

**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 аккумуляции 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**
- **аккумуляция 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

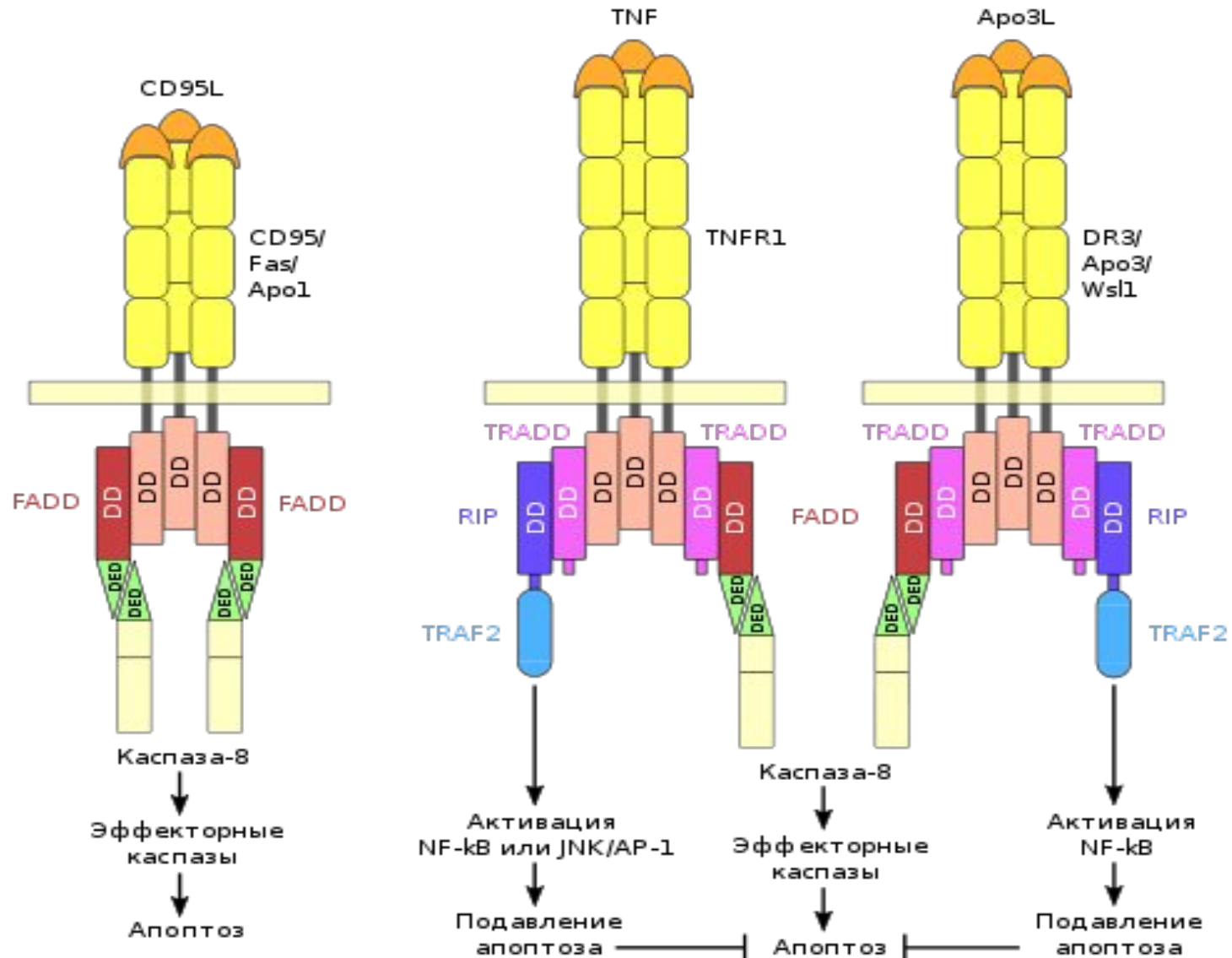
Активация рецептора  
смерти  
(семейство  
рецепторов  
TNF-alpha)

Каскадная  
активация

▶ **Каспаза 3**

Активация каспазы 8

# Рецептор-зависимый сигнальный путь: внешний апоптоз



Внешний апоптоз



Запускается митохондриями  
(своб. радикалы O<sub>2</sub>)  
(дефицит АТФ)



Опосредован  
выходом цитохрома с  
в результате  
повышения  
проницаемости



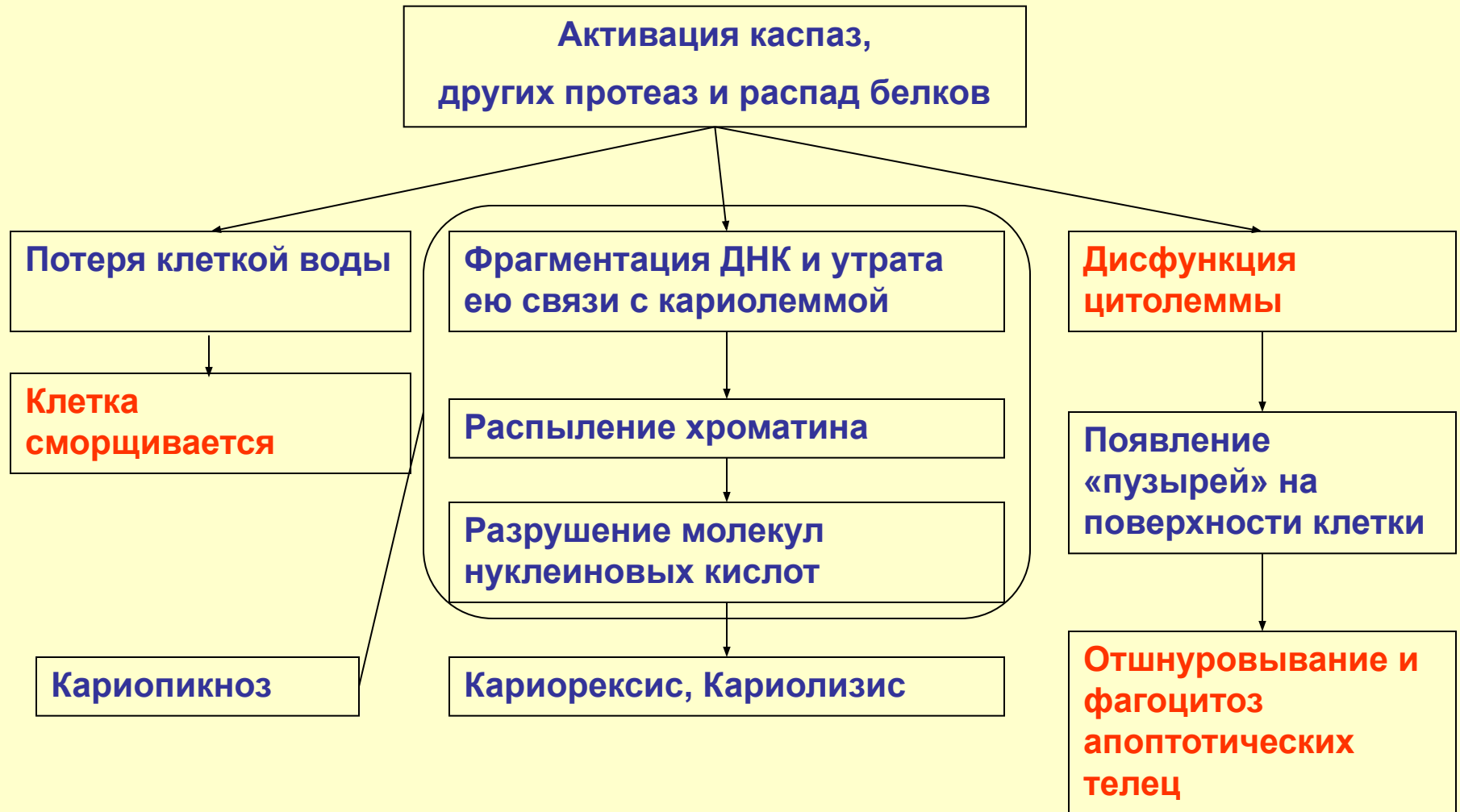
Каскадная  
активация

► Каспаза 3

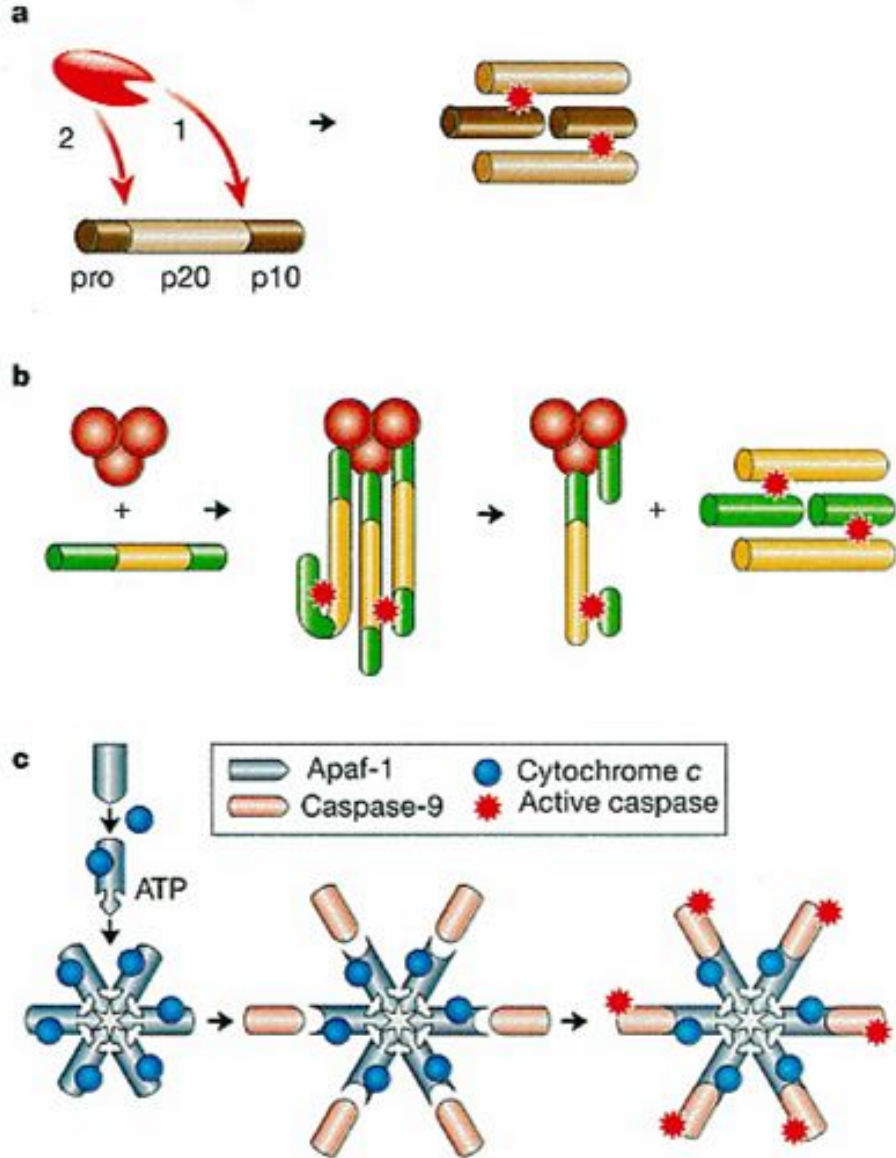


Активация каспазы 9

# Апоптоз: стадия 2 – аккуратная смерть



# Механизмы активации каспаз



**a. Протеолиз**

**е.г. Про-каспаза 3**

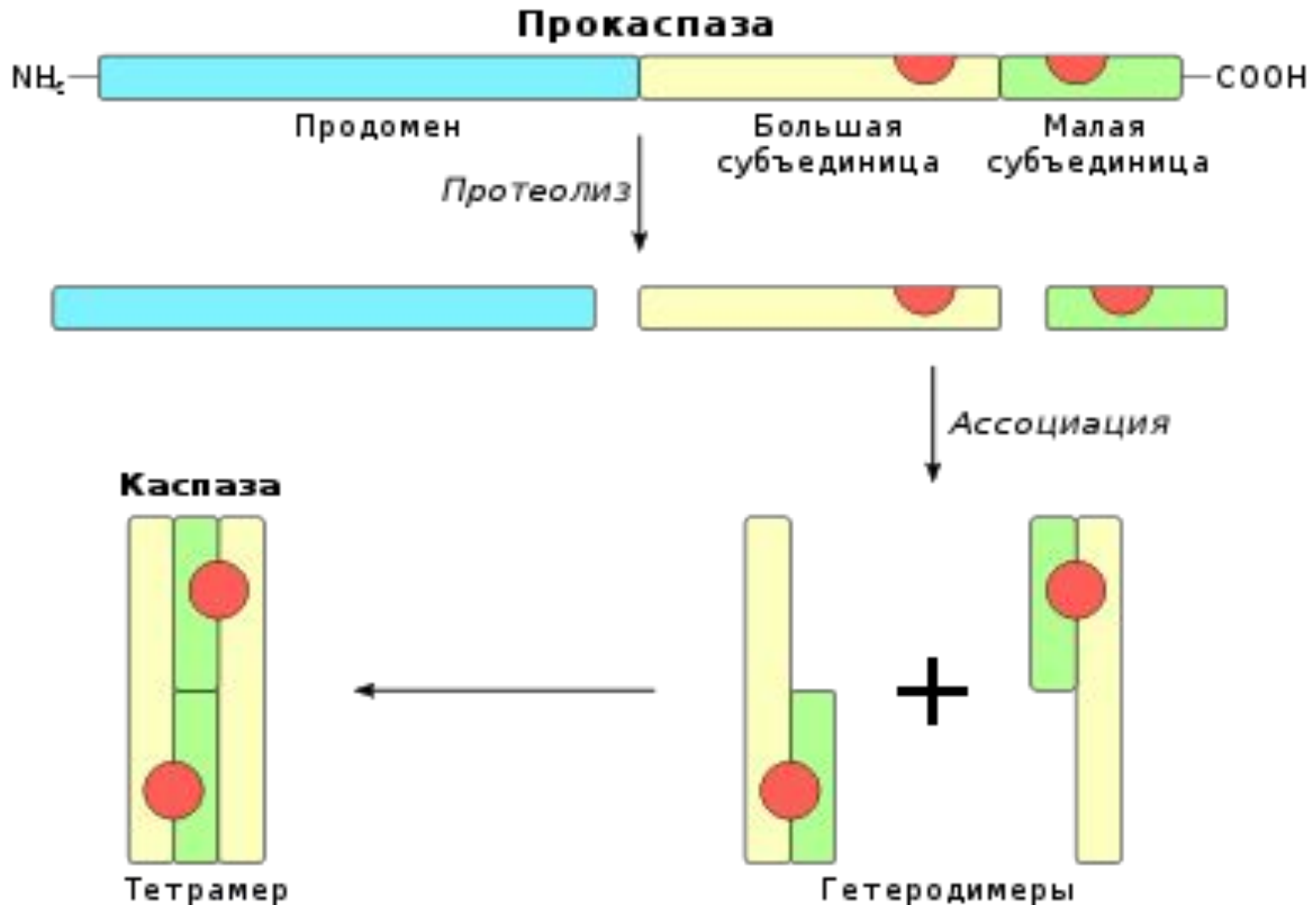
**b. Тримерность + распад**

**е.г. Про-каспаза 8**

**с. Автоактивирование**

**е.г. 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
	γ-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