

Некроз

Смерть как биологическое понятие является выражением необратимого прекращения жизнедеятельности организма. С наступлением смерти человек превращается в мертвое тело, труп (*cadaver*). С юридической точки зрения в большинстве стран организм считается мертвым, когда наступает полное и необратимое прекращение деятельности мозга. Но при этом большое количество клеток и тканей в юридически мертвом организме остаются жизнеспособными в течение некоторого времени после смерти. Эти органы и ткани составляют главный источник для трансплантации.

Необходимо знать, что смерть клетки – постоянное проявление жизнедеятельности организма и в здоровом состоянии оно сбалансировано физиологической регенерацией клеток. Как структурные компоненты клеток, так и целые клетки изнашиваются, стареют, гибнут и требуют замены. Поддержание различных органов и тканей в здоровом состоянии невозможно без “естественного” физиологического обновления, а, следовательно, без смерти отдельных клеток. Такая смерть клеток получила в 1972 году название “апоптоз”. Апоптоз – это запрограммированная смерть клетки. Прямая связь апоптоза и многих патологических состояний сегодня уже не вызывает сомнения. Исследования нарушения функции многих генов, регулирующих апоптоз, позволяют разрабатывать совершенно новые направления в терапии этих заболеваний. Разработка лекарственных средств, которые смогут регулировать апоптоз, откроет новые возможности в лечении злокачественных опухолей, вирусных инфекций, некоторых заболеваний нервной системы, иммунодефицитов и аутоиммунных заболеваний. Например, при злокачественных опухолях и лимфопролиферативных заболеваниях требуется усилить апоптоз, а при заболеваниях, характеризующихся поражением клеток, необходимо ослабить его.

Но смерть клетки может происходить в живом организме в результате “насильственных” действий внешних повреждающих (патогенных) факторов. Эта смерть клетки носит название “некроз”. Мертвые клетки полностью прекращают свое функционирование. Гибель клетки сопровождается необратимыми биохимическими и структурными изменениями.

Таким образом, **смерть клетки** может происходить двумя путями: **некроза и апоптоза**. Поскольку биологические признаки, а также значение некроза и апоптоза различны, в этой главе эти процессы рассматриваются отдельно.

НЕКРОЗ

Некроз (от греч. *nekros* – мертвый) – омертвление, гибель клеток и тканей в живом организме под воздействием болезнетворных факторов. Этот вид гибели клеток генетически не контролируется.

Причины некроза. Факторы, вызывающие некроз:

- физические (огнестрельное ранение, радиация, электричество, низкие и высокие температуры – отморожение и ожог);
- токсические (кислоты, щелочи, соли тяжелых металлов, ферменты, лекарственные препараты, этиловый спирт и др.);
- биологические (бактерии, вирусы, простейшие и др.);
- аллергические (эндо- и экзоантигены, например, фибриноидный некроз при инфекционно-аллергических и аутоиммунных заболеваниях, феномен Артюса);
- сосудистый (инфаркт – сосудистый некроз);
- трофоневротический (пролежни, незаживающие язвы).

В зависимости от механизма действия патогенного фактора различают:

- прямой некроз, обусловленный непосредственным действием фактора (травматические, токсические и биологические некрозы);
- непрямой некроз, возникающий опосредованно через сосудистую и нервно-эндокринную системы (аллергические, сосудистые и трофоневротические некрозы).

Морфологические признаки некроза

Некрозу предшествует период некробиоза, морфологическим субстратом которого являются дистрофические изменения.

А. Изменения в ядрах: одним из важных и наглядных морфологических признаков некроза клетки является изменение структуры ядра. Хроматин мертвой клетки конденсируется в крупные глыбки. Ядро уменьшается в объеме, становится сморщенным, плотным, интенсивно базофильным, то есть, окрашивается в темно-синий цвет гематоксилином. Этот процесс назван **кариопикнозом** (сморщиванием). Пикнотическое ядро может затем разрываться на многочисленные маленькие базофильные частицы (**кариорексис**) или подвергнуться лизису (растворению) в результате действия лизосомной дезоксирибонуклеазы (**кариолизис**). Тогда оно увеличивается в объеме, слабо окрашивается гематоксилином, постепенно теряются контуры ядра. При быстро развивающемся некрозе ядро подвергается лизису без пикнотической стадии.

В. Цитоплазматические изменения: приблизительно через 6 часов после того, как клетка подверглась некрозу, цитоплазма ее становится гомогенной и выражено ацидофильной, то есть окрашивается интенсивно кислыми красителями, например, в розовый цвет при окраске эозином. Это- первое изменение, выявляемое световой микроскопией, которое возникает в результате коагуляции цитоплазматических белков и разрушения (исчезновения) рибосом. РНК рибосом придает базофильный оттенок нормальной цитоплазме. Специализированные органеллы клетки, например, миофибриллы в миокардиальных клетках, исчезают в первую

очередь. Набухание митохондрий и деструкция (разрушение) мембран органелл вызывают вакуолизацию цитоплазмы. Наконец, переваривание клетки ферментами, которые высвобождаются из собственных лизосом, вызывает лизис клетки (аутолиз). Таким образом, в цитоплазме происходит коагуляция белков, сменяемая обычно их колликвацией.

С. Изменения межклеточного вещества охватывают как межклеточное вещество, так и волокнистые структуры. Чаще всего развиваются изменения, характерные для фибриноидного некроза: коллагеновые, эластические и ретикулиновые волокна превращаются в плотные, гомогенные розовые, иногда базофильные массы, которые могут подвергаться фрагментации, глыбчатому распаду либо лизироваться. Реже может наблюдаться отек, лизис и ослизнение волокнистых структур, что свойственно колликвационному некрозу.

Клинико-морфологические формы некроза

Некроз проявляется различными клиническими и морфологическими изменениями. Различия зависят от структурно-функциональных особенностей органов и тканей, скорости и типа некроза, а также причины его возникновения и условий развития. Среди клинико-морфологических форм некроза различают коагуляционный (сухой) некроз и колликвационный (влажный) некроз.

А. Коагуляционный (сухой) некроз: при этом типе некроза погибшие клетки сохраняют свои очертания в течение нескольких дней. Клетки, лишенные ядра, выглядят как масса коагулированной, гомогенной, розовой цитоплазмы.

Механизм коагуляционного некроза недостаточно ясен. Коагуляция цитоплазматических белков делает их резистентными к действию лизосомных ферментов и в связи с этим замедляется их разжижение.

Коагуляционный некроз обычно происходит в органах, богатых белками и бедных жидкостями, например, в почках, миокарде, надпочечниках, селезенке, обычно в результате недостаточного кровообращения и аноксии, действия физических, химических и других повреждающих факторов, например, коагуляционный некроз клеток печени при вирусном поражении или при действии токсических агентов бактериального и небактериального генеза. Коагуляционный некроз еще называют сухим, поскольку он характеризуется тем, что возникающие при нем мертвые участки сухие, плотные, крошащиеся, белого или желтого цвета.

К коагуляционному некрозу относят:

1. **Инфаркт** – разновидность сосудистого (ишемического) некроза внутренних органов (кроме мозга). Это самый частый вид некроза.
2. **Казеозный (творожистый) некроз** развивается и при туберкулезе, сифилисе, лепре, а также при лимфогрануломатозе. Его еще называют

специфическим, поскольку чаще всего встречается при специфических инфекционных гранулемах. Во внутренних органах выявляется сухой, крошащийся ограниченный участок ткани беловато-желтого цвета. В сифилитических гранулемах очень часто такие участки не крошащиеся, а пастообразные, напоминают аравийский клей. Это смешанный (то есть экстра- и интрацеллюлярный) тип некроза, при котором одновременно гибнет и паренхима, и строма (и клетки, и волокна). Микроскопически такой участок ткани выглядит как бесструктурный, гомогенный, окрашен гематоксилином и эозином в розовый цвет, хорошо видны глыбки хроматина ядер (кариорексис).

3. **Восковидный, или ценкеровский некроз** (некроз мышц, чаще передней брюшной стенки и бедра, при тяжелых инфекциях - брюшном и сыпном тифах, холере);
4. **Фибриноидный некроз** – тип некроза соединительной ткани, который ранее был рассмотрен в лекции “Стромально-сосудистые дистрофии” как исход фибриноидного набухания. Фибриноидный некроз наблюдается при аллергических и аутоиммунных болезнях (например, ревматизме, ревматоидном артрите и системной красной волчанке). Наиболее сильно повреждаются коллагеновые волокна и гладкая мускулатура средней оболочки кровеносных сосудов. Фибриноидный некроз артериол наблюдается при злокачественной гипертензии. Этот некроз характеризуется потерей нормальной структуры коллагеновых волокон и накоплением гомогенного, ярко-розового некротического материала, который похож микроскопически на фибрин. Обратите внимание, что понятие «фибриноидный» отличается от понятия «фибринозный», так как последнее обозначает накопление фибрина, например, при свертывании крови или при воспалении. Участки фибриноидного некроза содержат различное количество иммуноглобулинов и комплемента, альбуминов, продуктов распада коллагена и фибрина.
5. **Жировой некроз:**
 - **Ферментный жировой некроз:** жировой некроз наиболее часто происходит при остром панкреатите и повреждениях поджелудочной железы, когда панкреатические ферменты выходят из протоков в окружающие ткани. Панкреатическая липаза действует на триглицериды в жировых клетках, расщепляя их на глицерин и жирные кислоты, которые, взаимодействуя с плазменными ионами кальция, образуют мыла кальция. При этом в жировой ткани, окружающей поджелудочную железу, появляются непрозрачные, белые (как мел) бляшки и узелки (стеатонекроз). При панкреатитах возможно попадание липазы в кровоток с последующим широким распространением, что является причиной жирового некроза во многих участках организма. Наиболее часто повреждаются подкожная жировая клетчатка и костный мозг.
 - **Неферментный жировой некроз:** неферментный жировой некроз наблюдается в молочной железе, подкожной жировой ткани и в брюшной полости. Большинство пациентов имеют в анамнезе травмы. Неферментный жировой некроз называют также

травматическим жировым некрозом, даже если травма не определена как основная причина. Неферментный жировой некроз вызывает воспалительный ответ, характеризуемый наличием многочисленных макрофагов с пенистой цитоплазмой, нейтрофилов и лимфоцитов. Затем следует фиброзирование, при этом данный процесс бывает трудно отличить от опухоли.

6. **Гангрена** (от греч. *gangraina* – пожар): это некроз тканей, сообщающихся с внешней средой и изменяющихся под ее воздействием. Термин «гангрена» широко используется для обозначения клинικο-морфологического состояния, при котором некроз ткани зачастую осложняется вторичной бактериальной инфекцией различной степени выраженности либо, находясь в соприкосновении с внешней средой, претерпевает вторичные изменения. Различают сухую, влажную, газовую гангрены и пролежни.

- **Сухая гангрена** – это некроз тканей, соприкасающихся с внешней средой, протекающий без участия микроорганизмов. Сухая гангрена наиболее часто возникает на конечностях в результате ишемического коагуляционного некроза тканей. Некротизированные ткани кажутся черными, сухими, они четко отграничены от смежной жизнеспособной ткани. На границе со здоровыми тканями возникает демаркационное воспаление. Изменение цвета обусловлено превращением гемоглобиновых пигментов в присутствии сероводорода в сульфид железа. Примерами может служить сухая гангрена:
 - конечности при атеросклерозе и тромбозе ее артерий (атеросклеротическая гангрена), облитерирующем эндартериите;
 - при отморожении или ожоге;
 - пальцев при болезни Рейно или вибрационной болезни;
 - кожи при сыпном тифе и др. инфекциях.

Лечение состоит в хирургическом удалении мертвой ткани, ориентиром при этом служит демаркационная линия.

- **Влажная гангрена:** развивается в результате наслоения на некротические изменения ткани тяжелой бактериальной инфекции. Под действием ферментов микроорганизмов возникает вторичная колликвация. Лизис клетки ферментами, которые образуются не в самой клетке, а проникают извне, называется гетеролизисом. Тип микроорганизмов зависит от локализации гангрены. Влажная гангрена развивается обычно в тканях, богатых влагой. Она может встречаться на конечностях, но чаще – во внутренних органах, например, в кишечнике при непроходимости брыжеечных артерий (тромбоз, эмболия), в легких как осложнение пневмонии (грипп, корь). У ослабленных инфекционным заболеванием (чаще корью) детей может развиваться влажная гангрена мягких тканей щек, промежности, которую называют номой (от греч. *nome* - водяной

рак). Острое воспаление и рост бактерий являются причиной того, что некротическая область становится отечной и красно-черной, с обширным разжижением мертвой ткани. При влажной гангрене может возникнуть распространяющееся некротизирующее воспаление, которое не четко ограничено от смежной здоровой ткани и, таким образом, трудно поддается хирургическому лечению. В результате жизнедеятельности бактерий возникает специфический запах. Очень высок процент летальности.

- **Газовая гангрена:** газовая гангрена возникает при инфицировании раны анаэробной флорой, например, *Clostridium perfringens* и другими микроорганизмами этой группы. Она характеризуется обширным некрозом ткани и образованием газов в результате ферментативной активности бактерий. Основные проявления сходны с влажной гангреной, но с дополнительным присутствием газа в тканях. Крепитация (феномен потрескивания при пальпации) - частый клинический симптом при газовой гангрене. Процент летальности также очень высок.
- **Пролежень (decubitus):** как разновидность гангрены выделяют пролежни - омертвление поверхностных участков тела (кожа, мягкие ткани), подвергающихся сдавлению между постелью и костью. Поэтому пролежни чаще появляются в области крестца, остистых отростков позвонков, большого вертела бедренной кости. По своему генезу это трофоневротический некроз, так как сдавливаются сосуды и нервы, что усугубляет нарушения трофики тканей у тяжелобольных, страдающих сердечно-сосудистыми, онкологическими, инфекционными или нервными болезнями.

Б. Колликвационный (влажный) некроз: характеризуется расплавлением мертвой ткани. Он развивается в тканях, относительно бедных белками и богатых жидкостью, где имеются благоприятные условия для гидролитических процессов. Лизис клеток происходит в результате действия собственных ферментов (аутолиз). Типичным примером влажного колликвационного некроза является очаг серого размягчения (ишемический инфаркт) головного мозга.

Инфаркт мозга часто называют размягчением, так как основным макроскопическим признаком является понижение упругости ткани мозга в очаге поражения во все сроки. В течение первых суток он представлен нечетко ограниченным участком синюшного оттенка, мягковатым на ощупь. К концу первых суток очаг становится более четким и бледнеет. В последующие дни вещество мозга в этой зоне становится еще более дряблым, желтоватого цвета, иногда даже с зеленоватым оттенком. В первые недели объем мозга несколько увеличивается из-за его отека. Через 1-1.5 мес. на месте инфаркта образуется довольно четко ограниченная полость, содержащая мутную жидкость и детрит. Определение точных сроков инфаркта весьма затруднительно не только по внешнему виду его, но и по гистологической картине.

Микроскопически ткань мозга гомогенная, бесструктурная, слабо розового цвета при окраске гематоксилином и эозином. Рассасывание мертвых тканей осуществляется макрофагами, которые имеют вид жирозернистых шаров.

Исход некроза. Некроз – процесс необратимый. При относительно благоприятном исходе вокруг омертвевших тканей возникает реактивное воспаление, которое отграничивает мертвую ткань. Такое воспаление называется демаркационным, а зона отграничения – демаркационной зоной. В этой зоне кровеносные сосуды расширяются, возникают полнокровие, отек, появляется большое число лейкоцитов, которые высвобождают гидролитические ферменты и расплавляют некротические массы. Некротические массы рассасываются макрофагами. Вслед за этим размножаются клетки соединительной ткани, которая замещает или обрастает участок некроза. При замещении мертвых масс соединительной тканью говорят об их организации. На месте некроза в таких случаях образуется рубец (рубец на месте инфаркта). Обрастание участка некроза соединительной тканью ведет к его инкапсуляции. В мертвые массы при сухом некрозе и в очаг омертвения, подвергшийся организации, могут откладываться соли кальция. В этом случае развивается обызвествление (петрификация) очага некроза. В некоторых случаях в участке омертвения отмечается образование кости – оссификация. При рассасывании тканевого детрита и формировании капсулы, что встречается обычно при влажном некрозе и чаще всего в головном мозге, на месте омертвения появляется полость – киста.

Неблагоприятный исход некроза – гнойное (септическое) расплавление очага омертвения. Секвестрация – это формирование участка мертвой ткани, который не подвергается аутолизу, не замещается соединительной тканью и свободно располагается среди живых тканей. Секвестры обычно возникают в костях при воспалении костного мозга – остеомиелите. Вокруг такого секвестра образуется секвестральная капсула и полость, заполненная гноем. Нередко секвестр выходит из полости через свищи, которые закрываются лишь после полного его выделения. Разновидность секвестрации – мутиляция – отторжение концов пальцев.

Значение некроза. Оно определяется его сущностью – “местной смертью” и исключением из функции таких зон, поэтому некроз жизненно важных органов, особенно крупных участков их, нередко ведет к смерти. Таковы инфаркты миокарда, ишемические некрозы головного мозга, некрозы коркового вещества почек, прогрессирующий некроз печени, острый панкреатит, осложнившийся панкреонекрозом. Нередко омертвение ткани является причиной тяжелых осложнений многих заболеваний (разрыв сердца при миомаляции, параличи при геморрагическом и ишемическом инсультах, инфекции при массивных пролежнях, интоксикации в связи с воздействием на организм продуктов тканевого распада, например, при гангрене конечности и т.д.). Клинические проявления некроза могут быть самыми разнообразными. Патологическая электрическая активность, возникающая в областях некроза в мозге или миокарде, может приводить к эпилептическим припадкам или

сердечной аритмии. Нарушение перистальтики в некротизированной кишке может вызвать функциональную (динамическую) кишечную непроходимость. Часто наблюдаются кровоизлияния в некротизированную ткань, например, кровохаркание (haemoptysis) при некрозе легкого.

АПОПТОЗ

Апоптоз, или запрограммированная смерть клетки, представляет собой процесс, посредством которого внутренние или внешние факторы, активируя генетическую программу, приводят к гибели клетки и ее эффективному удалению из ткани. Апоптоз – это механизм гибели клеток, который имеет ряд биохимических и морфологических отличий от некроза.

Апоптоз – это биохимически специфический тип гибели клетки, который характеризуется активацией нелизосомных эндогенных эндонуклеаз, которые расщепляют ядерную ДНК на маленькие фрагменты. Морфологически апоптоз проявляется гибелью единичных, беспорядочно расположенных клеток, что сопровождается формированием округлых, окруженных мембраной телец (“апоптотические тельца”), которые тут же фагоцитируются окружающими клетками.

Это энергозависимый процесс, посредством которого удаляются нежелательные и дефектные клетки организма. Он играет большую роль в морфогенезе и является механизмом постоянного контроля размеров органов. При снижении апоптоза происходит накопление клеток, пример – опухолевый рост. При увеличении апоптоза наблюдается прогрессивное уменьшение количества клеток в ткани, пример – атрофия.

Морфологические проявления апоптоза

Апоптоз имеет свои отличительные морфологические признаки, как на светооптическом, так и на ультраструктурном уровне. При окраске гематоксилином и эозином апоптоз определяется в единичных клетках или небольших группах клеток. Апоптотические клетки выглядят как округлые или овальные скопления интенсивно эозинофильной цитоплазмы с плотными фрагментами ядерного хроматина. Поскольку сжатие клетки и формирование апоптотических телец происходит быстро и также быстро они фагоцитируются, распадаются или выбрасываются в просвет органа, то на гистологических препаратах он обнаруживается в случаях его значительной выраженности. К тому же апоптоз – в отличие от некроза – никогда не сопровождается воспалительной реакцией, что также затрудняет его гистологическое выявление.

Таблица 2

Сравнительная характеристика некроза и апоптоза

Признак	Апоптоз	Некроз
Индукция	Активируется физиологическими или патологическими стимулами	Различная в зависимости от повреждающего фактора
Распространенность	Одиночная клетка	Группа клеток
Биохимические изменения	Энергозависимая фрагментация ДНК эндогенными эндонуклеазами. Лизосомы интактные.	Нарушение или прекращение ионного обмена. Из лизосом высвобождаются ферменты.
Распад ДНК	Внутриядерная конденсация с расщеплением на фрагменты	Диффузная локализация в некротизированной клетке
Целостность клеточной мембраны	Сохранена	Нарушена
Морфология	Сморщивание клеток и фрагментация с формированием апоптотических телец с уплотненным хроматином	Набухание и лизис клеток
Воспалительный ответ	Нет	Обычно есть
Удаление погибших клеток	Поглощение (фагоцитоз) соседними клетками	Поглощение (фагоцитоз) нейтрофилами и макрофагами

Наиболее четко морфологические признаки выявляются при электронной микроскопии. Для клетки, подвергающейся апоптозу характерно (рис. 1):

Сжатие клетки. Клетка уменьшается в размерах; цитоплазма уплотняется; органеллы, которые выглядят относительно нормальными, располагаются более компактно.

Предполагается, что нарушение формы и объема клетки происходит в результате активации в апоптотических клетках транскляминазы. Этот фермент вызывает прогрессивное образование перекрестных связей в цитоплазматических белках, что приводит к формированию своеобразной оболочки под клеточной мембраной, подобно ороговевающим клеткам эпителия.

Конденсация хроматина. Это наиболее характерное проявление апоптоза. Хроматин конденсируется по периферии, под мембраной ядра, при этом образуются четко очерченные плотные массы различной формы и размеров. Ядро же может разрываться на два или несколько фрагментов.

Механизм конденсации хроматина изучен достаточно хорошо. Он обусловлен расщеплением ядерной ДНК в местах, связывающих отдельные нуклеосомы, что приводит к развитию большого количества фрагментов, в которых число пар оснований делится на 180-200. При электрофорезе фрагменты дают характерную картину лестницы. Эта картина отличается от таковой при некрозе клеток, где длина фрагментов ДНК варьирует.

Фрагментация ДНК в нуклеосомах происходит под действием кальций чувствительной эндонуклеазы. Эндонуклеаза в некоторых клетках находится постоянно (например, в тимоцитах), где она активируется появлением в цитоплазме свободного кальция, а в других клетках синтезируется перед началом апоптоза. Однако еще не установлено, каким образом после расщепления ДНК эндонуклеазой происходит конденсация хроматина.

Формирование в цитоплазме полостей и апоптотических телец. В апоптотической клетке первоначально формируются глубокие впячивания поверхности с образованием полостей, что приводит к фрагментации клетки и формированию окруженных мембраной апоптотических телец, состоящих из цитоплазмы и плотно расположенных органелл, с или без фрагментов ядра.

Фагоцитоз апоптотических клеток или телец осуществляется окружающими здоровыми клетками, или паренхиматозными, или макрофагами. Апоптотические тельца быстро разрушаются в лизосомах, а окружающие клетки либо мигрируют, либо делятся, чтобы заполнить освободившееся после гибели клетки пространство.

Фагоцитоз апоптотических телец макрофагами или другими клетками активируется рецепторами на этих клетках: они захватывают и поглощают апоптотические клетки. Один из таких рецепторов на макрофагах – рецептор витронектина, который является β_3 -интегрином и активирует фагоцитоз апоптотических нейтрофилов.

Апоптоз принимает участие в следующих физиологических и патологических процессах:

1. Запрограммированном разрушении клеток во время эмбриогенеза (включая имплантацию, органогенез). Несмотря на то, что при эмбриогенезе апоптоз не всегда является отражением “запрограммированной смерти клетки”, это определение апоптоза широко используют различные исследователи.
2. Гормон-зависимой инволюции органов у взрослых, например, отторжение эндометрия во время менструального цикла, атрезии фолликулов в яичниках в менопаузе и регрессия молочной железы после прекращения лактации.
3. Удалении некоторых клеток при пролиферации клеточной популяции
4. Гибели отдельных клеток в опухолях, в основном при ее регрессии, но также и в активно растущей опухоли.
5. Гибели клеток иммунной системы, как В-, так и Т-лимфоцитов, после истощения запасов цитокинов, а также гибели аутореактивных Т-клеток при развитии в тимусе.
6. Патологической атрофии гормон-зависимых органов, например, атрофии предстательной железы после кастрации и истощении лимфоцитов в тимусе при терапии глюкокортикоидами.

7. Патологической атрофии паренхиматозных органов после обтурации выводных протоков, что наблюдается в поджелудочной и слюнных железах, почках.
8. Гибели клеток, вызванных действием цитотоксических Т-клеток, например, при отторжении трансплантата и болезни “трансплантат против хозяина”.
9. Повреждении клеток при некоторых вирусных заболеваниях, например, при вирусном гепатите, когда фрагменты апоптотических клеток обнаруживаются в печени, как тельца Каунсильмана.
10. Гибели клеток при действии различных повреждающих факторов, которые способны вызвать некроз, но действующих в небольших дозах, например, при действии высокой температуры, ионизирующего излучения, противоопухолевых препаратов.

Регуляция апоптоза

Апоптоз это генетически контролируемая смерть клетки. В настоящее время выявлено большое число генов, которые кодируют вещества, необходимые для регуляции апоптоза. Многие из этих генов сохранились в ходе эволюции - от круглых червей до насекомых и млекопитающих. Некоторые из них обнаруживаются также в геноме вирусов. Таким образом, основные биохимические процессы апоптоза в разных экспериментальных системах (исследования ведутся на круглых червях и мухах) являются идентичными, поэтому результаты исследований можно прямо переносить на другие системы (например, организм человека).

Апоптоз может регулироваться:

- внешними факторами,
- автономными механизмами.

Воздействие внешних факторов. Апоптоз может регулироваться действием многих внешних факторов, которые ведут к повреждению ДНК. При невосстановимом повреждении ДНК путем апоптоза происходит элиминация потенциально опасных для организма клеток. В данном процессе большую роль играет ген супрессии опухолей p53. К активации апоптоза также приводят вирусные инфекции, нарушение регуляции клеточного роста, повреждение клетки и потеря контакта с окружающими или основным веществом ткани. Апоптоз – это защита организма от персистенции поврежденных клеток, которые могут оказаться потенциально опасными для многоклеточного организма.

При стимуляции тканей каким-либо митогеном ее клетки переходят в состояние повышенной митотической активности, которая обязательно сопровождается некоторой активацией апоптоза. Судьба дочерних клеток (выживут они или подвергнутся апоптозу) зависит от соотношения активаторов и ингибиторов апоптоза:

- **ингибиторы** включают факторы роста, клеточный матрикс, половые стероиды, некоторые вирусные белки;
- **активаторы** включают недостаток факторов роста, потерю связи с матриксом, глюкокортикоиды, некоторые вирусы, свободные радикалы, ионизирующую радиацию.

При воздействии активаторов или отсутствии ингибиторов происходит активация эндогенных протеаз и эндонуклеаз. Это приводит к разрушению цитоскелета, фрагментации ДНК и нарушению функционирования митохондрий. Клетка сморщивается, но клеточная мембрана остается интактной, однако повреждение ее приводит к активации фагоцитоза. Погибшие клетки распадаются на небольшие, окруженные мембраной, фрагменты, которые обозначаются как апоптотические тельца. Воспалительная реакция на апоптотические клетки не возникает.

Автономный механизм апоптоза. При развитии эмбриона различают три категории автономного апоптоза: морфогенетический, гистогенетический и филогенетический.

Морфогенетический апоптоз участвует в разрушении различных тканевых зачатков. Примерами являются:

- разрушение клеток в межпальцевых промежутках;
- гибель клеток приводит к разрушению избыточного эпителия при слиянии небных отростков, когда формируется твердое небо.
- гибель клеток в дорсальной части нервной трубки во время смыкания, что необходимо для достижения единства эпителия двух сторон нервной трубки и связанной с ними мезодермы.

Нарушение морфогенетического апоптоза в этих трех локализациях приводят к развитию синдактилии, расщеплению твердого неба и spina bifida соответственно.

Гистогенетический апоптоз наблюдается при дифференцировке тканей и органов, что наблюдается, например, при гормональнозависимой дифференцировке половых органов из тканевых зачатков. Так, у мужчин клетками Сертоли в яичках плода синтезируется гормон, который вызывает регрессию протоков Мюллера (из которых у женщин формируются маточные трубы, матка и верхняя часть влагалища) путем апоптоза.

Филогенетический апоптоз участвует в удалении рудиментарных структур у эмбриона, например, пронефроса.