**Лекция 10**

**Тема: «Патология митохондрий»**

 Митохондрии — наиболее лабильные внутриклеточные структуры, которые первыми изменяются при гиперфункции клетки и различных ее повреждениях. Изменения митохондрий, возникающие при многих патологических процессах и болезнях, достаточно стереотипны, хотя ряд патологических состояний и болезней имеет специфические признаки повреждения митохондрий.

**Изменения структуры, размеров, формы и количества митохондрий**

 Среди изменений структуры митохондрий наибольшее значение придают их конденсации и набуханию, появлению митохондриальных включений. Конденсация и набухание митохондрий отражают функциональное напряжение клетки, чаще нарастающее кислородное голодание **(рис. 1. См. Практическое занятие №10 )**. Эти изменения нередко обратимы, однако, прогрессируя, ведут к тяжелой деструкции митохондрий и гибели клетки. При этом к набуханию митохондрий присоединяются уплотнение их внутреннего пространства, деформация и фрагментация крист, потеря митохондриальных гранул, гомогенизация матрикса и появление в нем хлопьевидного материала, очагов обызвествления. В финале возникают разрывы наружной мембраны митохондрий.

 **Митохондриальные включения** — электронно-плотный хлопьевидный материал (липидные вещества), очаги обызвествления (гидрооксиапатитоподобные кристаллы) (**рис. 2. См. Практическое занятие №10**), миелиновые фигуры, филаментоподобные и пластинчатые структуры, белковые кристаллы. Включения в митохондрии, как правило, встречаются при патологических состояниях и отражают неспецифическую реакцию митохондрий на повреждение клетки. По размерам митохондрии колеблются от гигантских форм до резко редуцированных. Гигантские митохондрии образуются за счет слияния соседних митохондрий, и они встречаются только в патологических условиях (**рис. 3. См. Практическое занятие №10**). Такие митохондрии, нередко с кристаллическими включениями, как правило, обнаруживают в гепатоцитах при алкоголизме. При этом митохондрии имеют различную форму: сигарообразные, каплеобразные, извитые и т.д.

 Количество митохондрий крайне вариабельно. Увеличение (гиперплазия) отражает усиление протекающего окислительного фосфорилирования и характерно для клеток с активацией специализированной функции, что возникает при гипертрофии, пролиферации и трансформации клеток, особенно после повреждения ткани. **Большое количество митохондрий крайне характерно для онкоцитов, в том числе и онкоцитарных опухолей.**

 **Уменьшение количества митохондрий типично для регрессивных процессов — старения клеток, их атрофии.**

Изменения крист митохондрий

 Структурные изменения крист митохондрий разнообразны. Пластинчатые кристы появляются при усилении активности митохондрий. Деформация и агрегация крист встречаются при снижении этой активности. Форма крист тоже отражает повышенную или пониженную активность митохондрий. В такой же мере и количество крист отражает активность митохондрий. Гиперплазия крист указывает на возрастающие функциональные потребности клетки; уменьшение количества крист митохондрий свидетельствует о снижении этих потребностей.

 **Митохондриальный транспорт кальция и повреждение клетки**

 Одна из важных функций митохондрий — транспорт кальция, который может накапливаться митохондриями в значительных количествах, особенно параллельно с неорганическим фосфатом. Морфологическим подтверждением транспорта кальция митохондриями является обнаружение в митохондриальном матриксе электронноплотных гранул диаметром 20–50 нм, которые, возможно, служат местом аккумуляции двухвалентных ионов. Увеличение размера, плотности и количества этих гранул обнаружено не только при обработке тканей высокими концентрациями Са2+, но и в интактных клетках тех тканей, которые вовлечены в активный транспорт кальция, — остеокластах, остеобластах. Та же ситуация обнаружена и при гормонально обусловленных **гиперкальциемиях** — **кальцинозах.** При некоторых болезнях (ишемической болезни сердца), синдромах (хронической почечной недостаточности) и патологических состояниях (отравлении тиоацетатамидом, папаином, йодоформом) клетки отвечают на повреждение появлением в митохондриальном матриксе многочисленных крупных, плотных гранул кальция (**рис.2. См. Практическое занятие №10**). **При этом кальцификация митохондрий предшествует некрозу клетки и часто обратима.** Внутримитохондриальная кальцификация может быть связана как с избыточным притоком кальция в клетку вследствие первичного повреждения плазматической мембраны, так и с первичными нарушениями транспорта кальция митохондриями. При первичном повреждении плазматической мембраны избыточный приток кальция в клетку приводит к накоплению его в митохондриях, что нарушает поток электронов по кристам и прекращает образование энергии АТФ митохондриями.

 Первичные нарушения митохондриального транспорта кальция встречаются при заболеваниях скелетных мышц — **миопатии** (болезни Люфта, синдроме Кернса– Сайра). При этих болезнях митохондрии, несмотря на высокий уровень эндогенного кальция, могут дополнительно накапливать значительные его количества. В таких случаях говорят о болезнях нарушенного митохондриального транспорта.

**Патология митохондрий в большинстве случаев сопровождается развитием разобщения процессов дыхания и фосфорилирования.**

Разобщение дыхания и фосфорилирования может осуществляться несколькими путями:

1. Токсическое действие на клетки ряда ядовитых веществ сводится к избирательной блокаде некоторых звеньев цепи переноса электронов, т.е. они являются ингибиторами дыхания. Примером могут служить цианиды: цианистый водород, цианистый калий, цианистый натрий, попадание которых в организм приводит к быстрой смерти в результате жадного связывания цианистым анионом CN атома железа в цитохроме А. Противогрибковый антибиотик антимицин А оказывает токсическое действие на клетки млекопитающих, избирательно блокируя перенос электронов между цитохромами В и С|.

Барбитурат барбамил и инсектицид ротенон относятся к веществам, которые блокируют «низко» расположенные звенья цепи переноса электронов, действуя на уровне флавопротеидов. Все они в первую очередь действуют на окислительно-восстановительные реакции в дыхательной цепи, блокируя поток электронов. Кроме того, они препятствуют образованию АТФ путем окислительного фосфорилирования, что и объясняет причину их токсичности.

2. Существуют также ингибиторы, которые действуют непосредственно на процесс образования АТФ и, таким образом, нарушают механизмы сопряжения в окислительном фосфорилировании.

а. Разобщающие агенты, например, нитрофенолы (динитрофенол — ДНФ), галофенолы (тироксин и пентахлорфенол) не влияют на движение потока электронов по дыхательной цепи, значительно повышают скорость процессов клеточного дыхания. Однако, такое ускорение дыхания не приводит к образованию АТФ. Это приводит к бесплодному дыханию, при котором освобождающаяся энергия целиком рассеивается в виде тепла.

б. Вещества, действующие непосредственно на ферментную систему превращения АДФ в АТФ. Примером может служить антибиотик олиго- мицин.

3. Набухание митохондрий (как это имеет место, например, при действии тироксина, вазопрессина, инсулина, жирных кислот) приводит к удалению друг от друга ферментов окисления и фосфорилирования, что также уменьшает сопряженность этих процессов.

4. Возможен при ряде патологических процессов, сопровождающихся повышением проницаемости митохондриальных мембран, выход ферментов в цитоплазму клетки, где процессы окисления и фосфорилирования также идут независимо друг от друга.

5. Длинноцепочечные жирные кислоты блокируют АДФ-АТФ-транслоказу. Такой же эффект оказывает атрактилозид — токсический гликозид, полученный из средиземноморских растений.

6. Нарушение транспорта через мембрану митохондрий различных ионов и веществ. Салицилаты, ионы щелочно-земельных металлов влияют на транспорт и функцию Са' (как и ионы некоторых редкоземельных металлов). Ионы тяжелых металлов способны блокировать Н-группы носителей. Блокируют транспорт и вещества, образующие радикалы, способные окислять цепи насыщенных жирных кислот в процессе липопероксидации.

**Нарушение энергетического обеспечения биологических процессов в клетке**

Эта группа нарушений обусловлена блокадой образования, транспорта и утилизации АТФ.

Образование АТФ блокируется при снижении содержания кислорода и глюкозы, прямом повреждении митохондрий и разобщении цепи аэробного фосфорилирования и др. Транспорт АТФ связан с ингибированием ферментных комплексов внутренней мембраны митохондрии (сниженная активность адениннуклеотидтрансферазы и креатинфосфокиназы), нарушением циклоза. Блокирование утилизации АТФ происходит при подавлении АТФазной активности.

Синтез АТФ сопряжен с интенсивными ферментными процессами в митохондриях. Активность митохондрий зависит от разнообразных внутренних и внешних факторов. Функциональная недостаточность митохондрий может быть абсолютной или относительной. Абсолютная недостаточность энергетического обеспечения клетки вызывается значительным снижением функциональной активности митохондрий, не удовлетворяющей даже обычным физиологическим потребностям клетки. Подобные нарушения вызывают прямые повреждения органелл токсическими веществами, блокаду трансляции рРНК, разобщение цепей окислительного фосфорилирования, блокаду активности отдельных ферментов (например, цитохромов) митохондрий. Внутриклеточный ацидоз, избыток в клетке ионов кальция, неэтерифицированные жирные кислоты, избыточное действие на клетку адреналина и гормонов щитовидной железы, микробные токсины, побочное действие антибиотиков, недостаток и избыток кислорода разобщают аэробное окислительное фосфорилирование.

Относительная недостаточность энергетического обеспечения связана с резким усилением потребности клетки в энергии, когда даже повышенная активность митохондрий не может ее удовлетворить. Примером подобного явления служит резкое усиление потребления энергии сердечным миоцитом или скелетным мышечным волокном при тяжелой физической нагрузке.

Относительная или абсолютная недостаточность энергетического обмена клеток и неклеточных структур (симпласта и синцития) может быть обусловлена низким поступлением в клетку энергетических субстратов, в первую очередь глюкозы. Так, при сокращении скелетного мышечного волокна его потребность в газообмене и глюкозе увеличивается в десятки раз. Даже усиление кровоснабжения недостаточно для полного обеспечения потребностей. Недостаток глюкозы восполняется разрушением эндогенных запасов гликогена и частичным переходом к анаэробному гликолизу. Последний процесс сопровождается накоплением продуктов промежуточного обмена с развитием метаболического ацидоза.

Блокада протонной помпы внутренней мембраны митохондрии, ферментов-переносчиков энергии (аденилнуклеотидтрансферазы, креатинфосфокиназы) вызывает значительное затруднение переноса энергии АТФ от митохондрий к местам ее потребления. В этом случае даже достаточный синтез АТФ в митохондриях сопровождается энергетическим голоданием.

Врожденное или приобретенное подавление АТФаз клетки обычно носит парциальный характер: подавляется либо один, либо группа близких ферментов. Разнообразные энергоемкие процессы в клетке предполагают активность специфических АТФаз, превращающих химическую энергию АТФ в механическую работу, транспортные процессы против градиентов концентрации, химические реакции синтеза и др. Ко многим из них на сегодня найдены химические препараты, блокирующие активность АТФаз. Блокада АТФаз сопровождается снижением или полным прекращением обеспечиваемых ими процессов. Так, блокируя АТФазу Na+/K+-Hacoca, нарушается поддержание мембранного потенциала клетки.

В случае полного прекращения энергетического обеспечения наступает мгновенная смерь клетки, то есть прекращаются функциональные процессы в клетке, характеризующие ее как целостную систему. Остаточные ферментные реакции, взаимодействия на уровне отдельных макромолекулярных комплексов и даже органелл не в состоянии продлить существование клетки как структурной единицы живого.

При недостаточности энергетического обеспечения, превышении разрушения АТФ в сравнении с его синтезом в клетке накапливаются АМФ и АДФ, которые могут существенно изменять функциональное состояние клетки.

**Контрольные вопросы:**

1. Объясните какие ультраструктурные изменения наблюдаются в митохондриях при нарастающем кислородном голодании.

2. Приведите примеры митохондриальных включений при различных патологических состояниях.

3. Объясните природу образования гигантских митохондрий при различных патологических состояниях.

4. Обоснуйте при каких патологиях происходит увеличение количества митохондрий, а при каких уменьшение их числа.

5. Объясните, зависит ли число и форма крист митохондрий от функционального состояния митохондрий.

6. Проанализируйте, от чего зависит накопление кальция в митохондриях. При каких заболеваниях происходит нарушение митохондриального транспорта кальция.

7. Объясните, какие вещества могут вызвать разобщение процессов дыхания и фосфорилирования.

8. Охарактеризуйте нарушения, обусловленные блокадой образования, транспорта и утилизации АТФ.

**Рекомендуемая литература:**

1. Сахаров А.В., Макеев А.А. Патология клетки. Учебное пособие.-Новосибирск: Изд. ФГБОУ ВПО «НГПУ», 2013.-104 с.
2. Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия. Учебник 6-е издание, под ред. Паукова В.С..- Москва, Изд. «ГЭОТАР –Медиа» , 2019. 860 с.
3. [В. А. Черешнев Б. Г. Юшков. Патофизиология. –М.:Академия, 2001](https://scicenter.online/fiziologiya-patologicheskaya-scicenter/patofiziologiya.html).- 314 с.
4. Общая патология: учебное пособие для мед. вузов//под ред. Н.П.Чесноковой.- М.:Академия, 2006.-336 с.
5. Пальцев М.А. Руководство к практическим занятиям по патологической анатомии.- М.: Медицина, 2002.- 896с.