

**ПОВРЕДА ЋЕЛИЈЕ
РЕАКЦИЈА ЋЕЛИЈЕ НА
ПОВРЕДУ. ПОРЕМЕЋАЈИ
ХОМЕОСТАЗЕ**

проф. др Снежана Живанчевић Симоновић

Садржај предавања

- Грађа ћелије
- Адаптивне промене ћелије
- Малигна трансформација ћелије
- Карактеристике и механизам настанка реверзибилних повреда ћелије
- Карактеристике и механизам настанка иреверзибилних повреда ћелије
- Механизми настанка ћелијске смрти: апоптоза и некроза
- Хомеостаза и поремећаји хомеостазе

Ћелија

основна јединица грађе и функције свих живих бића

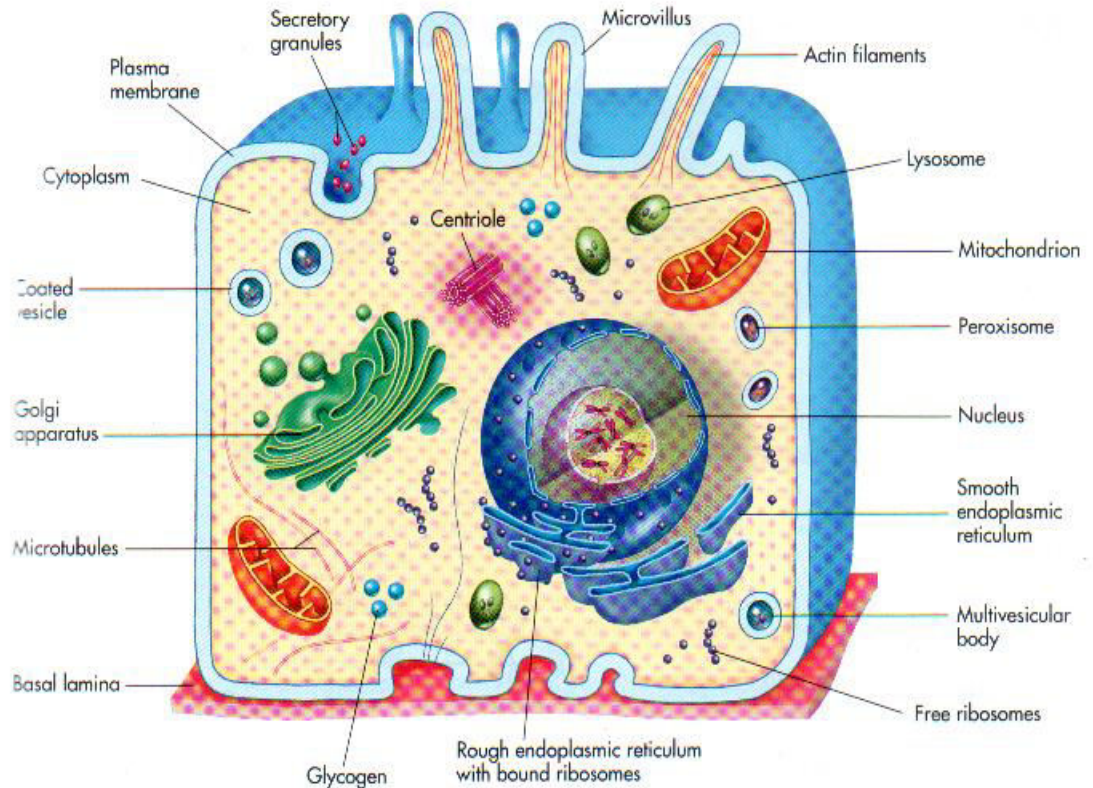
У организму човека (?) – више од 75 билиона

старе и истрошене ћелије - замењују се новим

обнављају се и ћелије које су изумрле услед дејства
различитих етиолошких фактора

Грађа ћелије

- ћелијска мембрана
- митохондрије
- ендоплазматски ретикулум
- рибозоми
- Голџијев комплекс
- ЛИЗОЗОМИ
- ЦИТОСКЕЛЕТ



Адаптивне промене ћелије

- промена **величине**, **броја** или **типа ћелија**
- настају током нормалног животног циклуса или дејством неког стимулуса из окружења
- могу бити **привремене** или **трајне**
- Адаптивне промене ћелије су:
 - атрофија
 - хипертрофија,
 - хиперплазија,
 - метаплазија и
 - дисплазија

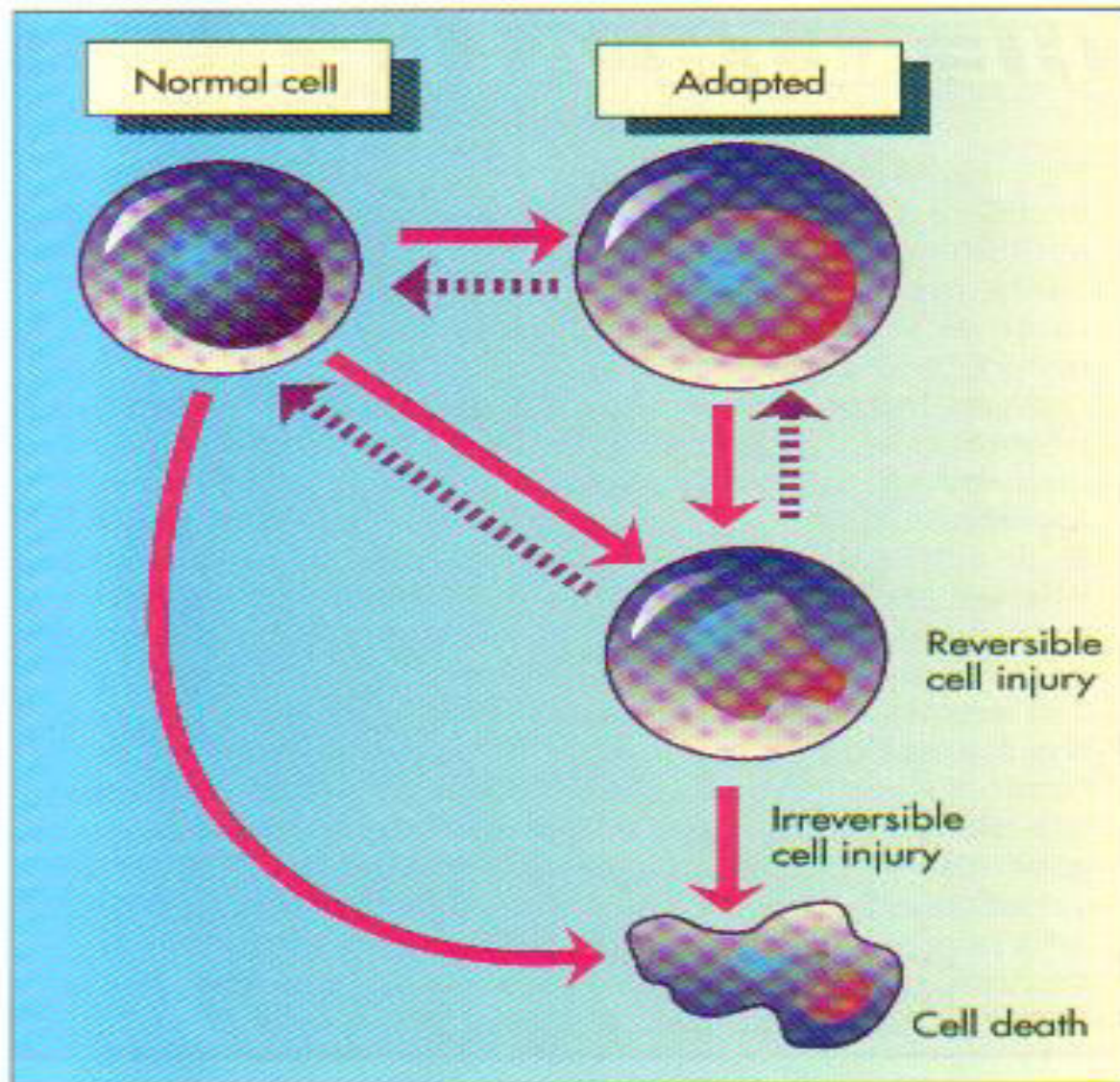


Fig. 3-4 Cellular injury and responses. Relationship among normal, adapted (hypertrophied), and reversibly injured cells and cell death of myocardial cells is depicted here.

стрес/повреда



хомеостаза
(pH, pO₂, температура)



АДАПТАЦИЈА
(атрофија, хипертрофија, хиперплазија,
метаплазија, дисплазија)



реверзибилна повреда
(оток ћелије,
масна дегенерација)

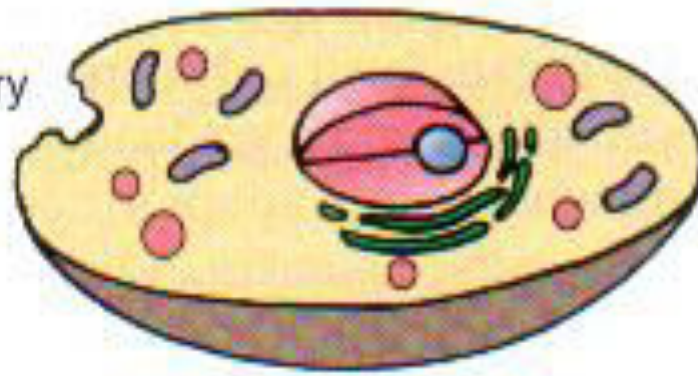


иреверзибилна повреда
(некроза,
апоптоза)



одговор ткива
(запаљење, репарација)

Cell injury



Reversible injury,
cell recovery,
and return
to normal function

Apoptosis
and
programmed
cell removal

Cell death
and
necrosis

Атрофија

(смањење величине ћелије)

узроци атрофије:

- смањено коришћење (енгл. *disuse atrophy*),
- поремећена инервација (енгл. *denervation atrophy*),
- поремећаји у допремању артеријске крви,
- одсуство хормонских фактора и
- старење (енгл. *senile atrophy*)

Атрофија папила језика

Узрок: пернициозна анемија

Пре терапије

После терапије витамином В12



Атрофија филиформних папила и ангуларни хелитис

Узрок: недостатак гвожђа (сидеропенијска
анемија)



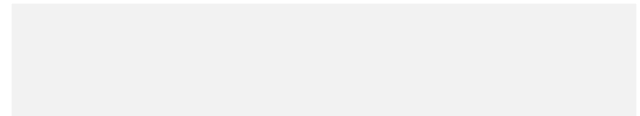
Lingua geographica

- Мултипле плаже десквамације (губитка) филиформних папија језика, неправилног облика, али добро изражене демаркационе линије
- Ти глатки делови личе на мапу, и зато се поремећај означава са *lingua geographica*
- Узрок: стрес, различите болести, хормонске промене (пре менструације), унос неких састојака хране (погоршање промена)
- Током времена, промене могу да мигрирају, са зацељењем ранијих и појавом нових плажа на језику (бенигни миграторни глоситис)

Lingua geographica



Copyright © 2003, Elsevier Science (USA). All rights reserved.



Хипертрофија

(повећање величине ћелије)

Врста хипертрофије:

- физиолошка хипертрофија
- патолошка хипертрофија
- компензаторна хипертрофија

Црни власасти језик

- Црни власасти језик (енгл. black hairy tongue) може да настане због поремећаја цревне флоре, после примене антибиотика
- Филиформне папиле језика су издужене и личе на власи (или длаку)
- Издужене папиле се боје састојцима хране или дувана



Copyright © 2003, Elsevier Science (USA). All rights reserved.

Хиперплазија

(повећање броја ћелија)

врсте хиперплазије

- физиолошка (жлездана и компензаторна)
- патолошка

Дифузна гингивална хиперплазија

Узрок: акутна моноцитна леукемија



Метаплазија

реверзибилна замена једног ћелијског типа другим
типом, у оквиру исте групе ткива

- адаптивни одговор на дуготрајну стимулацију или запаљење
- у епителним ћелијама настаје „*репрограмирањем*“ незрелих ћелија, а у мезенхимним ткивима сазревањем недиферентованих ћелија
- мењају се функцијске карактеристике новоформираних ћелија

Дисплазија

промена величине, изгледа и организације
ћелија

- одговор ћелија на дуготрајну стимулацију
- “атипична хиперплазија”
- дисплазија ниског степена (енгл. *low grade*) и дисплазија високог степена (енгл. *high grade*)
- сматра се предзнаком малигнитета

Малигна трансформација ћелије

Молекулска основа малигне трансформације ћелије

Канцерогенеза - процес акумулације генских грешака, које изазивају поремећај неког сигналног пута и ремете нормалне механизме:

- пролиферације,
- репарације грешака у грађи ДНК
- смрти ћелија

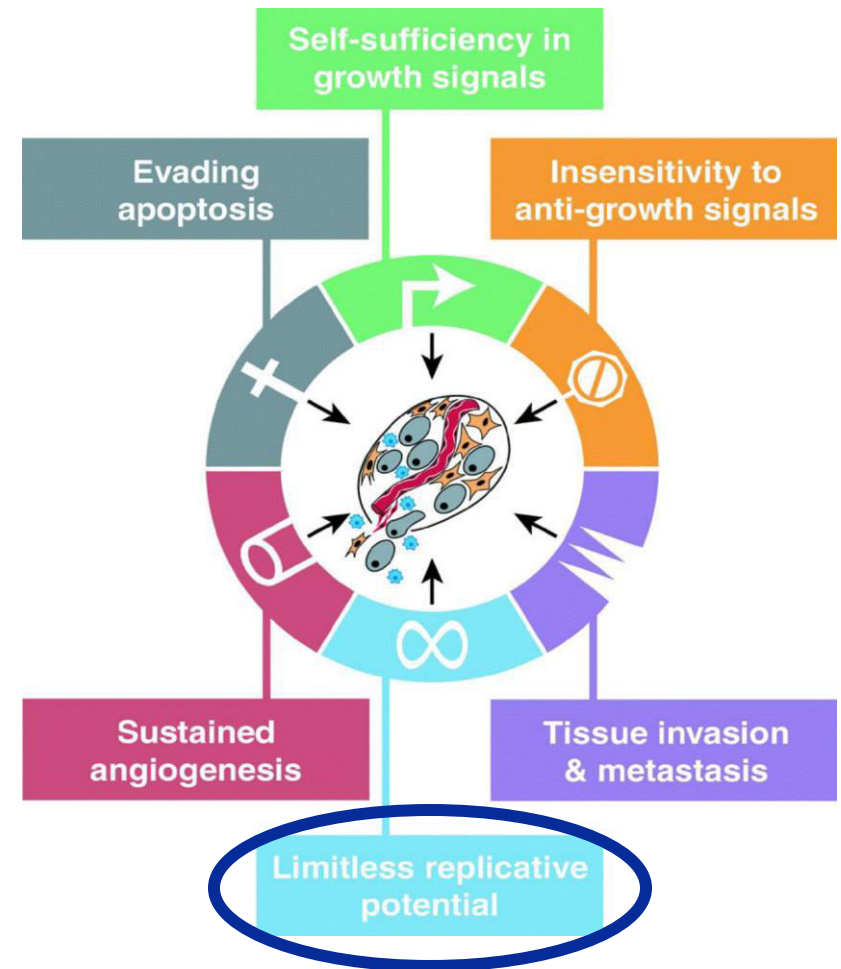
Молекулска основа малигне трансформације ћелије

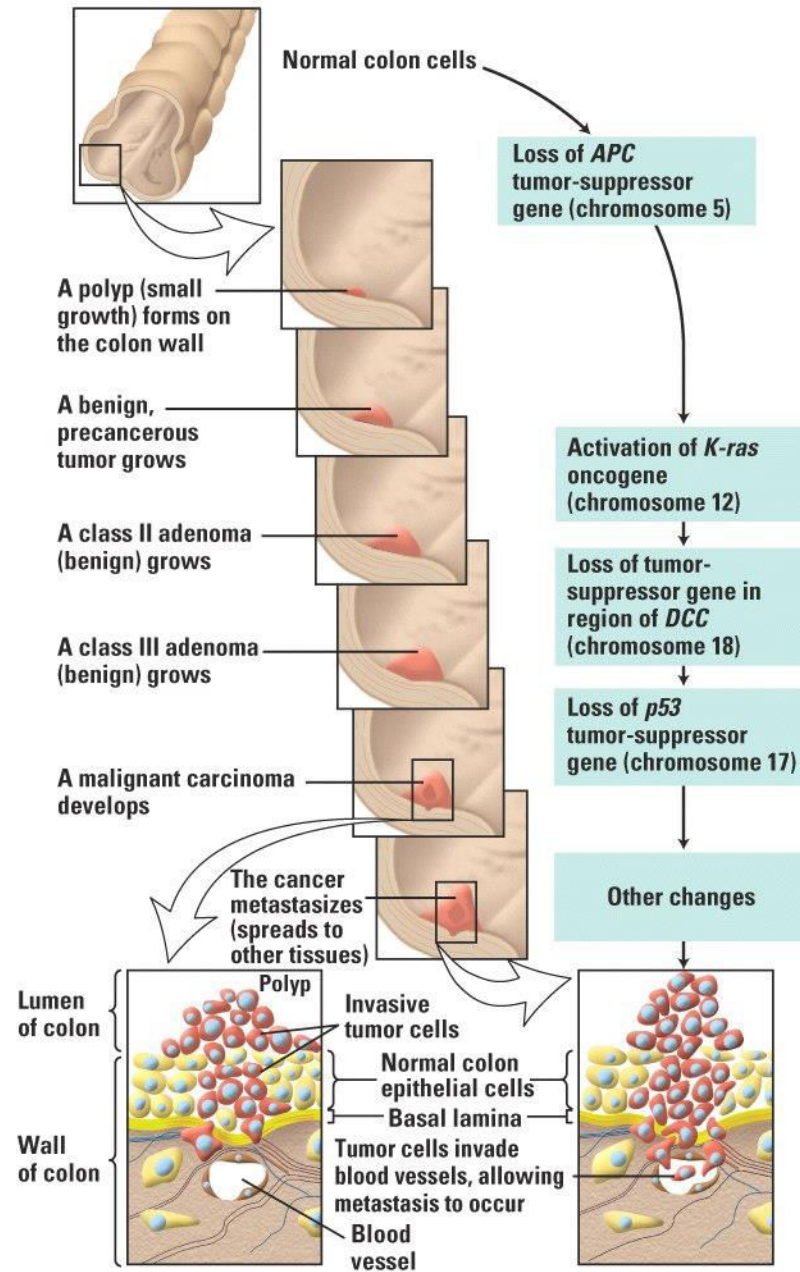
Малигну трансформацију ћелије могу изазвати поремећаји у грађи и функцији:

- онкогена,
- тумор-супресор гена,
- гена за ензиме репараторног система ћелије и
- гена који регулишу апоптозу

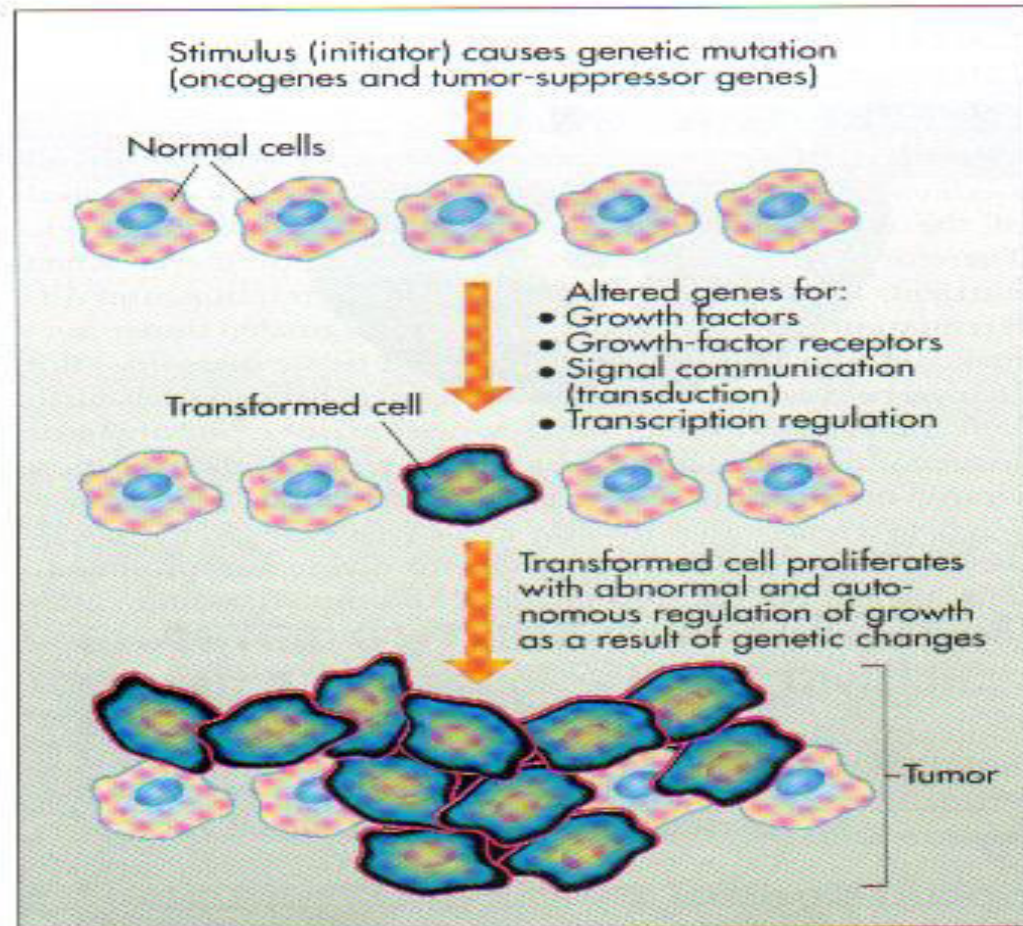
Молекулска основа малигне трансформације ћелије

- За малигну трансформацију ћелије обично је потребно више од једне мутације





Малигна трансформација ћелије



Повреда ћелије

степен повреде зависи од:

- врсте етиолошког фактора
- интензитета и дужине дејства етиолошког фактора
- типа ћелије
- других фактора (прокрвљености и нутриционих карактеристика)

Механизми повреде ћелије

Најчешћи финални механизми повреде ћелије:

- повреда слободним радикалима
- повреда хипоксијом/исхемијом

Повреда ћелије слободним радикалима

- у спољашњој електронској путањи имају један или више неспарених електрона
- неспарени електрони су узрок нестабилности молекула, тежи да пређе у стабилно стање
- у хемиским реакцијама са неорганским и органским молекулима из окружења формирају се нови слободни радикали
- слободни радикали реагују са органским молекулима унутар ћелије

Стварање слободних радикала

- у физиолошким условима
- при дејству етиолошких фактора

Повреда ћелије слободним радикалима

- у физиолошким условима – стварање уравнотежено са елиминацијом
- **повећано стварање и/или смањена елиминација слободних радикала (оксидативни стрес)**

Стварање слободних радикала повећава:

- апсорпција енергије јонизујућег и UV зрачења
- ензимска конверзија хемијских материја
- инаktivација механизма елиминације слободних радикала у исхемичном ткиву
- успостављање нормалног тока крви у исхемичном ткиву (**реперфузиона повреда**)

Слободни радикали реагују са:

- DNK (прекидају се DNK молекули)
- протеинима (цепају се полипептидни ланци)
- липидима (настаје липидна пероксидација)
- угљеним хидратима

Повреде изазване хипоксијом

Узроци хипоксије:

- недовољна концентрација кисеоника у ваздуху (атмосферска хипоксија)
- болести респираторног и кардиоваскуларног система
- анемија
- едем
- неспособност ћелије да искористи кисеоник

У хипоксији:

- смањује се (и прекида) оксидативни метаболизам
- активишу ензими анаеробне гликолизе
- нагомилава се млечна киселина и снижава рН вредност

Повреда ћелије зависи од:

- **трајања хипоксије**
- **осетљивости ћелија на недостатак кисеоника**

у почетку — промене **реверзибилне**,
касније - **иреверзибилне**

Последице смањеног стварања АТР-а у хипоксији:

- неадекватно функционисање Na-K пумпе
- повећање концентрације јона Na и воде
- повећање запремине ћелије
- дилатација ендоплазматског ретикулума, одвајање рибозома (смањење синтезе протеина), повећање пропустљивости ћелијске мембране, смањење функционалне способности митохондрија
- повећање концентрације јона Ca
- активација бројних ензима

Реперфузиона повреда

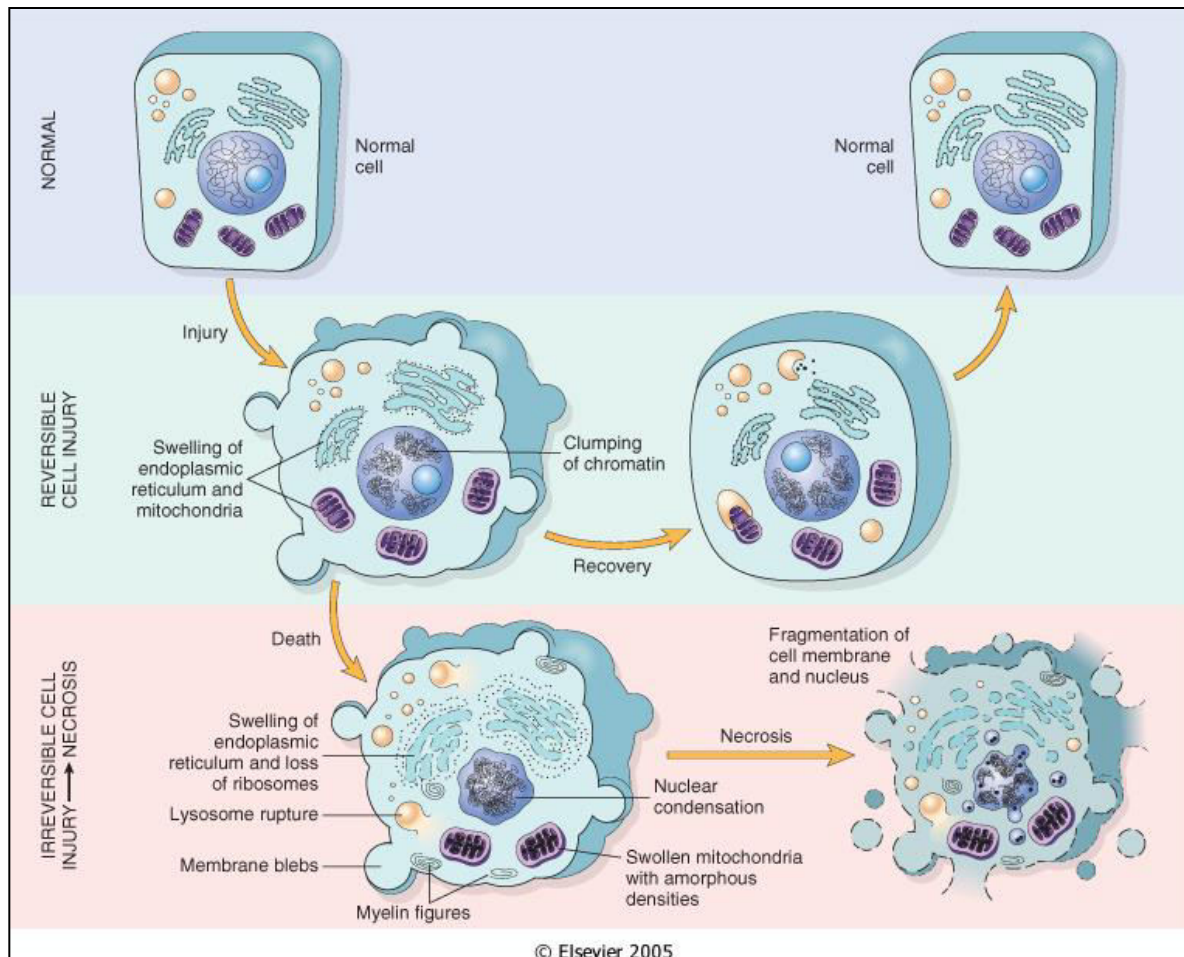
- нормализација допремања кисеоника у исхемично подручје
- повећано стварање слободних радикала
- смањена могућност разградње оштећеним ензимским системима
- додатна оштећења ћелије

Реверзибилне и иреверзибилне повреде ћелије

Реверзибилне повреде: након престанка дејства етиолошког фактора, грађа и функција оштећених органа се поправља, са опоравком ћелије

Иреверзибилне повреде: покренут аутоматизам нежељених реакција, које се не могу зауставити нити контролисати, које доводе до разградње ћелијских органа (мембране митохондрија, лизозома, ћелијске мембране и ендоплазматског ретикулума)

Реверзибилне и иреверзибилне промене у ћелији



Реверзибилне промене:

- губитак резерви гликогена
- акумулација воде
- почетне промене у микротубулима и микрофиламентима
- одвајање рибозома

Иреверзибилне промене

- запремина митохондрија се еноормно увећава
- у митохондријама се губе кристе и јављају агломерати коагулисаних беланчевина
- у ћелијској и субцелуларним мембранама формирају се пукотине
- настаје лиза једра

Иницијални догађаји у настанку иреверзибилне повреде ћелије

- престанак синтезе једињења богатих енергијом (у оштећеним митохондријама)
- губитак способности одржања равнотеже јона између унутарћелијске и ванћелијске средине
- активација ензима фосфолипаза, локализованих у ћелијској мембрани и лизозомима оштећених ћелија

Повећана концентрација јона калцијума активише:

- **фосфолипазу А** (оштећује ћелијску и субцелуларне мембране)
- **фосфолипазу С** (разградњом фосфатидил-инозитола ствара инозитол-трифосфат и диацилглицерол)
- **протеолитичке ензиме** (разграђују беланчевине)
- **нуклеазе** (разграђују нуклеинске киселине)

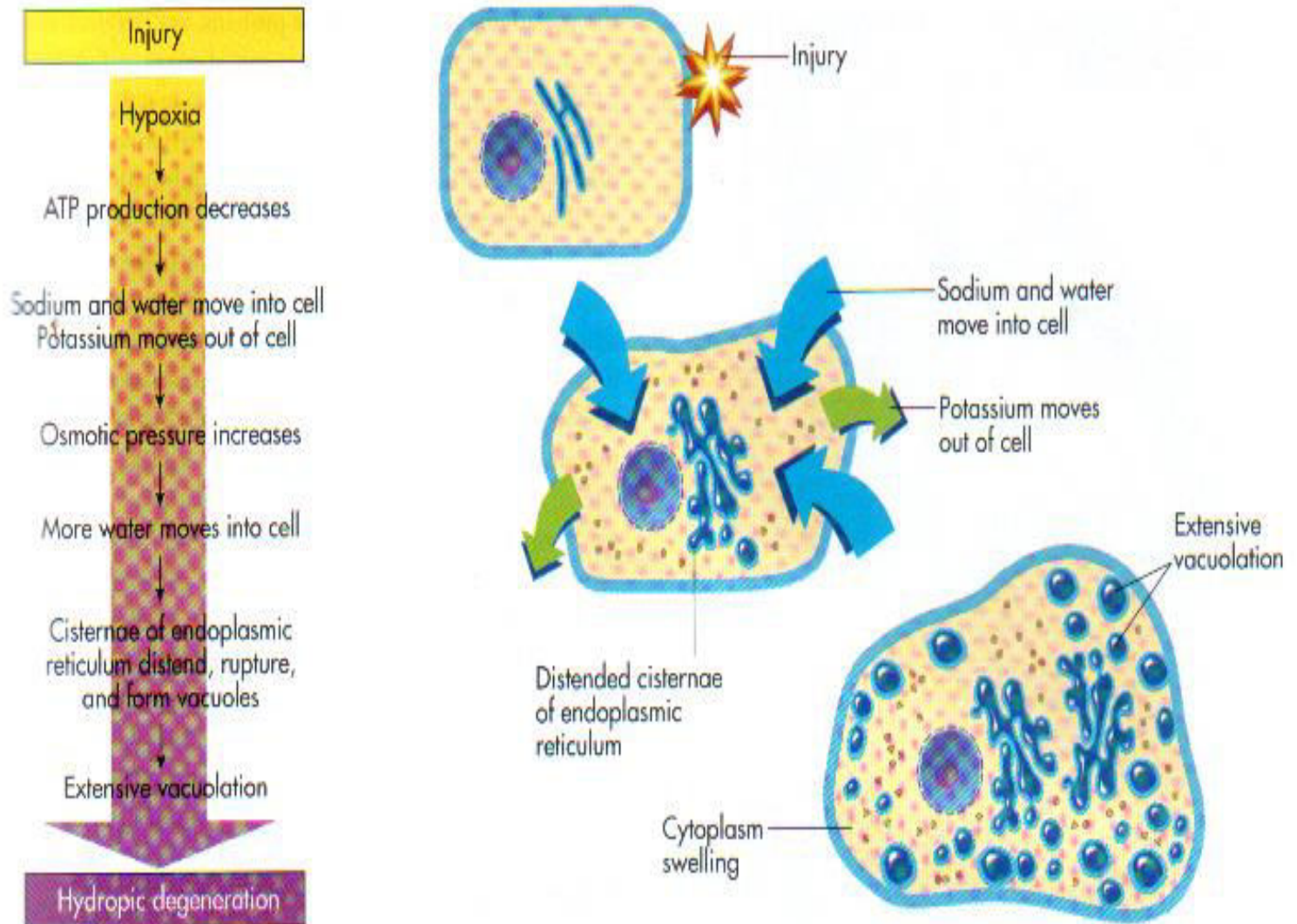
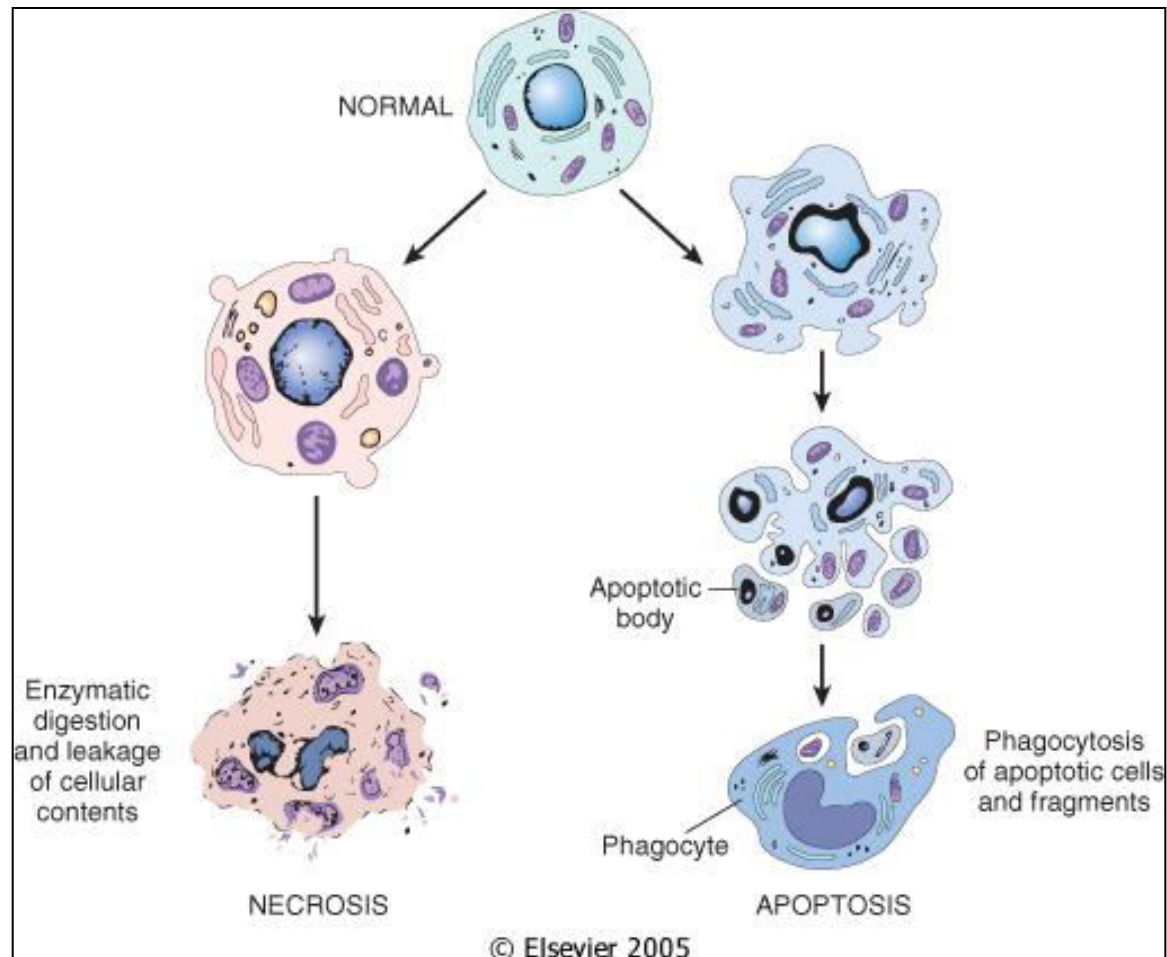


Fig. 3-19 The process of hydropic degeneration. ATP, Adenosine triphosphate.

Смрт иреверзибилно оштећених ћелија

- некроза
- апоптоза

Некроза и апоптоза



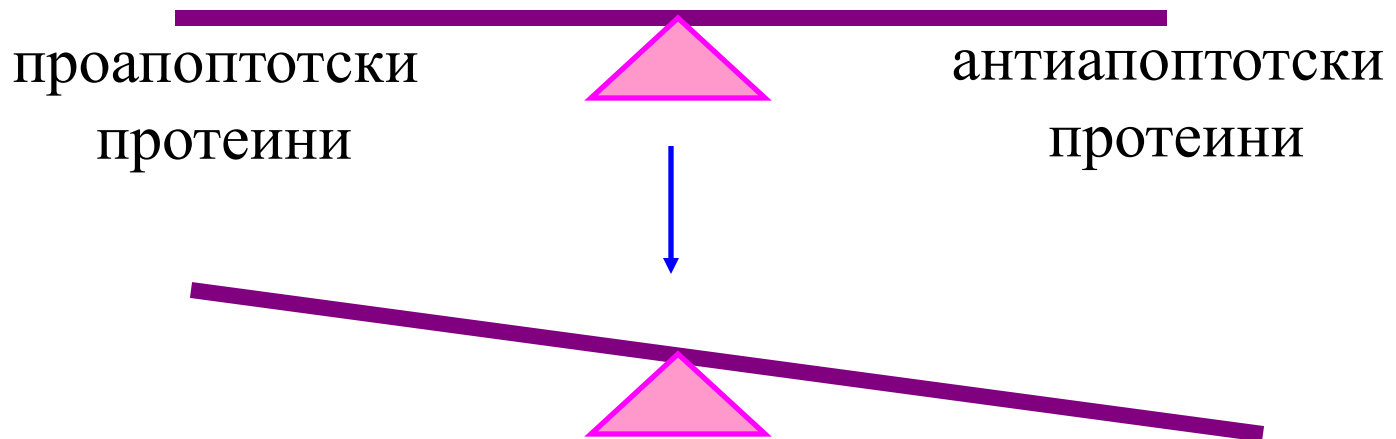
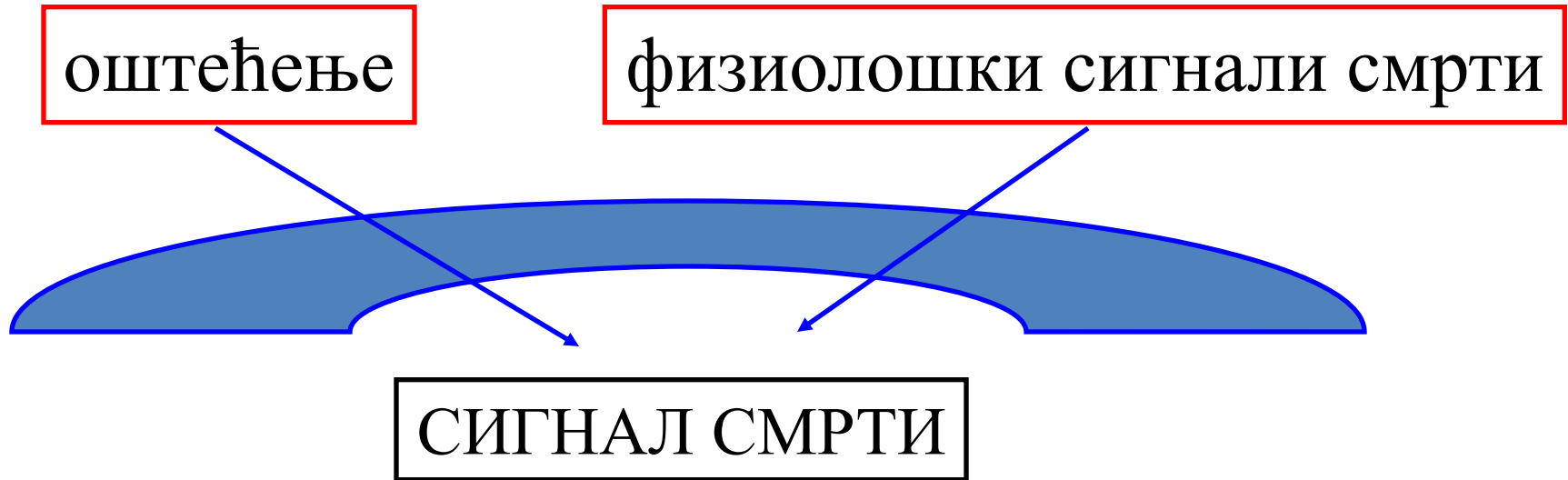
Апоптоза

- **апоптоза** (програмирана ћелијска смрт)
- среће се у физиолошким и у патолошким процесима
- ограничена на појединачну ћелију
- $\alpha\pi\omega\pi\tau\omicron\sigma\iota\zeta$ – опадање лишћа са дрвећа или латица са цвећа
- активан процес

Програм ћелијске смрти се активише

- везивањем активишућег лиганда за рецептор на мембрани циљне ћелије
- одсуством стимулуса (хормона или цитокина) неопходних за преживљавање ћелије

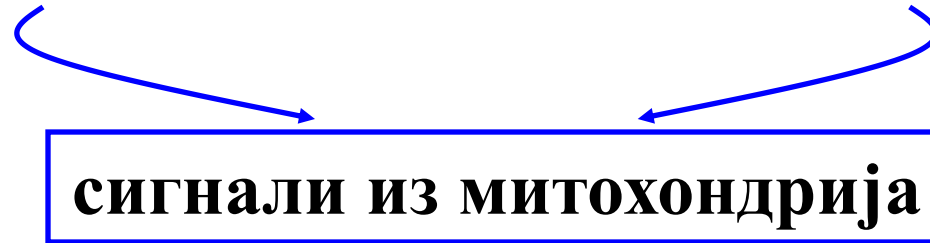
Ћелије балансирају између живота и смрти



АПОПТОЗА

**физиолошки
рецепторски пут**

**унутрашњи
пут оштећења**



каскадна активација ензима каспаза

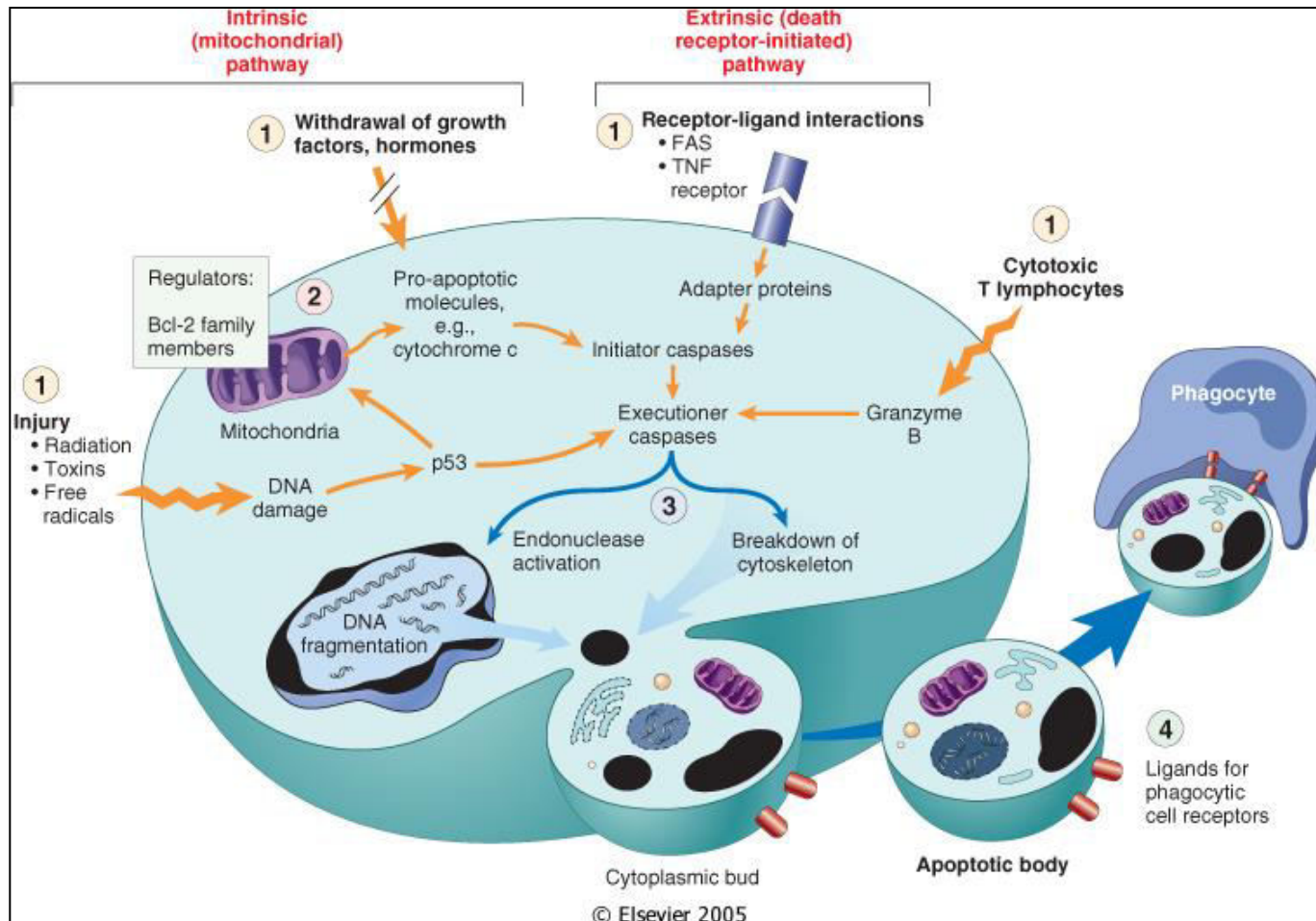
цепање протеина и DNK молекула

фагоцитоза апоптотичних тела, нема запаљења

Стадијуми апоптозе

- **стадијум иницијације** (преношење сигнала кроз ћелијску мембрану или до једра ћелије)
- **стадијум контроле или интеграције** (активација молекула под чијом је контролом процес апоптозе)
- **заједнички извршни стадијум** (каскада протеолитичких реакција у којима каспазе формирају апоптотска тела)
- **уклањање делова мртвих ћелија** фагоцитозом

Стадијуми апоптозе



Процеси репарације и оздрављење ТКИВА

- деобом паренхимских ћелија
(регенерација)
- деобом стромалних ћелија (репарација)
- регенерација је замена оштећеног ткива
ћелијама истог типа, при чему се незнатно
мења (или уопште не мења) структура ткива
- способност регенерације зависи од типа
ћелија у оштећеном паренхиму

Према способности пролиферације

- лабилне ћелије
- стабилне ћелије
- перманентне ћелије

Хомеостаза

- **Сталност унутрашње средине**
- При дејству етиолошких фактора настају **поремећаји хомеостазе**
- Да би се поново успоставила хомеостаза активирају се **компензаторни механизми** (негативне и позитивне повратне спреге)

Појмови: СТРЕС и ОАС

- **Стрес** обухвата:
 - **дејство стресорног чиниоца** на организам и
 - **реакцију организма** на дејство стресора
- **Општи адаптациони синдром (ОАС):** скуп неспецифичних реакција организма на поремећај хомеостазе (проузрокован дејством стресора)
- Према томе, **циљ ОАСа:**
 - Одржавање организма у стању **динамичке равнотеже**

Компоненте стреса

- Егзогени или ендогени **стресор**
- **Физичке или хемијске промене** изазване стресором
- **Одбрамбени одговор** организма на те промене

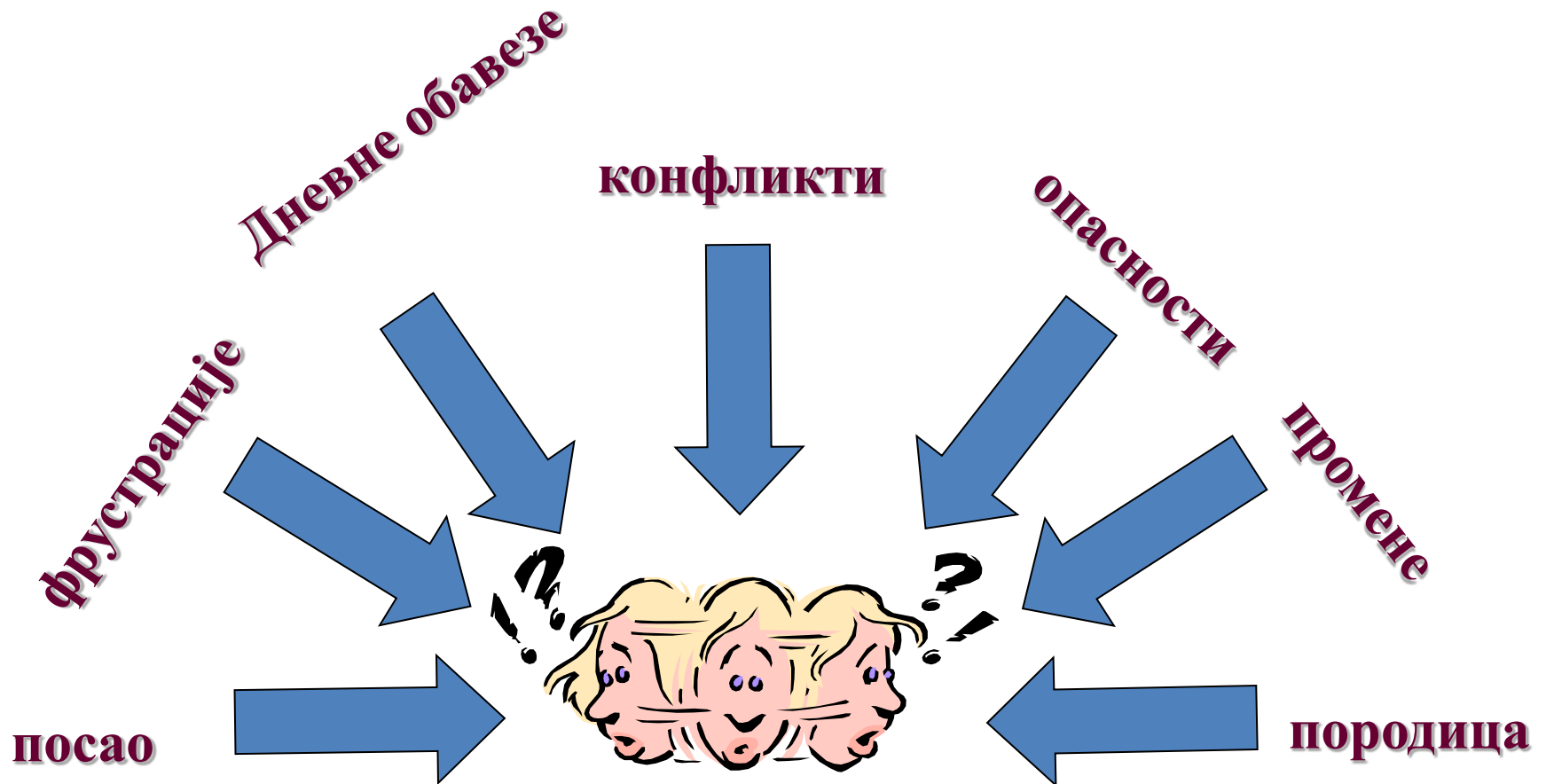
Шта је стресор?

- **Стресор** (штетни чинилац) је сваки штетни агенс који може да изазове појаву ОАС
- Стресор изазива серију реакција које **нарушавају стање динамичке равнотеже**
- Промене могу бити **краткотрајне** или **трајне**

Подела стресора

- **Према утицају на организам:**
 - **позитивни** (изазивају eustress) и
 - **негативни** (изазивају distress)
- **Према пореклу:**
 - **Спољашњи** (егзогени) - делују на организам споља
 - **Унутрашњи** (ендогени) – психички фактори
- **Према природи:** физички, хемијски, биолошки, органски, психички

Спољашњи стресори



Унутрашњи стресори



- Стремљења и вредности
- Индивидуалне перцепције
- Когнитивни извори:
 - нереална очекивања
 - негативно доживљавање себе

Фактори вулнерабилности

- **Генетска предиспозиција**
 - наслеђе од наших родитеља
- **Научени обрасци и вештине реаговања**
 - оно што смо научили из искуства
- **Индивидуалне навике**
 - пушење,
 - алкохолизам,
 - недостатак вежбања,
 - прекомерна тежина,
 - ноћни изласци и недовољно сна,
 - прековремени рад, ...

Скала стресних догађаја

- 1. ?
- 2. ?
- 3. ?
- 4. ?
- 5. ?

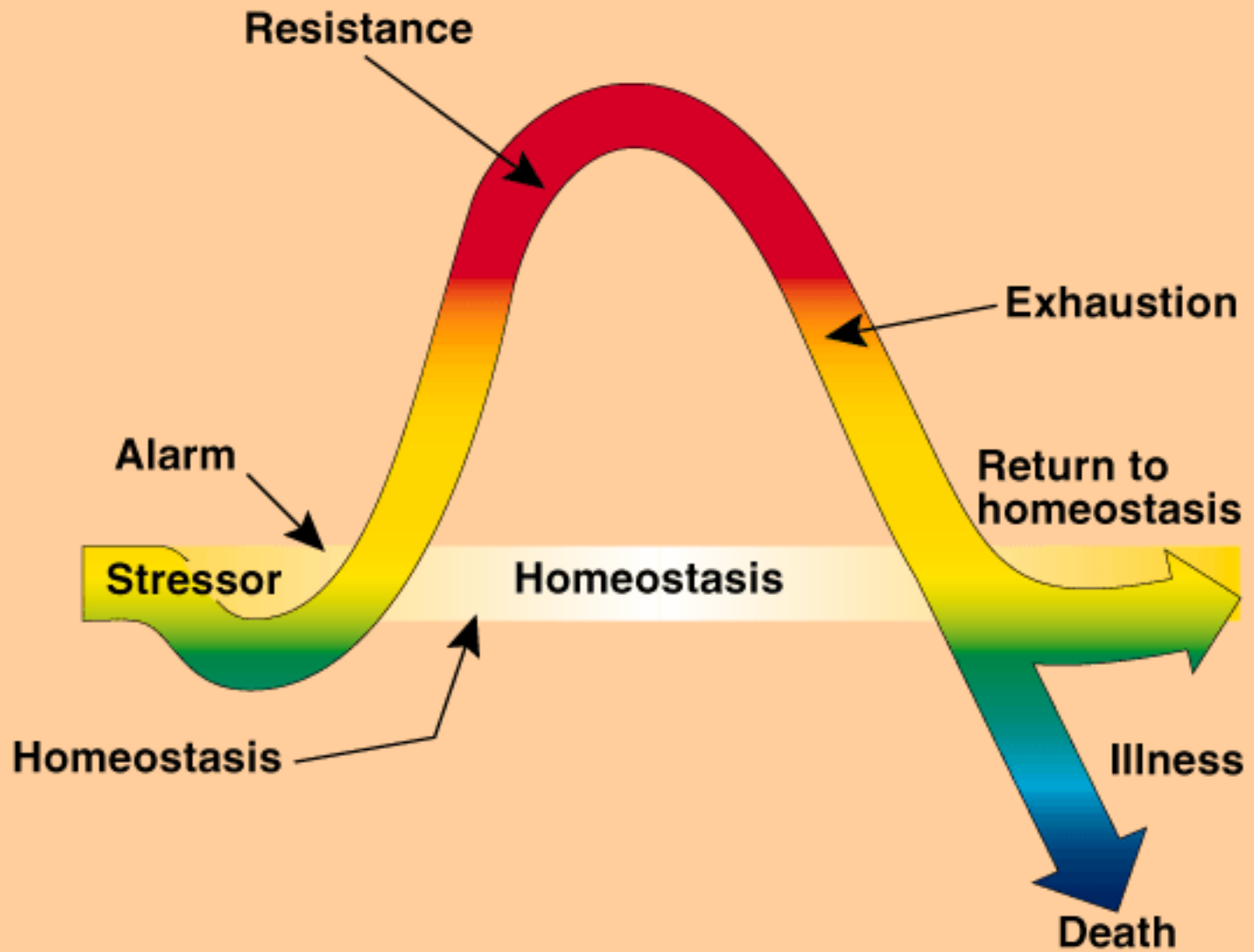
Начин живота који је повезан са стресом

- Недостатак времена
- Превише обавеза
- Забринутост у вези будућности
- Превише прекида у раду
- Губитак или затурање ствари
- Здравље члана породице
- Социјалне обавезе
- Брига о стандардима
- Брига у вези напредовања
- Превелика одговорност

Резултат дејства стресора и активираних одбрамбених реакција

- **адаптација** (савладавање промена без настанка болести), кроз механизме негативне и позитивне повратне спреге поново се успоставља равнотежно стање
- **маладаптација** (настанак промена које доводе до болести)

► The General Adaptation Syndrome



Општи адаптациони синдром (OAS)

- Први пут описао Hans Selye
- Тријас неспецифичних промена:
 - увећање **надбубрежних жлезда**
 - атрофија **тимуса**
 - **улкуси** желуца и дуоденума

Стадијуми ОАС

- Стадијум аларма
- Стадијум резистенције или адаптације
- Стадијум оздрављења или исцрпљивања

Стадијум аларма

- **Борити се или побећи** (“fight-or-flight”)
- Активише се **симпатичусни нервни систем** и појачава секреција адреналина и норадреналина
- **из хипоталамуса** се лучи **CRF** и стимулише лучење **АСТН** из хипофизе

Стадијум резистенције

- **Хомеостаза се поново успоставља**, али на различитом, абнормалном нивоу од физиолошког
- **Способност реакције** на дејство стресора се враћа
- Организам се стабилизује на новом нивоу и **адаптира се на стрес**

Стадијум адаптације (отпорности или резистенције)

- траје **од 48 сати**, до више од месец дана
- Повећано је лучење **гlikокортикоида**
- Кортикоиди делују на:
 - **Метаболизам органских материја**: повећава се гликонеогенеза, повећава се концентрација гликозе у крви (**хипергликемија**)
 - Због повећане разградње протеина и липида, овај стадијум се означава као **катаболички стадијум**
 - Гликокортикоиди делују **антиинфламаторно и имуносупресивно**, и утичу на заступљеност леукоцитних субпопулација у крви (неутрофилија, лимфоцитопенија и еозинопенија)

Трећи стадијум ОАС

- Може бити:
 - Стадијум оздрављења (опоравка) или
 - Стадијум исцрпљивања
- Назива се: **анаболички стадијум**
- Карактерише се лучењем **анаболичких хормона** надбубрежне жлезде, и смањењем синтезе гликокортикоида
- Повећава се **синтеза беланчевина** и нормализује концентрација електролита

Стадијум исцрпљивања

- Стрес се продужава
- Отпорност организма на стрес постепено се смањује или нагло прекида,
- Функција имунског система је знатно смањена

Стадијум исцрпљивања

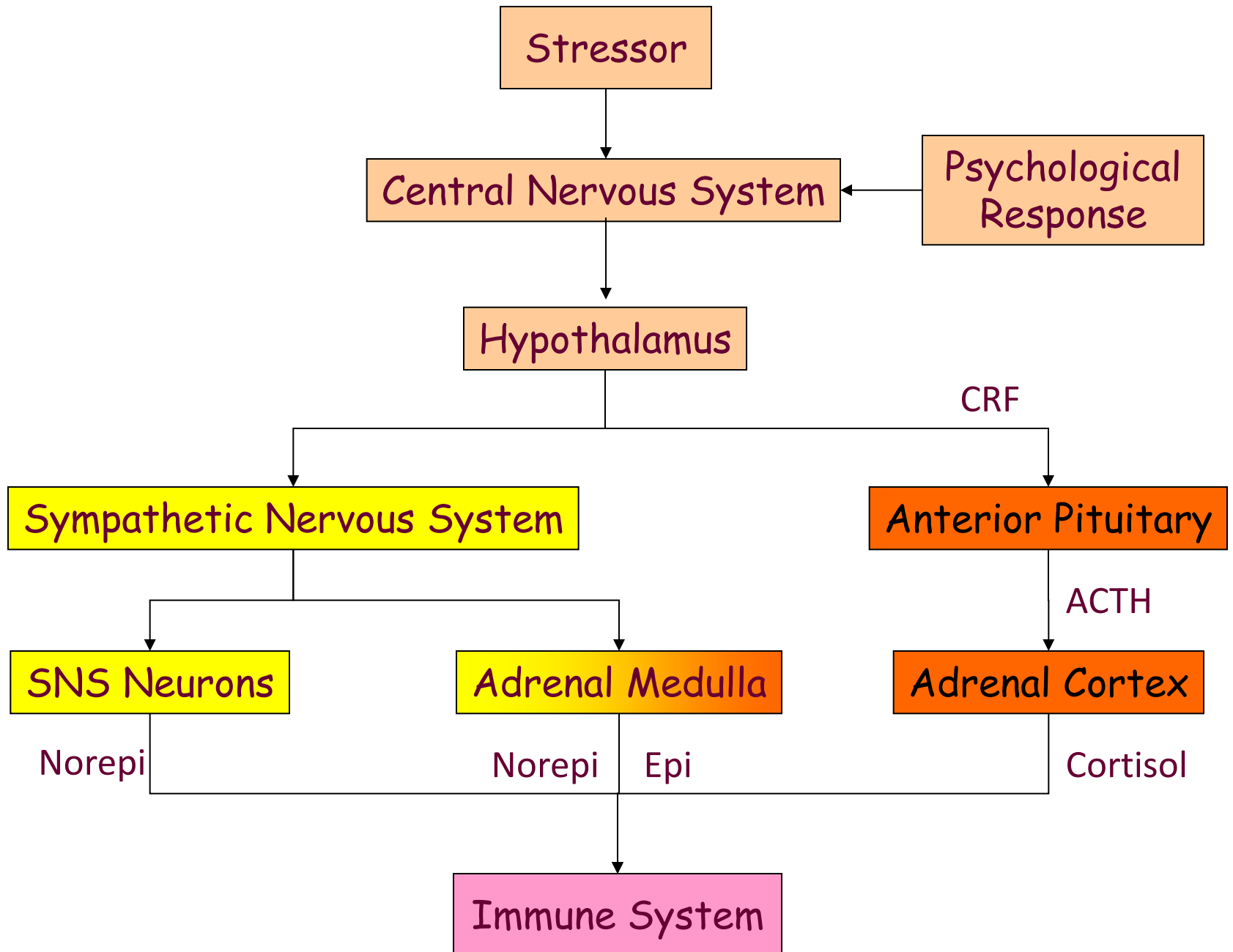
- Пацијенти **губе способност адаптације** на стрес
- **Потребна је медицинска интервенција** за бројне симптоме, које пацијенти некад тешко дефинишу
- **Организам је потрошио своје енергетске резерве** покушавајући да се супротстави стресору и настаје самодеструкција

Неуроендокрини одговор на дејство стресора

- **Садржај неуроендокриног одговора:**
 - Симпатикусна стимулација коре надбубрега и секреција катехоламина
 - Стимулација хипофизе са секрецијом АСТН
 - АСТН стимулише кору надбубрега (стероидни хормони, посебно кортизол)
- **Задаци неуроендокриног одговора:**
 - **Катехоламини** припремају организам за акцију (одговор)
 - **Кортизол** мобилише енергију (глукозу) и супстанце неопходне за акцију

Активност органских система у ОАС

- **Активација:**
 - Нервног система
 - Мишићно-скелетног
 - Ендокриног система
 - Имунског система



Активност нервног система у ОАС

- **Покретачка и регулаторна** улога: CRF неурони у хипоталамусу, који су под утицајем нервних и хормонских стимулуса
- **Неуропептиди из хипоталамуса** стимулишу лучење хормона хипофизе (АСТН, АДН, хормона раста и пролактина)
- **Симпатички нервни систем:** ослобађање адреналина (срж надбубрега) и норадреналина (срж надбубрега и симпатикусни нерви)

Активност мишићног и скелетног система у ОАС

- **Мишићне контракције** и повећање **мишићног тонуца**
- циљ: **побећи** са места дејства стресора
- **Повећање мишићног тонуца** (настало због повећане активности реткуларне формације) манифестује се **болом у мишићима** (главобоља, укоченост врата, бол у леђима)

Активност ендокриног система у ОАС

Хипоталамус

– Corticotropin releasing factor, **CRF**

- **Хипофиза**

– **АСТН**

- **Надбубрежна жлезда**

– **Адреналин, норадреналин, кортизол**

Активност ендокриног система у ОАС

- **Повећава се** секреција хормона чијим дејством се појачавају одбрамбене способности организма
- **Смањује се** секреција хормона који повећавају потрошњу енергије

Симптоми стреса

- **Физички** симптоми
- **Ментални** симптоми
- **Емоционални** симптоми
- **Промене понашања**

Симптоми стреса: физички

- Сува уста
- Обилно знојење
- Честе инфекције и друге болести
- Гастроинтестинални проблеми
- Главобоља
- Хипертензија
- Лупање срца
- Укоченост врата и леђа

Други симптоми стреса:

- анксиозност
- депресија
- умор
- ослабљена пажња
- импулсивност
- ослабљена концентрација
- раздражљивост
- забринутост (брига) због различитих ствари

Симптоми стреса: промена понашања

- плач
- поремећаји у навикама исхране
- поремећаји спавања
- груб однос према другима
- повећана употреба цигарета, алкохола и лекова,
- проблеми комуникације
- сексуални проблеми
- социјална изолација

Садржај предавања

- Грађа ћелије
- Адаптивне промене ћелије
- Малигна трансформација ћелије
- Карактеристике и механизам настанка реверзибилних повреда ћелије
- Карактеристике и механизам настанка иреверзибилних повреда ћелије
- Механизми настанка ћелијске смрти: апоптоза и некроза

Садржај предавања

- Концепт хомеостазе
- Selye – теорија ОАС
- стресори: спољашњи и унутрашњи
- Одговор организма на дејство стресора
- Фазе акутног стреса
- Промене у организму у акутном стресу