



Предмет и методы патофизиологии

Вопросы занятия:



- Патофизиология как фундаментальная биомедицинская наука.
- Новейшие достижения молекулярной биологии, генетики, биофизики, биохимии в развитии патофизиологии.
- Структура учебного курса патофизиологии.
- Норма и патология. Болезнь как нарушение гомеостаза.
- Общая этиология. Общий патогенез.
- Основные факторы, определяющие особенности патологии раннего периода онтогенеза.



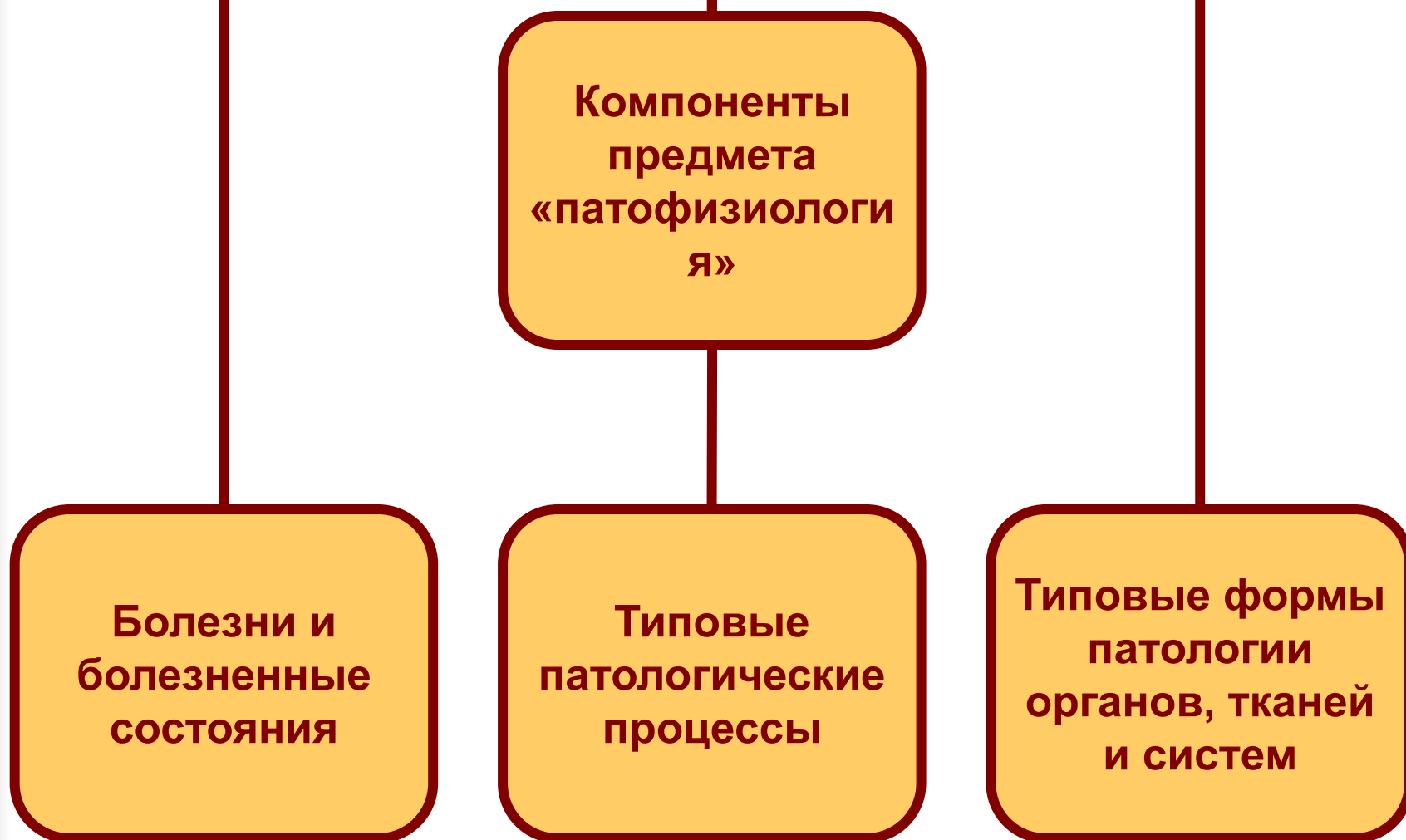
Патофизиология-раздел медицины и биологии



- изучает и описывает конкретные причины, механизмы и общие закономерности возникновения, развития и завершения болезней, патологических процессов состояний и реакций;
- формулирует принципы и методы их выявления (диагностики), лечения и профилактики;
- Разрабатывает учение о болезни и больном организме, а также теоретические положения медицины и биологии.



Предмет патофизиологии



Признаки типового патологического процесса



- **полиэтиологичность** (вызывается большим числом причин различной природы и происхождения);
- **монопатогенетичность** (имеет стандартные, стереотипные, общие механизмы развития);
- **комплексность** (механизм развития типового патологического процесса – комплекс взаимосвязанных изменений повреждения и одновременно развивающихся процессов защиты, компенсации, репарации и приспособления-адаптации);
- **стандартность проявлений.**
Примеры: воспаление, лихорадка, голодание.



Типовые формы патологии



Различные патологические процессы, поражающие конкретную ткань или орган, сопровождаются рядом специфичных для этой ткани или органа патологических и адаптивных изменений.

Совокупность таких взаимосвязанных изменений обозначают как **типовую форму патологии** этой ткани или органа.

Примеры: анемия, аритмии сердца, дыхательная недостаточность, уремия, печёночная недостаточность, неврозы и т. п.



Общая нозология

Разрабатывает структуру и положения общего учения о болезни.



Компоненты общей нозологии:

- **собственно нозология** – учение о болезни в строгом, узком смысле этого термина;
- **общая этиология** – общие положения о причинах, условиях и закономерностях возникновения болезней и патологических процессов;
- **общий патогенез** – общее учение о закономерностях развития и исходов болезней и патологических процессов.

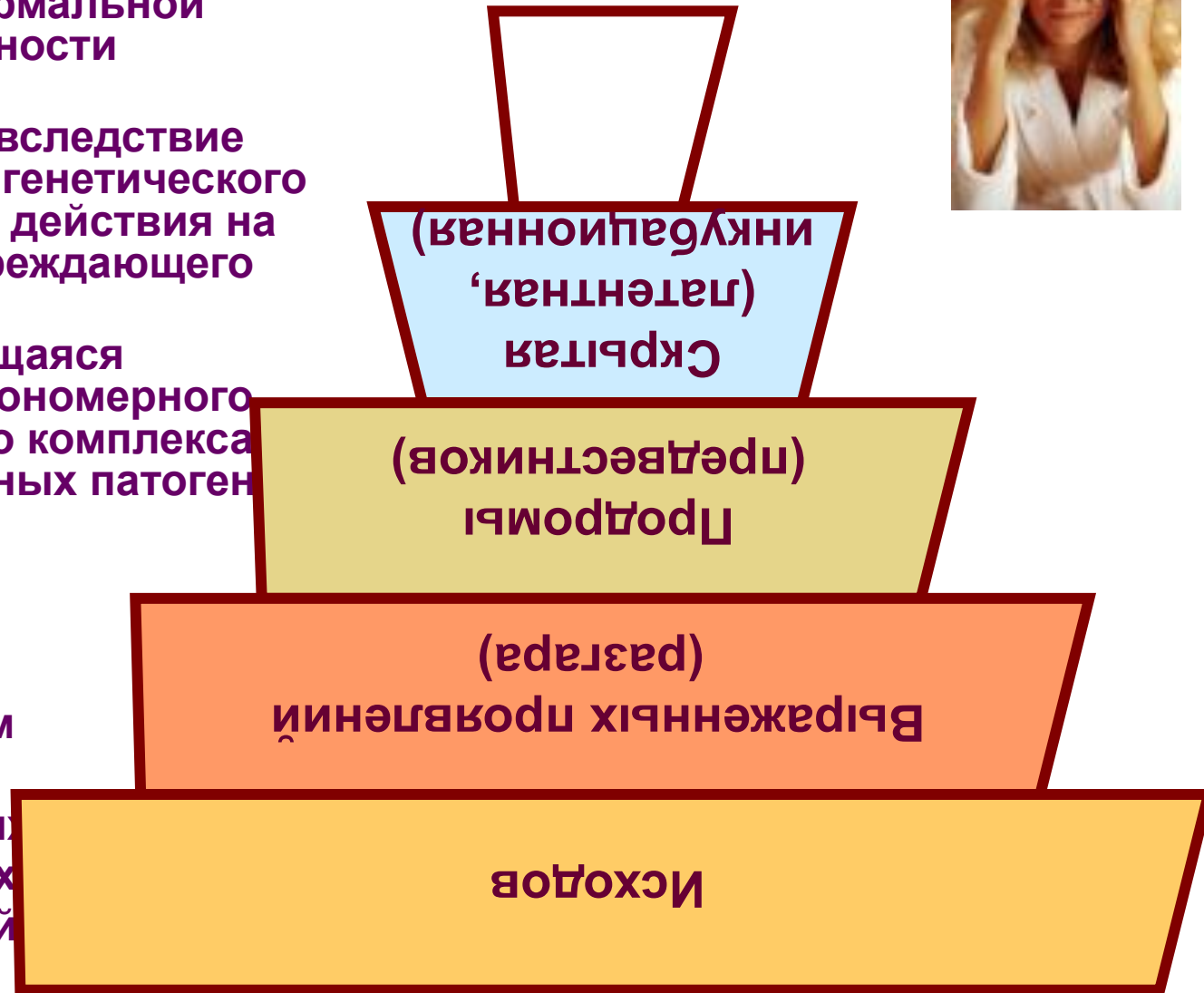
Основные понятия нозологии: **болезнь, норма, здоровье, патологическая реакция, патологический процесс, патологическое состояние.**



Болезнь –

- нарушение нормальной жизнедеятельности организма,
- возникающее вследствие наследуемого генетического дефекта и/или действия на организм повреждающего фактора,
- характеризующаяся развитием закономерного динамического комплекса взаимосвязанных патогенных и адаптивных изменений,
- а также ограничением диапазона биологических и социальных возможностей индивида.

Стадии болезни



Здоровье –

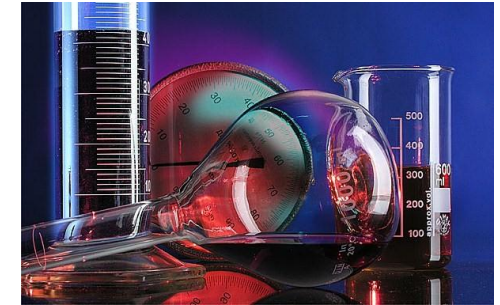
состояние полного физического, духовного и социального благополучия, а не только отсутствие болезней или физических дефектов

Норма –

состояние оптимальной жизнедеятельности организма в конкретных условиях его существования.

Патологический процесс –

закономерная динамическая совокупность патогенных и адаптивных изменений в тканях, органах и их системах, возникающих под действием повреждающего фактора, характеризующаяся нарушением жизнедеятельности организма.





Патологическая реакция –

качественно и/или количественно неадекватный и биологически нецелесообразный (неадаптивный) ответ организма на или его части (ткани, органа, системы) на действие обычных или патогенных агентов.

Примеры: аллергические реакции, фобии, патологические рефлексy.

Патологическое состояние –

длительное отклонение от нормы структуры, биохимических и/или функциональных свойств тканей, органов, их систем, возникающее под действием патогенного агента, характеризующееся, как правило, нарушением жизнедеятельности организма.

Примеры: деформации клапанных отверстий сердца после перенесённого эндокардита, уродства и последствия аномалий развития.





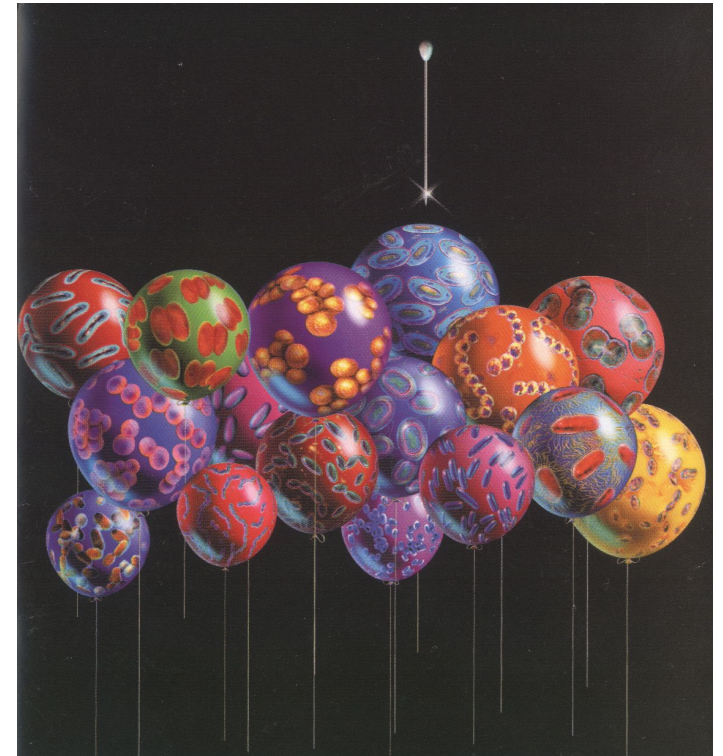
ОБЩАЯ ЭТИОЛОГИЯ

Причина болезни – фактор, вызывающий данную болезнь и придающий ей специфические черты.

Условия болезни – фактор или несколько факторов, способствующих, препятствующих или модифицирующих действие причинного агента и придающих болезни специфические черты.

Принципы этиотропной профилактики и терапии:

- профилактические мероприятия;
- устранение или подавление эффектов факторов, способствующих реализации патогенного действия причинного агента.



**Новейшие достижения
молекулярной биологии, генетики,
биофизики, биохимии в развитии
патофизиологии**





Жидкостная хроматография биомолекул

Белки, пептиды, ДНК, РНК, липиды и органические кофакторы обладают различными свойствами, такими как электрический заряд, молекулярная масса, гидрофобность и поверхностный рельеф. Очистка биомолекул обычно достигается с использованием методов, которые разделяют их на основе различий в этих физических свойствах.

Такими методами являются

- ионообменная хроматография;
- гель-фильтрация;
- аффинная хроматография.



Масс-спектрометрия

Идентификация молекул путём измерения отношения их массы к заряду в ионизированном состоянии.

Проба впрыскивается в ионизатор, где молекулы образца ионизируются. Затем ионы образца анализируются и регистрируются. Для предотвращения столкновения с молекулами газа ионизатор, анализатор масс и детектор работают в вакууме.



Принципиальная схема масс-спектрометра



Сканирующая зондовая микроскопия

Сущность метода – генерация изображения образца с высоким разрешением путём его сканирования с помощью микроскопических механических, электрических, оптических, тепловых и иных зондов.

Атомно-силовой микроскоп – один из представителей так называемых сканирующих зондовых микроскопов.

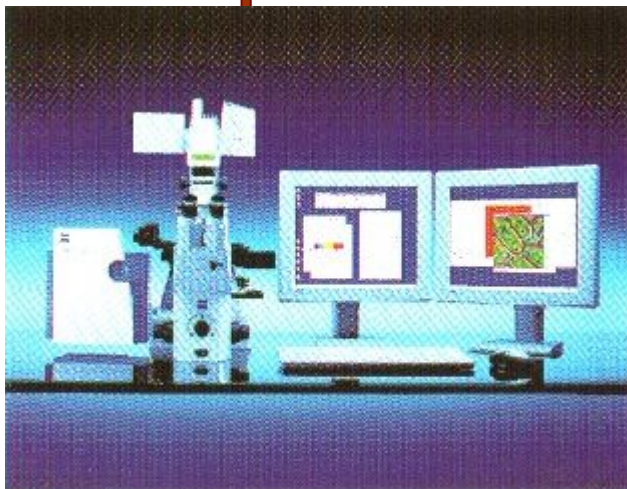
Возможности:

- получение изображения металлических поверхностей в атомном масштабе;
- получение изображения трёхмерных профилей поверхности биологических образцов в нанометровом масштабе;
- определение размеров и конформации единичных молекул и их агрегатов, адсорбированных на твёрдых поверхностях.

АСМ сканирует образцы с помощью острой иглы, расположенной на конце кантилевера. Он измеряет слабые силы взаимодействия, возникающие между остриём и поверхностью образца, определяя изменения в отражении лазерного луча, вызванные этим взаимодействием при перемещениях кантилевера. Изображение рельефа поверхности регистрируется с помощью подвижного пьезоэлектрического предметного столика. Точность измерений достигает нескольких Å.



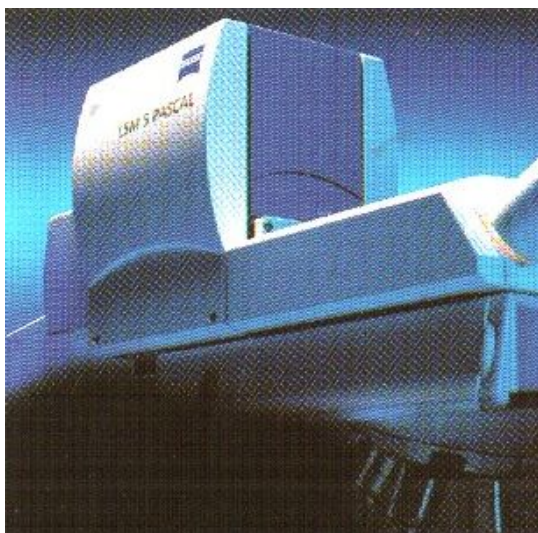
Лазерные сканирующие микроскопы



LSM 510 (ЛСМ 510)

Исследовательский лазерный сканирующий микроскоп

- Разрешающая способность до 2048x2048 пикселей
- Мультифлуоресцентное изображение без засветок на абсолютно темном фоне
- Сканирующий модуль: два независимых сканирующих зеркала; плавное изменение сканирования ZOOM 1x-8x
- Возможность установки 3-4 лазеров



LSM 5 PASCAL (ЛСМ 5 Паскаль)

Малогабаритный рабочий лазерный сканирующий микроскоп с 3 генераторами

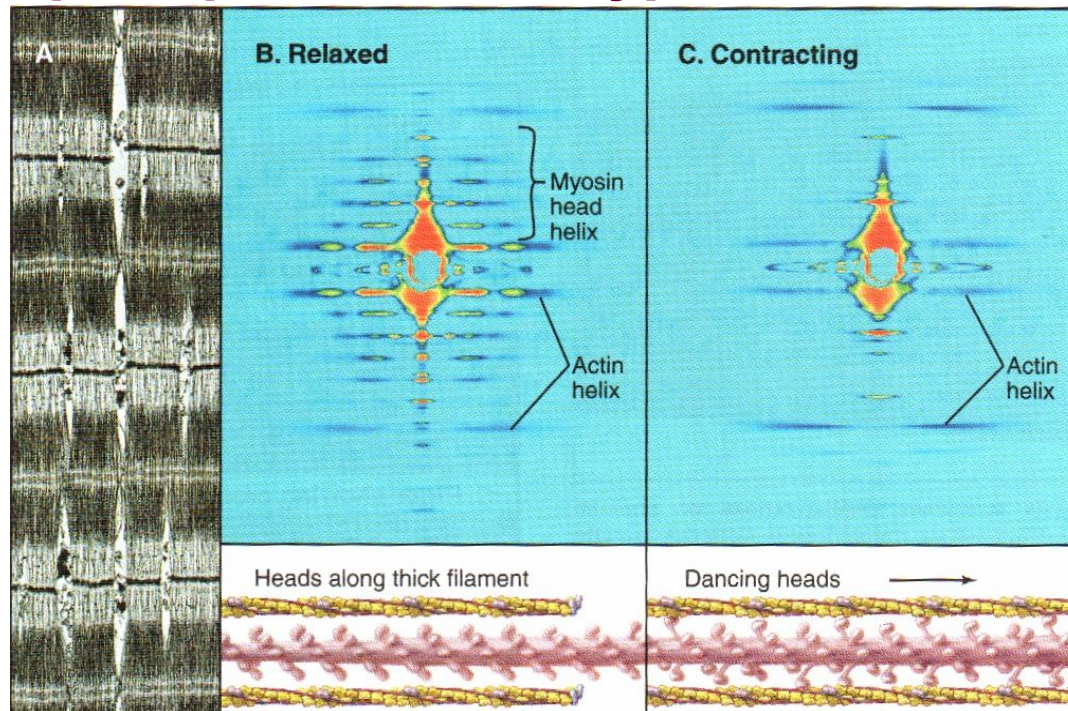
- Разрешающая способность от 1x4 до 2048x2048 пикселей
- Мультифлуоресцентное изображение без засветок на абсолютно темном фоне
- Сканирующий модуль: два независимых сканирующих зеркала; плавное изменение сканирования ZOOM 0,7x-8x с шагом 0,1



Рентгеноструктурный анализ

Рентгеновская кристаллография – метод с значительно доступной разрешающей мощностью при установлении структуры макромолекул и макромолекулярных комплексов.

Центральной в этом методе является техника преобразования Фурье.



Взаимодействие
актина
и миозина в
процессе
мышечного
сокращения



Инфракрасная спектроскопия белков

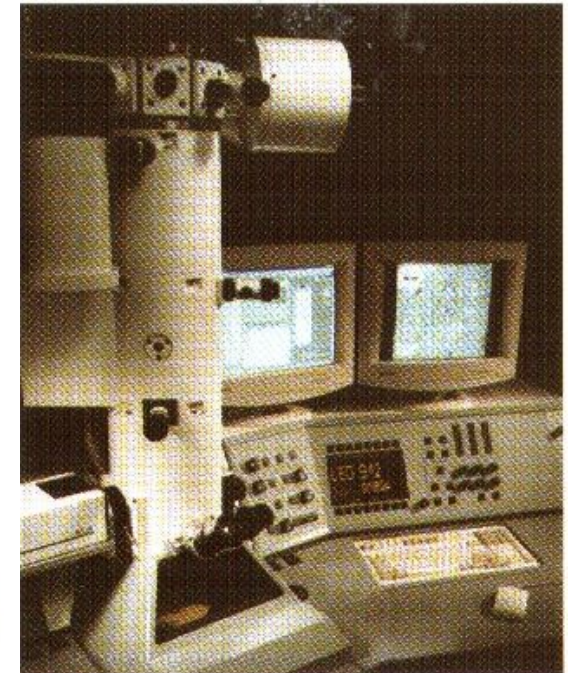
Основана на поглощении инфракрасного излучения молекулами.

Различают сканирующие инфракрасные спектрометры, спектрометры с преобразованием Фурье, приборы с одной длиной волны.

Электронная микроскопия

Просвечивающая электронная микроскопия использует волновые свойства движущихся электронов с целью получения изображения изучаемого объекта с высоким разрешением.

LEO 912 с Omega-фильтром





Протеомика: высокопроизводительный функциональный анализ белков

Методы обнаружения белков:

□ двухмерный полиакриламидный гель-электрофорез и масс-спектрометрия;

Область применения:

- ✓ идентификация биомаркёров, специфичных для данного типа клеток, болезненных состояний, процесса старения;
- ✓ изучение изменения в составе белков в ответ на действие лекарственных средств.

□ ДНК-микрочипы.

Область применения:

- ✓ обнаружение онкомаркёров;
- ✓ выявление маркёров нейродегенеративных заболеваний.



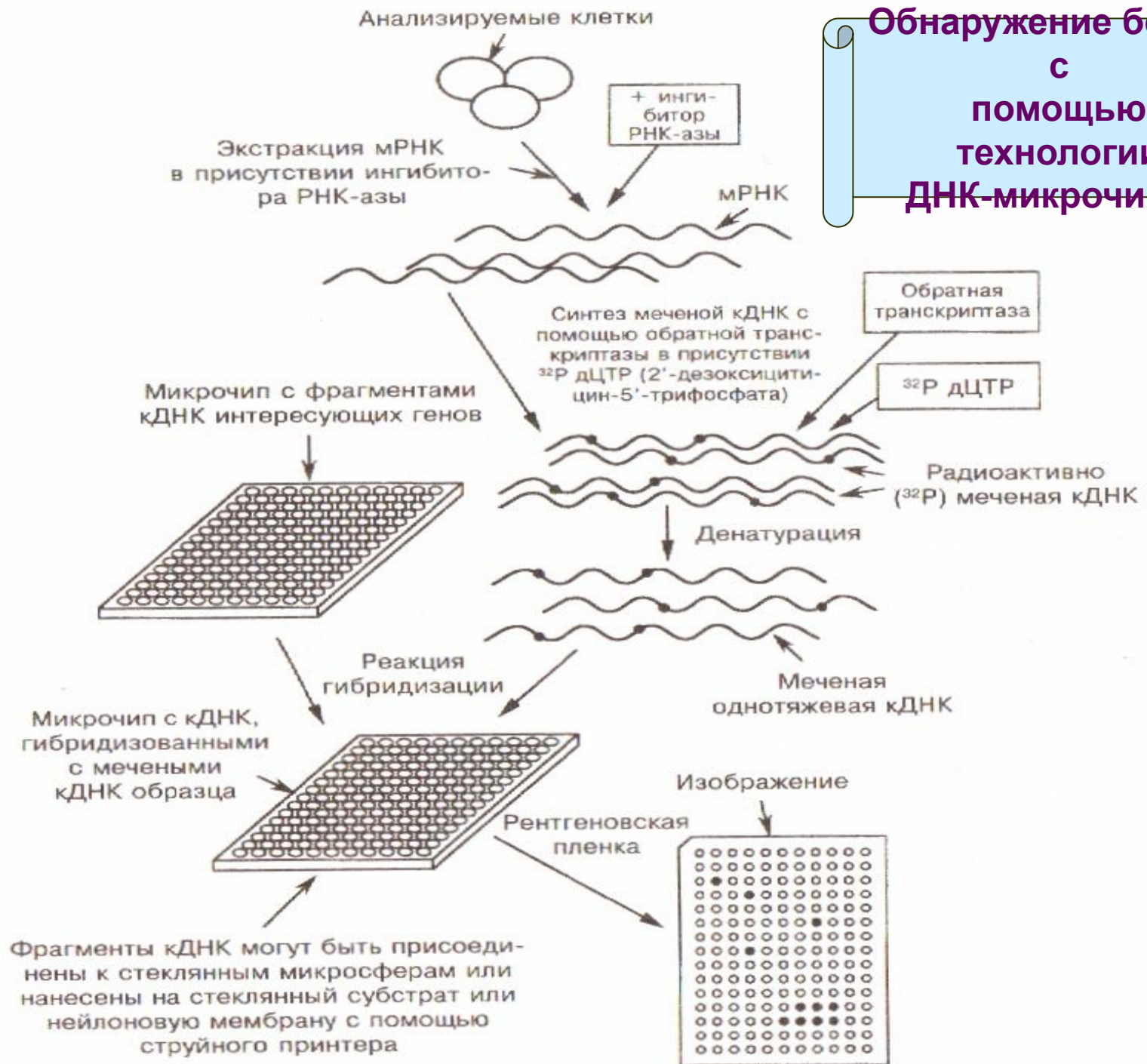
Технология ДНК-микрочипов



- Выявляются различия в населённости мРНК, определяемых как кДНК (комплементарная ДНК).
- Чипы с кДНК на стеклянных или нейлоновых субстратах изготавливаются с помощью высокоскоростных роботов или струйных принтеров.
- Каждое пятно содержит иммобилизованные зонды – фрагменты кДНК различной длины, комплементарные кДНК-мишеням.
- Радиоактивно меченные кДНК-мишени синтезируются с помощью обратной транскриптазы на основе мРНК из анализируемых клеток.
- Однонитевые кДНК-мишени гибридизируются с комплементарными кДНК на матрице, не связавшиеся вымываются буфером.
- Анализ радиоактивных пятен на фотоплёнке демонстрирует наличие мРНК в анализируемых клетках, что свидетельствует об экспрессии соответствующего белка.



Обнаружение белков с помощью технологии ДНК-микрочипов





Протеомика: высокопроизводительный функциональный анализ белков

Методы обнаружения белков:

▣ белковые микрочипы;

Область применения:

- ✓ протеомный анализ белок-белковых и белок-лигандных взаимодействий;
- ✓ открытие новых мишеней биологически активных соединений для разработки новых лекарств.

▣ генетические гибридные системы;

Область применения:

- ✓ протеомный анализ белок-белковых и белок-лигандных взаимодействий.

▣ технология «лаборатория на чипе» - «lab-on-a-chip»

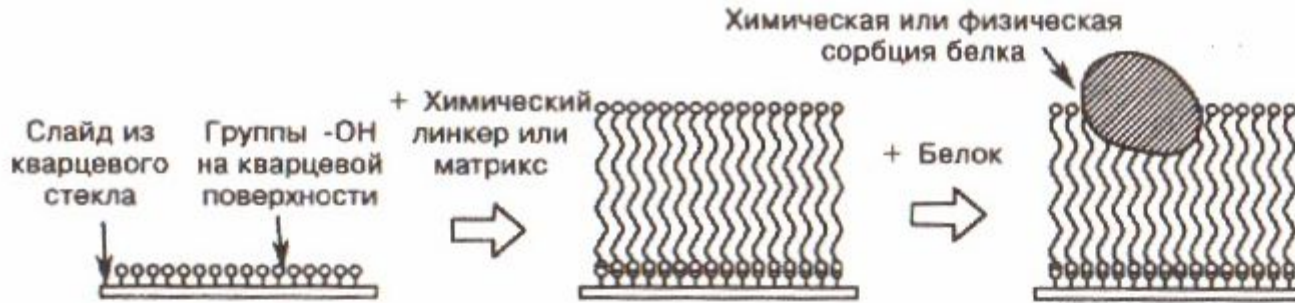
Область применения:

- ✓ обработка данных белковых и ДНК-микрочипов.



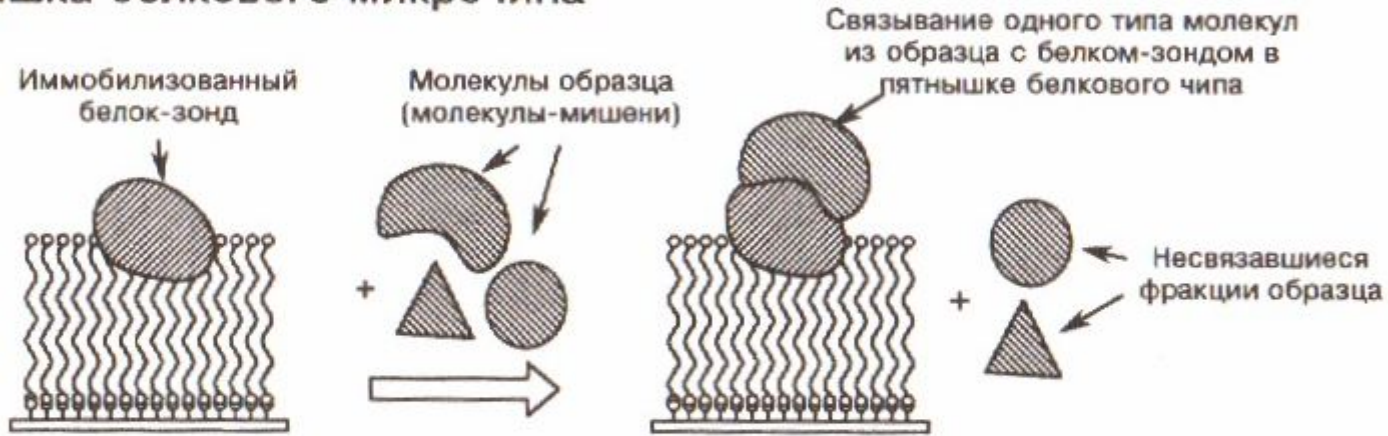
Технология белковых микрочипов

- Для сохранения структурной целостности белок иммобилизован на матриксе или слое химических линкеров, обеспечивающих нативно-подобное окружение для внедрения в них белковых молекул.
- Молекулы анализируемого белка (молекулы-мишени) взаимодействуют с молекулой-зондом в пятнышке чипа. Несвязавшиеся белки вымываются
- Молекулы образца метятся радиоактивно или люминесцентно, что позволяет регистрировать связывание целевого белка с молекулой-зондом.

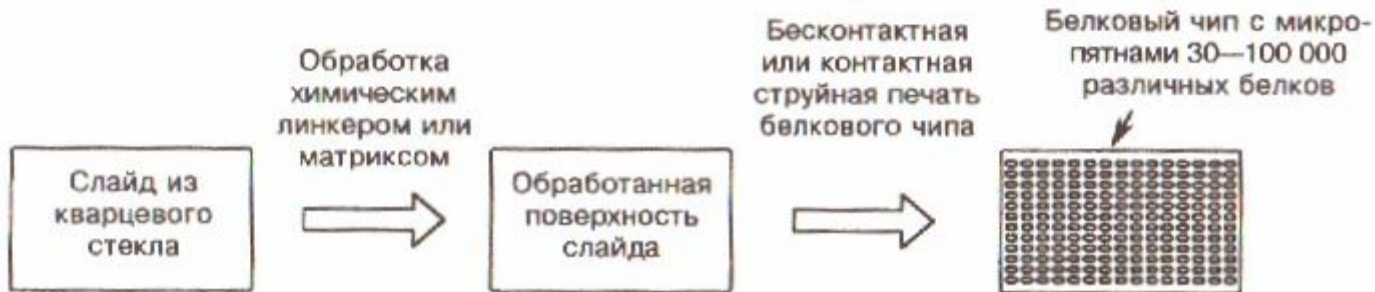


Создание белкового микрочипа

Приготовление одиночного пятнышка белкового микрочипа



Измерение белок-белкового взаимодействия



Создание белкового микрочипа



Химическая протеомика

Заключается в том, чтобы для тысяч идентифицированных или предсказанных генных продуктов установить их молекулярные или клеточные функции.

Пример химической протеомики

- Использована библиотека 6144 генетически сконструированных штаммов дрожжей. Каждый штамм экспрессирует уникальную дрожжевую открытую рамку считывания (ОРС) в виде слияния GST-ОРС (глутатион-S-трансфераза).
- Штаммы объединены в пулы по 96 в каждом, в пулах определяют активность фермента. Из пулов с активной GST изолируют индивидуальные штаммы, в которых за активность отвечают GST-ОРС.
- Это позволило открыть несколько неизвестных ранее генных продуктов.

Тесты итогового уровня знаний

Вариант I

1. Какие из указанных утверждений являются правильными:
 - А) патологический процесс является основой любой болезни;
 - Б) один и тот же патологический процесс может быть вызван различными факторами;
 - В) понятия патологический процесс и болезнь тождественны;
 - Г) один и тот же патологический процесс может быть компонентом различных болезней?

Вариант II

1. Что является причиной болезни:
 - А) взаимодействие этиологического фактора и организма при наличии достаточных условий;
 - Б) фактор, вслед за действием которого последовала болезнь;
 - В) фактор, влияющий на тяжесть и длительность болезни;
 - Г) фактор, без воздействия которого данная болезнь не может возникнуть;
 - Д) фактор, без воздействия которого данная болезнь не может возникнуть?

Тесты итогового уровня знаний

Вариант I

2. К типовым патологическим процессам относятся:

- А) воспаление;
- Б) ожог;
- В) лихорадка;
- Г) голодание;
- Д) гипоксия;
- Е) уремия?

Вариант II

2. Специфические черты болезни зависят от:

- А) причины болезни;
- Б) условий, способствующих развитию болезни;
- В) реактивности организма?

Тесты итогового уровня знаний

Вариант I

3. К срочным механизмам выздоровления относятся:
- А) включение защитных рефлексов (рвота, кашель);
 - Б) увеличение числа эритроцитов;
 - В) переключение системы терморегуляции;
 - Г) нейтрализация ядов путём их окисления;
 - Д) компенсаторная гипертрофия органа;
 - Е) реакция, направленная на поддержание АД?

Вариант II

3. К относительно устойчивым механизмам выздоровления относятся:
- А) включение защитных рефлексов (рвота, кашель);
 - Б) увеличение числа эритроцитов;
 - В) переключение системы терморегуляции;
 - Г) нейтрализация ядов путём их окисления;
 - Д) компенсаторная гипертрофия органа;
 - Е) реакция, направленная на поддержание АД?

Тесты итогового уровня знаний

Вариант I

4. К устойчивым механизмам выздоровления относятся:
- А) увеличение числа эритроцитов;
 - Б) компенсаторная гипертрофия органа;
 - В) нейтрализация ядов белками крови;
 - Г) репаративная регенерация;
 - Д) развитие иммунитета?

Вариант II

4. К срочным механизмам выздоровления относятся:
- А) включение защитных рефлексов (рвота, кашель);
 - Б) увеличение числа эритроцитов;
 - В) переключение системы терморегуляции;
 - Г) нейтрализация ядов путём их окисления;
 - Д) компенсаторная гипертрофия органа;
 - Е) реакция, направленная на поддержание АД?

Тесты итогового уровня знаний

Вариант I

5. Основное звено патогенеза заболевания – это:
- А) первичное повреждение организма;
 - Б) повреждение, влекущее возникновение порочных кругов;
 - В) повреждение, обуславливающее большинство проявлений заболевания;
 - Г) причины и условия возникновения заболевания;
 - Д) повреждения, являющиеся необратимыми?

Вариант II

5. Этиология изучает:
- А) общие закономерности развития болезни;
 - Б) общие вопросы нозологии;
 - В) стадии и исходы болезни;
 - Г) условия и причины болезни;
 - Д) звенья патогенеза и порочные круги?

Тесты итогового уровня знаний

Вариант I

- 6. Ремиссия – это:**
- А) ухудшение состояния больного после временного улучшения состояния;**
 - Б) осложнение заболевания;**
 - В) переход заболевания в хроническую форму;**
 - Г) временное улучшение состояния больного;**
 - Д) обострение заболевания?**

Вариант II

- 6. Первичное звено патогенеза заболевания:**
- А) условия действия повреждающего фактора на организм;**
 - Б) первоначальное повреждение, влекущее к дальнейшим патологическим изменениям в организме;**
 - В) звено патогенеза, с которого начинается порочный круг;**
 - Г) первичная стадия терминальных состояний;**
 - Д) первичная реакция организма на повреждение?**

Тесты итогового уровня знаний

Вариант I

7. **Этиология изучает:**
- А) общие закономерности развития болезни;**
 - Б) общие вопросы нозологии;**
 - В) стадии и исходы болезни;**
 - Г) условия и причины болезни;**
 - Д) звенья патогенеза и порочные круги?**

Вариант II

7. **Какие из указанных утверждений являются правильными:**
- А) патологический процесс является основой любой болезни;**
 - Б) один и тот же патологический процесс может быть вызван различными факторами;**
 - В) понятия патологический процесс и болезнь тождественны;**
 - Г) один и тот же патологический процесс может быть компонентом различных болезней?**

Тесты итогового уровня знаний

Вариант I

8. Порочный круг в патогенезе заболевания означает:
- А) истощение компенсаторных механизмов, влекущее к ухудшению состояния;
 - Б) возникновение любой патологической реакции;
 - В) постепенная смена стадий болезни;
 - Г) усугубление какого-либо звена патогенеза в результате возникающих реакций организма;
 - Д) последовательность терминальных состояний?

Вариант II

8. Ремиссия – это:
- А) ухудшение состояния больного после временного улучшения состояния;
 - Б) осложнение заболевания;
 - В) переход заболевания в хроническую форму;
 - Г) временное улучшение состояния больного;
 - Д) обострение заболевания

Тесты итогового уровня знаний

Вариант I

9. Рецидив заболевания – это:
- А) ухудшение состояния больного после временного улучшения состояния;
 - Б) осложнение заболевания;
 - В) переход заболевания в хроническую форму;
 - Г) временное улучшение состояния больного;
 - Д) обострение заболевания?

Вариант II

9. Порочный круг в патогенезе заболевания означает:
- А) истощение компенсаторных механизмов, влекущее к ухудшению состояния;
 - Б) возникновение любой патологической реакции;
 - В) постепенная смена стадий болезни;
 - Г) усугубление какого-либо звена патогенеза в результате возникающих реакций организма;
 - Д) последовательность терминальных состояний?

Тесты итогового уровня знаний

Вариант I

10. Специфические черты болезни зависят от:

- А) причины болезни;
- Б) условий, способствующих развитию болезни;
- В) реактивности организма?

Вариант II

10. К типовым патологическим процессам относятся:

- А) воспаление;
- Б) ожог;
- В) лихорадка;
- Г) голодание;
- Д) гипоксия;
- Е) уремия?

Правильные ответы

Вариант I

1. а, б, г
2. а, в, г, д
3. а, е
4. б, г, д
5. в
6. г
7. г
8. г
9. д
10. а

Вариант II

1. а, г, д
2. а
3. б, в, г
4. а, е
5. г
6. б
7. а, б, г
8. г
9. г
10. а, в, г, д