

Одеський національний медичний університет

Кафедра гістології, цитології, ембріології та патологічної морфології з

курсом судової медицини

Лекція за темою:

Некроз-визначення, терміни і фази розвитку, наслідки. Клініко-морфологічні форми некрозу. Патологічна анатомія поліорганної недостатності. Основи танатології. Смерть, механізми, ознаки.

Біологічні, медичні, соціальні аспекти внаслідок хронічного невиліковного захворювання. Поняття танатогенезу. Структурні механізми припинення діяльності життєво важливих органів при природному перебігу хвороби. Найближчі наслідки припинення роботи серця, легень, головного мозку, нирок, печінки.

к.мед.н., доцент Нарбутова Т.Є.

Одеса 2025

Некроз

- Некроз (от греч. nekros - мертвий) - змертвіння, загибель клітин і тканин в живому організмі під впливом хвороботворних чинників. Цей вид загибелі клітин генетично не контролюється.

Причини некрозу

- Чинники, що викликають некроз:
- - Фізичні (вогнепальні поранення, радіація, електрика, низькі і високі температури - відмороження та опік);
- - Токсичні (кислоти, луги, солі важких металів, ферменти, лікарські препарати, етиловий спирт, тощо);

- - Біологічні (бактерії, віруси, найпростіші)
- - Алергічні (ендо - і екзо антигени, наприклад, фібриноїдний некроз при інфекційно-алергічних і аутоімунних захворюваннях, феномен Артюса);
- - Судинний (інфаркт - судинний некроз);
- - Трофоневротичний (пролежні, загоєння виразки).

- Залежно від механізму дії патогенного чинника розрізняють:
- - Прямий некроз, зумовлений безпосередньою дією чинника (травматичні, токсичні і біологічні некрози);
- - Непрямий некроз, який виникає безпосередньо через судинну і нейроендокринну системи (алергічні, судинні та трофоневротичні некрози).

Морфологічні ознаки некрозу

- Некрозу передує період некробіоза, морфологічним субстратом якого є дистрофічні зміни.

- А. Ранні зміни: В початковому періоді некробіозу клітина морфологічно не змінена. Повинно пройти 1-3 години, перш ніж з'являться зміни, які розпізнаються при електронній мікроскопії або гістохімічно, і принаймні 6-8 годин, перш ніж з'являться зміни, які визначаються при світловій мікроскопії; ще пізніше розвиваються макроскопічні зміни.

- Наприклад, якщо хворий з інфарктом міокарда помирає через декілька хвилин від моменту початку нападу стенокардії (біль при недостатньому припливі крові до міокарда), то на аутопсії не буде виявлено жодного структурного субстрату для некрозу; якщо смерть наступить на 2-й день після гострого нападу, то зміни будуть очевидні.

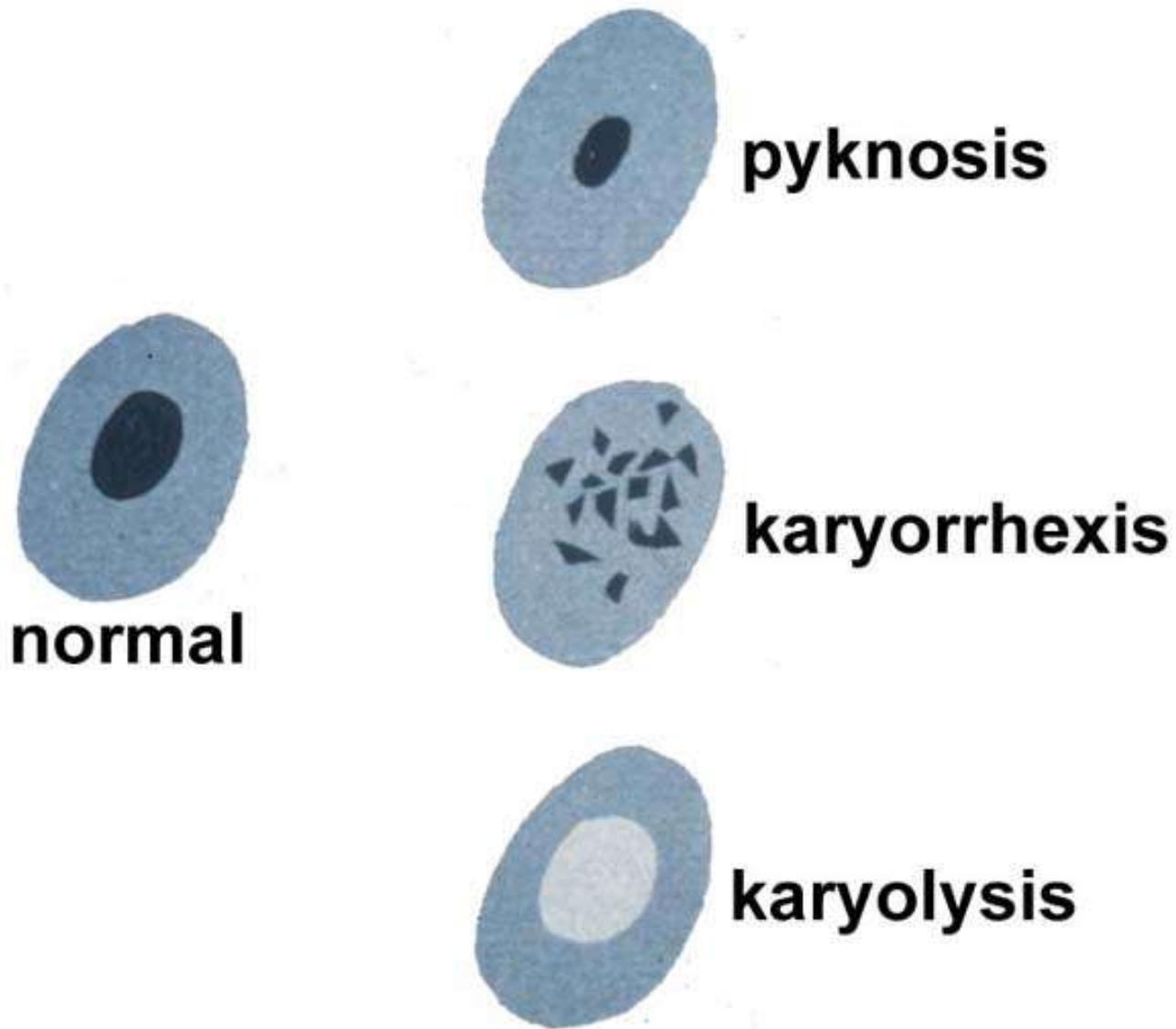
- Б. Гістохимічні зміни: приплив іонів кальцію в клітину тісно пов'язаний з необоротним пошкодженням і появою морфологічних ознак некрозу. У нормальній клітині внутрішньоклітинна концентрація кальцію складає приблизно 0.001 від концентрації його в позаклітинній рідині.

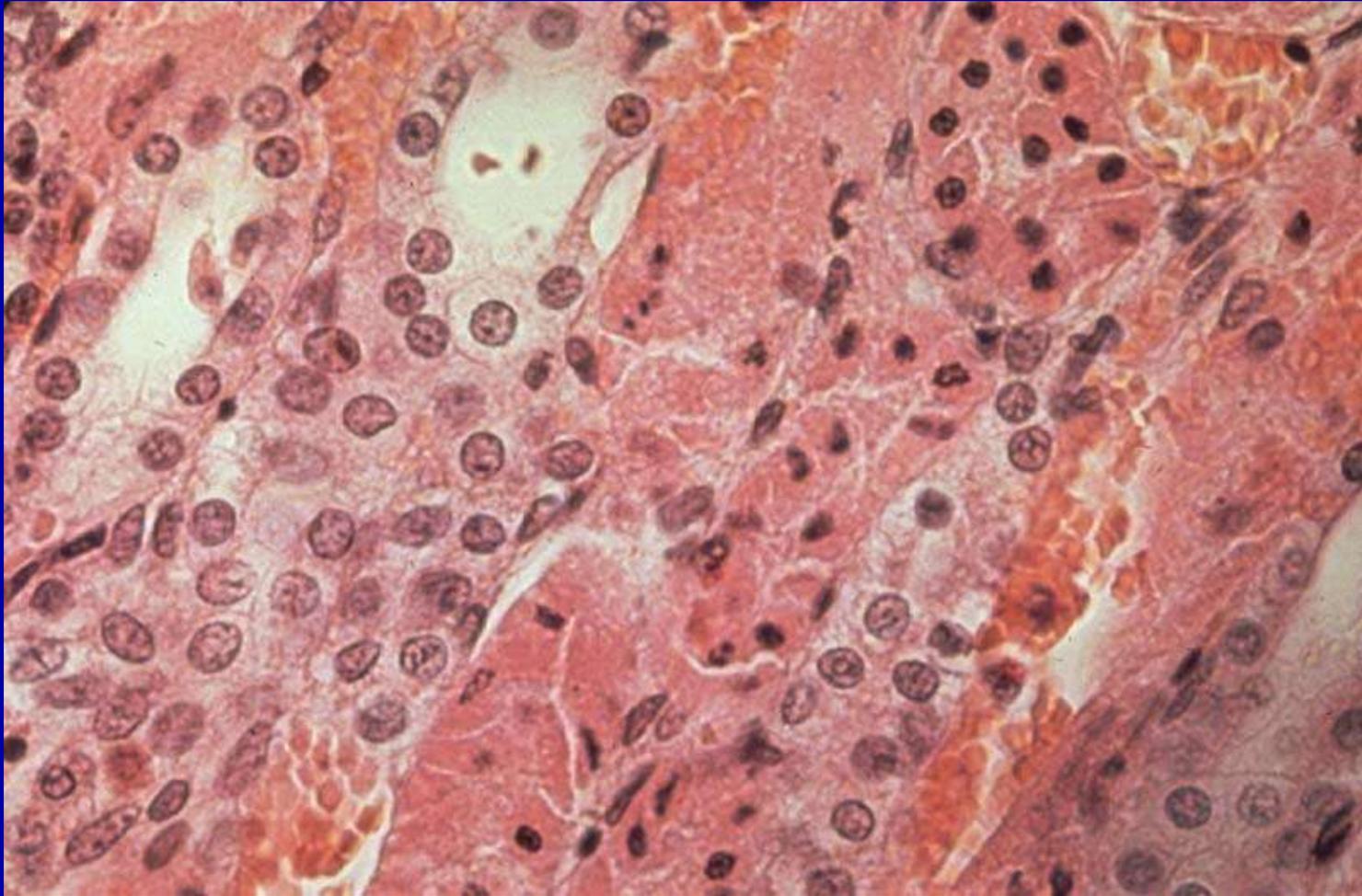
- Цей градієнт підтримується мембраною клітини, що активно транспортує іони кальцію з клітини. Експериментально доведено, що при пошкодженні клітин в результаті ішемії або під впливом різних токсичних агентів, накопичування кальцію всередині клітин спостерігається тільки тоді, коли зміни незворотні

- Кальцій активує ензим нуклеази (гідроліз, розщеплення ДНК), фосфоліпази (руйнування мембран) і протеази (деструкція, перетравлення цитоскелета). Підвищення їхньої активності виявляється гістохімічними методами. Активність окисно-відновних ферментів (наприклад, сукцинатдегідрогенази) різко падає або зникає.

- В. Зміни в ядрах: одним з важливих і значних морфологічних ознак некрозу клітини є зміни структури ядра. Хроматин мертвої клітини, конденсується у великі грудочки, і ядро зменшується в об'ємі, стає зморщеним, щільним, інтенсивно базофільним, тобто забарвлюється в темно-синій колір гематоксиліном. Цей процес названий каріопікнозом (зморщуванням).

nuclear changes





- Каріопікноз і каріорексис

- Пікнотичне ядро може після цього розриватися на маленькі базофільні частинки (каріорексис) або піддаватися лізису (розчиненню) в результаті дії лізосомної дезоксирибонуклеази (каріолізис). При лізисі воно збільшується в об'ємі, ледь забарвлюється гематоксиліном, поступово втрачає контури. При некрозі, що швидко розвивається ядро лізується без пікнотичної стадії.

- Г. Цитоплазматичні зміни: приблизно через 6:00 після того, як клітина піддалася некрозу, цитоплазма її стає гомогенною і досить ацидофільною, тобто забарвлюється інтенсивно кислими барвниками, наприклад, в рожевий колір при забарвленні еозином. Це - перша зміна, яка виявляється при світловій мікроскопії, виникає в результаті коагулювання цитоплазматичних білків і руйнування (зникнення) рибосом.

- РНК рибосом надає базофільний відтінок незміненій цитоплазмі. Спеціалізовані органели клітини, наприклад, міофібрили в міокардіальних клітинах, зникають в першу чергу. Набухання мітохондрій і деструкція (руйнування) мембран органел викликають вакуолізацію цитоплазми. Нарешті, перетравлювання клітини ферментами, які вивільнюються з власних лізосом, викликає лізис клітини (аутоліз).

- Таким чином, в цитоплазмі відбувається коагулювання білків, яке змінюється в основному їх конформацією

- Д. Зміни міжклітинної речовини охоплюють як проміжну речовину, так і волокнисті структури. Найчастіше розвиваються зміни, характерні для фібриноїдного некрозу: колагенові, еластичні і ретикулярні волокна перетворюються на щільні, гомогенні рожеві, іноді базофільні маси, які можуть піддаватися фрагментації, розпаду на грудочки або лізису. Рідше може спостерігатися набряк, лізис і ослизнення волокнистих структур, що характерно для колікваційного некрозу.

Клініко-морфологічні форми некрозу

- Некроз проявляється різноманітними клінічними і морфологічними змінами. Відмінності залежать від структурно-функціональних особливостей органів і тканин, швидкості і типу некрозу, а також причини його виникнення і умов розвитку.

- Серед клініко-морфологічних форм некрозу розрізняють коагуляційний (сухий) некроз і колікваційний (вологий) некроз

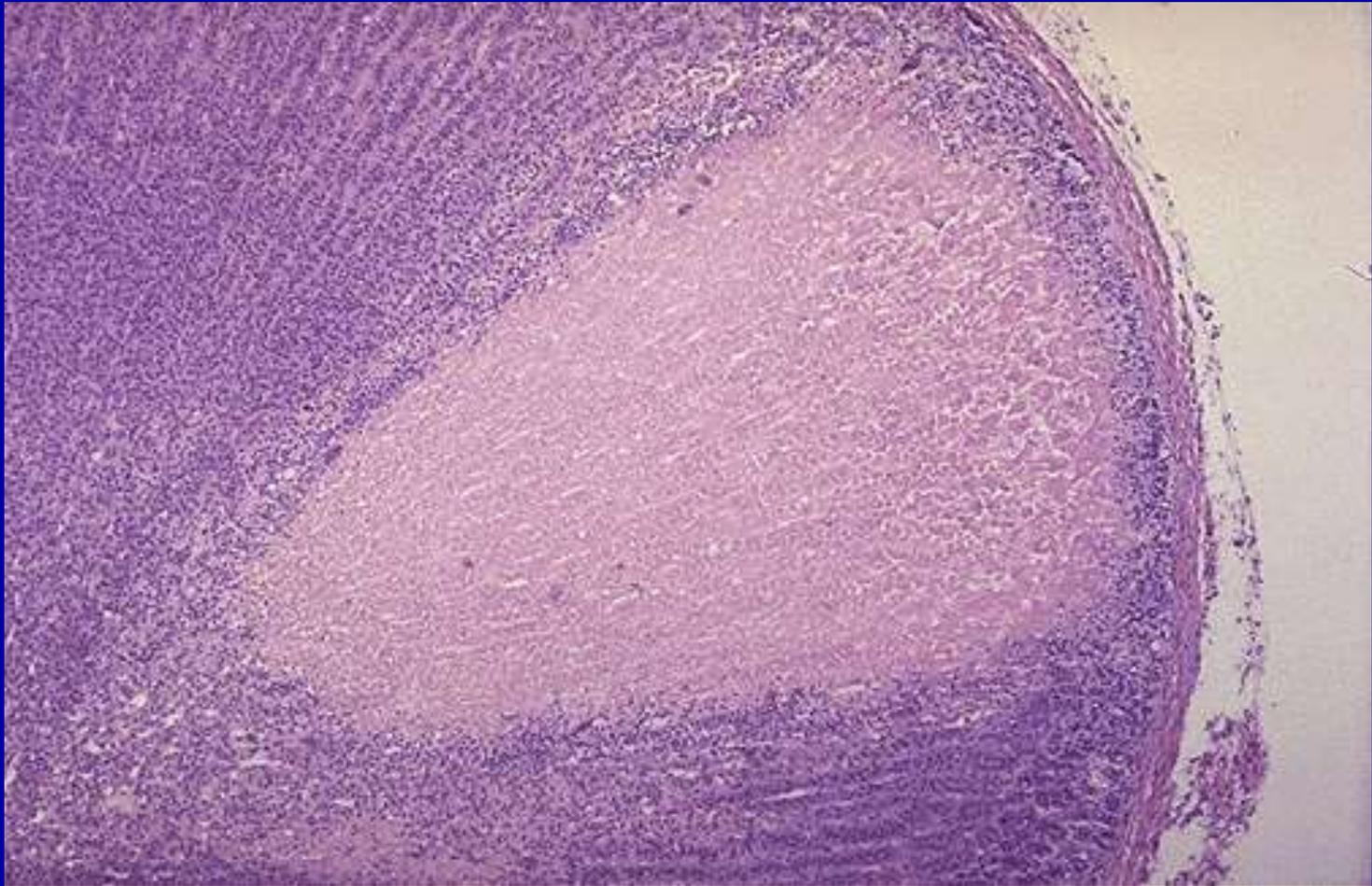
Коагуляційний (сухий) некроз

- При цьому типі некрозу клітини, які загинули, зберігають свої обриси протягом декількох днів. Клітини, позбавлені ядра, виглядають як маса коагульованої, гомогенної, рожевої цитоплазми.

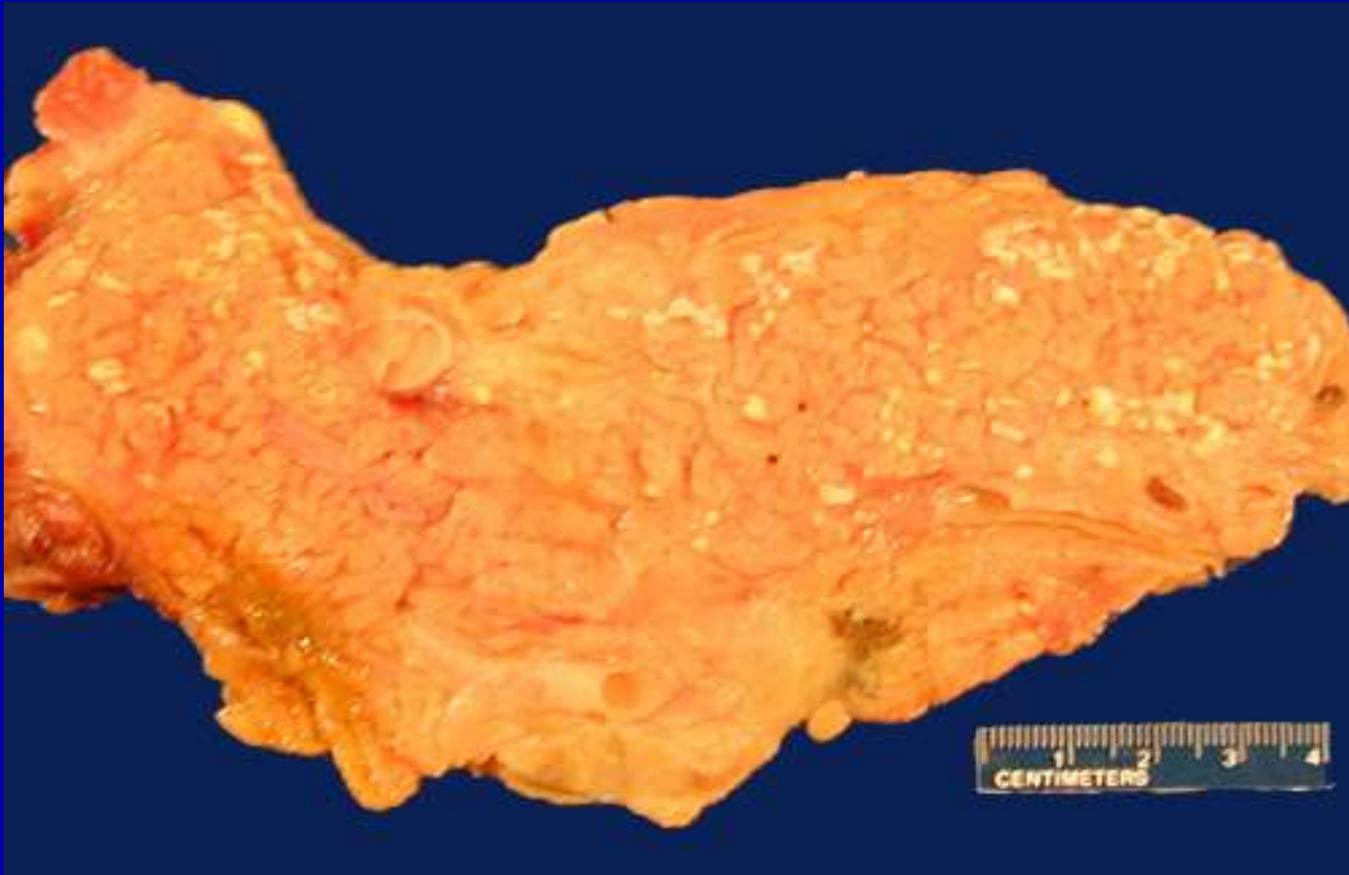
- Механізм коагуляційного некрозу недостатньо ясний. Коагулювання цитоплазматичних білків робить їх резистентними до дії лізосомних ферментів і у зв'язку з цим сповільнюється їх розчинення.

- Коагуляційний некроз звичайно відбувається в органах, багатих білками і бідних рідиною, наприклад, в нирках, міокарді, наднирниках, селезінці, в основному в результаті недостатнього кровообігу і аноксії, дії фізичних, хімічних та інших пошкоджуючих факторів, наприклад, коагуляційний некроз клітин печінки при вірусному ураженні або при дії токсичних агентів бактеріального і небактеріальних генезу.

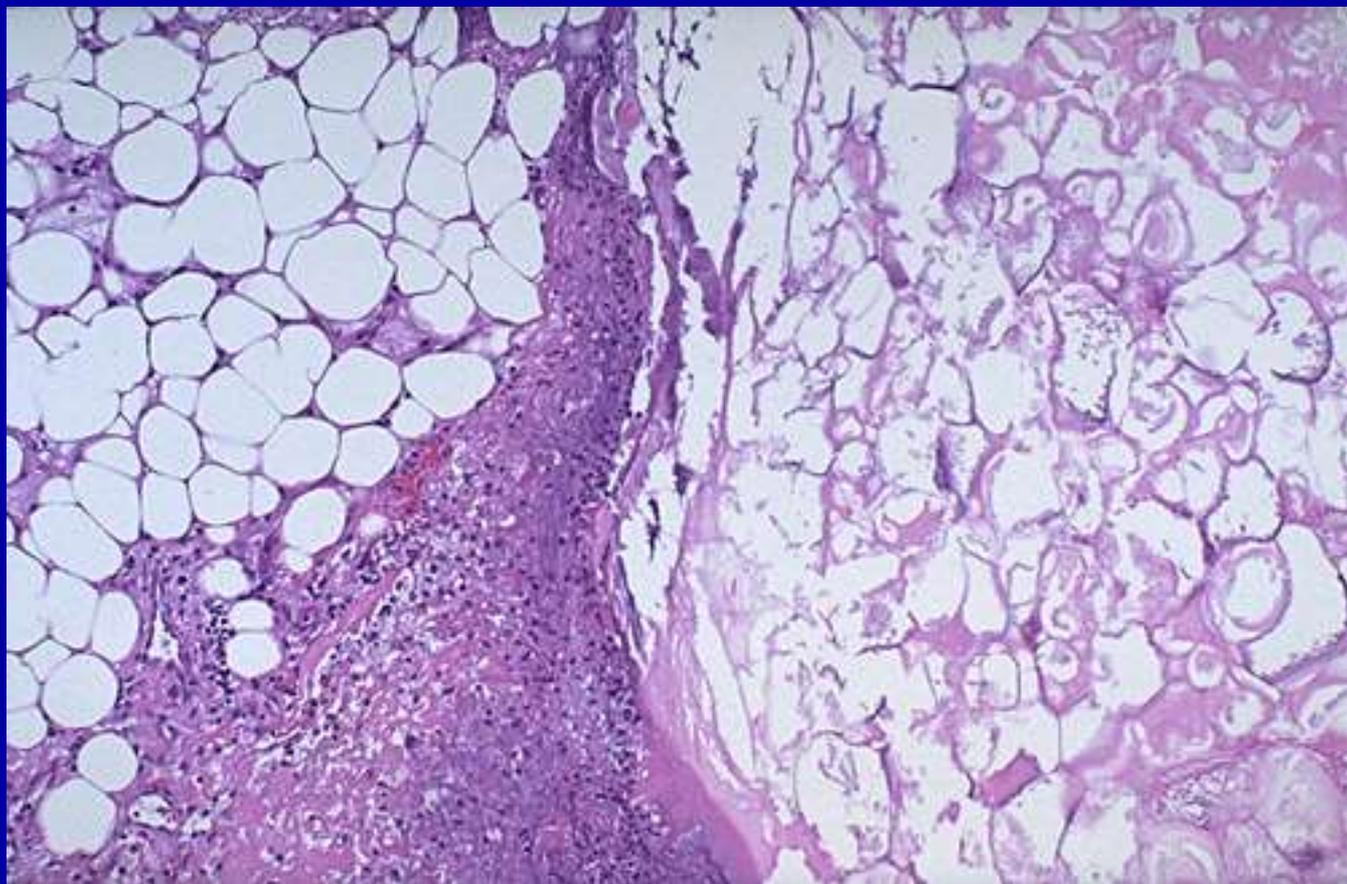
- Коагуляційний некроз ще називають сухим, оскільки він характеризується тим, що при ньому виникають мертві ділянки сухі, щільні, крихкі, білого або жовтого кольору.



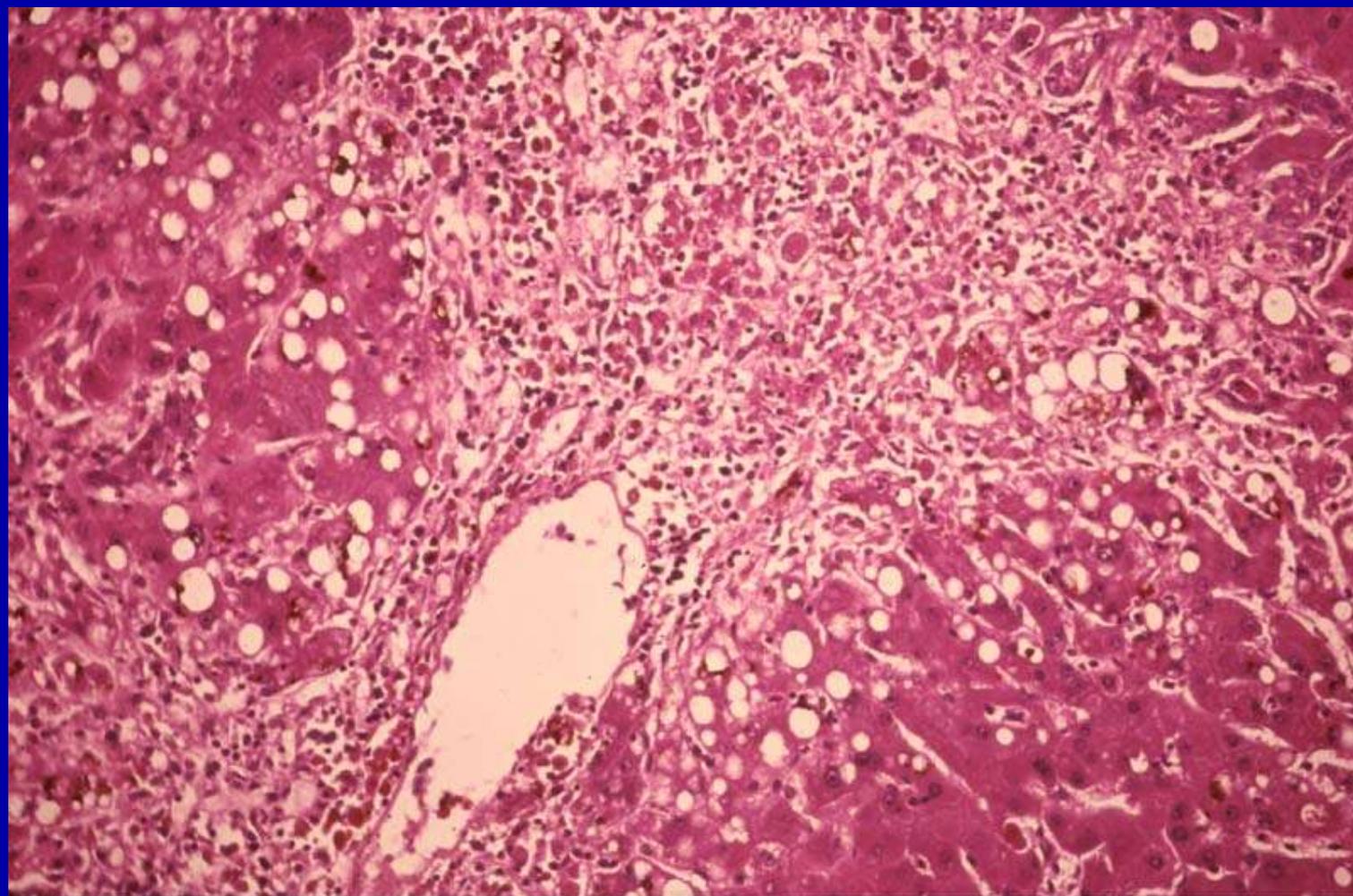
- Коагуляційний некроз - інфаркт наднирника



- Коагуляційний некроз - жировий некроз підшлункової залози



- Коагуляційний некроз - жировий некроз підшлункової залози



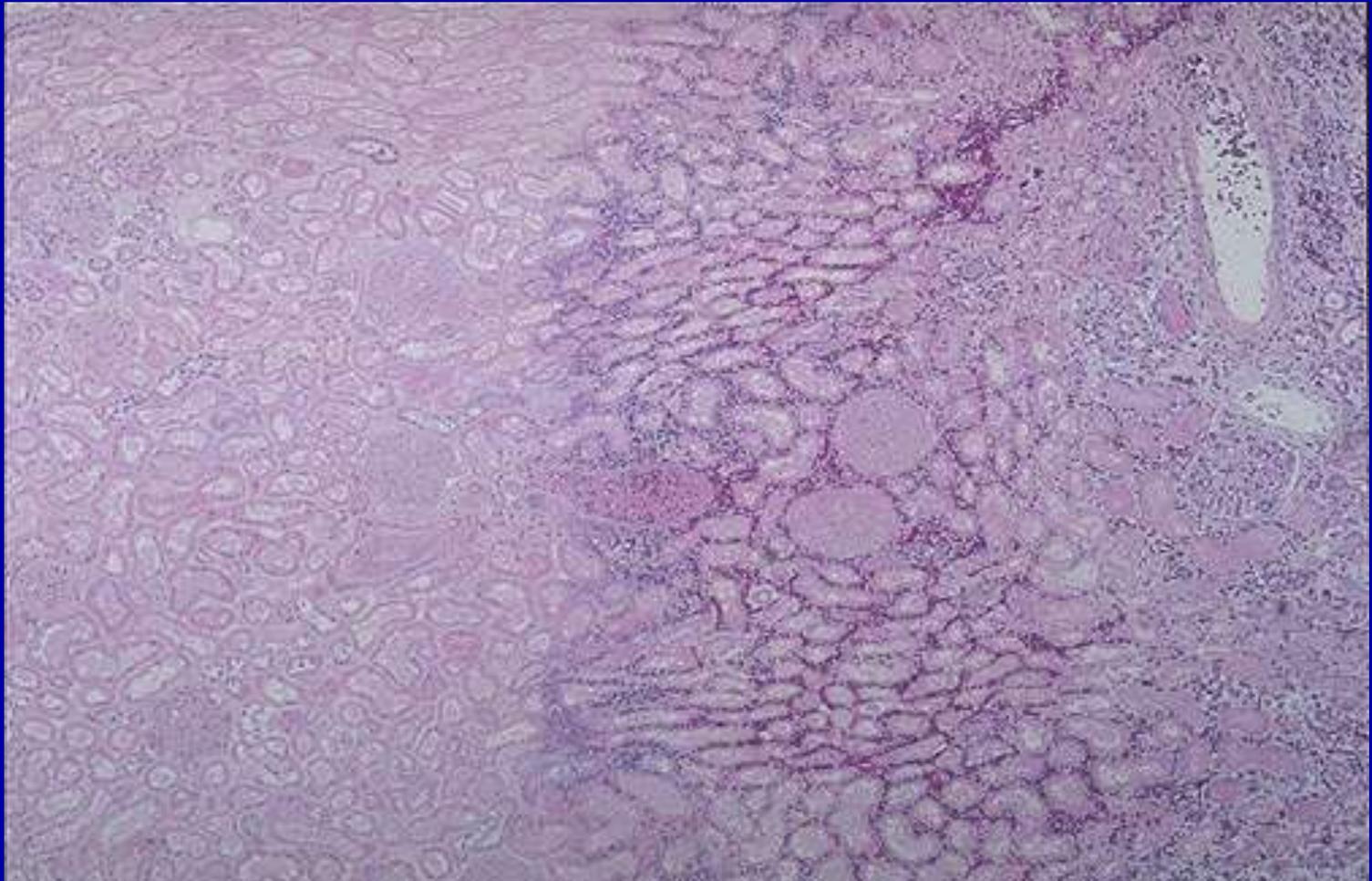
- Центролобулярний некроз печінки



- інфаркт селезінки

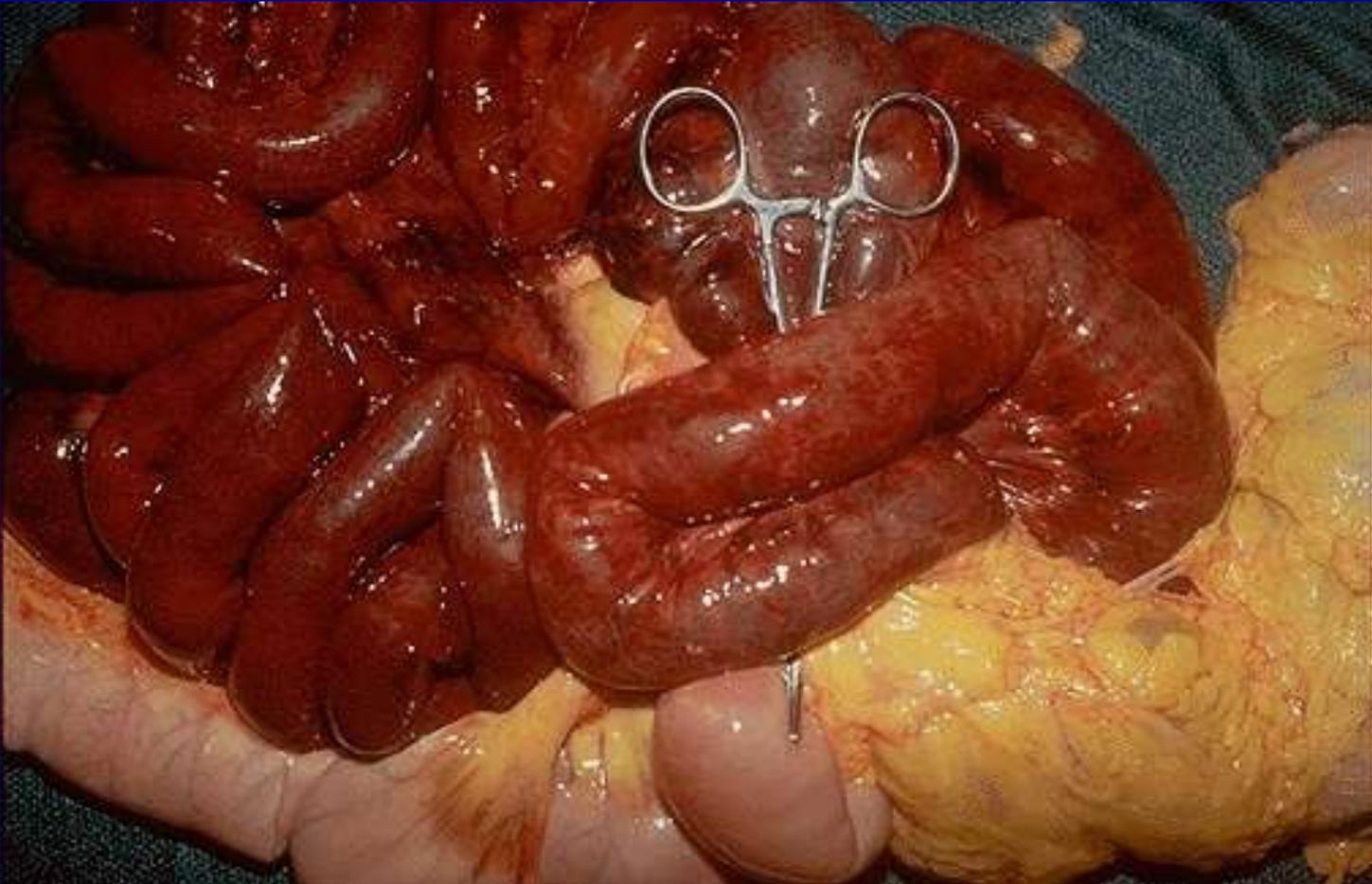


- Інфаркт нирки

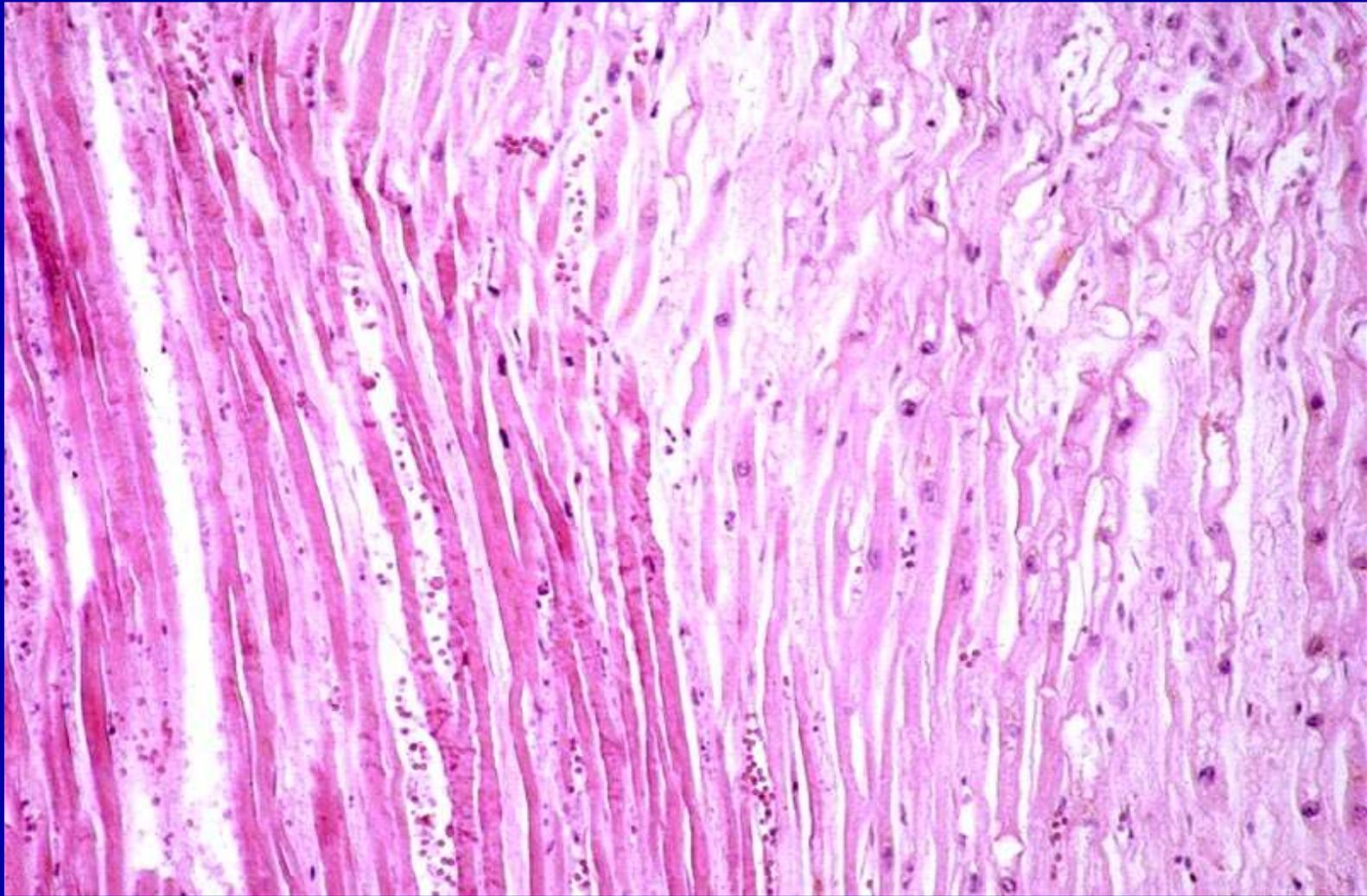


- Інфаркт нирки

- До коагуляційного некрозу відносять:
- А. Інфаркт - різновид судинного (ішемічного) некрозу внутрішніх органів (крім мозку). Це найчастіший вид некрозу.



- Інфаркт тонкої кишки



- Інфаркт міокарда, мікроскопічно

- Б. Казеозний (сирнистий) некроз розвивається при туберкульозі, сифілісі, лепрі, а також при лімфогранулематозі. Його ще називають специфічним, оскільки найчастіше зустрічається при специфічних інфекційних гранульомах. У внутрішніх органах виявляється суха тканина білувато-жовтуватого кольору, яка легко кришиться. У сифілітичних гранульомах дуже часто такі ділянки пастоподібні, нагадують клей.

- Це змішаний (тобто екстра-та інтрацелюлярний) тип некрозу, при якому гине і паренхіма, і строма (і клітини, і волокна). Мікроскопічно така ділянка тканини безструктурна, гомогенна, забарвлена гематоксиліном і еозином в рожевий колір, добре видно грудочки хроматину ядер (каріорексис).

- В. Воскоподібний, або ценкерівський некроз (некроз м'язів, частіше передньої черевної стінки і стегна, при тяжких інфекціях - черевному і висипному тифах, холері);

- Г. Фібриноїдний некроз - тип некрозу сполучної тканини, який раніше розглядався в лекції "Стромально-судинні дистрофії" як вихід фібриноїдного набухання. Фібриноїдний некроз спостерігається при алергічних аутоімунних хворобах (наприклад, ревматизмі, ревматоїдному артриті та системному червоному вовчаку). Найсильніше пошкоджуються колагенові волокна і гладка мускулатура середньої оболонки кровоносних судин.

- Фібриноїдний некроз артеріол спостерігається при злоякісній гіпертензії. Цей некроз характеризується втратою нормальної структури колагенових волокон і накопичуванням гомогенного, яскраво рожевого некротичного матеріалу, який мікроскопічно нагадує фібрин.

- Зверніть увагу, на те що "фібриноїдний" відрізняється від "фібринозний", оскільки останнє означає накопичування фібрину, наприклад, при коагуляції крові або при запаленні. Ділянки фібриноїдного некрозу містять різну кількість імуноглобулінів і комплементу, альбумінів.

- Д. Жировий некроз:
- 1. Ферментний жировий некроз: жировий некроз найчастіше відбувається при гострому панкреатиті і ушкодженнях підшлункової залози, коли панкреатичні ферменти виходять з протоків в навколишні тканини. Панкреатична ліпаза діє на тригліцериди в жирових клітинах, розщеплюючи їх на гліцерин і жирні кислоти, які взаємодіючи з плазмовими іонами кальцію, утворюють мила.

- При цьому в жировій тканині, оточеній підшлунковою залозою, з'являються непрозорі, білі (як крейда) бляшки і вузлики (стеатонекроз).
- При панкреатитах можливе надходження ліпази в кровообіг, яке є причиною жирового некрозу в багатьох ділянках організму. Найчастіше пошкоджуються підшкірна жирова клітковина і кістковий мозок.

- 2. Неферментний жировий некроз:
неферментний жировий некроз
спостерігається в молочній залозі,
підшкірній жировій тканині і в черевній
порожнині. Більшість пацієнтів мають в
анамнезі травми. Неферментний жировий
некроз називають також травматичним
жировим некрозом, навіть якщо травма не
визначена як основна причина.

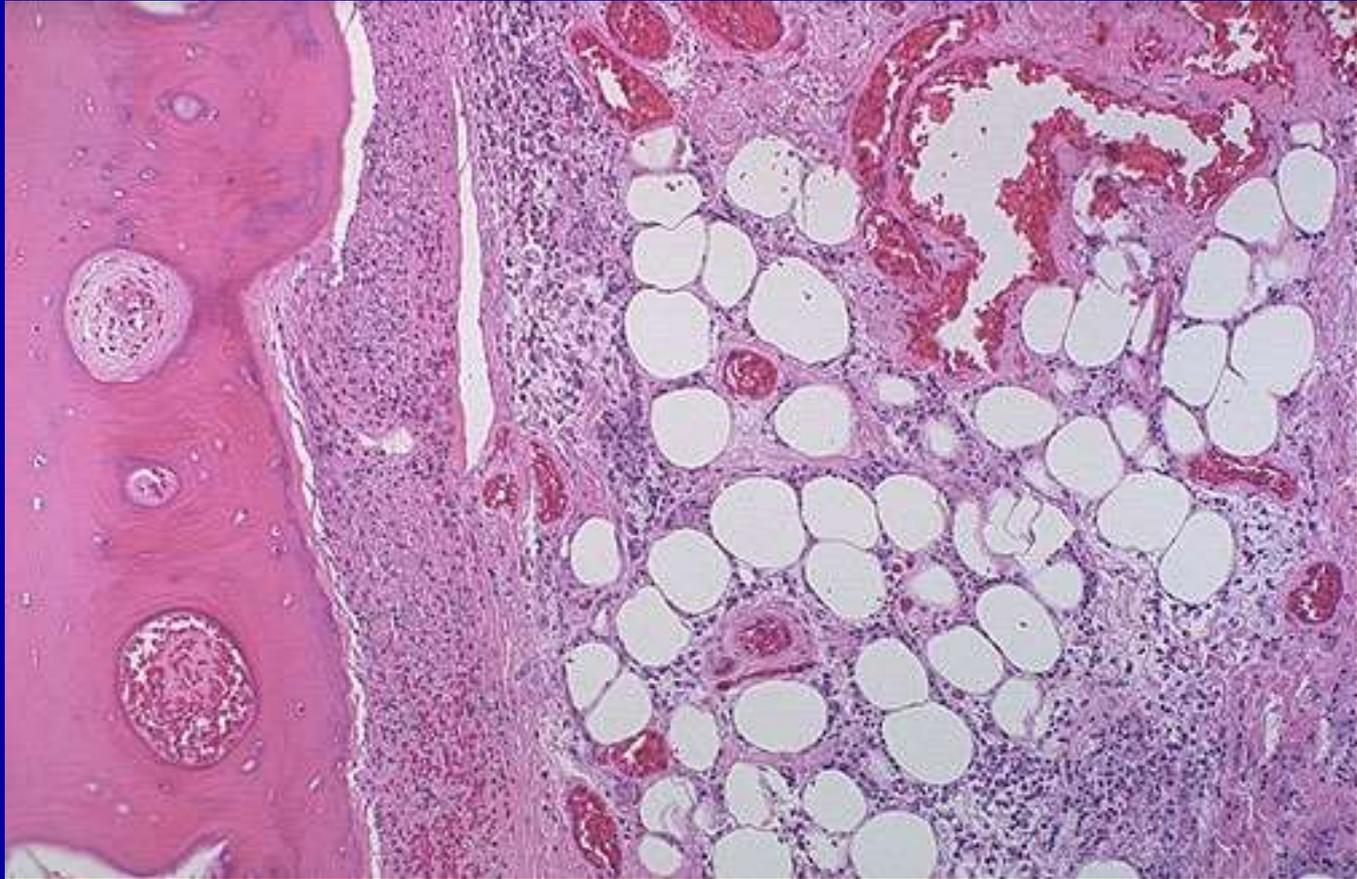
- Неферментний жировий некроз викликає запальну відповідь, яка характеризується наявністю численних макрофагів з пінистою цитоплазмою, нейтрофілів і лімфоцитів. Після цього йде фіброзування, при чому даний процес буває важко відрізнити від пухлини.

- Е. Гангрена (від грец. Gangraina - пожежа): це некроз тканин, які контактують із зовнішнім середовищем і змінюються під його впливом. Термін "гангрена" широко використовується для позначення клініко-морфологічного стану, при якому некроз тканини нерідко ускладнюється вторинною бактеріальною інфекцією різного ступеня вираженості або, знаходячись у зіткненні із зовнішнім середовищем, піддається вторинним змінам. Розрізняють суху, вологу, газову гангрену і пролежні.

- 1. Суха гангрена - це некроз тканин, які стикаються із зовнішнім середовищем, некроз відбувається без участі мікроорганізмів. Суха гангрена найчастіше виникає на кінцівках в результаті ішемічного коагуляційного некрозу тканин. Некротизовані тканини виглядають чорними, сухими, вони чітко відокремлені від суміжної тканини. На межі зі здоровими тканинами виникає демаркаційне запалення.



- Суха гангрена стопи



- Гангрена стопи

- Зміна кольору зумовлено перетворенням гемоглобіногенних пігментів у присутності сірководню в сульфід заліза. Прикладом може бути суха гангрена:
- - Кінцівки при атеросклерозі і тромбозі її артерій (атеросклеротична гангрена), облітеруючому ендартеріїті;
- - При відмороженні або опіку;
- - Пальців при хворобі Рейно або вібраційній хворобі;

- - шкіри при висипному тифі та інших інфекціях.
- Лікування полягає в хірургічному видаленні мертвої тканини, орієнтиром при цьому служить демаркаційна лінія.

- 2. Волога гангрена: розвивається в результаті приєднання бактеріальної інфекції. Під дією ферментів мікроорганізмів виникає вторинна коліквація. Лізис клітини ферментами, які утворюються не в самій клітині, а проникають ззовні, називається гетеролізисом. Волога гангрена розвивається зазвичай в тканинах, багатих вологою.

- Вона може зустрічатися на кінцівках, але частіше у внутрішніх органах, наприклад, в кишці при непрохідності брижових артерій (тромбоз, емболія), в легенях як ускладнення пневмонії (грип, кір). У ослаблених інфекційним захворюванням (частіше кір) дітей може розвинутися волога гангрена м'яких тканин щік, промежини, яка називається нома (від грец. nome - водяний рак).



- Волога гангрена нижньої кінцівки

- Гостре запалення і накопичення бактерій є причиною того, що некротична ділянка стає набряклою і червоно-чорною, з поширеним розчиненням мертвої тканини. При вологій гангрені може виникнути некротичне поширене запалення, яке нечітко обмежене від суміжної здорової тканини і, таким чином, важко піддається хірургічному лікуванню. У результаті життєдіяльності бактерій виникає специфічний запах. Дуже високий відсоток летальності.

- 3. Газова гангрена: газова гангрена виникає при інфікуванні рани анаеробною флорою, наприклад, *Clostridium perfringens* та іншими мікроорганізмами цієї групи. Вона характеризується поширеним некрозом тканини і утворенням газів в результаті ферментативної активності бактерії. Основні прояви подібні вологій гангрені, але з додатковою присутністю газу в тканинах.

- Крепітація (феномен потріскування при пальпації) - частий клінічний симптом при газовій гангрені.

- 4. Пролежень (decubitus): як різновид гангрени виділяють пролежні - омертвіння поверхневих ділянок тіла (шкіра, м'які тканини), які піддаються здавленню між постіллю і кісткою. Тому пролежні частіше появляються в ділянці крижів, остистих відростків хребців, великого вертлюга стегнової кістки.

- За своїм генезисом це трофоневротичний некроз, тому що здавлюються судини і нерви, що підсилює порушення трофіки тканин у важкохворих, які страждають серцево-судинними, онкологічними, інфекційними або нервовими хворобами.

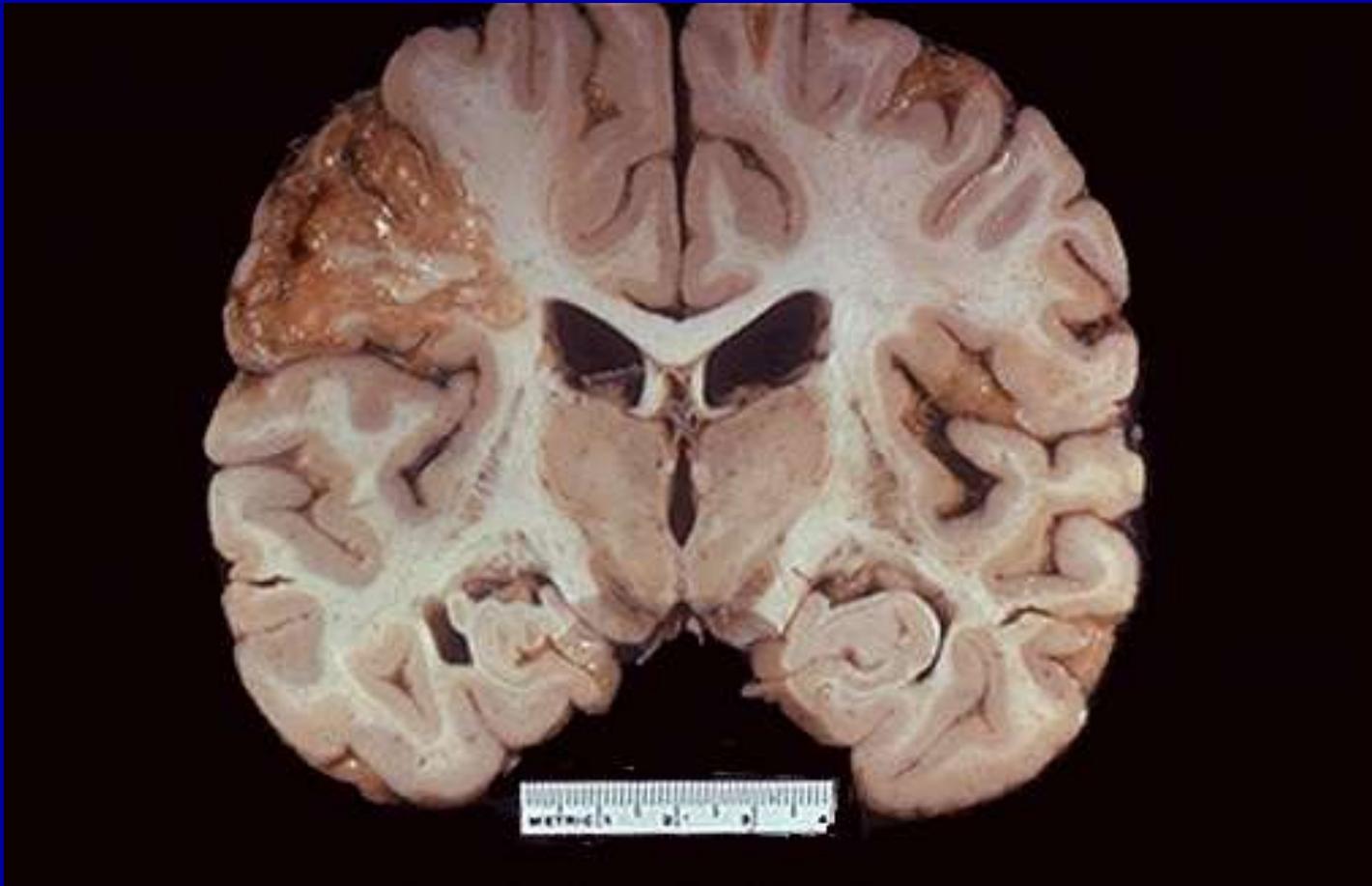
Колікваційний (вологий) некроз

- Характеризується розплавленням мертвої тканини. Він розвивається в тканинах, відносно бідних на білки і багатих рідиною, де є сприятливі умови для гідролітичних процесів. Лізис клітин відбувається в результаті дії власних ферментів (аутоліз).

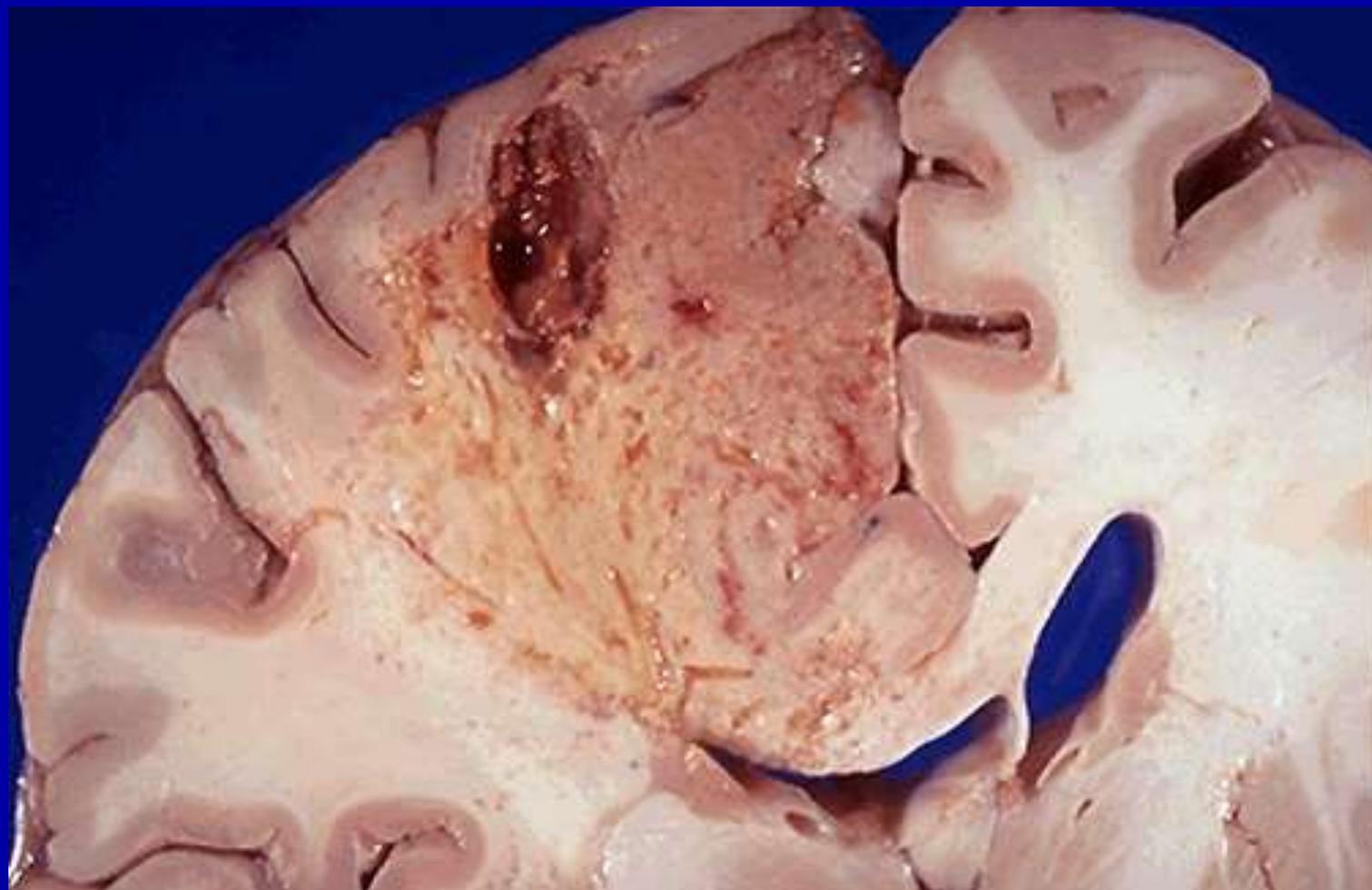


- Колікваційний некроз – абсцес легені

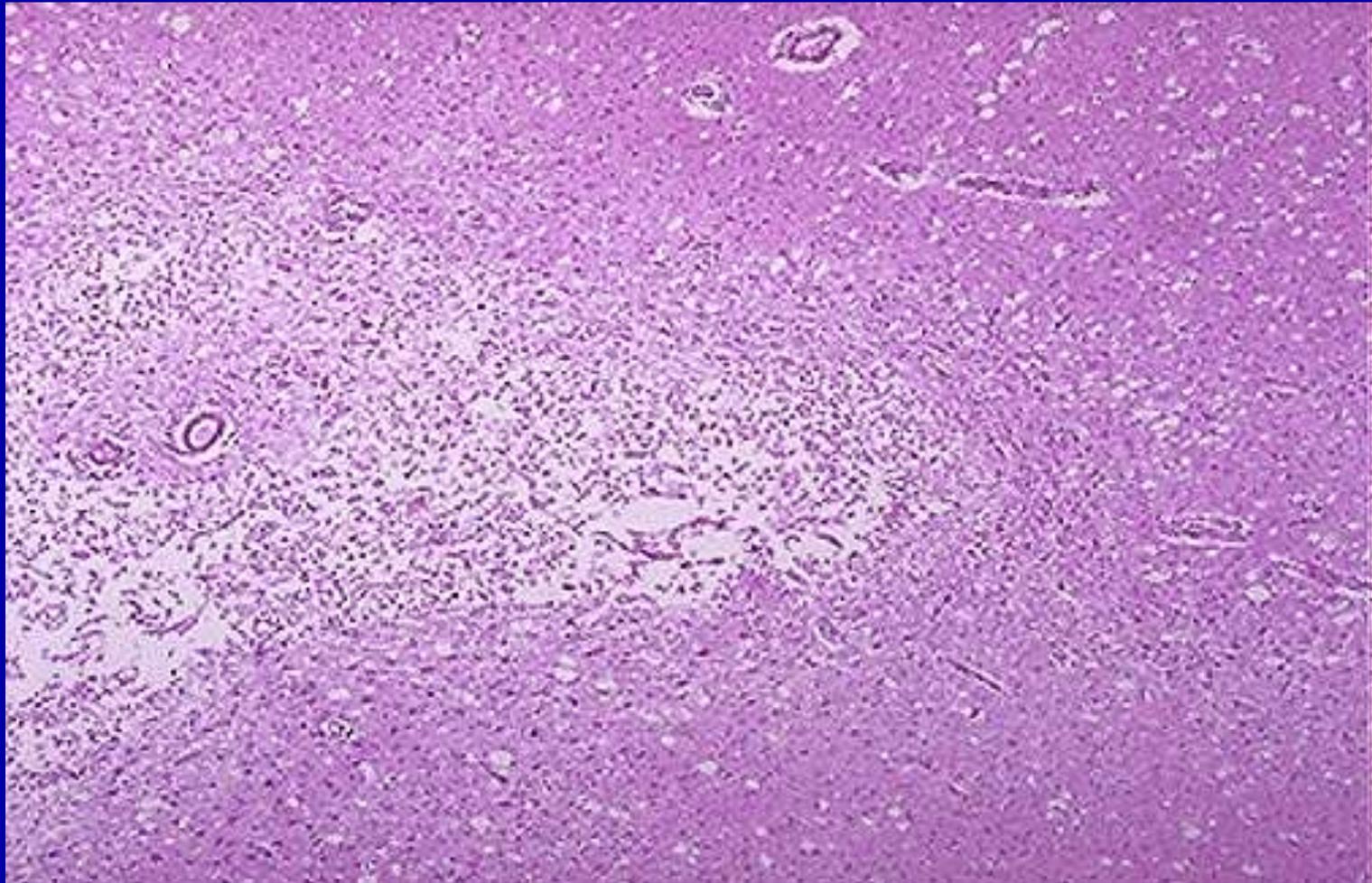
- Типовим прикладом вологого колікваційного некрозу є ділянка сірого розм'якшення (ішемічний інфаркт) головного мозку.
- Інфаркт мозку часто називають розм'якшенням, тому що основною макроскопічною ознакою є зниження пружності тканини мозку в ділянці ураження у всіх термінах. Впродовж першої доби він є нечітко обмеженою ділянкою сірого відтінку, м'яким на дотик.



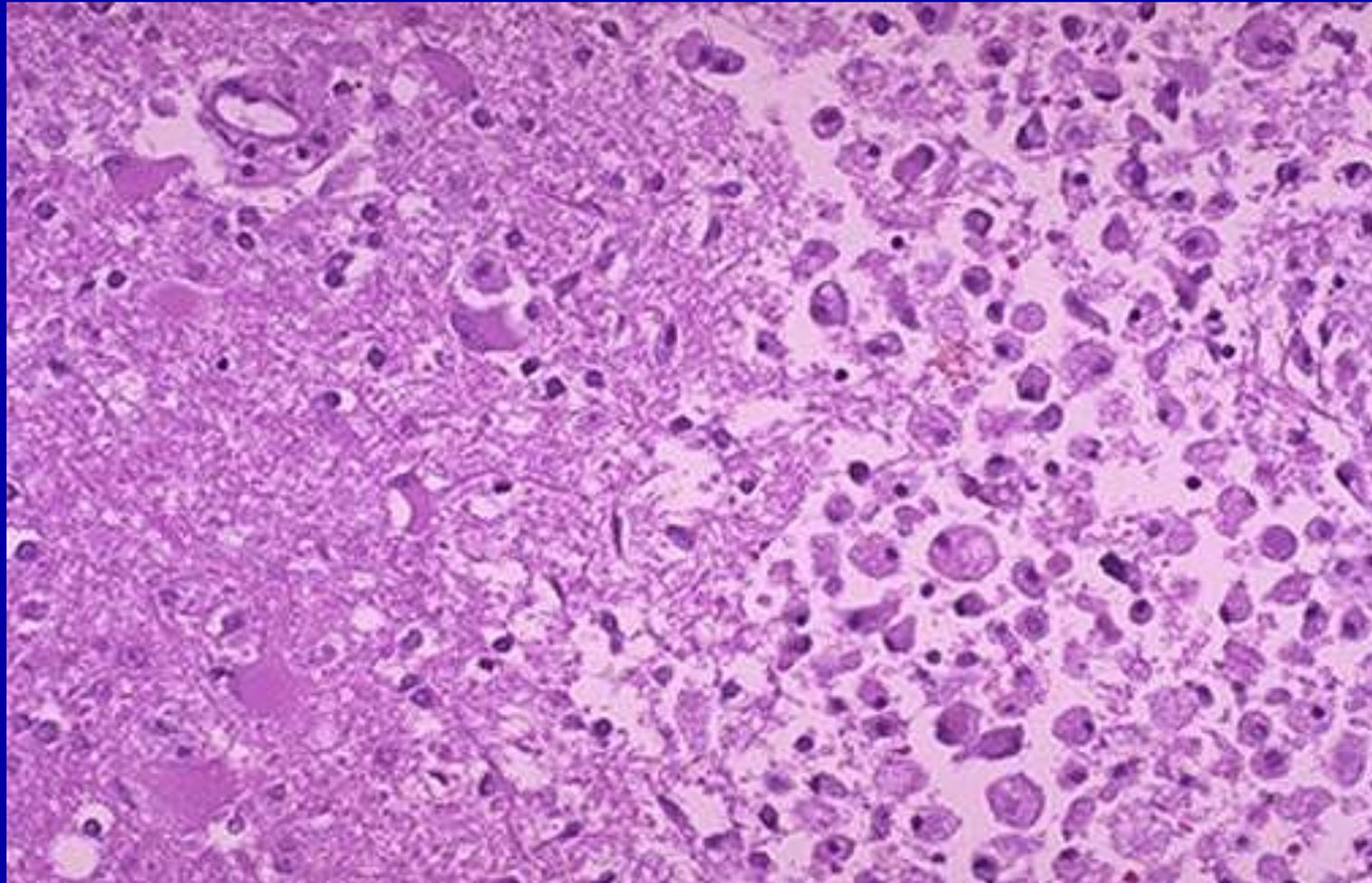
- Інфаркт головного мозку



- Инфаркт головного мозга



- Інфаркт головного мозку, мале збільшення



- Інфаркт головного мозку, велике збільшення

- До кінця першої доби ділянка стає більш чіткою і блідою. У наступні дні речовина мозку в цій зоні стає ще більш млявою, жовтуватого кольору, іноді навіть з зеленуватим відтінком. У перші тижні об'єм мозку дещо збільшується внаслідок його набряку. Через 1-1,5 міс. на місці інфаркту утворюється досить чітко обмежена порожнина, яка містить рідину і детрит.

- Визначення точних термінів інфаркту важке не тільки за зовнішнім виглядом, але і за гістологічною картиною.
- Мікроскопічно тканина мозку гомогенна, безструктурна, трохи рожевого кольору при забарвленні гематоксиліном і еозином. Розсмоктування мертвих тканин здійснюється макрофагами, які мають вигляд жиросзернистих куль.

Клінічний прояв некрозу

- Системні прояви: при некрозі звичайно появляється пропасниця (внаслідок виходу пірогенних речовин з некротизованих клітин і тканин) і нейтрофільний лейкоцитоз (внаслідок наявності гострої запальної реакції - демаркаційного запалення).

- Звільнення вмісту некротично змінених клітин: компоненти цитоплазматичного вмісту клітин (наприклад, ферменти) надходять у кров, їх визначення має діагностичне значення. Ці ферменти можуть бути виявлені різними лабораторними методами.

- Специфічність прояву ферментів залежить від переважної локалізації ферменту в різних тканинах організму; наприклад, підвищення рівня МВ-ізоферменту креатинкінази характерне для некрозу міокарда, але також печінки та інших тканин. Поява трансаміназ характерна для некрозу печінкових клітин.

- Місцеві прояви: утворення виразок в слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту може ускладнюватися крововиливом або кровотечею (приклад: кровоточива пептична виразка). Збільшення обсягу тканин в результаті набряку може призвести до серйозного підвищення тиску в обмеженій ділянці (наприклад, в порожнині черепа при ішемічному або геморагічному некрозі).

- **Порушення функції: некроз призводить до функціональної недостатності органа, наприклад, виникнення гострої серцевої недостатності в результаті поширеного некрозу (інфаркту) міокарда (гостра ішемічна хвороба серця). Тяжкість клінічних проявів залежить від типу, обсягу ураженої тканини відносно загальної її кількості, збереженої функції живої тканини.**

- Некроз в одній нирці не викликає ниркову недостатність, навіть коли втрачається ціла нирка, тому що інша нирка може компенсувати втрату. Однак, некроз маленької ділянки кори головного мозку призводить до паралічу відповідної групи м'язів.

Результат некрозу

- Некроз - процес незворотній. При відносно сприятливому виході навколо відмерлих тканин виникає реактивне запалення, яке відокремлює мертву тканину. Таке запалення називається демаркаційним, а зона виділення - демаркаційною зоною.

- У цій зоні кровоносні судини розширюються, виникає повнокров'я, набряк, появляється велика кількість лейкоцитів, які вивільняють гідролітичні ферменти і розплавляють некротичні маси. Некротичні маси розсмоктуються макрофагами. Слідом за цим розмножуються клітини сполучної тканини, яка заміщає або обростає ділянку некрозу. При заміщенні мертвих мас сполучною тканиною говорять про їхню організацію.

- На місці некрозу в таких випадках утворюється рубець (на місці інфаркту). Обростання ділянки некрозу сполучною тканиною призводить до його інкапсуляції. У мертвих масах при сухому некрозі, який організувався, можуть відкладатися солі кальцію. У цьому випадку розвивається звапніння (петрифікація) вогнища некрозу. У деяких випадках в ділянці змертвіння відзначається утворення кістки - осифікація.

- При розсмоктуванні тканинного детриту і формування капсули, яка утворюється при вологому некрозі і найчастіше в головному мозку, на місці змертвіння появляється порожнина - кіста..

- Несприятливий результат некрозу - гнійне (септичне) розплавлення ділянки змертвіння. Секвестрація - це формування ділянки мертвої тканини, що не піддається аутолізу, що не заміщується сполучною тканиною і вільно розташовується серед живих тканин. Секвестри зазвичай виникають в кістках при запаленні кісткового мозку - остеомієліті. Навколо такого секвестру утворюється секвестральна капсула і порожнина, заповнена гноєм.

- Нерідко секвестр виходить з порожнини через нориці, які закриваються лише після повного його видалення. Різновид секвестрації - мутиляція - відторгнення кінців пальців при лепрі.

Значення некрозу

- Визначається його сутністю - «місцевою смертю» і виключенням з функції таких зон, тому некроз життєво важливих органів, особливо значних їхніх ділянок, нерідко призводить до смерті. Наприклад: інфаркти міокарда, ішемічні некрози головного мозку, некрози кіркової речовини нирок, прогресуючий некроз печінки, гострий панкреатит, який ускладнився панкреонекрозом.

- Нерідко змертвіння тканини є причиною важких ускладнень багатьох захворювань (розрив серця при міомалаяції, паралічі при геморагічному та ішемічному інсультах, інфекції при масивних пролежнях, інтоксикації у зв'язку з впливом на організм продуктів тканинного розпаду (при гангрени кінцівки). Клінічні прояви некрозу можуть бути найрізноманітнішими.

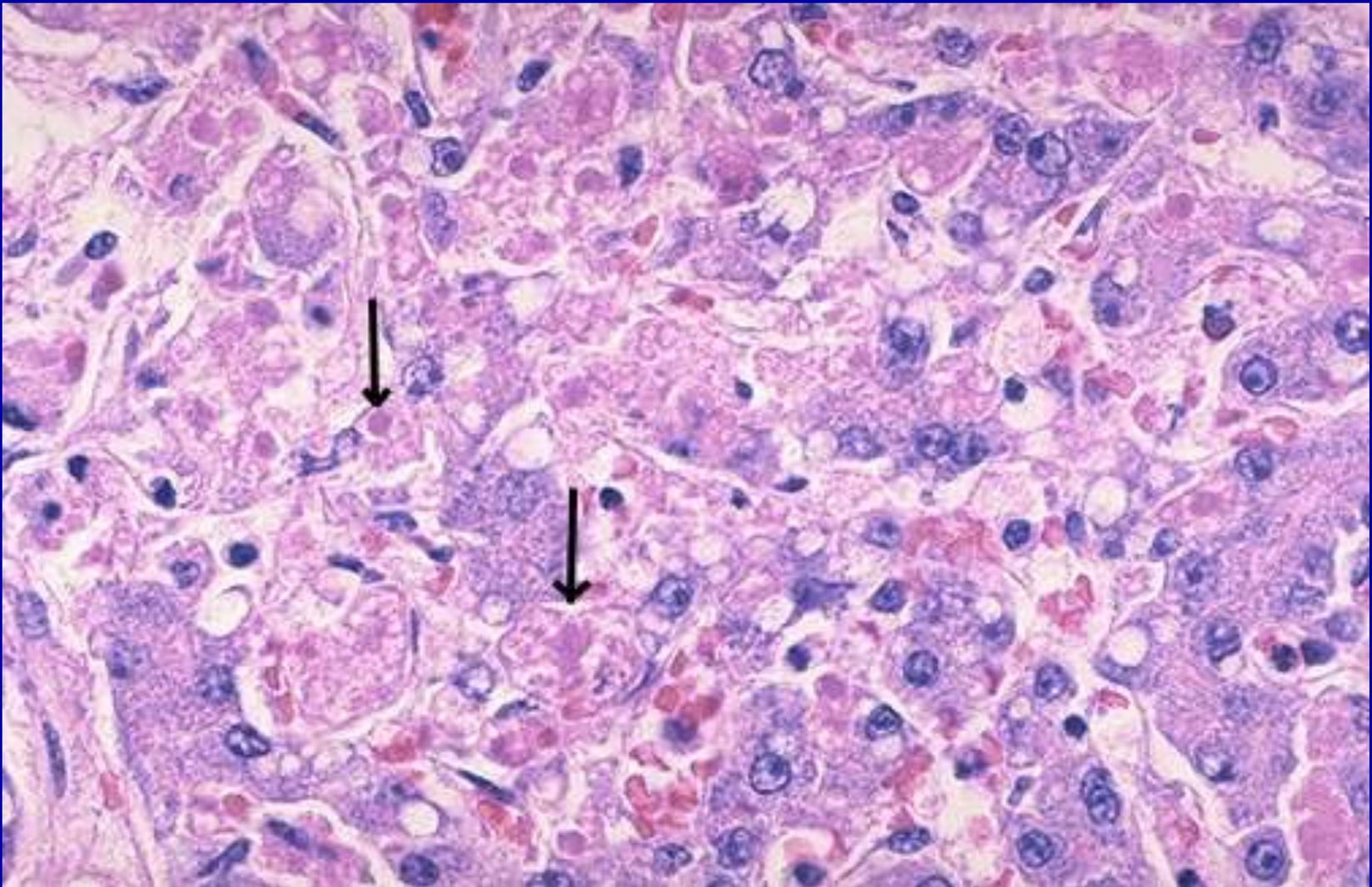
- Патологічна електрична активність, яка виникає в ділянці некрозу в мозку або міокарді, може призводити до епілептичних нападів або серцевої аритмії. Порушення перистальтики в некротизованій кишці може викликати функціональну (динамічну) кишкову недостатність. Нерідко спостерігається крововилив у некротизовану тканину, **наприклад, кровохаркання (haemoptoe)** при некрозі легень.

АПОПТОЗ

- Апоптоз, або запрограмована смерть клітини - процес, шляхом якого внутрішні або зовнішні чинники, активуючи генетичну програму, призводять до загибелі клітини і її ефективного виключення з тканини. Апоптоз - механізм загибелі клітин, який має ряд біохімічних і морфологічних відмінностей від некрозу.

- Апоптоз - це біохімічно специфічний тип загибелі клітини, який характеризується активацією не лізосомних ендогенних ендонуклеаз, розщеплюють ядерну ДНК на маленькі фрагменти. Морфологічно апоптоз виявляється загибеллю поодиноких, безладно розташованих клітин, що супроводжується формуванням круглих, оточених мембраною тілець ("апоптичні тільця"), які тут же фагоцитуються оточуючими клітинами.

- Це енергозалежний процес, шляхом якого віддаляються небажані і дефектні клітини організму. Він відіграє значну роль у морфогенезі і є механізмом постійного контролю за розмірами органів. При зниженні апоптозу відбувається накопичення клітин, приклад - пухлинний ріст. При підвищенні апоптозу спостерігається прогресивне зменшення кількості клітин в тканині, приклад - атрофія.



- Апоптоз при вірусному гепатиті

Морфологічні прояви апоптозу

- Апоптоз має свої характерні морфологічні ознаки як на світлооптичному, так і на ультраструктурному рівні. При забарвленні гематоксиліном і еозином апоптоз визначається в одиночних клітинах або невеликих групах клітин.

- Апоптотичні клітини виглядають як округлі або овальні скупчення інтенсивно еозинофільної цитоплазми з щільними фрагментами ядерного хроматину. Оскільки ущільнення клітини і формування апоптотичних тілець відбувається швидко і так само швидко вони фагоцитуються, розпадаються або викидаються в просвіт органа, то на гістологічних препаратах він виявляється у випадках його значної вираженості.

- До того ж апоптоз - на відміну від некрозу - ніколи не супроводжується запальною реакцією, що також ускладнює його гістологічне виявлення.
- Найбільш чітко морфологічні ознаки видно при електронній мікроскопії. Для клітин, які піддаються апоптозу, характерно:

- Ущільнення клітини. Клітина зменшується в розмірах; цитоплазма ущільнюється; органели, які виглядають відносно нормальними, розташовуються більш компактно.

- Вважається, що порушення форми та обсягу клітини відбувається в результаті активації в апоптотичних клітинах трансглютамінази. Цей фермент викликає прогресивне утворення перехресних зв'язків у цитоплазматичних білках, які призводять до формування своєрідної оболонки під клітинною мембраною, подібно зроговілим клітинам епітелію.

- Конденсація хроматину. Це самий характерний прояв апоптозу. Хроматин конденсується на периферії, під мембраною ядра, при цьому утворюються чітко окреслені щільні маси різної форми і розмірів. Ядро може розриватися на два або кілька фрагментів.

- Механізм конденсації хроматину вивчений досить добре. Він визначається розщепленням ядерної ДНК в місцях, які пов'язують окремі нуклеосоми, що призводить до розвитку великої кількості фрагментів, в яких число пар основ ділиться на 180-200. При електрофорезі фрагменти дають характерну картину "сходи". Ця картина відрізняється від картини при некрозі клітин, де довжина фрагментів ДНК варіює.

- Фрагментація ДНК в нуклеосомі відбувається під дією кальцій-чутливої ендонуклеази. Ендонуклеаза в деяких клітинах знаходиться постійно (наприклад, в тимоциті), де вона активується появою в цитоплазмі вільного кальцію, а в інших клітинах синтезується перед початком апоптозу. Однак ще не встановлено, яким чином після розщеплення ДНК ендонуклеазою відбувається конденсація хроматину.

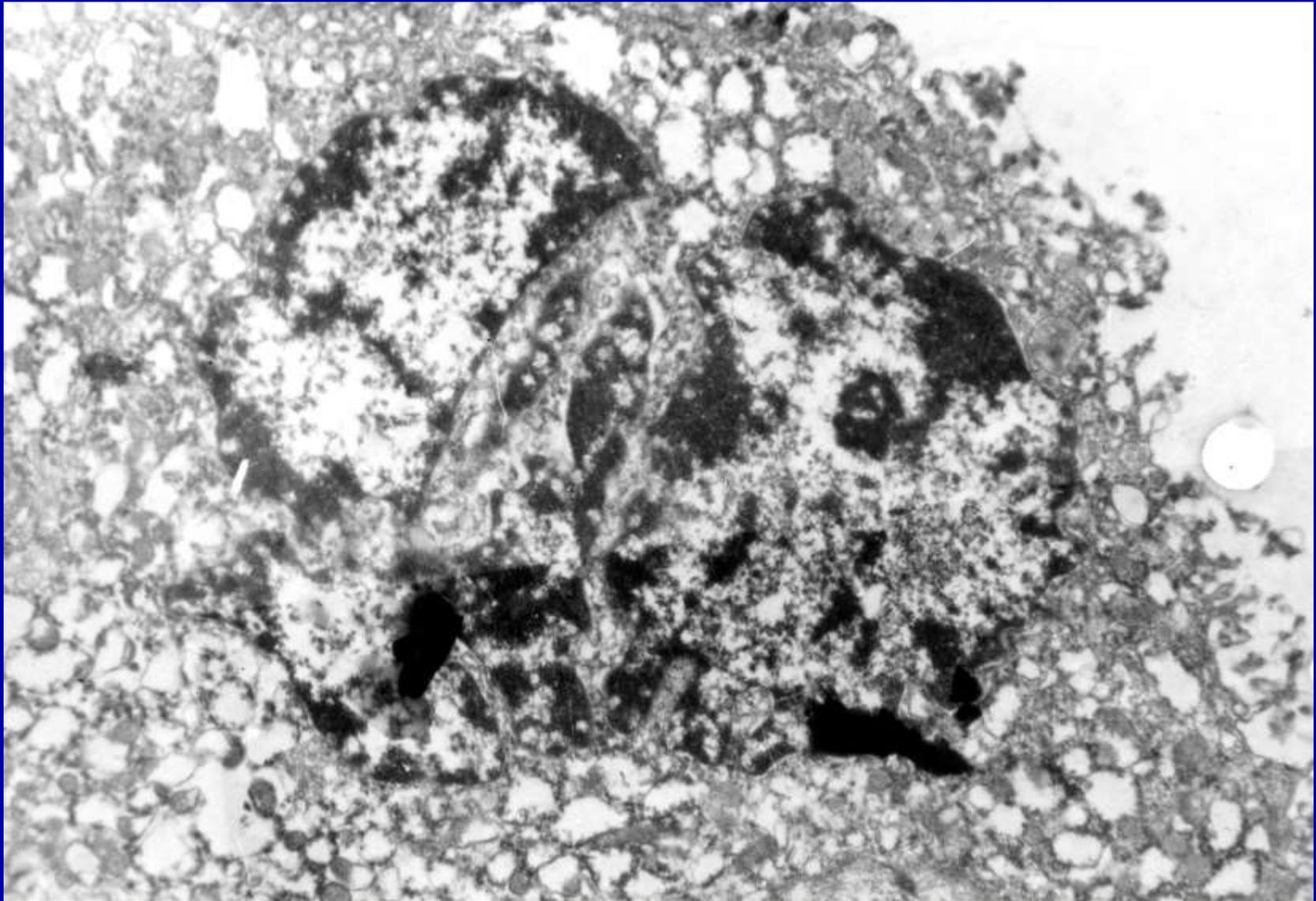
- Формування в цитоплазмі порожнин і апоптотичних тілець. У апоптотичній клітині в першу чергу формуються глибокі поглиблення на поверхні з утворенням порожнини, яка призводить до фрагментації клітини і формування оточених мембраною апоптотичних тілець, які складаються з цитоплазми і щільно розташованих органел, з або без фрагментів ядра.



- Маргінація хроматину при апоптозі



- Маргінація хроматину з початком фрагментації при апоптозі



- Фрагментація ядер при апоптозі



- Утворення апоптотичних тілець

- Фагоцитоз апоптотичних клітин або тілець здійснюється оточуючими здоровими клітинами - або паренхіматозними, або макрофагами. Апоптотичні тільця швидко руйнуються в лізосомах, а навколишні клітини або мігрують, або діляться, щоб заповнити простір, який звільнився після загибелі клітини.

- Фагоцитоз апоптотичних тілець макрофагами або іншими клітинами активується рецепторами на цих клітинах; вони поглинають апоптотичні клітини. Один з таких рецепторів на макрофагах - рецептор вітронектину, який активує фагоцитоз апоптотичних нейтрофілів.

- Апоптоз приймає участь у наступних фізіологічних і патологічних процесах:
- - Запрограмованому руйнуванню клітин під час ембріогенезу (включаючи імплантацію, органогенез). Незважаючи на те, що при ембріогенезі апоптоз не завжди є відображенням "запрограмованої смерті клітини", це визначення апоптозу широко використовують різні дослідники.

- - гормон залежної інволюції органів у дорослих, наприклад, відторгнення ендометрію під час менструального циклу, атрезія фолікулів в яєчниках в менопаузі і регресія молочної залози після припинення лактації.
- - Виключення деяких клітин при проліферації клітинної популяції.
- - Загибелі окремих клітин в пухлинах в основному при їх регресії, але також в пухлинах, які активно ростуть.

- - загибелі клітин імунної системи, як В- і Т-лімфоцитів, після виснаження запальних цитокінів, а також загибелі аутореактивних Т-клітин при розвитку в тимусі.
- - Патологічної атрофії гормон-залежних органів, наприклад, атрофії передміхурової залози після кастрації і виснаженні лімфоцитів в тимусі при терапії глюкокортикоїдами

- - патологічної атрофії паренхіматозних органів після обтурації виводних проток, яка спостерігається в підшлунковій і слинних залозах, нирках.
- - Загибелі клітин, викликаної дією цитотоксичних Т-клітин, наприклад, при відторгненні трансплантата і хвороби "трансплантат проти господаря".

- - пошкодженні клітин при деяких вірусних захворюваннях, наприклад, при вірусному гепатиті, коли фрагменти апоптотичних клітин виявляються в печінці, як тільця Каунсільмена.
- - Загибелі клітин під дією різних чинників, але в невеликих дозах, які ушкоджують і здатні викликати некроз, наприклад, при дії високої температури, іонізуючого випромінювання, протипухлинних препаратів.

Регуляція апоптозу

- Апоптоз - це генетично контрольована загибель клітини. На сьогодні виявлено велику кількість генів, які кодують речовини, необхідні для регуляції апоптозу. Багато з цих генів збереглися в ході еволюції - від круглих черв'яків до комах і ссавців. Деякі з них знаходяться також в геномі вірусів.

- Таким чином, основні біохімічні процеси апоптозу в різних експериментальних системах (дослідження ведуться на круглих черв'яках і мухах) є ідентичними, тому результати досліджень можна прямо переносити на інші системи (наприклад, організм людини).
- Апоптоз може регулюватися:
 - - Зовнішніми чинниками.
 - - Автономними факторами

- А. Вплив зовнішніх факторів
- Апоптоз може регулюватися дією багатьох зовнішніх чинників, що призводять до пошкодження ДНК. При необоротному пошкодженні ДНК шляхом апоптозу відбувається елімінація потенційно небезпечних для організму клітин. У даному процесі значну роль відіграє ген супресії пухлин p53.

- До активації апоптозу також призводять вірусні інфекції, порушення регуляції клітинного росту, пошкодження клітини і втрата контакту з навколишніми тканинами або основною речовиною тканини. Апоптоз - це захист організму від персистенції пошкоджених клітин, які можуть виявитися потенційно небезпечними для багатоклітинного організму.

- При стимуляції тканин яким-небудь мітогеном її клітини переходять в стан підвищеної мітотичної активності, яка обов'язково супроводжується деякою активацією апоптозу. Доля дочірніх клітин (виживуть вони чи потраплять під вплив апоптозу) залежить від співвідношення активаторів та інгібіторів апоптозу :

- - інгібітори включають фактори росту, клітинний матрикс, статеві стероїди, деякі вірусні білки;
- - активатори включають недолік факторів росту, втрату зв'язку з матриксом, глюкокортикоїди, деякі віруси, вільні радикали, іонізуючу радіацію.

Б. Автономний механізм апоптозу

- При розвитку ембріона розрізняють три категорії автономного апоптозу: морфогенетичний, гістогенетичний і філогенетичний.
- Морфогенетичний апоптоз бере участь у руйнуванні різних тканинних зародків.
прикладми є :

- - руйнування клітин в міжпальцевих проміжках;
- - Загибель клітин призводить до руйнування зайвого епітелію при злитті піднебінних відростків, коли формується тверде небо.
- - Загибель клітин в дорсальній частині нервової трубки під час змикання, що необхідно для досягнення з'єднання епітелію двох сторін нервової трубки і пов'язаної з ними мезодерми.

- Порушення морфогенетичного апоптозу в цих трьох локалізаціях призводять до розвитку синдактилії, розщеплення твердого піднебіння і *spina bifida* відповідно.
- Гістогенетичний апоптоз спостерігається при диференціюванні тканин і органів, що спостерігається, наприклад, при гормональнозалежному диференціюванні статевих органів з тканинних зародків.

- Так, у чоловіків в клітинах Сертолі в яєчках плоду синтезується гормон, який викликає регресію проток Мюллера (з яких у жінок формуються маткові труби, матка і верхня частина піхви) шляхом апоптозу.
- Філогенетичний апоптоз бере участь у виключенні рудиментарних структур у зародка, наприклад, пронефрозу.

- При різних станах може спостерігатися як прискорення, так і сповільнення апоптозу. Незважаючи на те, що апоптоз можуть активувати різні фактори, характерні для певних типів клітин, кінцевий шлях апоптозу регулюється точно встановленими генами і є загальним незалежно від причини активації апоптозу.

- Всі фактори, які підсилюють або послаблюють апоптоз, можуть діяти
 - - Прямо на механізм загибелі клітини;
 - - Опосередковано, шляхом впливу на регуляцію транскрипції.
- У деяких випадках вплив цих факторів на апоптоз вирішує (наприклад, при глюкокортикоїд-залежному апоптозі тимоцитів), а в інших не має особливого значення (наприклад, при Fas- і TNF-залежному апоптозі).

- У процесі регуляції бере участь велика кількість речовин. Найбільш вивченими з них є речовини з сімейства bcl-2.
- Bcl-2 ген вперше був описаний як ген, який транслоцирується в клітинах фолікулярної лімфоми та інгібує апоптоз. При подальших дослідженнях виявилось, що Bcl-2 є мультигеном, який виявляється навіть у круглих черв'яків.

- Гомологічні гени були також виявлені в деяких вірусах. Всі речовини, які відносяться до даного класу, діляться на активатори та інгібітори апоптозу.
- До інгібіторів відносяться: bcl-2, bcl-xL, Mcl-1, bcl-w, аденовірусний E1B 19к, Епштейна-Барра-вірусний BNRF1.

- До активаторів відносяться bax, bak, Bcl-2, Bid, bcl-xL.
- Члени цього сімейства взаємодіють один з одним. Одним з рівнів регуляції апоптозу є взаємодія білок-білок. Білки сімейства bcl-2 формують як гомо- так і гетеродимери. Наприклад, bcl-2-інгібітори можуть утворювати димери з bcl-2-активаторами. Таким чином, життєздатність клітин залежить від співвідношення активаторів та інгібіторів апоптозу.

- Наприклад, bcl-2 взаємодіє з bax; при домінуванні першого життєздатність клітини підвищується, при надлишку другого - зменшується. До того ж білки сімейства bcl-2 можуть взаємодіяти з білками, які не відносяться до цієї системи. Наприклад, bcl-2 може з'єднуватися з R-ras, який активує апоптоз. Інший білок, Bag-1, посилює можливість bcl-2 інгібувати апоптоз.

- Сьогодні прийнято вважати, що гени, які беруть участь у регуляції росту і розвитку пухлин (онкоген і гени-супресори пухлин), грають регулюючу роль в індукції апоптозу. До них відносяться:
 - 1. bcl-2 онкоген, який інгібує апоптоз, викликаний гормонами і цитокінами, що призводить до підвищення життєздатності клітини;

- 2. c-myc онкоген, білковий продукт якого може стимулювати або апоптоз, і ріст клітин (при наявності інших сигналів виживання, наприклад, bcl-2);
- 3. ген p53, який в нормі активує апоптоз, але при мутації або відсутності (що виявлено в деяких пухлинах) підвищує виживання клітин.

- Встановлено, що р53 необхідний для апоптозу при пошкодженні клітини іонізуючим випромінюванням, однак при апоптозі, який викликаний глюкокортикоїдами, і при старінні він не потрібен.

Зниження апоптозу

- Продукт p53 гена стежить за цілісністю генома при мітозі. При порушенні цілісності геному клітина переключається на апоптоз. Таким чином, недолік p53 або надлишок bcl-2 призводить до накопичення клітин: ці порушення спостерігаються в різних пухлинах.

- Вивчення факторів, які регулюють апоптоз, має важливе значення в розробці лікарських препаратів, які підсилюють загибель клітин злоякісних новоутворень.
- Аутоімунні захворювання можуть відображати порушення в індукції апоптозу лімфоїдних клітин, здатних реагувати з власними антигенами.

- Наприклад, при системному червоному вовчаку спостерігається порушення Fas-рецепторів на клітинній поверхні лімфоцитів, яка призводить до активації апоптозу. Деякі віруси підвищують своє виживання шляхом інгібування апоптозу інфікованих клітин, наприклад, вірус Епштейна-Барра може впливати на обмін bcl-2.

Пришвидшення апоптозу

- Прискорення апоптозу доведено при синдромі набутого імунодефіциту (СНІД), нейротрофічних захворюваннях і деяких захворюваннях крові, при яких спостерігається дефіцит будь-яких формених елементів

- При СНІДі вірус імунодефіциту може активувати CD4 рецептор на неінфікованих Т-лімфоцитах, прискорюючи таким чином апоптоз, який призводить до виснаження клітин даного типу.

Значення апоптозу в розвитку організму і патологічних процесах

- Апоптоз відіграє важливу роль у розвитку ссавців і в різноманітних патологічних процесах. Функціонування bcl-2 потрібно для підтримки життєздатності лімфоцитів, меланоцитів, кишкового епітелію і клітин нирок під час розвитку зародка.

- bcl-х необхідний для інгібування смерті клітин в ембріогенезі, особливо в нервовій системі. Вах необхідний для апоптозу тимоцитів і підтримки життєздатності сперматозоїдів під час їх розвитку. Р53 - це ген супресії пухлин, тому в ембріогенезі особливої ролі не грає, але обов'язково необхідний для супресії пухлинного росту.

- Миші, в яких були відсутні обидва p53 гена, виявляли надзвичайно високу схильність до розвитку злоякісних пухлин в результаті повного або часткового порушення апоптозу передпухлинних клітин. Посилено синтез білка, який кодується bcl-2 геном, призводить до утиску апоптозу і, відповідно, розвитку пухлин; дан феномен виявлений в клітинах В-клітинної фолікулярної лімфоми.

- При лімфопрولیферативних захворюваннях і подібній системній червоній вовчанці хвороби у мишей спостерігається порушення функції Fas-ліганди або Fas-рецептора. Підвищений синтез Fas-ліганд може попереджати відторгнення трансплантата. Апоптоз є частиною патологічного процесу при інфікуванні клітини аденовірусами, бакуловірусами, ВІЛ і вірусами грипу.

- Інгібіція апоптозу спостерігається при персистуванні інфекції, в латентному періоді, а при посиленій реплікації аденовірусів, бакуловірусів, можливо, вірусів герпесу, вірусу Епштейна-Барра та ВІЛ спостерігається активація апоптозу, що сприяє широкій поширеності вірусу. При нейродистрофічних захворюваннях відзначається порушення функції гена (іар-гена), подібного інгібітору апоптозу бакуловірусів.

Ознаки загальної смерті

- Ознаками загальної смерті є:
охолодження трупа, трупне задубіння,
трупне висихання, перерозподіл крові,
трупні плями, розпад тканин трупа.

- Охолодження трупа ("algor mortis") виникає в результаті припинення процесів обміну речовин і поступового вирівнювання температури тіла і навколишнього середовища.
- Трупне задубіння ("rigor mortis") характеризується різким ущільненням соматичних м'язів у зв'язку зі зникненням з них після смерті АТФ-НОЙ кислоти і накопиченням в них молочної кислоти (через 2 - 5:00 після констатації смерті).

- Висихання тіла виникає в результаті випаровування вологи з його поверхні: це стосується шкіри, очних яблук, слизових оболонок.
- Перерозподіл крові характеризується накопиченням її у венах, тоді як просвіт артерій залишається порожнім. У венах можливо посмертне згортання крові.

- Трупні плями виникають у зв'язку з перерозподілом крові і представлені у вигляді трупних гіпостазів (з'являються через 3 - 6:00) або трупної імбібіції (з'являється значно пізніше в результаті гемолізу еритроцитів і імбібіції тканин плазмою крові, забарвленої гемоглобіном).
- Трупний розпад обумовлений процесами аутолізу у зв'язку з розмноженням гнильних мікроорганізмів у кишечнику.

- Трупний розпад обумовлений процесами аутолізу у зв'язку з розмноженням гнильних мікроорганізмів у кишечнику.