

Методическая разработка
к разделу «**Типовые патологические процессы**»
по теме: «**Патофизиология острого повреждения клетки**»

Цель: изучение механизмов нарушения функции клеток при остром их повреждении.

В результате освоения темы «Патофизиология острого повреждения клетки» у обучающегося должны быть сформированы следующие **компетенции:**

- ❖ **общекультурных компетенций (ОП):**
способность к абстрактному мышлению, анализу, синтезу (ОК-1);
- ❖ **общепрофессиональных компетенций (ОПК):**
готовность к использованию основных физико-химических, математических и иных естественнонаучных понятий и методов при решении профессиональных задач (ОПК-7);
способность к оценке морфофункциональных, физиологических состояний и патологических процессов в организме человека для решения профессиональных задач (ОПК-9);
- ❖ **профессиональные компетенции (ПК):**
способность и готовность к осуществлению комплекса мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья и включающих в себя формирование здорового образа жизни, предупреждение возникновения и (или) распространения стоматологических заболеваний, их раннюю диагностику, выявление причин и условий их возникновения и развития, а также направленных на устранение вредного влияния на здоровье человека факторов среды его обитания (ПК-1);
готовность к анализу и публичному представлению медицинской информации на основе доказательной медицины (ПК-17);
способность к участию в проведении научных исследований (ПК-18);

ЗАКОНЧИВ ИЗУЧЕНИЕ ДАННОЙ ТЕМЫ, СТУДЕНТ ДОЛЖЕН

Знать:

- правила работы и техники безопасности в лаборатории, с реактивами, приборами, животными;
- характеристики воздействия физических факторов на организм;

Уметь:

- пользоваться учебной, научной, научно-популярной литературой, сетью Интернет для профессиональной деятельности;
- пользоваться лабораторным оборудованием;
- работать с увеличительной техникой;

Владеть:

- медико-функциональным понятийным аппаратом;

План выполнения работы:

1. Общий инструктаж по теме занятия и по работе с методическими указаниями.
2. Контроль уровня усвоения теоретического материала (собеседование по контрольным вопросам, тестирование).
3. Перерыв.
4. Общий инструктаж по практикуму.
5. Выполнение практической части занятия, оформление протокола.

Вопросы:

1. Этиология повреждения клетки. Повреждение клетки после первичного специфического воздействия.
2. Общие неспецифические ответы клетки на повреждение.
3. Обратимые и необратимые повреждения клетки (паранекроз, некробиоз, некроз, апоптоз).
4. Механизмы нарушений барьерной функции биологических мембран.
5. Причины и механизмы свободнорадикального некробиоза клетки. Клеточные системы антиоксидантной защиты (антиоксиданты водной и липидной фазы).
6. Причины и механизмы нарушений структуры и функции митохондрий. Механизмы развития гипоксического некробиоза клетки.
7. Причины, механизмы и последствия повреждения эндоплазматического ретикулума клетки.
8. Причины, механизмы и последствия изменений активности мембранных ферментов и рецепторов клетки.
9. Причины, механизмы и последствия повреждения генетического аппарата клетки.

1. Этиология повреждения клетки.

Клетка — структурная и функциональная основа всех живых организмов. Ее повреждение лежит в основе инициации любого патологического процесса. Различные этиологические факторы вызывают или непосредственное повреждение клетки, или опосредованное за счет активации ряда систем (нервной, эндокринной, кровообращения).

Причинами обратимого поражения и гибели клетки является воздействие чрезвычайного физического, химического, биологического фактора (экзо- или эндогенного происхождения). Одной из чрезвычайно важных причин, является гипоксия, нарушающая аэробное окисление. К гипоксии может привести нарушение кровоснабжения (ишемия) в результате артериосклероза, тромбоза. Еще одной причиной развития может служить снижение оксигенации крови при кардиореспираторном поражении. Третья причина потеря кислороднесущей способности гемоглобина (например, при отравлении CO). К непродолжительной гипоксии клетка может адаптироваться, тяжелая и длительная ведет гибели клеток. Игруют роль в гибели клеток физические воздействия - действие температуры, внезапное изменение давления, механическая травма, электроток и радиация. Химические агенты и лекарства могут продуцировать поражение клеток как непосредственно, так и путем расстройства внутриклеточного гомеостаза. Поражение будет зависеть от агрессивности агента, его дозы и химической активности. Это клеточные яды, соли тяжелых металлов, инсектициды, лекарства в передозировке, факторы окружающей среды, алкоголь, наркотики. Важную роль отводят биологическим и инфекционным агентам от вирусов до паразитов, и аутоиммунных реакций. Определена роль генетических нарушений, например гемоглобинопатии, синдром Дауна. И выдвигается как причина поражения нарушение питания с дефицитом витаминов, белков и(или) избытком липидов.

Первичное специфическое воздействие повреждающего фактора направлено на конкретные молекулярные структуры клеток (ДНК, РНК, белки липиды, полисахариды). Специфические повреждения в клетки характерны только для повреждения этими факторами (малярийный плазмодий размножается в клетке, повреждая ее целостность, цианиды блокируют цитохромы дыхательной цепи и т.п.).

2. Общие неспецифические ответы клетки на повреждение.

Первичные нарушения могут вызвать вторичные или общие нарушения в клетке. Такими общими механизмами являются: 1) нарушение энергетического обмена; 2) нарушение целостности мембраны клетки, ее ферментов и рецепторов; 3) нарушение водно-электролитного баланса; 4) нарушение генома клетки. Нарушение этих структур

ведет к запуску каскада механизмов, которые приводят к ответу клетки на повреждение. В зависимости от силы и продолжительности действия повреждающего фактора можно различить несколько стадий клеточного ответа. При относительно слабых воздействиях развивается стадия паранекроза (обратимое повреждение клеток), то есть, после прекращения действия фактора клетка восстанавливает свою жизнедеятельность. Практически у всех клеток при действии на них резко увеличивается проницаемость мембраны для ионов, в частности Ca, и активируются различные внутриклеточные системы (протеинкиназы, фосфолипазы, системы синтеза белков, фосфодиэстеразы, циклические нуклеотиды, аденилатциклазы, сократительный аппарат), все это направлено на компенсацию нарушений на уровне клетки и всего организма. Паранекроз внешне проявляется в вакуолизации, помутнении цитоплазмы, возникновении грубодисперсных осадков, усилении прокрашивания красителями.

Особенностью развития патологических изменений клеток на воздействие различных агентов является их идентичность, что позволило выдвинуть теорию о неспецифической реакции клеток на повреждение, то есть, ответ клеток по ряду показателей остается одинаковым. Это:

- уменьшение дисперсности коллоидов ядра и цитоплазмы;
- увеличение вязкости цитоплазмы;
- увеличение сродства цитоплазмы и ядра к красителям;
- увеличение клеточной проницаемости;
- повышение кислотности цитоплазмы;
- появление флюоресценции;
- нарушение многих клеточных функций.

Причины такого стереотипа в том, что сами молекулярно-клеточные механизмы повреждения сходны, даже если вызвавшие их причины разные.

При сильном и длительном воздействии наступают необратимые последствия - стадия некробиоза, состояния между жизнью и смертью, которая заканчивается некрозом клетки и ее аутолизом или же включением механизмов апоптоза.

3. Обратимые и необратимые повреждения клетки (паранекроз, некробиоз, некроз, апоптоз).

Процессы, предшествующие гибели клетки, и представляющие собой начальные, обратимые стадии ее повреждения, именуется паранекрозом. Указывается ряд специфических признаков паранекроза, включая внутриклеточный ацидоз, исчезновение гранул гликогена, набухание клеток и потерю ими калия и фосфатов, усиленную люминисценцию клеточных ядер, диффузное распределение суправитальных красителей в цитоплазме и ядре. Если воздействие на клетку продолжается, то возникает следующее. Глубокая, частично необратимая стадия повреждения клетки, непосредственно предшествующая моменту ее смерти, именуется некробиозом. Некробиоз состояние клетки называемое «между жизнью и смертью», которое приводит к некрозу клеток и их аутолизу. По цитологическим критериям клетку принято считать погибшей, если в ней отмечены конденсация ядра (кариопикноз) с последующим его растворением (кариолизис) или распадом на конденсированные глыбки (кариорексис), а также набухание митохондрий и образование в них белково-кальциевых депозитов с утратой внутренней мембраны. С биохимической точки зрения клетка считается погибшей с момента полного прекращения ею производства свободной энергии. Посмертные изменения необратимого характера, заключающиеся в постепенном ферментативном разрушении клетки и денатурации ее белков, называются некрозом. Некроз это всегда результат повреждения клеток, исход некробиоза. В исходе некробиоза важным обязательным компонентом некроза служат посмертный аутолиз клетки и массивное освобождение при некрозе медиаторов, запускающих перифокальную реакцию ткани на некроз, выраженную в форме воспаления. Некробиоз (или по другому, насильственная

гибель) возникает как следствие лишения клеток источников питания и кислорода или необратимого подавления важнейших метаболических путей химическими или физическими факторами. Несмотря на многообразие повреждающих факторов, в основе всего лежат молекулярно-клеточные изменения, обнаруживаемые при гибели у всех клеток. Принципиально важно различать гипоксическое повреждение клетки, механизм которого запускается любыми воздействиями, вызывающими более или менее продолжительное кислородное голодание. Второй, свободно-радикальное повреждение клетки, при котором она может подвергаться разрушению без гипоксии или даже в условиях избытка кислорода.

Смерть клетки не всегда является признаком патологии. Развитие организма требует в ряде случаев удаления клеток одного типа (например, эмбриональных) и замены их другими. Запрограммированная смерть клетки называется апоптозом и связана она с запуском синтеза ферментов, разрушающих клеточные структуры, под влиянием внешнего сигнала. В разных случаях этим сигналом служат различные вещества, например, определенные гормоны или их отсутствие. Импульсом могут быть сигналы с поврежденных митохондрий. Выделяют следующие основные процессы, при которых происходит гибель по типу апоптоза: - устранение клеток в раннем онтогенезе; - физиологическая инволюция и уравнивание митозов в зрелых тканях; - реализация процессов атрофии и регрессия гиперплазии; - суицид мутантных и пораженных вирусами клеток; - клеточная гибель после слабого воздействия агентов. Апоптоз – генетически управляемый процесс, который может быть включен различными пусковыми сигналами без какого-либо существенного предварительного повреждения исполнительного аппарата клетки (например, у стареющих клеток). Важно то, что при неспособности вступить в апоптоз возникает неограниченно пролиферирующий клон клеток, что ведет к серьезным нарушениям в многоклеточном организме и наблюдается, например, при лейкозах.

В норме к апоптозу приводит ряд стадий:

- связывание сигнальной молекулы с рецептором на поверхности клетки;
- запуск каскада реакций внутриклеточной сигнализации;
- активация синтеза деструктивных ферментов, в частности эндонуклеаз, которые гидролизуют нуклеиновые кислоты;
- нарушение функционирования клетки;
- аутолиз.

4. Механизмы нарушений барьерной функции биологических мембран.

При изучении патогенных воздействий на отдельные клетки и их органеллы выяснено, что, в конечном счете, существует четыре процесса, которые непосредственно обуславливают нарушение целостности липидного бислоя и потерю мембранами клетки своих свойств:

- перекисное окисление липидов;
- действие мембранных фосфолипаз;
- механическое (осмотическое) растяжение мембраны;
- адсорбция на бислое полиэлектролитов, включая некоторые белки и пептиды.

Одной из важных причин, приводящих к нарушению целостности липидного слоя мембран и потере ее свойств является гидролиз мембранных фосфолипидов различными ферментами (фосфолипазы типа А). Они гидролизуют эфирные связи в молекуле фосфолипида, при этом образуется свободная жирная кислота (СЖК) и лизофосфолипид (ЛФ). Фосфолипазы присутствуют в пищеварительном соке поджелудочной железы, и практически во всех мембранных структурах клетки (митохондрии, лизосомы, плазматические мембраны), но в мембранах они находятся в малоактивном состоянии. Это из-за того, что фосфолипазы плохо гидролизуют фосфолипиды неповрежденного липидного бислоя и фосфолипазы активируются ионами кальция и ингибируются

ионами магния (а в цитоплазме мало кальция и относительно много магния). Увеличение проницаемости мембраны при повреждении клетки или при открывании кальциевых каналов (возбуждение клетки), также как и выключение насосов за счет недостатка в клетке АТФ приводят к увеличению кальция в цитоплазме.

Некоторое повышение Са считается нормальным механизмом регуляции внутриклеточных процессов, потому что Са является вторичным посредником при действии многих медиаторов, гормонов и при электрическом возбуждении ряда клеток. Умеренная активация фосфолипазы А₂ также нормальное физиологическое явление, потому что она является первым звеном каскада арахидоновой кислоты. Повышенное количество ионов Са в цитоплазме и активация фосфолипаз приводят к потере мембранами их барьерных свойств и нарушению функционирования клетки в целом. Повреждение фосфолипазами играет одну из главных ролей в повреждении при гипоксии.

Эйкозаноиды (продукты каскада арахидоновой кислоты) представляют собой медиаторную систему острой клеточной реакции на повреждение.

Их синтез идет по схеме:

Повреждение мембраны → просеринэстераза → активная серинэстераза (СЭ) → СЭ+Са+метилтрансфераза → действие на фосфатидилсерин → фосфатидилхолин (ФХ), ФХ+ фосфолипаза А₂ (ФЛ А₂) → арахидоновая кислота ;

или же

Диацилглицерин (мембранный фосфолипид) + ФЛ С → арахидоновая кислота, Метаболизм эйкозаноидов из арахидоновой кислоты идет следующим образом:

Арахидоновая кислота → воздействие ЦОГ → простаноиды (простагландины, тромбасаны),

Арахидоновая кислота → липоксигеназа (ЛОГ) → лейкотриены.

Биологические мембраны вместе с элементами цитоскелета формируют ультраструктуру протоплазмы, выполняют множество функций. Нарушение даже одной из них может привести к изменению жизнедеятельности и к гибели клетки. Наиболее тяжелые последствия вызывает повреждение липидного бислоя (так как он образован двумя слоями липидных молекул), который выполняет две основные функции - барьерную и структурную. В нормальной клетке срединная часть липидного бислоя представляет собой пленку из углеводородных хвостов фосфолипидных молекул. Она практически непроницаема для ионов и водорастворимых молекул углеводов, аминокислот, белков, нуклеотидов. В тоже время липидный бислой формирует в клетке особую жидкую фазу. На поверхности раздела липидной и водной фаз находятся многочисленные ферменты, субстраты биохимических реакций, клеточные белковые рецепторы, гликолипиды и гликопротеиды. До 80% белков встроены в мембраны или связаны с поверхностью. Вообще от свойств липидной фазы мембраны (вязкость, поверхностный заряд, полярность) зависит работа ферментов и рецепторов.

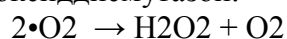
Повреждение этого сплошного барьера приводит к нарушению регуляции внутриклеточных процессов и тяжелым расстройствам клеточных функций. Для наружных мембран характерно наличие гликокаликса, образованного из гликопротеидов и гликолипидов, он выполняет функции клеточной адгезии, способности к фагоцитозу и агглютинации, повреждение помимо прочего вызывает изменения иммунных свойств поверхности. Действие многих токсических соединений направлено на белковые компоненты клеточных мембран (цианистый калий блокирует фермент, входящий в состав мембран митохондрий, цитохромоксидазу; тяжелые металлы связывают сульфгидрильные группы мембранных белков и ионных каналов, блокируя их). Плазматические мембраны и элементы цитоскелета подвергаются воздействию многих бактериальных токсинов.

5. Причины и механизмы свободнорадикального некробиоза клетки. Клеточные системы антиоксидантной защиты (антиоксиданты водной и липидной фазы).

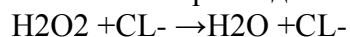
Свободные радикалы, образующиеся в клетках организма

Активные формы кислорода. Заметная часть кислорода восстанавливается клетками организма до супероксидного радикала. Так, клетки фагоциты (моноциты и гранулоциты крови и тканевые макрофаги) выделяют кислород в реакции, катализируемой ферментным комплексом НАДФН + 2O₂ → НАД + Н⁺ + 2O₂⁻ (супероксид).

В дальнейшем судьба супероксидных радикалов может быть различной .В норме и при отсутствии ионов металлов переменной валентности супероксидные радикалы превращаются в перекись водорода. Эта реакция катализируется ферментом супероксиддисмутазой.



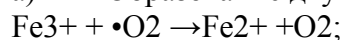
Клетки-фагоциты используют перекись водорода, превращая ее в гипохлорит – соединение, разрушающее стенки бактериальных клеток; эта реакция катализируется ферментом миелопероксидазой



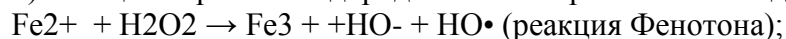
Избыток перекиси водорода удаляется под действием двух ферментов: глутатион-пероксидазы или каталазы.

В условиях патологии могут произойти нарушения либо системы защитных ферментов (в частности снижение активности СОД), либо ферментных систем, связывающих ионы железа в плазме крови (церулоплазмин и трансферин) и в клетках (ферритин). В этом случае супероксидные радикалы вступают в альтернативные реакции:

а) Образование двухвалентного железа из трехвалентного:



б) Реакция перекиси водорода и гипохлорита с ионами двухвалентного железа



Радикалы гидроксила химически исключительно активны и вызывают повреждение белков, нуклеиновых кислот и липидов биологических мембран. Особенно тяжелые последствия имеют две последние реакции. Радикалы •ОН вызывают разрыв нитей ДНК, оказывают в зависимости от ситуации, мутагенное, канцерогенное или цитостатическое действие. Вместе с тем, реагируя с ненасыщенными жирными кислотами, входящими в состав мембранных фосфолипидов, радикалы гидроксила инициируют цепную реакцию их перекисидации.

Цепное окисление липидов включает инициирование цепи, продолжение цепи, разветвление цепи, обрыв цепи.

В норме процесс перекисного окисления липидов находится под строгим контролем ферментативных систем клетки, скорость его невелика. Химические соединения и физические воздействия, влияющие на скорость перекисного окисления липидов, делятся на прооксиданты (усиливают процессы перекисидации) и антиоксиданты (тормозят ее). К прооксидантам в живой клетке относятся высокие концентрации кислорода (например, при длительной оксигенации больного), ферментные системы, генерирующие супероксидные радикалы (ксантиноксидаза, ферменты плазматической мембраны фагоцитов) и ионы двухвалентного железа. Хотя сам процесс перекисного окисления развивается в виде цепной реакции в липидной фазе мембран и липопротеинов, начальные стадии этой сложной системы реакций протекают в водной фазе. Часть защитных систем клетки также локализуется в липидной, а часть в водной фазах.

а) Антиоксиданты водной фазы.

Непосредственными предшественниками гидроксильного радикала, инициирующего цепное окисление липидов, служат ионы двухвалентного железа и перекись водорода. По этой причине образование радикала гидроксила и пероксидация липидов тормозятся веществами, снижающими концентрацию одного из этих двух соединений. К ним относятся:

- супероксиддисмутаза - снижает концентрацию супероксидных радикалов и тем самым препятствует восстановлению ими ионов трехвалентного железа до двухвалентного. В клетке трехвалентное железо хранится в специальном депо, образованном белком ферритином;

- каталаза и глутатионпероксидаза - удаляют перекись водорода. Эффективность работы глутатионпероксидазы зависит от концентрации свободного глутатиона, при снижении которой может возрастет концентрация токсических гидроксильных радикалов;

- регенерация восстановленного глутатиона из окисленного осуществляется за счет НАДФН. Этот процесс катализируется глутатионредуктазой. Недостаток глутатиона в клетках (эритроциты) который может быть обусловлен действием токсических веществ (тяжелые металлы) или наследственным недостатком глутатионредуктазы, приводит к активации перекисного окисления липидов, это наблюдается при некоторых видах гемолитических анемий;

- комплексоны (соединения, связывающие ионы железа). К ним принадлежит дипептид карнозин, который содержится в больших количествах в цитоплазме мышечных и других клеток.

б) Антиоксиданты липидной фазы.

Цепные реакции осуществляют свободные радикалы липидов (L^* и LOO^*), разветвление цепей происходит при взаимодействии гидроперекиси липидов ($LOOH$) с ионами двухвалентного железа. Все соединения, снижающие концентрацию этих веществ, выполняют функцию антиоксидантов липидной фазы. Это:

- фосфолипаза и глутатионпероксидаза, разрушающие гидроперекиси липидов и предотвращающие тем самым разветвление цепей окисления липидов. При этом действие фосфолипазы заключается в том, что она отщепляет от фосфолипидов окисленную жирную кислоту с гидроперекисной группой ($LOOH$), а глутатионпероксидаза восстанавливает эту группу до спиртовой с одновременным окислением глутатиона (GSH) до дисульфида ($GSSG$):



- ловушки радикалов или липидные антиоксиданты. По своей природе они производные фенола: а-токоферол (витамин E), убихинон (кофермент Q), тироксин, эстрогены и синтетические соединения (ионол).

- соединения, связывающие железо. Большинство из них, в том числе дипептид карнозин, связывая железо, не дают ему проникнуть в липидную фазу мембран, поскольку образованные комплексы в силу своей полярности не проникают в гидрофобную зону. Для детоксикации двухвалентного железа в организме существует целая система окисления и связывания ионов. В плазме крови эта система представлена церрулоплазмином (феррооксидазой), который окисляет Fe^{3+} в Fe^{2+} кислородом без образования свободных радикалов, и белком трансферрином, который связывает и переносит в кровяном русле ионы трехвалентного железа, а затем захватывается клетками. В клетках железо может восстанавливаться аскорбиновой кислотой и другими восстановителями, но затем окисляется и депонируется в окисленной форме внутри комплекса ферритина.

6. Причины и механизмы нарушений структуры и функции митохондрий. Механизмы развития гипоксического некробиоза клетки.

Нарушение биоэнергетических функций митохондрий одно из наиболее ранних проявлений повреждения клеток. Его изучают после выделения этих органелл из ткани, а один из способов изучения функции - измерение скорости потребления кислорода в различных состояниях. Уменьшение скорости потребления кислорода митохондриями связано с нарушением работы переносчиков электронов. Это наблюдается при действии ионов тяжелых металлов, ряда гидрофобных соединений, производных различных углеводов, при перекисном окислении липидов. Наиболее частой причиной повреждения функции митохондрий является гипоксия и ишемия. Также может быть следствием набухания митохондрий и разрыва их наружных мембран, в результате чего из митохондрий выходит цитохром С (переносчик электрона по дыхательной цепи). Даже при наличии кислорода и субстратов окисления, но при дефиците или отсутствии АТФ, создается высокий мембранный потенциал, который препятствует переносу протонов через внутреннюю мембрану. А этот перенос связан с работой дыхательной цепи, тем самым останавливает поток электронов. При всем этом происходит процесс разобщения процессов окисления и фосфорилирования при повреждении.

Параллельно с разобщением окислительного фосфорилирования наблюдается потеря способности митохондрий к накоплению ионов Са. В присутствии избытка субстратов дыхания и при наличии кислорода и ортофосфата митохондрии клеток способны накопить в матриксе большое количество Са. Повреждение митохондрий приводит к падению разности потенциалов на мембране. Положительно заряженные ионы кальция, удерживаемые в матриксе электрическим полем, начинают выходить наружу из поврежденных митохондрий.

Снижение уровня АТФ в клетке приводит к выключению ионных насосов, выходу калия и входу ионов натрия и кальция в клетку из окружающей среды. Это в свою очередь приводит к активации комплекса ферментных систем (которые активируются кальцием), в том числе и фосфолипазы, протеинкиназы. Метаболизм сначала активируется, а затем дезорганизуется. Именно повреждение митохондрий является переломным моментом, после которого изменения в клетке становятся необратимыми и она гибнет.

Весьма важным морфологическим признаком повреждения является набухание митохондрий. Оно выявляется в миокарде при сердечной недостаточности, инфекциях, гипоксических и токсических процессах. Это приводит к разрывам наружных мембран, затем растяжению внутренней, нарушению ее барьерных функций и к полному разрушению митохондрии. Выявлены два типа набухания: активное и пассивное. При одновременном увеличении проницаемости для ионов калия и хлора они начинают диффундировать в митохондрии (из-за того, что в норме концентрация ионов внутри митохондрии значительно ниже), что приводит к повышению внутри осмотического давления, входу воды и набуханию, которое называется пассивным, так как не зависит от дыхания и энергизации. Такой процесс вызывают ионы тяжелых металлов и перекисное окисление липидов в далеко зашедшей стадии. Чаще же в клетке отмечается активное набухание, связанное с работой цепи переноса электронов. Повреждение митохондрии сопровождается, прежде всего, повышением проницаемости внутренней мембраны для катионов. В присутствии источников энергии (субстраты, кислород, АТФ) на мембранах генерируется разность потенциалов со знаком «минус» в матриксе, под действием которой ионы калия поступают внутрь поврежденных органелл. Вместе с калием поступает ортофосфат, который в электронейтральной форме (в связи с переносчиком) входит внутрь. Такое активное, связанное с затратой энергии накопление фосфата калия сопровождается набуханием.

7. Причины, механизмы и последствия повреждения эндоплазматического ретикулула клетки.

Эндоплазматический ретикулум повреждается под действием алкоголя, ДДТ, инфекции, ионизирующей радиации, гипоксии. Все эти факторы вызывают набухание ретикулума, изменение его конфигурации, появления крупных вакуолей и петель или распад на мелкие гранулы. При повреждении клеток в результате действия многих факторов наступает такое типовое повреждение, как отсоединение рибосом от мембран шероховатого эндоплазматического ретикулума. В аварийной ситуации клетка сокращает экспорт белка и стремится направить максимум белка на внутренние нужды. Это является одним из проявлений формирующегося в клетке энергодифицита: фиксация рибосом к мембранам шероховатого эндоплазматического ретикулума, происходящая при участии белка рибофорина, является энергозависимым процессом. Поэтому дезорганизация шероховатого эндоплазматического ретикулума оборачивается для клетки серьезными нарушениями.

Транспорт вновь образованных белков нарушается и избыток их оказывается в цитоплазме, где они накапливаются, денатурируются по мере нарастания клеточной гипоксии и ацидоза и формируют картину «мутного набухания» или начальные стадии так называемой «зернистой дистрофии». При повреждении клетки не остается в стороне от процесса и гладкий эндоплазматический ретикулум. Мембраны его являются отсеком клетки, содержащим систему мощных оксидаз со смешанными функциями. Эти ферменты содержат цитохром P450 и являются железозависимыми. Они представляют собой дезинтоксикационную систему клетки. Оксидазы со смешанными функциями принимают участие в биотрансформации эндогенных соединений, в частности, инактивации сигнальных молекул (стероидные гормоны, обезвреживание билирубина). Трудно переоценить роль в детоксикации многих лекарств. При интоксикации гладкий эндоплазматический ретикулум претерпевает гипертрофию. Функционально это явление сопровождается усилением антиоксидантной резистентности клеток и повышение скорости биотрансформации ксенобиотиков. Реакция имеет неспецифический характер - это явление учитывается в клинической фармакологии при совместном назначении лекарств.

Активация оксидаз гладкого эндоплазматического ретикулума приводит к повышению продукции клеткой NO. Избыток NO ведет к ряду неблагоприятных результатов (блокировка цикла Кребса). При образовании NO формируются в качестве сопутствующих продуктов свободные кислородные радикалы. Они способны причинять вторичные повреждения клеточным мембранам, нуклеиновым кислотам и другим компонентам клетки.

8. Причины, механизмы и последствия изменений активности мембранных ферментов и рецепторов клетки.

Все клеточные программы включаются в ответ на определенные входные сигналы. Эти сигналы представляют из себя пять групп: гормоны, медиаторы, антитела, субстраты (антигены), ионы. Недостаток или отсутствие того или иного сигнала может препятствовать включению программ, что приводит к патологическим последствиям (например дефицит инсулина приводит к нарушению утилизации глюкозы клеткой). Избыток того или иного сигнала заставляет адаптивные программы, включаемые данным регулятором, функционировать излишне интенсивно или ненормально долго (избыток глюкокортикоидов при синдроме Иценко-Кушинга включает в клетке усиление липогенеза и глюконеогенеза). особый случай представляет достаточно распространенная ситуация, когда клетка ошибочно принимает один сигнал за другой (при печеночной коме, вследствие нарушения метаболизма, образуется ложный нейромедиатор октопамин, дезорганизующий, в качестве ложного сигнала, работу клеток мозга). Но, даже при адекватной сигнализации клетка не в состоянии ответить должным образом, если она «слепа и глуха» по отношению к данному сигналу. Именно такая ситуация создается при отсутствии или дефиците рецепторов, соответствующих

биорегуляторам. Избыточная активность (чувствительность) тех или иных рецепторов также способна привести к патологическим последствиям. Возможен как наследственный дефицит, так и приобретенная аномалия. Даже при адекватной сигнализации и правильном распознавании сигналов клеточными рецепторами клетки не могут запустить программу функционирования, если отсутствует возможность передачи информации через транспортную ферментативную систему внутрь клетки. Генетические программы, определяющие диапазон и характер реагирования, находятся в ядре (геном) и цитоплазме. Некоторые вещества через рецепторный аппарат способны самостоятельно проникать внутрь клетки и выполнять свои функции. Большая же часть химических сигналов опосредована поверхностными рецепторами и пострецепторными передаточными механизмами. Дефекты в функционировании этих внутриклеточных посредников приводят к разнообразным повреждениям клеток. По современным представлениям, механизмы внутриклеточной передачи представляют собой единую сложную ферментативную сеть с несколькими всегда взаимодействующими звеньями. Большинство сигналов передается с участием особых G-белков. Они могут интегрировать сигналы от разных рецепторов и в зависимости от ситуации включать множество различных эффекторных программ. При наследственной мутации G-белка (например, при гипопаратиреозе) имеется нарушение в работе этого механизма, и клетки становятся невосприимчивы к сигналу извне (паратормону). Приобретенные состояния поломки G-белка возможны при действии различных токсинов (холерный, коклюшный) или ядов (канцерогенов). В поврежденных клетках выходят в цитоплазму и активизируются гидролитические ферменты, заключенные в фосфолипидные везикулы (лизосомы). Они содержат катепсины, рибонуклеазу, кислую фосфатазу, дезоксирибонуклеазу, гиалуронидазу и другие ферменты. Различные повреждающие агенты (эндотоксины бактерий, мелкие неорганические частицы) попадая в лизосомы разрушают их. Активация лизосомальных ферментов может происходить не только под действием факторов, но и в результате ацидоза, характерного для неспецифической реакции на то или иное повреждающее воздействие.

Нарушение рецепторного аппарата вызывает изменение ответа на регуляторные сигналы, нарушение передачи сигнала внутрь клетки, что отражается на уровне циклофосфатов и ведет к нарушению обмена и функций клетки. Нарушение рецепторного аппарата ведет и к изменению межклеточных взаимодействий (при опухолевом росте теряется торможение пролиферации).

9. Причины, механизмы и последствия повреждения генетического аппарата клетки.

Ядро важнейший элемент клетки, обеспечивающий координацию работы клетки в интерфазу, хранение генетической информации, передачу генного материала при делении, в нем же происходит репликация ДНК, транскрипция РНК. Различные воздействия способны повреждать молекулы ДНК. Эти повреждения вызывают технические ошибки в записи клеточных программ или другими словами мутации (стабильное наследуемое повреждение ДНК). Мутации лежат в основе общей этиологии наследственных болезней. Генеративные мутации (половых клеток) передаются из поколения в поколение. Соматические мутации искажают запись генетической программы в неполовых клетках, и в результате митоза (бесполое размножение клеток организма, предусматривающее идентичное копирование дочерними клетками материнского генома) передаются всему потомству данной клетки – ее клону. Соматические мутации хотя и не передаются потомству организма, имеют большое значение, так как порождают клональные заболевания (доброкачественные и злокачественные опухоли, а так же болезни тех тканей и органов, где клетки быстро обновляются – кровь, иммунная система). Наследственные дефекты – результат повреждения мутагенами ДНК. Наиболее важные мутагены химические (пестициды,

яды, некоторые лекарства), физические (излучения, радиация) и биологические (чаще всего вирусы). Какие же принципиально могут быть повреждения в структуре ДНК? Виды мутаций разнообразны. Первая группа включает минимальное мутагенное повреждение ДНК, которое связано с заменой одного азотистого основания на другое (точковые мутации). Одно или несколько азотистых оснований могут быть помещены в нормальный ген (вставка) или утрачены (делеция). Выделяют инверсию участков генов, их транслокацию на другие гены, а также дупликацию. В результате мутации могут нарушать транскрипцию, сплайсинг или трансляцию, прекращать или понижать синтез определенного белка или приводить к синтезу белковых молекул с ошибками в первичной структуре. Однако, в клетке существуют механизмы, направленные на восстановление повреждений (система эндонуклеаз, рекомбинантное восстановление и репаративная репликация). Повреждение этих систем ведет к наследуемой повышенной чувствительности ДНК и развитию заболеваний. Среди развивающихся в результате мутаций наследственных болезней выделяют: моногенные представляют у каждого пораженного индивида результат мутации одного гена. Для моногенного характерно три типа наследования – аутосомно-доминантный (когда признак фенотипически проявляется даже у гетерозигот при наличии в неполовых хромосомах хотя бы одного мутантного гена), аутосомно-рецессивный (когда мутантный ген проявляется только у гомозигот с обеими мутантными аллелями) и сцепленное с полом наследование (когда мутантный ген находится в X или Y-хромосоме). Вторая группа – полигенно наследуемые болезни. Развитие каждого из них зависит от сложения действия нескольких неаллельных генов, среди них могут быть и доминантные, и рецессивные, и сцепленные с полом. Третья группа генетических нарушений включает хромосомные aberrации. Это аномалии числа и структуры хромосом. Значительные нарушения в ядре могут происходить при митотическом делении. Они заключаются в разрыве хромосом, отрывах части (делеции), переносе участка одной хромосомы на другую (транслокации) или в неправильном расхождении с неравномерным распределением материала в дочерних клетках. Кратное 23 изменение числа хромосом именуют эуплоидией. Некратное изменение – анеуплоидия – чаще всего возникает вследствие нерасхождения хромосом или запаздывания хромосомы при анафазном движении, что ведет к ее потере вне ядра. Она может проявляться трисомией или моносомией по какой-либо паре хромосом. При делении половых клеток (мейоз) данный процесс приводит к гибели зародыша или тяжелым врожденным дефектам. Подобные мутации связанные с хромосомами проявляются в первом поколении и чаще всего не передаются потомству из-за резко сниженной фертильности индивида.

При повреждении неделящейся клетки может меняться структура и плотность хроматина, форма ядра. Может наблюдаться отек ядра, сморщивание (пикноз), разрыв его и разрушение (кариорексис и кариолизис).

Тестовые задания:

01. Какие экзогенные факторы вызывают непосредственное повреждение клетки?

1. Механические факторы.
2. Иммунологический конфликт.
3. Вирусы, микробы, грибки.
4. Кислоты, щелочи, соли тяжелых металлов, токсины.
5. Дефицит кислорода.
6. Дефицит пищевых веществ.
7. Эмоциональный стресс.
8. Снижение функциональной нагрузки.
9. Ионизирующая радиация.

02. Отметьте основные эндогенные факторы повреждения клетки:

1. Избыток глюкозы.
2. Избыток аминокислот.
3. Свободные радикалы.
4. .Перекиси.
5. Присутствие в крови комплемента.
6. Наличие лизоцима в биологических жидкостях.
7. Дефицит кислорода в клетке.
8. Отложение солей.
9. Эмболия.
10. Тромбоз.
11. Ацидоз.
12. Дефицит факторов трофики.

03. Какие нижеперечисленные общие механизмы отвечают за повреждение клетки?

1. Нарушения энергетического обмена.
2. Нарушение мембраны клетки, ее ферментов, рецепторов.
3. Нарушение водно-электролитного обмена.
4. Нарушение генома клетки.
5. Высвобождение и активация лизосомных ферментов.

04. Повреждение мембран клетки наблюдается при:

1. Увеличении продуктов ПОЛ.
2. Аллергических реакциях любого типа.
3. Дефиците АТФ.
4. Действии механических факторов.
5. Действии химических факторов.
6. Увеличении концентрации соматотропина.
7. Активации лизосомальных ферментов.
8. Ацидозе.
9. Гипергликемии.

05. Отметьте антиоксидантные факторы.

1. Витамин К.
2. Аскорбиновая кислота.
3. Витамин Е (токоферол)
4. Цитохромоксидазы.
5. Супероксидисмутаза,
6. Каталаза.
7. Пероксидазы.

06. Отметьте хорошо регенерирующие клетки;

1. Нервные.
2. Эпителиальные.
3. Мышечные.
4. Эндотелиальные.
5. Фибробласты.
6. Печеночные.
7. Клетки надкостницы
8. Клетки органов кроветворения

07. Что такое некроз?

1. Гибель части клеток органа или ткани
2. Усиление хромосомных aberrаций
3. Уменьшение клетки в объеме
4. Голодание клетки.
5. Дистрофический процесс

Ситуационные задачи

1. В эксперименте было вызвано повреждение культуры миоцитов с использованием среды с высоким содержанием кальция. Каков механизм моделируемого повреждения? Какие «порочные круги» возникают в этой ситуации?
2. В ходе испытания тетрациклинового антибиотика второго поколения миноциклина выяснилось, что при ишемии мозга он способен:
 - подавлять активность индуцированной NO-синтазы;
 - ингибировать активность каспаз 1 и 3;
 - блокировать высвобождение цитохрома С из митохондрий.Каким образом изменится число необратимо поврежденных нейронов в условиях ишемии на фоне предварительного использования миноциклина? Ответ обоснуйте.

Темы рефератов

3. Обратимое и необратимое повреждение клетки при гипоксии.
4. Апоптоз: природа феномена и его роль в норме и при патологии.
5. Источники образования свободных радикалов и их значение в биологических системах в условиях нормы и патологии.
6. Механизмы антиоксидантной защиты клетки.
7. Медико-биологические последствия повреждения генетического аппарата клетки.

Список использованной литературы

а) основная литература

1. **Патофизиология** [Электронный ресурс] : учебник : в 2 т. Т. 1 / под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. - 4-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 848 с. : ил. – Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru>
2. **Патофизиология** [Электронный ресурс] : учебник : в 2 т. Т. 2 / под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. - 4-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 640 с. : ил. – Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru>
3. **Литвицкий П.Ф.** Патофизиология [Электронный ресурс] : учебник : в 2 т. Т. 2 / П.Ф. Литвицкий. - 5-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 792 с. - Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru>
4. **Порядин Г.В.** Патофизиология [Электронный ресурс] : курс лекций : учебное пособие / под ред. Г. В. Порядина. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 592 с. - Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru>

б) дополнительная литература:

1. **Патофизиология** [Текст] : учебник для студентов, обуч. по спец. : "Леч. дело", "Педиатрия", "Мед.-проф. дело", "Стоматология", "Сестр. дело", "Мед. биохимия", "Мед. биофизика", "Мед. кибернетика" : в 3 т. Т. 3 / Воложин А. И., Порядин Г. В. , Войнов В. А., Богуш Н. Л. ; под ред. А. И. Воложина, Г. В. Порядина. - 3-е изд., стер. - М. : Академия, 2010. - 304 с. : ил. – (Высшее профессиональное образование. Медицина).
2. **Воложин А. И.** Патофизиология [Текст] : учебник для студентов, обучающихся по спец.: "Леч. дело", "Педиатрия", "Мед.-проф. дело", "Стоматология", "Сестр. дело",

"Мед. биохимия", "Мед. биофизика", "Мед. кибернетика" : в 3 т. Т. 1 / Воложин А. И., Порядин Г. В., Войнов В. А., Богуш Н. Л. ; под ред. А. И. Воложина, Г. В. Порядина. - 3-е изд., стер. - М. : Академия, 2010. - 272 с. : ил. – (Высшее профессиональное образование. Медицина).

3. **Воложин А. И.** Патофизиология [Текст] : учебник для студентов, обуч. по спец. : "Леч. дело", "Педиатрия", Мед.-проф. дело", "Стоматология", "Сестр. дело", "Мед. биохимия", "Мед. биофизика", "Мед. кибернетика" в 3 т. Т. 2 / Воложин А. И., Порядин Г. В., Войнов В. А., Богуш Н. Л. ; под ред. А. И. Воложина, Г. В. Порядина. - 3-е изд., стер. - М. : Академия, 2010. - 256 с. : ил. – (Высшее профессиональное образование. Медицина).