

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**  
**УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ**  
**«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

**Кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины**

**Д. А. ЗИНОВКИН, Э. А. НАДЫРОВ,**  
**Л. А. МАРТЕМЬЯНОВА**

**СМЕРТЬ ЧЕЛОВЕКА.**  
**НЕКРОЗ, АПОПТОЗ И АТИПИЧЕСКИЕ**  
**ТИПЫ ГИБЕЛИ КЛЕТКИ**

**Учебно-методическое пособие**  
**по патологической анатомии**  
**для студентов 3 курса всех факультетов**  
**медицинских вузов**

**Гомель**  
**ГомГМУ**  
**2012**

УДК 616-036.88(072)

ББК 52.522.23я7

3 63

**Рецензент:**

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой биологической химии  
Гомельского государственного медицинского университета  
*А. И. Грицук*

**Зиновкин, Д. А.**

3 63 Смерть человека. Некроз, апоптоз и атипические типы гибели клетки: учеб.-метод. пособие по патологической анатомии для студентов 3 курса всех факультетов медицинских вузов / Д. А. Зиновкин, Э. А. Надыров, Л. А. Мартемьянова. — Гомель: учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», 2012. — 40 с.  
ISBN 978-985-506-434-4

Материал учебно-методического пособия сгруппирован по разделам.  
Предназначено для студентов 3 курса всех факультетов медицинских вузов.

Утверждено и рекомендовано к изданию Центральным учебным научно-методическим советом учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» 11 апреля 2012 г., протокол № 3.

**УДК 616-036.88(072)**

**ББК 52.522.23я7**

**ISBN 978-985-506-434-4**

© Учреждение образования  
«Гомельский государственный  
медицинский университет», 2012

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>СМЕРТЬ</b> .....	<b>4</b>
1. Стадии умирания.....	4
2. Механизм смерти .....	5
3. Признаки наступления смерти.....	10
4. Ранние трупные изменения .....	10
<b>НЕКРОЗ</b> .....	<b>13</b>
1. Этиологические факторы, вызывающие некроз .....	14
2. Этиологические виды некроза .....	14
3. Патогенез некроза .....	14
4. Стадии морфогенеза некроза .....	16
5. Микроскопические признаки некроза .....	17
6. Классификация некроза по клинико-морфологическим формам .....	17
7. Роль некроза в развитии болезней.....	22
8. Исходы некроза .....	23
<b>АУТОФАГИЯ</b> .....	<b>23</b>
Роль аутофагии в развитии болезней .....	26
<b>АПОПТОЗ</b> .....	<b>26</b>
1. Патогенез апоптоза .....	27
2. Значение апоптоза в развитии организма и патологических процессах.....	32
3. Атипические типы гибели клетки .....	33
<b>ЛИТЕРАТУРА</b> .....	<b>37</b>

## СМЕРТЬ

**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. Следует отметить, что большое количество клеток и после этого момента остаются жизнеспособными.

### 1. Стадии умирания

Обобщенно, процесс умирания состоит из нескольких стадий, последовательно сменяющих друг друга:

1. *Предагональное состояние*. Оно характеризуется глубокими нарушениями деятельности центральной нервной системы, проявляется заторможенностью сознания, низким АД, цианозом, бледностью или «мраморностью» кожных покровов. Такое состояние может длиться достаточно долго, особенно в условиях оказания медицинской помощи.

2. *Терминальная пауза*. Во время терминальных состояний происходит разобщение функций сердечно-сосудистой системы, дыхания, центральной нервной системы, почек, печени, гормональной системы, метаболизма. Наиболее существенным является угнетение функций центральной нервной системы. Нарастающая гипоксия и последующая аноксия в клетках головного мозга (прежде всего, коры головного мозга) приводят к замене окислительного типа обмена на гликолитический. При этом наблюдается нарушение синтеза АТФ, ионных градиентов, образуются свободные радикалы, повышается проницаемость клеточных мембран. Эти изменения обмена влекут за собой деструктивные изменения в клетках, что проявляется в виде мутного набухания, гидропической дистрофии нейронов. Продолжительность терминальной паузы от нескольких секунд до 4-х мин.

3. *Агония*. Последняя стадия умирания, в которой еще проявляются главные функции организма в целом: дыхание, кровообращение и руководящая деятельность центральной нервной системы. Для агонии характерна общее разобщение функций организма, поэтому обеспеченность тканей кислородом резко снижается. Нарастающая гипоксия приводит к остановке функций дыхания и кровообращения, после этого организм переходит в следующую стадию умирания. При мощных разрушающих воздействиях на организм агональный период может отсутствовать (как и предагональный) или продолжаться недолго, при некоторых видах и механизмах смерти он может растягиваться на несколько часов и даже более.

4. *Клиническая смерть*. На этом этапе функции организма в целом уже прекратились, именно с этого момента и принято считать человека мертвым. Однако в тканях сохраняются минимальные обменные процессы,

поддерживающие их жизнеспособность. Этап клинической смерти характеризуется тем, что мертвого уже человека еще можно вернуть к жизни, вновь запустив механизмы дыхания и кровообращения. При обычных условиях продолжительность этого периода составляет 5–6 мин, что определяется временем, в течение которого можно полноценно восстановить функции коры головного мозга. При искусственном или случайном охлаждении тела этот период может увеличиваться от 10 мин до нескольких часов. Агония, а также период клинической смерти, которому она предшествует, могут быть обратимыми, с полным восстановлением функций организма.

4. *Биологическая смерть* — это конечный этап умирания организма, сменяющий клиническую смерть. Характеризуется необратимостью изменений в центральной нервной системе, постепенно распространяющейся на остальные ткани. С момента наступления биологической смерти начинают развиваться посмертные изменения тела человека, которые обуславливаются прекращением функций организма как биологической системы. Они существуют параллельно с продолжающимися процессами жизнедеятельности в отдельных тканях.

## 2. Механизмы смерти

Не меньшее научное и клиническое значение имеет понятие механизма смерти. *Механизм смерти* — это совокупность взаимосвязанных патологических процессов, характеризующих тип терминального состояния и приводящих к наступлению момента клинической или биологической смерти.

Механизм смерти **отождествляется с типом терминального состояния**, предшествовавшим моменту смерти. Он может быть сердечным (лево- и правожелудочковым), мозговым, легочным и смешанным, что учитывается при определении тактики интенсивного лечения и реанимационных мероприятий. Выпадение функций других органов не может непосредственно вызвать смерть организма. Еще в 1925 г. Г. В. Шор писал, что смерть возникает при прекращении кровообращения из-за нарушения функционирования одного из трех жизненно важных органов (сердца, легких или головного мозга) — «ворот смерти» (*atria mortis*).

### Левожелудочковый механизм смерти

*Краткие клинические данные.* Сердечный левожелудочковый механизм смерти клинически характеризуется, в основном, признаками снижения сократительной способности миокарда, преимущественно левого желудочка, тахикардией и тахипноэ, часто с развитием одышки. Характерным также является изменение ритма, уменьшение наполнения и напряжения пульса, бледность кожного покрова и видимых слизистых оболочек с нарушением микроциркуляции (похолодание кистей и стоп, симптом «бе-

лого пятна», снижение диуреза и др.). Наиболее информативными показателями, свидетельствующими о нарушении функции левого желудочка, являются изменения его ударного объема и сердечного индекса, повышение давления заклинивания легочных капилляров.

Сердечный левожелудочковый тип возникает чаще при таких непосредственных причинах смерти, как кровопотеря, шок и его последствия, перитонит, инфаркт миокарда левого желудочка сердца.

*Макроскопические проявления.* На вскрытии в легких выявляют расширенную плевральную лимфатическую сосудистую сеть, отмечают явления отека легких со стеканием с поверхности разреза большего количества пенистой бесцветной или розоватой жидкости. Нередко отек легких сочетается с гидротораксом (жидкость в плевральной полости). В случаях, когда острая массивная кровопотеря превышает 2 л, закономерно выявляют «пятна Минакова» — кровоизлияния под эндокардом левого желудочка сердца, механизм происхождения которых связывают с ватанной гиперемией, возникающей при работе практически пустого сердца.

*Микроскопические проявления.* При гистологическом исследовании миокарда одним из наиболее часто встречающихся его изменений является интерстициальный отек, что выражается в дефрагментации пучков кардиомиоцитов, периваскулярной соединительнотканной стромы, разрежении кардиомиоцитов.

Морфологическим субстратом патологических изменений в легких при сердечном левожелудочковом типе смерти, являются интерстициальный и внутриальвеолярный отеки на фоне выраженного венозного полнокровия сосудистого русла, интерстициальные и внутриальвеолярные кровоизлияния, а также ателектазы. Компенсаторные процессы, развитие которых сопровождает течение левожелудочковой недостаточности, оказываются несостоятельными. Это приводит к переполнению вен легких, резкому повышению гидростатического давления в легочных капиллярах с развитием, в ряде случаев, кардиогенного отека легких.

В головном мозге гистологически выявляют признаки периваскулярного, реже перипеллюлярного отеков, а также различной степени выраженности ишемические повреждения нейронов. Наличие у этих больных ишемических и отечных изменений в нейронах головного мозга доказывает, что в период терминального состояния по сердечному левожелудочковому типу быстро развивается ишемия головного мозга, иногда в сочетании с его отеком.

При гистологическом исследовании в печени отмечают расширение пространств Диссе, истончение печеночных балок, отек перипортальной соединительной ткани с визуализацией лимфатических капилляров, исчезновение гликогена.

Эпителий проксимальных канальцев почек характеризуется зернистостью цитоплазмы. Имеется выраженная десквамация эпителия проксимальных канальцев. В собирательных трубчатках обнаруживают «гирлянды» слущенного эпителия.

## Правожелудочковый механизм смерти

*Краткие клинические данные.* Сердечный правожелудочковый механизм смерти характеризуется преимущественно снижением сократительной способности миокарда правого желудочка, сначала тахикардией и тахипноэ, а непосредственно перед моментом клинической смерти — часто брадикардией и брадипноэ. Кожа и видимые слизистые оболочки, как правило, синюшны, на ощупь теплые («теплый цианоз»). Отмечают набухание шейных вен, пальпаторно определяют резкое увеличение размеров печени («острый мускат»). На электрокардиограмме — признаки перегрузки правых отделов сердца. Характерен быстрый рост в динамике центрального венозного давления, которое достигает критических цифр (более 30 см вод. ст.), вслед за чем развивается быстрое снижение АД — «минус-декомпенсация». К возникновению правожелудочковой несостоятельности может приводить тромбоэмболия легочных артерий, причем иногда — микротромбоэмболия (с диаметром эмболов менее 100 мкм). В настоящее время накоплено достаточно сведений о патологическом значении тромбоэмболий легких вообще и микроэмболий в частности. Установлено, что эмболия микроциркуляторного русла легких сопровождается резким повышением давления в легочных артериях и вызывает системные нарушения гемодинамики в виде коллаптоидных состояний.

*Макроскопические проявления.* На вскрытии в большинстве наблюдений определяют признаки острого или хронического венозного полнокровия. Макроскопически правый желудочек, правое предсердие и устья полых вен в большинстве случаев перерастянуты и заполнены жидкой темно-красной венозной кровью или красными свертками.

Толщина миокарда правого желудочка сердца, как правило, превышает 0,3 см, что свидетельствует о его гипертрофии. Масса печени, селезенки и почек превышает нормальные значения, свидетельствуя или о повышении их кровенаполнения, или об отеке.

*Микроскопические проявления.* Характерным гистологическим признаком в миокарде, как правого, так и левого желудочков является снижение выраженности поперечной исчерченности кардиомиоцитов.

Гистологические изменения в легких не имеют каких-либо специфических особенностей. В случаях сочетания правожелудочковой недостаточности с левожелудочковой (пороки клапанов левых отделов сердца), особенно при достаточно длительном периоде существования последней, в легких обнаруживают признаки бурой индурации, признаки отека висцеральной плевры.

В головном мозге — картина капиллярного и венозного полнокровия, периваскулярного и перицеллюлярного отеков. В нейронах коры — признаки их ишемического повреждения: сморщивание клетки, гиперхромия ядра, изменение формы ядер.

При микроскопическом исследовании печени часто встречаются полнокровие центральных вен и прилегающих к ним синусоидных капилляров, а также

расширение пространств Диссе. Последний признак сильно коррелирует с отеком перипортальной соединительной ткани, а также с последними прижизненным и посмертным показателями центрального венозного давления.

В почках встречаются дистрофические изменения эпителия канальцев, выраженное полнокровие капилляров клубочков и вен мозгового вещества. В просвете канальцев и собирательных трубочек нередко обнаруживают признаки десквамации эпителиальных клеток.

### **Легочный механизм смерти**

*Краткие клинические данные.* Клиническая картина легочного механизма смерти характеризуется симптомами нарушений вентиляционно-перфузионных, диффузионных, фильтрационно-абсорбционных процессов в легких, обусловленных ухудшением проходимости дыхательных путей, биомеханики дыхания, воздушности и кровоснабжения легких.

Характерны ускорительные (тахипноэ и тахикардия) процессы без нарушения ритма сердечных сокращений и дыхательных движений, участие в дыхании вспомогательных мышц, диффузный (центральный) цианоз кожи и слизистых оболочек (отчетливо выраженный на ногтевых пластинках кистей), прогрессирующая легочная артериальная и центральная венозная гипертензия, сменяющаяся системной гипотензией.

Наиболее частыми непосредственными причинами смерти оказываются пневмония, кровопотеря, шок и его последствия, тромбоз эмболия легочных артерий, жировая эмболия.

#### *Макроскопические проявления*

При внешнем осмотре умершего, прежде всего, обращают на себя внимание цианотические изменения кожи и слизистых оболочек, особенно области ногтевых лож кистей рук. После вскрытия грудной клетки феномен спадения легких оказывается невыраженным. В ряде наблюдений легкие как бы «стоят», заполняя почти полностью плевральные полости. В большинстве случаев, правые отделы сердца и просвет центральных вен выполнены значительным количеством посмертных свертков крови.

*Микроскопическая картина.* Гистологически в легких обнаруживают изменения, укладывающиеся в картину респираторного дистресс-синдрома взрослых. Ведущим морфологическим проявлением этого синдрома является наличие в просветах альвеол отека жидкости со значительным количеством белка (мембраногенный отек). Эта жидкость дает положительную ШИК-реакцию, интенсивно окрашивается эозином. Внутриальвеолярный отек часто сочетается с наличием, так называемых, гиалиновых мембран, представляющих собой отложения белка на стенках альвеол. Частой гистологической находкой бывают десквамация альвеолоцитов и появление в просвете альвеол макрофагов.

При гистологическом исследовании в миокарде имеют место венозное полнокровие, отек, участки повышенной анизотропии.



В головном мозге — периваскулярный и перицеллюлярный отеки, а также ишемически измененные нейроны.

В печени как у умерших с различными вариантами сердечной недостаточности, так и у умерших с легочной несостоятельностью частым гистологическим признаком является расширение пространств Диссе.

### **Мозговой механизм смерти**

*Краткие клинические данные.* Мозговой механизм смерти клинически проявляется, прежде всего, угнетением сознания, психической сферы больного, соответствующей неврологической симптоматикой, резким повышением или снижением температуры тела и, в меньшей степени, нарушениями со стороны легких и сердца в виде брадипноэ и брадикардии или нарушением ритма дыхания, вплоть до внезапной его остановки. Наиболее объективными показателями являются патологические изменения электрической активности мозга при электроэнцефалографии, вплоть до полного электрического молчания, а также при доплерографическом исследовании.

Наиболее частыми непосредственными причинами смерти оказываются отек и дислокация головного мозга, менингоэнцефалит, острая сердечная недостаточность и пневмония. Среди умерших этой группы преобладают наблюдения, в которых ведущей локализацией травмы (операции) являются голова, шея и позвоночник.

*Макроскопические проявления.* При клинической картине «смерти мозга» на вскрытии головной мозг бывает дряблым, мягким, «расползающимся» после извлечения из черепа, на разрезе — с множественными очаговыми кровоизлияниями. Одной из компенсаторных реакций системы кровоснабжения на возникновение системной гипоксии является расширение артериол головного мозга. Эта реакция обусловлена рефлекторным влиянием с барорецепторов сосудистого русла и общими нейрогуморальными сдвигами, свойственными гипоксии.

*Микроскопические проявления.* При гистологическом исследовании головного мозга обращает внимание наличие грубых дистрофических (часто в сочетании с некротическими) изменений различных клеточных элементов, в первую очередь нейронов. Нередко выявляют выраженные расстройства кровообращения: сдвиг эритроцитов, кровоизлияния, артериальное, венозное или капиллярное полнокровие, лейкостазы. Еще одним феноменом, который наблюдают у всех умерших данной группы, является наличие оптических пустот вокруг сосудов и клеток мозга, обозначаемых как периваскулярный и перицеллюлярный отеки.

Микроскопическое исследование миокарда выявляет различные патогистологические признаки: дистрофические изменения кардиомиоцитов, отечные разволокнения интерстициальной соединительной ткани миокарда, венозное полнокровие и др.

Гистологическая картина в легких умерших этой группы может быть разнообразной. Частая гистологическая находка — обнаружение полиморфноядерных лейкоцитов как в просветах альвеол и бронхиального дерева, так и интерстициально. Иногда выявляют признаки интерстициального и внутриальвеолярного отеков, кровоизлияния.

### **Смешанный механизм смерти**

Данный механизм смерти встречается наиболее часто и представляет собой совокупность клинических и патоморфологических признаков ранее указанных терминальных состояний.

### **3. Признаки наступления смерти**

Факт наступления биологической смерти может устанавливаться по наличию достоверных признаков, а до их появления по совокупности признаков.

*Достоверные признаки биологической смерти:*

1. Трупные пятна начинают формироваться через 2–4 ч после остановки сердца.

2. Трупное окоченение проявляется через 2–4 ч после остановки кровообращения, достигает максимума к концу 1-х сут и самопроизвольно проходит на 3–4 сут.

*Признаки, позволяющие констатировать биологическую смерть до появления достоверных признаков:*

1. Отсутствие сердечной деятельности (нет пульса на сонных артериях, тоны сердца не выслушиваются).

2. Время отсутствия сердечной деятельности достоверно установлено более 30 минут в условиях нормальной (комнатной) температуры окружающей среды.

3. Отсутствие дыхания.

4. Максимальное расширение зрачков и отсутствие их реакции на свет.

5. Отсутствие роговичного рефлекса.

6. Наличие посмертного гипостаза (темно-синих пятен) в отлогих частях тела.

7. Изолиния при проведении ЭКГ и ЭЭГ.

### **4. Ранние трупные изменения**

После наступления биологической смерти в теле умершего происходят ранние (до 1-х сут), а затем и поздние трупные изменения. В связи с тем, что в клинической медицине врачу приходится сталкиваться только с ранними трупными изменениями в данном учебно-методическом пособии будут представлены только данные посмертные изменения. Описание

поздних трупных изменений подробно изложено в руководствах, учебниках и методических рекомендациях по судебной медицине.

1. *Охлаждение тела.* Температура тела обычно на протяжении 1-х десятков минут после наступления смерти остается на одном уровне. Иногда она может повышаться более 40 °С (при смерти от холеры, столбняка и сепсиса). Охлаждение связано с продолжением теплоотдачи и прекращением выработки эндогенного тепла вследствие остановки окислительных процессов по трофическим причинам (тотальная гипоксия). Через 45–60 мин температура тела снижается более или менее равномерно на 1 °С в час с незначительными колебаниями в ту или иную сторону. Снижение температуры тела ниже 25 °С является несомненным признаком смерти.

2. *Трупные пятна (Livores)*, рисунок 1. После прекращения кровообращения перемещение крови и других жидкостей организма совершается по физическим законам, т. е. под действием силы тяжести они постепенно перемещаются в нижележащие отделы. При этом кровь из артериальных сосудов перемещается в венозные, переполняя их. Вследствие увеличенной проницаемости сосудистой стенки кровь просачивается за пределы сосудов и скапливается в тканях, придавая им и кожным покровам в этих местах соответствующую окраску.



**Рисунок 1 — Трупные пятна**

Различают 3 стадии развития трупных пятен:

— I гипостаз (натек) — образуется через 2–4 ч после смерти и длится 8–12 ч. В этой стадии в нижележащих частях тела обнаруживают синюшно-багровые пятна, полностью исчезающие при надавливании пальцем, но быстро восстанавливающие свой цвет. В местах давления (пояс, воротник и т. д.) пятна не образуются. В случае изменения положения трупа в этой стадии пятна перемещаются на те части тела, которые оказываются внизу.

— II стаз (диффузия) — в этой фазе плазма выходит из сосудов в окружающие ткани, а кровь в сосудах сгущается. При надавливании пальцем пятна бледнеют, но не исчезают совсем; восстановление их цвета происходит все медленнее. Если положение трупа было изменено в этой стадии, перемещается только часть крови и новые трупные пятна образуются при частич-

ном сохранении старых. В результате выявляют 2 группы пятен на разных поверхностях тела. Стаз наблюдается в сроки от 12 до 24 ч после смерти.

— III имбибиция — гемолиз эритроцитов и пропитывание гемоглобином околосоудистых тканей. Уже не изменяются интенсивность окраски трупных пятен при надавливании и их локализация при переворачивании трупа. В среднем имбибиция развивается ко 2-м сут, хотя ее скорость зависит от интенсивности гемолитических и гнилостных процессов.

Обычно трупные пятна имеют грязно-лиловый цвет с преобладанием различных оттенков, зависящих от многих причин, в т. ч. и от причины смерти.

3. *Трупное окоченение (Rigor Mortis)*, рисунок 2. После наступления смерти мышцы тела расслабляются и становятся мягкими, податливыми. Через 2–4 ч (в некоторых случаях раньше) появляются признаки трупного окоченения. При этом все мышцы становятся плотными, твердыми, несколько сокращаются и фиксируют тело в том положении (позе), в котором оно находилось после смерти. Чтобы изменить это фиксированное положение тела в стадии окоченения необходимо приложить значительные усилия. Трупное окоченение быстрее проявляется в жевательных мышцах, и постепенно распространяется книзу, т. е. на мышцы шеи, груди, верхних конечностей, живота, нижних конечностей. К концу суток (иногда через 12 ч) весь труп находится в состоянии окоченения. Такое состояние держится 2–3 дня, а затем исчезает обычно в том же порядке, в котором появилось.



**Рисунок 2 — Трупное окоченение**

Трупное окоченение иногда может развиваться моментально, сразу же после смерти. Такое явление получило название «трупный спазм», или «каталептическое окоченение». При этом фиксируется положение, в котором умерший находился в момент смерти. Развитие такого типа окоченения связывают с повреждением продолговатого мозга, который вызывает судорожную контрактуру мышц.

4. *Высыхание тканей.* Процесс посмертного высыхания зависит от испарения влаги с кожи и особенно со слизистых оболочек губ, глаз. Быстрее всего проявляется высыхание на незакрытых веками участках конъюнктивы глаз (через 4–5 ч после наступления смерти). При этом на скле-

рах образуются горизонтальные полосы или треугольной формы буроватые участки в области углов глаз (пятна Лярше, 1868). Слизистая оболочка губ, особенно на границе с переходной каймой, также подвергается высыханию. Этот признак лучше выражен у трупов новорожденных и грудных детей, поскольку слизистые оболочки у них более нежные и высыхают быстрее.

5. *Трупный аутолиз*. Разрушение тканей их собственными протеолитическими ферментами, в основном лизосомальными. Макроскопически аутолиз проявляется размягчением и разжижением тканей. Первыми подвергаются этому процессу ткани, богатые ферментами, слизистая оболочка желудка и кишечника, поджелудочная железа, мозговое вещество надпочечников. С одной стороны, трупный аутолиз развивается в течение первых суток после наступления смерти, как и все другие ранние трупные изменения. С другой стороны, ранние трупные изменения не связаны со структурными изменениями органов и тканей, с изменениями их морфологии, что является характерным для поздних трупных изменений. Трупный аутолиз же вызывает весьма существенные структурные изменения и по своему проявлению приближается к поздним трупным изменениям.

## НЕКРОЗ

**Некроз** — это посмертные изменения клетки необратимого характера, заключающиеся в постепенном ферментативном разрушении и денатурации ее белков. Филогенетически некроз является наиболее древним вариантом клеточной гибели, не утратившим своего значения в процессе эволюции. Морфологическое появление некроза результат денатурации внутриклеточных белков и ферментативного переваривания клетки. Ферменты, которые либо образованы лизосомами самих мертвых клеток, в этом случае ферментативное пищеварение называется аутолизом или выделяются из лизосом мигрировавших лейкоцитов в ходе воспалительной реакции.

Установлено, что некроз может происходить как итог апоптоза и аутофагии в условиях энергодифицита клетки, а так же как самостоятельная танатогенная программа, ключевую роль в которой играют белок PARP, индукторы митохондриального окислительного стресса, протеаза *om1*, а так же некоторые каспазы и ряд других ферментов. Этот факт привел к коренному пересмотру проблемы биологических различий некроза и апоптоза. Ранее определяющую роль в развитии данных процессов приписывали характеру индукторов данных процессов (физиологическое при апоптозе и сверхфизиологическое при некрозе), в настоящее время на первый план выходят различия в последствиях данных процессов для окружающих клеток и организма в целом.

### **1. Этиологические 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);
- *сосудистые* (инфаркт — сосудистый некроз);
- *трофоневротические* (пролежни, незаживающие язвы) факторы.

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 троневротические некрозы).

### **2. Этиологические виды некроза:**

1. Травматический — возникает при действии физических и химических факторов.
2. Токсический — возникает при действии токсинов бактериальной и другой природы.
3. Трофоневротический — связан с нарушением микроциркуляции и иннервации тканей.
4. Аллергический — развивается при иммунопатологических реакциях.
5. Сосудистый — связан с нарушением кровоснабжения органа или ткани.

### **3. Патогенез некроза**

На сегодняшний день известно множество путей развития некроза, конечным результатом которых является возникновение внутриклеточного хаоса. Из всего многообразия путей развития некроза, можно выделить 5 общих наиболее изученных и значимых аспектов патогенеза: 1) включение продуктов генов PARP, CypD, RIP 1; 2) дефицит АТФ; 3) генерация активных форм кислорода; 4) нарушение кальциевого гомеостаза; 5) потеря клеточными мембранами селективной проницаемости.

Достоверно известно участие в развитии некроза продукта гена PARP (поли-АДФ-рибопротеаза), который при незначительных поражениях ДНК клетки участвует в репаративных процессах, катализируя их присоединением поли-АДФ-рибозы к ядерным белкам. В результате серьезных повреждений ДНК, возникающих при некрозе, чрезмерная активность PARP приводит к истощению запасов АТФ.

Циклофилин D (CypD) является белком митохондриального матрикса, который может взаимодействовать с белками внутренней мембраны, в т. ч.

аденин нуклеотидной транслоказы, которая участвует в открытии проницательных каналов. В условиях истощения АТФ, активации перекисного окисления, перегрузка ионами  $\text{Ca}^{2+}$  под действием *CypD* приводит к открытию каналов и рассеиванию митохондриального трансмембранного потенциала. Выключение гена, кодирующего *CypD* вызывает снижение вероятности развития гибели клетки по пути некроза, индуцированного активными формами кислорода и перегрузкой ионами  $\text{Ca}^{2+}$ . Кроме того, экспериментально доказано, что лабораторные мыши, имеющие дефицит *CypD*, устойчивы к ишемическим/реперфузионным поражениям сердца и развитию локальных ишемических поражений головного мозга.

Ген *RIP1* обладает плейотропией (явление множественного действия гена), которая выражается в участии данного гена в различных молекулярных механизмах некроза, однако активация продукта гена *RIP1*, *RIP1*-киназы до сих пор до конца не изучена. Одним из механизмов действия этого гена является прекращение передачи сигнала программируемой гибели в клетках с индукцией некроза алкилированием ДНК и активацией *PARP*. Так же *RIP1*-киназа необходима для подавления ферментативной активности аденин нуклеотидной транслоказы (как и *CypD*), что может увеличивать проницаемость мембран митохондрий. Кроме того, под действием данного фермента в клетке происходит накопление пронекротических веществ церамидов.

Важным моментом в развитии гибели клетки является массовая гибель митохондрий и как результат — резкое падение в клетке уровня АТФ до критического, что не позволяет запустить энергозависимую программу клеточной гибели. Вследствие чего наступает непосредственно запуск некроза как танатогенной программы, либо происходит прекращение развития аутофагии или апоптоза и переход их в некроз.

Развитие некроза сопровождается прекращением работы  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -каналов и накоплением в цитоплазме ионов  $\text{Ca}^{2+}$ , которые кроме участия в уже вышесказанных процессах активируют цистеин протеазы семейства кальпаинов мембраны, которые являются посредниками в разрушении мембраны путем протеолиза цитоскелета и плазматической мембраны. Внутриклеточное увеличение кальция приводит к миграции фосфолипаз в мембрану клетки, где в результате гидролиза фосфолипидов, в конечном итоге, наступает разрушение клеточной мембраны.

Активные формы кислорода (синглетный кислород, супероксид анион-радикал, анион гидроксила, пероксид водорода и др.) постоянно определяются в живых клетках. В процессе некроза активные формы кислорода, вступая во взаимодействия с липидами мембран, молекулами ДНК, вызывают оксидатный стресс, повышают проницаемость мембран, ингибируют катионные насосы, потенцируют дефицит АТФ и избыток внутриклеточного кальция, что приводит к развитию повреждения клетки.

В то же время в организме существуют мощные некропротекторные системы, в частности, белки теплового шока. Блокирование некроза достигается сверхэкспрессией генов белков теплового шока (Hsp) при химической гипоксии, гипертермии, окислительном стрессе и ишемии. Так, трансгенные мыши, сверхэкспрессирующие Hsp70, после экспериментальной ишемии/реперфузии миокарда имели меньшую зону поражения сердечной мышцы, низкий уровень креатинкиназы в плазме крови (индикатор некроза) и быстрее восстанавливали силу сокращений.

#### 4. Стадии морфогенеза некроза

1. *Паранекроз* — обратимые похожие на некротические изменения.

2. *Некробиоз* — необратимые дистрофические изменения.

3. *Смерть клетки* — точных критериев установления момента смерти клетки пока нет. Однако на сегодняшний день определена «точка необратимости», момент, решающий и бесповоротный в наступлении смерти, критериями которой являются массивная активация каспаз, потеря мембранного потенциала митохондрий и подача фосфатидилсеринового сигнала окружающим клеткам.

4. *Аутолиз* — разложение мертвого субстрата под действием гидролитических ферментов, выделяющихся из поврежденных клеток.

Морфологические признаки некроза (макро- и микроскопические) появляются только на стадии аутолиза, т. е. через несколько часов после наступления момента смерти клетки, но гистохимические и электронно-микроскопические признаки смерти клетки (исчезновение ферментов сукцинатдегидрогеназы, лактадегидрогеназы и др., — гликогена, распад ультраструктур — набухание и вакуолизация митохондрий, распад крист и т. д. — наступают гораздо раньше (рисунок 3).

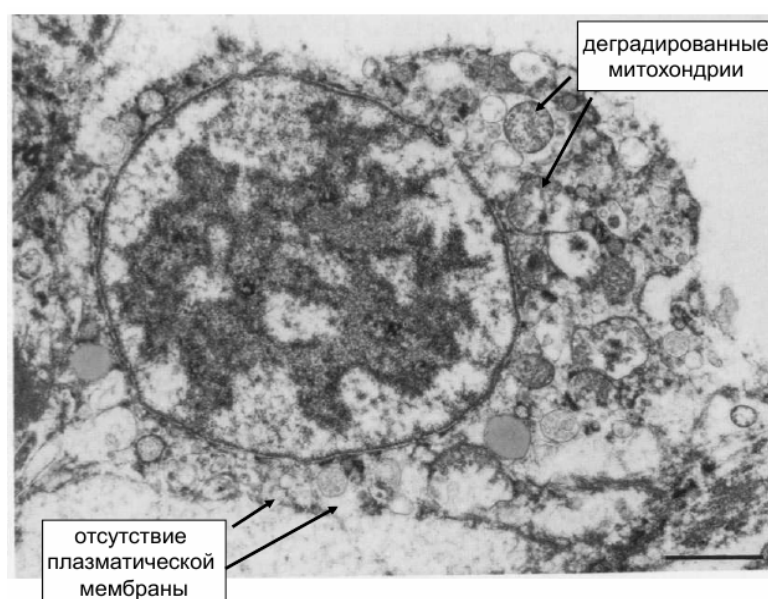


Рисунок 3 — Поздняя стадия некроза. Электронная микроскопия



## 5. Микроскопические признаки некроза

### 1. Изменения ядра:

- кариопикноз — сморщивание ядер в связи с конденсацией хроматина;
- кариорексис — распад ядер на глыбки;
- кариолизис — растворение ядра в связи с активацией гидролаз (рибонуклеазы и дезоксирибонуклеазы).

### 2. Изменения цитоплазмы:

- плазмокоагуляция — денатурация и коагуляция белка с появлением в цитоплазме ярко-розовых глыбок;
- плазморексис — распад на глыбки;
- плазмолизис — расплавление цитоплазмы.

### 3. Изменения внеклеточного матрикса:

- расщепление волокон матрикса (ретикулярных, коллагеновых, эластических) под действием ферментов (протеаз, липаз).

## 6. Классификация некроза по клинко-морфологическим формам

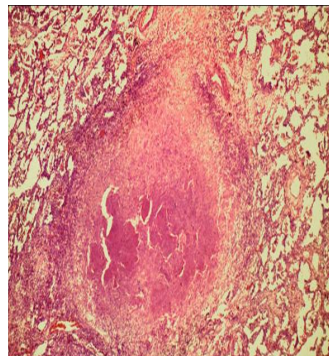
**1) Коагуляционный (сухой) некроз** характеризуется сохранением общих контуров очага, по крайней мере, несколько дней, в результате предполагаемой блокады протеолиза клетки. Последняя, возможно, обусловлена внутриклеточным ацидозом (в результате повреждения), который вызывает денатурацию не только структурных белков, но и протеолитических ферментов.

Коагуляционный некроз, чаще всего, встречается при гипоксической гибели тканей во всех органах, кроме головного мозга.

Казеозный некроз при туберкулезе легкого представлен на рисунке 4.



а



б

Рисунок 4 — Казеозный некроз при туберкулезе легкого:

а) участки серого цвета, соответствующие творожистому некрозу с характерным для туберкулеза поражением верхней доли легкого; б) строго очерченная туберкулезная гранулема, имеющая в центре участок казеозного некроза.

Окраска: гематоксилин-эозин. ×100.

## Характеристики коагуляционного некроза

Преобладание в мертвых тканях процессов:

- коагуляции;
- дегидратации;
- уплотнения.

Внешний вид некротизированных тканей:

- сухие;
- плотные;
- серо-желтого цвета;
- в качестве исхода обычно организация (замещение соединительной тканью).

### Виды коагуляционного некроза

*Казеозный (творожистый, сыровидный) некроз.* Макроскопически напоминает белесоватый крошащийся творог или мягкий сыр. Микроскопически для него характерна гранулематозная реакция, представленная гранулематозными бугорками. Чаще всего встречается при туберкулезе, сифилисе.

*Фибриноидный некроз.* Развивается в межтканевой ткани и стенках сосудов, когда некротические массы пропитываются плазменными белками и фибриногеном. Встречается при иммунопатологических процессах и аллергических заболеваниях.

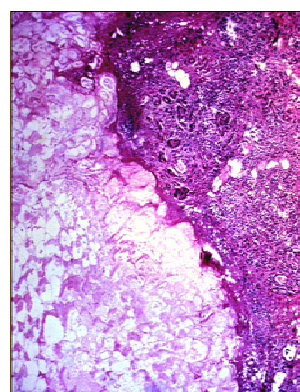
*Восковидный некроз (ценкеровский).* Развивается в скелетных мышцах (чаще прямых и косых мышцах живота, приводящей мышцы бедра). Встречается при острых инфекционных заболеваниях (брюшной, сыпной тиф), травме.

*Жировой некроз (стеатонекроз),* рисунок 5. Развивается в жировой клетчатке, замазкообразного вида разной формы и величины.

- травматический — при повреждении жировой клетчатки.
- ферментный — чаще всего встречается при освобождении активированных липаз из поврежденных клеток поджелудочной железы, действующих прямо в брюшной полости при остром панкреатите. Появляющиеся жирные кислоты образуют кальциевые соли (мыла).



а



б

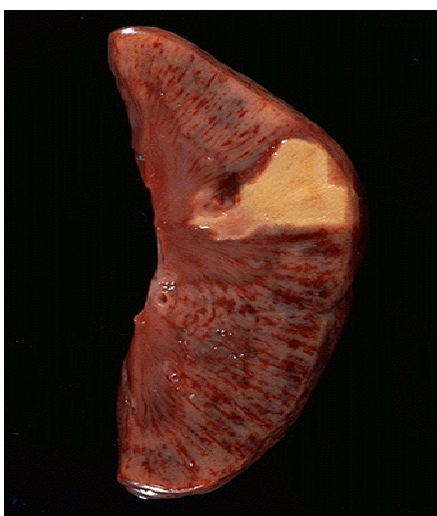
**Рисунок 5 — Жировой ферментативный некроз поджелудочной железы, развившийся на фоне острого панкреатита: а) макропрепарат поджелудочной железы разрезанной на две части, видны очаги жирового некроза серого цвета; б) жировые некрозы представлены погибшими стеатоцитами, в которых отсутствуют ядра, а цитоплазма содержит грануляционный материал.**

**Окраска: гематоксилин-эозин. ×100.**

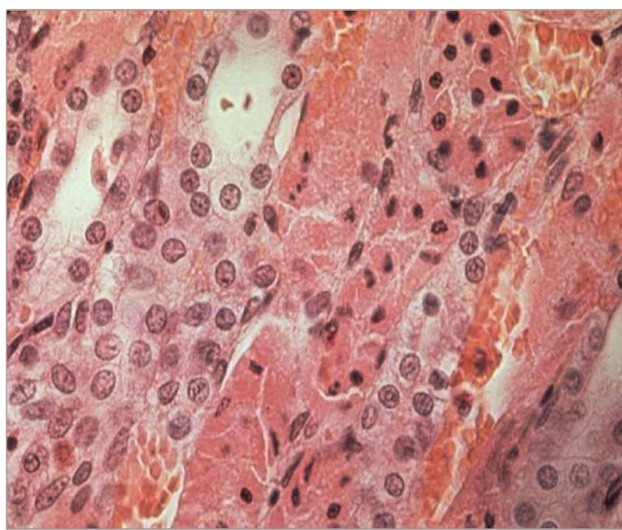
**1а). Инфаркт** — очаг некроза в ткани или органе, возникающий вследствие прекращения или значительного снижения артериального притока (чаще всего вследствие закупорки артерии тромбом, эмболом или длительного спазма), а также прекращения венозного оттока (дренажа), (при венозном застое).

Форма инфаркта зависит от ангиоархитектоники органа и может быть клиновидной (для органов с магистральным типом ветвления сосудов и со слаборазвитой системой коллатералей — селезенка, почки, легкое или неправильной (для органов с рассыпным типом кровоснабжения и обилием анастомозов — миокард, головной мозг).

Инфаркт почки представлен на рисунке 6.



а



б

**Рисунок 6 — Инфаркт почки:** а) в корковом веществе почки участок белой ткани соответствует зоне инфаркта; б) в правой части микрофотографии определяются почечные канальцы с некротизированными эпителиоцитами, имеющими гомогенную цитоплазму и темные четко очерченные ядра.

Окраска: гематоксилин-эозин. ×400.

### Виды инфарктов

*Инфаркт ишемический (белый) (анемический, бескровный).* Обычно развивается в органах с недостаточным коллатеральным кровоснабжением (селезенка) и в головном мозгу.

*Инфаркт белый с геморрагическим венчиком.* Обычно развивается тогда, когда спазм сосудов по периферии инфаркта сменяется паретическим их расширением и развитием диапедезных кровоизлияний. (часто в миокарде и почках).

*Инфаркт геморрагический (красный).* Обычно развивается в условиях венозного застоя (часто в легких при тромбоэмболии или тромбозе ветвей легочной артерии в условиях венозного полнокровия).

## Стадии инфаркта

1. Ишемическая (до некротическая), характеризующаяся нарастанием дистрофических и некротических процессов.

2. Некротическая, стадия аутолиза мертвой ткани.

**1б). Гангренозный некроз (гангрена)**, (некроз черного, темного цвета) развивается в тканях, прямо или косвенно (через анатомические каналы), соприкасающихся с внешней средой. Чаще всего поражаются конечности, легкие, кишечник, кожа щек, матка. Темный цвет ткани обусловлен сульфидом железа, образующимся из железа гемоглобина и сероводорода воздуха.

## Виды гангренозного некроза

1. *Сухая гангрена*:

- имеет признаки коагуляционного некроза;
- имеет хорошо выраженную зону демаркационного воспаления;
- сопровождается мумификацией.

2. *Влажная гангрена*:

- имеет признаки колликвационного некроза;
- развивается при гетеролизисе. *Гетеролизис* — разложение клетки под действием ферментов, выделяющихся из пришедших лейкоцитов или под действием бактерий.

Внешний вид ткани:

- набухший;
- отечный;
- дряблый;
- демаркационная зона не определяется.

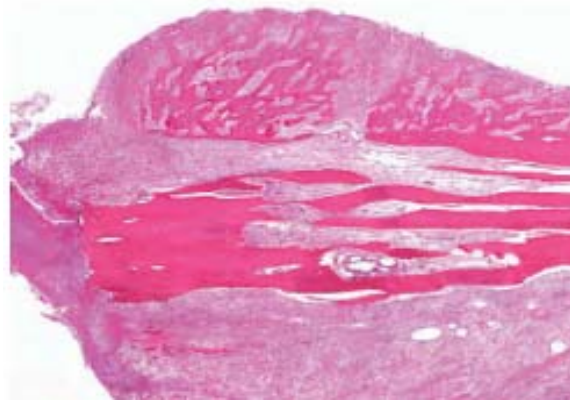
3. *Пролежень* — разновидность сухой или влажной гангрены вследствие механического сдавления ткани у ослабленных больных.

4. *Газовая гангрена* — в некротизированной ткани находятся пузырьки с сероводородом, образованного обычно микробами рода *Clostridium*. Заражение *Clostridium perfringens* встречается в настоящее время при травмах, при наличии в мягких тканях инородных предметов, при перфорации толстого кишечника в результате травмы, либо распада опухоли, также группу риска составляют инъекционные наркоманы. Газовая гангрена, не связанная с травмой, вызывается, чаще всего, *Clostridium septicum* и ассоциирована с нейтропенией и опухолями желудочно-кишечного тракта.

**1в). Секвестр** — участок мертвой ткани, который не подвергается аутолизу, не замещается соединительной тканью и свободно располагается среди живых тканей. Обычно сопровождается развитием гнойного воспаления с образованием свищевых ходов, через которые могут выходить фрагменты секвестра. Чаще всего секвестры образуются в костях при остеомиелите (рисунок 7).



а



б

Рисунок 7 — Секвестр: а) в верхней трети лучевой кости видна округлая тень с просветлением в центре, картина соответствует остеомиелиту вне обострения.

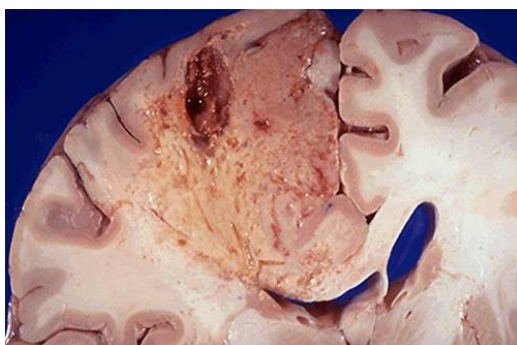
Рентгенограмма левого предплечья в прямой проекции; б) в центральной и верхней части участка кости определяются поля некроза.

Окраска гематоксилин-эозин.×50.

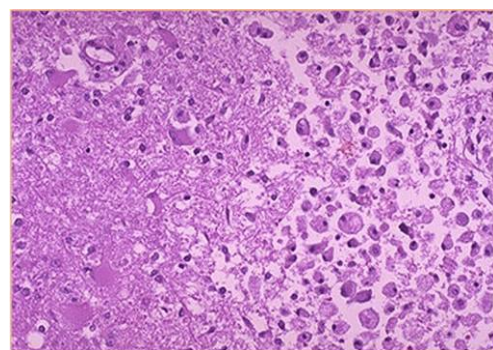
**2) Колликвационный (влажный) некроз** развивается в результате аутолиза или гетеролиза. Чаще всего встречается в очагах поражения инфекционными агентами (бактериями) и обусловлен разжижающим действием лейкоцитарных ферментов.

Как одно из исключений влажный некроз встречается при гипоксической гибели ткани головного мозга (причины этого пока не известны; по одной из гипотез это вызвано тем, что ткань мозга богата водой и поэтому процессы аутолиза в ней преобладают над коагуляционными процессами).

Подострый инфаркт головного мозга представлен на рисунке 8.



а



б

Рисунок 8 — Подострый инфаркт головного мозга: а) на фронтальном срезе головного мозга отмечается подострый инфаркт лобной доли, представленный участками колликвационно некроза с началом формирования кистозных полостей;

б) на микропрепарате определяется большое количество макрофагов (справа), фагоцитирующих жировой детрит, образовавшийся в результате колликвационного некроза ткани головного мозга.

Окраска: гематоксилин-эозин. ×100.

## Характеристики колликвационного некроза

Преобладание в мертвых тканях процессов:

- расплавления некротизированной ткани;
- гидратации некротизированной ткани;
- встречается в тканях с большим количеством воды (головной мозг);
- в качестве исхода обычно образование кисты.

Внешний вид некротизированных тканей:

- дряблые;
- неправильной формы;
- серого цвета.

### 7. Роль некроза в развитии болезней

Системные проявления: при некрозе обычно появляется лихорадка (вследствие выхода пирогенных веществ из некротизированных клеток и тканей) и нейтрофильный лейкоцитоз (вследствие наличия острой воспалительной реакции демаркационного воспаления). Высвобождение содержимого некротических клеток: высвобождающиеся компоненты цитоплазматического содержимого некротизированных клеток (например, ферменты) поступают в кровоток, где их присутствие имеет диагностическое значение для определения локализации некроза. Эти ферменты могут быть обнаружены различными лабораторными методами (таблица 1). Специфичность появления ферментов зависит от преимущественной локализации фермента в различных тканях организма; например, повышение уровня МВ-изофермента креатинкиназы характерно для некроза миокарда, потому что этот фермент найден только в миокардиальных клетках. Повышение уровня аспартатаминотрансферазы менее специфично, т. к. этот фермент найден не только в миокарде, но также в печени и других тканях. Появление трансаминаз характерно для некроза печеночных клеток.

Таблица 1 — Тканевая специфичность ферментов, выявляемых при некрозе

Фермент	Ткань
Креатинкиназа (МВ изоэнзим)	Миокард
Креатинкиназа (ВВ изоэнзим)	Мозг
Креатинкиназа (ММ изоэнзим)	Скелетная мускулатура, миокард
Лактат-дегидрогеназа (изоэнзим 1)	Миокард, эритроциты, скелетная мускулатура
Лактат-дегидрогеназа (изоэнзим 5)	Печень, скелетная мускулатура
Аспартат-аминотрансфераза (АСТ)	Миокард, печень, скелетная мускулатура
Аланин-аминотрансфераза (АЛТ)	Печень, скелетная мускулатура
Амилаза	Поджелудочная железа, слюнные железы

*Местные проявления:* изъязвление слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта может осложняться кровоизлиянием или кровотечением (пример: кровоточащая пептическая язва). Увеличение объема тканей в ре-

зультате отека может вести к серьезному повышению давления в ограниченном пространстве (например, в полости черепа при ишемическом или геморрагическом некрозе).

*Нарушение функции:* некроз ведет к функциональной недостаточности органа, например, возникновение острой сердечной недостаточности в результате обширного некроза (инфаркта) миокарда (острая ишемическая болезнь сердца). Тяжесть клинических проявлений зависит от типа, объема пораженной ткани относительно общего ее количества, сохранности функции оставшейся живой ткани. Некроз в одной почке не вызывает почечной недостаточности, даже когда теряется целая почка, потому что другая почка может компенсировать потерю. Однако некроз маленькой области соответствующего отдела коры головного мозга приводит к параличу соответствующей группы мышц.

## **8. Исходы некроза**

1. *Асептический аутолиз* — некротизированные клетки фрагментируются и удаляются с помощью фагоцитов (макрофагов и лейкоцитов) и протеолиза лизосомальными ферментами лейкоцитов.

2. *Организация (рубцевание)* — замещение некротических масс соединительной тканью.

3. *Инкапсуляция* — отграничение участка некроза соединительнотканной капсулой.

4. *Петрификация (кальцификация)* — пропитывание участка некроза солями кальция (дистрофическое обызвествление), (если клетки или их остатки полностью не разрушаются и не реабсорбируются).

5. *Осификация* — появление в участке некроза костной ткани (очень редко, в частности, в очагах Гона — заживших очагах первичного туберкулеза).

6. *Образование кисты* (в исходе колликвационного некроза).

7. *Гнойное расплавление некротических масс* с возможным развитием сепсиса.

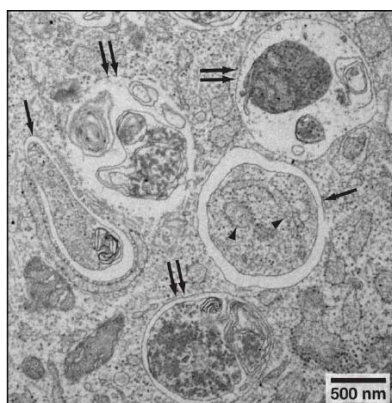
## **АУТОФАГИЯ**

**Аутофагия** — процесс лизосомальной деградации цитоплазматического материала. Описанный почти одновременно с апоптозом, как вариант альтернативной гибели клетки, процесс аутофагии имеет более сложный биологический смысл. Механизм, который вовлекается в процесс аутофагии, функционирует в нормальной клетке как способ обновления органелл, и представлен шаперонопосредованной аутофагией — это транспорт частично денатурированных белков через цитоплазму в лизосомы, и микрофагией образованием аутофагосом вокруг макромолекул и органелл с последующим присоединением лизосом и разрушением.

*Этиология.* Аутофагия может быть индуцирована активными формами кислорода, ионизирующей радиацией, некоторыми противоопухолевыми препаратами, прекращением действия факторов роста и особенно снижением содержания аминокислот и АТФ в цитозоле. В 3-х последних случаях аутофагия запускается как компенсаторный механизм, поставляющий питание клетке из эндогенных источников. Парадокс явления аутофагии заключается также в том, что она может выступать не только как вариант реализации танатогенной программы, но и, наоборот как программа выживания клетки. Показано, что если вслед за активацией апоптоза будет запущен процесс аутофагии, то происходит отмена программируемой гибели.

*Патогенез аутофагии.* Процесс аутофагии начинается с секвестрации меченного цитоплазматического материала в аутофагосомы. Двухмембранные стенки аутофагосом, в большинстве случаев, образованы участками гладкого эндоплазматического ретикулума. Альтернативным источником мембран аутофагосом могут являться фагофоры и отшнуровавшиеся от комплекса Гольджи цистерны. Двухмембранные аутофагосомы сливаются с лизосомами с образованием аутофаголизосом, в которых происходит деградация клеточного материала. Важную роль в данном процессе играют белки цитоскелета: цитокератин и виментин принимают участие в секвестрации цитоплазматического материала, слияние аутофагосом с лизосомами, что происходит с участием микротрубочек цитоскелета. Все стадии процесса, включая деградацию цитоплазматического материала, являются АТФ-зависимыми процессами.

Ультраструктура аутофагосом и аутофаголизосом представлена на рисунке 9.



**Рисунок 9 — Ультраструктура аутофагосом и аутофаголизосом.**  
Аутофагосомы отмечены одиночными стрелками, аутофаголизосомы — двойными.  
Электронная микроскопия

Молекулярный механизм аутофагии достаточно сложен и включает в себя 2 автономно работающие системы конъюгации, осуществляющие формирование аутофагосомы. Первая система включает в себя белки Atg 5, 7, 10 и 12, которые выступают в качестве «метки» для материала, подвер-

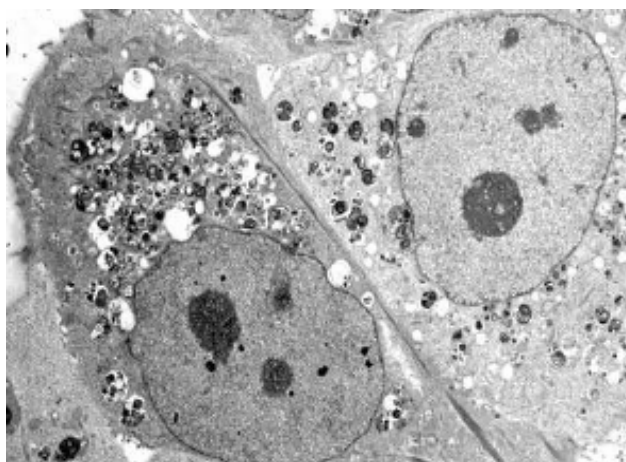


гающегося удалению. После стадии распознавания материала к белкам присоединяется комплекс Atg 5–12, а затем на нем происходит мультимеризация Atg16. Образовавшийся комплекс необходим для мембранной селективности подлежащих удалению органеллы с образованием аутофагосомы. Вторая конъюгирующая система аутофагии представлена белками Atg 3 и Atg 4, которые выполняют функцию протеинов убиквитинзависимого пути деградации белков. За этим следует активация фермента Autophagin-1, который активирует белок LC3-1, переводя его в активную форму LC3-2 и закрепляя его на мембране аутофагосомы за счет образования фосфолипидного «якоря». Белок Autophagin-1 ассоциирован с системой микротрубочек цитоскелета, благодаря чему происходят движение и расширение аутофагосомы для последующего слияния с лизосомой.

Регуляция аутофагии осуществляется чрезвычайно различными факторами. Помимо упомянутых выше аминокислот и АТФ к ним относятся с-тус, mTOR, Atg1, Beclin-1, LAMP-2, ГТФаза и др. LAMP-2 отвечает за процесс слияния аутофагосомы и лизосомы. mTOR (target of rapamycin) является ключевым регулятором (ингибитором) стадии инициации аутофагии. Заканчивается процесс аутофагии фагоцитозом соседними клетками без развития воспалительной реакции, однако, на финальных стадиях процесса возможен переход в некроз либо развитие по пути апоптоза.

*Морфологические признаки аутофагии.* Морфологически данный процесс визуализируется с помощью электронной микроскопии и представлен образованием многочисленных 2-х-мембранных вакуолей, содержащих лизируемые компоненты клетки. Наличие 2-х-мембранной оболочки в аутофагосомах и аутофаголизосомах является признаком, отличающим их от других видов везикул, таких, как эндосомы, лизосомы и апоптотические пузыри. Ядро при этом процессе не содержит конденсированного хроматина и разрывов в ДНК, определяемых TUNEL-методом.

Клетки в процессе аутофагии представлены на рисунке 10.



**Рисунок 10** — Клетки в процессе аутофагии. В цитоплазме определяется большое количество везикул и вакуолей. Электронная микроскопия

### **Роль аутофагии в развитии болезней**

Установлено, что аутофагия играет существенную роль в процессах эмбриогенеза и постэмбрионального развития. Показано, что нарушения регуляции данного процесса имеет место при большом количестве патологических процессов нейродегенеративных заболеваниях (хорея Геттингтона, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона), миодистрофиях и кардиомиодистрофиях, старении, инфекциях (механизм аутофагии вовлекается во внутриклеточное разрушение шигелл, сальмонелл, стрептококков, микобактерий туберкулеза) и злокачественных опухолях. Существуют 2 точки зрения участия данного процесса в канцерогенезе. Согласно одной из них имеет место противоопухолевый эффект аутофагии на ранних стадиях канцерогенеза. С другой точки зрения, аутофагия используется опухолевой клеткой как механизм выживания в стрессовых ситуациях, которыми является анемия и гипоксия при несостоятельности кровоснабжения опухолевого узла либо его участков, а также лучевая терапия и действие противоопухолевых препаратов, индуцирующих апоптоз. Поэтому, по мнению некоторых авторов, активация аутофагии может быть причиной лекарственной устойчивости и ускорения роста опухоли.

### **АПОПТОЗ**

**Апоптоз** — это биохимически специфический тип гибели клетки, который характеризуется активацией нелизосомальных эндогенных эндонуклеаз, которые расщепляют ядерную ДНК на маленькие фрагменты. Термин апоптоз (от греч. — «листопад») применил впервые J. Kerr в 1972 г. для обозначения той формы смерти клетки, прототипом которой явилась гибель тимоцитов под действием глюкокортикоидов. Данный процесс — весьма распространенный биологический феномен самоуничтожения клетки, который определяет гомеостаз и архитектуру организма. Им регулируется количество постоянства клеток в организме и соотношение различных типов клеток, определяется форма органа и отдельных его частей, происходит избавление организма от генетически дефективных клеток. В популяции не размножающихся клеток роль апоптоза минимальна и выражается только в ответе клетки на внешнее воздействие, тогда как в делящейся клеточной популяции этот процесс имеет огромное значение, им регулируются процессы деления и дифференцировки клеток. Клетка, выполнившая свою функцию, элиминируется за счет апоптоза. К физиологическому апоптозу относится избавление организма от измененных и перерожденных клеток. Апоптоз является способом самоуничтожения клетки, который генетически запрограммирован и включается в нужное время и с нужной интенсивностью. В отличие от некроза апоптоз для своего развития требует наличия АТФ, т. е. является энергозависимым процессом расщепления ДНК эндогенными эндонуклеазами, при этом лизосомы остаются интактными.

## 1. Патогенез апоптоза

Апоптоз может развиваться по 2-м независимым друг от друга патогенетическим путям: рецепторному и митохондриальному пути.

*Рецепторный механизм апоптоза.* Патогенетический рецепторный путь начинается с активации на мембране клеток рецептора Fas (CD95), относящегося к семейству TNF (рецептор фактора некроза опухоли), принадлежащего к цитоплазматическому домену, названному доменом смерти за участие в активации процесса апоптоза. При его взаимодействии с Fas лигандом (FasL) происходит сшивание между собой 3-х или иногда более молекул и образование FADD (Fas ассоциированный домен смерти). FasL является цитокином семейства фактора некроза опухоли (TNF), который экспрессируется на активированных Т-лимфоцитах и натуральных киллерах, а также клетках Сертоли и паренхимных клетках передней камеры глаза, что позволяет убивать любую Fas-экспрессирующую клетку, в т. ч. и Т-лимфоцит. FADD, взаимодействуя с прокаспазой 8 образует апоптосому (комплекс FasL-Fas-FADD-прокаспазы 8) в котором активируется каспаза 8 (от англ. *caspase, cystein-dependent aspartat specific protease* — семейство цистеиновых протеаз, расщепляющих белки исключительно за аспаратом). На данном моменте развития апоптоз является обратимым процессом. Существуют гены регуляторы, которые блокируют или, наоборот, усиливают разрушительное действие каспаз 1-го эшелона. Каспаза 8 активирует каспазу 3 путем протеолиза прокаспазы 3, после чего процесс, запущенный программой смерти, оказывается необратимым. Каспаза 3 активирует ряд протеаз семейства каспаз, фактор фрагментации ДНК, что ведет к необратимому распаду ДНК на нуклеосомальные фрагменты.

*Митохондриальный механизм апоптоза.* Данный путь апоптоза является результатом изменения мембранного потенциала митохондрий и выхода проапоптотических молекул в цитоплазму без участия рецепторов смерти. При возникновении вышеописанных нарушений только в одной митохондрии, происходят изменения, характерные для апоптоза в пределах этой митохондрии, и она удаляется, данный процесс называется митоптозом.

Падение мембранного потенциала приводит к образованию гигантских пор (до 2,9 нм), что увеличивает проницаемость внутренней мембраны. Факторы, вызывающие падение мембранного потенциала митохондрий разнообразны, к ним относят: истощение клеток восстановленным глутатионом, НАДФ, образование активных форм кислорода, разобщение окислительного фосфорилирования протофорными соединениями, увеличением содержания  $Ca^{2+}$  в цитоплазме. Следствием раскрытия ор является набухание митохондриального матрикса и высвобождение растворимых белков межмембранного пространства: цитохрома С, прокаспаз 2, 3 и 9, белка AIF.

Образование гигантских пор — не единственный механизм выхода межмембранных белков митохондрий в цитоплазму. Предполагается, что

разрыв наружной митохондриальной мембраны возможен как результат гиперполяризации внутренней мембраны. Существует и альтернативный вариант без разрыва мембраны — раскрытие гигантского белкового канала в самой наружной мембране, способного пропускать цитохром С и другие белки межмембранного пространства. Высвобожденный из митохондрий цитохром С вместе с цитоплазматическим белком Аraf-1 (апоптоз активирующий фактор) участвует в активации каспазы 9.

Аraf-1 белок, содержащий CARD-домен (домен активации и рекруции каспаз), образует комплекс с прокаспазой 9 (так же содержащей CARD-домен) в присутствии цитохрома С и АТФ. Из этих субъединиц собираются структуры наподобие веера или пропеллера, являющегося апоптосомой. Посредством протеолиза прокаспазы 9 происходит образование активированной каспазы 9. Зрелая каспаза 9 расщепляет и активирует каспазу 3, которая активирует ряд протеаз семейства каспаз, фактор фрагментации ДНК, что ведет к необратимому распаду ДНК на нуклеосомальные фрагменты. АИФ является индуктором апоптоза вне зависимости от каспаз.

Для развития митохондриального пути апоптоза требуется развитие описанных ранее процессов в большинстве митохондрий клетки, при возникновении вышеописанных нарушений только в одной митохондрии, происходят изменения, характерные для апоптоза в пределах области поврежденной митохондрии, и она удаляется, данный процесс называется митоптозом.

В процессе расщепления ДНК, возникшему в результате того либо иного пути апоптоза, происходит разделение ДНК на нуклеосомальные фрагменты, кратные 180 нуклеотидным парам, данный феномен получил название апоптотической лесницы.

На финальной стадии гибели клетки апоптотические тельца экспрессируют на мембранах фосфатидилсерин, являющийся сигналом «съешьте меня», что приводит к их фагоцитозу без развития воспалительной реакции в окружающих тканях. Однако, в случае развития остро дефицита АТФ в клетке, апоптоз может заканчиваться некротической гибелью клетки со всеми ее морфологическими проявлениями.

*Регуляторы апоптоза.* Bcl-2 ген впервые был описан как ген, который транслоцируется в клетках фолликулярной лимфомы и ингибирует апоптоз. При дальнейших исследованиях оказалось, что Bcl-2 является мультигеном, который обнаруживается даже у круглых червей. Также гомологичные гены были обнаружены в некоторых вирусах. Все вещества, относящиеся к данному классу, делятся на активаторы и ингибиторы апоптоза. К ингибиторам относятся: bcl-2, bcl-xL, Mcl-1, bcl-w, аденовирусный E1B 19K, Эпштейн-Барр-вирусный BHRF1. К активаторам относятся: bax, bak, Nbk/Bik1, Bad, bcl-xS.

Члены этого семейства взаимодействуют друг с другом. Одним из уровней регуляции апоптоза является взаимодействие белок-белок. Белки семейства bcl-2 формируют как гомо- так и гетеродимеры. Например, bcl-

2-ингибиторы могут образовывать димеры bcl-2-активаторами. Таким образом, жизнеспособность клеток зависит от соотношения активаторов и ингибиторов апоптоза. Например, bcl-2 взаимодействует с bax, при этом при преобладании 1-го жизнеспособность клетки повышается, при избытке 2-го — уменьшается. К тому же белки семейства bcl-2 могут взаимодействовать с белками, не относящимися к этой системе. Например, bcl-2 может соединяться с R-gas, который активирует апоптоз. Другой белок, Bag-1, усиливает способность bcl-2 ингибировать апоптоз.

В настоящее время принято считать, что гены, участвующие в регуляции роста и развития опухолей (онкогены и гены-супрессоры опухолей), играют регулирующую роль в индукции апоптоза. К ним *относятся*:

- bcl-2 онкоген, который ингибирует апоптоз, вызванный гормонами и цитокинами, что приводит к повышению жизнеспособности клетки;

- белок bax (также из семейства bcl-2) формирует димеры bax-bax, которые усиливают действие активаторов апоптоза. Отношение bcl-2 и bax определяет чувствительность клеток к апоптотическим факторам и является «молекулярным переключателем», который определяет, будет ли происходить рост или атрофия ткани;

- c-myc онкоген, чей белковый продукт может стимулировать либо апоптоз, либо рост клеток (при наличии других сигналов выживания, например, bcl-2);

- ген p53, который в норме активирует апоптоз (wild type — дикий тип), но при мутации (мутантный тип обычно именно на него проводятся иммуногистохимические исследования в клетках опухолей, в данном случае количеством дикого типа пренебрегают, исходя из этого строится прогноз поведения опухолевой ткани, т. е. много белка-продукта гена p53 прогноз неблагоприятный, т. к. речь идет об ингибировании апоптоза) или отсутствии (что обнаружено в некоторых опухолях) повышает выживаемость клеток. Установлено, что p53, необходим для апоптоза при повреждении клетки ионизирующим излучением, однако при апоптозе, вызванном глюкокортикоидами и при старении, он не требуется.

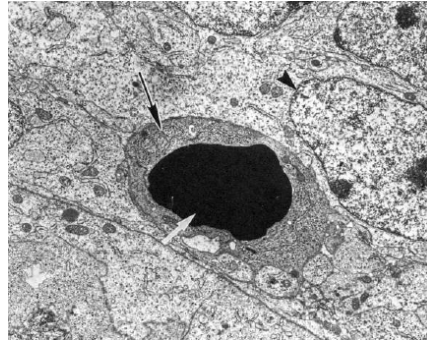
*Морфологические признаки апоптоза.* К морфологическим изменениям клеток, стадийно развивающимся при апоптозе, определяемым на уровне электронной микроскопии относятся:

- 1) Уменьшение клетки в объеме.

Цитоплазма становится более плотной, органеллы, несмотря на нормальное строение, располагаются более плотно друг относительно друга.

- 2) Уплотнение хроматина.

Наиболее важный признак апоптоза. Хроматин, начиная с периферии, под ядерной мембраной агрегируется в плотные массы различной формы и размера. Ядро распадется на 2 или несколько частей (рисунок 11).

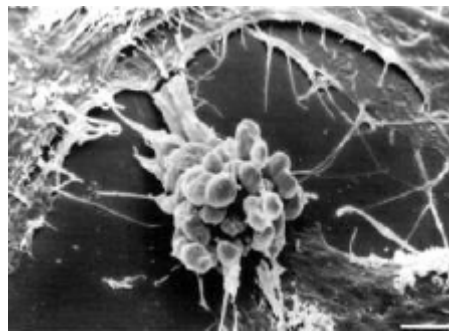


**Рисунок 11 — Конденсация хроматина (электронная микрофотография)**

*Примечание:* Длинными стрелками указана апоптотическая клетка, короткой не гбнущая клетка.

### 3) Блебинг и апоптотические тельца (рисунок 12).

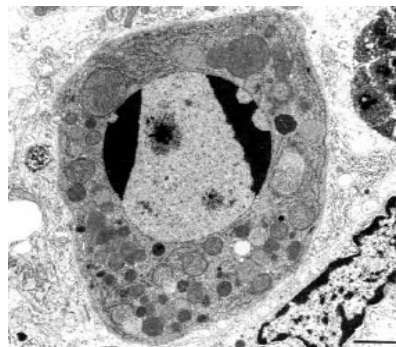
Апоптотическая клетка первоначально изменяет свою структуру за счет пузыревидных выпячиваний (блебинг), затем происходит ее фрагментация на окруженные мембраной апоптотические тельца, содержащие цитоплазму, плотно располагающиеся органеллы с либо без участков конденсированного хроматина.



**Рисунок 12 — Блебинг (электронная сканирующая микроскопия)**

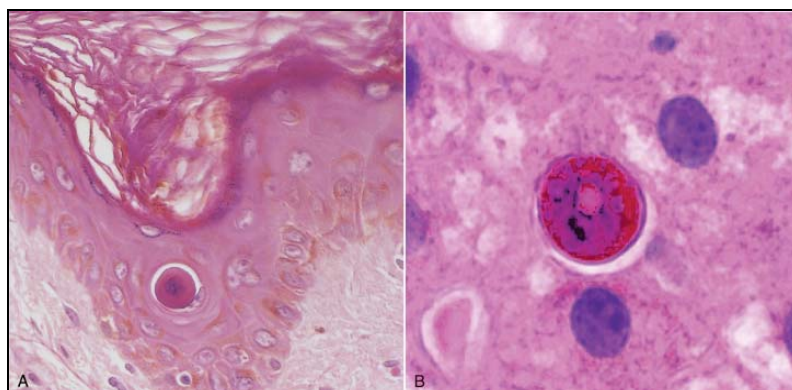
### 4) Фагоцитоз апоптотических телец (рисунок 13).

Фагоцитоз апоптотических телец производится макрофагами, либо соседними клетками. Возможна незначительная деградация клеточного материала апоптотического тельца содержащимися в нем лизосомами.



**Рисунок 13 — Фагоцитоз апоптозного тельца макрофагом (электронная микроскопия)**

При гистологическом исследовании препаратов окрашенных 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 (рисунок 14).



**Рисунок 14** — Апоптотическое тельце, образовавшееся при гибели кератиноцита. Окраска: гематоксилин-эозин.  $\times 200$ .  $\times 400$ .

К тому же апоптоз — в отличие от некроза никогда не сопровождается воспалительной реакцией. Отличия некроза от апоптоза представлены в таблице 2.

**Таблица 2** — Отличительные признаки 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 либо макрофагами	Поглощение (фагоцитоз) нейтрофилами и макрофагами

### *Роль апоптоза в развитии болезней.*

*Снижение апоптоза.* Аутоиммунные заболевания могут отражать нарушения в индукции апоптоза лимфоидных клеток, способных реагировать с собственными антигенами. Например, при системной красной волчанке наблюдается нарушение Fas-рецепторов на клеточной поверхности лимфоцитов, что ведет к активации апоптоза. Некоторые вирусы повышают свою выживаемость путем ингибирования апоптоза инфицированных клеток, например, вирус Эпштейна-Барра может воздействовать на обмен bcl-2.

*Ускорение апоптоза.* Ускорение апоптоза доказано при синдроме приобретенного иммунодефицита (СПИД), нейротрофических заболеваниях и некоторых заболеваниях крови, при которых наблюдается дефицит каких-либо форменных элементов. При СПИДе вирус иммунодефицита может активировать CD4 рецептор на неинфицированных Т-лимфоцитах, ускоряя таким образом апоптоз, что приводит к истощению клеток данного типа.

## **2. Значение апоптоза в развитии организма и патологических процессах**

Апоптоз играет важную роль в развитии млекопитающих и различных патологических процессах. Функционирование bcl-2 требуется для поддержания жизнеспособности лимфоцитов, меланоцитов, эпителия кишечника и клеток почек во время развития эмбриона. bcl-x необходим для ингибирования смерти клеток в эмбриогенезе, особенно в нервной системе. Вах необходим для апоптоза тимоцитов и поддержания жизнеспособности сперматозоидов во время их развития. p53 является геном супрессии опухолей, поэтому в эмбриогенезе особой роли не играет, но обязательно необходим для супрессии опухолевого роста. У мышей, у которых отсутствовали оба p53 гена, наблюдалась чрезвычайно высокая склонность к развитию злокачественных опухолей в результате полного или частичного нарушения апоптоза предопухолевых клеток. Усиленный синтез белка, кодируемого bcl-2 геном, приводит к подавлению апоптоза и, соответственно, развитию опухолей; данный феномен обнаружен в клетках В-клеточной фолликулярной лимфомы.

При лимфопролиферативных заболеваниях и похожей на системную красную волчанку болезни у мышей наблюдается нарушение функции Fas-лиганда или Fas-рецептора. Повышенный синтез Fas-лиганда может предупреждать отторжение трансплантата.

Апоптоз является частью патологического процесса при инфицировании клетки аденовирусами, ВИЧ и вирусами гриппа. Ингибирование апоптоза наблюдается при персистировании инфекции в латентном периоде, а при усиленной репликации аденовирусов, возможно, герпесвирусов, вируса Эпштейн-Барра и ВИЧ, наблюдается активация апоптоза, что способствует широкому распространению вируса.

В толстом кишечнике при ВИЧ-инфекции, реакции трансплантат против хозяина и иммунодефицитных состояниях, ассоциированных с полихимиотерапией развивается апоптотическая колонопатия, характеризующая-



ся увеличением апоптотических телец в эпителии крипт (в норме 1 тельце на 20 крипт), что клинически проявляется развитием колитов и играет важную роль в развитии *wasting-синдрома*.

Исследования нарушения функции многих генов, регулирующих апоптоз дают возможность 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.

### 3. Атипичические типы гибели клетки

*Митотическая катастрофа.* Митотическая катастрофа — это тип клеточной гибели, который осуществляется как в ходе деления клетки, так и через короткое время после нерегулируемого/незавершенного митоза. Под митотической катастрофой принято понимать гибель клетки в результате грубых нарушений митоза, таких, как отставание хромосом в мета- и анафазе, К-митозы, мультиполюсные и мультигрупповые мета- и анафазы. Ведущим морфологическим признаком этой формы гибели клетки считается образование одного или несколько микроядер, в которых отсутствуют явления маргинации и конденсации хроматина, что отличает ее от апоптоза.

Молекулярный механизм известен на данный момент только в общих чертах ключевую роль в развитии этого процесса играют гены *chk1*, *chk2*, *atm*, *atr*, *p53*, *p21*. Суть механизма митотической катастрофы заключается в следующем: в процессе митоза клетка проходит так называемые контрольные точки (*checkpoints*), в которых происходит контроль и коррекция выполнения генетической программы деления. На контрольной точке перед G1 фазой определяется возможность клетки к дупликации ДНК и клеточному делению. Контрольная точка на переходе G2/M фазы определяет дальнейшую судьбу клетки в зависимости от корректности репликации ДНК. Прохождение контрольной точки на переходе метафазы в анафазу происходит при прикреплении хромосом к веретену деления.

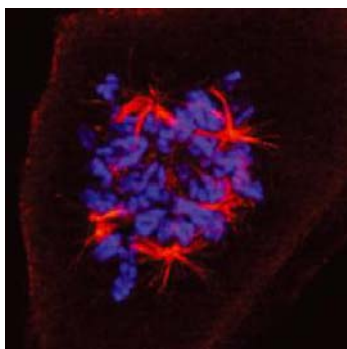


Рисунок 15 — Митотическая катастрофа как результат появления многополярных веретен деления в клетке остеосаркомы (FISH)

В случае выявления нарушения программы деления и (или) повреждения ДНК на одной из контрольных точек включается программа митотической катастрофы. Выключение митотической катастрофы может приводить к появлению клеток с генетической нестабильностью, что подразумевает их возможное последующее озлокачествление. Недостаток генетического материала клетки может быть компенсирован с помощью эндорепродукции и полиплоидизации генома клетки. Следует отметить, что при митотической катастрофе гибель клетки не всегда predetermined. Уходом от митотической катастрофы в злокачественных опухолях является образование в опухолях, подвергшихся интенсивной лучевой и химиотерапии, клеток «лучевых гигантов» (клеток превышающих дочерние в 10 раз и имеющих 1 или несколько ядер). Явления митотической катастрофы могут быть вызваны в опухолях прямым ингибированием сборки микротрубочек веретена деления такими цитостатическими веществами, как колхицин, винбластин и винкристин.

*Анойкис.* Анойкис (от греч. — «бездомный») — это форма апоптоза, вызванного утратой контакта с субстратом или другой клеткой. Помимо специфичной формы индукции, молекулярный механизм соответствует процессам, проходящим при классическом апоптозе. В молекулярном механизме индукции участвуют гены семейства Bcl-2, jun-N, PARP, RAF и эпителиальный фактор роста (EGFR).

Биологическое значение анойкиса заключается в препятствовании переноса клеток определенного типа по организму. В клетках злокачественных опухолей происходит уход от реализации программы анойкиса, в результате чего появляется способность к метастазированию. Основную роль в этом играет продукт гена нейротрофической тирозин киназы В (TrkB), который активирует в оторвавшейся от стромы опухолевой клетке/агрегате клеток фосфатидилинозитол-3-ОН-киназу. Активированные ферменты, взаимодействуя с АКТ/ПКВ киназой, блокируют каспазы и ДНК-азы.

*Ороговение.* Ороговение или кератинизация — это специфическая форма программируемой формы клеток, которая, имеет форму в эпидермисе и морфологически и биохимически отличается от апоптоза. Ороговение проходит к образованию рогового поверхностно слоя, состоящего из корнеоцитов погибших кератиноцитов, содержащих специфические белки (кератин, лорикринин, инволюкрин и др.) и липиды (церамиды, холестерин и др.). Такая организация необходима для функционирования кожи: она обеспечивает такие ее свойства, как механическое сопротивление, эластичность, гидрофобность, структурная стабильность и др. Ороговение часто рассматривается как программа терминальной дифференцировки, аналогичной той, которая существует в некоторых других тканях (хрусталиковые волокна, зрелые эритроциты).

На молекулярном уровне ороговение происходит в результате функционирования специфического механизма дифференцировки эпителиаль-

ных клеток, в ходе которой кератиноциты экспрессируют все ферменты и субстраты, необходимые для построения эпидермального барьера, позволяющего изолировать организм от окружающей среды. Эффект достигается:

1) путем перекрестного связывания трансглутаминазами 1, 3 и 5-го типов несколько субстратов, таких, как лорикринин, кератин, инволюкрин. SPR и S100;

2) путем синтеза специфических липидов, высвобождающихся во внеклеточное пространство, где они ковалентно связываются с белками ороговевшей оболочки и ограничивают проницаемость барьера;

3) путем синтеза протеаз, необходимых для десквамации роговых пластов.

Морфологическими признаками ороговения служат элиминация оргanelл, накопление лорикрина и филогрина в L- и F-кератогиалиновых гранулах, высвобождение липидов из ламеллярных (пластинчатых) телец во внеклеточное пространство и десквамация корнеоцитов путем активации протеаз. Биохимическими критериями ороговения принято считать усиление экспрессии трансглутаминаз и их субстратов. А так же перекрестное связывание вышеуказанных белков и их субстратов.

*Валлеровская дегенерация.* В нервной системе существуют менее описанные на сегодняшний день формы клеточного катаболизма, например валлеровское перерождение, при котором часть нейрона (аксон) дегенерирует без распространения на тело клетки. Это понятие не отражает программируемую клеточную гибель в буквальном смысле, поскольку нейроны, подвергшиеся валлеровской дегенерации, остаются живыми. В данном случае можно говорить о парциальном некрозе нейрона. Валлеровская дегенерация наблюдается в аксонах при травматическом разрыве нервов и спинного мозга.

*Экзитотоксичность.* Это форма клеточной гибели, которая имеет место в нейронах, подвергшихся действию «возбуждающих» аминокислот, таких, как глутамат, приводит к открытию  $Ca_{2+}$ -каналов и активации летальных сигнальных путей. Экзитотоксичность, по-видимому, имеет много общего с другими видами клеточной гибели как апоптоз и некроз (в зависимости от интенсивности стимула, инициирующего гибель клетки), и включает в себя в качестве критического события открытия митохондриальных пор.

#### *Параптоз*

Программируемая клеточная гибель характеризуется значительной степенью вакуолизации цитоплазмы и набуханием митохондрий. При этом биохимические механизмы клеточной гибели протекают по типу апоптоза. Проявления параптоза в отличие от апоптоза не могут быть остановлены введением ингибитором каспаз, ни сверхэкспрессией проапоптотических белков bcl-2. В настоящее время выделение параптоза в отдельный тип клеточной гибели является спорным.

*Пироптоз и пиронекроз.* Пироптоз и пиронекроз впервые были описаны в макрофагах, инфицированных *Salmonella typhimorium* и *Salmonella flexneri*. Однако на сегодняшний день данные типы клеточной обнаружены в макрофагах при острой гонорее, сибирской язве и ряде других инфекционных заболеваний.

Пироптоз запускается активацией каспазы 1 и через активацию цитоплазматические белки NLR (Nod-like receptors), без активации каспазы, 3. Кроме того, при воздействии липополисахаридов на макрофаги активируется адаптерный белок ASC, который вместе с каспазой 1 образует надмолекулярный цитоплазматический комплекс пироптосому. Поскольку эта форма клеточной гибели приводит к высвобождению IL-1 $\beta$ , одного из наиболее сильных провоспалительных цитокинов или пирогенов, и IL-18, она может играть значительную роль в развитии как местного, так и системного воспалительного процесса.

Пиронекроз развивается через NLR и ASC рецепторы в макрофагах, инфицированных бактериями, при высоком соотношении бактерии/макрофаги. Отличие пиронекроза от пироптоза заключается в том, что при пиронекрозе участие каспазы 1 не требуется.

*Энтоз.* Энтоз был описан как форма «клеточного каннибализма» у лимфобластов, выделенных из организма больных с болезнью Гентингтона. Было предложено рассматривать как новый тип клеточной гибели, при котором одна клетка поглощает своих живых соседей. Интересно, что наиболее активно энтоз осуществляется в клетках молочной железы MCF-7, у которых есть дефицит каспазы-3 и Autophagin-1, которые являются некомпетентными в отношении апоптоза и аутофагии. Это указывает на то, что вероятность того, что энтоз представляет собой «нестандартный» путь клеточной гибели, который обнаруживается при подавлении других катаболических реакций. Позже они исчезают, предположительно путем лизосомальной деградации. В исключительных случаях поглощенные клетки делятся внутри клетки-захватчика либо высвобождаются.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Апоптотический и аутофагический пути гибели клетки при гипертрофии и ремоделировании миокарда (обзор литературы и собственных исследований) / В. Н. Залесский [и др.] // Журнал АМН України. — 2003. — Т. 9, № 4. — С. 699–712.
2. Манских, В. Н. Пути гибели клетки и их биологическое значение / В. Н. Манских // Цитология. — 2007. — Т. 49, № 11. — С. 909–915.
3. Пальцев, М. А. Руководство к практическим занятиям по патологической анатомии / М. А. Пальцев, Н. М. Аничков, М. Г. Рыбакова; под ред. М. А. Пальцева. — М.: Медицина, 2001. — 893 с.
4. Лекции по общей патологической анатомии: учеб. пособие / М. А. Пальцев [и др.]; под общ. ред. М. А. Пальцева. — М.: Русский врач, 2003. — 254 с.
5. Проскуряков, С. Я. Клеточный некроз в генезе и терапии болезней / С. Я. Проскуряков, А. Г. Коноплянников, В. Л. Габай // Терапевтический архив. — 2006. — № 1. — С. 65–69.
6. Пиголкин, Ю. И. Учебное пособие для практических занятий по судебной медицине / Ю. И. Пиголкин. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — 323 с.
7. Скулачев, В. П. Явления запрограммированной гибели. Митохондрии, клетки и органы: роль активных форм кислорода // Соросовский образовательный журнал. — 2001. — Т. 7, № 6. — С. 4–10.
8. Тимофеев, И. В. Патология лечения: рук-во для врачей / И. В. Тимофеев. — СПб.: Северо-Запад, 1999. — 656 с.
9. Молекулярные механизмы апоптоза / М. Л. Топуридзе [и др.] // Медицинские новости Грузии. — 2007. — № 9. — С. 38–46.
10. Томилин, В. В. Руководство по судебной медицине / В. В. Томилин, Г. А. Пашинян. — М.: Медицина, 2001. — 540 с.
11. Цимоха, А. С. Протеасомы: участие в клеточных процессах / А. С. Цимоха // Цитология. — 2010. — Т. 52, № 4. — С. 277–300.
12. Черников, В. П. Морфологические и биохимические критерии клеточной гибели / В. П. Черников, Т. А. Белоусова, Л. В. Кактурский // Архив патологии. — 2010. — № 3. — С. 48–54.
13. Шор, Г. В. О смерти человека / Г. В. Шор. — Л.: КУБУЧ, 1925. — 254 с.
14. Antrax lethal toxin induced lysosomal membrane permeabilization and cytosolic cathepsin release is Nlrp1b/Nalrp1b-dependent / К. М. Averette [et al.] // Plos. ONE. — 2009. — Vol. 4, Issue 11. — P. 1–11.
15. Berninghausen, O. Necrosis versus apoptosis as the mechanism of target cell death induced by *Entamoeba histolytica* / O. Berninghausen, M. Leippe / Infection and Immunity. — 1997. — Vol. 65, № 9. — P. 3615–3621.
16. Bursch, W. The autophagosomal-lysosomal compartment in programmed cell death / W. Bursch // Cell Death and Differentiation. — 2001. — № 8. — P. 569–581.

17. Tic Tac Mitotic catastrophe : teaching workbook / S. A. Celai [et al]; ed. S. A. Celai. — Fall: University College Utrecht, 2008. — 101 p.
18. Cytometry in cell biology: analysis of apoptosis and accidental cell death / Z. Darzynkiewicz [et al.] // Cytometry. — 1997. — Vol. 27. — P. 1–20.
19. Activation of targeted necrosis by p53 peptide / R. D. Dinnen [et al.] // The Journal of Biological Chemistry. — 2007. — Vol. 282, № 37. — P. 26675–26686.
20. Suppression of anoikis and induction of metastasis by neurotrophic receptor TrkB / S. Douma [et al.] // Nature. — 2004. — Vol. 430, № 7. — P. 1034–1039.
21. *Neisseria gonorrhoeae* activates the protease cathepsin B to mediate the signaling activities of the Nlrp3 ASC-containing inflammasome / J. A. Duncan [et al.] // The Journal of Immunology. — 2009. — Vol. 182. — P. 6460–6469.
22. *Fink, S. L.* Apoptosis, pyroptosis and necrosis: mechanistic description of dead and dying eucariotic cells / S. L. Fink, B. T. Cookson // Infection and Immunity. — 2005. — Vol. 73, № 4. — P. 1906–1917.
23. *Fragkos, M.* Mitotic catastrophe occurs the absence of apoptosis in p53-null with a defective G1 checkpoint / M. Fragkos, P Beard // Plos. ONE. — 2011. — Vol. 6, Issue 8. — P. 1–12.
24. *Frisch, S. M.* Anoikis mechanisms / S. M. Frisch, R. A. Screaton // Current Opinion in Cell Biology. — 2001. — № 13. — P. 555–562.
25. Wallerian degeneration: Gaining perspective on inflammatory events after peripheral nerve injury / A. D. Gaudet [et al.] // Journal of Neuroinflammation. — 2011. — Vol. 8. — P. 2–38.
26. *Gerschenson, L. E.* Apoptosis: a different type of cell death / L. E. Gerschenson, R. J. Rotello // The FASEB Journal. — 1992. — Vol. 6. — P. 2450–2455.
27. *Golstein, P.* Cell death by necrosis: towards a molecular definition / P. Goldstein, G. Kroemer // TRENDS in Biomedical Sciences. — 2006. — Vol. 32, № 1. — P. 37–43.
28. Inhibition of ER Ca<sup>2+</sup> pump forces multidrug-resistant cells deficient in Bak and Bax into necrosis / K. Janssen [et al.] // Journal of Cell Science. — 2009. — Vol. 122(24). — P. 4481–4491.
29. Classification of cell death: recommendations of Nomenclature Committee of Cell Death / G. Kroemer [et al.] // Cell Death and Differentiation. — 2005. — № 12. — P. 1463–1467.
30. *Kradin, R. L.* Diagnostic pathology of infectious disease / R. L. Kradin. — Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010. — 644 p.
31. *Liotta, L. A.* Cancer and the homeless cells / L. A. Liotta, E. Kohn // Nature. — 2004. — Vol. 430, № 7. — P. 973–974.
32. *Majno, G.* Apoptosis, oncosis and necrosis / G. Majno, I. Jorris // American Journal of Pathology. — 1995. — Vol. 146, № 1. — P. 3–15.
33. Robbins and Cotran's Pathologic basis of disease / V. Kumar, ed. V. Kumar. — 7th ed. — Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007. — 840 p.

34. Rubin's Pathology: Clinicopathologic Foundations of Medicine / R. Rubin, ed. R. Rubin. — 5th ed. — Lippincott: Williams & Wilkins, 2007. — 1240 p.
35. *Tsujimoto, Y* Apoptosis and necrosis: Intracellular ATP level as a determinant for cell death modes. / Y. Tsujimoto // Cell Death and Differentiation. — 1997. — № 4. — P. 429–434.
36. Death through a tragedy: mitotic catastrophe / H. Vakifahmetoglu [et al.] // Cell Death and Differentiation. — 2008. — № 15. — P. 1153–1162.
37. Necrotic cell death in response of oxidant stress involves the activation of the apoptogenic caspase-8/Bid pathway / Xue Wang [et al.] // The Journal of Biological Chemistry. — 2003. — Vol. 238, № 31. — P. 29184–29191.
38. Modern surgical pathology / N. Weidner, ed. N. Weidner. — 2nd ed. — Philadelphia: Saunders Elseiver, 2009. — 2113 p.
39. Signaling mechanisms of anoikis / M. Zhan [et al.] // Histology and Hystopathology. — 2004. — № 19. — P. 973–983.

Учебное издание

**Зиновкин Дмитрий Александрович**  
**Надыров Эльдар Аркадьевич**  
**Мартемьянова Людмила Александровна**

**СМЕРТЬ ЧЕЛОВЕКА.  
НЕКРОЗ, АПОПТОЗ И АТИПИЧЕСКИЕ  
ТИПЫ ГИБЕЛИ КЛЕТКИ**

**Учебно-методическое пособие  
по патологической анатомии  
для студентов 3 курса всех факультетов  
медицинских вузов**

**Редактор *О. В. Кухарева***  
**Компьютерная верстка *С. Н. Козлович***

Подписано в печать 19.07.2012.  
Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Бумага офсетная 65 г/м<sup>2</sup>. Гарнитура «Таймс».  
Усл. печ. л. 2,33. Уч.-изд. л. 2,54. Тираж 70 экз. Заказ 224.

Издатель и полиграфическое исполнение  
Учреждение образования  
«Гомельский государственный медицинский университет»  
ЛИ № 02330/0549419 от 08.04.2009.  
Ул. Ланге, 5, 246000, Гомель.



