

Необратимые повреждения клетки.
Гибель клетки.

Некроз – это изменения клетки необратимого характера, заключающиеся в постепенном ферментативном разрушении и денатурации ее белков.

Некроз – завершающий этап клеточной дистрофии, результат действия на клетку повреждающих факторов.

Некроз

- не требует затрат энергии;
- не зависит от управляющих сигналов местного и центрального происхождения;
- некроз представляет определенную угрозу окружающим структурам – это часто способствует развитию воспалительного процесса.

Морфологическая картина некроза:

- денатурация внутриклеточных белков
- ферментативное переваривание поврежденной клетки лизосомальными ферментами
- нарушение целостности мембран
- содержимое клетки просачивается наружу, вызывает воспалительный процесс в окружающей ткани

Ферменты, переваривающие некротическую клетку, образуются из лизосом погибающих клеток и лизосом лейкоцитов, которые участвуют в воспалительных реакциях.

Некрозу могут предшествовать периоды
паранекроза и некробиоза.

Паранекроз - заметные, но обратимые изменения в клетке:
помутнение цитоплазмы, вакуолизация, появление
грубодисперсных осадков, увеличение проникновения в клетку
различных красителей.

Некробиоз - состояние «между жизнью и смертью» (от *necros* - мертвый и *bios* - живой); совокупность необратимых дистрофических изменений в клетке, предшествующие ее смерти.

Виды некроза:

- Травматический (прямое действие механических, температурных, вибрационных, радиационных и др. факторов).
- Токсический (действие токсинов, чаще микробных).
- Трофоневротический (нарушение кровоснабжения или иннервации тканей при поражении периферической нервной системы – пролежни, незаживающие язвы).

- Иммуногенный (результат цитолиза в ходе аутоагрессивных иммунных и аллергических реакций).
- Циркуляторный (недостаточность циркуляции крови в кровеносных и лимфатических сосудах в результате тромбоза, эмболии, длительного спазма, давления извне. Это вызывает ишемию, гипоксию и некроз ткани).

Механизмы ишемического повреждения клетки

Гипоксия, ишемия

↓ окислительного фосфорилирования → ↓ АТФ

- 1) снижение активности натриевого насоса
- 2) выход калия из клетки
- 3) накопление натрия и воды в клетке → набухание клетки
- 4) приток кальция в клетку

Прогрессирующая деградация компонентов клетки

Выход внутриклеточных ферментов

Выход внутриклеточных ферментов и других белков через аномально проницаемую плазматическую мембрану в кровь - важный клинический признак смерти клеток.

Например:

повышенные уровни изофермента креатинкиназы и тропонина в крови являются первыми признаками инфаркта миокарда.

Признаки необратимости повреждения клеток.

Разрывы плазматической мембраны.

Выраженные изменения структуры ядра:

- *Кариорексис* – разрывы ядерной мембраны, фрагментация ядра;
- *Кариолизис* – распыление хроматина;
- *Кариопикноз* – сморщивание содержимого ядра.

Набухание митохондрий, лизосом.

Апоптоз – это запрограммированная клеточная смерть в развитии которой активную роль принимают специальные и генетически запрограммированные внутриклеточные механизмы.

В отличие от некроза активный процесс, требующий определенных *энергозатрат*.

Физиологический апоптоз

Смерть клетки в результате апоптоза – нормальный феномен, при котором происходит элиминация ненужных клеток и поддерживается стабильное количество различных клеточных популяций в тканях:

- физиологическое разрушение клеток при эмбриогенезе,
- инволюция гормонозависимых тканей при удалении гормона (атрезия фолликула яичника при менопаузе),
- потеря клеток в пролиферации для обеспечения их постоянного количества,
- элиминация потенциально опасных аутоагрессивных лимфоцитов

Апоптоз при патологических состояниях

В процессе апоптоза удаляются клетки, которые не подлежат восстановлению после повреждения, таким образом ограничивается повреждение прилежащей ткани.

Смерть в результате апоптоза происходит при разных патологических состояниях:

- При повреждении ДНК (радиация, цитостатики)*
- При накоплении неправильно свернутых белков (повреждения свободными радикалами)*
- При определенных инфекциях, особенно вирусных*
- При патологической атрофии паренхиматозных органов после обтурации протоков*

Морфологические изменения при апоптозе

- Сморщивание клетки, цитоплазма плотная
- Конденсация хроматина (хроматин собирается под мембраной ядра)
- Формирование цитоплазматических выпячиваний и апоптозных телец
- Фагоцитоз апоптозных телец макрофагами

Биохимические признаки апоптоза

- ***Активация каспаз*** (семейство цистеиновых протеаз)

Каспазы разделены на две группы: инициаторы и эффекторы.

Расщепление активных каспаз – маркер начала апоптоза в клетке.

- ***Распад белков и ДНК***
- ***Изменение мембраны и распознавание фагоцитами***

В процессе апоптоза выделяют:

- **Инициальную фазу** (некоторые каспазы становятся каталитически активными)
- **Эффекторную фазу** (другие каспазы вызывают деградацию основных компонентов клетки)

Варианты развития апоптоза

- **Внутренний путь** (митохондриальный)
- **Внешний путь** (инициируется рецепторами смерти плазматической мембраны)

Внутренний путь развития апоптоза (митохондриальный)

- Результат повышения митохондриальной проницаемости и высвобождение проапоптотных молекул (индукторов смерти клетки) в цитоплазму.

Митохондрии содержат такие белки, как **цитохром С**



высвобождение цитохрома С в цитоплазму



Инициация эффекторных каспаз и апоптоза

Данный процесс контролируется балансом между **про-** и **антиапоптотными белками**

Внешний путь развития апоптоза инициируется рецепторами смерти плазматической мембраны.

Рецепторы смерти являются белками семейства рецепторов TNF.
(Подробно изучены рецепторы TNF и связанный белок CD95.)

Через данный рецептор передается сигнал к развитию апоптоза
внутри клетки



Инициация эффекторных каспаз и апоптоза



активация эндонуклеаз
распад цитоскелета

Стадии апоптоза:

1 стадия – стадия инициации (индукции). В зависимости от происхождения сигнала, стимулирующего апоптоз, различают:

- внутриклеточные стимулы апоптоза (разные виды облучения, избыток H^+ , оксид азота, свободные радикалы кислорода и липидов, гипертермия и др.; они могут вызывать *повреждения хромосом и внутриклеточных мембран*;

- трансмембранные стимулы апоптоза, в этом случае он активируется внешней «сигнализацией», которая передается через мембранные или внутриклеточные рецепторы.

Трансмембранные сигналы подразделяют на:

-«*отрицательные*» сигналы

Для нормальной жизнедеятельности клетки, регуляции ее деления и размножения необходимо воздействие на нее через рецепторы различных БАВ: факторов роста, цитокинов, гормонов. Они подавляют механизмы клеточной гибели. Дефицит или отсутствие данных БАВ активирует механизмы программированной смерти клетки;

- «*положительные*» сигналы

Сигнальные молекулы, такие как ФНО α , глюкокортикоиды, некоторые антигены, адгезивные белки и др., после взаимодействия с клеточными рецепторами могут запускать программу апоптоза.

Пример: глюкокортикоиды являются индуктором апоптоза Т-лимфоцитов.

- *Смешанные* сигналы. Это сочетанное воздействие сигналов первой и второй группы.

2 стадия – стадия программирования (контроля и интеграции механизмов апоптоза).

Происходит либо:

- реализация пускового сигнала к апоптозу через активацию его программы (эффекторами являются каспазы и эндонуклеазы);
- блокируется эффект пускового сигнала апоптоза.

3 стадия – стадия реализация программы (исполнительная, эффекторная) заключается в гибели клетки, осуществляемой посредством активации протеаз и эндонуклеаз.

Непосредственными исполнителями являются Ca^{2+} , Mg^{2+} - зависимые эндонуклеазы (катализируют распад нуклеиновых кислот) и эффекторные каспазы (расщепляющие белки).

4 стадия – стадия удаления апоптозных телец
(фрагментов клетки).

На поверхности апоптозных телец экспрессируются лиганды, они распознаются рецепторами фагоцитов. Процесс обнаружения, поглощения и метаболизирования фрагментов погибшей клетки происходит сравнительно быстро. Это помогает избежать развития воспалительного процесса.