**Лекция 6**

**Тема: «Патология агранулярной эндоплазматической сети»**

 **Агранулярная цитоплазматическая сеть претерпевает ряд морфологических изменений, отражающих нарушения разнообразных функций этой органеллы**. Из них главные — **гиперплазия и атрофия.**

 **Гиперплазия** мембран эндоплазматической сети с расширением ее канальцев и систем отражает разные по интенсивности и своей сути процессы:

- во-первых, ***усиление метаболической активности ряда веществ (белков, липидов, лекарственных средств***);

- во-вторых, ***нарушенный внутриклеточный транспорт метаболизируемых продуктов, которые накапливаются в расширенных канальцах и цистернах сети, при этом пластинчатый комплекс редуцирован****;*

- в-третьих, ***дефицит ферментов (ферментопатию), ведущий к недостаточности специфических функций этого органоида***.

 При нарушении внутриклеточного транспорта метаболизируемых продуктов и ферментопатии в расширенных цистернах эндоплазматической сети накапливаются белки и вода (**гидропическая дистрофия**) или липиды и липопротеиды (**жировая дистрофия**).

 **Атрофия** с дальнейшей редукцией (восстановлением) гладкой эндоплазматической сети возникает при остром или хроническом воздействии на клетку различных ядов, токсических веществ и при белковом голодании.

 **Эндоплазматическая сеть и система оксигеназ со смешанной функцией**

 Ряд чужеродных веществ, подвергаемых метаболизму в эндоплазматической сети, способен взаимодействовать с макромолекулами клетки, что ведет к ее повреждению.

 Катализаторы метаболических процессов в эндоплазматической сети — группа родственных **NADH- и О2**-**зависимых ферментов** — **монооксигеназы (гидроксилазы) или оксигеназы со смешанной функцией (ОСФ).** Терминальная оксигеназа этой системы — **цитохром Р450.**

Система ОСФ, связанная с цитохромом Р450, найдена в эндоплазматической сети клеток многих органов (печени, легких, кишечника, коры надпочечников, семенников, кожи). Эта система может, помимо гидроксилирования стероидов, утилизировать многие липофильные эндогенные (жирные кислоты) и экзогенные (лекарственные препараты, органические растворители, канцерогены) вещества.

 Метаболизм чужеродных липофильных веществ требует сложного взаимодействия ряда ферментативных процессов, в которых система «ОСФ–цитохром Р450» занимает центральное место. Такой метаболизм не всегда ведет к инактивации метаболических веществ. Возможно образование реакционноспособных оксигенированных продуктов, которые могут взаимодействовать с нуклеиновыми кислотами и белками клетки, что ведет к ее повреждению.

 **Основной механизм такого повреждения — генерация супероксидных радикалов кислорода и перекиси водорода, индуцирующих переокисление липидов.**

 **Существует связь между агранулярной сетью и биосинтезом холестерина**. Клеточные гомогенаты, содержащие агранулярные мембраны эндоплазматической сети, способны синтезировать из ацетатов холестерин и другие стерины. С этих позиций становится понятно, почему в клетках желез, продуцирующих стероиды (желтые тела, интерстициональные клетки семенника, корковое вещество надпочечника), особенно интенсивно развита агранулярная сеть.

Самы**е разнообразные воздействия могут вызывать изменения гладкой эндоплазматической сети — ее гипертрофию или атрофию, а также изменение ее ультраструктуры.**

***Изменения ультраструктуры структуры гладкой эндоплазматической сети*** может касаться объема цистерн (или мешочков). При физиологической инволюции тканей (например, в желтых телах) некоторые канальцы могут превращаться в крупные вакуоли, более или менее деформирующиеся вследствие взаимного давления. **Такие изменения описаны и в гепатоцитах при отравлении четыреххлористым углеродом.** В других случаях ***канальцы фрагментируются и превращаются в мелкие пузырьки: последние могут разрушаться и превращаться в довольно крупные правильные вакуоли, но меньше по размерам, чем вышеописанные, и никогда не соприкасаются друг с другом. При меньших повреждениях клетки крупные вакуоли возникают в результате отека, набухания мешочков эндоплазматической сети.***

**При голодании уменьшается доля шероховатой сети и увеличивается доля агранулярной**. **Люминал,** наряду с набуханием цистерн и митохондрий, также ***вызывает гипертрофию гладкой сети.***

 В процессе исследования печеночной клетки удалось выявить связь между эндоплазматической сетью и гликогеном. Есть достаточно оснований считать, что существует связь между гладкими мембранами эндоплазматической сети и **гликогенолизом в печени.** У экспериментальных животных, получавших люминал, одновременно с гипертрофией агранулярной сети отмечалось снижение содержания гликогена. Гипертрофия гладкой эндоплазматической сети связана не с исчезновением гранул, а с белее интенсивным развитием мембран. Следовательно, в мембранах сети содержатся ферменты, способные вызывать распад гликогена. Возможно также, что гликогенолитические ферменты находятся в цитоплазме и увеличивают свою активность, чтобы удовлетворить возросшим требованиям, связанным с синтезом новых агранулярных мембран.

 В системе гладкого эндоплазматического ретикулума, свободного от рибосом, протекают окислительные процессы, необходимые, например, для детоксикации некоторых лекарственных препаратов (в частности, **барбитуратов**). При систематическом поступлении таких веществ в организм в течение длительного периода времени наблюдается адаптивное накопление гладкого эндоплазматического ретикулума в клетках печени, что обусловлено индуцированным синтезом новых мембран для повышения интенсивности процесса детоксикации.

**Отмечаются и другие виды нарушения функций ГЭР при альтерации клетки в виде:**

* ***изменения детоксикационных процессов***. В эндоплазматической сети клеток печени, легких, кишечнике, коже и др. метаболизируются (обезвреживаются) ряд эндогенных (стероиды, жирные кислоты, билирубин) и экзогенных веществ – так называемых «***ксенобиотиков***» (от греч. xenos – чужой, bios – жизнь). Это чужеродные вещества, поступающие из внешней среды и не используемые организмом для пластических и энергетических нужд. К ним относятся пестициды, канцерогены, лекарственные препараты и др.

**Гипоксия, ацидоз и др. патогенетические факторы могут значительно снижать активность ферментов, катализирующих процессы обезвреживания – детоксикационная функция ЭР угнетается.**

 Показано, что **хроническая интоксикация ксенобиотиками вызывает гипертрофию ЭПС, что повышает антитоксическую устойчивость клеток.** Однако, это безусловно положительный эффект имеет и некоторые отрицательные последствия. *Во-первых* - гипертрофия ЭР не может продолжаться бесконечно, и, *во-вторых* – постоянная, чрезмерная активация оксидаз сопровождается повышенным образованием оксида азота (NО) и других активных кислородных радикалов (АКР). Скорость нарастания их концентрации такова, что антиоксидантная система клетки (см. выше) не справляется со своими задачами (нейтрализации АКР и ПОЛ). В этом случае они могут способствовать развитию вторичных повреждений различных компонентов клетки (см. выше), что, например, наблюдается при отравлении четыреххлористым углеродом (ССl4), нейтрализации парацетатомола и др. соединений (веществ).

 Таким образом, изменения детоксикационных процессов, происходящих в ЭР, и имеющих негативные последствия для клетки, объясняются не только *снижением активности* оксидаз, но, как это не парадоксально, и ее *повышением*:

* *нарушения синтеза липидов и сложных химических соединений*. Повреждение мембран ГЭР сопровождается нарушением синтеза липопротеидов. Уменьшается образование фосфолипидов и холестерина, что сказывается на скорости обновления клеточных мембран (см. выше). Снижается сборка гликопротеидов (снижается активность гликозилтрансферазы, катализирующей процессы гликолизирования белков и липидов);
* *нарушения депонирования кальция*. Концентрация Са++ в ЭР около 5 ммоль/л, ее снижение отмечается при угнетении связывания кальция внутриполостными ферментами (дисульфидизомераза и др.). В мышечных клетках, при этом, нарушается передача потенциала действия вглубь мышечного волокна по мембранам Т-системы (страдает электрохимическое сопряжение возбуждения с сокращением). Торможение функции Са++-насоса пузырьков ретикулума способствует нарушению секвестрации кальция и патологии мышечного расслабления.

**Контрольные вопросы:**

* 1. Опишите морфологические изменения агранулярной цитоплазматической сети (гиперплазию и атрофию мембран).
	2. Охарактеризуйте роль системы оксигеназ со смешанной функцией агранулярной эндоплазматической сети в метаболизме ксенобиотиков.
	3. Опишите ультраструктурные изменения гладкой эндоплазматической сети гепатоцитов при отравлении четыреххлористым углеродом, приеме люминала и барбитуратов.
	4. Укажите, к каким эффектам приведет хроническая интоксикация ксенобиотиками по отношению гладкого эндоплазматического ретикулума.

**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.