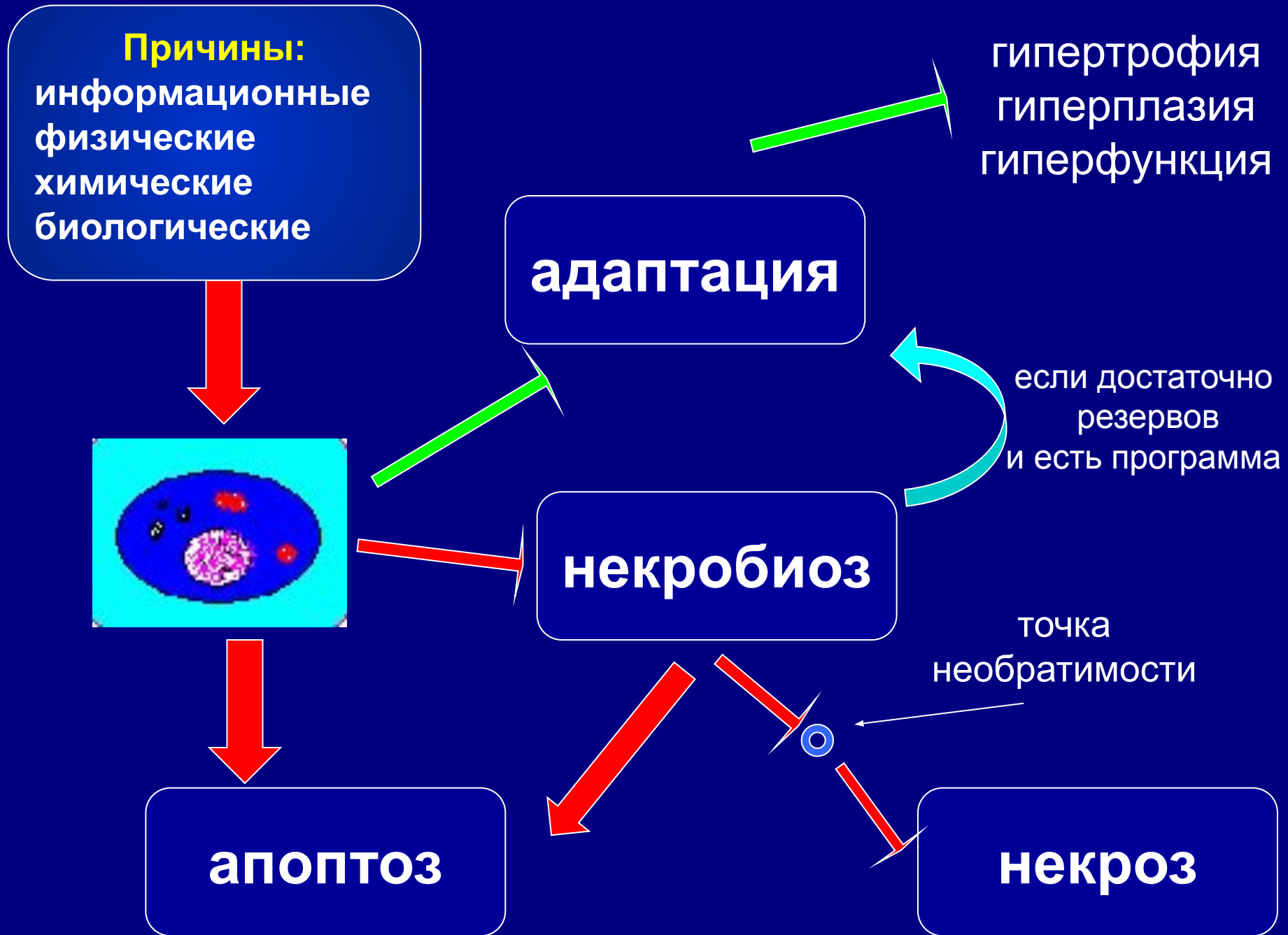
если достаточно
резервов
и есть программа

некробиоз

точка
необратимости

апоптоз

некроз



Морфологические признаки повреждения клетки

1. **изменение размеров** (набухание или сморщивание)
2. **изменение формы** вследствие нарушения контактов со смежными клетками и поддерживающими структурами
3. **изменения органоидов** (ядра, митохондрий, мембран и др.)
4. **изменение окраски** вследствие нарушения проницаемости мембран, изменения pH и т.д.

Функциональные признаки повреждения клетки

1. уменьшение подвижности
2. нарушение или прекращение деления
3. изменения проницаемости мембран
4. появление цитоплазматических ферментов в крови
5. нарушения обмена веществ
6. появление новых, необычных функций

Внутриклеточные ферменты

- АлАТ – аланин-аминотрансфераза
- АсАТ – аспаратаминотрансфераза
- ЛДГ – лактатдегидрогеназа
- КФК – креатинфосфокиназа
- ЩФ – щелочная фосфатаза

при повреждении клеток сердечной мышцы

КФК, ЛДГ-1, АсАТ,

при повреждении клеток печени

АлАТ, АсАТ, ЛДГ-5

Информационные аспекты

повреждения клетки

- *нарушения сигнализации*
- *нарушения восприятия (рецепции) сигналов*
- *нарушения функционирования
пострецепторных механизмов*
- *технические и технологические дефекты
клеточных программ*

Механизмы

повреждения клеток

1. Нарушение энергетического обеспечения клеток.
2. Повреждение мембран клетки и внутриклеточных структур.
3. Дисбаланс ионов и воды в клетке
4. Нарушение клеточного генома и/или экспрессии генов
5. Нарушение регуляции функции клеток

1. Нарушение энергообеспечения клетки

Ишемическое повреждение

Ишемическое повреждение является типичной формой повреждения клетки.

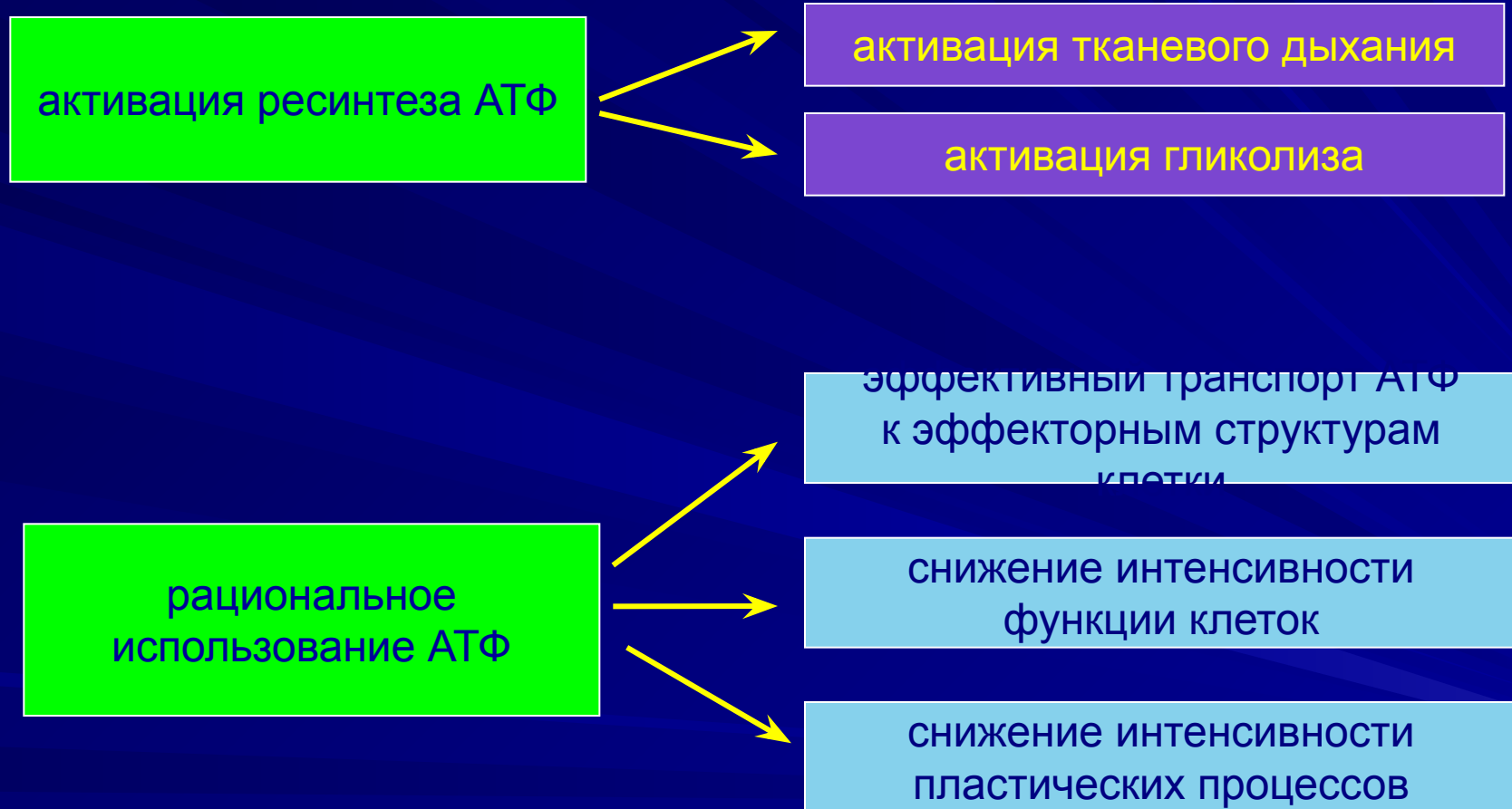
Возникает при системных и местных нарушениях кровообращения.

В его основе лежит явление острой гипоксии (кислородного голодания) тканей и клеток.

острая
гипоксия



Механизмы компенсации энергетических нарушений



2. Механизмы повреждения клеточных мембран

В патогенезе повреждения клетки ведущую роль играют активные кислородсодержащие радикалы (АФК). АФК – это высокотоксичные химически реакционноспособные молекулы, способные повреждать клеточные мембраны, хроматин и белки. Отнимая электроны у различных органических молекул, свободные радикалы могут превращать их в перекисные соединения и запустить цепные реакции внутри клетки.

Механизмы повреждения клеточных мембран

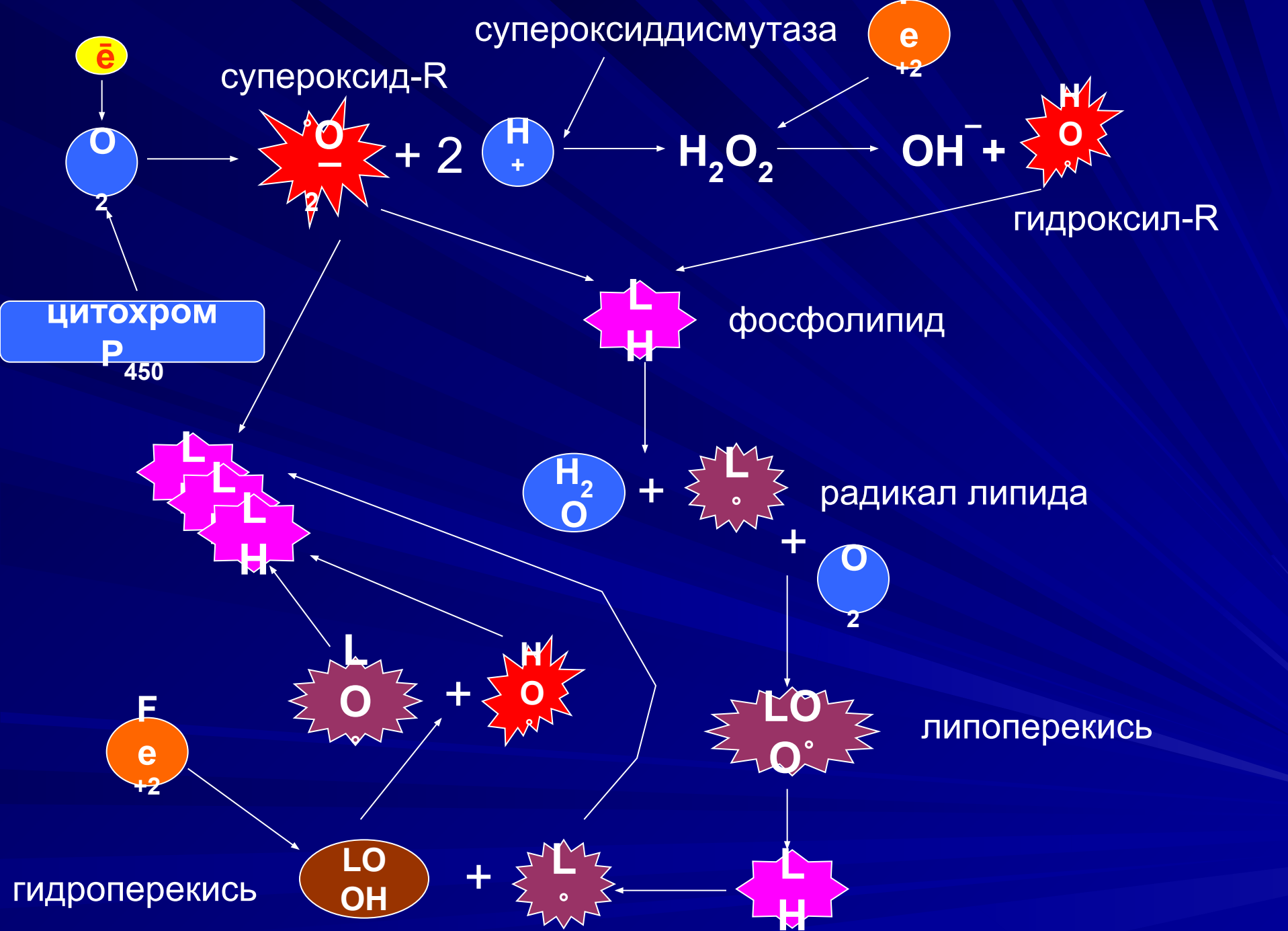
Особенно патогенно цепное перекисное окисление мембранных липидов. Этот процесс в настоящее время получил название ПОЛ и представляет собой разветвленную цепную реакцию, регулируемую ионами 2-х валентного железа.

Сам процесс ПОЛ можно условно разделить на три этапа:

Этап кислородной инициации.

Этап образования свободных радикалов

Этап образование перекисей.



**Повреждение
плазматической
мембраны**

**Недостаточность
K/Na насоса**

**Сглаживание ионных
градиентов**

**Нарушение
клеточной
коммуникации
и межклеточной
среды**

**Входной ток
 Na^+ и H_2O**

**Набухание
клетки**

Входной ток Ca^{++}

**Активация
мембранных
фосфолипаз**

Арахидоновый каскад

**Появление липидных
медиаторов
воспаления**



Интенсивность ПОЛ регулируется соотношением:

прооксидантов (ферменты, генерирующие супероксидные радикалы, ионы 2-х валентного железа, нафтохиноны, липоевая кислота, продукты метаболизма простагландинов и катехоламинов) и

антиоксидантов (рибофлавина, ретинола, каротиноидов, токоферолов, супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, витамина С).

Механизмы компенсации повреждения клеточных мембран

активация
антиоксидантной
системы



снижение концентрации
гидро- и липоперекисей,
свободного кислорода

активация
буферных систем



уменьшение внутриклеточного
ацидоза

повышение
микросомального
окисления



усиление физико-химической
инактивации патогенов

активация генов,
кодирующих структуру
белковых компонентов
мембран



восстановление клеточной и
внутриклеточных мембран

3. Дисбаланс ионов и воды в клетке



Механизмы компенсации дисбаланса ионов и воды в клетке

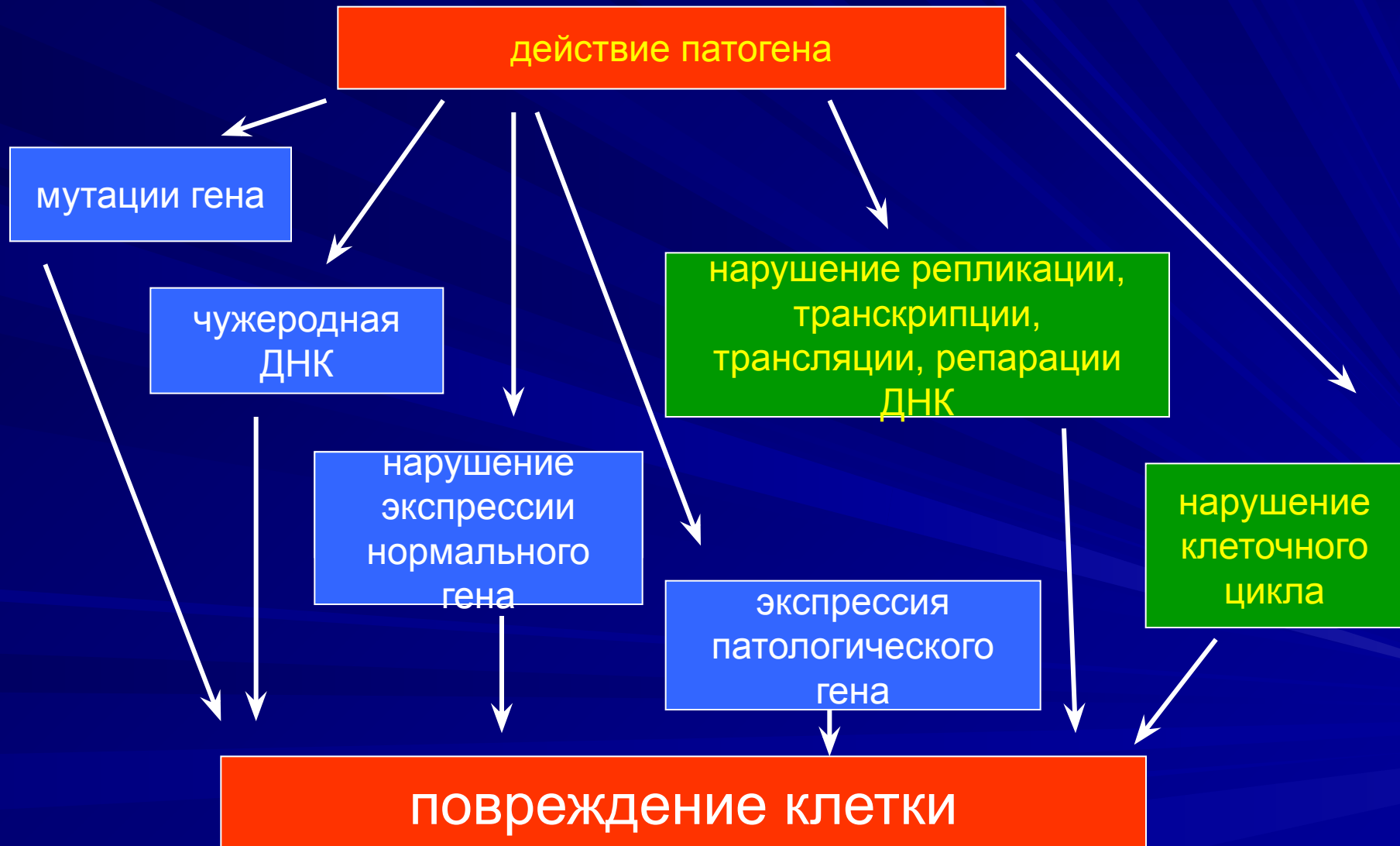
восстановление
энергообеспечения клетки

восстановление
кисотно-основного
баланса в клетке

восстановление структуры
клеточных мембран

восстановление
функции
трансмембранных
ионных насосов

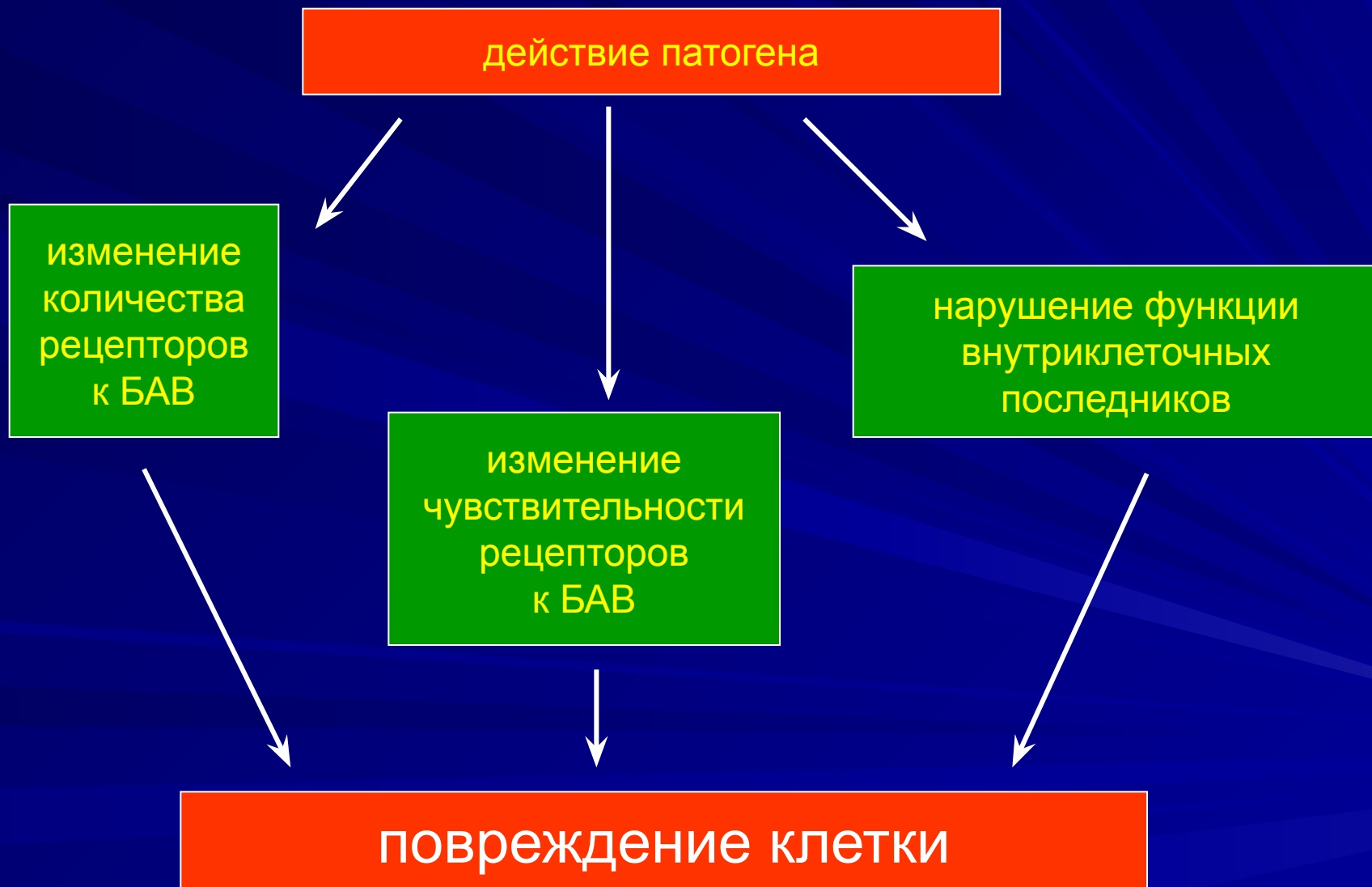
4. Нарушение клеточного генома и/или экспрессии генов



Механизмы компенсации повреждения клеточного генома и экспрессии генов



5. Нарушение регуляции функции клеток



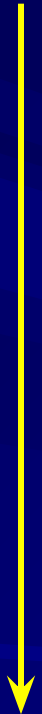
Механизмы компенсации нарушения регуляции функции клеток

изменение плотности клеточных рецепторов

восстановление чувствительности
клеточных рецепторов к БАВ

восстановление пула
внутриклеточных последников

восстановление процессов регуляции клетки



ТИПОВЫЕ ФОРМЫ ПАТОЛОГИИ КЛЕТКИ

Дистрофия

Дисплазия

Гибель клетки (некроз, апоптоз)

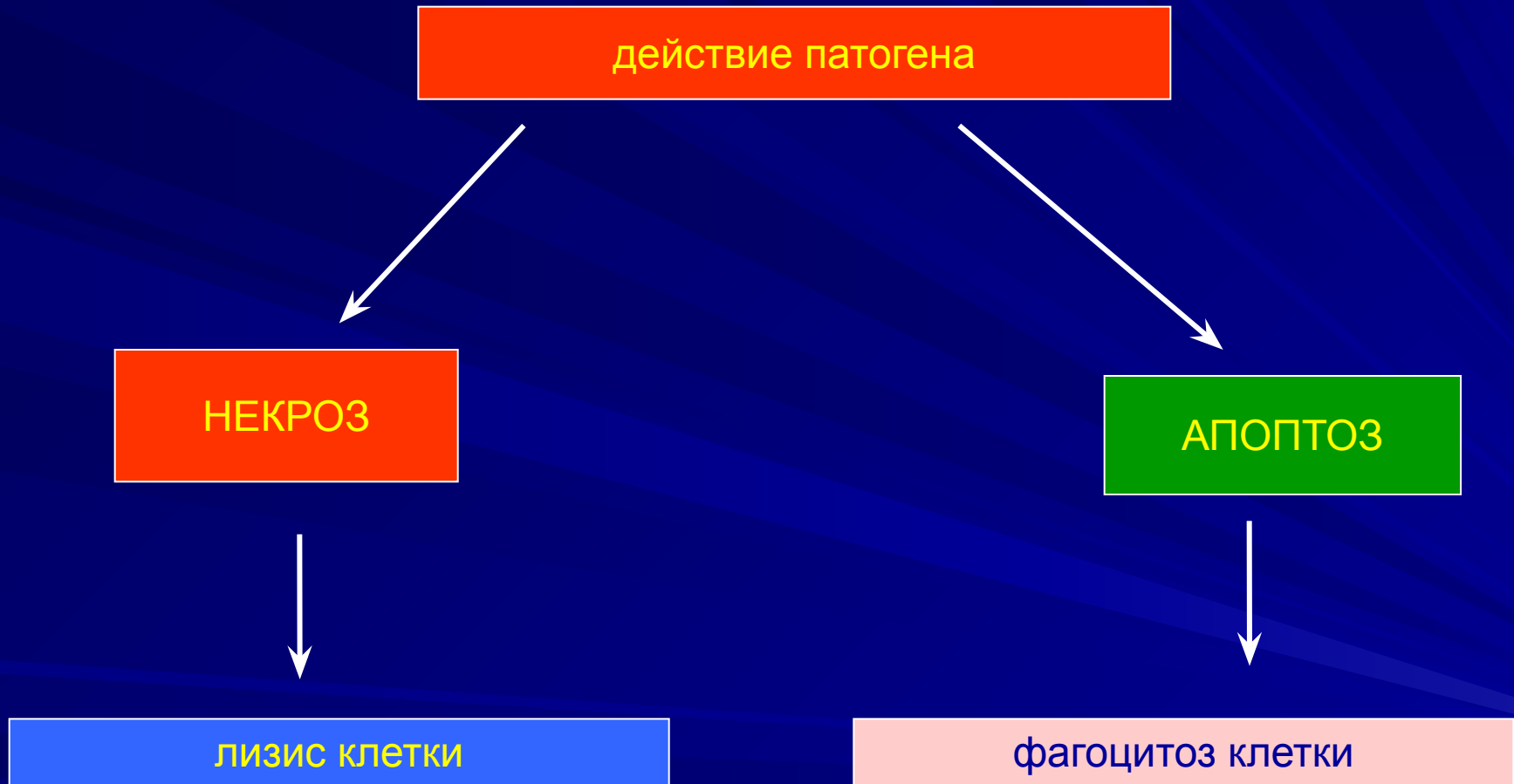
Дистрофии

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

Дисплазия

нарушение дифференцировки клеток, сопровождающееся стойкими изменениями их структуры, метаболизма и функции, ведущими к нарушению их жизнедеятельности.

Гибель клетки



НЕКРОЗ

смерть клетки, сопровождающаяся необратимым прекращением её жизнедеятельности в результате повреждения патогенными факторами.
Некроз как правило сопровождается воспалением.

АПОПТОЗ

форма генетически программируемой гибели отдельных клеток под влиянием внешних и внутренних факторов.

Примеры:

массовая гибель клеток в процессе эмбрионального гисто- и органогенеза;

гибель аутоагрессивных клонов иммунокомпетентных клеток;

дегенеративные и иммунодегенеративные болезни (Альцгеймера, БАС);

старение;

гибель клеток при опухолевом росте;

гибель клеток при трансфекции (внедрении вирусной ДНК).

Сравнение апоптоза и некроза

Апоптоз

Некроз

1. Морфологические свойства

Образование мембранных пузырей без нарушения целостности мембраны

Утрата целостности плазматической мембраны

Агрегация хроматина вблизи ядерной мембраны

Флоккуляция хроматина

Конденсация (сжатие) клетки

Набухание и лизис клеток

Образование везикул, окруженных мембраной (апоптические тельца)

Полный лизис без образования везикул

Органеллы остаются морфологически интактными

Набухание и дезинтеграция органелл

Сравнение апоптоза и некроза

Апоптоз

Некроз

2. Биохимические свойства

Регулируемый процесс, включающий активацию и ферментативные реакции

Потеря регуляции ионного гомеостаза

Энерго(АТФ)-зависимый процесс (активный, требует физиологической температуры)

Не требует энергии, пассивный процесс

Специфическое расщепление ДНК до моно- и олигонуклеотидов (лестница ДНК при электрофорезе в агарозном геле)

Расщепление ДНК в случайных точках (большое размытое пятно ДНК при электрофорезе в агарозном геле)

Прелимитическая фрагментация ДНК (ранний процесс отмирания)

Постлимитическая фрагментация ДНК (поздний процесс отмирания)

Сравнение апоптоза и некроза

Апоптоз

Некроз

3. Физиологическое значение

Отмирание одиночных клеток

Отмирание групп клеток

Иницируется как физиологическими, так и нефизиологическими агентами

Иницируется нефизиологическими агентами

Фагоцитоз соседними клетками или макрофагами

Фагоцитоз макрофагами

Не вызывает воспалительного процесса

Вызывает сильный воспалительный процесс

МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ АПОПТОЗА

