

УВОД У ПАТОЛОШКУ ФИЗИОЛОГИЈУ

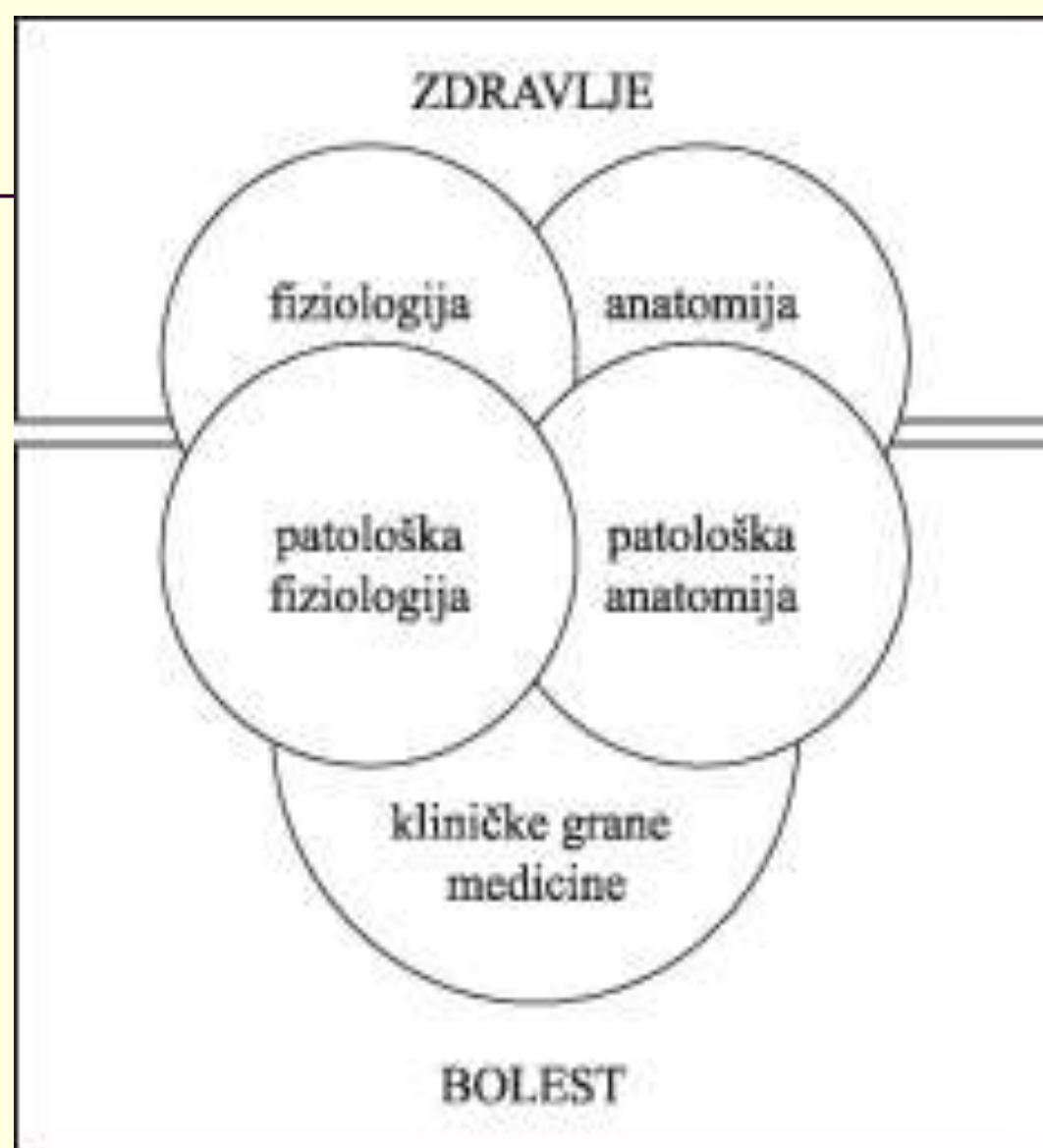
проф. др Снежана Живанчевић Симоновић

Садржај предавања део 1

- Предмет изучавања Патолошке физиологије
- Дефиниције здравља
- Дефиниција болести
- Етиологија болести
- Патогенеза болести
- Ток (фазе болести) и исход болести

Патолошке основе болести

- патолошка **анатомија**
- патолошка **физиологија**



Предмет патолошке физиологије

- изучавање **узрочника** болести
- изучавање **механизама њиховог дејства** на организам човека
- разјашњавање механизма настанка **поремећаја у физиолошким** процесима (механизама настанка пато-физиолошких процеса).

Подела патолошке физиологије

- **општа** патолошка физиологија
- **специјална** патолошка физиологија

Дефиниције здравља

- **Здравље је стање** потпуног физичког, психичког и социјалног благостања, а не само одсуство болести и неспособности
- **Здравље је складна равнотежа** грађе и функције организма и душевног доживљавања, што је предуслов за пуну радну способност, а тиме и пуно уживање у животу.
- **Болест је поремећај** те складне равнотеже, са смањеном радном способношћу и смањеним уживањем у животу, као и душевним оптерећењем

Дефиниције здравља

- Здравље – оно што је **нормално**, Болест – одступање од нормалног
- Здравље – живот са **одржаном хомеостазом**, болест стање са поремећеном хомеостазом
- Могућност **адекватног прилагођавања** (адаптације)
- Здравље се карактерише стањем **динамичке равнотеже**

Дефиниције здравља

- **Процена здравља** темељи се на:
 - процени **динамичке равнотеже** организма,
 - нормалној **регулацији и усклађивању** функција,
 - очуваној способности **адаптације** на ендогене и егзогене чиниоце,
 - **нормалним карактеристикама** за доба живота, пол и етничке карактеристике

Етиологија

- *aitia*=узрок, *logos*=наука
- Подела етиолошких фактора:
 - **примарни** етиолошки фактори
 - **секундарни** (помажући) етиолошки фактори
 - **ендогени** етиолошки фактори
 - **егзогени** етиолошки фактори
(неживи, биолошки и социјални)

Патогенеза

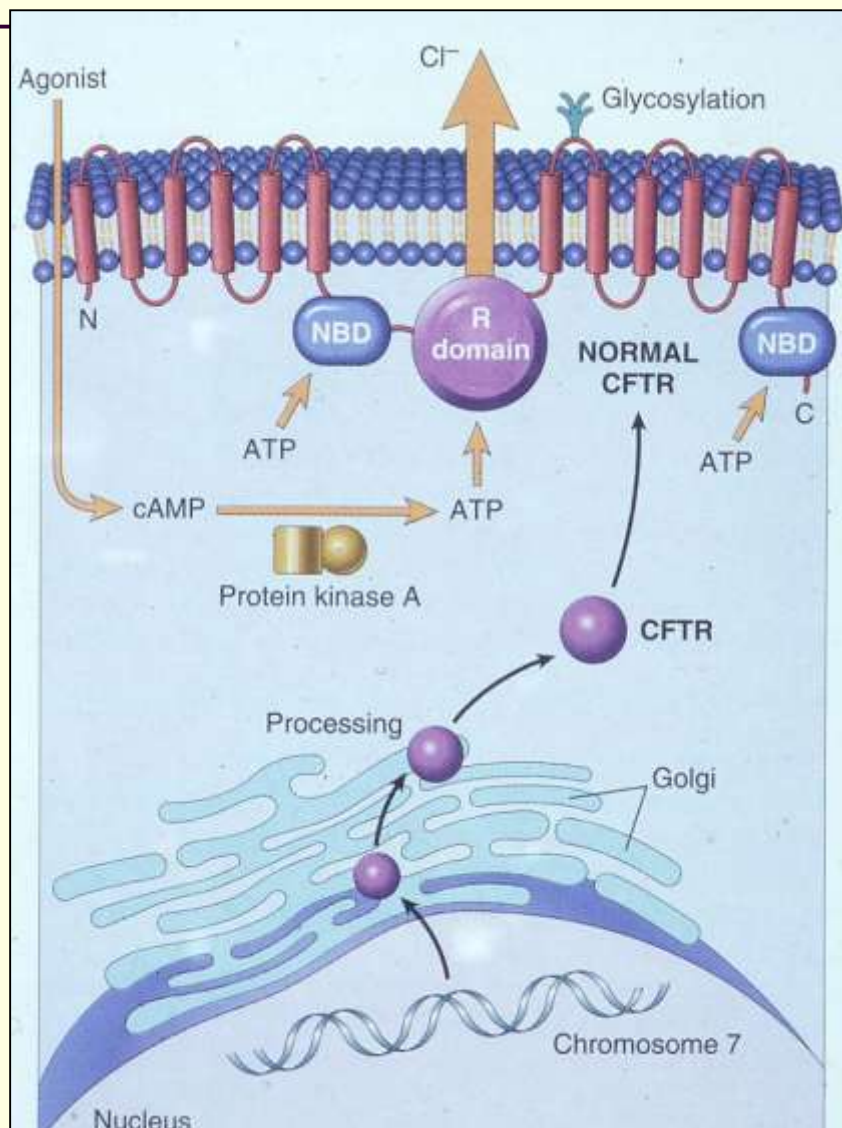
- *pathos*=страдање, болест, *genesis*=порекло
- изучава **механизме настанка** структурних и функцијских поремећаја
- изучава **динамику** патолошког процеса (след реакција које су повезане узрочно-последичном везом)

Патогенеза - примери

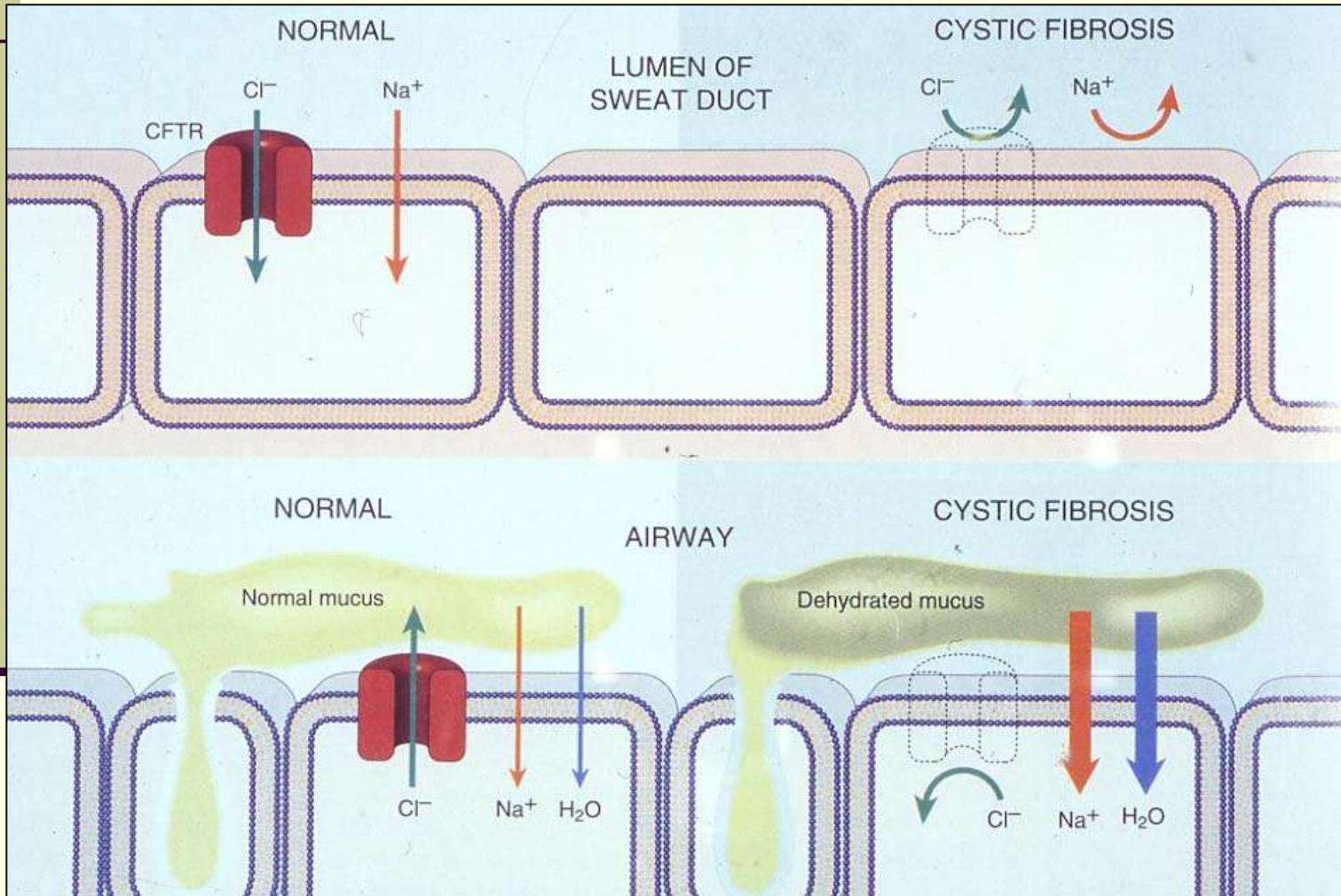
- Поленска кијавица
- Малигни тумори
- Цистична фиброза

Функција и биохемизам CFTR протеина

- CFTR контролише кретање хлоридних јона
 - из епителних ћелија егзокриних жлезда у лумен** (билијарни путеви, бронхијалне жлезде, панкреасни канали, танко црево, тестис)
 - у епителне ћелије знојних жлезда**



Функција CFTR протеина



Клиничка слика цистичне фиброзе



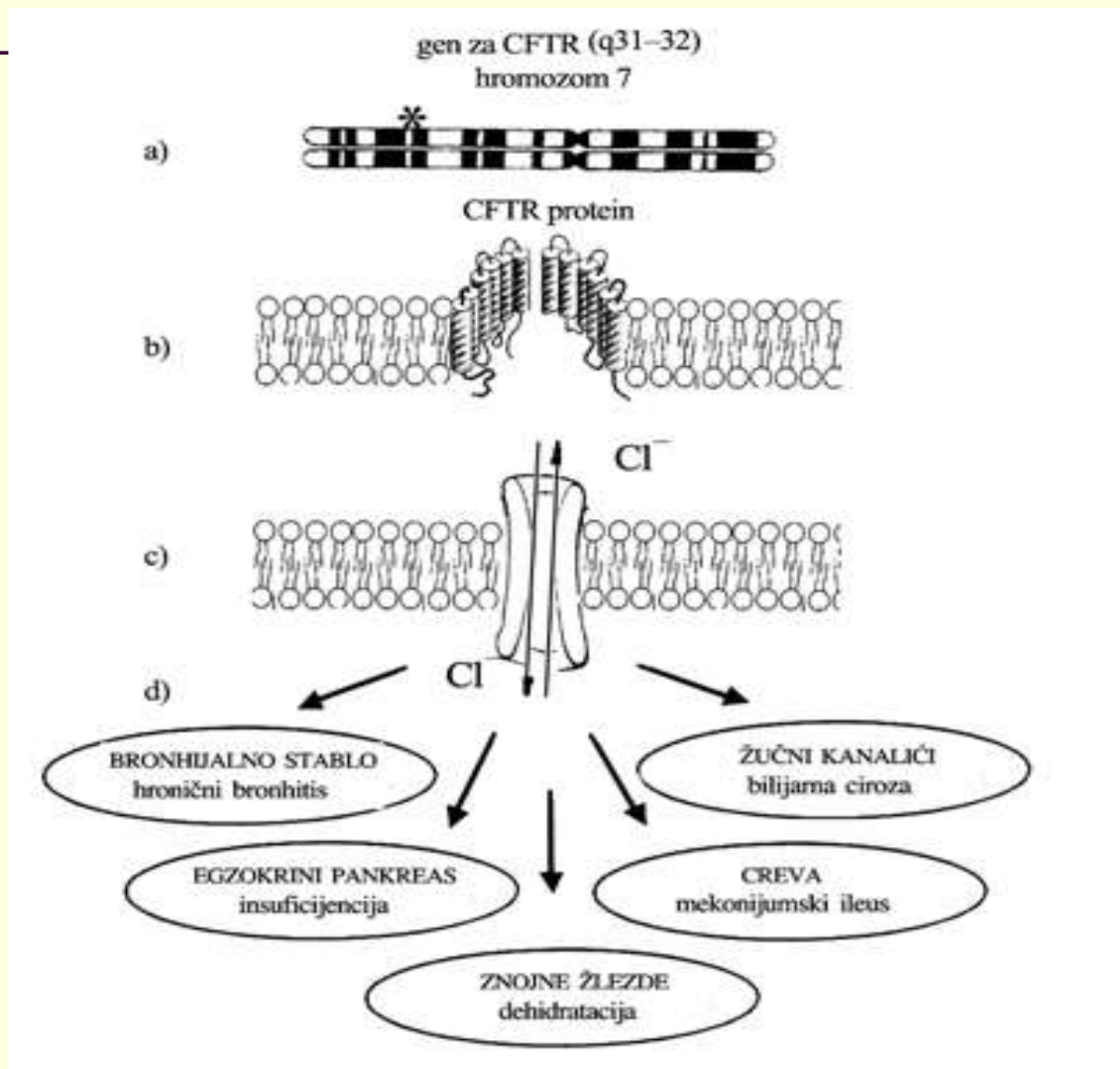
слана кожа (обично први знак)

густ, вискозан секрет покрива
респираторни и дигестивни
тракт

респираторне инфекције

инфертилитет мушкараца

Патогенеза цистичне фиброзе



Дефиниција болести

- Болест:

- **нозолошки ентитет** (гр. *nosos* = болест)
- **етиологија и патогенеза позната,**
- **одликује се особеним ћелијским и ткивним оштећењима и клиничким симптомима**

Патолошка реакција, процес, стање

- **Патолошка реакција** - одговор организма који није адекватан дејству дражи или силе која је до ње довела
- **Патолошки процес** – низ промена структуре и функције неког ткива (органа) проузрокованих дејством одређеног етиолошког агенса
- **Патолошко стање** – последица патолошког процеса који није у потпуности окончан

Симптоми и знаци болести

■ Симптоми болести

- субјективни
- објективни
- специфични
- неспецифични

Знаци болести – објективни параметри, који се могу регистровати при прегледу болесника

Подела болести

- **Акутне** болести
- **Субакутне** болести
- **Хроничне** болести

Тежина болести

- **супклиничка** форма болести (латентна или инапарентна)
- болест **благог степена** (амбулантна)
- болест **са јасно израженим** симптомима
- **тешка** форма болести
- **терминални степен** болести

Фазе болести

- **почетна** или латентна
- **уводна** или продромална (*prodromos*=који претходи)
- **манифестна** фаза или фаза изражене болести
- **фаза регресије** болести
- **фаза опоравка** или реконвалесценције

Окончање болести

- **потпуно оздрављење** (*restitutio ad integrum*)
- **непотпуно оздрављење**
- **прелазак у патолошко стање**
- **летални исход** или смрт организма (*exitus letalis*)

Дефиниције смрти базирају се на:

- иреверзibilном престанку **крвотока** и **дисања**
- иреверзibilном престанку свих **функција мозга**

Садржај предавања део 2

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

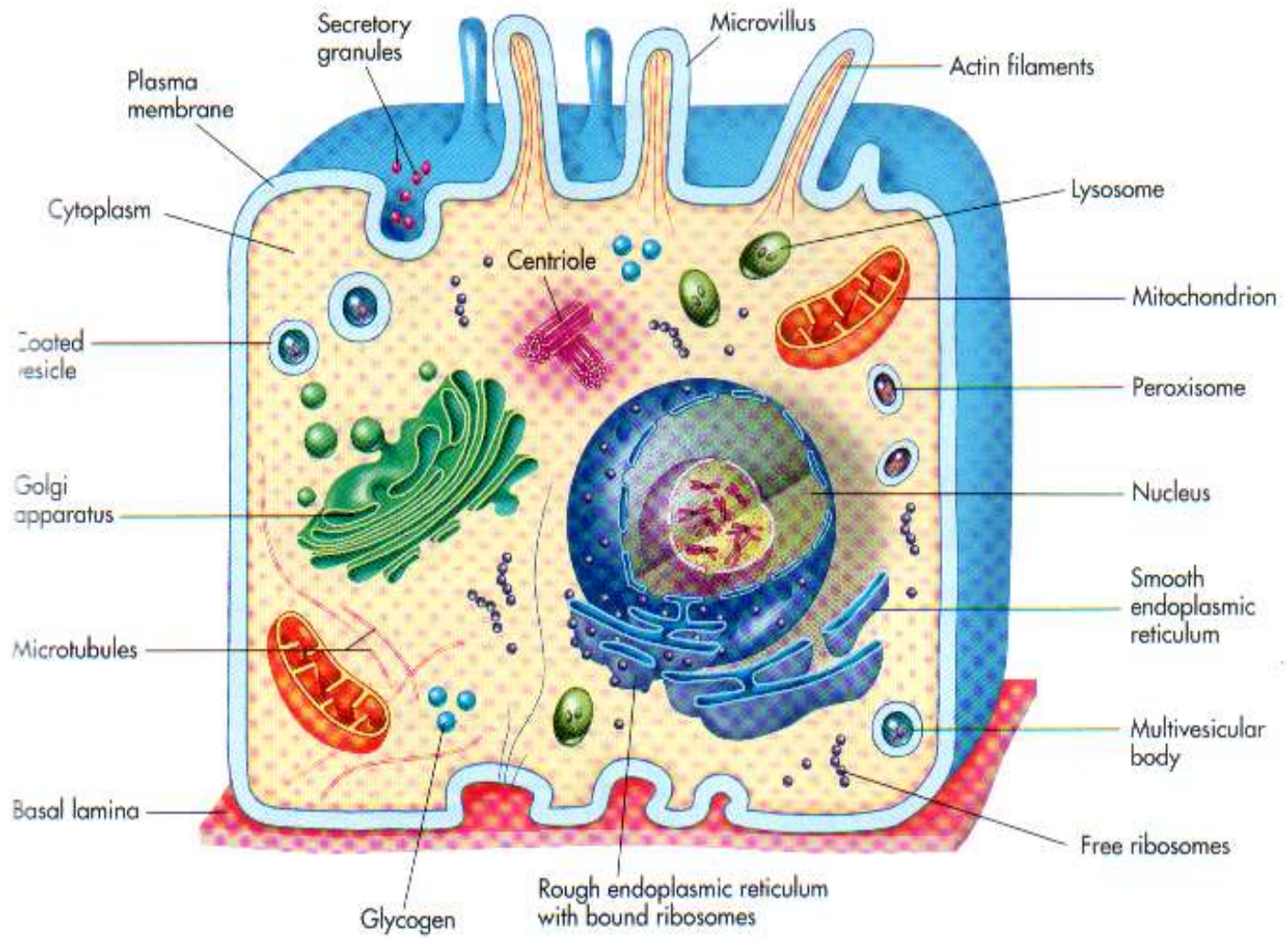
Ћелија

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



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**
- **хипертрофија, атрофија, хиперплазија, метаплазија и дисплазија**

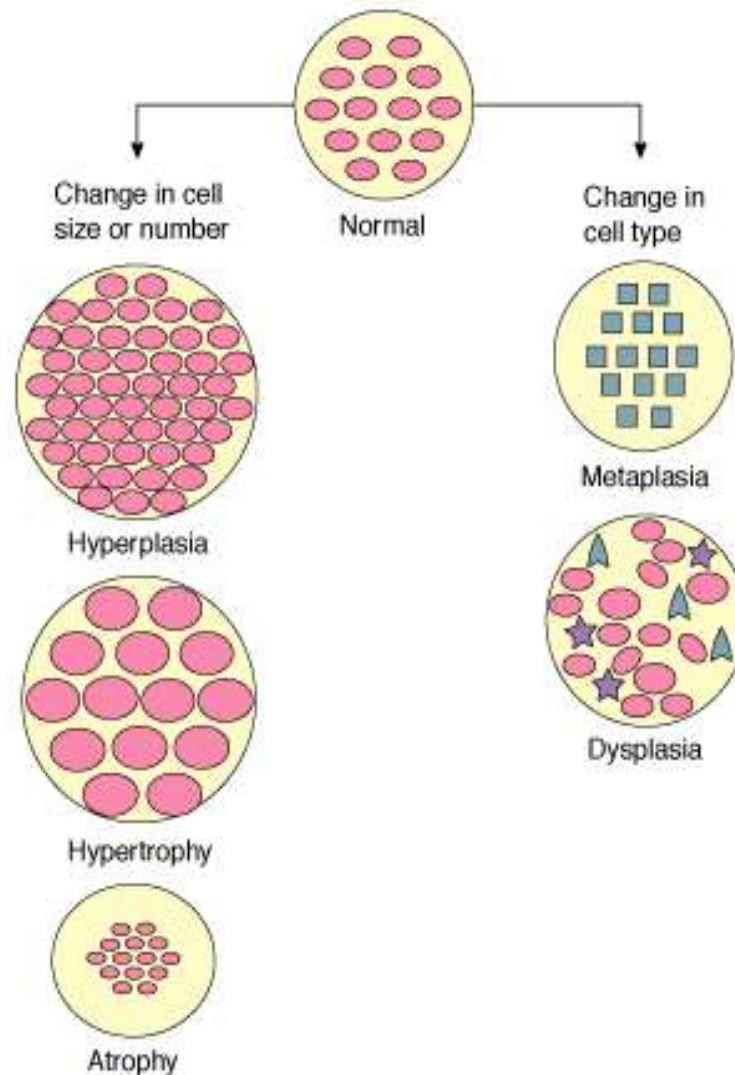


Figure 5-1 Adaptive tissue (*large circles*) and cell responses involving a change in number (hyperplasia), cell size (hypertrophy and atrophy), cell type (metaplasia), or size, shape, and organization (dysplasia).

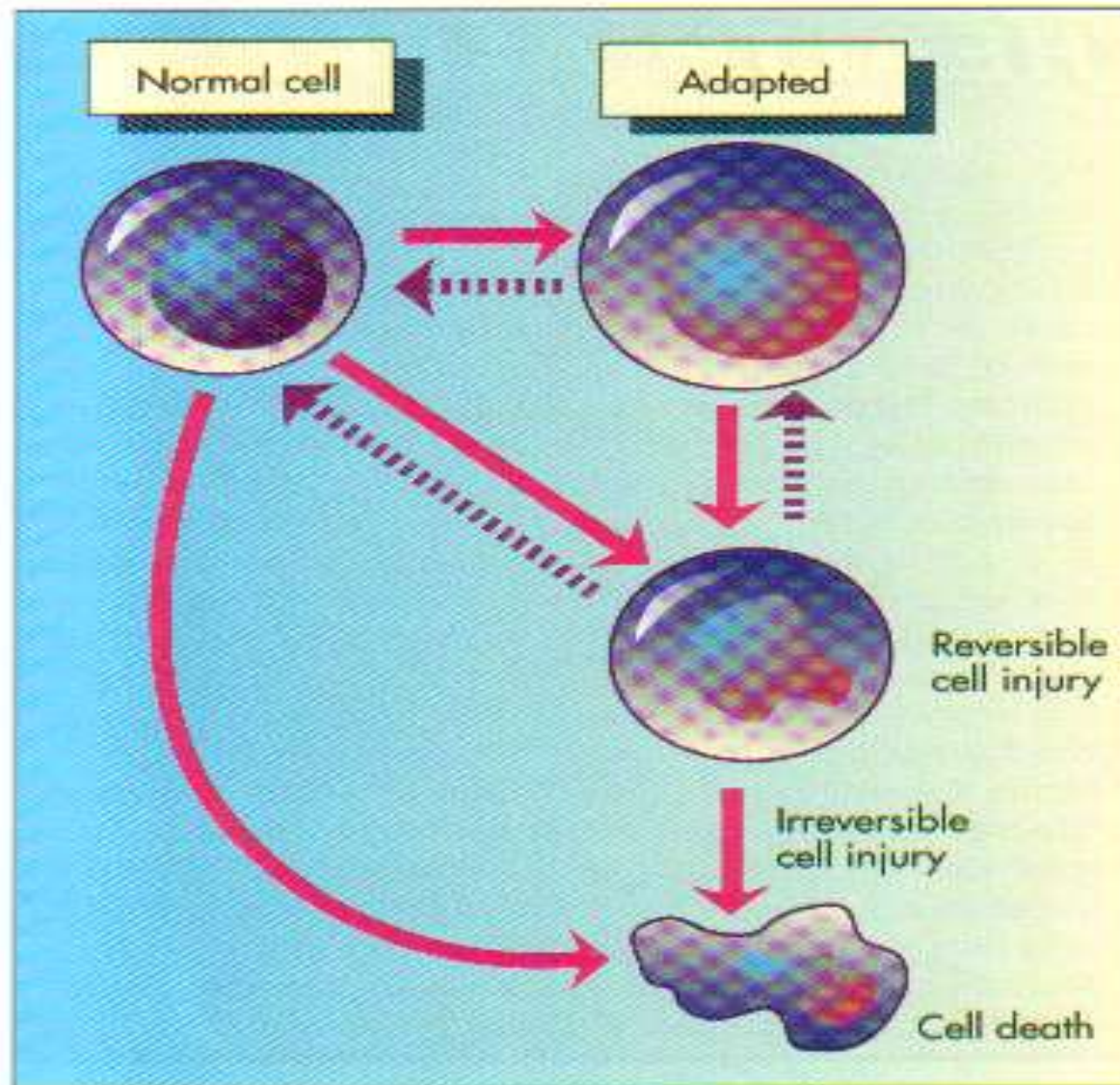
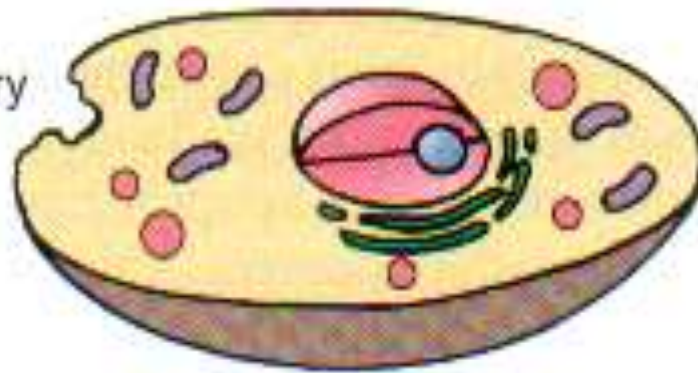


Fig. 3-4 Cellular injury and responses. Relationship among normal, adapted (hypertrophied), and reversibly injured cells and cell death of myocardial cells is depicted here.

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*)

Хипертрофија

(повећање величине ћелије)

Врста хипертрофије:

- **физиолошка** хипертрофија
- **патолошка** хипертрофија
- **компензаторна** хипертрофија

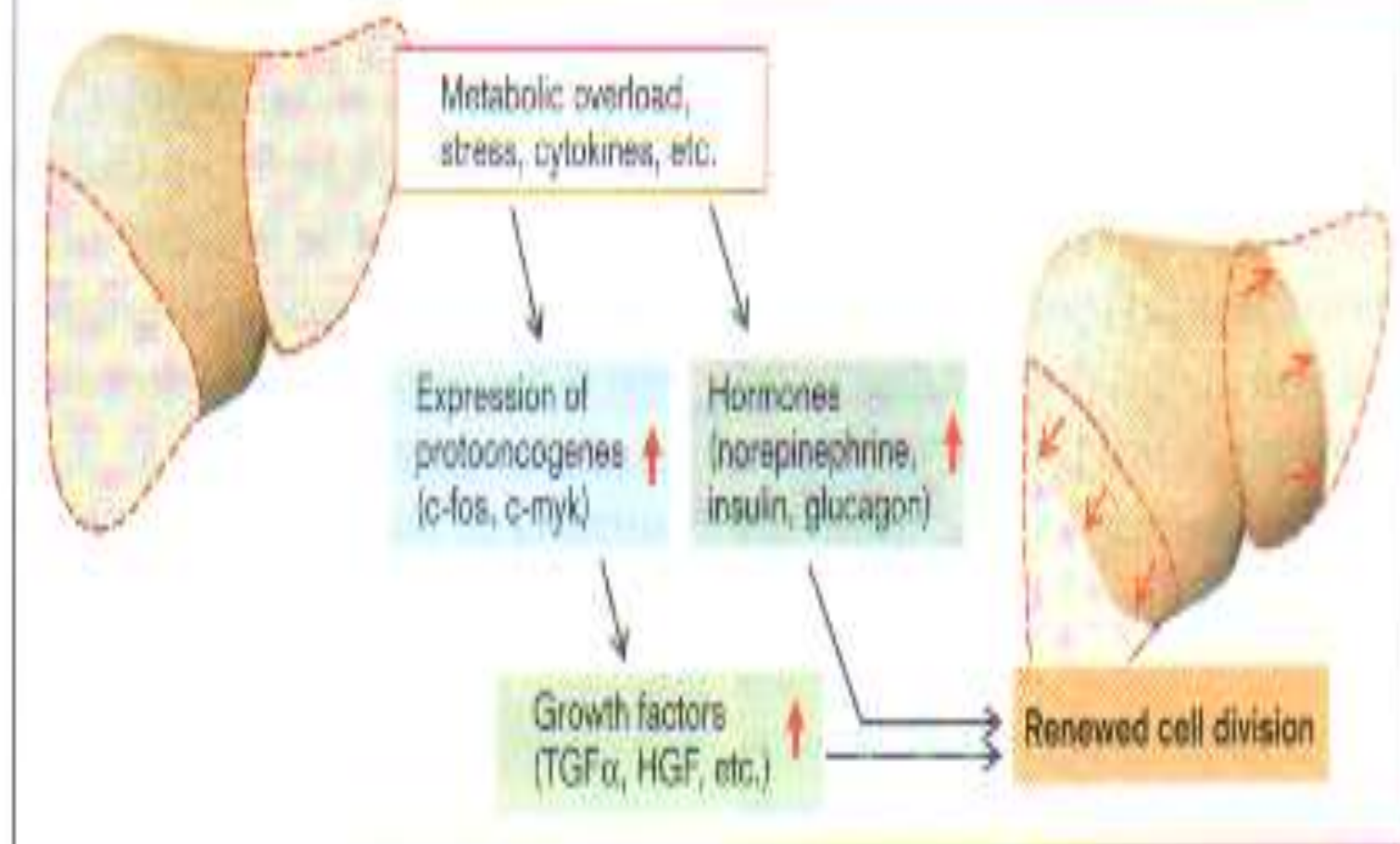
Хиперплазија

(повећање броја ћелија)

врсте хиперплазије

- **физиолошка** (жлездана и компензаторна)
- **патолошка**

B. Compensatory Hyperplasia



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*“ ћелија, а у мезенхимним ткивима **сазревањем** недиферентованих ћелија
- мењају се функцијске карактеристике новоформираних ћелија

Original tissue	Stimulus	Metaplastic tissue
Ciliated columnar epithelium of bronchial tree	Cigarette smoke	Squamous epithelium
Transitional epithelium of bladder	Trauma of bladder calculus	Squamous epithelium
Columnar epithelium in gland ducts	Trauma of calculus	Squamous epithelium
Fibrocollagenous tissue	Chronic trauma	Bone (osseous) tissue
Oesophageal squamous epithelium	Gastric acid	Columnar epithelium
Columnar glandular epithelium	Vitamin A deficiency	Squamous epithelium

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**

Повреда и смрт ћелије

степен повреде зависи од:

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

Повреда и смрт ћелије: узроци

■ Физички агенси

- механички
- температурни
- електрични
- зрачење
 - јонизујуће
 - нејонизујуће

■ Хемијски агенси

- Токсичне материје (ендотоксини и егзотоксини)

■ Биолошки агенси

- вируси, бактерије, гљивице, протозое

■ Хранљиве материје

- вишак
- недостатак

Механизми повреде ћелије:

Два најчешћа финална механизма повреде ћелије при деловању различитих етиолошких фактора:

- 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
- у патолошким стањима - **повећано стварање** и/или **смањена елиминација** слободних радикала (оксидативни стрес)

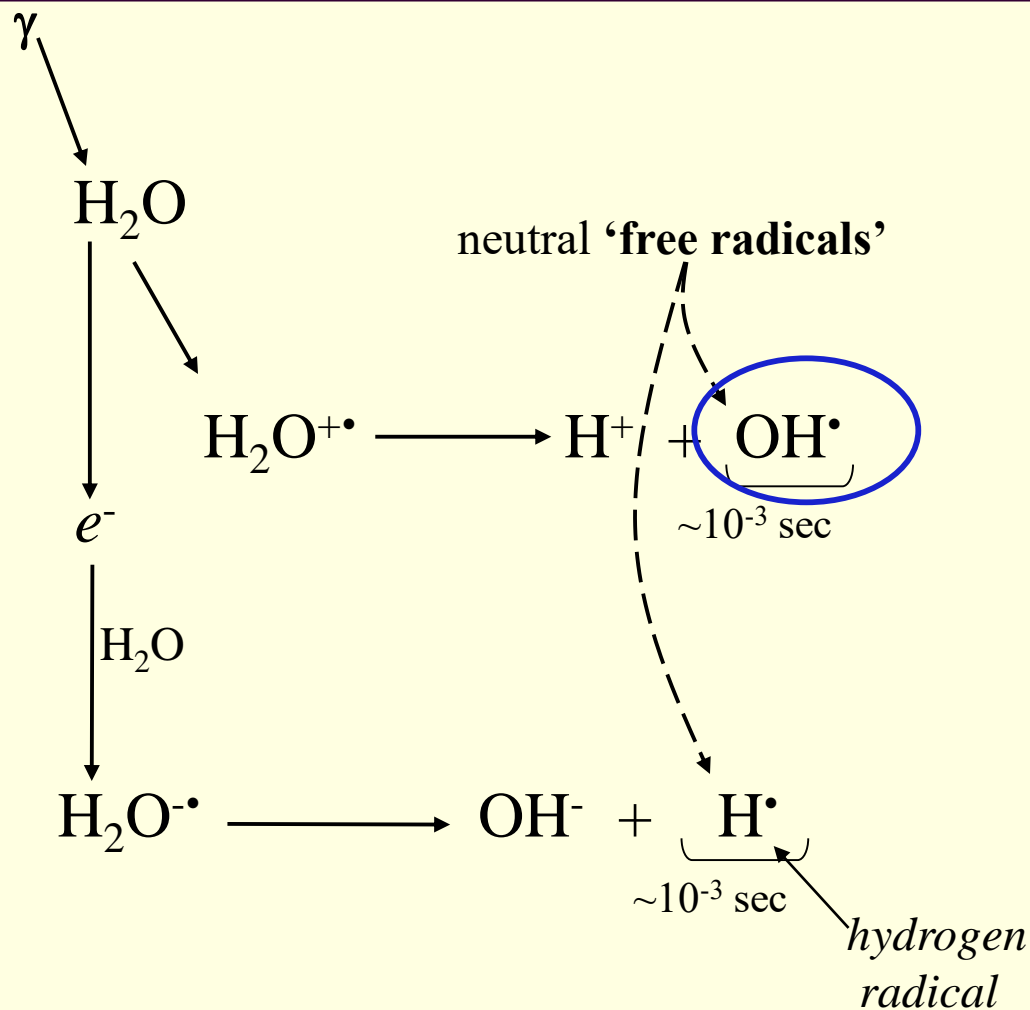
Стварање слободних радикала повећава:

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

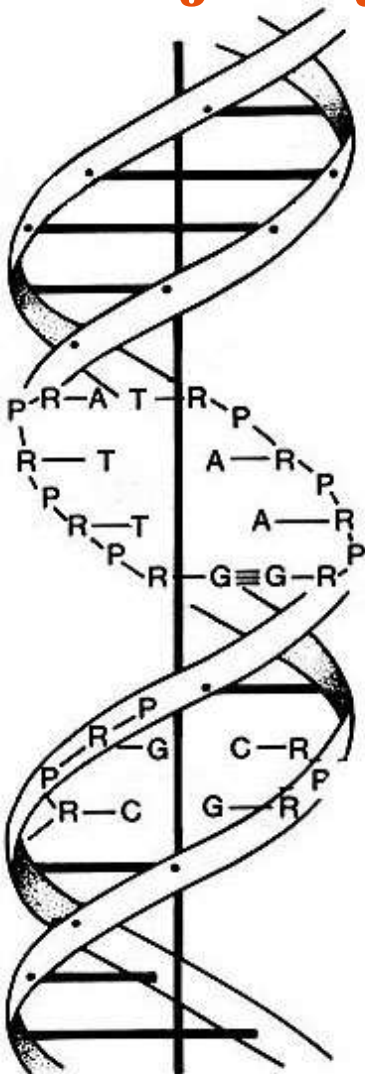
Слободни радикали реагују са:

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

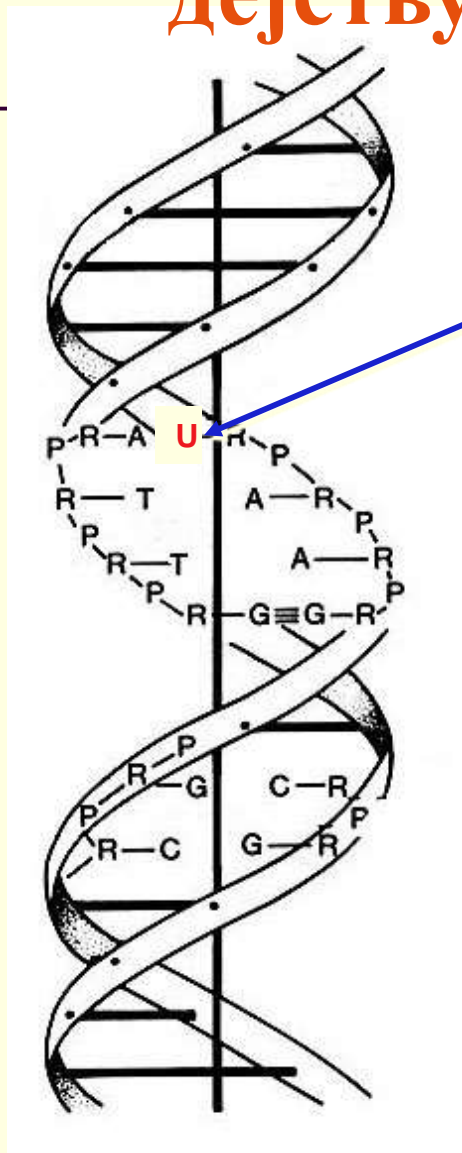
Стварање слободних радикала при дејству јонизујућег зрачења



Примери оштећења ДНК при дејству јонизујућег зрачења

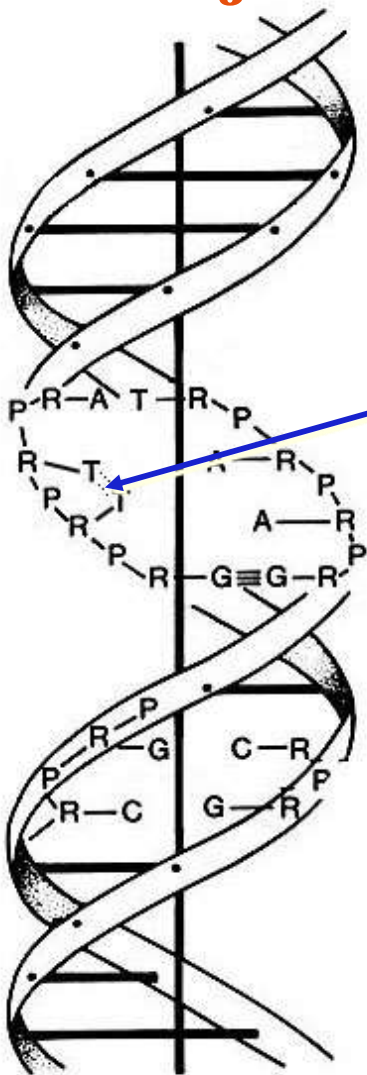


Примери оштећења ДНК при дејству јонизујућег зрачења



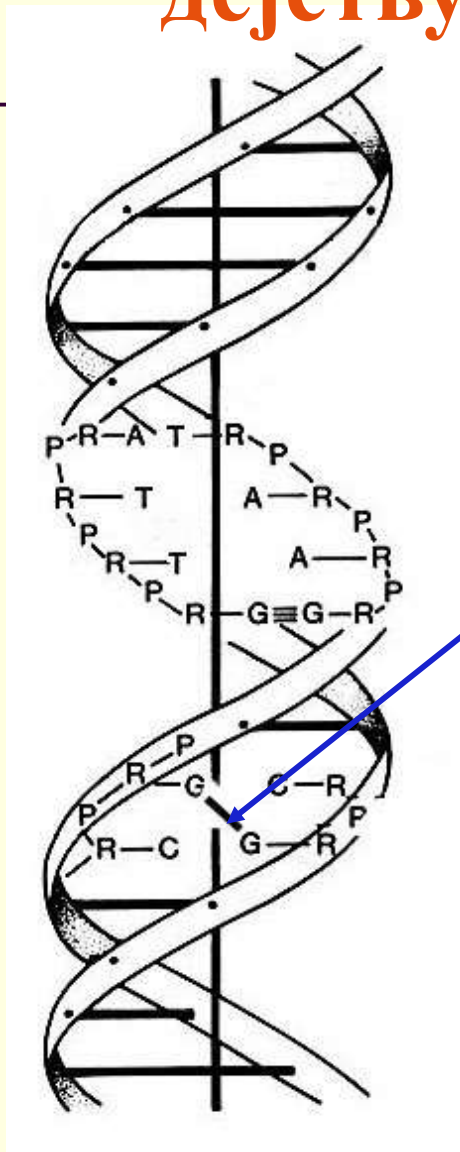
Замена базе

Примери оштећења ДНК при дејству јонизујућег зрачења



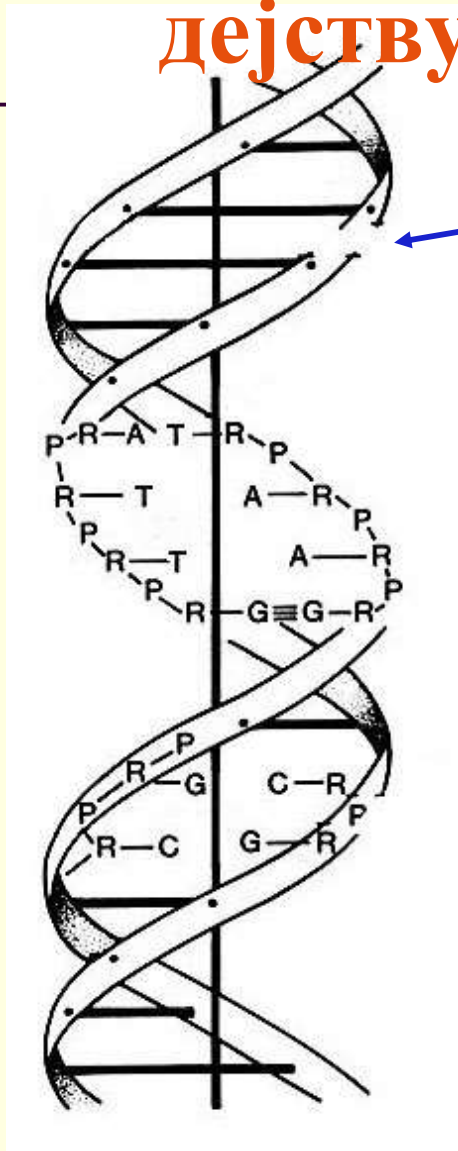
Стварање димера

Примери оштећења ДНК при дејству јонизујућег зрачења



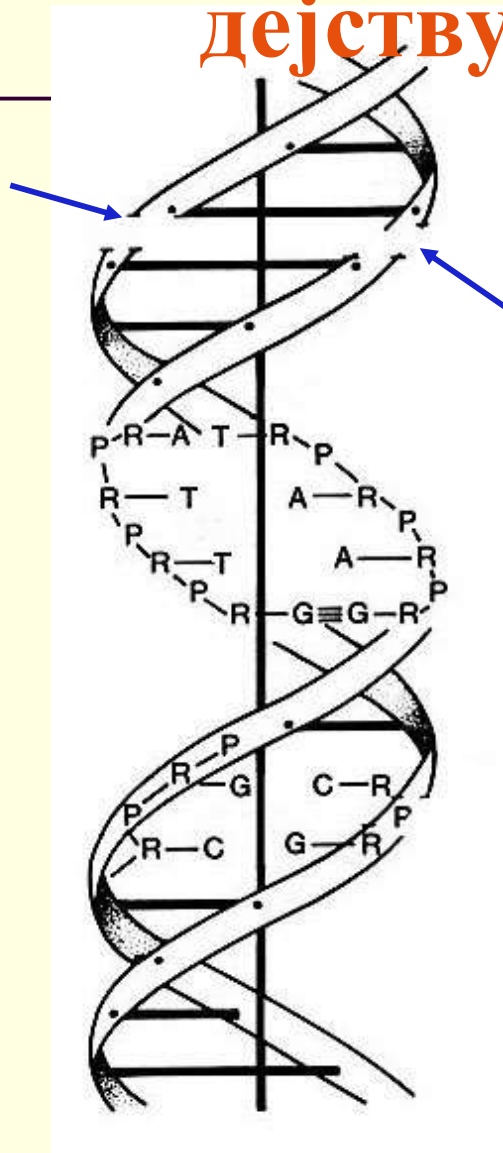
Стварање
међуланчаних веза

Примери оштећења ДНК при дејству јонизујућег зрачења



Једноланчани
прекиди

Примери оштећења ДНК при дејству јонизујућег зрачења



Дволанчани
прекиди

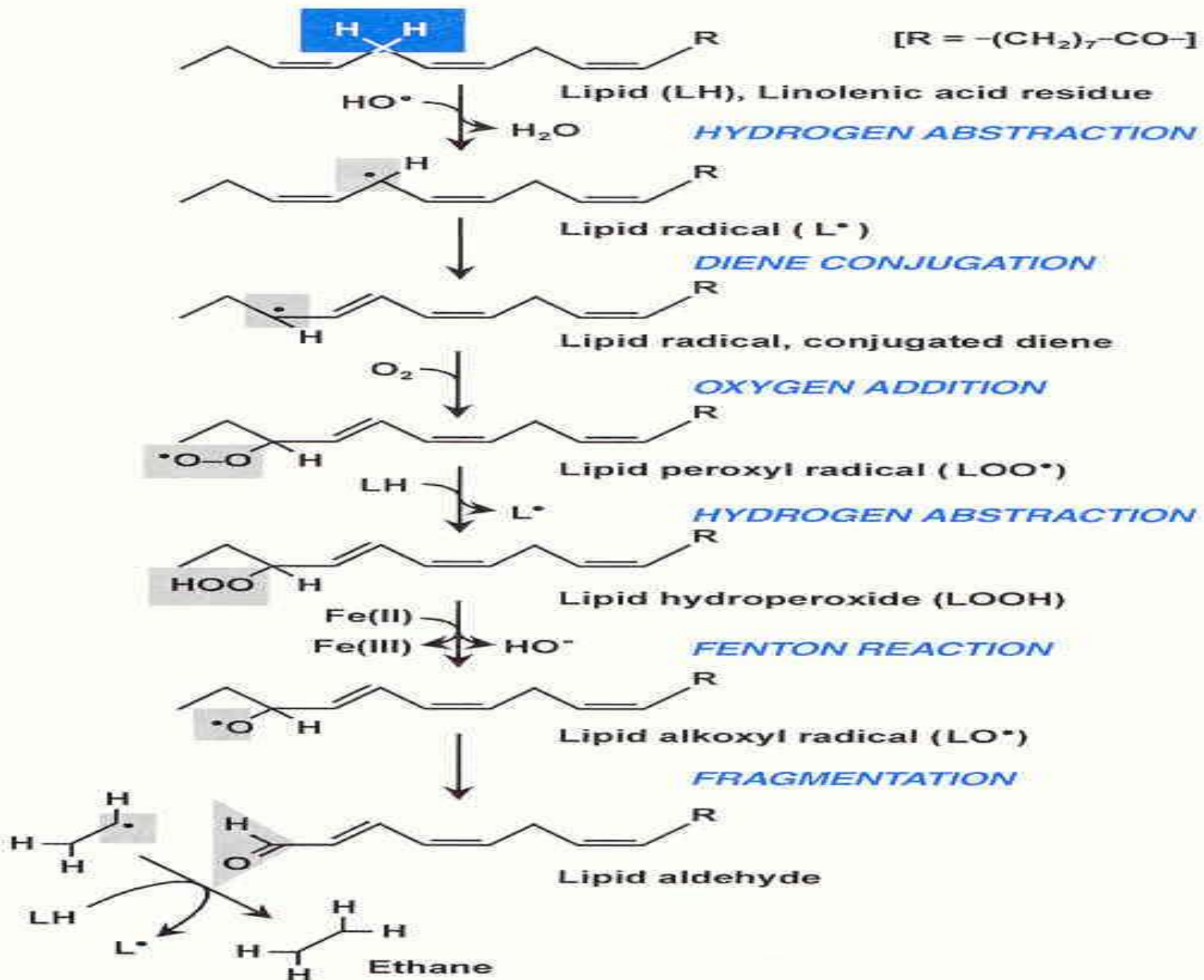
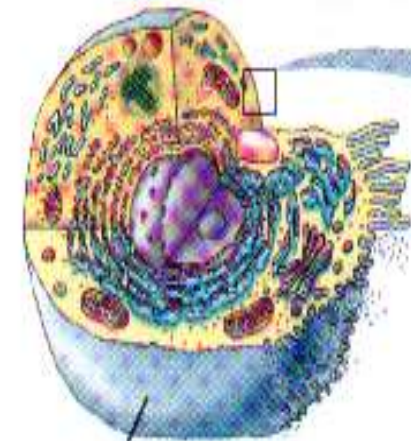


Figure 3-9. Lipid peroxidation initiated by the hydroxyl radical (HO^\bullet).

Typical cell



Plasma membrane

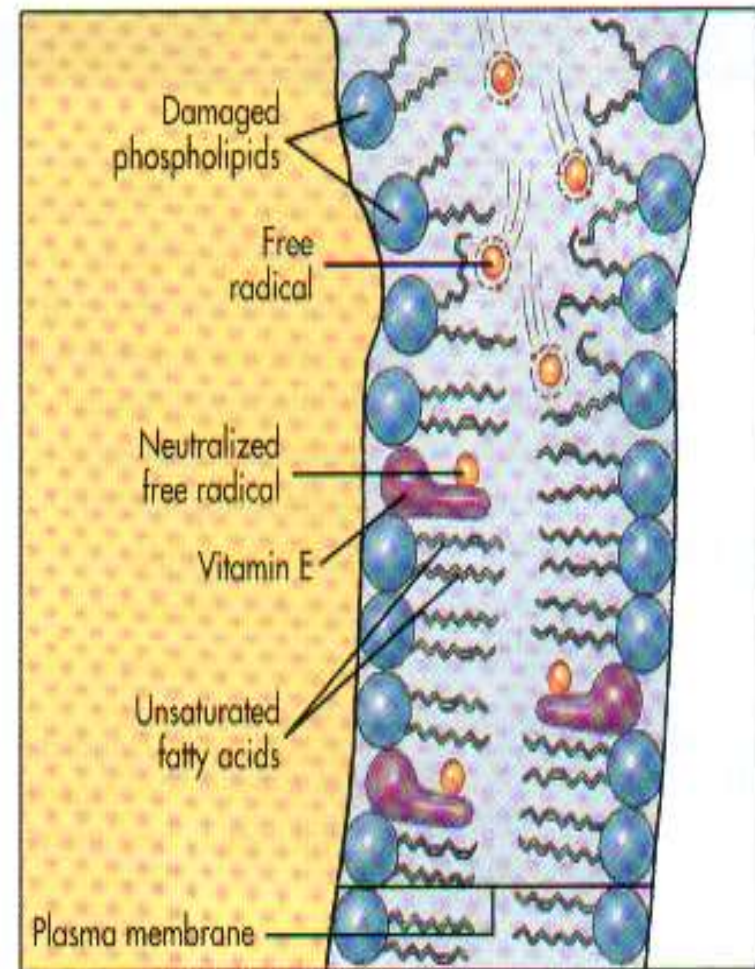


Fig. 3-6 **Role of vitamin E.** Vitamin E can act as an antioxidant, attracting and neutralizing molecules with unpaired electrons. (From Thibodeau, G.A. & Patton, K.T. [1999]. *Anatomy & physiology* [4th ed.]. St. Louis: Mosby.)

Повреде изазване хипоксијом

хипоксија може настати услед:

- недовољне **концентрације кисеоника у ваздуху** (атмосферска хипоксија)
- **болести респираторног и кардиоваскуларног система**
- **анемије**
- **едема**
- **неспособности 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 унутар ћелија
- повећање запремине ћелије
- дилатација ендоплазматског ретикулума, одвајање рибозома (смањење синтезе протеина), повећање пропустљивости ћелијске мембране, смањење функционалне способности митохондрија
- повећање концентрације јона **Ca** у ћелијама
- активација бројних ензима

Реперфузиона повреда

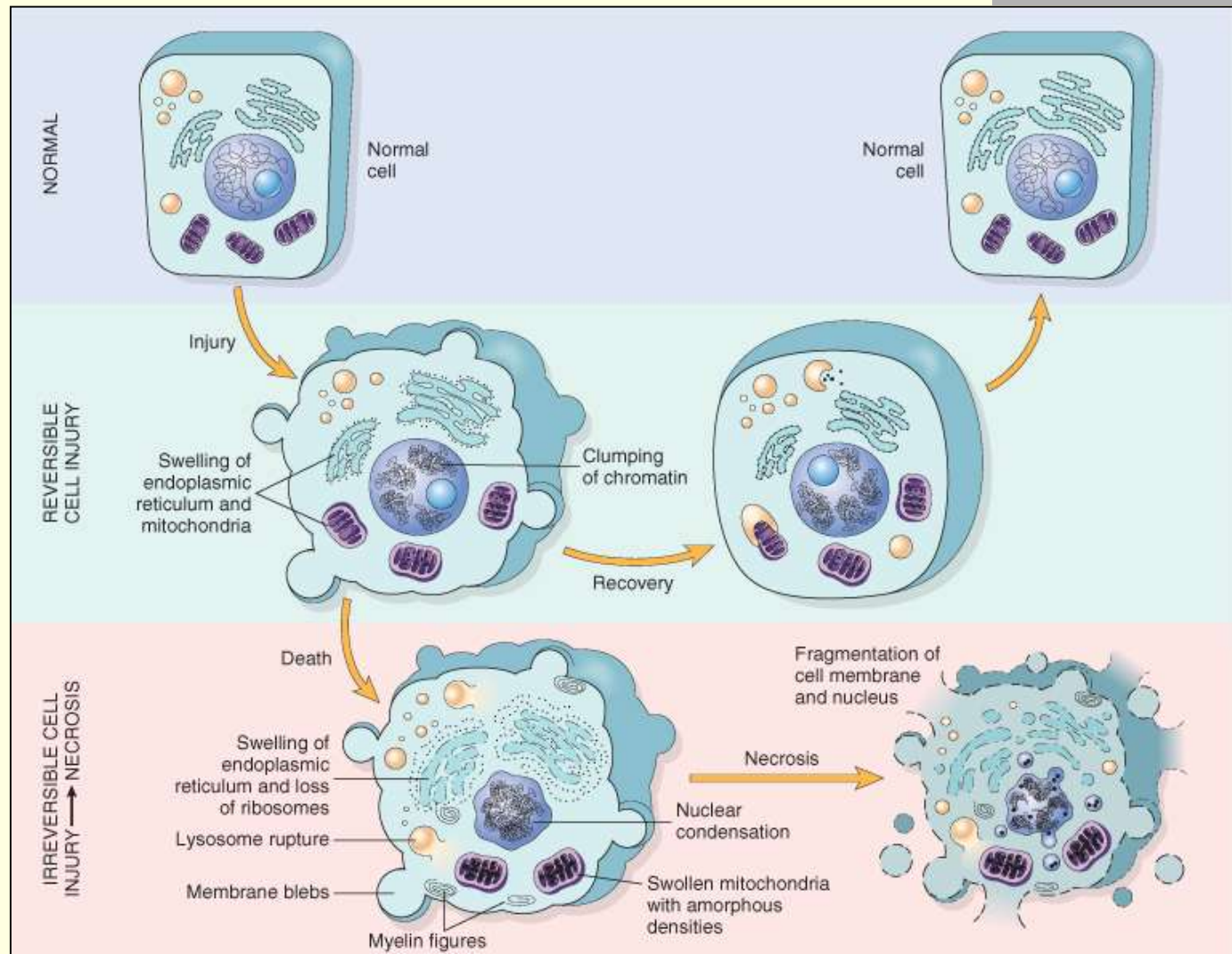
- нормализација допремања кисеоника у претходно исхемично подручје
- **повећано стварање** слободних радикала
- **смањена могућност елиминације** оштећеним ензимским системима
- додатна оштећења ћелије

Реверзибилне и иреверзибилне повреде ћелије

Реверзибилне повреде: након престанка дејства штетног агенса, 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
- почетна 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** (оштећује ћелијску и субцелуларне мембране)
- **протеолитичке ензиме** (разграђују беланчевине)
- **нуклеазе** (разграђују нуклеинске киселине)

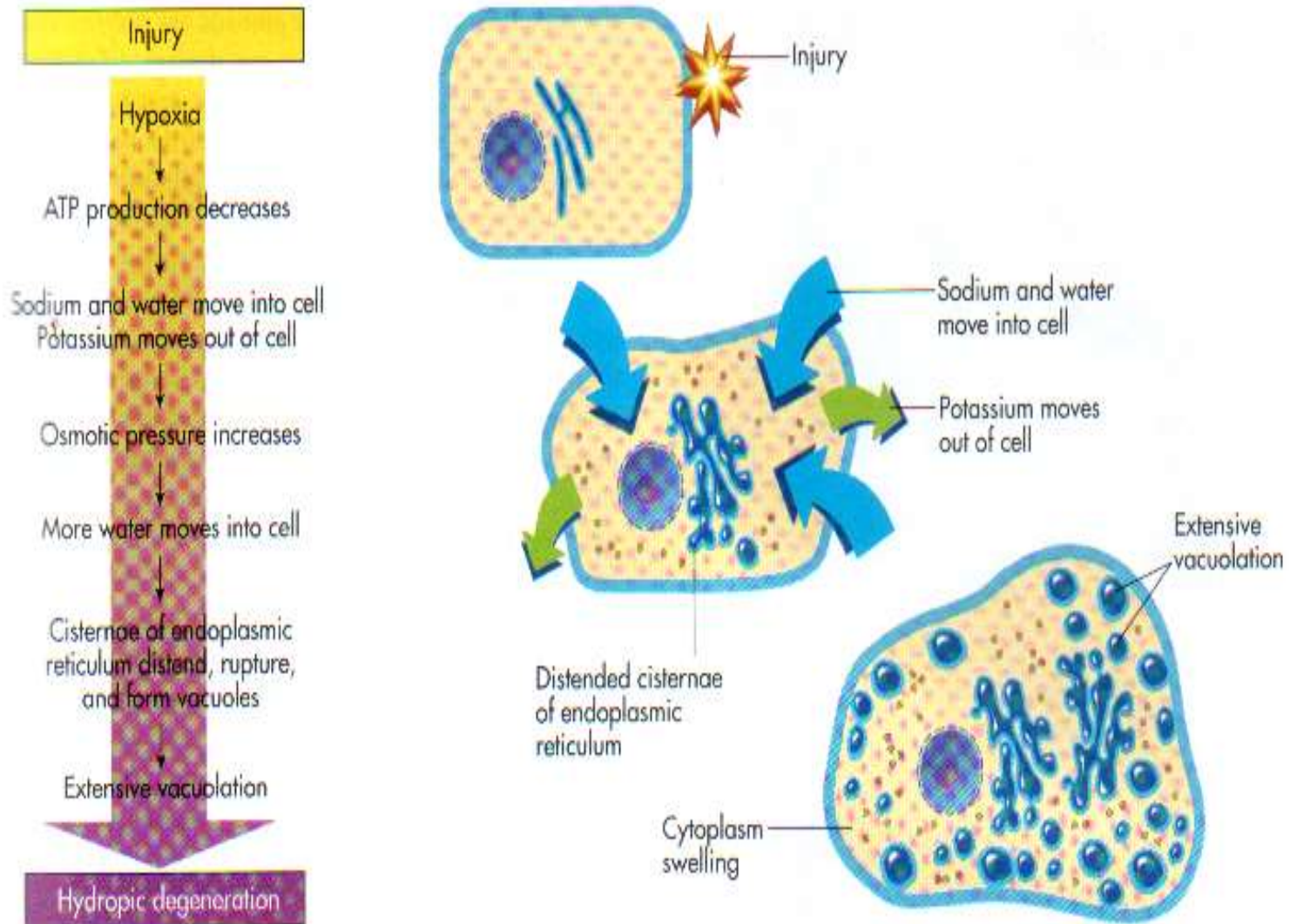


Fig. 3-19 The process of hydropic degeneration. ATP, Adenosine triphosphate.

Смрт иреверзибилно оштећених ћелија

- некроза
- апоптоза

некроза	апоптоза
патолошка	физиолошка или патолошка
оток ћелије	смањење ћелије
група ћелија	једна ћелија
коагулациона некроза	кондензација хроматина
разградња органела	апоптотска тела
АТР деплеција	активација гена
запаљење	нема запаљења

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

Апоптоза

физиолошки
рецепторски пут

унутрашњи
пут оштећења

The diagram illustrates the pathways of apoptosis. At the top, two pathways are listed: 'физиолошки рецепторски пут' (physiological receptor pathway) on the left and 'унутрашњи пут оштећења' (intrinsic pathway of damage) on the right. Both pathways are connected by blue curved arrows to a central box labeled 'сигнали из митохондрија' (signals from mitochondria). From this box, a vertical blue arrow points down to 'каскадна активација ензима каспаза' (cascading activation of caspase enzymes), followed by another vertical blue arrow pointing down to 'цепање протеина и DNK молекула' (cleavage of proteins and DNA molecules). Finally, a third vertical blue arrow points down to the last stage: 'фагоцитоза апоптотичних тела, нема запаљења' (phagocytosis of apoptotic bodies, no inflammation).

сигнали из митохондрија

каскадна активација ензима каспаза

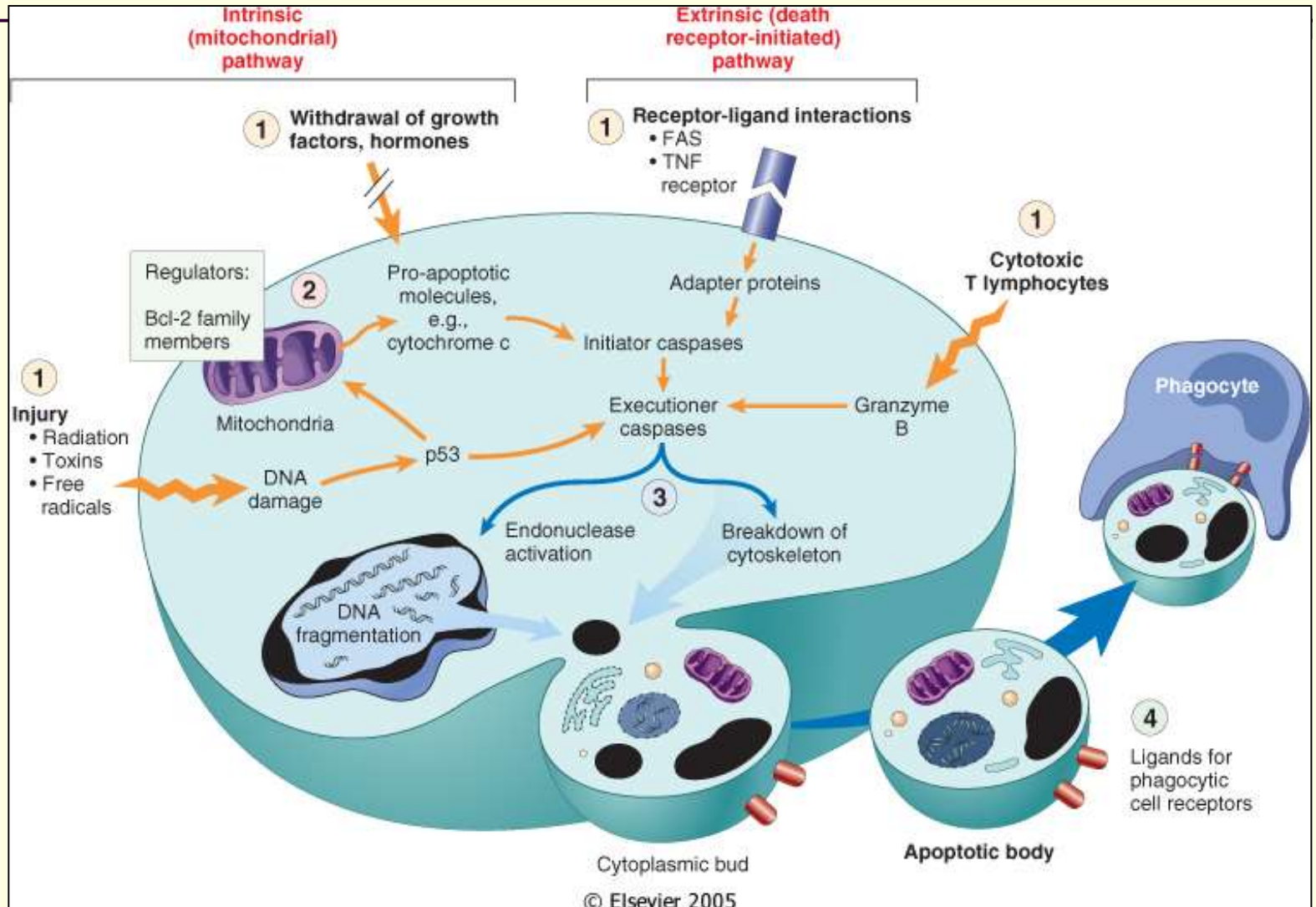
цепање протеина и DNK молекула

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

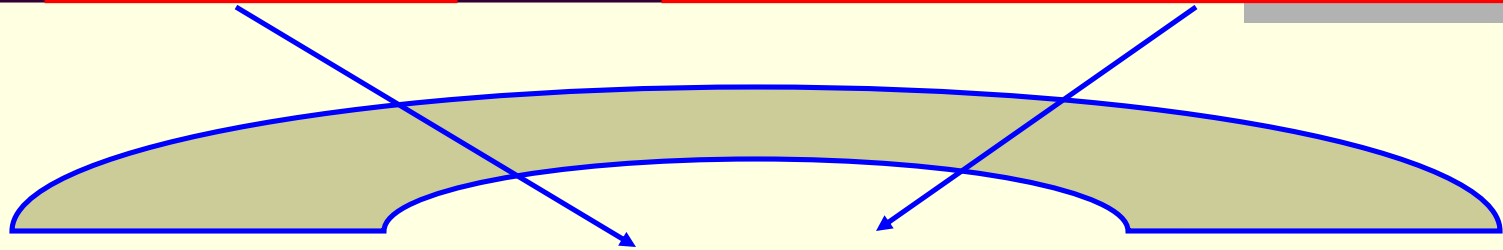
Стадијуми апоптозе



Ћелије балансирају између живота или смрти

оштећење

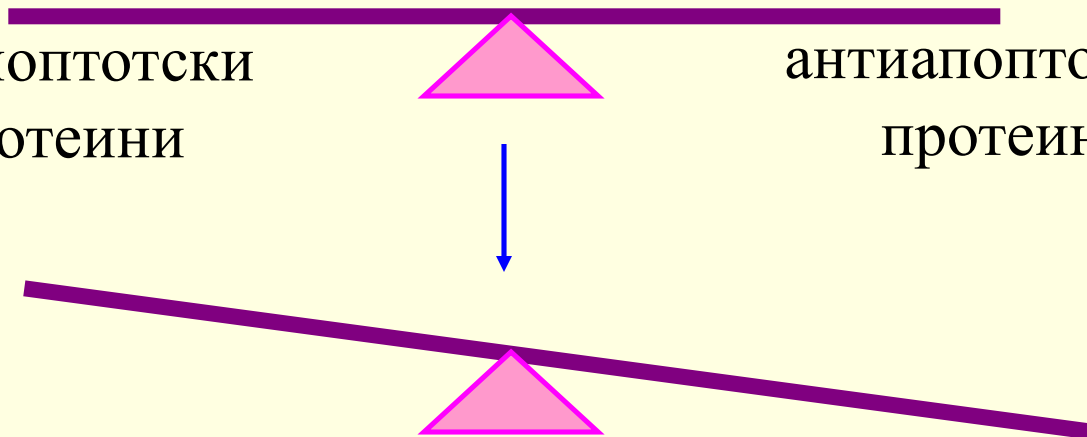
физиолошки сигнали смрти



СИГНАЛ СМРТИ

проапоптотски
протеини

антиапоптотски
протеини



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

Садржај предавања део 1

- Предмет изучавања Патолошке физиологије
- Дефиниције здравља
- Дефиниција болести
- Етиолошки фактори
- Патогенеза болести
- Ток (фазе болести) и исход болести

Садржај предавања део 2

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