

**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, trope- 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 уровне 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**
 - **гидроэлектrolитные**
 - **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 аккумулярованию 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 свободных 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
- аккумулялирование свободных жирных кислот
- разобщение окислительного фосфорилирования
- энергетический дефицит
- активация оксидативного стресса

▶ **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"

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 (программирования гибель):

- аномальных 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

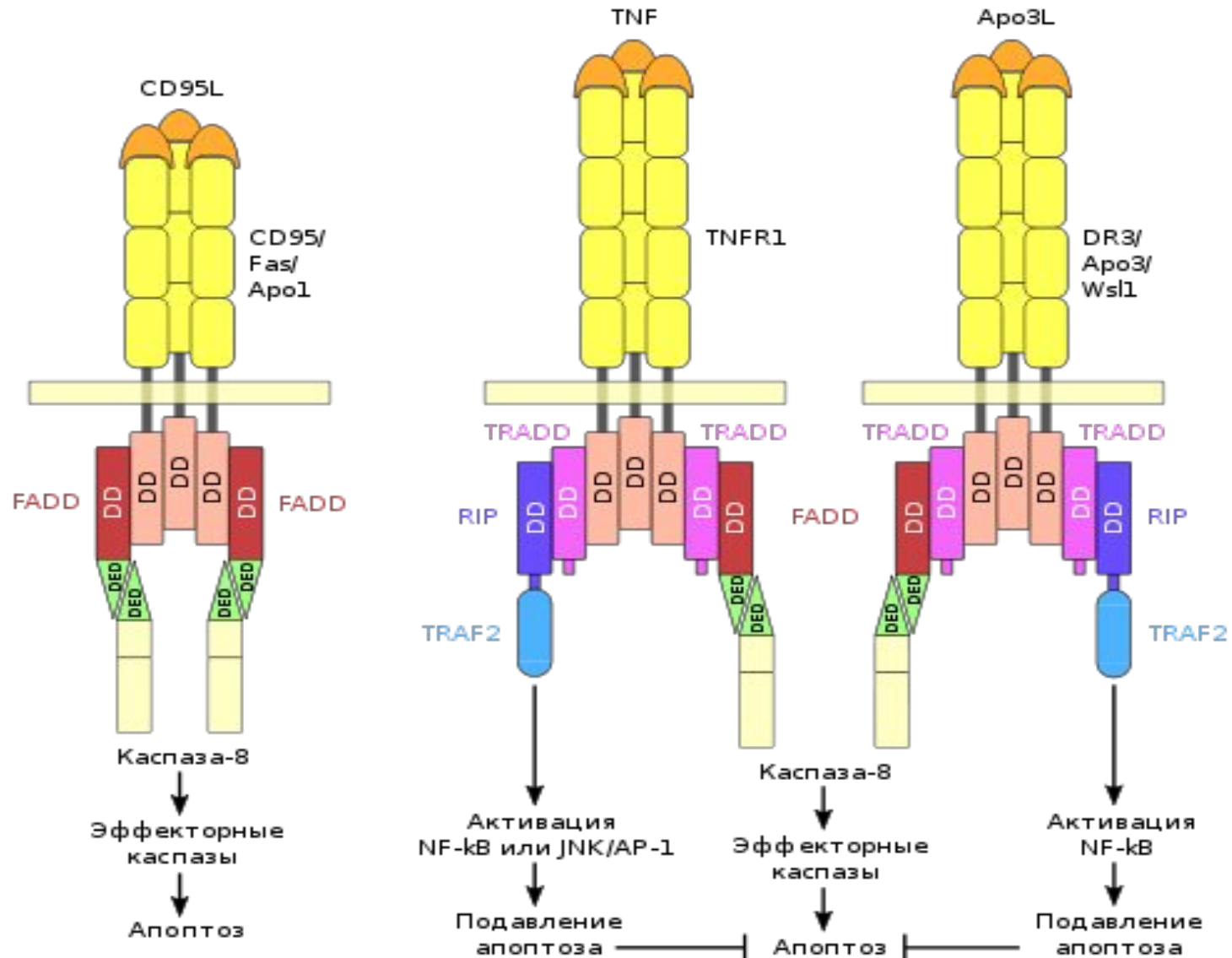
Активация рецептора
смерти
(семейство
рецепторов
TNF-alpha)

Каскадная
активация

▶ **Каспаза 3**

Активация каспазы 8

Рецептор-зависимый сигнальный путь: внешний апоптоз



Внешний апоптоз



Запускается
митохондриями
(своб. радикалы O₂)
(дефицит АТФ)



Опосредован
выходом цитохрома с
в результате
повышения
проницаемости

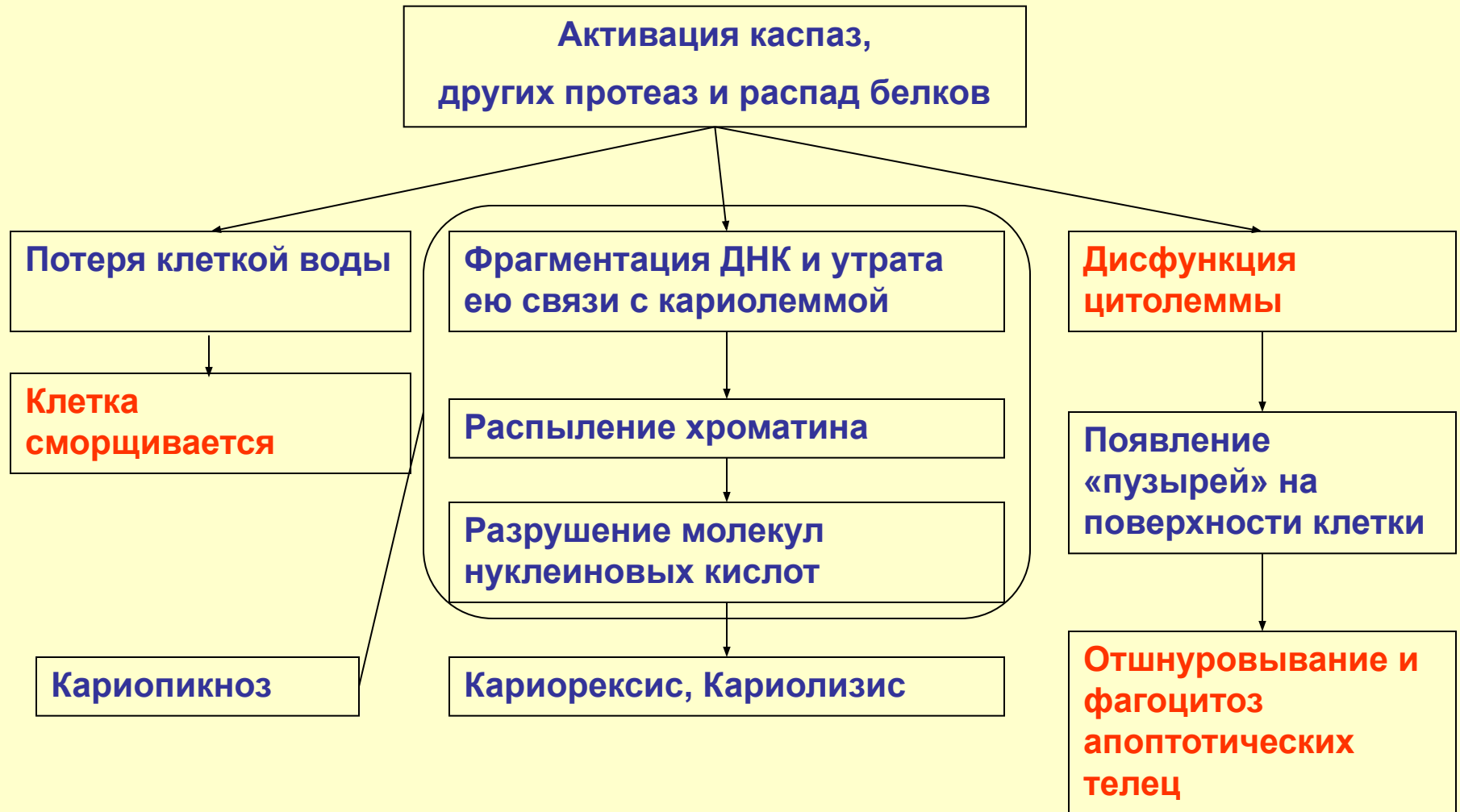


Активация каспазы 9



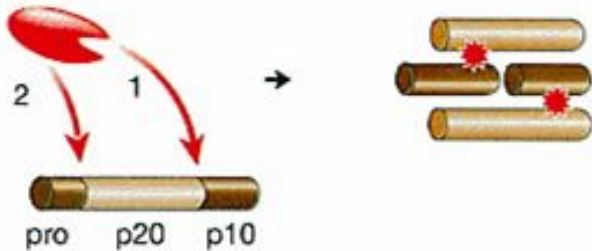
Каскадная
активация
► Каспаза 3

Апоптоз: стадия 2 – аккуратная смерть



Механизмы активации каспаз

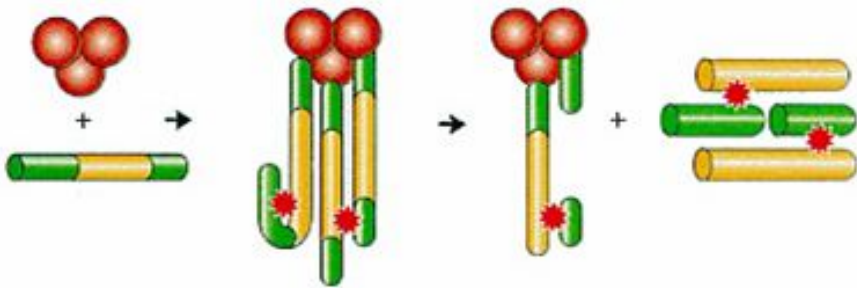
a



a. Протеолиз

е.g. Про-каспаза 3

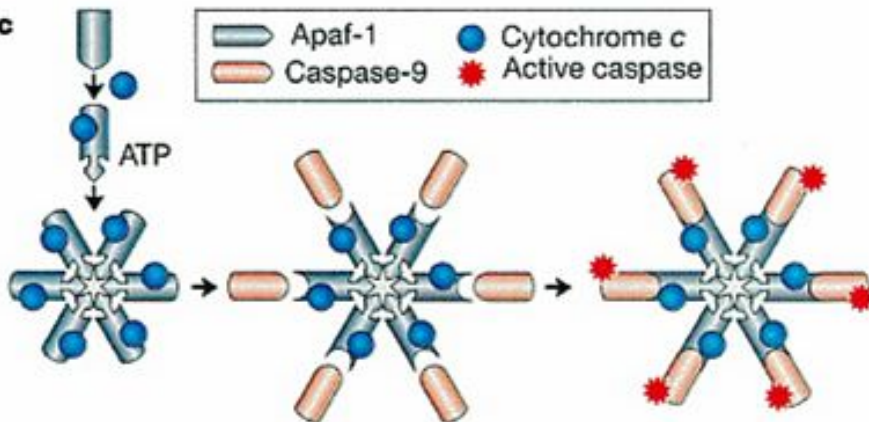
b



b. Тримерность + распад

е.g. Про-каспаза 8

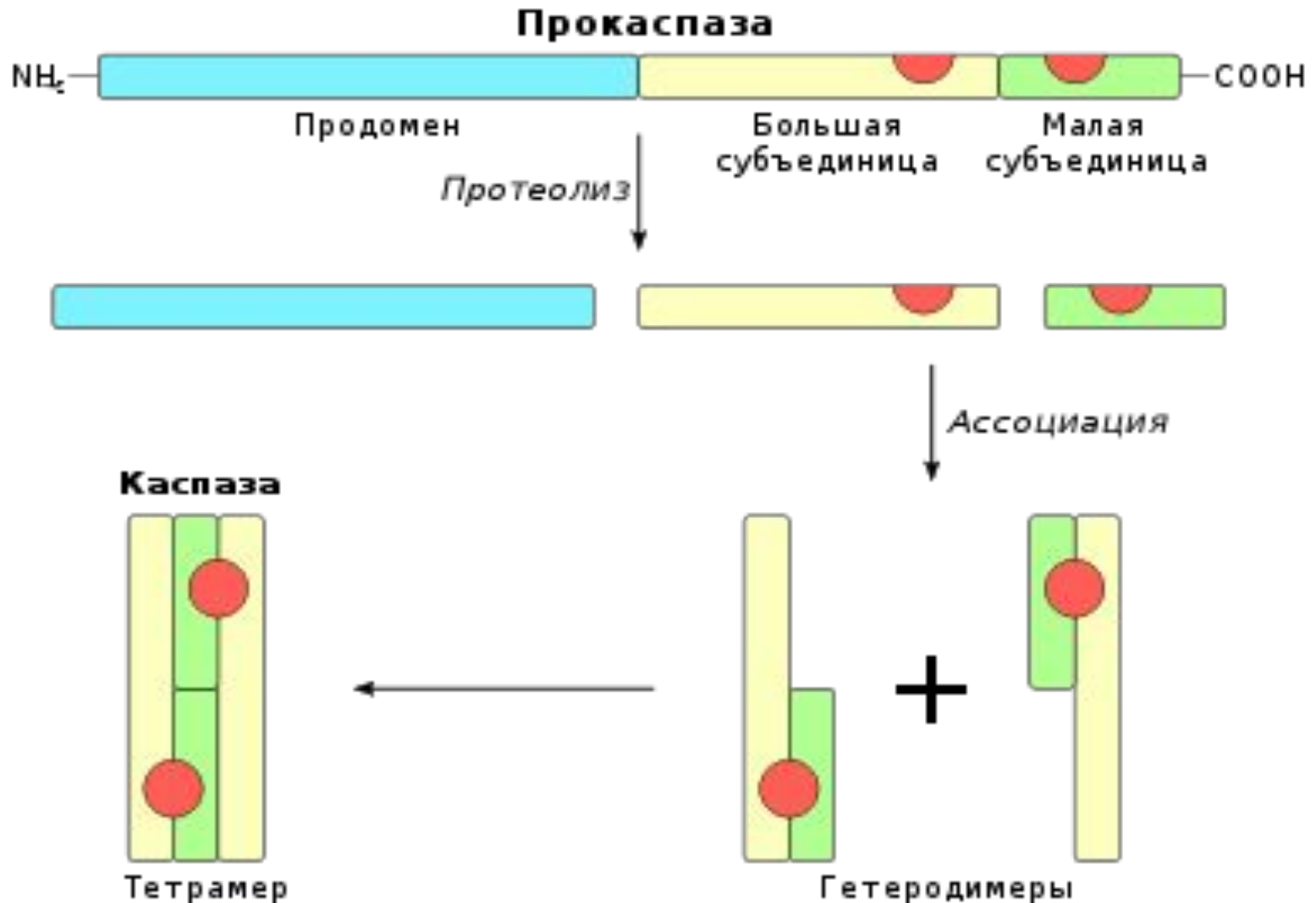
c



c. Автоактивирование

е.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
- Если 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

Некрот

- 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