БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИНФОРМАТИКИ И РАДИОЭЛЕКТРОНИКИ

Кафедра ЭТТ

РЕФЕРАТ

На тему:

**«Патобиохимические основы оценки воспалительных реакций в организме человека»**

МИНСК, 2008

**Воспаление –** сложный патологический процесс, с помощью которого организм реагирует на причину, выведшую его из состояния динамического равновесия и целью которого является восстановление исходного состояния.

Причиной воспаления могут стать самые различные факторы, с которыми организм в ходе жизни встречается, взаимодействуя с окружающей средой.

Их отдельные формы, способные к более или менее характерному повреждению определенных типов клеток или субклеточных структур, обуславливают наступление первой фазы воспаления.

От вида и интенсивности действия этих факторов зависит, будет ли клетка только повреждена или это повреждение закончится гибелью клетки. В классической патологии эта фаза называется стадией альтерации. Следующие фазы воспаления имеют сложное течение, так как в ходе их организм должен как можно более целенаправленно реагировать на повреждающие агенты.

**Первым шагом** является увеличение объема пораженной ткани благодаря выходу в нее плазмы крови, что приводит к уменьшению концентрации вредного агента (или его продуктов) и, следовательно, к первичному снижению его вредного действия.

После указанного первого шага следуют и **другие,** направленные на активную ликвидацию вредного фактора.

На этом этапе включаются специализированные виды клеток, которые активно (на основе хемотаксиса) проникают в поврежденную ткань. По времени механизм их действия заключается в том, что вначале устраняется причина повреждения, а затем поврежденные и погибшие клетки самого организма.

Субстраты для метаболизма этих клеток, а также и для ряда других процессов (инактивация высвобождающихся гидролаз, образование преград для дальнейшего распространения вредного фактора, например, с помощью образования фибрина и т. д.) приносятся с кровью, которая поступает в данный участок в повышенном количестве.

Эта фаза в патологии называется **стадией экссудации и инфильтрации.** Выход воды, ионов и макромолекулярных соединений из плазмы крови в интерстиций обусловлен действием ряда соединений, называемых химическими медиаторами воспаления.

Это низкомолекулярные вещества, возникающие в определенных типах клеток из которых они в ходе воспалительного процесса постепенно выходят в среду.

**Клетки воспалительного инфильтрата**:

**Нейтрофильные лейкоциты** (нейтрофилы). Эти клетки чаще всего встречаются в воспалительном экссудате.

Функции нейтрофилов обеспечиваются рядом процессов:

* наличием собственного движения,
* накоплением на поверхности эндотелия в зоне воспаления,
* активным движением по направлению к микробам (хемотаксис),
* фагоцитозу,
* дегрануляции,
* бактерицидном действии,
* растворении погибших микробов.

**Моноциты,** клетки крови, образующиеся в костном мозге накапливаются в ходе воспаления, их называют макрофаги. В воспалительном процессе принимают участие лимфоциты, тромбоциты. Большое значение, особенно в начальной стадии воспалительного процесса играют химические медиаторы воспаления: гепарин, гистамин, ряд кининов и простогландины.

**Кинины**, вещества полипептидной природы, обладающие высокой биологической активностью. Они вырабатываются не в специфических железах внутренней секреции, а возникают из неактивных предшественников, находящихся в плазме крови или в межтканевой жидкости ряда тканей. Кинины характеризуются широким спектром биологического действия.

Важнейшими кининами плазмы крови являются брадикинин, каллидин и метионил-лизил-брадикинин. Фактически они образуют кининовую систему, обеспечивающую регуляцию местного и общего кровотока и проницаемость сосудистой стенки. Субстрат из которого освобождаются кинины, получил название кининогена. Брадикинин – полипептид из 9 АК. Каллидин – из 10 аминокислот.

**Кининогены** – это белки, связанные в плазме крови с гамма-глобулиновой фракцией. Местом синтеза кининогенов является печень. Образование кининов из кининогенов происходит при участии специфических ферментов – кининогеназ – калликреинов.

Установлена тесная связь кининовой системы с патогенезом воспаления. Возможно, что кининовая система играет важную роль в патогенезе ревматизма, а лечебный эффект салицилатов объясняется торможением образования брадикинина. Сосудистые нарушения, характерные для шока, также, вероятно, связаны со сдвигами в кининовой системе. Известно участие кининов и в патогенезе острого панкреатита.

Установлено, что брадикинин появляется в крови в течение нескольких секунд после повреждения капилляров, под его влиянием увеличивается проницаемость капилляров, что приводит к отеку и появлению боли.

Простогландины – тканевые гормоны, циклические жирные кислоты.

Простогландины представляют особый интерес в связи с проблемами воспаления и аллергии. Например, воспалительное заболевание – ревматоидный артрит. Наше самое распространенное лекарство – аспирин, ацетилсалициловая кислота – это противовоспалительное средство.

Как воспалительная, так и иммунологическая реакции представляют собой нормальные составляющие защитных механизмов организма, но их регуляция нарушена. Простогландины участвуют как в индукции воспалительного процесса, так и в его стихании.

При воспалении происходит расширение мелких кровеносных сосудов и выход жидкости и белков в интерстициальное пространство, что приводит к характерному для воспаления отеку. В участок воспаления мигрируют полиморфноядерные лейкоциты, которые фагоцитируют погибшую ткань и бактерии.

В ходе этого процесса из лизосом лейкоцитов освобождается фосфолипаза А, которая гидролизует фосфолипиды и высвобождает полиненасыщенные жирные кислоты – предшественники простогландинов. Остается неизвестным, относятся ли простогландины к категории веществ, инициирующих воспаление.

Но если и относятся, то их эффект может быть усилен высвобождением полиненасыщенных жирных кислот. Установлено также, что ц-АМФ угнетает процесс воспаления.

Аспирин тормозит синтез простогландинов, во-видимому путем ацетилирования циклооксигеназы, и в этом, очевидно, заключается основной механизм его действия. Дальнейшие исследования простогландинов позволят найти средства регуляции воспалительных реакций.

Широко известно антивоспалительное действие кортизона. В основе эффекта лежит способность указанных гормонов стабилизировать мембраны лизосом и усиливать распад лимфоцитов.

Вне зависимости от причин, приведших к развитию воспаления (травма, химические или физические воздействия, инфекции, иммунные процессы) и без специального разделения или локализации его в отдельных тканях речь идет о последствиях повреждения клеток.

Эти последствия заключаются в высвобождении соединений, ранее находившихся в клетках, в основное вещество соединительной ткани.

Гистамин обладает широким спектром биологического действия. По сосудорасширяющему эффекту на кровеносные сосуды он резко отличается от других биогенных аминов, оказывающих сосудосуживающее действие. Много гистамина образуется в области воспаления, что имеет определенный биологический смысл. Вызывая расширение сосудов в очаге воспаления, гистамин тем самым ускоряет приток лейкоцитов, способствуя болрьбе защитных сил с инфекцией. Гистамин приводит к вазодилатации и к повышению проницаемости сосудистой стенки. Гепарин известен прежде всего как антикаогулянт.

Действие гепарина в деталях неизвестно, но, вероятнее всего, он связывает основные белки, вышедшие в промежуточное вещество из разрушенных клеток, которые оказывают неблагоприятное влияние на структуру клеточных мембран.

Протеиназы – накоплено много данных о биологической роли протеолитических ферментов тканей в регуляции ряда внеклеточных и внутриклеточных процессов. Некоторые из них выполняют защитную функцию (свертывание крови, система комплемента или лизис клеток), другие генерируют гормоны, токсины, вазоактивные агенты (ангиотензин, кинины). Регуляция включает в большинстве случаев превращение неактивного предшественника в активный белок, что в свою очередь связано с разрывом ограниченного числа пептидных связей в молекуле белка.

Кроме ингибиторов протеиназ, из плазмы крови в очаг воспаления выходят и молекулы иммуноглобулинов, которые обеспечивают прохождение в нем иммунных реакций.

Воспалительная пролиферация является общим проявление репарации. В ней принимают участие клетки эндотелия, эпителия и фибробласты, а также продукты их метаболизма.

Известно 5 классов иммуноглобулинов. Они имеют практически единый план строения.: состоят из 2 тяжелых полипептидных цепей (м.в.=50000-70000) и 2 легких цепей (м.в.=23000), соединенных тремя дисульфидными мостиками. Каждый тип иммуноглобулинов может специфически взаимодействовать с определенным антигеном. При многих патологических процессах содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови существенно изменяется. Можно предположить, что это является следствием недостаточности синтеза определенной части антител.

Изменения метаболизма в ходе воспаления не ограничиваются только зоной повреждения тканей и репарации. На течение воспалительных реакций оказывают влияние и отдельные органы, главным образом с помощью продуктов своей жизнедеятельности. Речь идет о белках, синтезируемых в печени и выводимых в кровоток, которые в совокупности называются “реактантами острой фазы воспаления”.

Последней фазой воспалительного процесса является репарация образовавшихся дефектов, которая в патологии называется стадией пролиферации. Его ход зависит от судьбы фибринового экссудата.

Если фибринолиз проходит уже во второй стадии воспаления, то восстановление поврежденных и погибших клеток возможно путем регенерации, т.е. замещения их клетками такого же вида и той же функции. В противном случае поврежденная или погибшая ткань замещается функционально менее ценной тканью – рубцом. Этот процесс называется репарацией.

Воспалительный процесс – совокупность реакций, в которые вступают вредный фактор и организм. Этот процесс может быть короткий (острое воспаление – до 14 суток) или длительный (хроническое воспаление). Поэтому от природы этого фактора и от особенностей организма зависит, будет ли этот процесс протекать быстро или медленно и какая фаза этого процесса будет преобладать.

Все больше накапливается сведений о молекулярной основе описанных явлений, хотя сформулировать общий молекулярный взгляд на возникновение и течение воспалительного процесса пока нельзя.

Молекулярная основа индивидуального процесса объясняется причиной первичного поражения клеток, которую обычно тяжело установить. Это осложняется и тем, что каждая клетка, находясь в составе ткани, когда она функционально зависит от других клеток, в момент нанесения повреждения должна сама беспокоиться о сохранении собственного существования и поддерживать его за счет собственных ресурсов.

Некоторые из клеток могут остаться в фазе необратимых изменений, а другие проходят через эту фазу и погибают. Химические изменения, выявленные с помощью клинико-биохимических исследований, устанавливаются с опозданием (только после того, как продукты обмена, образованные в результате поражения клеток, выходят в интерстиций, а оттуда в кровь.)

В реальных условиях каждый болезненный процесс имеет свою причину. Факт установления причины еще не приближает к выявлению способов, с помощью которых она вступает во взаимодействие с живым организмом, вызывая возникновение болезненного процесса.

Эта причина не действует на организм изолированно, она проявляется в комбинации с другими факторами, а различные организмы отличаются по своим генетическим и анамнестическим особенностям.

Изменения метаболизма в ходе воспаления не ограничиваются зоной повреждения ткани. На течение воспалительной реакции оказывают влияние и отдаленные органы, с помощью продуктов своей жизнедеятельности. Главным из таких органов является печень.

Здесь изменяется скорость синтезов, а следовательно состав, количество определенных видов белков крови – “реактантах острой фазы воспаления”. Современная противовоспалительная терапия основывается на активации положительных моментов в течение воспаления и на ингибировании его негативных сторон.

Рассмотрим более подробно процесс повреждения клетки и ее гибель.

Время существования клетки ограничено достаточно узкими рамками: митоз – дифференцировка- митоз или отторжение. У делящихся клеток весь этот цикл занимает обычно несколько дней.

Продолжительность клеточного цикла для каждого типа клеток известна, но мы практически ничего не знаем о способах ее регулирования. Очевидно эта информация записана в ДНК.

Таким образом, сохранение существования клетки подразумевает сохранение схемы их структурной упорядоченности. Это является проявлением генетической информации содержащейся в ДНК.

Далее, предполагается получение достаточного количества свободной энергии (АТФ) с помощью которой указанную структуру можно поддерживать в функциональном состоянии в течение предопределенного времени.

Оба эти фактора в своих взаимоотношениях необходимы для поддержания существования клетки. Нарушение приводит к функциональным расстройствам, а в тяжелых случаях к прекращению существования клетки.

В классической патологии различают клетки здоровые (нормальные) и клетки с нарушенными функциями, а также мертвые клетки, которые проявляются в виде некроза ткани, имеющие самые различные формы.

С функциональной (биохимической) точки зрения у клеток чаще всего исследует:

- фазу начальных изменений

- фазу обратимых изменений

- фазу необратимых изменений

- фазу посмертных изменений

Фаза начальных изменений не сопровождается структурными изменениями, а проявляется в виде нарушений обмена энергии, что и является основным типом функциональных нарушений клетки. Свободная энергия (АТФ) в этой ситуации используется в большей мере для обеспечения транспортных процессов.

Фаза обратимых изменений – чаще всего изменения субклеточных структур – митохондрий. Усиливается проницаемость внутренней митохондриальной мембраны. Изменения затрагивают ядро, ретикулум. Но все эти изменения обратимы.

Фаза необратимых изменений. Она характеризуется углублением метаболических и структурных изменений. Клетка (погибшая, мертвая) не вырабатывает свободной энергии и поэтому теряет способность поддерживать механизмы гомеостаза. В результате этого прогрессивно интенсифицируются процессы катаболизма.

Фаза появления некроза. Она выходит из предыдущей и характеризуется прогрессирующей дезинтеграцией клеточных структур и появлением новых морфологических образований. Отмечается расщепление молекул ДНК, РНК и белков. Разрушается ядро.

Молекулярная основа каждого индивидуального процесса в действительности объясняется причиной первичного поражения клеток, которую тяжело установить. Если повреждения произошли на молекулярном уровне, то их можно определить химическими методами.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Мецлер Д. Биохимия. Т. 1, 2, 3. “Мир” 2000
2. Ленинджер Д. Основы биохимии. Т.1, 2, 3. “Мир” 2002
3. Фримель Г. Иммунологические методы. М. “Медицина” 2007
4. Медицинская электронная аппаратура для здравоохранения. М. 2001
5. Резников А.Г. Методы определения гормонов. Киев “Наукова думка” 2000
6. Бредикис Ю.Ю. Очерки клинической электроники. М. “Медицина” 1999