КЛЕТОЧНЫЕ
ТИПИЧНЫЕ
ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ
ПРОЦЕССЫ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

К.Т.П.П. представляют собой следствие несостоятельности систем контроля гомеостазиса клетки при воздействии повреждающих факторов и представлено:

- **дистрофией**
- **апоптозом**
- **аутофагией**
- **онкозом**
- **некрозом**

ДИСТРОФИЯ

(от греч. dys- нарушение, trophe- питание) – морфологическое выражение нарушений тканевого (клеточного) метаболизма, т. е. трофики тканей (клеток), что ведет их к структурным изменениям и в конечном итоге к дисфункции.

Под трофикой следует понимать «совокупность процессов, определяющих метаболизм и структурную организацию тканей (клеток), которые необходимы для определения специализированной функции».

КЛЕТОЧНАЯ ДИСТРОФИЯ

нарушения метаболизма

+

нарушение структуры

+

функциональные изменения

Нарушения метаболизма являются пусковым механизмом (врождённые или приобретенные)

По уровню возникновения дистрофии:

паренхиматозные -
возникают на уровни клеток;

мезенхимальные -
возникают на межклеточном уровне;

смешанные -
при нарушениях в клетках и межклеточном веществе.

СУЩНОСТЬ ДИСТРОФИИ:
избыток или дефицит

В клетке и межклеточном веществе образуется избыточное количество соединений, или вещества не присущие данной клетке.

В клетке и межклеточном веществе развивается дефицит определённого вещества
например:
-АТФ в клетке
-мукополисахариды вне клетки.

Клеточные парадигмы:

дистрофия гепатоцита

дистрофия кардиомиоцита

дистрофия нейрона

по характеру нарушения метаболизма:

- **липидные**
  - **углеводные**
- **белковые**
  - **гидроэлектролитные**
  - **смешанные**

ДИСТРОФИИ БЫВАЮТ:

-Обратимыми

-Необратимыми

-Местными

-Генеральными или общими

ПАТОГЕНЕЗ:

- *инфильтрация* - с кровью поступает больше веществ чем нужно;

- *извращённый синтез* - это синтез в клетках или в тканях веществ, не встречающихся в них в норме.

  Например: синтез аномального белка амилоида в клетке, который в норме отсутствует;

- *трансформация* - переход одного вещества в другое. Например: трансформация углеводов в жиры при гипергликемии;

- *декомпозиция* или фанероз - распад клеточных и межклеточных структур, что приводит к накоплению в клетке избыточного количества белков или жиров;

- *депонирование* - при нарушении использования вещества.

АМИЛОИДОЗ ►ПАТОГЕНЕЗ

- Фибриллы амилоида синтезируются клетками – макрофагами, плазматическими клетками, кардиомиоцитами и клетками микроглии мозга.
- Появление в строме органов и в стенках сосудов не встречающегося в норме сложного белка амилоида.
- Амилоид состоит из фибриллярного белка, связанного с глюкопротеидами.
- Амилоид выпадает по ходу ретикулярных или коллагеновых волокон.
- Выраженный амилоидоз ведет к атрофии паренхимы и склерозу органов , что сопровождается развитием их функциональной недостаточности.

АМИЛОИДОЗ

- Первичный (идиопатический)

- Вторичный (приобретенный, реактивный). Возникает как осложнение ряда болезней, сопровождающихся хроническим воспалением – ревматоидный артрит, бронхоэктатическая болезнь, туберкулез, остеомиелит, язвенный колит, болезнь Крона.

- Наследственный (генетический, семейный).

- Старческий амилоидоз (при болезни Альцгеймера и старческой деменции).

ПАТОГЕНЕЗ:

- **ДЕФИЦИТ глюкозы-6-фосфатазы приводит к аккумулированию гликогена в гепатоцитах.**

  Развивается т.н. гликогеноз.

ПАТОГЕНЕЗ:

- **Нарушение активности протеаз и белков теплового шока (шаперонов):**

накопление белков в клетке, в том числе аномальных белков

МЕХАНИЗМЫ ЖИРОВОЙ ДИСТРОФИИ ПЕЧЕНИ

- Избыточное поступление жирных кислот и триглицеридов в клетку при гиперлипидемии - при алкоголизме, сахарном диабете, общем ожирении.

- Снижение утилизации - окисления жирных кислот в митохондриях – при гипоксии, анемии, токсических воздействиях.

- Снижение выведения липидов из печеночной клетки, что связано в основном с уменьшением продукции апопротеина, необходимого для транспорта липидов в виде липопротеидов.

МЕХАНИЗМЫ ЖИРОВОЙ ДИСТРОФИИ ПЕЧЕНИ

- При действии токсичных веществ (этанол, четыреххлористый углерод, фосфор).

- Наследственные дефекты ферментов, участвующие в жировом обмене.

ПАТОГЕНЕЗ:

- **Избыток свободных радикалов кислорода:**

- активирование металлопротеиназ внеклеточного матрикса

- чрезмерный распад белков цитоскелета, в основном фибриллярного гликогена

ПАТОГЕНЕЗ:

ГИПОКСИЯ И ИШЕМИЯ – ОБЩИЕ ФАКТОРЫ ДИСТРОФИЙ:

- дефицит АТФ
- накопление кальция
- избыток сводных радикалов кислорода
- нарушение систем активации и ингибирования энзим

МЕХАНИЗМЫ ЖИРОВОЙ ДИСТРОФИИ СЕРДЦА ПРИ ГИПОКСИИ:

- Недостаток кислорода приводит к снижению окислительного фосфорилирования в кардиомиоцитах
- Переключение на анаэробный гликолиз сопровождается резким снижением синтеза АТФ
- Повреждение митохондрий
- Нарушение бета-окисления жирных кислот
- Накопление липидов в виде мелких капель в цитоплазме (пылевидное ожирение)
- Вторичное повреждение митохондрий....

ПАТОГЕНЕЗ:

внутриклеточный ацидоз:

ингибирование энзим
потеря ионов калия
нарушение формирования АТФ
накопление ионов натрия и кальция
снижение эффективности анаэробного гликолиза

ПАТОГЕНЕЗ:

Лизосомальный механизм

↓

лабилизация лизосом

↓

выход гидролаз

↓

парциальный аутолиз клетки

↓

ДИСТРОФИЯ

ПАТОГЕНЕЗ:

Избыток катехоламинов (стресс):

- активация функции клетки
- активация липолиза
- аккумулирование свободных жирных кислот
- разобщение окислительного фосфорилирования
- энергетический дефицит
- активация оксидативного тсресса

►ДИСТРОФИИ

ПАТОГЕНЕЗ:

► **НАРУШЕНИЕ ЭКЗОЦИТОЗА:**

накопление продуктов баласта (метаболический мусор – например: липофусцина)

► **НАРУШЕНИЕ (СНИЖЕНИЕ) АКТИВНОСТИ ЛИЗОСОМАЛЬНЫХ АРИЛСУЛЬФАТАЗ:**

накопление липофусцина.

Липофусцин – гликопротеид, маркер старения клетки.

ФИНАЛЬНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ДИСТРОФИЙ

- ВОССТАНОВЛЕНИЕ (т.е. обратимый характер дистрофии)
- АПОПТОЗ
- НЕКРОЗ

АПОПТОЗ

- **ПРОГРАМИРОВАННАЯ СМЕРТЬ КЛЕТКИ вследствие активации генетического механизма**

- **ЗНАЧИМОСТЬ АПОПТОЗА: сохранение клеточного гомеостаза (количественного и качественного)**

Лауреаты Нобелевской премии в данной сфере:

- Сидней Бреннер,
- Роберт Хорвиц,
- Джон Салстон

Нобелевская Премия в области Физиологии и Медицины за 2002 год совместно за их открытия в области "генетического регулирования развития организма и запрограммированной смерти клеток"

©

Nobelprize.org

Количественное равновесие

- **Сохранение адекватного числа клеток для оптимальной функции органа или системы.**
- **Реализуется путём гибели нормальных клеток, когда их число превышает величину оптимальной функции (инволюция миометрия после рождения, инволюция тимуса, инволюция клеток скелетной мышцы при иммобилизации тела и.т.д.).**

КАЧЕСТВЕННЫЙ ГОМЕОСТАЗ

Апоптоз (програмирования гибель):

- **анормальных клеток;**
- **необратимо повреждённых клеток;**
- **клеток с мутациями АДН;**
- **опухолевидных клеток;**
- **инфицированных клеток вирусами или другими ксенобиотиками.**

Зачем гибнет клетка:

- Клетка выполнила свою функцию и стала ненужной организму
- Клетка состарилась и больше не может выполнять свои функции
- Клетка подверглась внешнему воздействию и больше не может выполнять свои функции или стала опасной для организма

ПРИЧИНЫ АПОПТОЗА

Положительные сигналы направленные на:

Старые клетки или клетки с необратимыми изменениям.

Клетки с мутациями ДНК.

Клетки с дистрофией.

Онкологические клетки.

Инфицированные клетки.

ПРИЧИНЫ АПОПТОЗА

Отрицательные сигналы:

Отсутствие действия со стороны:

- **факторов роста клеток (эпидермиса, эндотелия, нерва, фибробластов, и.т.д.)**
- **тропных гормонов**

АКТГ – надпочечники.
ТТГ – щитовидная железа.
Андрогены – простата.
Эстрогены – эндометрий.
Пролактин – молочная железа.

Апоптоз: стадии

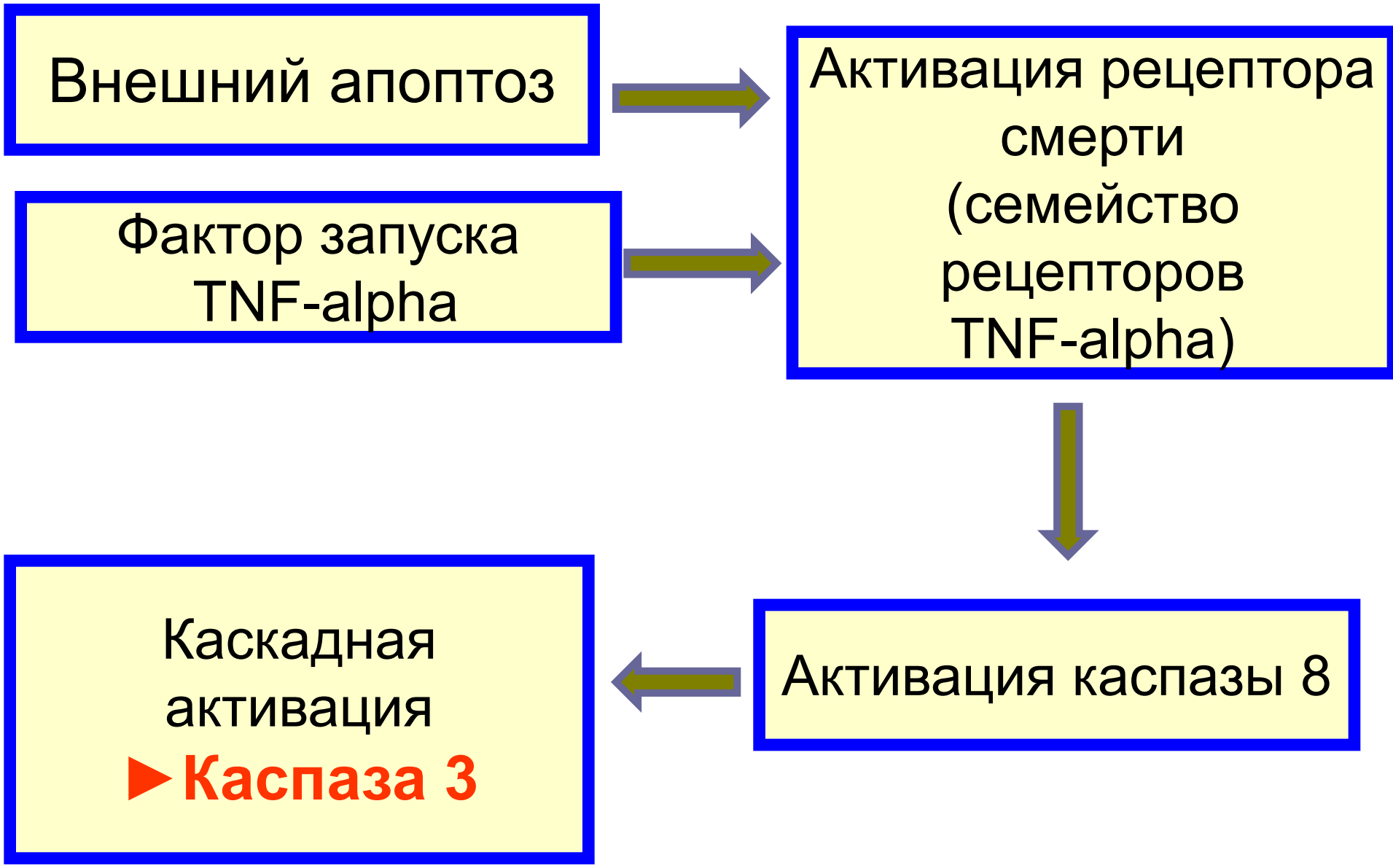
- **Стадия обратимых изменений, во время которой процесс апоптоза может быть остановлен и клеточные структуры будут репарированы!!!**

- **Стадия необратимых изменений, во время которой клеточные структуры разрушаются и клетка образует апоптотические тельца!!!**

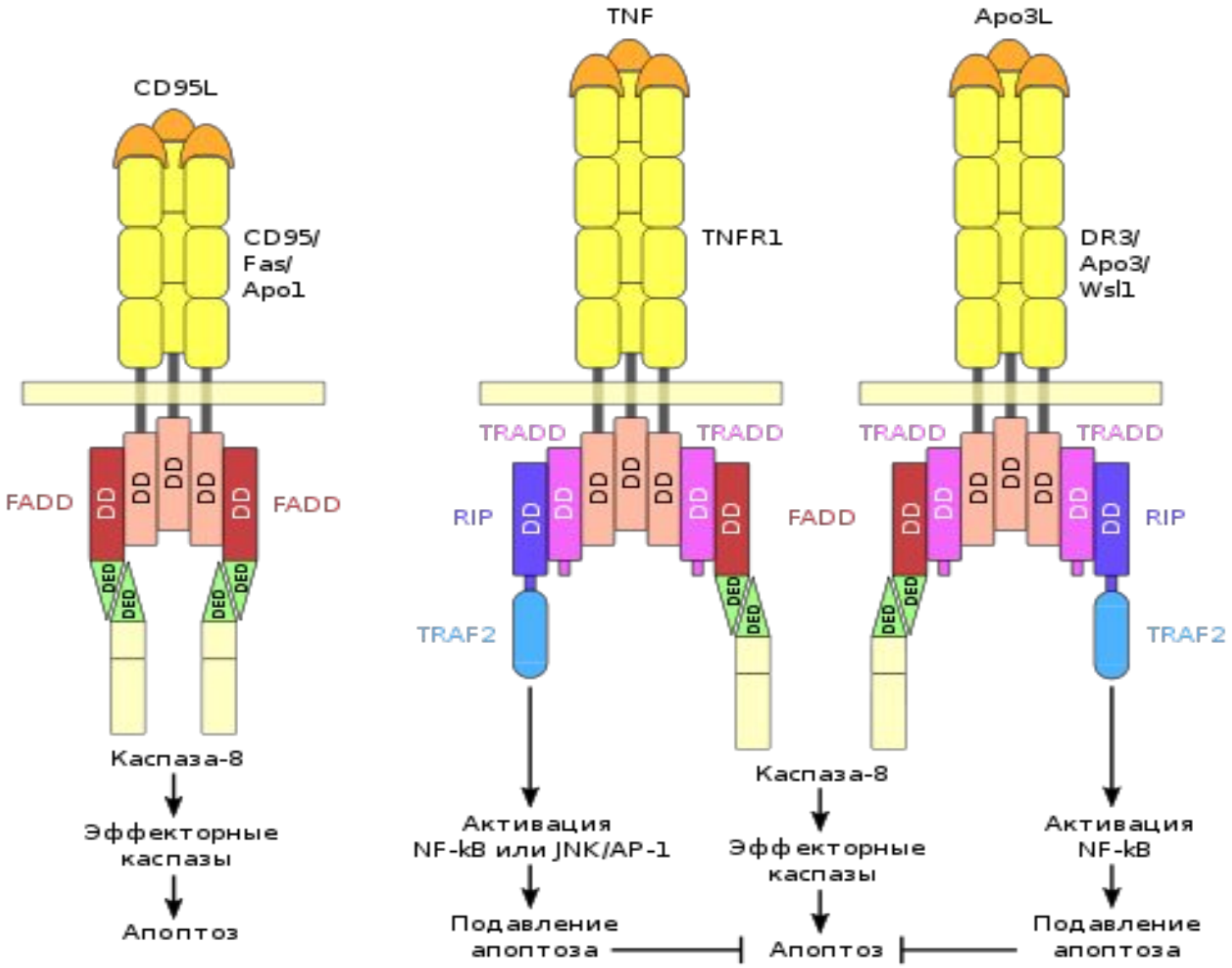
- **ПУТИ СУИЦИДА**

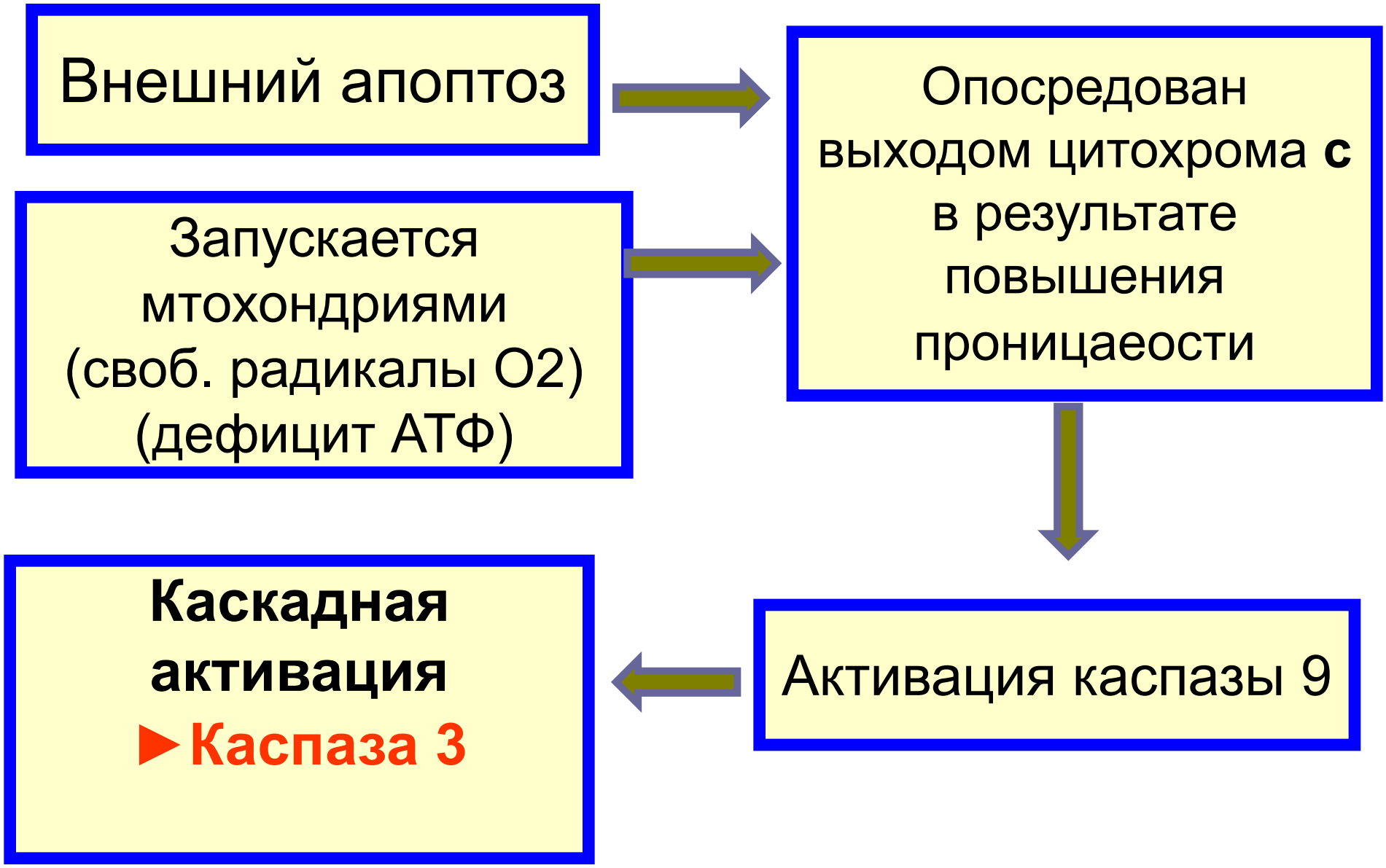
  - внутренний путь

  - внешний путь


Внешний апоптоз
Фактор запуска TNF-alpha
Активация рецептора смерти (семейство рецепторов TNF-alpha)
Активация каспазы 8
Каскадная активация
►Каспаза 3

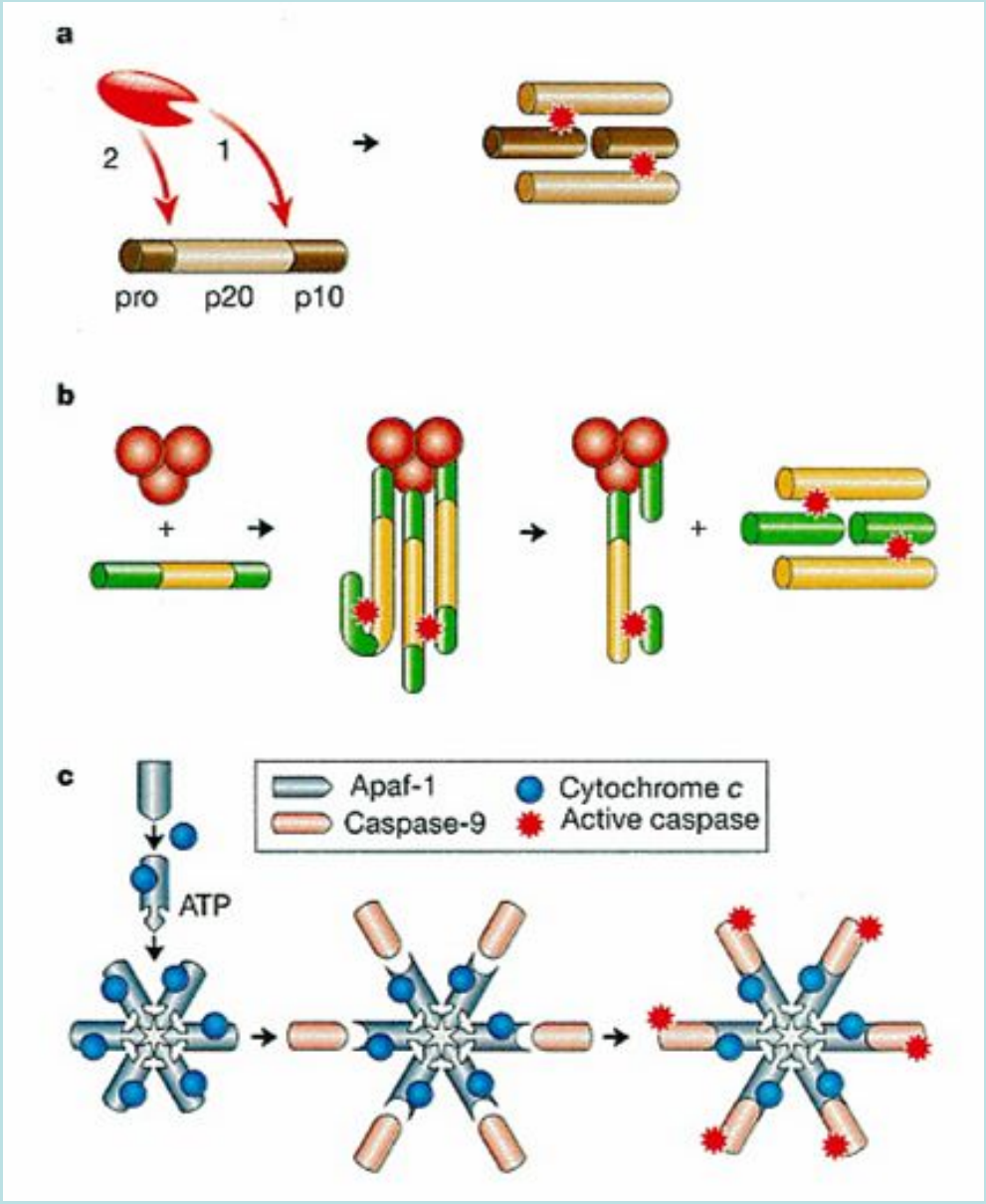
Рецептор-зависимый сигнальный путь: внешний апоптоз




Внешний апоптоз
Опосредован выходом цитохрома **с** в результате повышения проницаеости
Запускается мтохондриями (своб. радикалы О2) (дефицит АТФ)
Активация каспазы 9
Каскадная активация
►**Каспаза 3**

Апоптоз:
стадия 2 – аккуратная смерть

Механизмы активации каспаз



a. **Протеолиз**

e.g. Про-каспаза 3

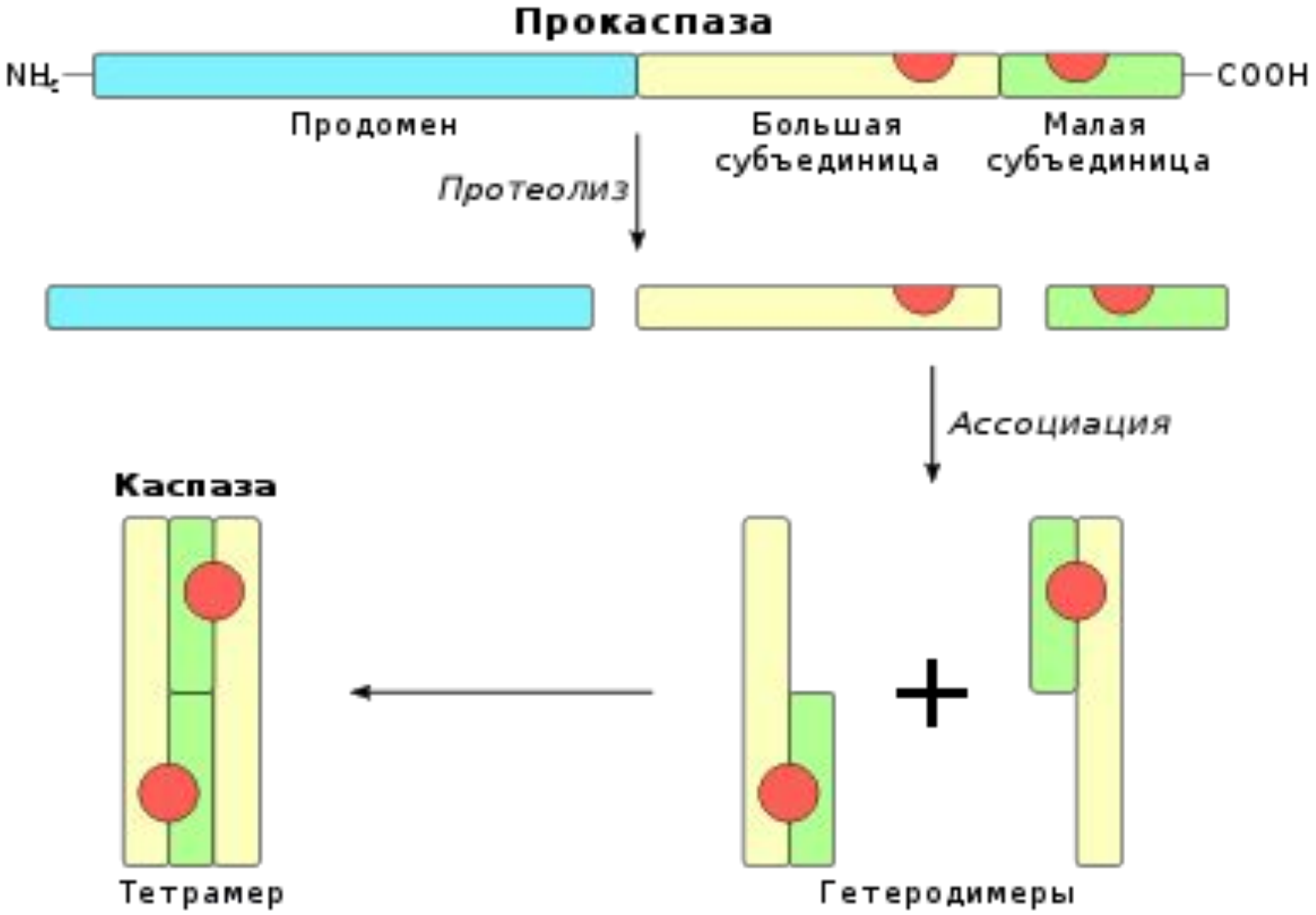
b. **Тримерность + распад**

e.g. Про-капаза 8

c. **Автоактивирование**

e.g. Каспаза 9

Каспазный каскад



Ключевые факторы АПОПТОЗА

- КАСПАЗЫ
- БЕЛКИ АДАПТОРЫ (p53 И P21)
- TNF & TNFR
- Bcl-2 – СИСТЕМА анти-АПОПТОЗА

p53 и АПОПТОЗ

- p53 блокирует рост клетки между фазами G2 и S клеточного цикла.

- Условия для восстановления ДНК

- Усли это не удаётся p53 активирует ген суицида и запускается апоптоз.

ОСОБЕННОСТЬ АПОПТОЗА:

- **Важное условие – сохранение определённого уровня АТФ (10-15%)**

- **Если это условие отсутствует, тогда апоптоз не удаётся и гибель клетки реализуется через НЕКРОЗ.**

Аномалии апоптоза:

- **Клетка не отвечает на положительные стимулы апоптоза и не умирает через суицид.**
- **Это приводит к сохранению и накоплению опухолевидных клеток, с мутацией ДНК, старых и недееспособных, инфицированных вирусами т.д.**

Аномалии апоптоза:

- **Чрезмерная активация апоптоза.**
- **Несанкционированный апоптоз.**

Последствия:

1. **Дегенеративные заболевания (Альцгеймер, Паркинсонизм).**
2. **Чрезмерная гибель нормальных клеток.**

Индукторы апоптоза

Тип индукторов	Индукторы
Физиологические активаторы	цитокины группы TNF(FasL, TNF и др.)
	глюкокортикоиды
	отсутствие фактора роста
При повреждении	свободные радикалы
	гранзим (Т-лимфоциты)
	токсины (химическая терапия, этанол)
	УФ-излучение
	g-излучение
Защитные	TSG (p53)

Ингибиторы апоптоза

Тип ингибиторов	Ингибиторы
Физиологические ингибиторы	ростовые факторы (IL-2, IL-3)
	гормоны (андрогены, эстрогены)
	регуляторные белки (bcl-2)
	недостаток кислорода (в кардиомиоцитах)
	антиоксиданты
Чужеродные ингибиторы	продукты трансляции вирусов (аденовируса)
	ингибиторы каспазной активности
	ингибиторы энергетики митохондрий
	стабилизаторы митохондриальной мембраны

НЕКРОЗ *vs.* АПОПТОЗ

Некроз

- Клетка опухает
- Цитолемма первично поражается
- АТФ <5%
- Лизис клетки очень быстрый и выходящий материал провоспалительный.
- ДНК редко фрагментируется
- Время: 30 мин
- Процесс пассивный

Апоптоз

- Клетка сморщивается
- Цитолемма поражается в последнюю очередь
- АТФ >10-15%
- Апоптичные тела фагоцитируются (аккуратная смерть)
- Фрагментация ДНК
- Время: 24-72 ч
- Процесс активный