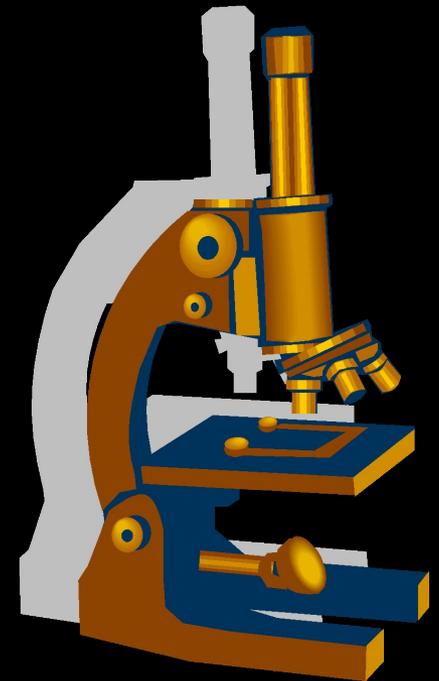




САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЙ ИНСТИТУТ

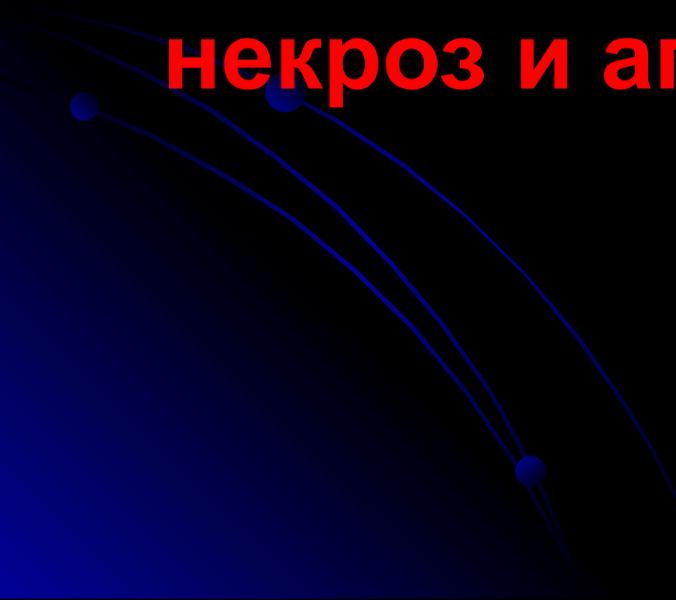
***Повреждение и гибель
клеток и тканей:
причины, механизмы,
виды необратимого повреждения.
Некроз. Апоптоз.***

***д.м.н. профессор
Бехтерева
Ирина
Анатольевна***



МОРФОЛОГИЯ ПОВРЕЖДЕНИЯ

- Повреждение органов начинается на молекулярном или клеточном уровне.
- В ответ на воздействие различных факторов в клетках развивается процесс адаптации.
- Если лимиты адаптации клетки исчерпаны, то адаптация не возможна и возникает повреждение клетки, до определенного предела обратимое.
- Если неблагоприятный фактор действует постоянно то развивается необратимое повреждение, или смерть, клетки.

- **Смерть клетки** — конечный результат ее повреждения, следствие ишемии, инфекции, интоксикации, иммунных реакций.
 - Существует два типа клеточной смерти **некроз и апоптоз.**
- 

ПРИЧИНЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТОК

- **Гипоксия.**

Причины:

- Уменьшение кровотока (ишемия), возникающее при появлении препятствий в артериях (атеросклерозе, тромбозе).
- Неадекватная оксигенация крови при сердечно-сосудистой недостаточности.
- Снижение способности крови к транспортировке кислорода, например при анемии, отравлении CO₂.

● **Физические агенты:**

- механическая травма,
- чрезмерное снижение или повышение температуры окружающей среды,
- внезапные колебания атмосферного давления,
- радиация, электрический шок.

● **Химические агенты и лекарства-** вызывают повреждение клеток непосредственно или путем нарушения электролитного гомеостаза. Кислород в высоких концентрациях очень токсичен. Даже следы известных ядов (мышьяк, цианиды, соли ртути), могут разрушить достаточно большое количество клеток в течение минут и часов.

- Разрушительным действием обладают многие факторы окружающей среды:

- ПЫЛЬ,

- ИНСЕКТИЦИДЫ,

- ГЕРБИЦИДЫ;

- промышленные и природные факторы (уголь, асбест);

- социальные факторы: алкоголь, курение, наркотики; высокие дозы лекарств.

- **Инфекционные агенты.**

Вирусы, риккетсии, бактерии, грибы, простейшие, паразиты.

- **Иммунные реакции.**

Развитие иммунных реакций лежит в основе аутоиммунных болезней.

- **Генетические нарушения.**

Врожденные нарушения метаболизма
● связаны с энзимопатиями

- **Дисбаланс питания.**

Дефицит белковой пищи и витаминов.

МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТОК

Существуют четыре внутриклеточные системы, поддерживающие гомеостаз клетки:

- Поддержание целостности клеточных мембран, от которой зависит ионный и осмотический гомеостаз клетки и ее органелл;
- Аэробное дыхание, связанное с окислительным фосфорилированием и образованием АТФ;
- Синтез ферментов и структурных белков;
- Сохранение единства генетического аппарата клетки

Механизмы повреждения и смерти клетки

1. Образование свободных радикалов (свободнорадикальное перекисное окисление липидов (СПОЛ)).

2. Нарушение гомеостаза кальция.

Свободный кальций в цитоплазме клеток содержится в очень низких концентрациях по сравнению с внеклеточным. Это состояние поддерживается Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФазами. Ишемия, интоксикации вызывают увеличение концентрации кальция в цитоплазме, что ведет к активации ферментов, повреждающих клетку: фосфолипаз (повреждение клеточной мембраны), протеаз (разрушение мембраны и белков цитоскелета), АТФаз (истощение запасов АТФ) и эндонуклеаз (фрагментация хроматина).

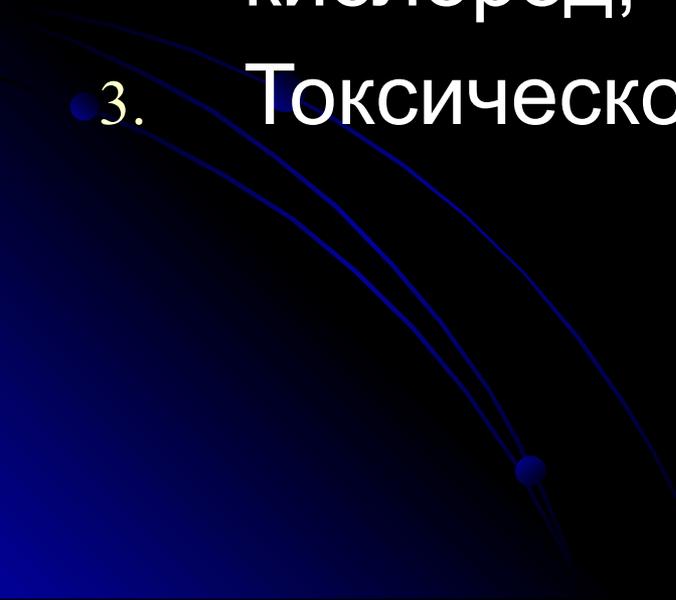
3. Недостаточность АТФ ведет к потере целостности плазматической мембраны и смерти клетки.

4. Ранняя потеря плазматической мембраной избирательной проницаемости.

Она возникает при дефиците АТФ, активации фосфолипаз или при прямом воздействии бактериальных токсинов, вирусов, комплемента, физических, химических агентов.

ФОРМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТОК

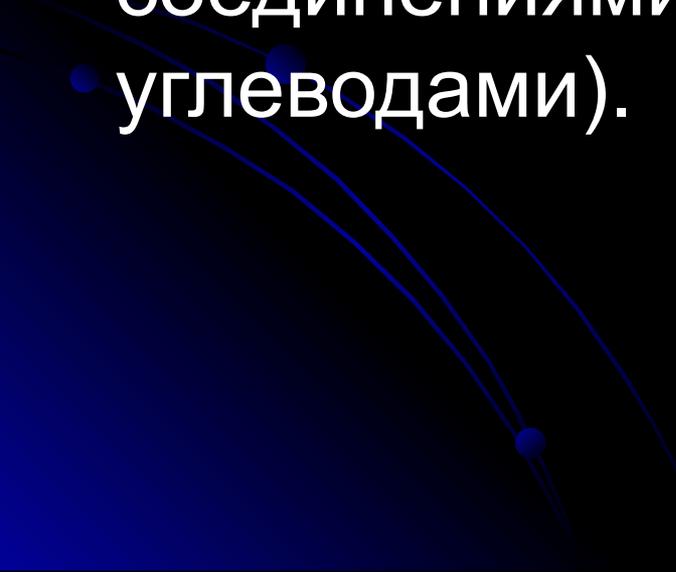
Различают:

1. Ишемическое и гипоксическое повреждение;
 2. Повреждение, вызванное свободными радикалами, включая активированный кислород;
 3. Токсическое повреждение.
- 

Ишемическое и гипоксическое повреждение

Обусловлено окклюзией артерий. Основной механизм гибели клетки является нарушение окислительного фосфорилирования, приводящее к недостаточности АТФ, повреждению мембран клетки.

Важнейшим медиатором необратимых биохимических и морфологических изменений является кальций.

- **Свободно-радикальное повреждение клетки** возникает при воздействии химических веществ, радиации, кислорода, старении клеток, разрушении опухолей макрофагами.
 - Свободные радикалы вступает в реакции с неорганическими и органическими соединениями (белками, липидами углеводами).
- 

Свободные радикалы **вызывают**

- **Свободнорадикальное перекисное окисление липидов** мембран, ведущее к повреждению мембран, органелл и самих клеток.
- **Окислительное превращение белков.** Они вызывают перекрестное связывание аминокислот (метионин, гистидин, цистин, лизин). Разрушают ферменты клеток.
- **Повреждение ДНК.** Свободные радикалы вступают в реакцию с тиминном, входящим в состав ДНК, это ведет к гибели клетки или ее злокачественному превращению.

Токсическое повреждение.

- Химические вещества (водорастворимые) могут действовать непосредственно, связываясь с молекулами или органеллами клетки (ртуть связывает сульфгидрильные группы клеточной мембраны и вызывает повышение проницаемости клеточной мембраны и торможение АТФаза-зависимого транспорта). Цианид воздействует на ферменты митохондрий.
- Химические соединения (жирорастворимые) вначале превращаются в токсичные метаболиты, которые затем действуют на клетки-мишени. При этом образуются свободные радикалы.

МОРФОЛОГИЯ ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТОК

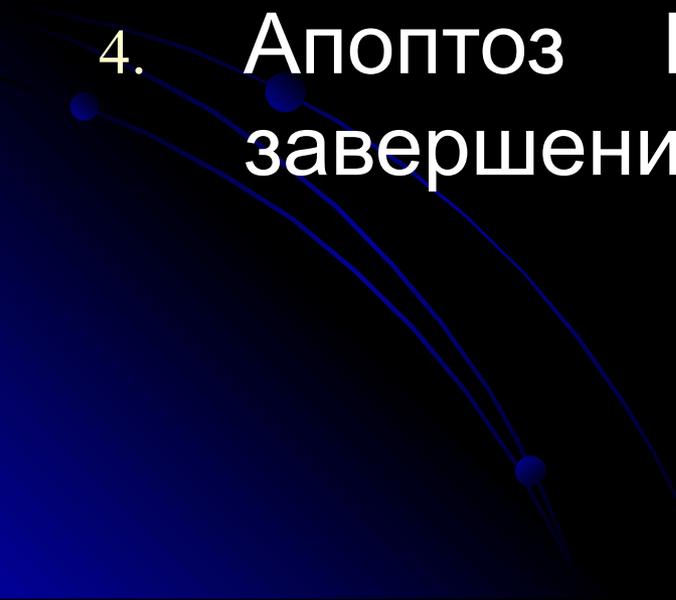
- В классической морфологии нелетальное повреждение клеток называется **дистрофией**. В большинстве случаев она относится к обратимым повреждениям.
 - **Некроз** наряду с апоптозом является одним из двух морфологических выражений смерти клетки.
 - **Апоптоз** — это генетически запрограммированная смерть клетки.
- 

Биологическая роль апоптоза в норме

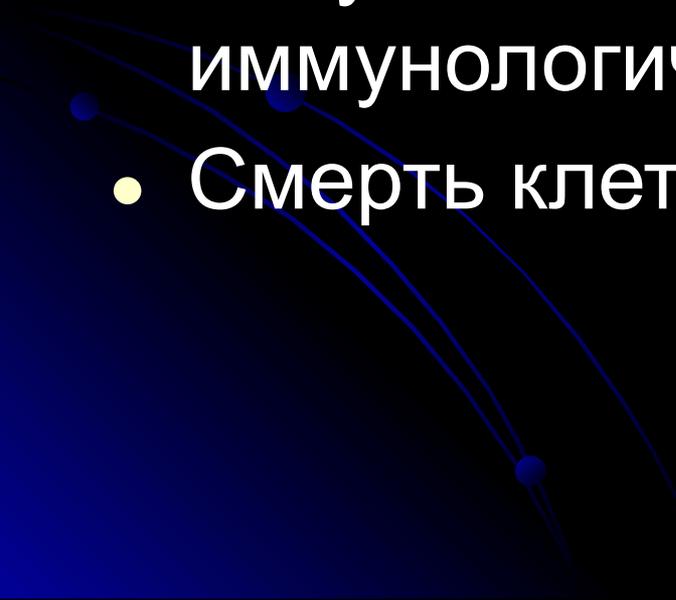
- установление равновесия между процессами пролиферации и гибели клеток, что в одних ситуациях обеспечивает стабильное состояние организма, в других—рост, в третьих—атрофию тканей и органов.

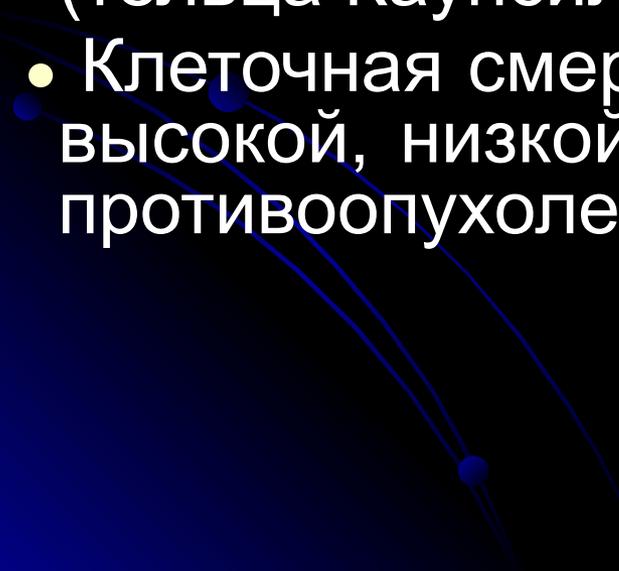
В норме апоптоз имеет место при:

1. Эмбриогенезе на стадиях преимплантации, имплантации плодного яйца и органогенеза, при формировании просветов в полостных органах (в сердце).
2. Уничтожении клеток в пролиферирующих клеточных популяциях (эпителий крипт тонкой кишки).

3. Атрофии зрелых тканей под влиянием эндокринных органов при росте и старении организма (возрастная атрофия тимуса, возрастная инволюция эндометрия, предстательной железы, молочных желез после прекращения лактации,
 4. Апоптоз В- и Т-лимфоцитов при завершении иммунных реакций.
- 

Значение апоптоза в патологии

- Апоптоз клеток воспалительного инфильтрата в очагах иммунного (лимфоциты) и гнойного (полиморфно-ядерные лейкоциты) воспаления.
 - Он развивается в корковых клетках тимуса при формировании иммунологической толерантности.
 - Смерть клеток в опухолях
- 

- Смерть В, Т-лимфоцитов.
 - При атрофии гормонозависимых тканей, (предстательной железы после кастрации).
 - Атрофия паренхиматозных органов после перекрытия протока (поджелудочной железы, околоушной слюнной железы, мочеточника).
 - Смерть клетки, вызванная цитотоксическими Т-клетками (отторжение трансплантата).
 - Гибель клеток при вирусных заболеваниях (тельца Каунсильмена).
 - Клеточная смерть, при воздействии (радиации, высокой, низкой температуры, цитотоксические противоопухолевые препараты, гипоксия).
- 

Механизмы апоптоза

1. Конденсация хроматина. Обусловлена расщеплением ядерной ДНК.
2. Нарушения объема и формы клеток.
3. Фагоцитоз апоптозных телец макрофагами и другими клетками.



4. Зависимость апоптоза от активации гена – Это обеспечивается за счет протоонкогенов (апоптозспецифические гены, которые стимулируют или тормозят смерть клетки).
5. Онкогены и супрессорные гены, играют регуляторную роль в индукции апоптоза (онкоген p53 в норме стимулирует апоптоз; p53 необходим для развития апоптоза после повреждения ДНК радиацией).

НЕКРОЗ

- От греч. **nekros** — мертвый — гибель клеток и тканей в живом организме.

Понятие "некроз" является видовым по отношению к более общему понятию "смерть". Напротив, термин "смерть" используется для обозначения прекращения жизнедеятельности всего организма в целом.

- В условиях патологии некроз может иметь самостоятельное значение или входить в качестве одного из важнейших элементов практически во все известные патологические процессы или завершать эти процессы (дистрофии, воспаление, расстройства кровообращения, опухолевый рост и др.).

Морфогенетические стадии:

- **Паранекроз** — подобные некротическим, но обратимые изменения;
- **Некробиоз** — необратимые дистрофические изменения, характеризующиеся преобладанием катаболических реакций над анаболическими;
- **Смерть клетки**, время которой установить трудно;
- **Аутолиз** — разложение мертвого субстрата под действием гидролитических ферментов.

Макроскопические признаки некроза.

- Изменения цвета, консистенции, запаха некротических тканей. Некротизированная ткань может иметь плотную и сухую консистенцию, что наблюдается при **коагуляционном некрозе**. Ткань при этом подвергается мумификации.
- В других случаях она - дряблая, содержит много жидкости, подвергается миомалляции (**колликвационный некроз**).
- Цвет зависит от наличия примесей крови и различных пигментов. Некроз бывает белым, желтоватым или окружен красно-бурым венчиком.
- При гнилом расплавлении мертвая ткань издает характерный дурной запах.

Микроскопические признаки некроза.

Изменения ядра и цитоплазмы клеток.

Ядро

- Сморщивается - кариопикноз,
- Распадается - кариорексис
- Лизируются - кариолизис.

Цитоплазма - денатурация и коагуляция белков, сменяется колликвацией.

- Плазморексис – распад на глыбки
- Плазмолизис - лизис органелл

Этиология некроза

По этиологическим факторам, выделяют **пять видов некроза:**

- Травматический,
- Токсический,
- Трофоневротический,
- Аллергический,
- Сосудистый.

Этиологические факторы могут оказывать непосредственное действие на ткань или опосредованное — через сосудистую, нервную, иммунную системы.

По механизму действия этиологического фактора некроз бывает:

- **Прямой** (травматический, токсический).
- **Непрямой** (трофоневротический, аллергический, сосудистый).
- **Травматический некроз** результат прямого действия на ткань физических (механических, температурных, вибрационных, радиационных и др.), химических (кислот, щелочей) факторов.
- **Токсический некроз** развивается при воздействии на ткани токсичных факторов бактериальной и другой природы.

- **Трофоневротический некроз** обусловлен нарушением циркуляции и иннервации тканей при заболеваниях центральной и периферической нервной системы (пролежни).
- **Аллергический некроз** является результатом иммунного цитолиза тканей в ходе реакций ГНТ и ГЗТ (фибриноидный некроз при феномене Артюса).
- **Сосудистый некроз** - при абсолютной или относительной недостаточностью циркуляции в артериях, венах и лимфатических сосудах (при тромбозе, эмболии, длительным спазме).

Патогенез некроза.

Патогенетические пути:

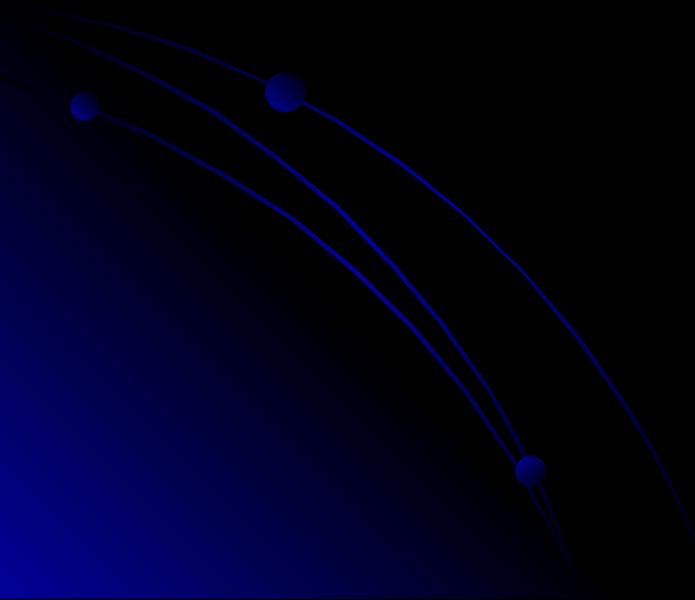
- Связывание клеточных белков с убихиноном;
- Дефицит АТФ;
- Генерация активных форм кислорода (АФК);
- Нарушение кальциевого гомеостаза;
- Потеря селективной проницаемости клеточными мембранами.

Реакция на некроз.

Может быть местной и системной.

- **Местная реакция** — демаркационное острое воспаление. Это важно при инфаркта миокарда, когда некроз кардиомиоцитов обнаруживается не только в зоне ишемии, но и в зоне перифокального воспаления, что значительно увеличивает площадь поражения.

- **Системная реакция** на некроз связана с синтезом клетками печени двух белков острой фазы воспаления — С-реактивного белка (СРБ) и плазменного амилоид ассоциированного белка (ААР).



Клинико-морфологические формы некроза:

- Коагуляционный;
 - Колликвационный;
 - Гангрена;
 - Секвестр;
 - Инфаркт.
- 

- **Колликвационный некроз** развивается в тканях, богатых жидкостью с высокой активностью гидролитических ферментов. Классический пример - очаг серого размягчения головного мозга.
- **Гангрена** (от греч. gangranía — пожар) — некроз тканей, соприкасающихся с внешней средой. Ткани имеют черную окраску в результате образования сульфида железа из железа гемоглобина и сероводорода воздуха. Гангрена может развиваться в различных частях тела, легких, кишечнике, матке.

Разновидности гангрены:

- Сухая,
- Влажная
- Пролежень
- **При сухой гангрене** ткани мумифицируются, на границе с сохранной живой тканью четко определяется зона демаркационного воспаления. Встречается в конечностях и на теле при атеросклерозе, отморожениях, ожогах, болезни Рейно и вибрационной болезни.

- **Влажная гангрена** возникает в тканях при действии гнилостных микроорганизмов. Ткань набухает, становится отечной, издает зловонный запах, демаркационная зона не определяется. Влажная гангрена встречается в легких, кишечнике и матке.
- **Пролежень** - разновидностью гангрены трофоневротического генеза. Возникает в местах наибольшего давления у ослабленных больных, страдающих сердечно-сосудистыми, инфекционными, онкологическими и нервными заболеваниями. Пролежни локализуются обычно на участках тела, подвергающихся у лежачих больных наибольшему давлению (лопатки, крестец, затылок, локти и др.).

- **Секвестр** — некроз без аутолиза, не замещается соединительной тканью, свободно располагается среди живых тканей. Секвестры обычно вызывают развитие гнойного воспаления, могут удаляться через свищевые ходы. Секвестрации чаще подвергается костная ткань, однако секвестры редко могут обнаруживаться и в мягких тканях.
- **Инфаркт** (от лат, infarcire — начинать, набивать) — это сосудистый некроз (ишемический). Причины инфаркта — тромбоз, эмболия, длительный спазм артерий, функциональное перенапряжение органа в условиях гипоксии (недостаточности коллатерального кровообращения).

- **Различают инфаркты по форме и цвету.**
Форма инфаркта зависит от ангиоархитектоники органа, развитости коллатерального кровообращения и может быть **клиновидной и неправильной.**
Клиновидная форма - для органов с магистральным типом ветвления сосудов, слабо развитыми коллатералями (селезенка, почка, легкое).
- **Неправильная форма** инфаркта наблюдается в органах с рассыпным или смешанным типом ветвления артерий (миокард, головной мозг).

- **По цвету инфаркт может быть:**
- **белым** (селезенка, головной мозг),
- **белым с геморрагическим венчиком** (сердце, почки),
- **красным** (геморрагическим)-головной мозг, легкие, печень.

Геморрагический венчик формируется за счет зоны демаркационного воспаления, которая закономерно возникает на границе мертвых и живых тканей.

Красный цвет инфаркта обусловлен пропитыванием некротизированных тканей кровью, как это бывает при инфарктах легкого на фоне хронического венозного полнокровия.

Исходы некроза

Неблагоприятный исход - приводит больного к смерти (при инфаркте миокарда, головного мозга, некроз коркового вещества почек, некроз надпочечников, прогрессирующий некроз печени, панкреонекроз)

Неблагоприятные исходы:

- гнойное расплавление — является причиной прогрессирования гнойного воспаления вплоть до развития сепсиса.

Благоприятные исходы некроза:

1. Организация (рубцевание - замещение некротических масс соединительной тканью),
2. Инкапсуляция (отграничение некротизированного участка соединительнотканной капсулой);
3. Петрификация (откладываются соли кальция)
4. Оссификация (образуется кость).
5. На месте колликативного некроза головного мозга образуется глиальный рубчик или киста.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕКРОЗА И АПОПТОЗА

- **Апоптоз**—генетически запрограммированная смерть клеток в живом организме. Некроз и апоптоз являются разновидностями смерти клеток в живом организме.

Общим является:

- Оба процесса связаны с прекращением жизнедеятельности клеток в живом организме.
- Они встречаются как в норме, так и при патологии, но в разных ситуациях.

Отличия апоптоза

- Некроз может захватывать территорию, начиная от части клетки до целого органа.
- Апоптоз распространяется всегда только на отдельные клетки или их группы.
- Апоптоз возникает в клетках при определенных генетических перестройках.

- При апоптозе усиливается экспрессия генов, контролирующую пролиферацию и дифференцировку клеток из группы клеточных онкогенов (c-fos, c-myc, bcl-2) и антионкогенов (p53).
- Активация клеточных онкогенов должна вести к усилению пролиферации клеток, однако при одновременной активации антионкогена p53 наступает апоптоз.

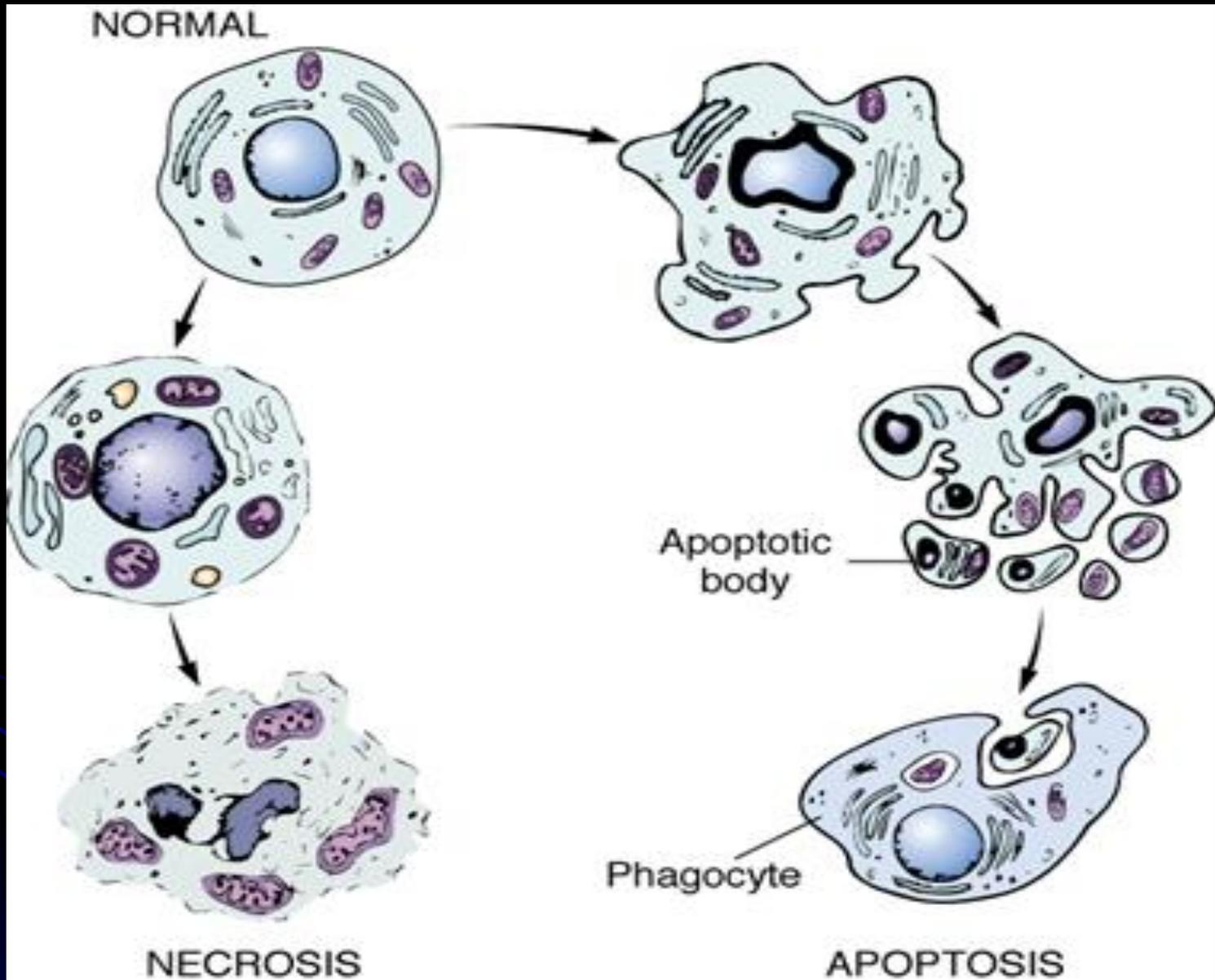
Биохимические отличия апоптоза

- В отличие от некроза разрушение ядра при апоптозе происходит с участием специальных Ca^{2+} , Mg^{2+} -зависимых эндонуклеаз, расщепляющих молекулы ДНК, формируются однотипные фрагменты ДНК.
- При апоптозе никогда не наблюдается аутолиза.
- Все органеллы остаются сохранными и подвергаются конденсации.

Морфологические отличия апоптоза от некроза

- При апоптозе имеются апоптозные тельца
- Отсутствие воспалительной реакции на апоптоз.

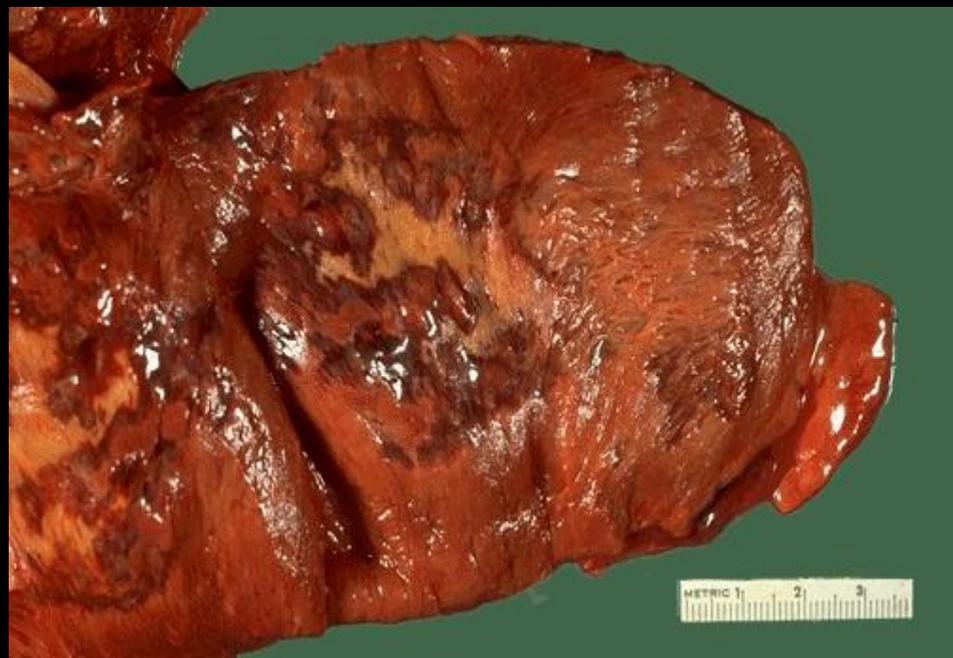




Атеросклероз коронарных артерий



Инфаркт миокарда

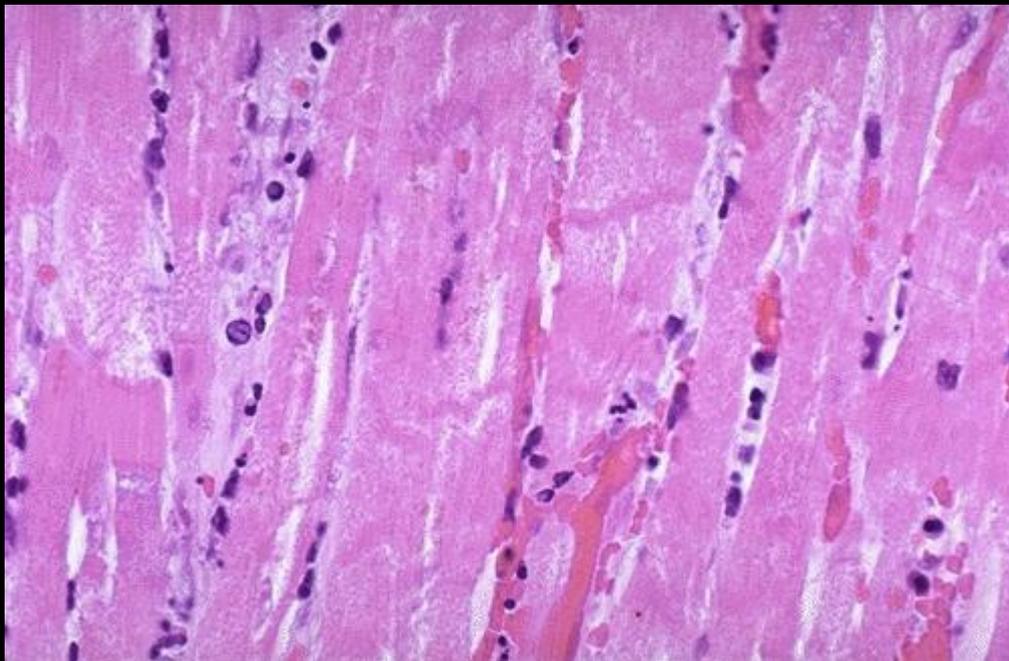




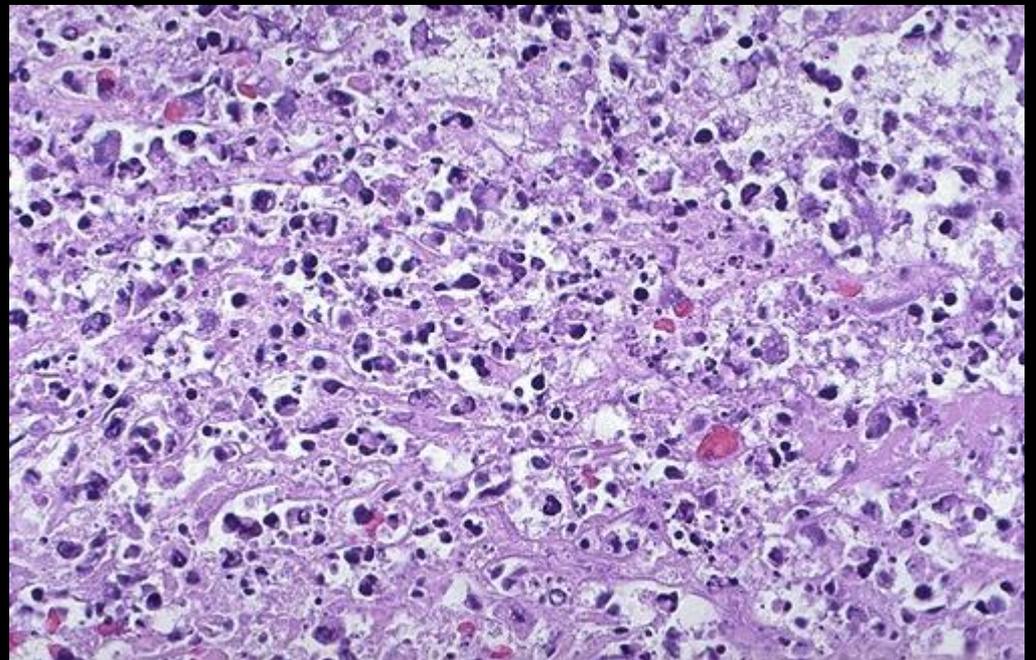
Влажная
гангрена

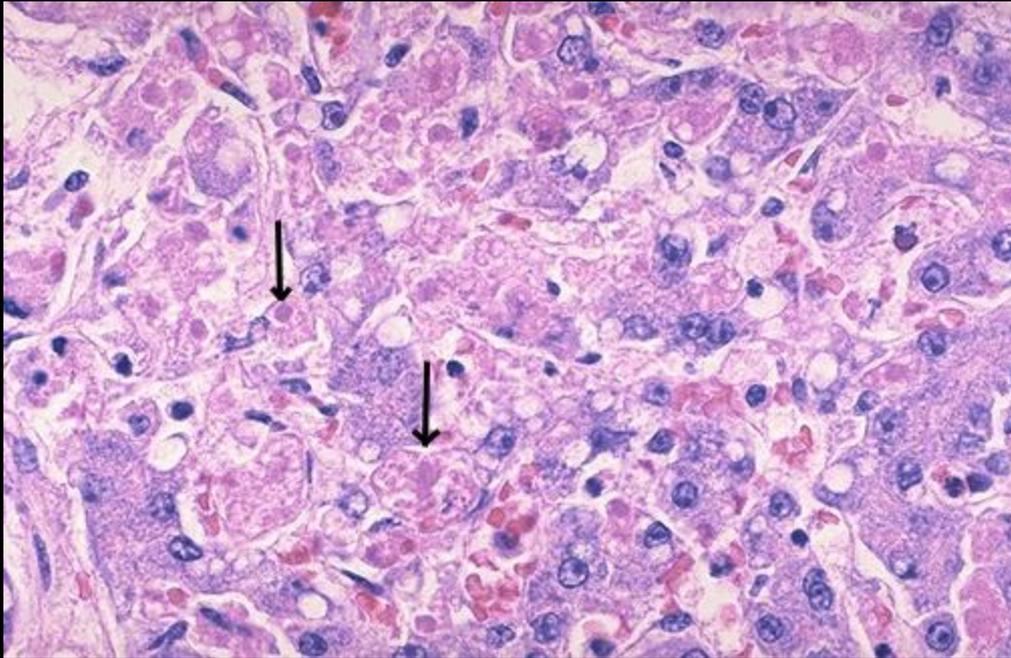


Красный
инфаркт легкого



Коагуляционный
некроз. Инфаркт
миокарда

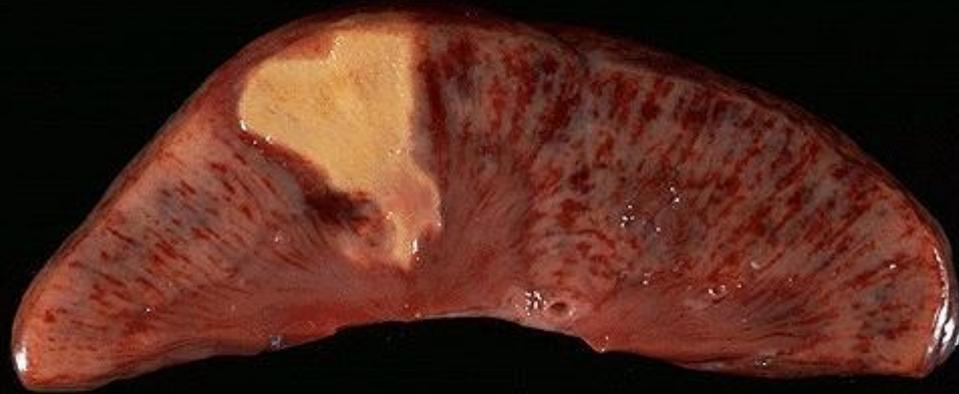




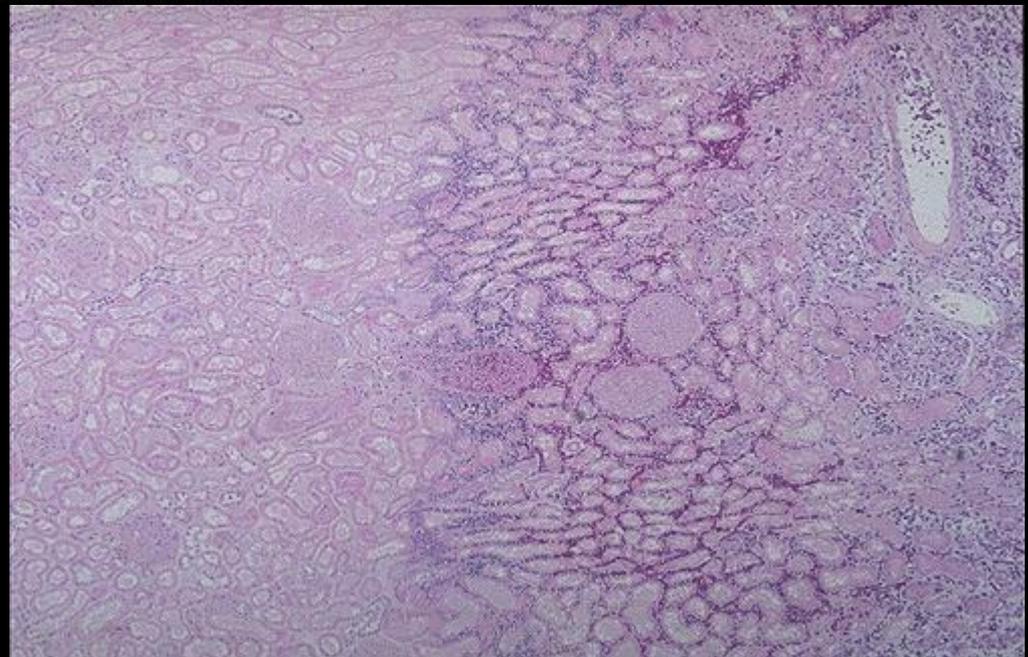
АПОПТОЗ

Жировой
некроз





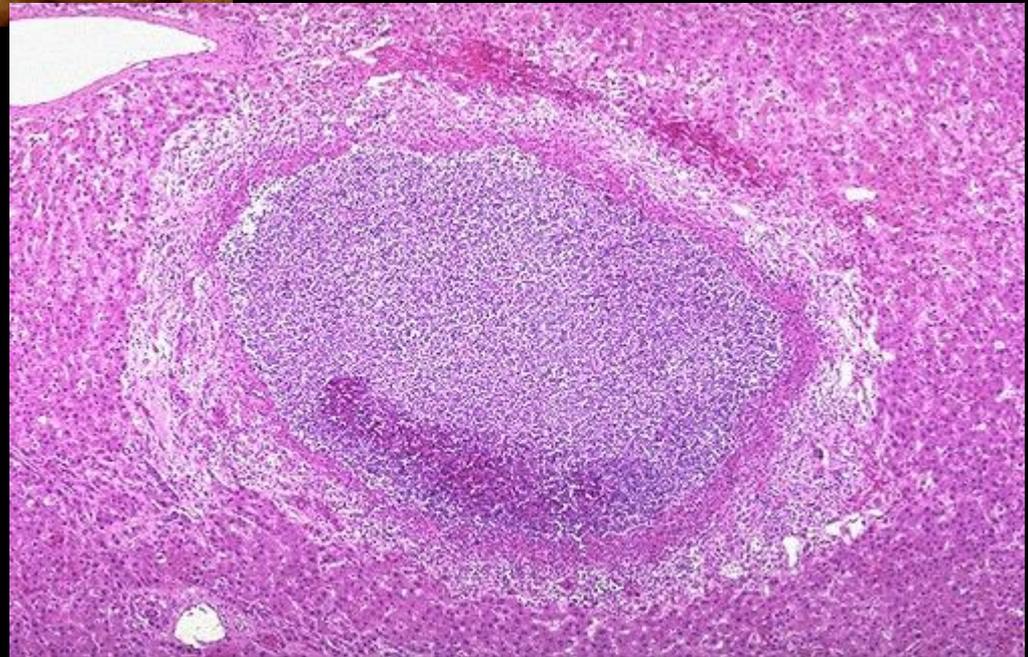
Белый
инфаркт
почки

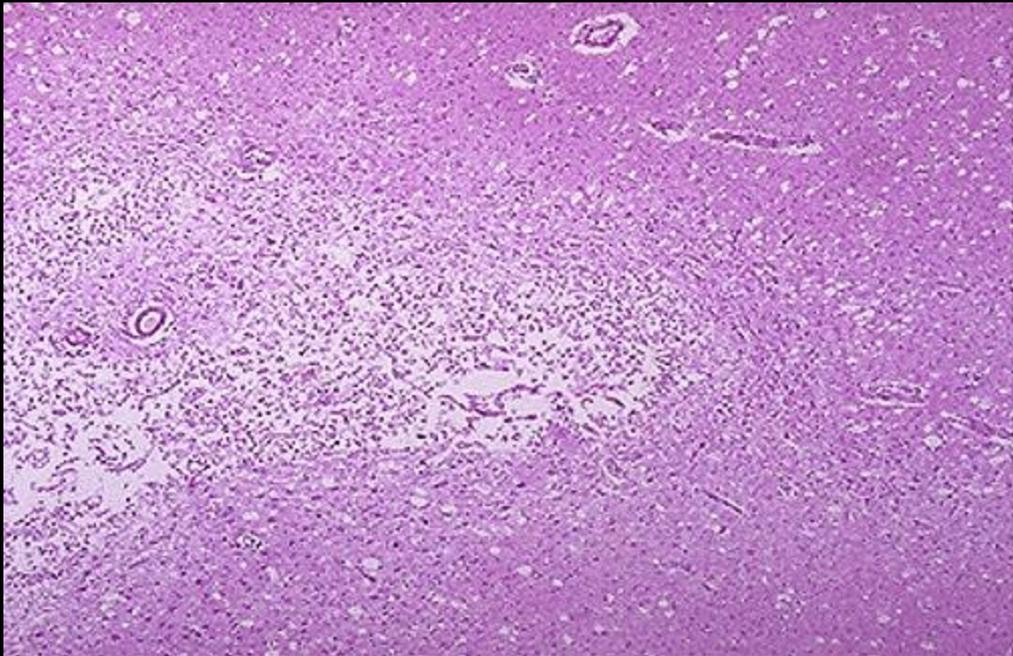




Красный
инфаркт
(гангрена)
ТОНКОЙ КИШКИ

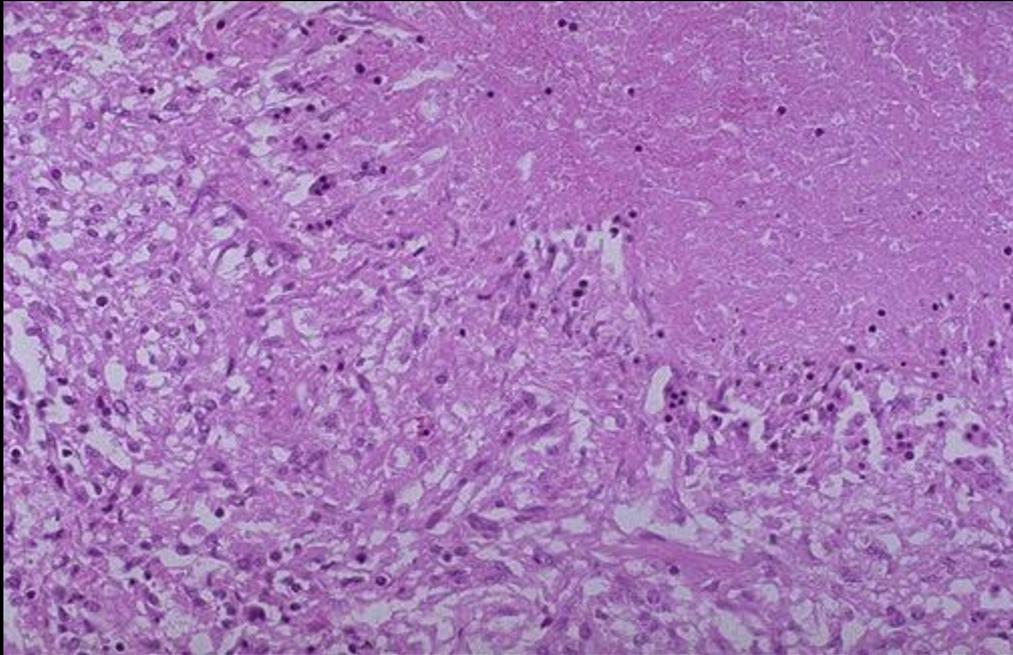
Влажный некроз
(на примере
абсцесса в
печени)





Белый инфаркт ГОЛОВНОГО МОЗГА





Казеозный некроз

