**Реферат на тему:**

**ПОВРЕЖДЕНИЕ КЛЕТКИ**

**ПОВРЕЖДЕНИЕ КЛЕТКИ**

**Причины повреждения клетки: экзо- и эндогенные; физические, биологические, химические.**

**Повреждение клетки** это изменение функционирования клетки, которое сохраняется после удаления повреждающего агента.

Повреждение клетки может быть частичным или полным, обратимым или необратимым. Необратимое повреждение может привести к деструкции и гибели клетки.

Повреждение клетки может быть первичным и вторичным.

**Первичное повреждение клетки** — это результат непосредственного действия повреждающего фактора.

Различают первичные повреждения:

а) механические,

б) термические,

в) химические,

г) радиационные.

**Вторичные повреждения клетки** — это такие, когда результат первичного воздействия сам становится повреждающим фактором и вторично повреждает здоровые до этого момента структуры.

**Первичные повреждающие клетку факторы** вызывают специфические, присущие только им эффекты. Эти эффекты связаны с характером первичного повреждающего фактора:

а) механические — вызывают нарушение целостности структуры ткани, клеток, межклеточных и субклеточных структур.

Ь) термические — связаны с денатурацией белков. белково-липидных комплексов и изменением вторичной структуры нуклеиновых кислот

с) химические - угнетают активность ферментов, блокируют клеточные рецепторы, вызывают перестройку молекул за счет гидролиза, переаминирования и т.п.

с) радиационные — приводят к разрушению молекул с образованием свободных радикалов.

Независимо от природы первичного повреждающего фактора, ответная реакция поврежденной клетки стандартна и называется неспецифической реакцией клетки на повреждение.

Причина такого стандартного ответа заключается в том, что при любом повреждении обязательно:

1) нарушаются барьерные функции мембран клеточной и внутриклеточной;

2) выключаются ионные насосы.

Реакция клеток на повреждение проявляется в структурных и функциональных изменениях клетки.

Основные структурные изменения следующие:

а) повышение проницаемости мембраны пострадавшей клетки;

Ь) уменьшение дисперсности коллоидов цитоплазмы и ядра

с) увеличение вязкости цитоплазмы, которому иногда предшествует уменьшение вязкости

1) увеличение сродства цитоплазмы и ядра к ряду красителей.

Степень выраженности зависит от силы и продолжительности повреждающего агента.

По степени выраженности различают:

а) паранекроз — обратимые нарушения структуры и функции клетки

Ь) некробиоз — необратимые повреждения (гибель) части клеток в ткани.

с) некроз — массовая гибель клеток с активацией лизосомальных ферментов и разрушением других клеточных структур. Этот процесс называется аутолизом. Значение аутолиза — удаление мертвых клеток и замена их новыми клетками или элементами соединительной ткани.

**ПРОЯВЛЕНИЯ ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТОК**

**1. Увеличение проницаемости цитоплазматической мембраны:**

1) белкам и коллоидным краскам (макромолекулы);

2) к аминокислотам и глюкозе (вещества с низкой молекулярной массой);

3) к ионам.

**2. Уменьшение электрического сопротивления ткани.**

Электрическое сопротивление ткани называется **импеданс**. Он состоит из омической и емкостной составляющей. Емкостная составляющая обусловлена тем, что клеточные мембраны, по сути, представляют собой конденсаторы. Омическая составляющая зависит от омического сопротивления цитоплазмы и мембран.

**3. Увеличение сродства к красителям цитоплазмы и ядра клетки.**

Это явление связано с тем, на фоне повышенной проницаемости мембраны при окраске клетки красителя в нее поступает значительно больше.

**4. Изменение мембранного потенциала.**

Это явление чрезвычайно характерно для неспецифического ответа клетки на повреждение. Причины:

1) прямое повреждение мембраны;

2) нарушение работы мембранных ионных насосов за счет снижения содержания в клетке АТФ. Снижение мембранного потенциала наблюдается при холодовом, радиационном, аллергическом повреждениях клеток и их органелл.

**5. Выход ионов К+ из клеток.**

В норме внутри клетки содержится больше ионов К+, чем вне ее. Такое соотношение обеспечивается:

1) работой Nа+ -К+ -АТФ-азы, которая постоянно накачивает К+ внутрь клетки;

2) спонтанным выходом К+ из клетки за счет диффузии в область с более низкой концентрацией. Причина потери ионов К+ - нарушение работы Nа+ -К+ -АТФ-азы в результате угнетения окислительного фосфорилирования в митохондриях.

**6. Накопление ионов Са2+ в гиалоплазме.** В норме поступающий в клетку Са2+ аккумулируется в митохондриях, поэтому в гиалоплазме концентрация ионов Са2+ примерно в 10 000 раз ниже, чем вне клетки. При повреждении накопление в митохондриях угнетается и содержание ионов Са2+ в гиалоплазме нарастает. Причина: нарушение окислительного фосфорилирования в митохондриях и уменьшение мембранного потенциала митохондрий.

**7. Набухание клеток.**

Форма и объем клеток зависят от:

1) состояния цитоскелета клетки;

2) разницы между онкотическим и осмотическим давлением внутри и вне клетки (онкотическое п осмотическое давление определяется количеством белков и ионов в единице объема. Другое название этой величины «коллоидно-осмотическое давление».

Увеличение объема клеток происходит при

1) накоплении белков и ионов внутри клетки;

2) снижении их концентрации вне клетки. В результате коллоидно-осмотическое давление в клетке становится больше, чем вне ее и молекулы воды переходят в клетку с целью выравнивания концентраций.

Последствия: сдавление микрососудов и нарушение микроциркуляции.

**8. Нарушение структуры и функции митохондрий.**

Всего 4 нарушения:

1) снижение потребления кислорода — связано с уменьшением скорости переноса электронов по дыхательной цепи.

2) увеличение проницаемости внутренней митохондриальной мембраны может привести к разобщению окислительного фосфорилирования в митохондриях и изменению показателей работы митохондрий. Существует 2 (два) показателя работы митохондрий: коэффициент Р/О и коэффициент дыхательного контроля ДК. Коэффициент Р/О - это отношение количества синтезированной АТФ к количеству поглощенного кислорода. Коэффициент дыхательного контроля — это отношение скорости дыхания митохондрий в присутствии субстратов окисления, АДФ и ортофосфата к скорости дыхания митохондрий в отсутствии АДФ. Снижение ДК до единицы и Р/О до 0 говорит о разобщении окислительного фосфорилирования в митохондриях.;

3) снижение способности накапливать кальций — приводит к увеличению его концентрации в гиалоплазме. Развивается в результате снижения мембранного потенциала и разобщения окислительного фосфорилирования в митохондриях;

4) набухание митохондрий — связано с поступление воды внутрь митохондрий и приводит к их разрыву. Различают активное и пассивное набухание митохондрий. Пассивное набухание митохондрий - происходит за счет движения молекул воды в митохондрию при увеличении коллоидно осмотического давления внутри нее и не требует затрат энергии. Активное набухание митохондрий — это движение молекул воды в митохондрию исключительно вслед за фосфатом К+. Фосфат К+ поступает в митохондрии при уменьшении мембранного потенциала ниже 170-180 мВ со знаком «минус».

**9. Активация лизосомальных ферментов и ацидоз.** Увеличение проницаемости клеточных и внутриклеточных мембран касается и мембран лизосом. Из них выбрасываются активные липазы, протеазы, нуклеазы и другие ферменты. Немедленно начинается распад белков, жиров, пуриновых и пиримидиновых оснований. Образуются кислоты: амино-, жирные и нуклеиновые. Они диссоциируют на водород и кислотный остаток и среда закисляется. РН падает до 6,0 и ниже.

**10. Апоптоз** — это запрограммированная гибель клетки, которая необходима для удаления старых клеток или замены одних клеток другими. Стадии апоптоза:

1) поступление сигнала на поверхность клетки. Сигнал — поступление или непоступление определенных веществ;

2) связывание сигнальной молекулы с рецептором на поверхности клетки;

3) запуск каскада реакций внутриклеточной сигнализации;

4) активация синтеза деструктивных ферментов, в частности эндонуклеаз;

5) аутолиз.

**11. Повреждение генетического аппарата клетки** — это разрушение нуклеиновых кислот ядра и рибосом.

**12. Последовательность нарушений в клетке при гипоксии** —

Общий вывод:

1) необратимые повреждения наступают только через 1-1,5 часа после прекращения поступления кислорода. В более ранние сроки возможно восстановление функций клетки;

2) при проведении лечебных мероприятий врач должен ориентироваться на указанные сроки.

**13. Порочный круг клеточной патологии.** Неспецифическая реакция клеток на повреждение — это типовой патологический процесс. Его основными звеньями являются:

1) повреждение клеточной и внутриклеточных мембран;

2) снижение уровня АТФ;

3) увеличение содержания Са2+ в цитоплазме;

4) активация деструктивных ферментов - мембранных фосфолипаз, эндонуклеаз;

5) разрушение фосфолипидов мембраны и усугубление ее повреждения. На 4-м и 5-м этапах наблюдаем смену причинно-следственных отношений, когда следствие (активация деструктивных ферментов) становится источником новых повреждений мембраны.

**МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЯ БАРЬЕРНОЙ ФУНКЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕМБРАН**

Нарушение целостности липидного слоя приводит к нарушению барьерной функции мембран. В основе лежит явление **электрического пробоя мембран**.

К электрическому пробою мембран приводят всего 4 (четыре) основных механизма:

1) перекисное окисление липидов;

2) действие мембранных фосфолипаз;

3) механическое (осмотическое) растяжение мембран;

4) адсорбция на бислое полиэлектролитов, включая некоторые белки и пептиды.

**ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ**

Реакции ПОЛ инициируются так называемыми «свободными радикалами». Свободные радикалы — это атомарные группы, которые имеют на внешней орбите неспаренный электрон. Такие атомарные группы очень реактогенны, т.к. стремятся восстановить свое электрическое равновесие. Стремясь к электронейтральности, свободные радикалы активно захватывают электроны у соседних молекул. При этом пострадавшие молекулы сами лишаются электрической стабильности и меняют свои свойства.

К свободным радикалам относятся:

1) супероксидный анион-радикал О2;

2) гидроксильный радикал ОН-;

З) перекись водорода. Общее название всех перечисленных соединений — **активные формы кислорода.** Они образуются в фагоцитах, к которым относятся тканевые макрофаги, моноциты, гранулоциты.

Активные формы кислорода повреждают здоровые клетки. В организме существуют **системы защиты:**

**1) ферменты супероксиддисмутаза (СОД) и каталаза** — обезвреживает супероксидный анион-радикал. На первом этапе под влиянием **СОД** супероксидный анион-радикал присоединяют молекулу кислорода и два атома водорода. Образуется перекись водорода и молекулярный кислород. На втором этапе перекись водорода под влиянием **каталазы** переводится в воду и молекулярный кислород;

**2) фермент миелопероксидаза (МП)** — катализирует обезвреживание перекиси водорода. Для этого переводит перекись водорода в гипохлорит с образованием воды.

В условиях патологии система защиты может быть повреждена. Тогда супероксидный анион-радикал и перекись водорода вступает в альтернативные реакции:

1) сначала супероксидный анион радикал реагирует с трехвалентным железом и образуется двухвалентное железо и молекулярный кислород:

2) затем двухвалентное железо реагирует с перекисью водорода и образуется железо трехвалентное и гидрооксильный радикал.

**Именно образование гидрооксильного радикала в случае несрабатывания системы защиты приводит к запуску перекисного окисления липидов и повреждению липидного слоя мембран.**

**Схема реакции перекисного окисления липидов**

1) Гидрооксильный радикал проникает в толщу липидного слоя и вступает в реакцию с молекулой жирной кислоты. Он отнимает у нее атом водорода и восстанавливает свою электронейтральность, образуя воду. У молекулы жирной кислоты на внешней орбите остается неспаренный электрон, т.е. образуется липидный радикал: НО**-** + LН→Н2О + L**-**

2) Липидный радикал вступает в реакцию с растворенным кислородом.

Образуется новый свободный радикал – радикал липоперекиси:

L**-** + О2 → LОО**-**

3) Радикал липоперекиси реагирует с соседней молекулой жирной

кислоты. Образуется новый липидный радикал:

LОО**-** + LН → LООН + L**-**

4) Липидный радикал вновь реагирует с растворенным О2 и с

неповрежденной молекулой жирной кислоты и образуется новый радикал липоперекиси и новый липидный радикал.

Таким образом, в реакции перекисного окисления липидов постоянно, чередуя друг друга, образуются липидный радикал и радикал липоперекиси. Процесс захватывает все новые и новые молекулы жирных кислот и повреждает липидный слой

**Последствия перекисного окисления липидов** заключаются в нарушении свойств и функций клеточных и внутриклеточных мембран. Наиболее изучены 3(три) из них:

1) Окисление тиоловых групп мембранных белков. Приводит к появлению пор в мембранах клеток и митохондрий и увеличению проницаемости мембран.

2) Увеличение ионной проницаемости липидного бислоя. Приводит к разобщению окислительного фосфорилирования и снижению образования АТФ.

3) Снижение стабильности липидного слоя и создание условий для электрического пробоя мембран.

**Клеточные системы защиты от перекисного окисления липидов.** В норме на скорость и выраженность процесса перекисного окисления липидов влияют специальные защитные системы. В составе этих систем различные химические вещества. Их делят на 2(две) группы: 1) прооксиданты, которые усиливают процессы перекисного окисления; 2) антиоксиданты, которые тормозят процесс перекисного окисления.

**Прооксиданты:** высокие концентрации кислорода (напр., при гипербарической оксигенации), некоторые ферменты, ионы двухвалентного железа.

**Антиоксиданты:** делятся на 4 группы:

**1) СОД, каталаза, глютатионредуктаза**. Нейтрализуют супероксидный анион-радикал и перекись водорода. Предотвращают образование гидроксильного радикала.

**2) Фосфолипаза и глютатионпероксидаза.** Разрушают гидроперекиси липидов.

**3) Система окисления и связывания ионов железа.** Снижает концентрацию двухвалентного железа в крови. С участием двухвалентного железа происходит образование гидроксил-радикала.

В крови имеется фермент **церрулоплазмин и трансферрин.** Церрулоплазмин переводит двухвалентное железо в трехвалентное, а трансферрин связывает и переносит трехвалентное железо в клетки. В клетках железо депонируется в форме ферритина.

**4) Жирорастворимые антиоксиданты** или перехватчики свободных радикалов, или <ловушки». Обрывают цепи перекисного окисления за счет захвата липидных радикалов и радикалов липоперекисей. По химической природе это производные фенола. Это: витамин Е, убихинон, тироксин, ионол (входит в состав лекарства дибунола).

**ДЕЙСТВИЕ МЕМБРАННЫХ ФОСФОЛИПАЗ**

Фосфолипазы — это ферменты, которые гидролизуют мембранные фосфолипиды. Фосфолипазы имеются практически во всех клетках и во всех клеточных структурах. В мембранах в норме фосфолипазы малоактивны. Причины малоактивности фосфолипаз:

 1) фосфолипазы плохо гидролизуют именно фосфолипиды липидного бислоя мембран;

2) фосфолипазы активируются ионами Са и ингибируются ионами Мg, а в цитоплазме здоровой клетки как раз мало кальция и много магния.

Чрезмерное увеличение содержания ионов кальция в цитоплазме при повреждении приводит к активации фосфолипаз. Фосфолипиды липидного слоя гидролизуются. Мембрана теряет барьерные свойства и становится возможным электрический пробой мембраны.

**МЕХАНИЧЕСКОЕ (ОСМОТИЧЕСКОЕ) РАСТЯЖЕНИЕ МЕМБРАН И АДСОРБЦИЯ БЕЛКОВ**

**Механическое растяжение мембран** наблюдается при нарушении осмотического равновесия в клетках, а именно увеличении внутриклеточного коллоидно-осмотического давления. В этом случае в клетку поступает вода, объем клетки увеличивается, и создаются условия для электрического пробоя мембран.

**Адсорбция белков на мембранах** также приводит к снижению электрической стабильности мембран.

Перекисное окисление липидов, активация фосфолипаз. адсорбция белков на мембранах и механическое их растяжение приводят к снижению электрической прочности липидного слоя мембран и электрическому пробою мембран.

**ЯВЛЕНИЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ПРОБОЯ МЕМБРАН**

В норме между внутренней и наружной сторонами мембраной существует небольшая разность потенциалов, а через мембрану проходит электрический ток. Его величина зависит от:

1) разности потенциалов на наружной и внутренней сторонах мембраны или напряжения на мембране V;

2) омического сопротивления мембраны этому току R.

I = V/R

Величина тока через мембрану прямо пропорциональна разности потенциалов на мембране и обратно пропорциональна сопротивлению мембраны току.

Если разность потенциалов на мембране превысит критическое значение, то произойдет резкое возрастание тока. **Критическая разность потенциалов, выше которой происходит резкое возрастание тока, называется потенциалом пробоя**. Если разность потенциалов превышает критическое значение, то ток через мембрану будет самопроизвольно нарастать во времени до полного разрушения мембраны. Это явление называется **электрическим пробоем мембраны.**