

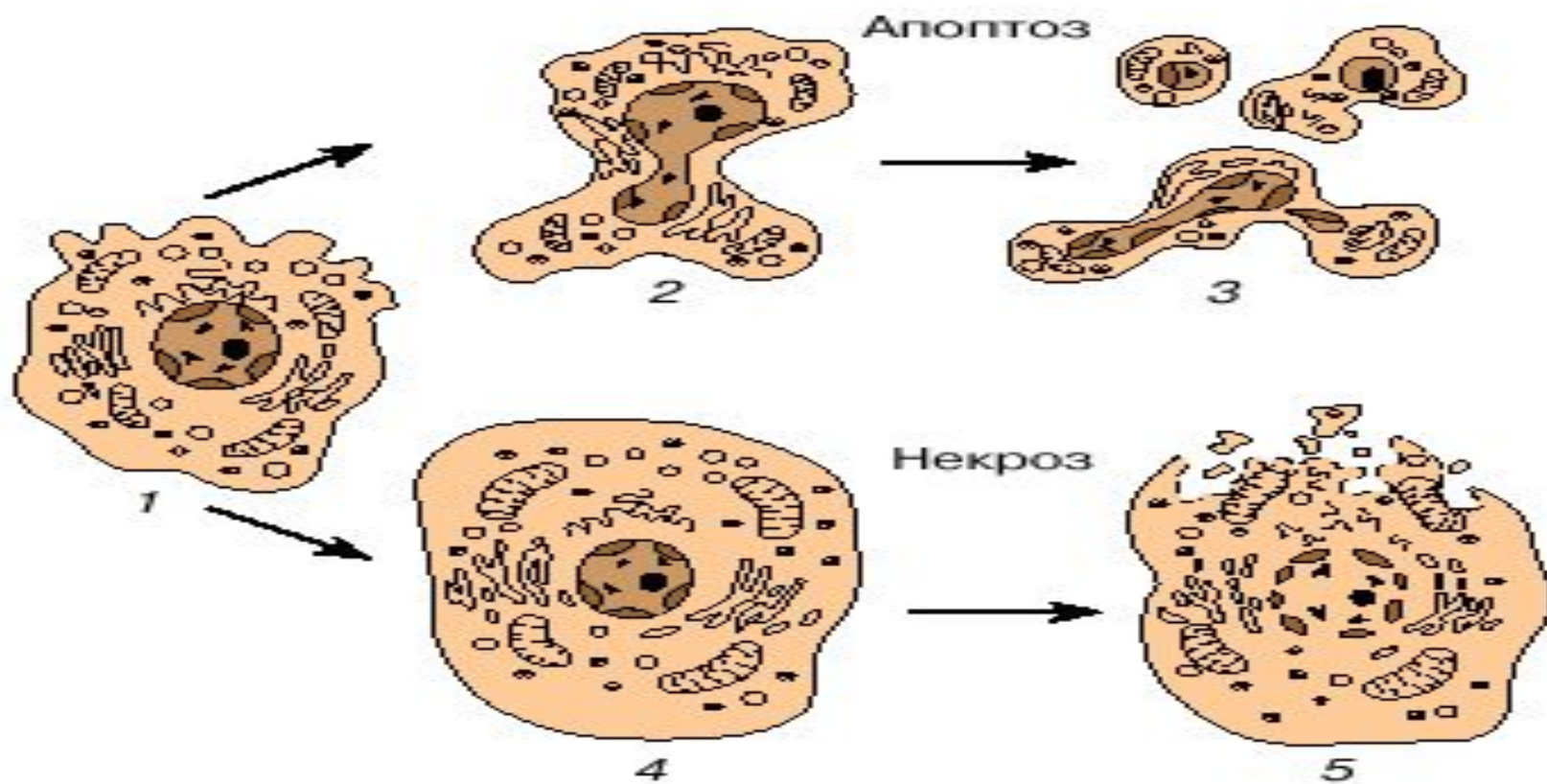
## ЛЕКЦИЯ 2

# АПОПТОЗ И НЕКРОЗ КАК ОСНОВНЫЕ ФОРМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТКИ

---

# ФОРМЫ АЛЬТЕРАЦИИ ЖИВОЙ МАТЕРИИ





**Рис. 1.** Изменение ультраструктуры клеток животных при некрозе и апоптозе: 1 – нормальная клетка, 2 – апоптотное сморщивание клетки с образованием пузырьчатых выростов, 3 – фрагментация клетки с образованием апоптотных везикул, 4 – набухание клетки при некрозе, 5 – некротическая дезинтеграция (по: Самуилов, 2001)

# НЕКРОЗ

Некроз (от греч. nekros – мертвый) – патологическая форма гибели клеток и тканей в живом организме под воздействием повреждающих факторов

- сопровождается разрывом оболочки клетки, высвобождения содержимого цитоплазмы и индукции воспалительного процесса
- генетически не контролируется

# НЕКРОЗ

## Факторы, вызывающие некроз:

- физические
- токсические
- биологические
- аллергические
- сосудистый
- трофоневротический

- **Прямой некроз** – обусловленный непосредственным воздействием на ткань (ожоги, травмы, токсические воздействия).
  - **Непрямой некроз** (во многих случаях он рассматривается как механизм развития апоптоза)- возникает опосредованно через сосудистую или нервную систему.
-

# НЕКРОЗ

Стадии развития некроза:

1. паранекроз,
2. некробиоз,
3. смерть клетки,
4. аутолиз.

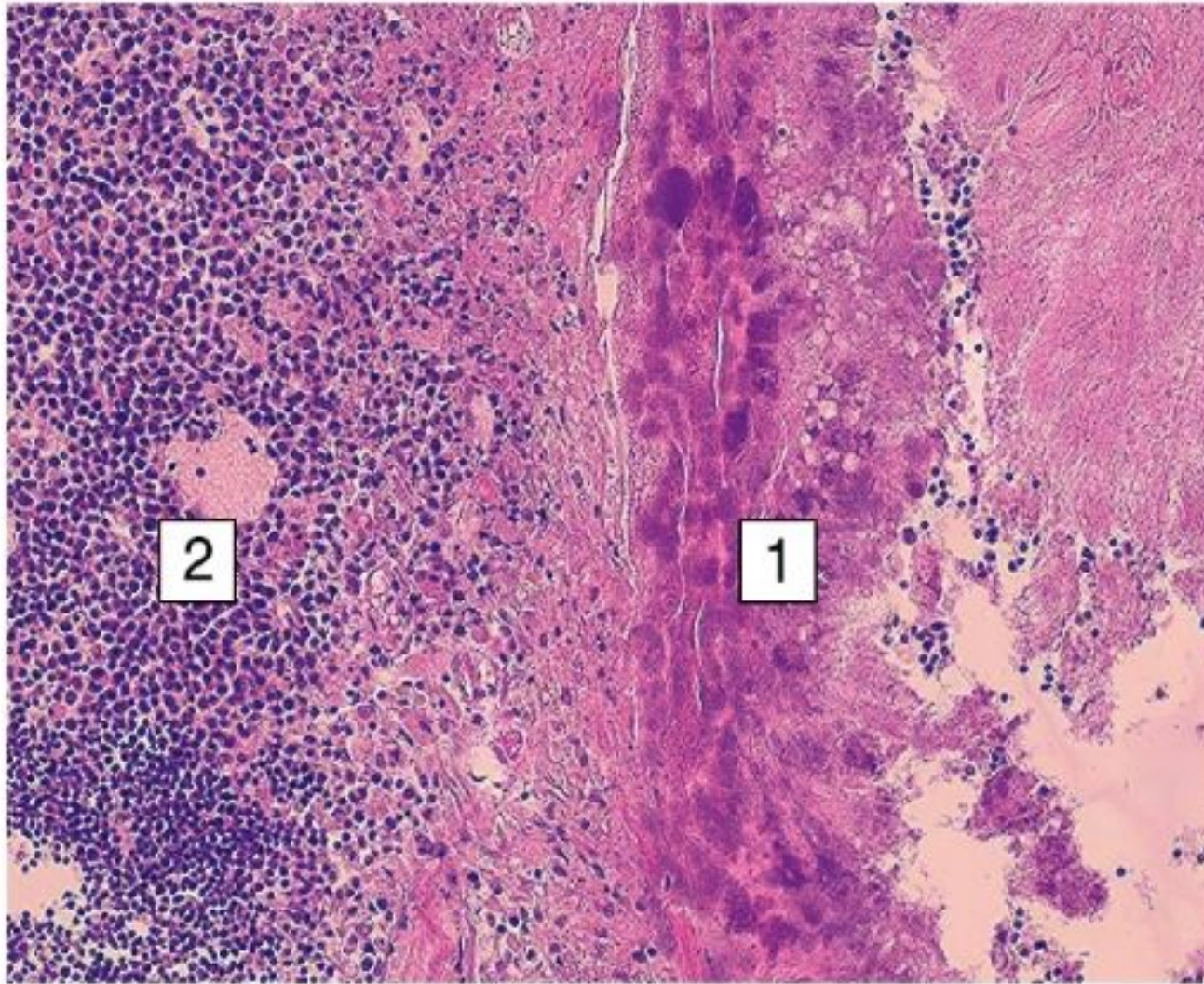
# НЕКРОЗ

1. **паранекроз** – нарастающая дистрофия обратимого характера,
2. **некробиоз** – необратимые дистрофические изменения, при которых характерно преобладание катаболических реакций над анаболическими,
3. **смерть клетки** – прекращение осуществления ее специфической функции
4. **аутолиз** – разложение мертвого субстрата под действием гидролитических ферментов погибших клеток, нейтрофилов и макрофагов.



# КРИТЕРИИ НЕКРОЗА

1. Индукция некроза – повреждающий фактор
2. Распространенность - Группа клеток
3. Биохимические изменения - Нарушение или прекращение ионного обмена. Из лизосом высвобождаются ферменты.
4. Распад ДНК - Диффузная локализация в некротизированной клетке
5. Целостность клеточной мембраны – Нарушена
6. Морфология - Набухание и лизис клеток
7. Воспалительный ответ – есть
8. Удаление погибших клеток - фагоцитоз нейтрофилами и макрофагами



1 -  
некротический  
детрит с  
колониями  
бактерий

2 - ткань  
миндалины с  
демаркационны  
м воспалением  
и лейкозной  
инfiltrацией

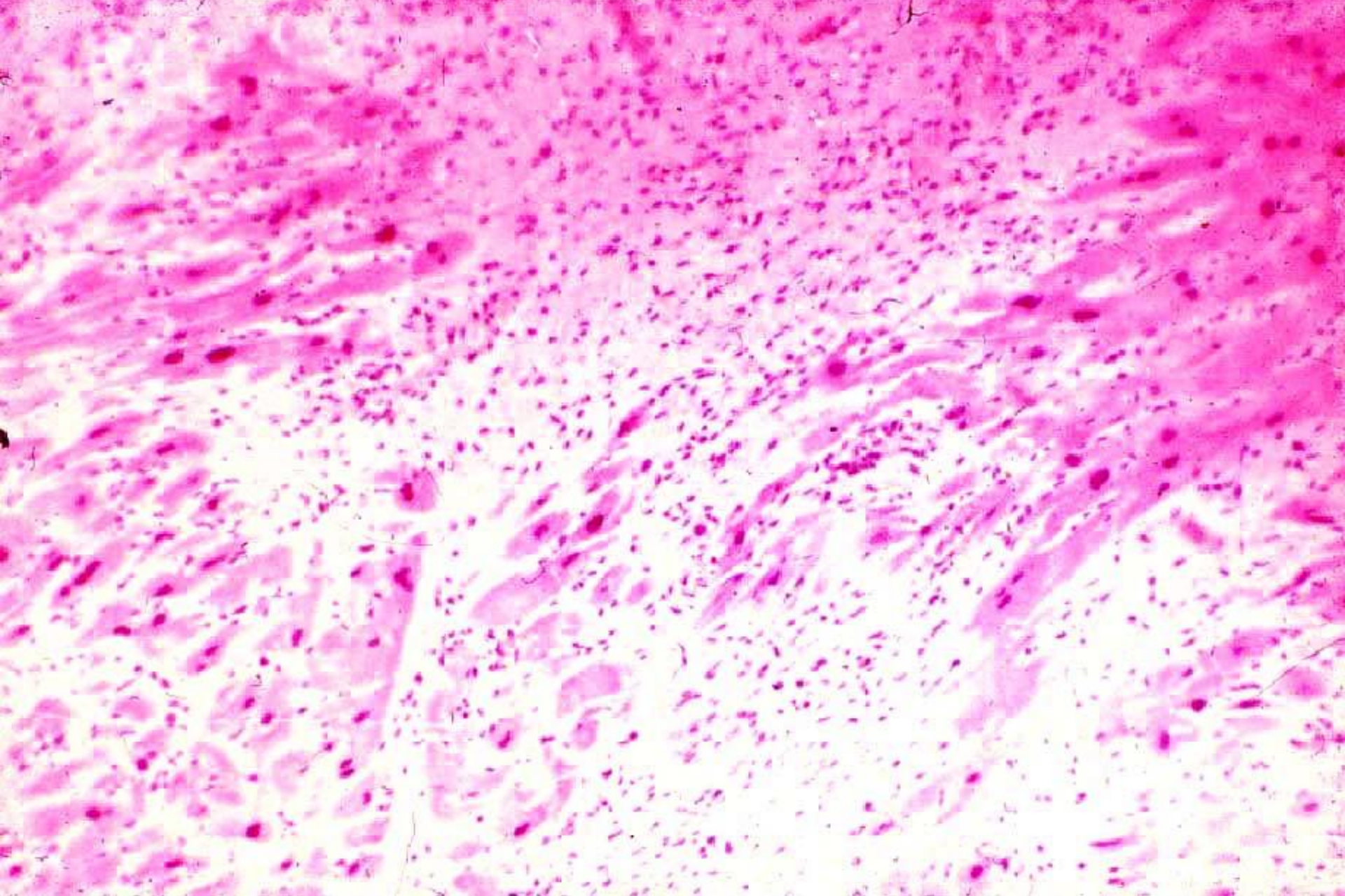
Препарат: Некроз миндалин при лейкозе  
(некротическая ангина), некроз покровного  
многослойного плоского эпителия миндалины

# ИСХОДЫ НЕКРОЗОВ

- Благоприятные
- Неблагоприятные

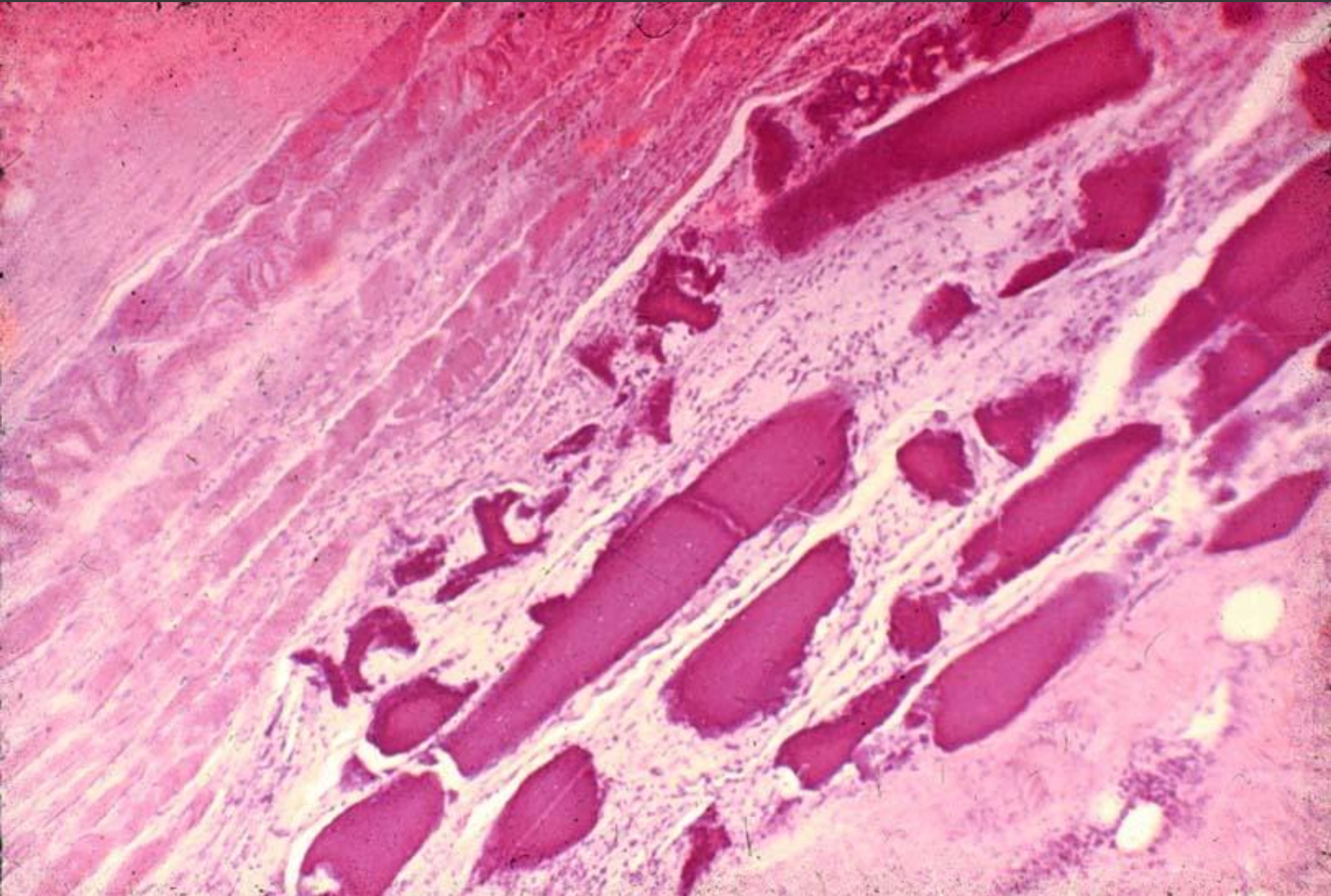
# ИСХОДЫ НЕКРОЗОВ.

- **Благоприятные:**
- вокруг омертвевших тканей возникает реактивное воспаление, которое отграничивает мертвую ткань (**демаркационное воспаление**), затем появляются макрофаги и фибробласты.
- Этот процесс носит название - **организация**, а на месте некроза образуется рубец.



постинфарктный кардиосклероз

- Окружение участка некроза соединительной тканью носит название - **инкапсуляция**.
  - В мертвые массы могут откладываться соли кальция – **обызвествление (петрификация)**.
-

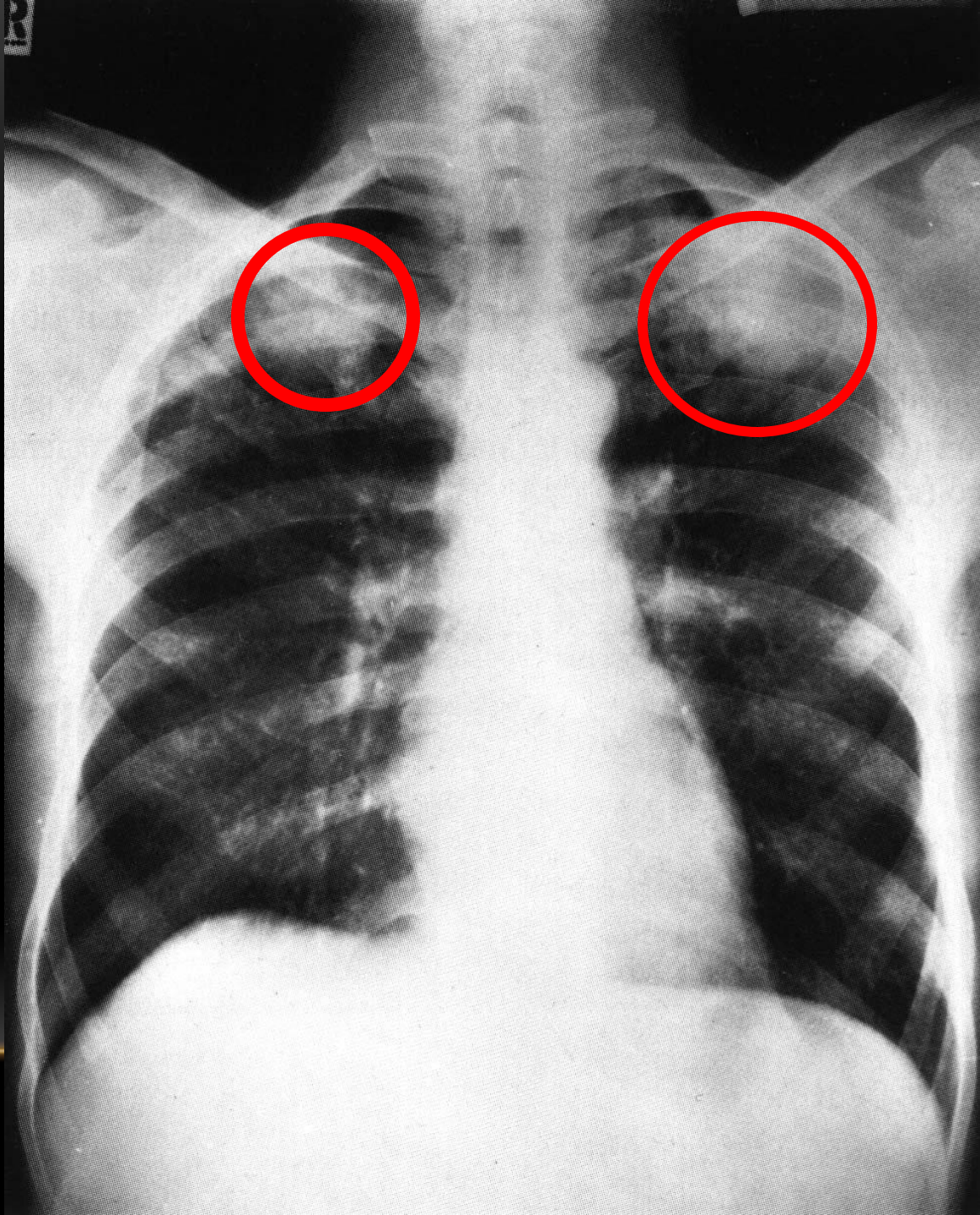


дистрофический кальциноз мышц

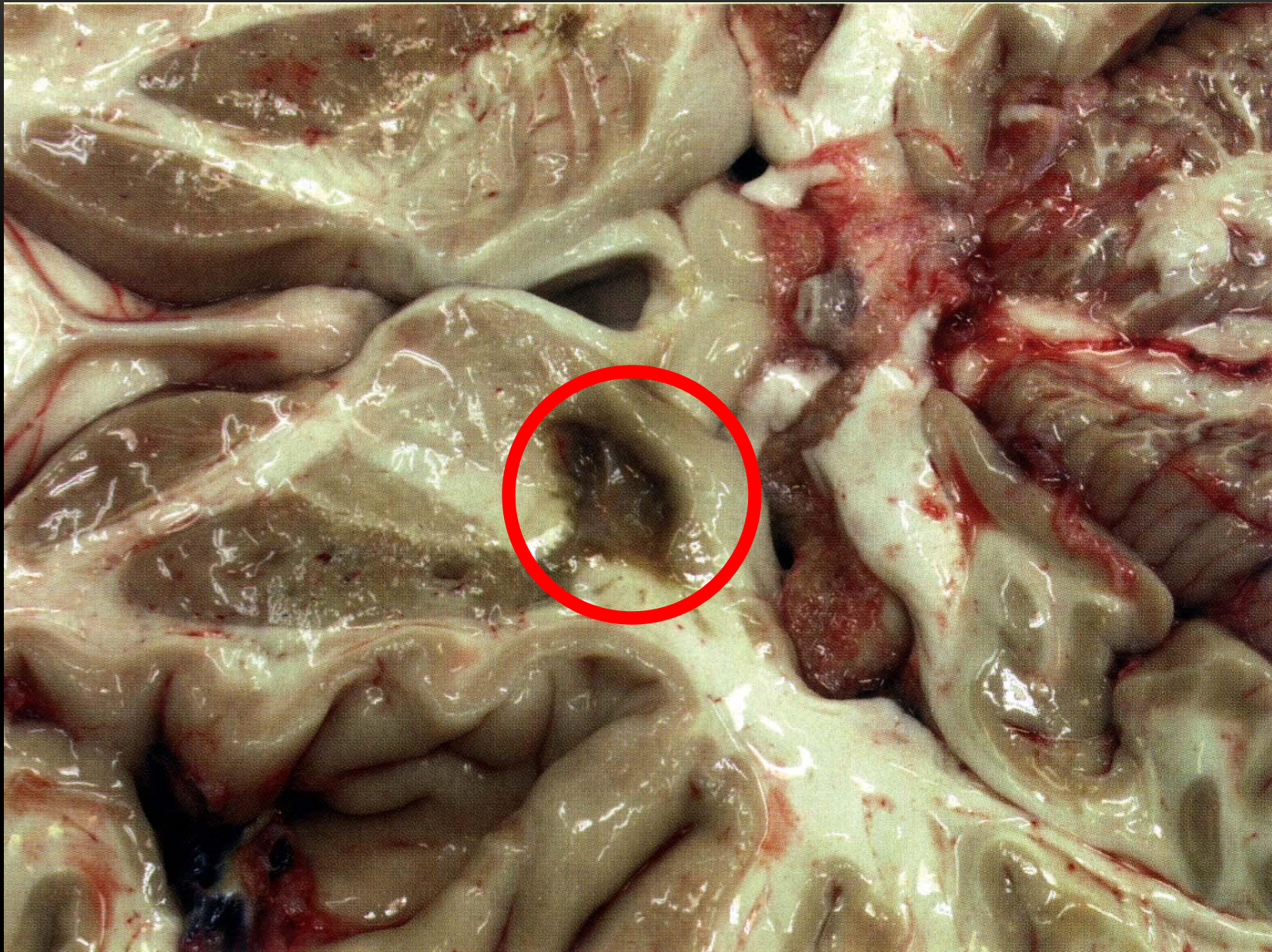
- В некоторых участках омертвления происходит образование кости — **оссификация.**



Осификация  
участков очагового  
туберкулеза  
легких



- При рассасывании тканевого детрита и формировании капсулы (при влажном некрозе в головном мозге) на месте омертвления появляется полость – **киста**.

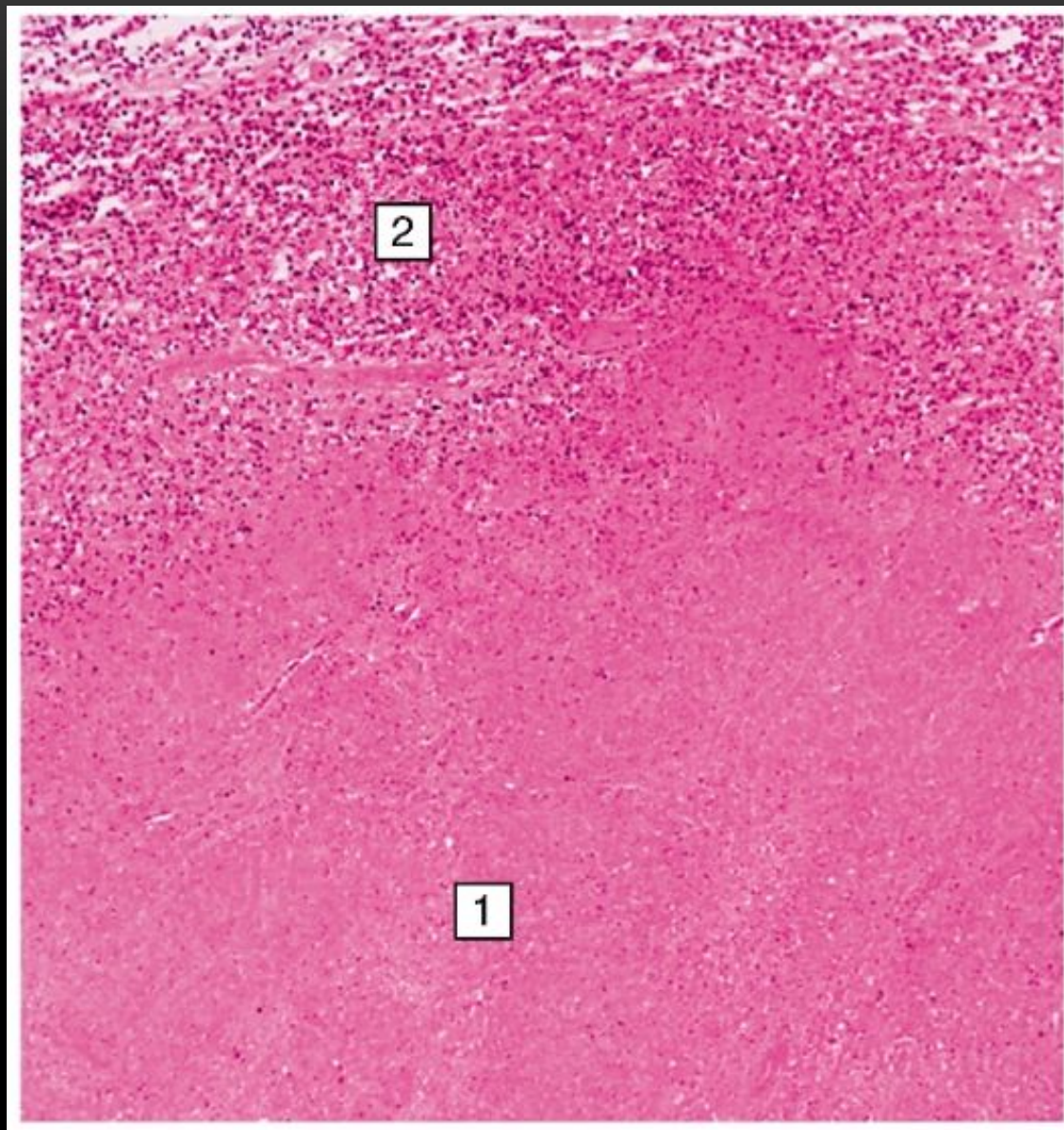


Киста головного мозга

## Неблагоприятный исход некроза:

- гнойное расплавление очага омертвления.

Гнойное расплавление инфарктов при сепсисе (такие инфаркты называют септические).



«частокол» из эпителиоидных клеток, скоплениями макрофагов и лимфоцитов (2),

эозинофильные очаги казеозного (творожистого) некроза (1)

КАЗЕОЗНЫЙ НЕКРОЗ ШЕЙНОГО ЛИМФАТИЧЕСКОГО УЗЛА ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ: ОКРАСКА ГЕМАТОКСИЛИНОМ И ЭОЗИНОМ: X 120

# АПОПТОЗ

- программируемая клеточная смерть
- (apo-полное ptosis –падение, утрата) - в переводе с греческого опадание цветочных лепестков, «осенний листопад», J.F.Kerr 1972 г.
- регулируемый процесс самоликвидации на клеточном уровне, в результате которого клетка фрагментируется на отдельные апоптотические тельца, ограниченные плазматической мембраной.



# АПОПТОЗ

- уничтожение дефектных (повреждённых, мутантных, инфицированных) клеток
- процессы дифференциации и морфогенеза у многоклеточных
- функционирование иммунной системы

# АПОПТОЗ

## Три фазы:

### 1. Сигнальная (индукторная)

- **Рецептор-зависимый сигнальный путь**
- **Митохондриальный сигнальный путь**

### 2. Эффекторная – каспазный путь

### 3. Деградиционная - фагоцитоз



# АПОПТОЗ. ЦИТОМОРФОЛОГИЯ.

## Изменения при апоптозе:

- уплотнение гиалоплазмы;
- конденсация и деградация хроматина;
- кариопикноз и кариорексис;
- фрагментация клетки с образованием апоптозных телец, (окруженных мембраной клеточных структур).

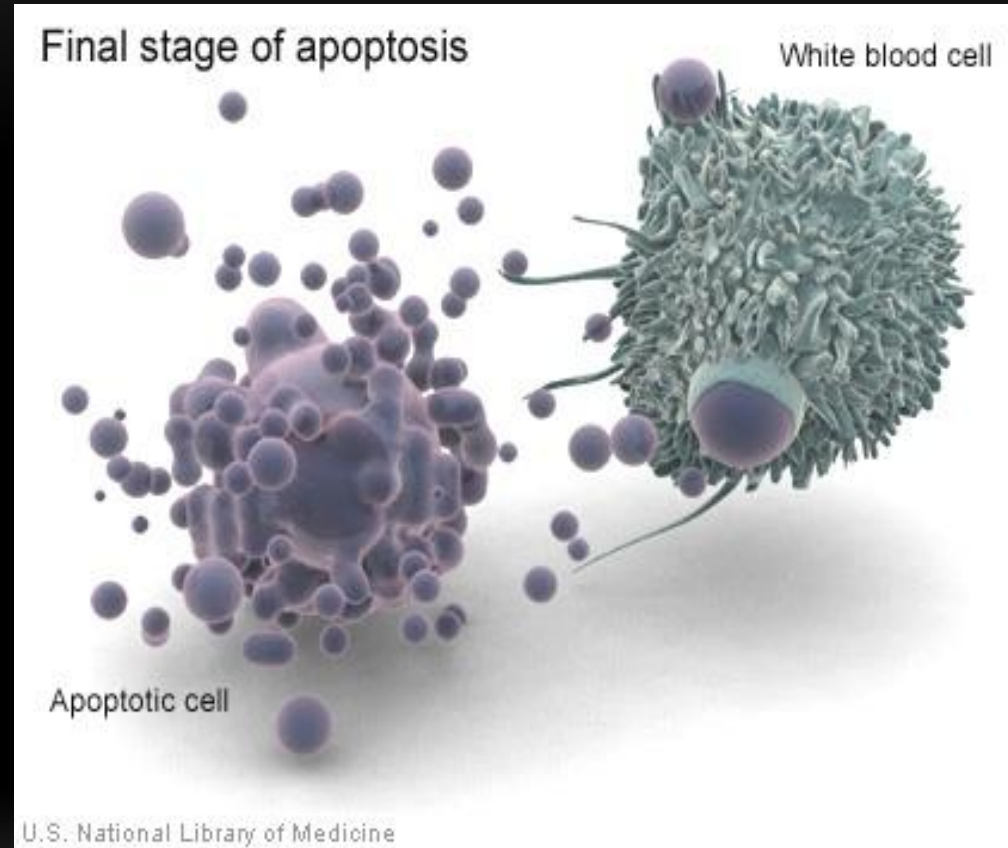
Апоптозные тельца - маркеры апоптоза.

## 4 типа ядерной дегенерации (по Бонне) :

- **Кариопикноз** (от греч. κάριον — орех, ядро и греч. πυκνός — плотный) — сморщивание клеточного ядра в виде конденсации его хроматина
- **Кариорексис** (от греч. ρήξις — разрыв) — распад клеточного ядра на части.
- **Кариолизис** (от греч. λύσις — разложение) — растворение в цитоплазме клетки частиц распавшегося вследствие кариорексиса клеточного ядра.
- **Вакуолизированная ядерная дегенерация** - в ядре появляется одна или несколько вакуолей, которые постепенно увеличиваются, оттесняя хроматин к периферии ядра и здесь он образует отдельные скопления

# МЕХАНИЗМЫ АПОПТОЗА

- Запуск (дефицит ростовых факторов, повреждение ДНК, сигналы Fas/TNF)
- Усилительный каскад протеаз (**каспаз**)
- Изменения плазмалеммы, цитоскелета и ядра, фрагментация ДНК
- **Фагоцитоз**



# КАСПАЗЫ- СЕМЕЙСТВО ПРОТЕАЗ, УЧАСТВУЮЩИХ В АПОПТОЗЕ

- Существует 14 видов каспаз
- Активаторы цитокинов (каспазы 1,4, 5, 13)
- Индукторы активации эффекторных каспаз (каспазы 2,8,9,10)
- Эффекторные каспазы-исполнители апоптоза (каспазы 3,6,7)
- После активации **каспазы 9**, затем **каспазы 3**, белок Вах накапливается, образует гомодимеры и инициирует высвобождение цитохрома С.
- Ингибирует апоптоз каспаза Bcl-2
- Ускоряет апоптоз белок Bad, образующий гетеродимеры с Bcl-2



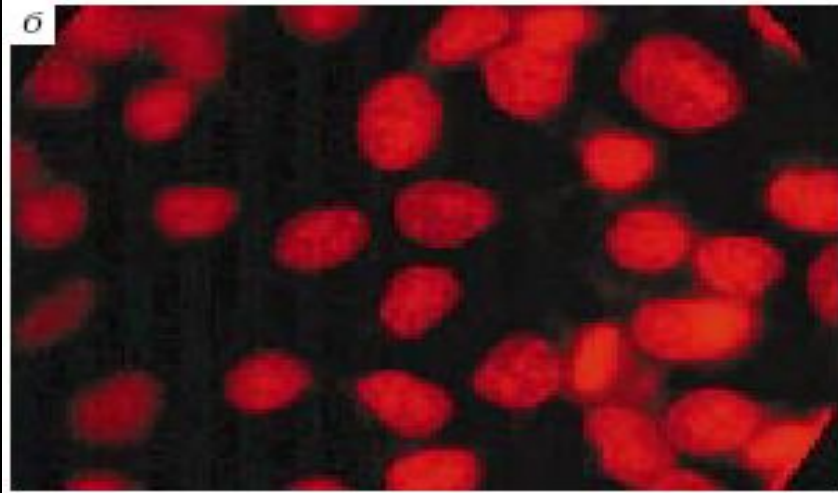
# СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ АПОПТОЗА

- Повреждение ДНК, радиация, токсические воздействия, глюкокортикоиды, укорочение теломер приводит к активации каспазы 9
- Проапоптотические сигналы Fas-R, TNF-R, активация каспазы 8,  $Ca^{2+}$  (зависимый от протеинкиназы C)



- **Инициация апоптоза происходит под действием :**
- двухвалентных ионов  $Ca^{2+}$  (проапоптоз-мобилизация внутриклеточного депо  $Ca$ ) ,
- недостатка  $Zn^{2+}$  (антиапоптоз, за счет подавления эндонуклеазы)
- изменения мембран апоптотических клеток

# АПОПТОЗ



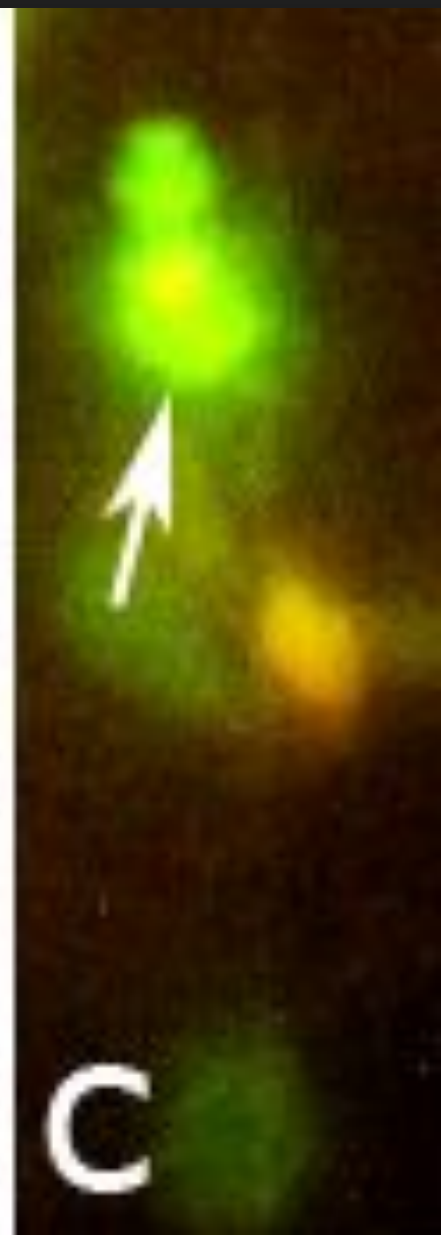
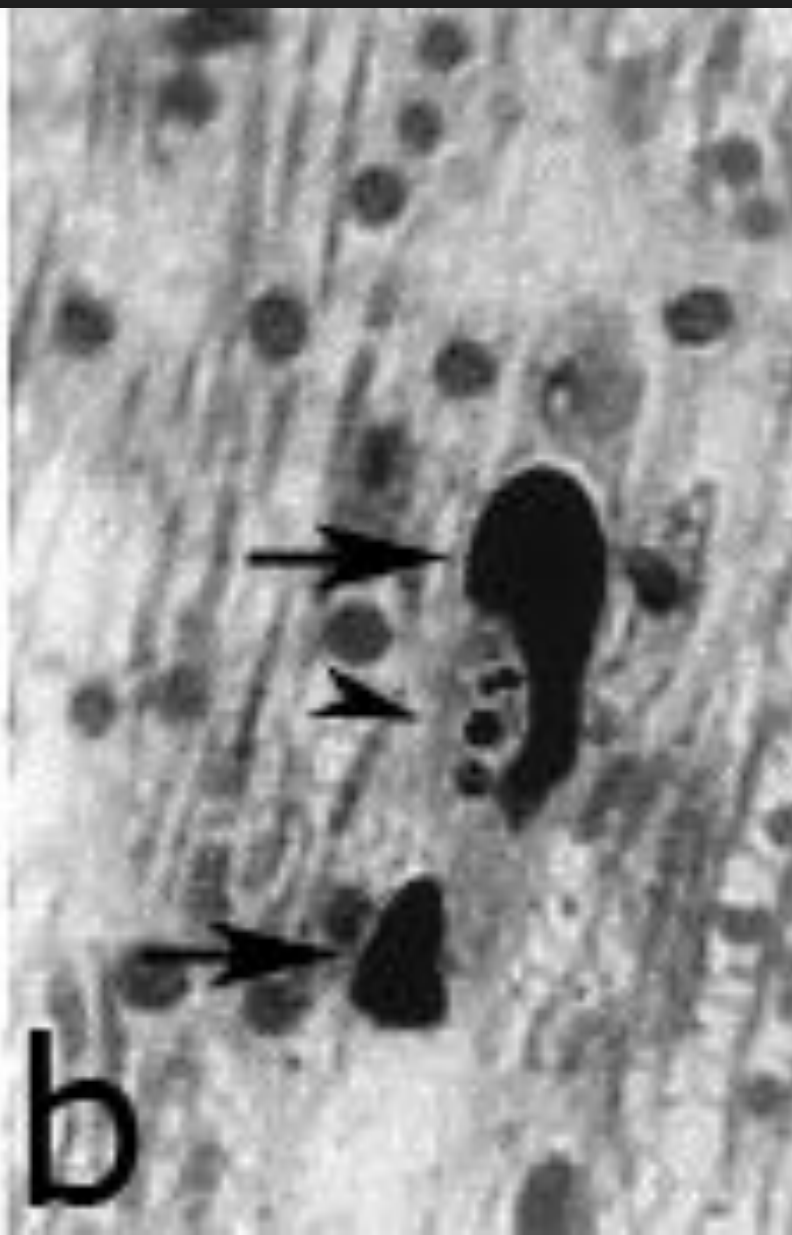
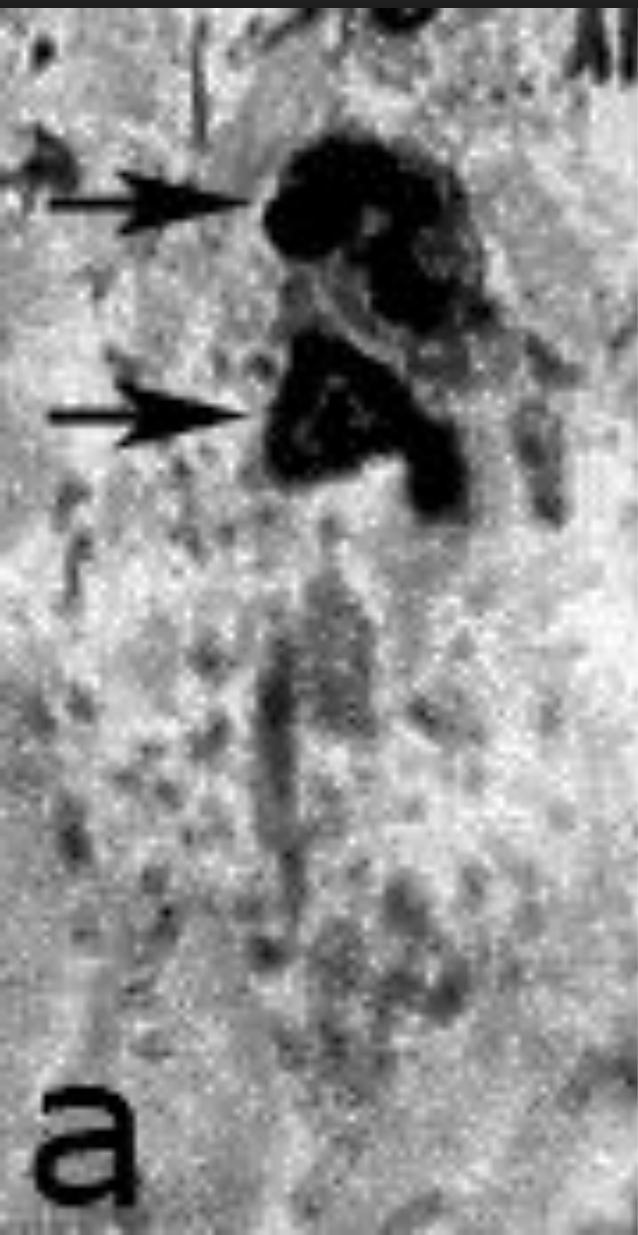
## Проточная цитофлуориметрия

(краситель,  
флюоресцирующий при  
освещении  
ультрафиолетом)

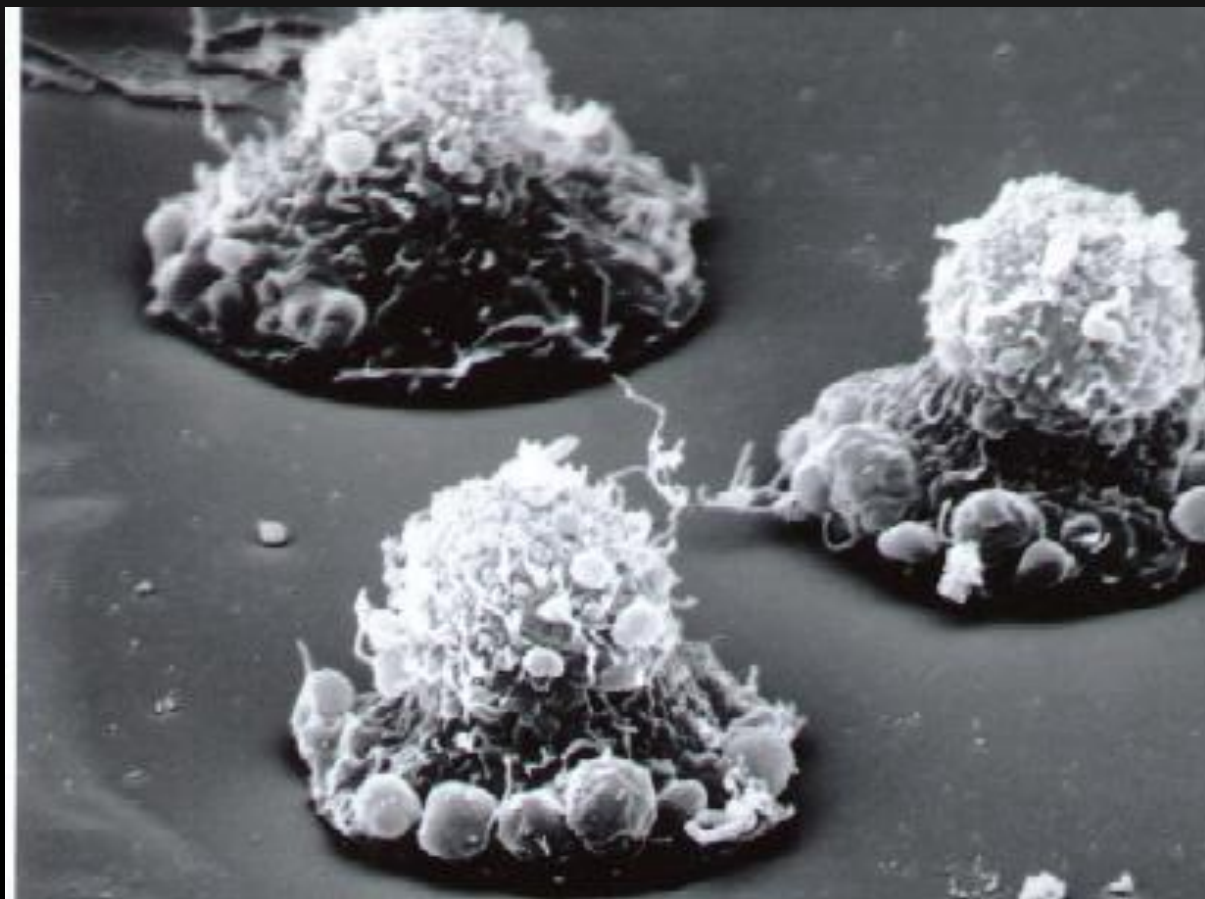
а - клетки в состоянии  
апоптоза

б - контрольные клетки

# АПОПТОЗ КАРДИОМИОЦИТА



# ЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ КЛЕТКА. АПОПТОЗ.



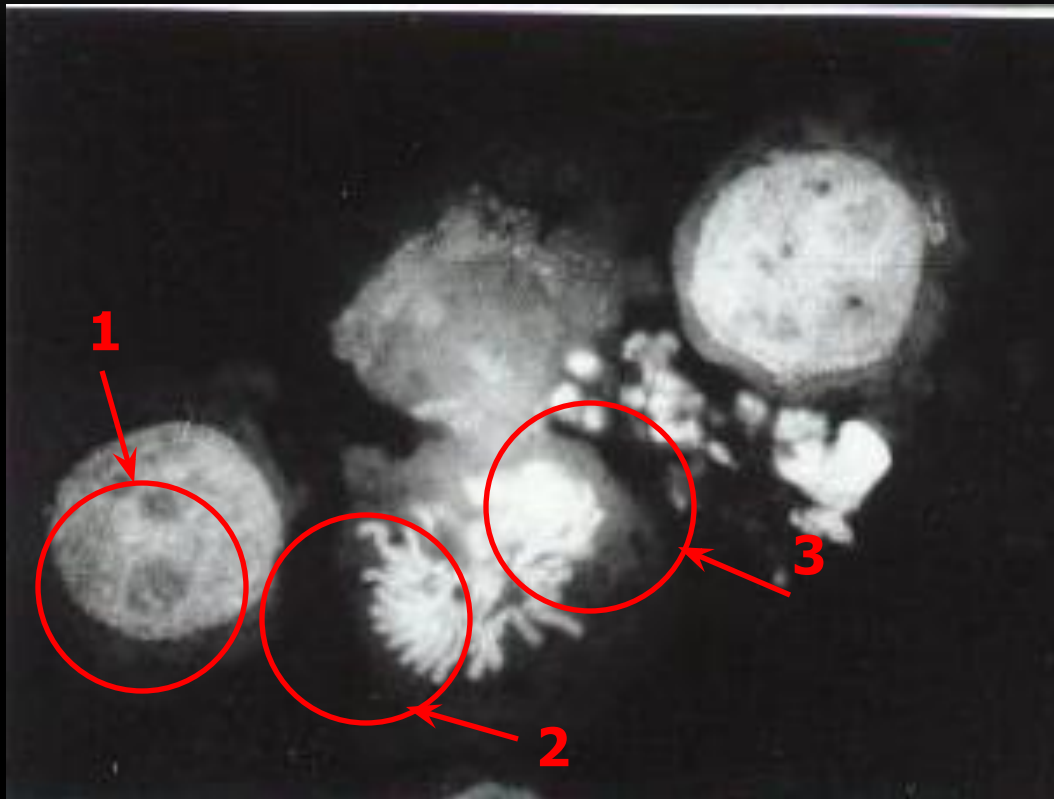
Сканирующая  
электронная  
микроскопия

Образование  
апоптотических  
телец

© Laboratory of Ultrastructures and  
Virology, Istituto Superiore di Sanita',  
Rome, Italy.



# КЛЕТКИ: АПОПТОЗ, НЕКРОЗ, МИТОЗ



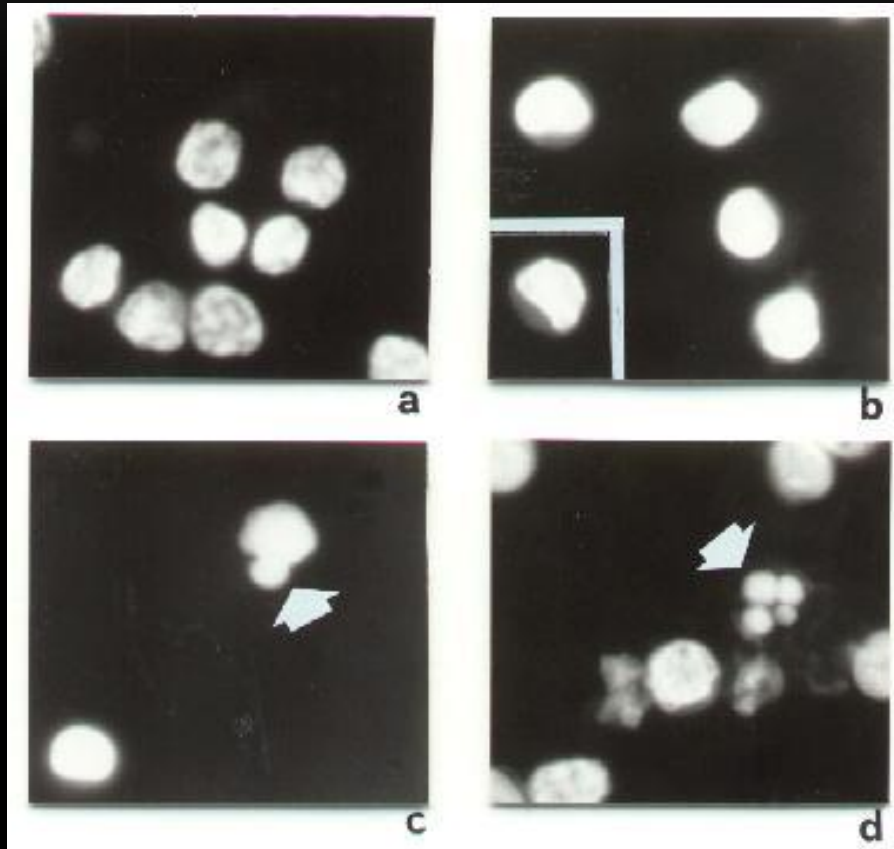
Проточная  
цитофлуориметрия

1- норма

2- МИТОЗ

3- апоптоз

# КОНДЕНСАЦИЯ ХРОМАТИНА



Проточная  
цитофлуориметрия

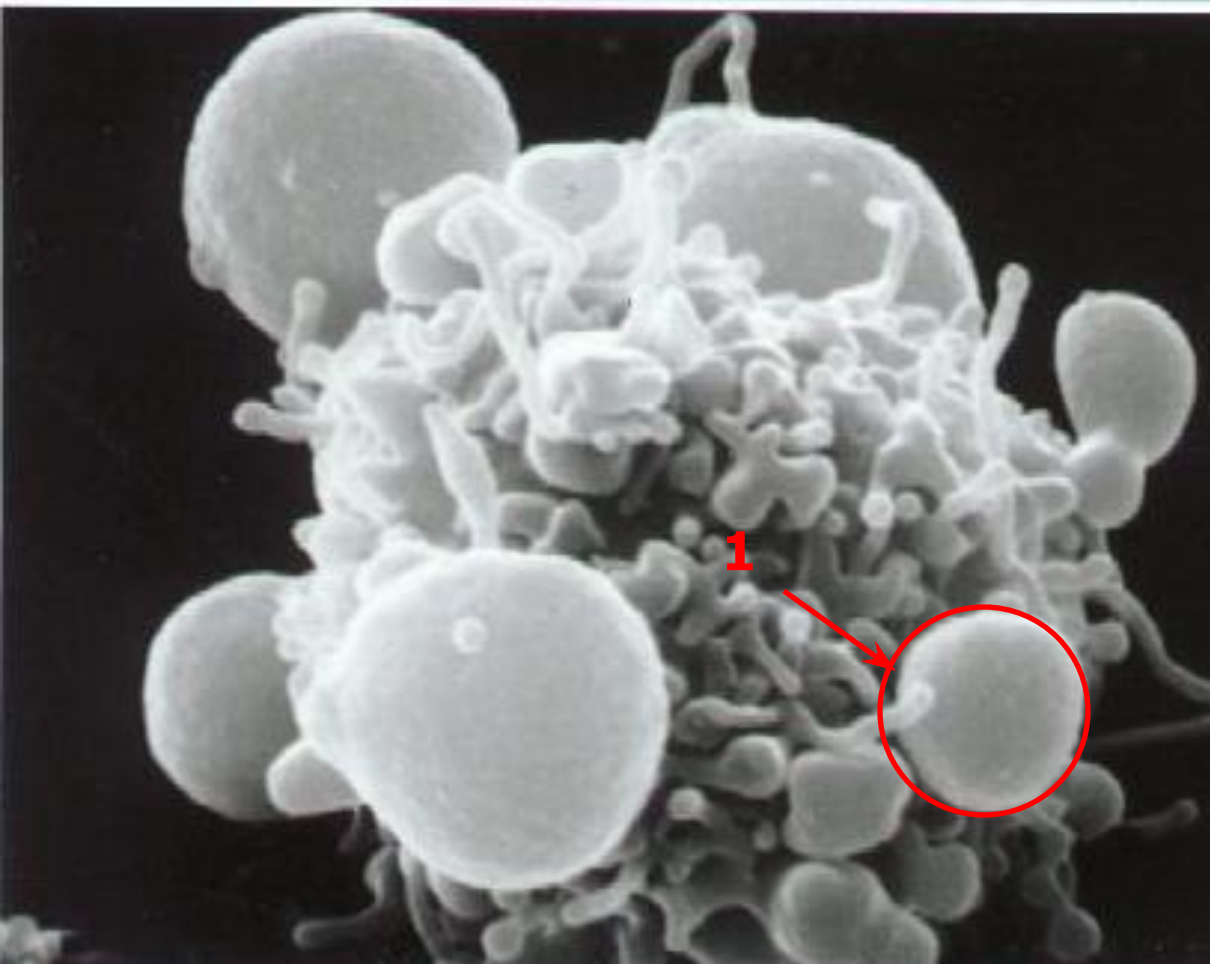
A- норма

B- утрата связи с  
кариолеммой

C- распадение ядра

D- образование  
апоптотических телец

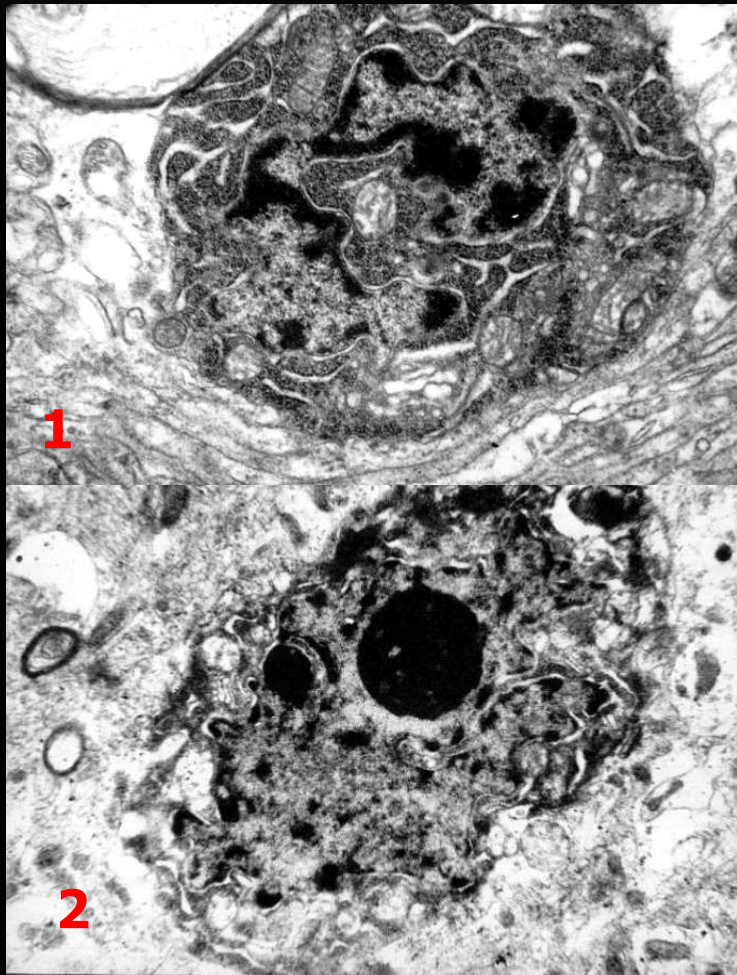
# ЗАВЕРШАЮЩИЙ ЭТАП АПОПТОЗА



Сканирующая  
электронная  
микроскопия

1- апоптотические  
тельца

# АПОПТОЗ НЕЙРОНА:

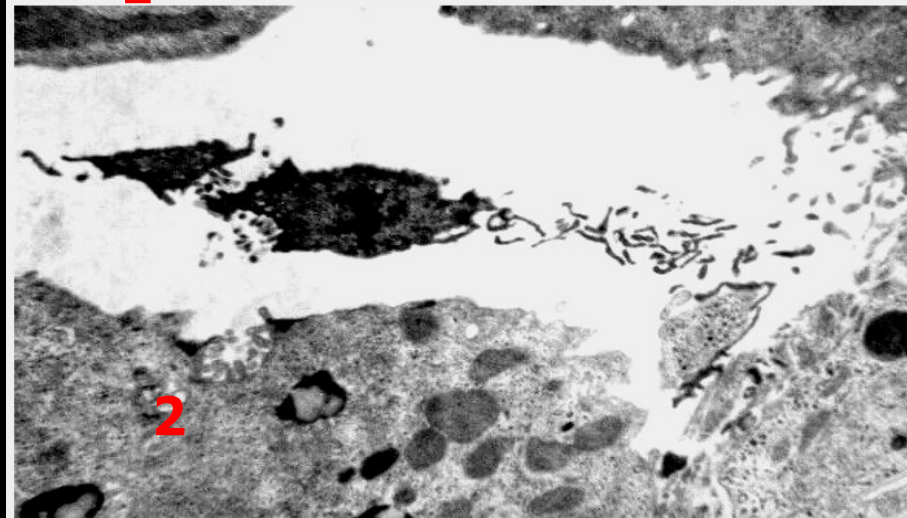
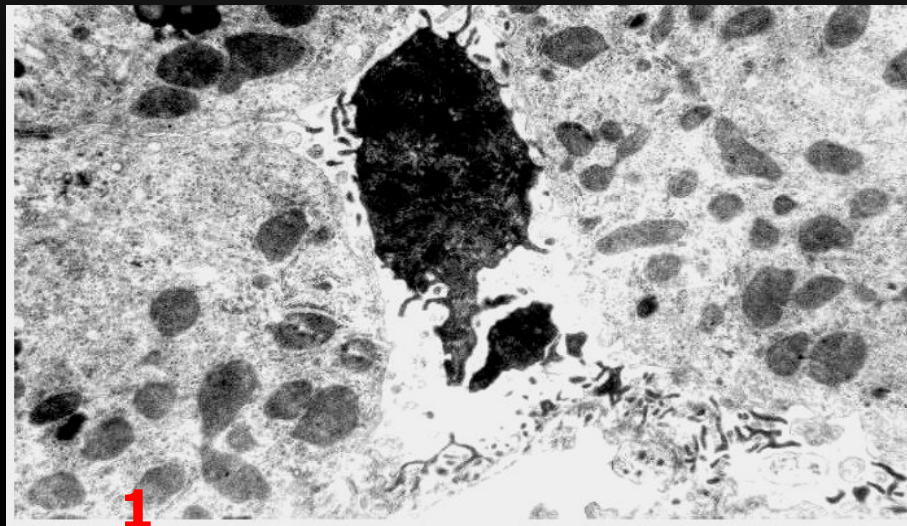


Электронная  
микрофотография

1- ранний апоптоз

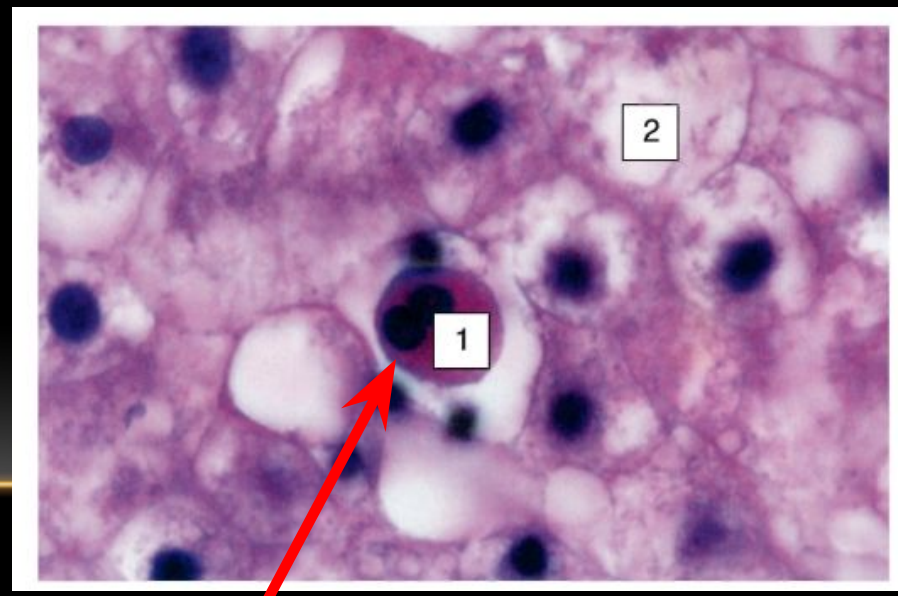
2- поздний апоптоз

# АПОПТОЗ В ГЕПАТОЦИТАХ :



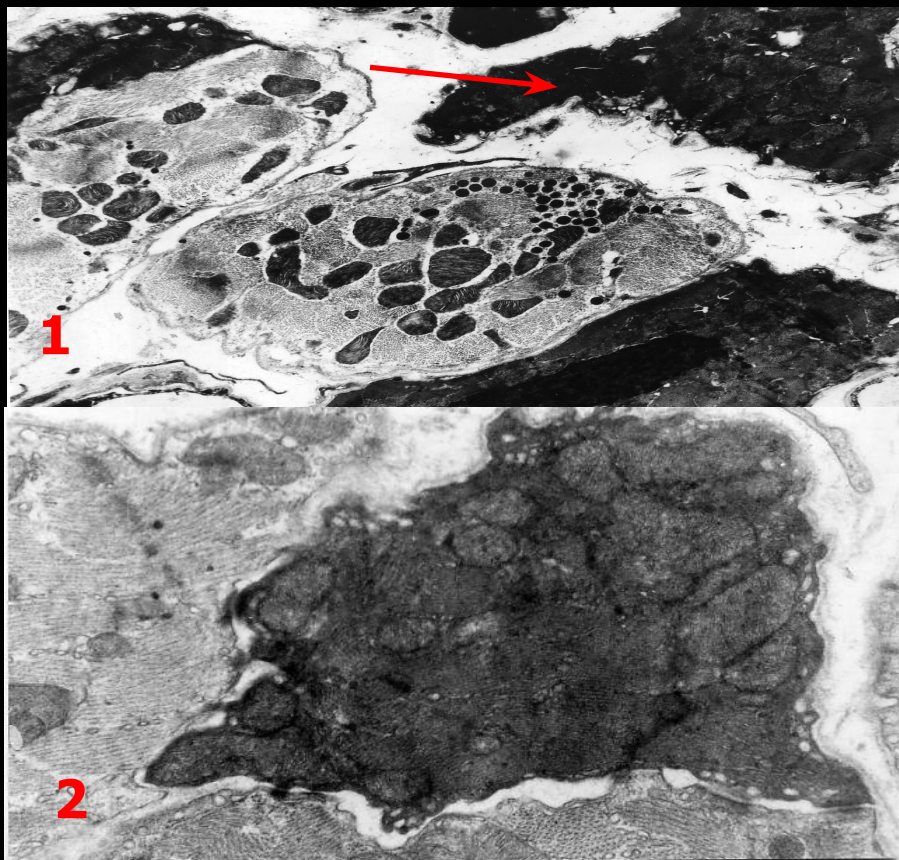
Электронная  
микрофотография

В обоих случаях – поздний  
апоптоз



(тельце Каунсилмена)

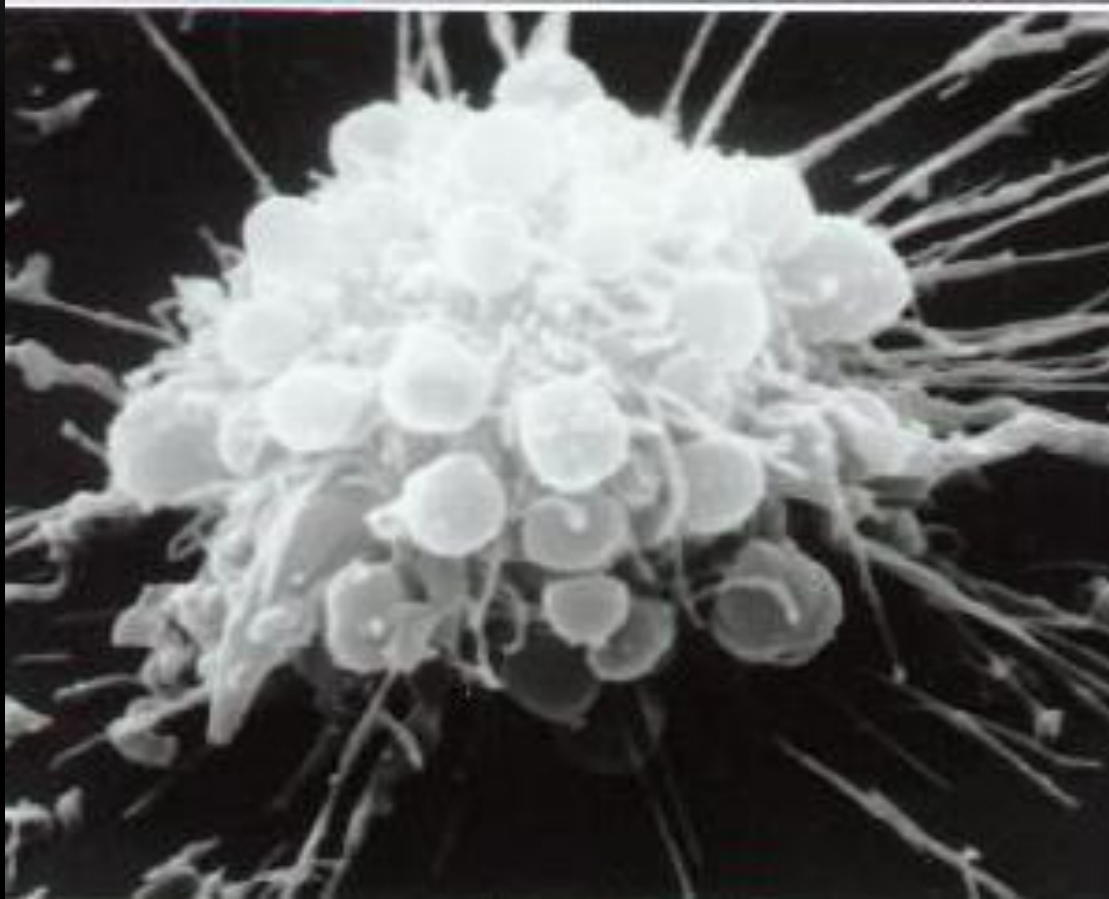
# АПОПТОЗ В КАРДИОМИОЦИТАХ:



Электронная  
микрофотография

В обоих случаях -  
поздний апоптоз

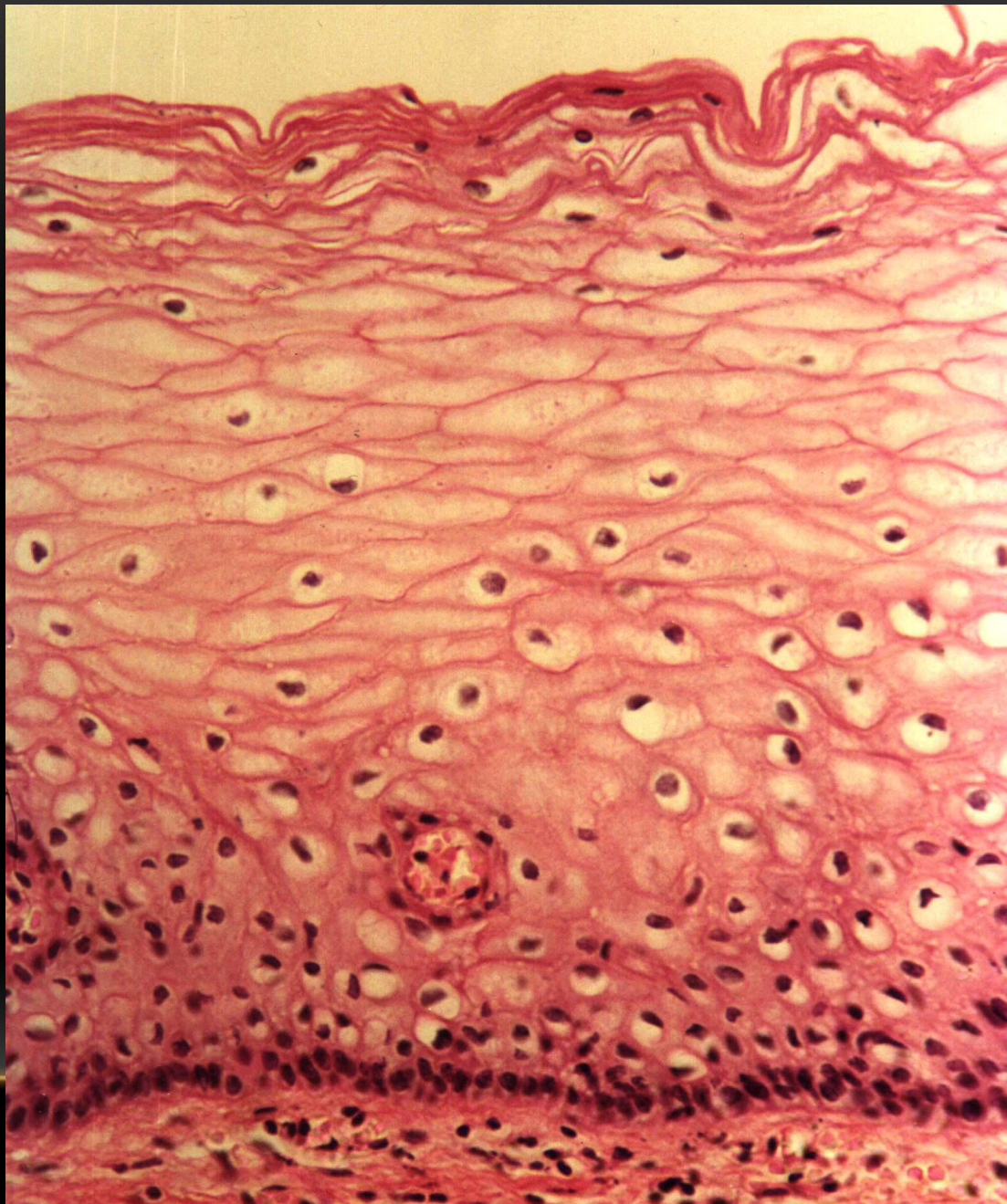
# АПОПТОТИЧЕСКИЕ ТЕЛЬЦА КАРДИОМИОЦИТА:



Сканирующая  
электронная  
микроскопия

© Laboratory of Ultrastructures and  
Virology, Istituto Superiore di Sanita',  
Rome, Italy.

Апоптоз в  
многослойном  
плоском эпителии  
шейки матки





# КРИТЕРИИ АПОПТОЗА

1. **Индукция некроза** – Активируется физиологическими или патологическими стимулами
2. **Распространенность** - Одиночная клетка
3. **Биохимические изменения** - Энергозависимая фрагментация ДНК эндогенными эндонуклеазами.  
Лизосомы интактные
4. **Распад ДНК** - Внутриядерная конденсация с расщеплением на фрагменты
5. **Целостность клеточной мембраны** – Сохранена
6. **Морфология** - Сморщивание клеток и фрагментация, формирование апоптотических телец
7. **Воспалительный ответ** – нет
8. **Удаление погибших клеток** - Поглощение (фагоцитоз) соседними клетками

# Сравнительная характеристика апоптоза и некроза

Показатель	Апоптоз	Некроз
Локализация в ткани	Диффузная	Очаговая
Запуск	Специфический молекулярный сигнал	Неспецифические внешние воздействия
Энергозависимость	Есть	Нет
Клеточный метаболизм	Влияет	Не влияет
Генетический контроль	Имеется	Отсутствует
Длительность	до 12 часов	Не более 1 часа
Размер клетки	Уменьшается	Увеличивается
Основной эффект	Деградация ДНК	Деструкция мембран
Локализация эффекта	Ядро	Цитоплазма
Тип патологии ядра	Кариорексис или пикноз	Гидропическое набухание
Ядрышко	Распад на отдельные гранулы	Сохраняет целостность
Цитоплазма	Уплотняется	Разрыхляется
Плазматическая сеть	Может локально расширяться	Деградирует
Митохондрии	Сохраняют целостность	Сжимаются и разрушаются
Лизосомы	Остаются интактными	Разрушаются
Воспаление	Отсутствует	Развивается

**Спасибо, что не  
вздремнули!**

