

**МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА РФ**  
**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение**  
**высшего образования «Орловский государственный аграрный**  
**университет имени Н.В. Парахина»**  
**Факультет биотехнологии и ветеринарной медицины**  
**Кафедра анатомии, физиологии и хирургии**

**КУРСОВАЯ РАБОТА**

по дисциплине

**«Патологическая физиология»**

Тема: «Проявления повреждений на различных уровнях организма  
(субмолекулярном, молекулярном, субклеточном, клеточном, органно-  
тканевом, организменном)»

Работу выполнила студентка группы 381/1

Специальность 36.05.01 – Ветеринария

Форма обучения - очная

Квалификация - ветеринарный врач

Комиссарова Валентина Сергеевна \_\_\_\_\_

Работа зарегистрирована: «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

Лаборант: \_\_\_\_\_

Работа допущена к защите: «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

Руководитель: \_\_\_\_\_ к.в.н., зав. кафедрой, доцент Малахова Н.А.

Курсовая работа защищена «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

с оценкой \_\_\_\_\_

Руководитель: \_\_\_\_\_ к.в.н., зав. кафедрой, доцент Малахова Н.А.

**Орел 2020**

## Содержание

Введение.....	3
1. Повреждение как начальное звено патогенеза .....	5
2. Этиология повреждения.....	7
3. Уровни повреждения и их проявление.....	12
3.1. Субмолекулярный уровень повреждения .....	12
3.2. Молекулярный уровень повреждения.....	13
3.3. Субклеточный уровень повреждения.....	15
3.4. Клеточный уровень повреждения.....	18
3.5. Органно - тканевой уровень повреждения.....	20
3.6. Организменный уровень повреждения .....	21
4. Патогенез повреждений .....	23
Заключение .....	27
Список литературы .....	28

## **Введение**

Важнейшие составляющие болезни - поражение, реакция, патологический процесс. Есть такое выражение: «Болезнь - это жизнь поврежденного организма». Всякая патология основана на повреждении и реакции на это повреждение.

Повреждение - нарушение гомеостаза, вызванное действием этиологического фактора при определенных условиях. Это могут быть нарушения морфологического гомеостаза (нарушение анатомической целостности тканей и органов, что приводит к нарушению их функции); нарушения биохимического гомеостаза (патологические отклонения содержания различных веществ в организме в виде избытка или дефицита); нарушения функционального гомеостаза (патологические отклонения функций различных органов и систем в виде увеличения или уменьшения показателей их активности).

Чтобы понять сложный и специфический процесс заболевания, необходимо начать его анализ с типичных и неспецифических нарушений, прежде всего на базовом уровне клетки. Повреждение клеток - один из основных механизмов развития многих патологических процессов, которые происходят под воздействием физических, химических и биологических факторов. Отражая патологическую сторону самого заболевания, повреждение клеток состоит как из защитных, так и из компенсаторных механизмов, направленных на устранение, как самого патогенного фактора, так и последствий его патогенного действия. Интенсивное развитие морфологических, функциональных и биохимических методов исследования позволило выявить основные механизмы и модели процесса повреждения клеток на разных уровнях и на этой основе войти в сущность патогенеза многих заболеваний.

В связи с этим очень актуальна тема изучения проявления повреждений.

Цель работы - изучить и проанализировать современную литературу о проявлениях повреждений на разных уровнях организации организма.

Для этого были определены следующие задачи:

1. изучить причины и условия повреждения клеток и организма в целом;
2. изучить уровни повреждений и их проявления;
3. изучить механизм возникновения и развития повреждений.

## **1. Повреждение как начальное звено патогенеза**

Проблема повреждения клеток и организма в целом занимает важное место в современной общей патологии. Сам термин «повреждение» уже встречается в древнегреческой и римской медицине, хотя до сих пор нет единого толкования этого понятия.

В самом общем смысле повреждение организма на любом уровне (субмолекулярном, молекулярном и т. д.) - это изменение его структуры и функций, которое не способствует жизни и существованию организма в окружающей среде, а мешает. Авцын А.П. и Шахламов В.А. определяют повреждение как нарушение структурной и функциональной организации живой системы, вызванное различными причинами.[1]

С точки зрения развития процессов в самом общем виде повреждение - это нарушение клеточного метаболизма, появление дистрофии, паранекроза, некробиоза и, наконец, некроза, если клетка погибает.

Некоторые физиологи и патологи поднимают вопрос о «физиологическом повреждении» в процессах естественного разрушения и регенерации клеток, вызванном, например, возрастными изменениями в организме или длительным бездействием клеток, приводящим к атрофии клеток. Изучение повреждения клеток тесно связано с пониманием взаимосвязи между структурными и функциональными изменениями, которые обычно происходят тремя способами:

во-первых, морфологические изменения тканей по типу и степени тяжести полностью совместимы с функциональными нарушениями;

во-вторых, структурные изменения гораздо более выражены, чем функциональные;

в-третьих, структурные изменения незначительны по сравнению с тяжелой дисфункцией. [12]

Патогенез заболевания начинается с какого-либо первичного повреждения или «разрушительного процесса» (И. М. Сеченов), «полома» (И. П. Павлов) клеток в той или иной части тела.

В некоторых случаях первоначальное повреждение может быть серьезным, хорошо видимым невооруженным глазом (травма, ссадина, рана и т. д.).

Во многих других случаях повреждения не очевидны без использования специальных методов обнаружения (молекулярные повреждения). Между этими крайними случаями есть всевозможные переходы.

Важно учитывать, что продукты повреждения тканей становятся источниками новых повреждений при развитии болезни, то есть этиологическими факторами второго, третьего и четвертого порядка. В других случаях, таких как отравление свинцом, ртутью или хронические инфекции, этиологический фактор остается триггером, пока яд или инфекция находятся в организме. [2]

Повреждения могут происходить на различных уровнях: субмолекулярном, молекулярном, субклеточном, клеточном, органно-тканевом и организменном.

Один и тот же раздражитель может вызвать повреждения на разных уровнях организации организма.

Одновременно с повреждением в организме активируются защитно - компенсаторные процессы на тех же самых уровнях: субмолекулярном, молекулярном, субклеточном, клеточном, органно-тканевом и организменном. [7]

## 2. Этиология повреждения

Причины и условия возникновения клеточного повреждения включают ряд факторов: физические, химические, биологические, факторы иммунных и аллергических процессов.

### *Физические повреждения.*

К наиболее частым причинам физического повреждения клетки относятся: механические воздействия, колебания температуры, изменения осмотического давления в клетке, воздействие ионизирующего излучения.

К механическим воздействиям относятся: удар, растяжение (например, при растяжении мышечной ткани или органов), сдавление (в частности, опухолью, гематомой, рубцом, экссудатом), гравитационные перегрузки и т.д.

Колебания температуры включают в себя повышение температуры среды, в которой находится клетка, до 45-50° С и более может привести к денатурации белков, нуклеиновых кислот, разложению липопротеидных комплексов, повышению проницаемости клеточных мембран и другим изменениям. Значительное понижение температуры может вызвать значительное замедление или необратимое прерывание обменных процессов в клетке, кристаллизацию внутриклеточной жидкости и разрыв мембран.

Изменения осмотического давления в клетке являются одной из причин физических повреждений. Например, из-за накопления продуктов неполного окисления органических субстратов или избытка ионов в клетке. Последнее, как правило, сопровождается притоком жидкости в клетку по градиенту осмотического давления, ее набуханием и расширением (вплоть до разрыва) плазмолеммы и мембран органелл. Напротив, снижение внутриклеточного осмотического давления или увеличение внеклеточной среды приводит к потере клеточной жидкости, ее сокращению (пикнозу) и часто к смерти.

Воздействие ионизирующего приводит к образованию свободных радикалов и активации процессов перекиси липидов, продукты которых повреждают мембраны и денатурируют клеточные ферменты.

Электромагнитные и другие физические факторы также могут оказывать патогенное действие на клетку.

#### *Химические факторы.*

К факторам повреждения клеток химической природы относятся различные вещества: органические и неорганические кислоты, щелочи, соли тяжелых металлов, продукты нарушенного обмена веществ. Таким образом, цианиды подавляют активность цитохромоксидазы. Этанол и его метаболиты подавляют многие клеточные ферменты. Вещества, содержащие соли мышьяка, ингибируют пируватоксидазу. Неправильное употребление лекарств также может повредить клетки. Например, передозировка строфантином вызывает значительное подавление активности  $K^+$ ,  $Na^+$  - АТФазы сарколеммы клеток миокарда, что приводит к дисбалансу внутриклеточного содержания ионов и жидкости. Передозировка инсулина может вызвать быстрое использование глюкозы, истощение ее запасов в виде гликогена и нарушение энергоснабжения клетки. [13]

Важно, что повреждение клеток может быть вызвано как избытком, так и недостатком одного и того же активного ингредиента. Например, избыток кислорода в тканях активизирует процесс свободнорадикального перекисного окисления липидов (СПОЛ), продукты которого повреждают ферменты и клеточные мембраны. С другой стороны, снижение содержания кислорода вызывает нарушение окислительных процессов, снижение образования АТФ и, как следствие, нарушение функций клеток. [4]

#### *Биологические факторы.*

В эту группу причин повреждения клеток входит большое количество факторов. Наиболее важные из них - вирусы, риккетсии, бактерии, паразиты, грибы. Продукты их жизнедеятельности или их деградации вызывают

расстройства функций клеток, нарушают протекание метаболических реакций, проницаемость или даже целостность мембран и подавляют активность клеточных ферментов. [13]

Повреждение клеток часто вызывается факторами иммунных и аллергических процессов. Они могут быть вызваны, в частности, сходством антигенов, например, микроорганизмов и клеток организма. Например, сходный антигенный состав имеют некоторые разновидности гемолитических стрептококков и белков базальной мембраны клубочков почек. Попадая в организм, они образуют антитела, которые повреждают как стрептококки, так и нефроны. Эндо - и экзотоксины, а также структурные компоненты бактерий, вирусов и паразитов могут изменять антигенный состав клеток, что приводит к выработке антител или иммунных Т-лимфоцитов, которые повреждают их собственные клетки, что может привести к развитию аутоиммунного патологического процесса. Повреждение также может быть вызвано выработкой антител или Т-лимфоцитов, которые действуют против неизмененных клеток организма из-за мутаций в геноме В - или Т-лимфоцитов в иммунной системе. [11]

Важную роль в поддержании обменных процессов в клетке играют физиологически активные вещества, а также факторы от окончаний нейронов, в частности ферменты, белки, липиды, нуклеотиды аденина, микроэлементы и т.д. Их недостаток или избыток может вызвать нарушение обмена веществ в клетках, нарушения их жизнедеятельности и развитие различных патологических состояний. [3]

Повреждение клеток часто вызывается резко возросшей функцией органов и тканей. Например, при длительных чрезмерных физических нагрузках сердечная недостаточность может развиваться в результате нарушения жизнедеятельности кардиомиоцитов. [2]

Виды причин повреждения клеток по их происхождению.

По своему происхождению причинные факторы повреждения клеток делятся на две подгруппы. К первой относятся экзогенные и эндогенные факторы, ко второй - инфекционные и неинфекционные.

*Экзогенные факторы.*

К ним относятся физические воздействия: механические, электрические, тепло, холод, химикаты, биологические: вирусы, риккетсии, бактерии, паразиты и др.

*Эндогенные факторы.*

К ним относятся факторы физического характера: избыток свободных радикалов в клетке или внеклеточной среде, значительные колебания осмотического давления; химические факторы: избыток и недостаток ионов ( $K^+$ ,  $H^+$ ,  $Ca^{2+}$  и др.), кислорода, углекислого газа, органических и неорганических пероксидных соединений, метаболитов и др. биологические факторы: недостаток или избыток физиологически активных веществ (катехоламинов, гормонов, простагландины и др.); продукты жизнедеятельности или гниль вирусов, бактерий, паразитов, риккетсий; продукты, выпущенные из других поврежденных или мертвых клеток. [13]

*Инфекционные факторы.*

Примерами их могут быть токсины микроорганизмов, паразитов и они сами.

*Факторы неинфекционного происхождения.*

Сюда входят физические, химические или биологические факторы немикробного происхождения.

Можно сделать вывод, что действие повреждающих факторов на клетки осуществляется прямо или косвенно. В последнем случае это образование цепочки вторичных реакций, образование промежуточных веществ, которые задействуют пагубное действие так называемого «первичного» патогенного фактора. Его действие может быть опосредовано изменениями нервного или эндокринного воздействия на клетки (например,

во время стресса, шока); нарушение системного кровообращения (при сердечной недостаточности); отклонение физико-химических показателей (в условиях, сопровождающихся ацидозом, алкалозом, образованием свободных радикалов, продуктов СПОЛ, дисбалансом ионов и жидкости); иммуноаллергические реакции при аутоаллергических заболеваниях; образование избытка или недостатка биологически активных веществ (гистамина, кининов, простагландинов). Многие из них и другие, участвующие в развитии различных форм клеточной патологии, называются посредниками, или медиаторами (например, медиаторы воспаления, аллергии, канцерогенеза и т. д.), повреждения. [8]

### 3. Уровни повреждения и их проявление

Для современной биологической науки характерно познание сущности патологии с точки зрения возникновения повреждения на следующих шести уровнях: субмолекулярном, молекулярном, субклеточном, клеточном, органно-тканевом, организменном (см. таблица 1).

Таблица 1. Уровни повреждения организма и их проявление

Уровни повреждения	Примеры проявления
Субмолекулярный	генные мутации
Молекулярный	повреждение молекул белка
Субклеточный	повреждение клеточных органелл
Клеточный	гибель клетки
Органно-тканевой	пороки сердца
Организменный	эндокринопатии, психические заболевания

Рассмотрим более детально каждый из уровней.

#### 3.1. Субмолекулярный уровень повреждения

Начальный уровень проявления повреждения – субмолекулярный. На данном уровне повреждение носит локальный характер и выражено перестройкой внутри самой молекулы, что приводит к появлению отдельных ионов, радикалов, новых веществ, оказывающих пагубное патогенное действие на живой организм.

Генные мутации являются примером повреждения на субмолекулярном уровне.

Генные (точечные) мутации - это изменения количества или последовательности нуклеотидов в структуре ДНК (вставка, делеция, перемещение, замена нуклеотидов) в отдельных генах, приводящие к изменению количества или качества соответствующих белковых продуктов. На этом уровне существует ряд механизмов защиты от повреждений. Примером может служить репарация ДНК (генетическая репарация) - процесс восстановления исходной нативной структуры ДНК. Репарация ДНК - один из важнейших генетических процессов в клетке, обеспечивающий ее жизнедеятельность и сохранение вида в целом. [6]

### **3.2. Молекулярный уровень повреждения**

Вторым уровнем повреждений организма является молекулярный. В чем он наглядно проявляется, рассмотрим более подробно.

Под внешним воздействием происходит повреждение белковых молекул (воздействие ультрафиолетовых лучей, специфических ядов), что проявляется нарушением их пространственной структуры (вторичной, третичной и четвертичной). В результате молекулы приобретают новую конформацию, что приводит к нарушению функций, выполняемых конкретными белками (пластическими, каталитическими, транспортными, регуляторными, респираторными, защитными и др.). Нарушение ферментативной активности проявляется их угнетением или патологической активацией. Активация лизосомальных гидролаз особенно опасна. [10]

Помимо белков нарушается структура других макромолекул. Так, например, может развиваться фрагментация ДНК с последующим ее полным гидролизом. Гидролизуются компоненты внеклеточного матрикса, в том числе гетерополисахариды соединительной и поддерживающей тканей.

Характерным проявлением повреждения является усиление процессов свободнорадикального окисления, которые приводят к усилению

перекисного окисления липидов клеточных мембран, повреждению нуклеиновых кислот и других макромолекулярных компонентов клетки. Основную роль играет образование активных форм кислорода со свойствами свободных радикалов, в частности супреокисления, гидроксид радикала, перекиси водорода, а также реакционноспособных форм галогенов и оксида азота. [12]

В механизмах повреждения на молекулярном уровне важную роль играют медиаторы повреждения: биогенные амины (гистамин, серотонин), катехоламины (адреналин, норэпинефрин, дофамин), ацетилхолин, продукты обмена арахидоновой кислоты (простагландины, лейкотриены, тромбоксан А<sub>2</sub>), кинины, активированные факторы монетарной системы крови и системы комплемента и др. Важную роль играет фактор активации тромбоцитов, который вызывает агрегацию тромбоцитов и образование тромбов в сосудах.[5]

Система простагландинов играет важную роль в повреждающих реакциях. В случае воспаления и аллергии простагландин Е<sub>2</sub> заставляет кровеносные сосуды расширяться и увеличивать их проницаемость. усиливает болевые эффекты, вызванные гистамином и брадикинином; подавляет эффекторные функции фагоцитов и фагоцитоз на поздней стадии повреждения; подавляет активацию, пролиферацию и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов во время развития иммунного ответа. [3]

Гистамин содержится во всех органах и тканях, особенно в тучных клетках и базофилах. Он высвобождается при повреждении и увеличивает проницаемость клеточных мембран, вызывает расширение сосудов микрососудов и увеличивает их проницаемость за счет активации рецепторов Н<sub>1</sub> и сокращения эндотелиальных клеток посткапиллярных венул, что приводит к развитию отека, увеличивает секреция желудочного сока через Н<sub>2</sub>-рецепторы.

Серотонин содержится в тучных клетках, тромбоцитах, селезенке и нервной ткани. Когда клетки повреждены, они высвобождаются и регулируют давление в микрососудах, что вызывает сужение собирающих вен, увеличивает проницаемость посткапиллярных венул, регулирует проведение возбуждения в центральной нервной системе и процессы проницаемости клеточных мембран.

Брадикинин, важный фактор в регуляции проницаемости, образуется из глобулина сыворотки 2. Этот медиатор расширяет сосуды микрососудов, увеличивает проницаемость посткапиллярных венул, вызывает образование промежутков между эндотелиальными клетками и является сильнейшим медиатором боли. [13]

### **3.3. Субклеточный уровень повреждения**

На этом уровне рассматривается повреждение составных частей клетки, особенно ее внешней мембраны, лизосом, митохондрий и ядра.

Повреждение клеточных мембран - первое проявление повреждения клеток, которое может привести к их гибели. Клеточная мембрана представляет собой слой фосфолипидов, в который включены молекулы белков, липо и гликопротеинов. Молекулы белка выполняют 3 функции: ферментативную, транспортную и рецепторную. Компоненты мембранных структур упакованы гидрофобными связями. При повреждении мембраны в первую очередь увеличивается ее проницаемость, что приводит к нарушению неравновесного состояния клетки по отношению к окружающей среде, а в случае обширного повреждения - даже к ее гибели от осмотического шока и цитолиза. Первые проявления повреждения мембран - снижение ферментативной активности; нарушение электропроводности и ее заряда. Все это приводит к нарушению ионного гомеостаза, в клетке накапливаются ионы натрия и вода, вне клетки -  $K^+$ ,  $Mg^{2+}$ . Есть угроза лизиса клеток.

Гипергидратация клеток приводит к развитию отека, набухания и увеличения объема клеток, что сопровождается микроразрывами цитолемы и органелл мембрanoидных тел. [4]

Лизосомы содержат около 40 гидролитических ферментов, которые расщепляют пептидные, гликозидные, сложноэфирные, фосфородиэфирные и другие связи белков, поли- и олигосахаридов, липидов, фосфолипидов, нуклеиновых кислот. Лизосомы функционируют как своего рода внутриклеточная пищеварительная система, превращая биополимеры в мономеры, которые затем используются клеткой для извлечения энергии или для создания собственных макромолекул. В некоторых клетках лизосомы выполняют специализированные функции. Например, в фагоцитирующих клетках они участвуют в образовании фаголизосом и в деградации фагоцитированного материала. Все гранулоциты (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, тучные клетки) и мононуклеарные фагоциты (моноциты и макрофаги) способны выделять лизосомальные ферменты в окружающую среду в результате экзоцитоза. В гепатоцитах лизосомы определяют состояние полярности клеток и направление секреции желчных пигментов. Лизосомальная мембрана достаточно стабильна и предотвращает выход агрессивного клеточного содержимого из лизосомы при обратимом повреждении. Однако ряд факторов, таких как гипоксия, голодание, ацидоз, избыток или недостаток жирорастворимых витаминов, бактериальных эндотоксинов, токсинов некоторых грибов, радиация и т. д., Увеличивают проницаемость лизосомальных мембран. Повреждение лизосом означает, что лизосомальные гидролазы могут расплавить все структуры в организме, что приводит к разрывам десмосом. В частности, при участии нейтрофилов этот механизм реализует гнойное расплавление тканей. Активация протеолиза, накопление аминокислот, полипептидов и жирных кислот, что усугубляет состояние клетки. Поскольку повреждение лизосом происходит из-за наиболее частых проявлений повреждения клеток при различных

заболеваниях, в настоящее время разрабатываются методы их поддержания и восстановления. [7]

Повреждение митохондрий (энергетической станции клетки) приводит к нарушению окислительного фосфорилирования: резко падает уровень энергии, уменьшается количество АТФ, нарушаются кислородзависимые митохондриальные пути катаболизма (окислительное декарбоксилирование пировиноградной кислоты, окисление жирных кислот, цикл Кребса) и компенсаторно активируется гликолиз, происходит накопление недоокисленных продуктов органических кислот - молочной, пировиноградной, янтарной, кетоглутаровой и других кислот цикла Кребса. Таким образом, повреждение митохондрий приводит к снижению энергетического потенциала клетки, а из-за накопления недоокисленных продуктов - к ацидозу.

Изменения ультраструктуры митохондрий и лизосом обычно неспецифичны и стереотипны. Функционально-морфологические исследования проводятся с целью изучения значения этих нарушений для исхода всего патологического процесса. Изучение ультраструктуры митохондрий позволяет выявить изменения, стереотипные для действия многих вредных факторов - набухание и вакуолизация, фрагментация и гомогенизация кристаллов, потеря зернистой структуры и гомогенизации матрикса, потеря двойного контура наружной мембраны. Электронная микроскопия помогает оценить функциональную нагрузку ультраструктур клеток. Например, соседние митохондрии могут иметь разное строение: одни могут быть темными, другие - светлыми, что характеризует их метаболический статус. В целом ультраструктурные исследования очень важны для оценки всего патологического процесса. [6]

Типичные нарушения структуры ядра клетки включают его разрушение: растворение (кариолизис), распад (кариорексис), появление морщин (кариопикноз).

Наиболее частым патофизиологическим индикатором повреждения клеток и субклеточных структур является нарушение несбалансированного состояния клетки с окружающей средой. Состав и энергия неповрежденной клетки не соответствуют окружающей среде: большая энергия, другой ионный состав; В 10 раз больше воды, в 20-30 раз больше ионов  $K^+$ , в 10 раз больше глюкозы, чем в окружающей среде; но  $Na^+$  в 10-20 раз меньше. Поврежденная клетка теряет свой дисбаланс и приближается к параметрам окружающей среды, в то время как мертвая клетка имеет точно такой же состав за счет простой диффузии. Баланс организма с внешней средой обеспечивается этим дисбалансом клетки по отношению к окружающей среде. Потеря дисбаланса из-за повреждения приводит к потере  $K^+$ , воды, глюкозы, энтропийного потенциала, диссипации энергии во внешнюю среду (энтропия - выравнивание энергетического потенциала). [5]

### **3.4. Клеточный уровень повреждения**

Типичными морфологическими признаками повреждения на клеточном уровне являются дистрофии, дисплазии, некроз и некроз. В зависимости от преобладающего нарушения типа обмена веществ к основным типам клеточных дистрофий относятся: белковая (диспротеиноз) - мутный отек, зернистая, стекловидная, водянистая дистрофия; жиры (липидоз) - расщепление жиров, инфильтрация; углеводный, пигментный (диспигментоз); минеральная. Дисплазия - нарушение процесса развития (дифференциации, специализации) клеток, проявляющееся постоянным изменением их структуры и функций, приводящим к нарушению жизнедеятельности. Примерами дисплазии являются мегалобласты в костном мозге при пернициозной анемии и серповидные эритроциты при серповидно-клеточной анемии. Они также являются проявлением атипизма опухолевых клеток. Некроз - отмирание клеток, сопровождающееся необратимым

прекращением их жизнедеятельности. Некроз может быть завершающей стадией дистрофий и дисплазий, а может быть следствием прямого действия повреждающего фактора. Некробиоз - это глубокая и частично необратимая стадия клеточного повреждения, непосредственно предшествующая моменту его смерти. [4]

Повреждение на клеточном уровне характеризуется структурными и метаболическими нарушениями, сопровождающимися синтезом и секрецией биологически активных веществ: гистамина, серотонина, гепарина, брадикинина и др. Многие из них обладают патогенным действием, увеличивая проницаемость сосудов микрососудов, увеличивая экстравазацию и, как следствие, сгущение крови, повышение ее вязкости, склонность к образованию осадка и микротромбозов, т.е. нарушение микроциркуляции. Повреждение на клеточном уровне сопровождается нарушением ферментативной активности: отмечается угнетение ферментов цикла Кребса и активация гликолитических и лизосомальных ферментов, что вызывает нарушение обменных процессов в клетке. [13]

При повреждении клетки, особенно в условиях гипоксии, образуется большое количество недоокисленных продуктов метаболизма, которые вызывают внутриклеточный ацидоз и нарушают гомеостаз в целом. Структурные изменения в клетке характеризуются нарушением внутриклеточных органелл. Из-за структурных и метаболических изменений дегенерация клеток может происходить вплоть до смерти.

Однако биологически активные вещества, образующиеся при повреждении или гибели клеток, стимулируют процессы восстановительной регенерации, что нейтрализует действие этиологического фактора, а функция поврежденных и мертвых клеток компенсируется регенерацией их новой популяции или гипертрофией остальных. В других случаях дефект, вызванный повреждением клеток, замещается соединительной тканью.

### 3.5. Органно - тканевой уровень повреждения

Компонент перехода от клеточного уровня повреждения к тканевому уровню - это повреждение функционального элемента органа. В функциональный элемент органа входит паренхиматозная клетка. Она обеспечивает специфичность этого органа: например, в печени - гепатоцит, в нервной системе - нейрон, в мышце - мышечное волокно, в железах - железистая клетка, в почках - нефрон. Функциональными элементами органа являются соединительные компоненты ткани. К ним относятся: фибробласты и фиброциты, гиалиновые и коллагеновые волокна, т.е. соединительно - тканый остов, который играет роль опорного устройства. Нервные образования также входят в функциональный элемент органа. К нервным образованиям относятся: рецепторы - чувствительные нервные окончания - начало афферентной части рефлекторной дуги; эффекторные нервные окончания, регулирующие различные функции: сокращение мышц, отделение слюны, слез, желудочного сока и т. д. Также в состав функционального элемента органа входят микроциркуляторное русло и лимфатические капилляры.

В последние десятилетия все более интенсивно изучаются процессы нарушения микроциркуляции. Например, что касается ткани легких, то изучается способность эпителия легких удалять лишнюю жидкость из крови. Это имеет большое значение при лечении заложенности и отека легких.

Микроциркуляция - это кровообращение в области артериол, прекапилляров, капилляров, посткапилляров и венул. Система микроциркуляции снабжает функциональный элемент органа кислородом и питательными веществами, а также удаляет углекислый газ и продукты обмена. Кроме того, перемещение биологически активных веществ и медиаторов (катехоламинов, биогенных аминов, гормонов, кининов, простагландинов, метаболитов и параметаболитов, ионов, ферментов и

других элементов, определяющих состояние гомеостаза) осуществляется путем микровакуляризации. Особенностью структуры прекапилляров является то, что они оканчиваются прекапиллярным сфинктером, при сокращении кровь, минуя капилляры, выводится в вены через артериовенозные шунты. Наблюдается патологическое отложение крови, застой в капиллярах, гипоксия. [3]

В динамике нарушений микроциркуляции выделяют четыре феномена Книзелли:  $K_0$  - непрерывный кровоток;  $K_1$  - кровоток с интервалами;  $K_2$  - прерывистый кровоток;  $K_3$  - полное прекращение кровотока - застой.

Исследования на органном уровне включают изучение функций органов, их специфики и поведения. Эти функции рассматриваются в самом организме; изолированно от организма - законсервированные; при пересадке в другой организм.

Известно, что самые серьезные изменения в организме, которые могут привести к его гибели, происходят при сердечной, почечной и печеночной недостаточности. Современная медицина находится на пороге принципиально нового этапа развития заместительной терапии органов. В нашей стране исследования по различным вопросам трансплантации органов и тканей ведутся более чем в 100 научных коллективах, а в 1965 году академик Б.В.Петровский успешно выполнил первую в мире трансплантацию почки. [1]

### **3.6. Организменный уровень повреждения**

Вершина патогенеза заболевания - организменный уровень. Наглядно данный процесс выражается в следующих проявлениях.

В первую очередь, когда происходит первичное повреждение на организменном (системном уровне) генерализованно теряется или ограничивается та или иная функция организма, особенно ярко мы видим это

при заболеваниях центральной нервной системы, а так же эндокринных поражениях. Здесь происходит сложная перестройка регуляторных процессов, обмена веществ, что в ряде случаев позволяет пораженному заболеванием организму спасти свою жизнь.

Далее необходимо выделить общие и адаптивные компенсаторные реакции. Первые, в случае поражения на системном или организменном уровне включают воспаление, лихорадку и т. д. Вторые направлены на защиту и восстановление нарушенных функций. [13]

На этом уровне рассматривается патология всего организма. Поражение на уровне организма выражается в виде заболевания и характеризуется следующими симптомами: наличие ряда патологических процессов с нарушением строения и функции органов; нарушение гомеостаза; снижение биологической активности, работоспособности и социальной активности. Это самый сложный и важный уровень. Достижения в изучении всего тела определяют основную идею биомедицинской науки - профилактику болезней. Распознавание механизмов «незаболевания». Предупреждение болезни было и остается главной задачей.[7]

#### 4. Патогенез повреждений

Особый интерес вызывает сущность механизма патогенеза повреждений. Рассмотрим более детально данный аспект, череду причинно-следственных связей, формирующих его картину.

При каждом патологическом процессе болезнь рассматривается как длинная цепочка причинно-следственных связей, которая распространяется как цепная реакция. Первичным звеном в этой длинной цепочке является повреждение, возникающее под действием патогенного фактора, который вызывает вторичные повреждения, вызывая третичные и т. д. (воздействие механического фактора, в результате травмы, кровопотери и др.). [9]

Всё начинается с азот, как уже говорилось ранее на уровне клетки живого организма. Под действием самых разных патогенных факторов в первую очередь происходит повреждение плазматической мембраны. Функциональные клеточные мембраны являются барьером для заряженных частиц (ионов) и молекул с молекулярной массой выше 100-150. Эти вещества активно или пассивно накапливаются в пространствах, ограниченных мембранами, и вызывают появление градиентов концентрации (химических) или электрохимических (ионных) в пределах клеточной среды. Транспорт веществ происходит с участием активных и пассивных транспортных систем. Пассивные системы переноса способствуют перемещению веществ в направлении градиента их концентрации через клеточную мембрану. Работа этих систем не требует энергозатрат, однако не является пассивной в полном смысле этого слова. Гидрофобный липидный слой представляет собой специфический барьер для прохождения водорастворимых веществ. Предполагается, что в мембране есть специальные мембранные каналы, активность которых определяется размером и типом заряда на ее поверхности и связана с активным транспортным механизмом. Активная транспортная система осуществляет

движение веществ против градиента их концентрации с потреблением энергии высокоэнергетическими фосфатами. Так работает, например, калиево-натриевая насосная система. Эта система расположена в клеточной мембране и за счет энергии, выделяющейся при гидролизе АТФ, удаляет натрий из клеток и накапливает в нем калий. Разница в концентрации натрия и калия сохраняется, пока существует живая клетка. Прекращение действия этой системы приводит к гибели клеток. [9]

Причины нарушения активного транспорта могут быть связаны:

во-первых, с отсутствием синтеза АТФ в клетке. Например, при повреждении митохондрий, дефиците кислорода, глюкозы и т. д.;

во-вторых, с блокировкой мембранных АТФ-аз. Например, сердечные гликозиды, блокирующие калиево-натриевую АТФ-азу, могут вызывать аритмию;

в-третьих, с повреждениями мембран перекисями липидов, свободными радикалами. Например, клетки миокарда в состоянии стресса.

Нарушение активного транспорта приводит к изменению активности мембранных каналов, т. е. к нарушению механизма пассивного транспорта. В результате изменяется всасывание веществ в клетку и выведение метаболитов, накопление в ней натрия и кальция. Избыток кальция в цитоплазме поглощается митохондриями и ЭПР. Когда клетка повреждена, ее способность выводить кальций через плазматическую мембрану снижается. Буферная способность митохондрий ограничена, и слишком большой поток кальция может превысить ее. Митохондрии набухают, в их матрице появляются отложения, в том числе кальциевые, окислительное фосфорилирование подавляется. Увеличение содержания кальция в цитоплазме приводит к увеличению содержания белка кальмодулина. Он активирует гликолиз, снижает повторный синтез гликогена, увеличивает потребление АТФ и потребность клеток в кислороде. Активация гликолиза приводит к снижению рН в клетке и активации лизосомальных ферментов. В

результате катаболические процессы в клетке перевешивают анаболические процессы и способствуют дальнейшему прогрессированию ацидоза и повышению осмотического давления. Это вызывает движение воды из внеклеточного пространства и развитие отеков. Развитие клеточного отека усугубляет дегенеративные процессы. На определенном этапе ацидоз начинает тормозить гликолиз, что приводит к значительному снижению содержания АТФ в клетке и еще большей активации лизосомальных ферментов. Дефицит АТФ и активация лизосомальных ферментов (липаз и фосфолипаз) усугубляют повреждение митохондриальных мембран и РПЭ, что приводит к нарушению процессов накопления в них кальция и выброса их в цитоплазму. В этом случае кальций, который в нормальных условиях является жизненно важным регулятором клеточного метаболизма, становится для клетки настоящим «убийцей». Реакции, обычно регулируемые кальцием, являются непрерывными, неконтролируемыми. Активация липаз и фосфолипаз, накопление продуктов липидного обмена (жирные кислоты, перекиси) усугубляет повреждение клеточной мембраны, лизосомальной и митохондриальной мембран, блокирует мембранные АТФ-азы, рецепторы и каналы ионной проницаемости. [2]

Так образуется серия порочных кругов, которые приводят к некробиозу клеток. Продукты перекисного окисления липидов вызывают повреждение спирали ДНК. Накопление ошибок в генетическом коде становится одной из причин быстрого старения клетки. Как быть в такой ситуации?

Процесс повреждения можно остановить, активировав саногенетические механизмы. Необходимо диалектически оценить значимость изменений, вызванных повреждением. Некоторые звенья этого процесса имеют как патогенное, так и саногенное значение.

В этой сложной цепочке причинно-следственных связей всегда выделяется главное звено (основное, ведущее). При устранении первичного звена происходит восстановление. Несвоевременное удаление основного

звена приводит к нарушению гомеостаза и образованию порочных кругов патогенеза. В сложной цепочке причинно-следственных связей выделяют местные и общие изменения. При развитии любого заболевания, как правило, обнаруживаются неспецифические и специфические механизмы. Патогенное действие этиологических факторов достигается за счет трех механизмов патогенеза: прямого, гуморального и нейrogenного.

Прямые физико-механические - факторы со значительным вкладом кинетической, тепловой (ожоги), химической (ожоги) энергии оказывают прямое повреждающее действие.

Гуморальные механизмы патогенеза опосредуются жидкостями организма: кровью, лимфой, межклеточной жидкостью. Особая роль для этого механизма принадлежит генерализации патологии (метастазирование, сепсис и др.)

Нейrogenный механизм патогенеза опосредуется нервной системой из-за нарушения регуляторных процессов.

Современное понимание сущности болезни является патогенетическим. Только изучив патогенез, можно понять суть заболевания и на этой основе разработать эффективные меры профилактики и лечения. Знание патогенеза позволяет правильно диагностировать, лечить, прогнозировать и предотвращать заболевание. [9]

## **Заключение**

Мотивацией для большего познания учения о патогенезе повреждений является то, что в современном мире постоянно растёт число заболеваний животных, увеличивается фактор агрессивности внешней среды. Всё это требует быстрого и своевременного изучения картины механизма зарождения и развития болезни.

Повреждение возникает под влиянием вредоносного фактора. Оно может быть первичное и вторичное. Первичное повреждение обусловлено непосредственным действием патогенного фактора на организм (повреждения на молекулярном уровне). Вторичное - являются следствием влияния первичных повреждений на ткани и органы, сопровождаются выделением биологически активных веществ, ацидозом, гипоксией, нарушением микроциркуляции и т. д. Характер повреждения зависит от природы раздражителя, видовых и индивидуальных свойств живого организма. Всё это может негативно сказаться не только на одном животном, но и повлечь за собой масштабные изменения в ветеринарной практике.

В связи с этим, ветеринарному врачу стоит анализировать и принимать во внимание все видимые отклонения от нормы, затрагивающие патогенез заболевания животного на всех уровнях. Только благодаря своевременным действиям, можно предупредить и ликвидировать болезнь, что будет являться благоприятным исходом всей работы в целом.

## Список литературы

1. Авцын, А. П. Ультраструктурные основы патологии клетки / А. П. Авцын, В. А. Шахламов. — М.: Медицина, 2014. — 320 с.
2. Адо А.Д., Ишимова Л.М. (ред.) Патологическая физиология. – М.: Медицина, 2013. – 536 с.
3. Байматов, В. Н. Практикум по патологической физиологии: учебное пособие / В. Н. Байматов. - 2-е изд., стер. - Санкт-Петербург: Лань, 2017. - 352 с. - ISBN 978-5-8114-1443-7. - Текст: электронный // Лань: электронно-библиотечная система. - URL: <https://e.lanbook.com/book/94207> (дата обращения: 11.10.2020). - Режим доступа: для авториз. пользователей.
4. Востроилова Г.А, Паршин П.А., Пасько Н.В. Изучение относительного уровня экспрессии генов ферментов репарации ДНК / Г.А. Востроилова, П.А. Паршин, Н.В. Пасько // Ученые записки учреждения образования "Витебская ордена "Знак почета" государственная академия ветеринарной медицины". - 2018. - № 4. - С. 24-27. - ISSN 2078-0109.- Текст: электронный// Лань: электронно-библиотечная система. - URL: <https://e.lanbook.com/journal/issue/310545> (дата обращения: 21.10.2020). - Режим доступа: для авториз. пользователей.
5. Ерёменко, С.В. Новые препараты при токсических гепатитах сельскохозяйственных животных / С.В.Ерёменко // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. - 2011. - № 207. - С. 242-247. - ISSN 0451-5838. - Текст: электронный// Лань: электронно-библиотечная система. - URL: <https://e.lanbook.com/journal/issue/296019> (дата обращения: 21.10.2020). - Режим доступа: для авториз. пользователей.
6. Казицкая А. С., Ядыкина Т. К., Бугаева М. С. / А.С. Казицкая, Т.К. Ядыкина, М.С. Бугаева // Патофизиологические механизмы иммунной реактивности печени в условиях длительного экспериментального

воздействия на организм фторида натрия // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2019. Т. 63. № 3. С. 64-72.

7. Каркищенко Н.Н. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях / под ред. Н.Н. Каркищенко, С.В. Грачева. - М.: Профиль-2С. 2010. - 358 с.

8. Литвицкий П.Ф., Патофизиология. В 2 т. Т. 1 [Электронный ресурс] : учебник / П. Ф. Литвицкий. - 5-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016 - 624 с. - ISBN 978-5-9704-3837-4 - Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970438374.html>.

9. Литвицкий П.Ф., Патофизиология. В 2 т. Т. 2 [Электронный ресурс] : учебник / П. Ф. Литвицкий. - 5-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016 - 792 с. - ISBN 978-5-9704-3838-1 - Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970438381.html>.

10. Лютинский С.И. Патологическая физиология животных. / С. И. Лютинский. – М.: ГЭОТАР-Медиа, №3, 2011. - 560 с.

11. Новицкий, В. В. Патофизиология: учебник: в 2 т. / под ред. В. В. Новицкого, Е. Д. Гольдберга, О. И. Уразовой. – 4-е изд., перераб. и доп. – ГЭОТАР-Медиа, 2013. – Т. 1. – 848 с.

12. Порядин Г.В., Патофизиология [Электронный ресурс] / под ред. Г. В. Порядина - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014 – 592 с. – ISBN 978-5-9704-2903-7 – Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970429037.html>.

13. Разработка альтернативных методов оценки токсичности химических соединений на организм с использованием культур клеток / Э.М. Плотникова, Ю.В. Ларина, И.С. Глаголева, Р.Г. Фазлиахметов // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. - 2013. - № 216. - С. 272-275. - ISSN 0451-5838. - Текст: электронный// Лань: электронно-библиотечная система. - URL: <https://e.lanbook.com/journal/issue/290421> (дата обращения: 21.10.2020). — Режим доступа: для авториз. пользователей.

14. Савинков, А. В. Патологическая физиология: учебное пособие / А. В. Савинков, В. М. Мешков. — Самара: СамГАУ, 2018. — 188 с. — ISBN 978-5-88575-519-1. — Текст: электронный// Лань: электронно-библиотечная система. — URL: <https://e.lanbook.com/book/111866> (дата обращения: 11.10.2020). — Режим доступа: для авториз. пользователей.

15. Салимов, В. А. Практикум по патологической анатомии животных: учеб. пособие [Электронный ресурс]. — Электрон. дан. — СПб.: Лань, 2013. — 256 с. — Режим доступа: [www.e.lanbook.com/view/book/5099/](http://www.e.lanbook.com/view/book/5099/).

16. Цыганский, Р. А. Физиология и патология животной клетки : учебное пособие / Р. А. Цыганский. — Санкт-Петербург : Лань, 2014. — 336 с. — ISBN 978-5-8114-0870-2. — Текст : электронный // Лань : электронно-библиотечная система. — URL: <https://e.lanbook.com/book/431> (дата обращения: 11.10.2020). — Режим доступа: для авториз. пользователей.