

**Повреждение.
Некроз. Апоптоз.**

Повреждение. Определение. Классификация.

- Повреждение (альтерация) – типовой патологический процесс, для которого характерно изменение строения клеток, межклеточного вещества и их компонентов, приводящее к изменению метаболизма и нарушению функций (как правило, к снижению). **Без повреждения не обходится ни один патологический процесс: «вся патология – повреждение».**
 - Классификация:
 - **По обратимости:**
 - Необратимое: клеточная гибель (некроз, апоптоз и проч.)
 - Обратимое: дистрофии
 - **По объему:** парциальное (фрагмент клетки), тотальное (от клетки и более)
 - **По характеру действия повреждающего агента:**
 - Точка приложения: прямое, не прямое
 - Избирательность действия: специфическое, неспецифическое
 - **По механизму повреждения:**
 - Ишемическое и гипоксическое
 - Свободнорадикальное
 - Токсическое
- И т. д.

Повреждающие факторы. Классификация.

- По отношению к окружающей среде:
экзогенные, эндогенные
- По природе:
 - **Физические** (механические, лучевая энергия, термические, изменения осмотического давления, радиация...)
 - **Химические** (кислоты, щелочи, неорганические яды (ртуть, мышьяк...), лекарства)
 - **Биологические:** (гипоксия, инфекционные факторы, иммунологические реакции, мутации, дисбаланс питания, расстройства регуляции)



Старая классификация типов гибели клеток (Schweichel and Merker, 1973)

Классификация основана на данных, полученных при обработке крысиных эмбрионов токсинами.

Это классические типы клеточной гибели:

- ❖ тип I, ассоциированный с гетерофагией (апоптоз)
- ❖ тип II, ассоциированный с аутофагией (аутофагия)
- ❖ тип III, не ассоциированный с перевариванием продуктов клеточной деградации (некроз)

Современная классификация типов гибели клеток (с учетом NCCD [Комитет по номенклатуре клеточной смерти (Nomenclature Committee on Cell Death), 2012])

- Некроз:
 - Регулируемый
 - Нерегулируемый
- Апоптоз
- Аутофагическая смерть
- Пироптоз
- Нетоз
- Корнификация (терминальная дифференцировка эпидермиса)
- Энтоз
- Партанотоз
- Митотическая катастрофа
- Анойкис

Некроз. Определение. Классические представления.

Некроз - гибель клеток в живом организме, при этом их жизнедеятельность прекращается.

Согласно классическим представлениям, некроз является нерегулируемой клеточной гибелью.

Далее мы будем рассматривать его с этой точки зрения.

Основные патогенетические механизмы некроза (Robbins and Cotran pathologic basis of disease, 2015)

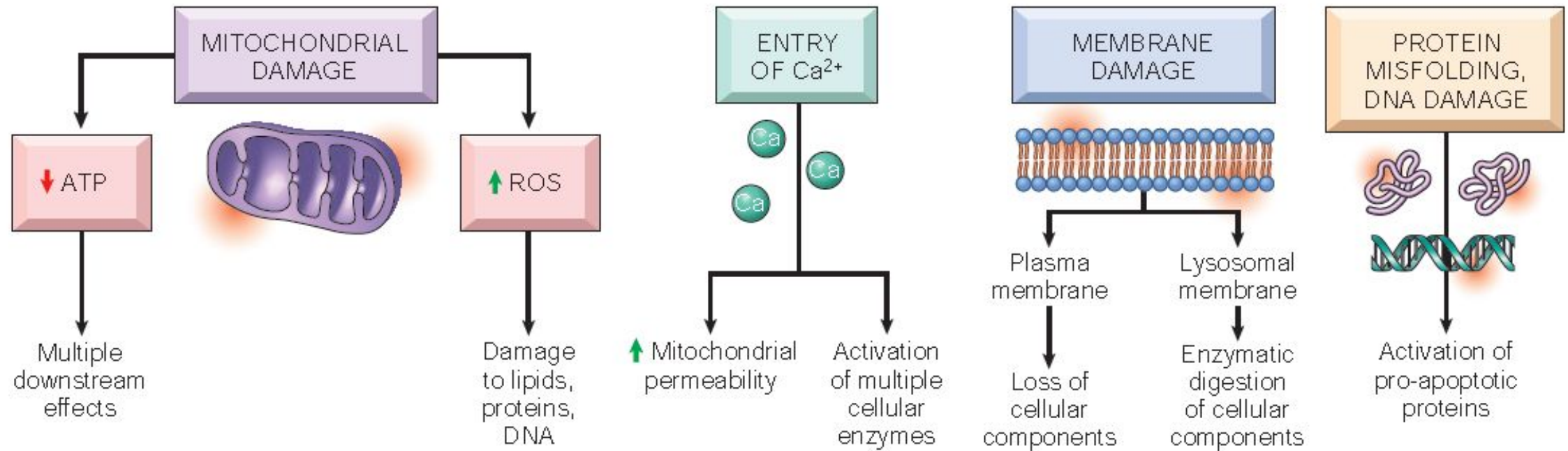


Figure 2-16 The principal biochemical mechanisms and sites of damage in cell injury. ATP, Adenosine triphosphate; ROS, reactive oxygen species.

1. Потеря клеточными мембранами селективной проницаемости

2. Дефицит АТФ

3. Генерация активных форм кислорода

4. Нарушение кальциевого гомеостаза

5. Связывание клеточных белков с убиквитином

Механизмы повреждения

Расстройства энергетического обеспечения клетки

Снижение интенсивности и/или эффективности ресинтеза АТФ

Нарушение транспорта энергии АТФ

Нарушение использования энергии АТФ

Повреждение мембран и ферментов клетки

Чрезмерное образование активных форм кислорода, интенсификация свободнорадикальных реакций и свободнорадикального перекисного окисления липидов (СПОЛ)

Значительная активация гидролаз (лизосомальных, мембраносвязанных, свободных)

Внедрение амфифильных соединений в липидную фазу мембран и их детергентное действие

Торможение ресинтеза поврежденных компонентов мембран и/или синтеза их *de novo*

Нарушение конформации макромолекул белка, ЛП, фосфолипидов

Перерастяжение и разрыв мембран набухших клеток и/или их органелл

Дисбаланс ионов и воды в клетке

Изменение соотношения отдельных ионов в цитозоле

Нарушение трансмембранного соотношения ионов

Гипергидратация клеток

Гипогидратация клеток

Нарушения электрогенеза

Нарушения в геноме и/или механизмах экспрессии генов

Мутации

Дерепрессия патогенных генов

Репрессия жизненно важных генов

Трансфекция (внедрение в геном чужеродной ДНК)

Дефекты транскрипции, процессинга, трансляции, посттрансляционной модификации

Дефекты репликации и репарации

Нарушение митоза и мейоза

Расстройства регуляции функций клеток

Нарушение рецепции регулирующих воздействий

Образование вторых посредников

Расстройства регуляции метаболических процессов в клетке

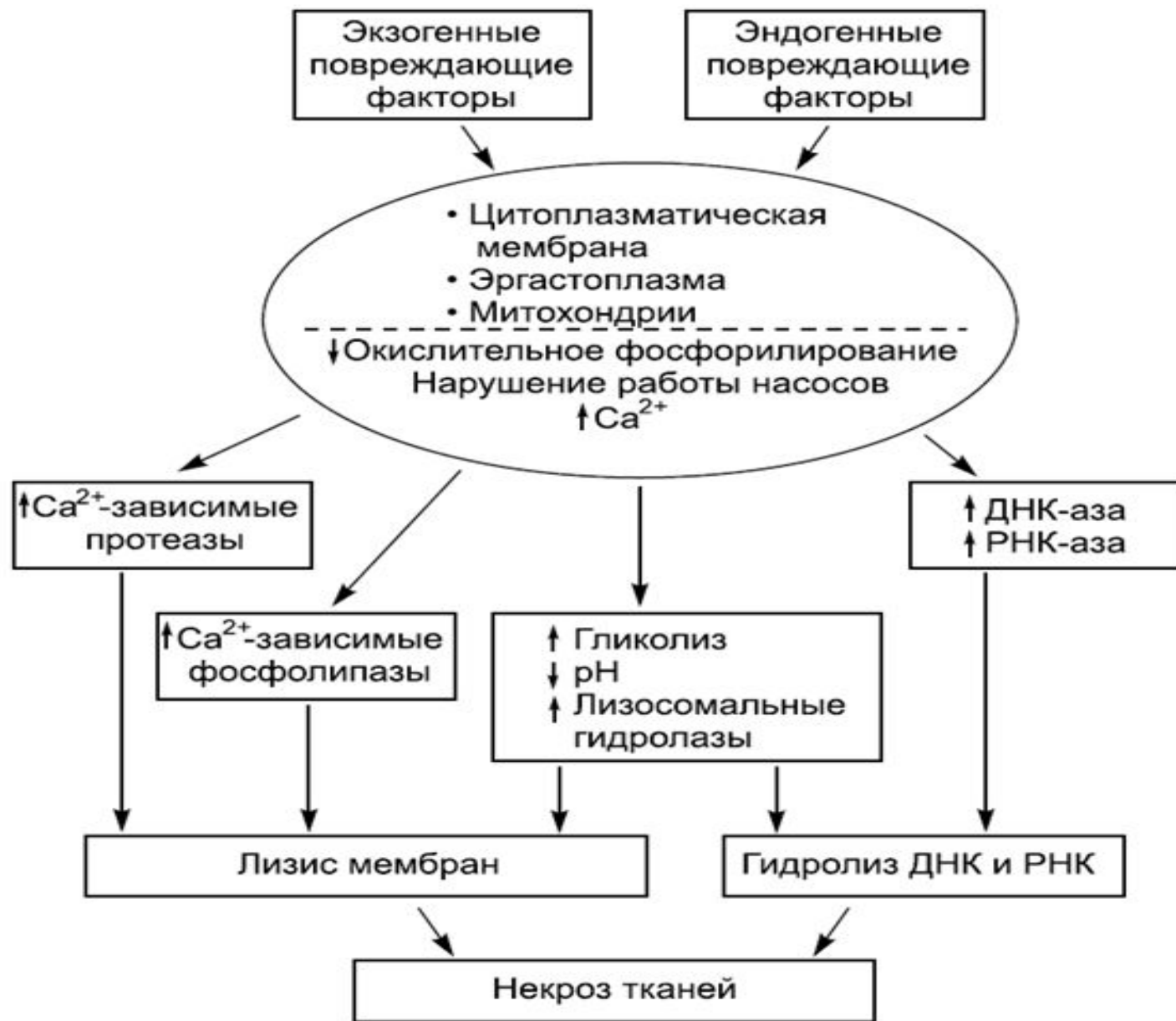
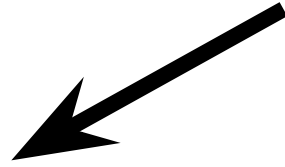


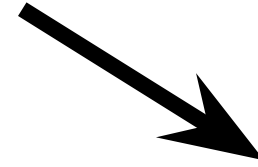
Рис. 2-18. Механизмы некроза.

Этиология некроза (этиопатогенетическая классификация)



Прямой (повреждающий фактор действует прямо на мишень)

- Физические воздействия (травматический, термический)
- Химические воздействия (в т.ч. токсический)
- Иммунологический (ГЗТ)



Непрямой (повреждающий фактор действует опосредовано через кровообращение и нервы)

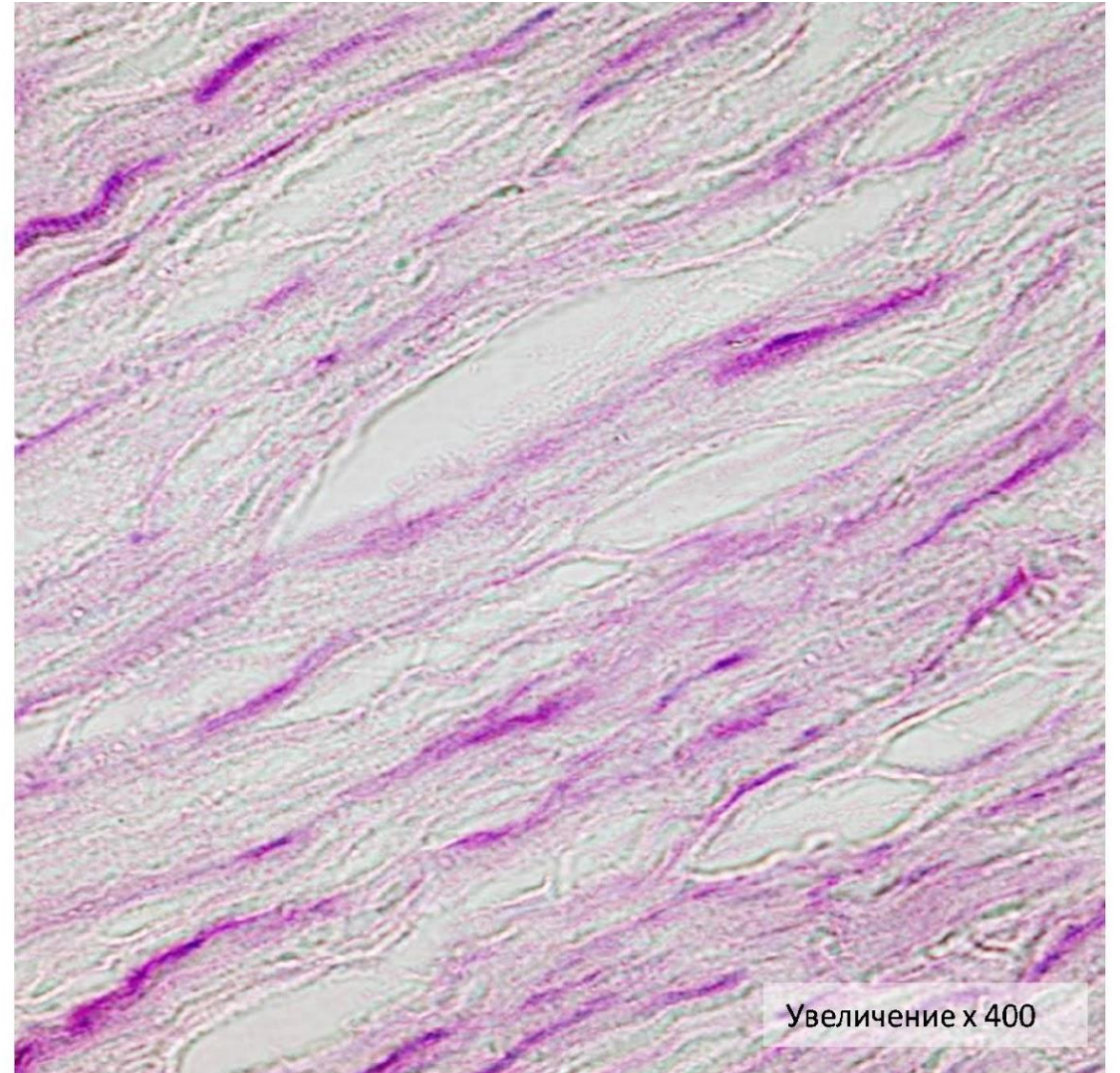
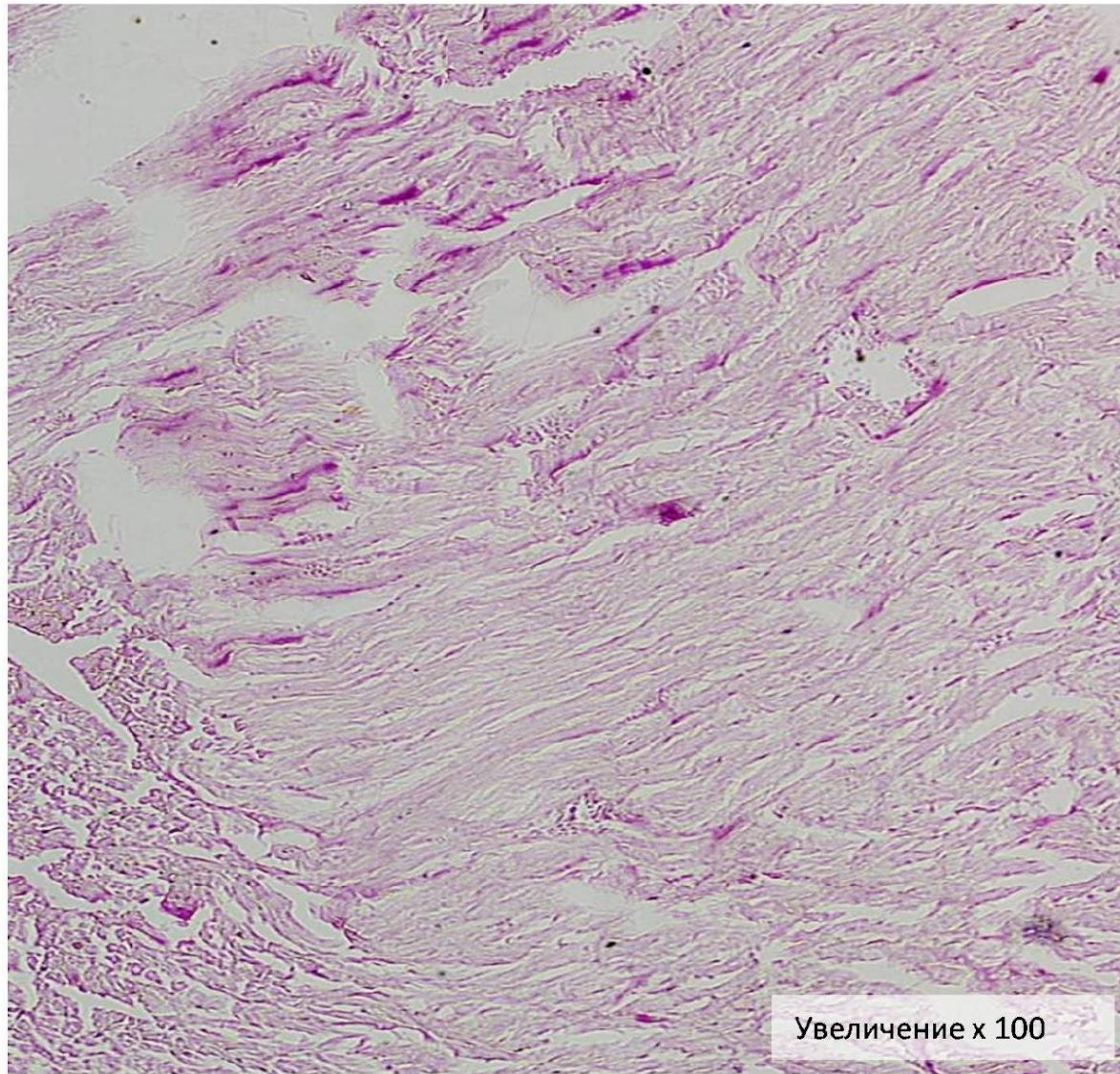
- Сосудистый (в морфологической классификации соответствует инфаркту)
- Трофоневротический (морфологической классификации соответствует пролежню)
- Иммунологический (ГНТ)

Стадии морфогенеза некроза

1. **Паранекроз** - подобные некротическим, но обратимые изменения
2. **Некробиоз** - необратимые структурно-функциональные изменения, характеризующиеся преобладанием катаболических реакций над анаболическими (например, исчезновение гликогена)
3. **Смерть клетки** - время установить трудно
4. **Лизис** - разложение мертвого субстрата под действием гидролитических ферментов погибших клеток (**аутолиз**) и клеток воспалительного инфильтрата (**гетеролиз**).

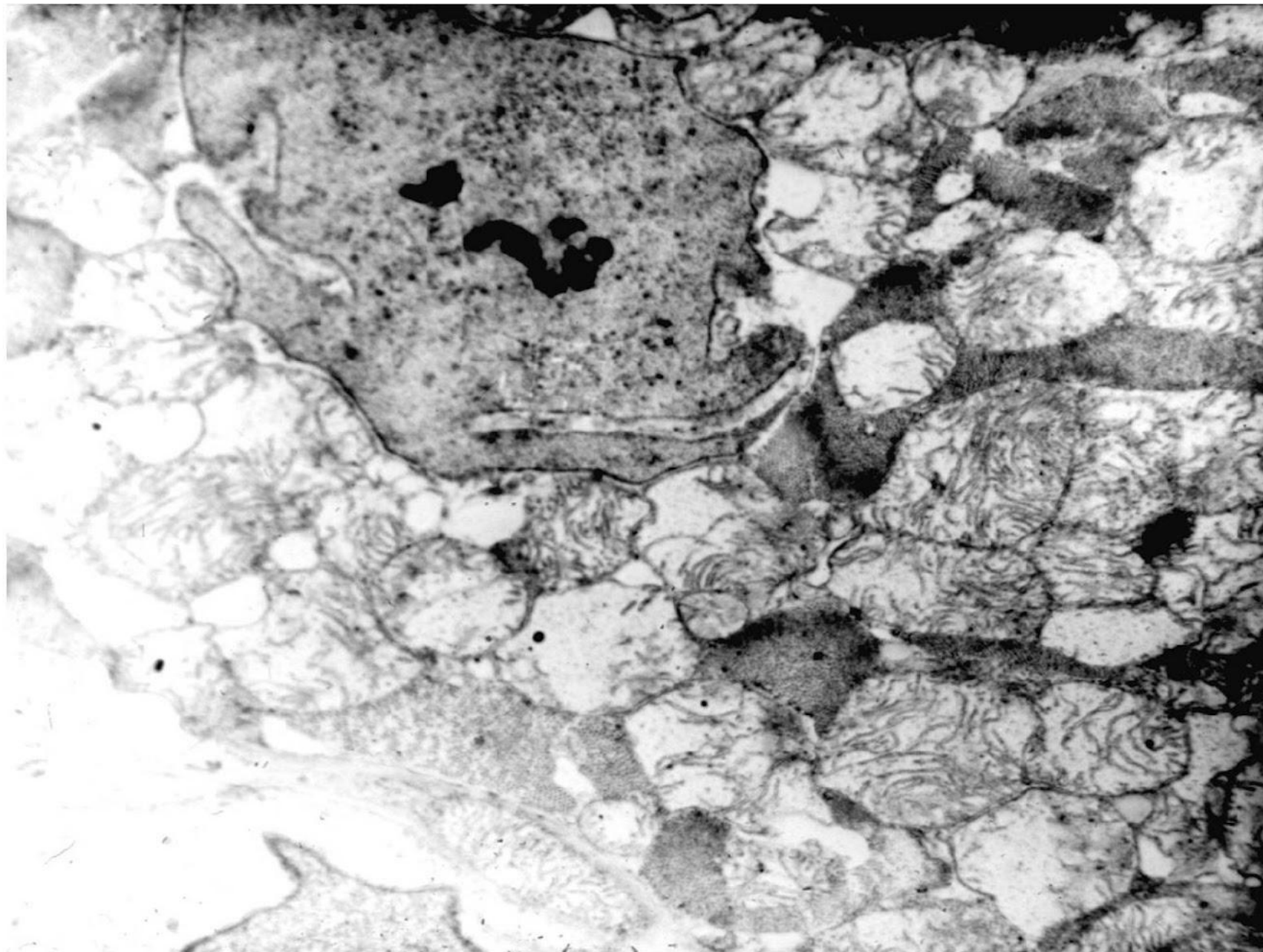
N.B. При некрозе идут 2 взаимоисключающих процесса: коагуляция белков (в т.ч. Пищеварительных ферментов) и колликвация (разжижение) структур за счет этих же ферментов. От преобладания одного из них и будет зависеть морфология и консистенция ткани.

Исчезновение гликогена из мышечных клеток в зоне ишемии миокарда



Ультраструктурные признаки некроза

- **Ядро** - агрегация хроматина, фрагментация фибрилл, полное разрушение
- **Митохондрии** - набухание, уменьшение плотности гранул матрикса, образование в нем агрегатов неправильной формы, отложение солей кальция
- **Эндоплазматическая сеть** - набухание, фрагментация и распад мембранных структур
- **Полисомы и рибосомы** - распад полисом, отделение рибосом от поверхности цистерн, уменьшение четкости контуров и размеров, а также количества рибосом.
- **Лизосомы** - агрегация мелких плотных гранул матрикса и его просветление, разрыв мембран
- **Цитоплазматический матрикс** - исчезновение гранул гликогена, снижение активности ферментов



препарат кафедры патологической анатомии ПМГМУ им.

Микроскопические признаки некроза

Со стороны ядра

- Кариопикноз
- Кариорексис
- Кариолизис

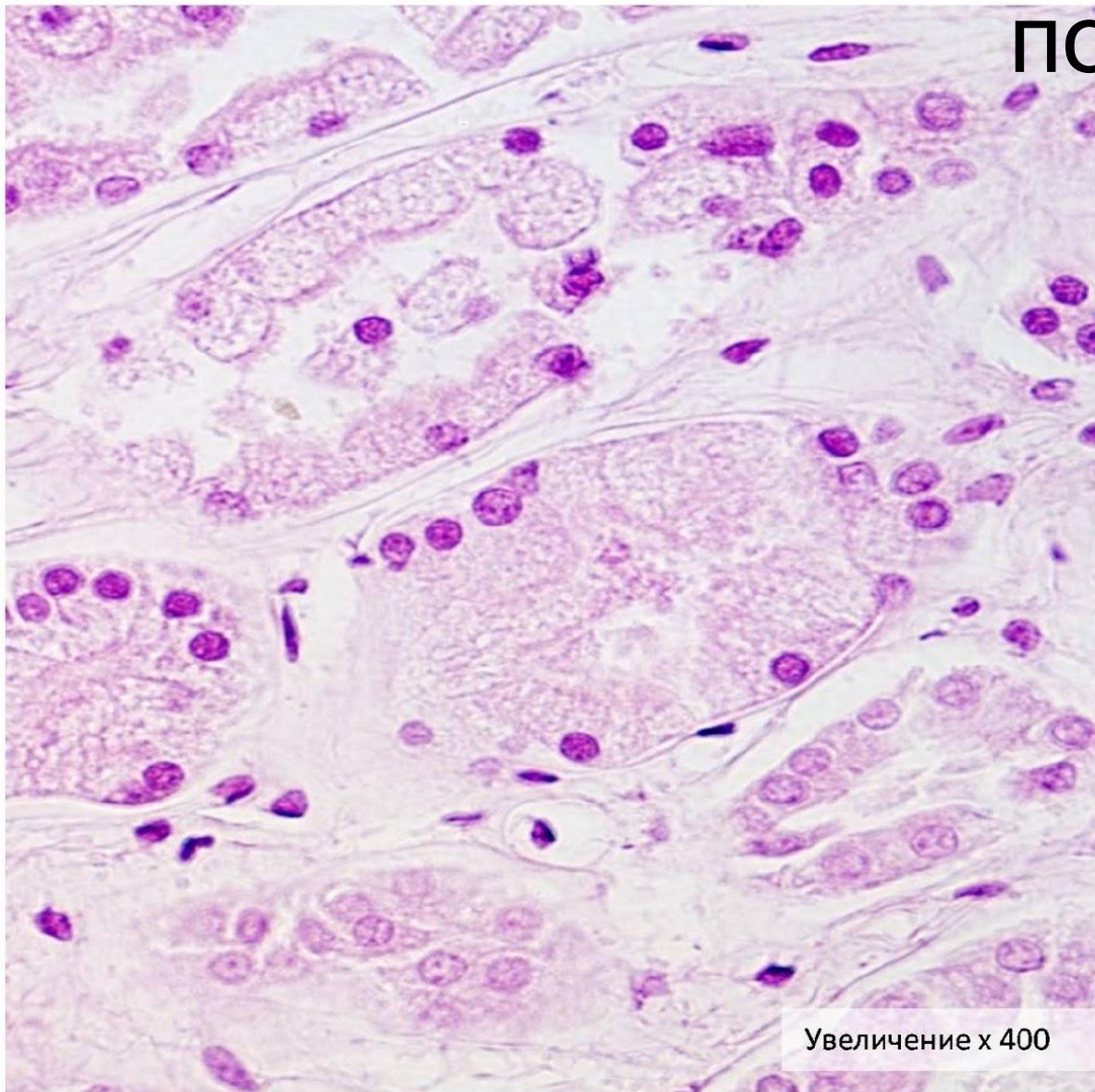
Со стороны цитоплазмы

- Плазмокоагуляция
- Плазморексис
- Плазмолизис

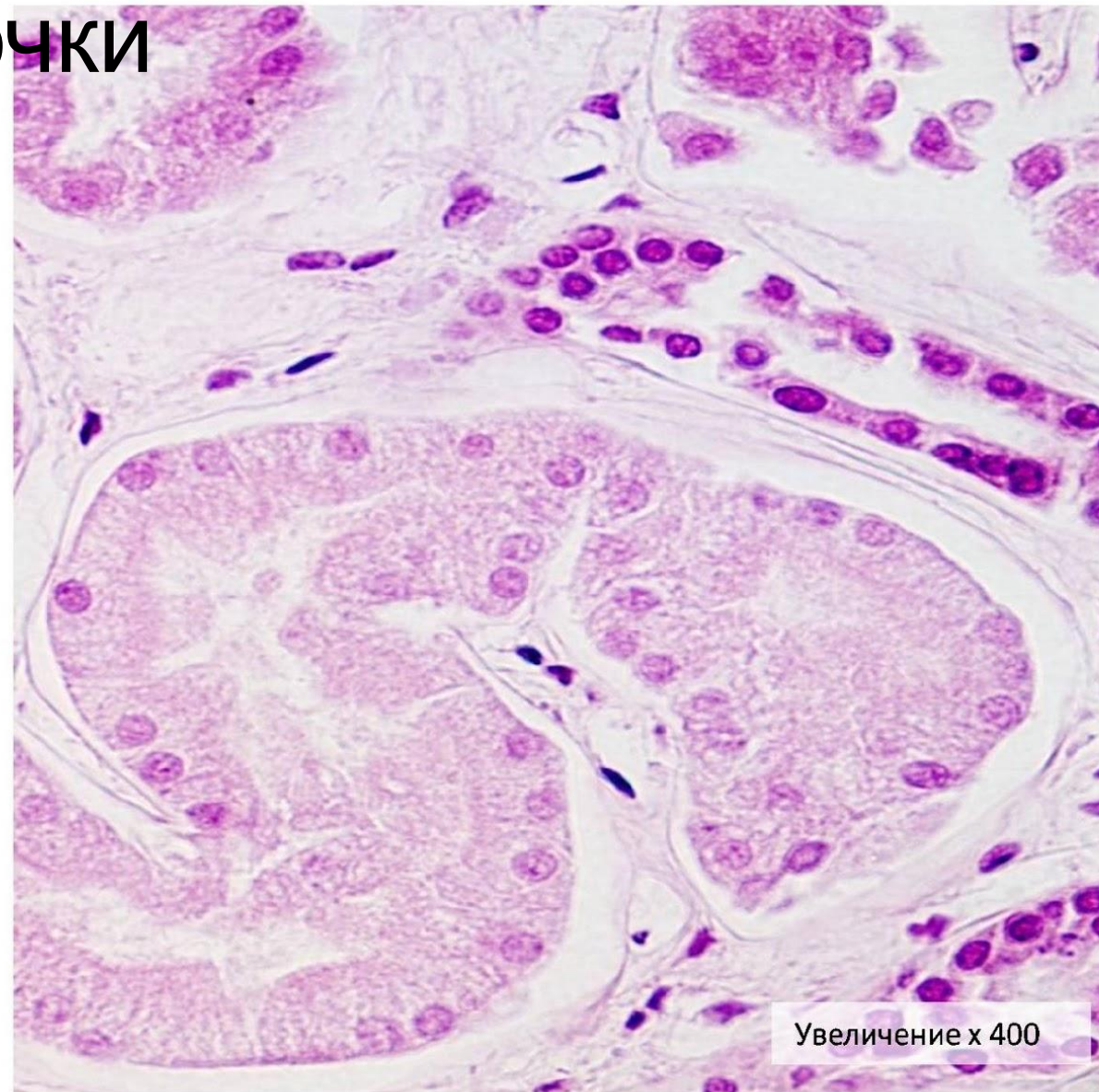
Со стороны ткани

- Гомогенизация (формирование детрита)

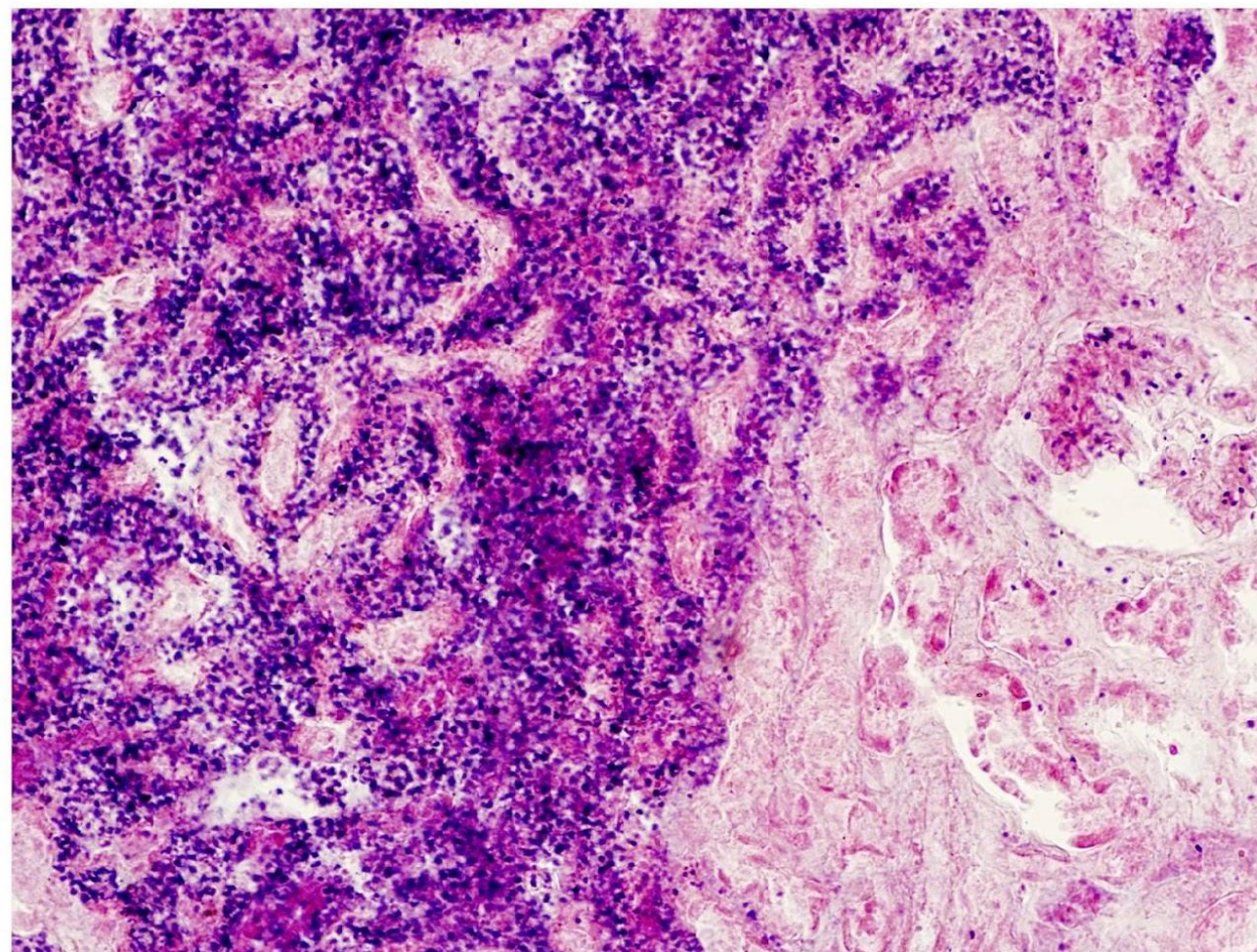
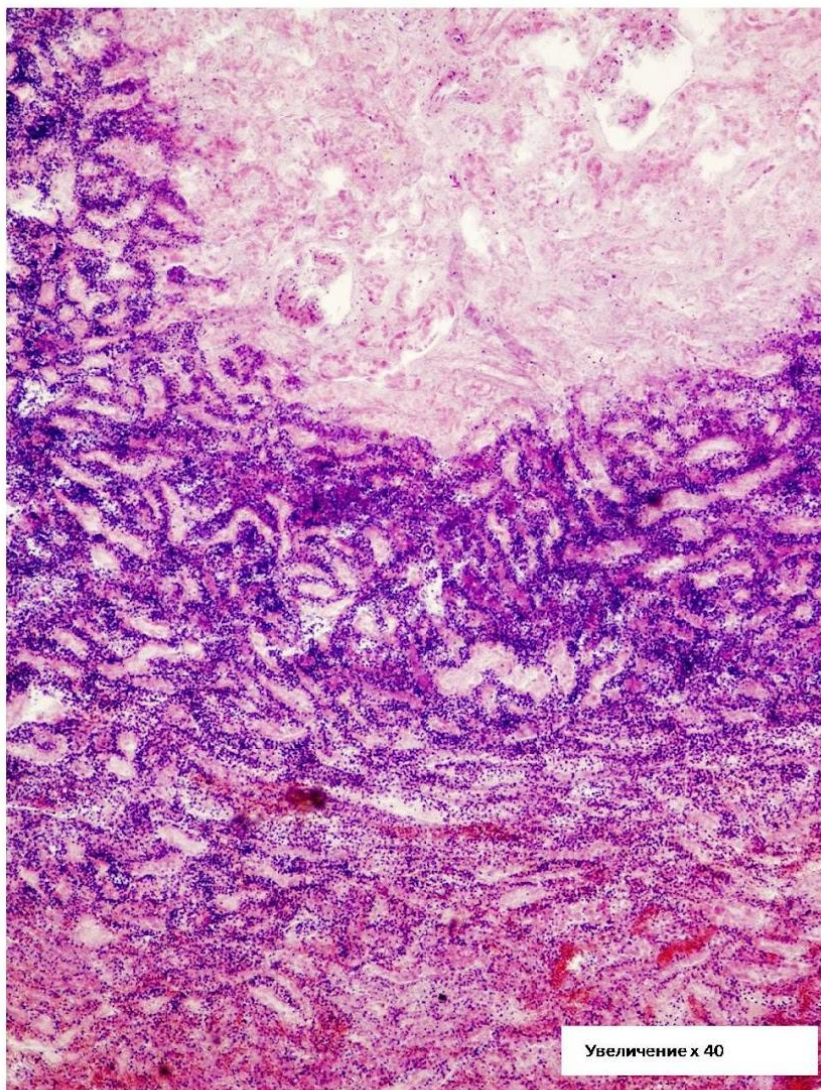
Некроз эпителия извитых канальцев



ПОЧКИ



Ишемический инфаркт почки



препарат кафедры патологической анатомии ПМГМУ им.

Макроскопические признаки

некроза

```
graph TD; A[Макроскопические признаки некроза] --> B[Изменение цвета органа]; A --> C[Изменение консистенции органа]; A --> D[Изменение размеров органа]; A --> E[Изменение запаха при разложении ткани];
```

Изменение
цвета органа

- Побледнение при белом инфаркте
- Почернение при гангрене и т.д.

Изменение
консистенции органа

- Уплотнение при преобладании коагуляции над колликвацией
- Размягчение при колликвации

Изменение размеров органа:
за счет отека (увеличение),
высыхания (уменьшение)

Изменение запаха при
разложении ткани

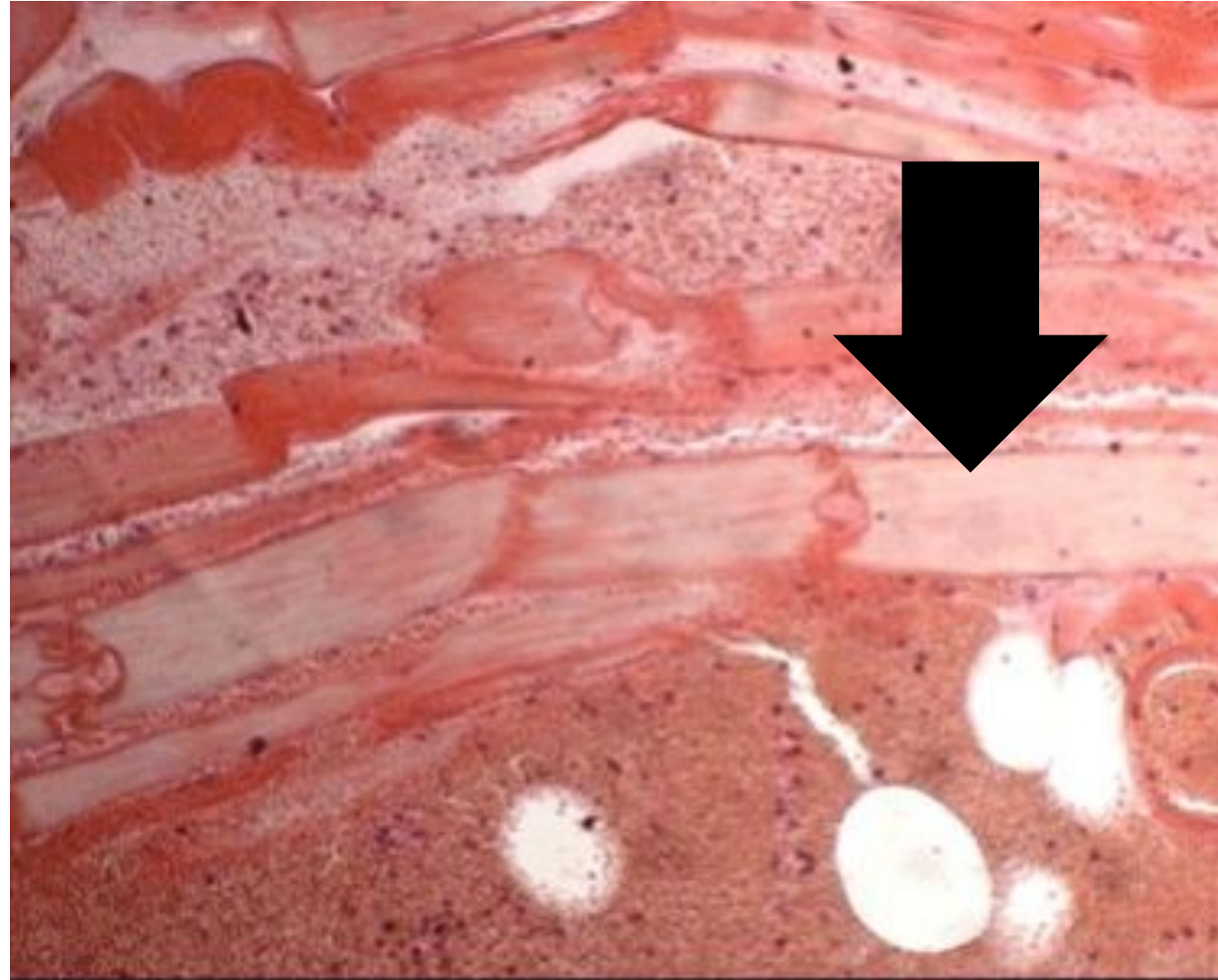
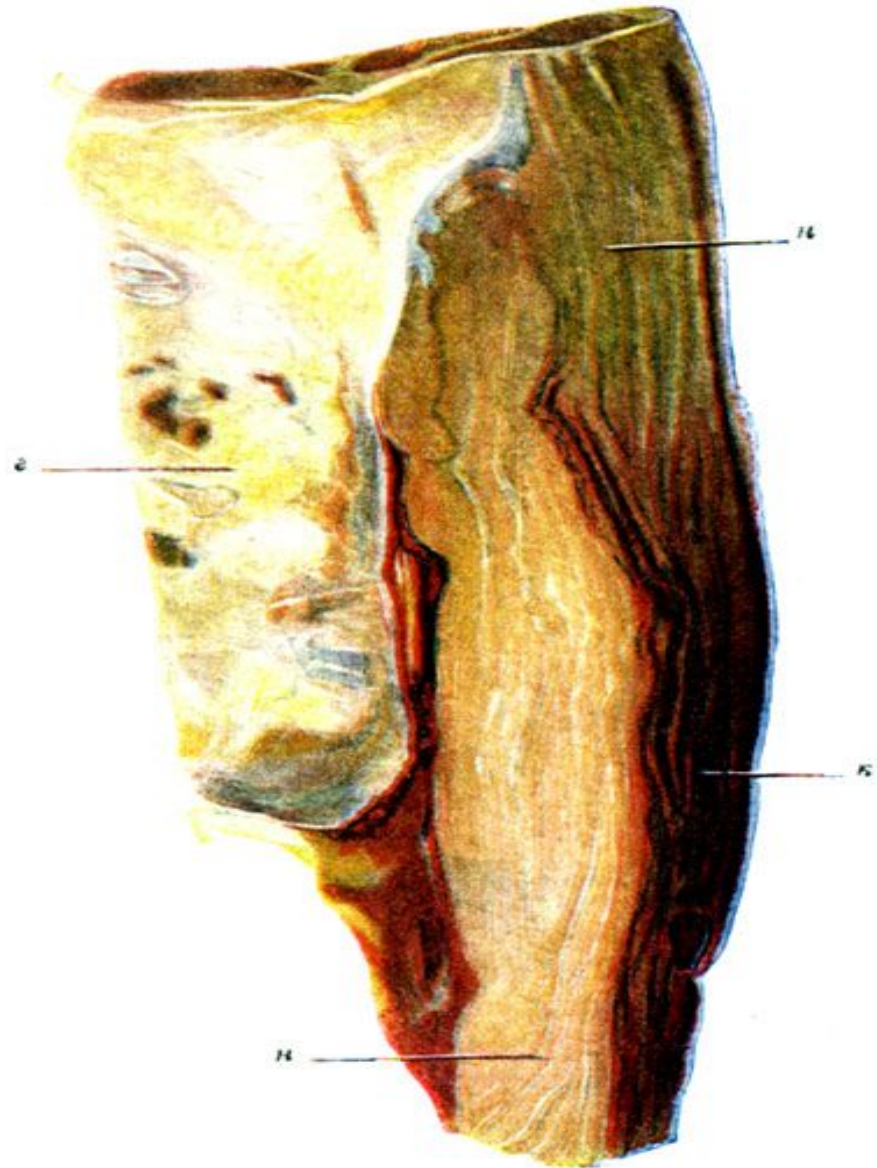
Клинико-морфологические формы некроза

- **Коагуляционный (сухой):**
 - **Восковидный (Ценкеровский)** - тяжелые инфекции (брюшной тиф), в скелетных мышцах
 - **Фибриноидный** - в стенках сосудов (ревматические болезни, гипертензии, дно язв); клапанах (ревматические болезни), соединительной ткани органов (ревматические болезни)
 - **Творожистый (казеозный)** - в ряде гранулем
- **Колликвационный (влажный)** - очаг серого размягчения головного мозга
- **Гангрена**
- **Инфаркт**
- **Жировой (разрушение жировой клетчатки):**
 - **Ферментный** (некроз поджелудочной железы с выделением липаз)
 - **Неферментный** (как правило, травматический)
- **Секвестр**

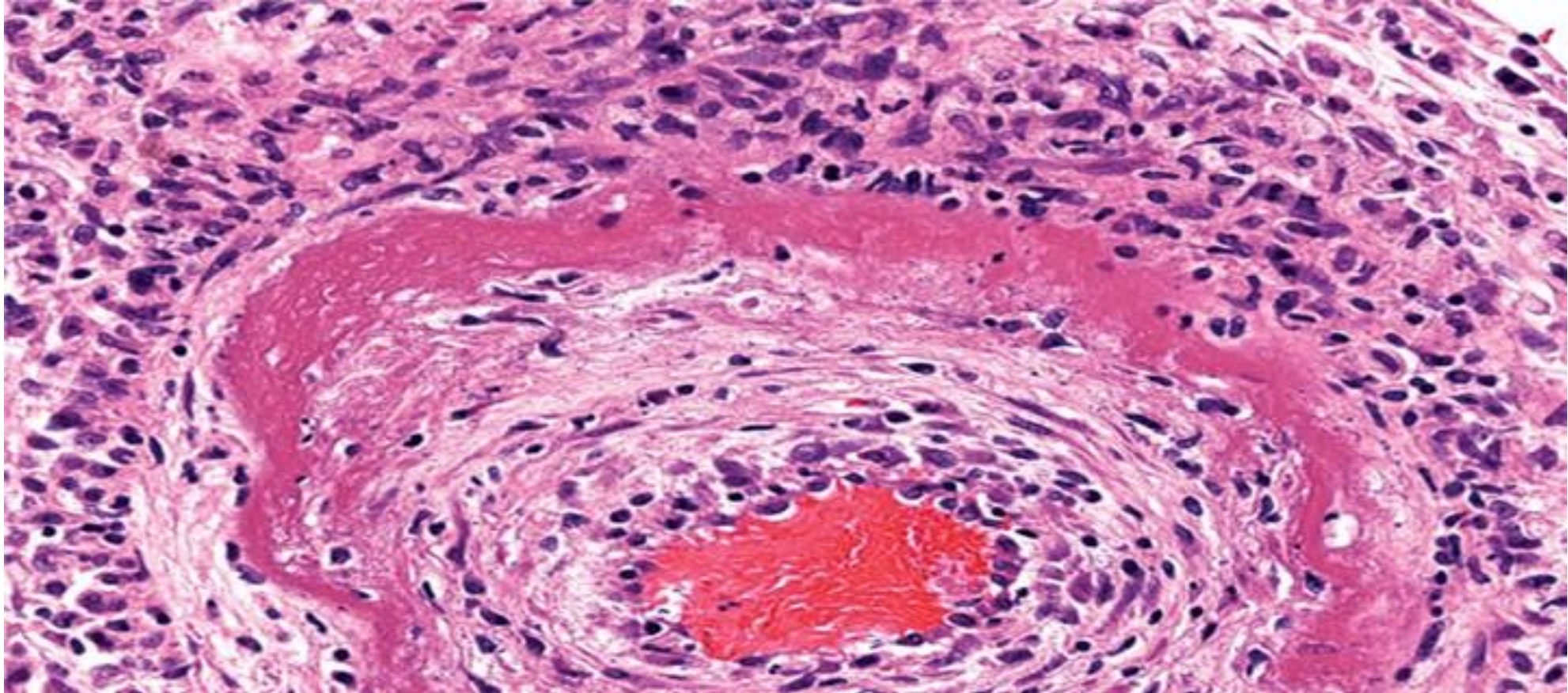
Сухой некроз	Влажный некроз
Объём тканей уменьшается (мумификация)	Увеличение объёма из-за отёка тканей
Наличие чёткой демаркационной линии	Отсутствие демаркационной линии
Отсутствие инфекции	Присоединение гнойной или гнилостной инфекции
Отсутствие интоксикации	Выраженная интоксикация

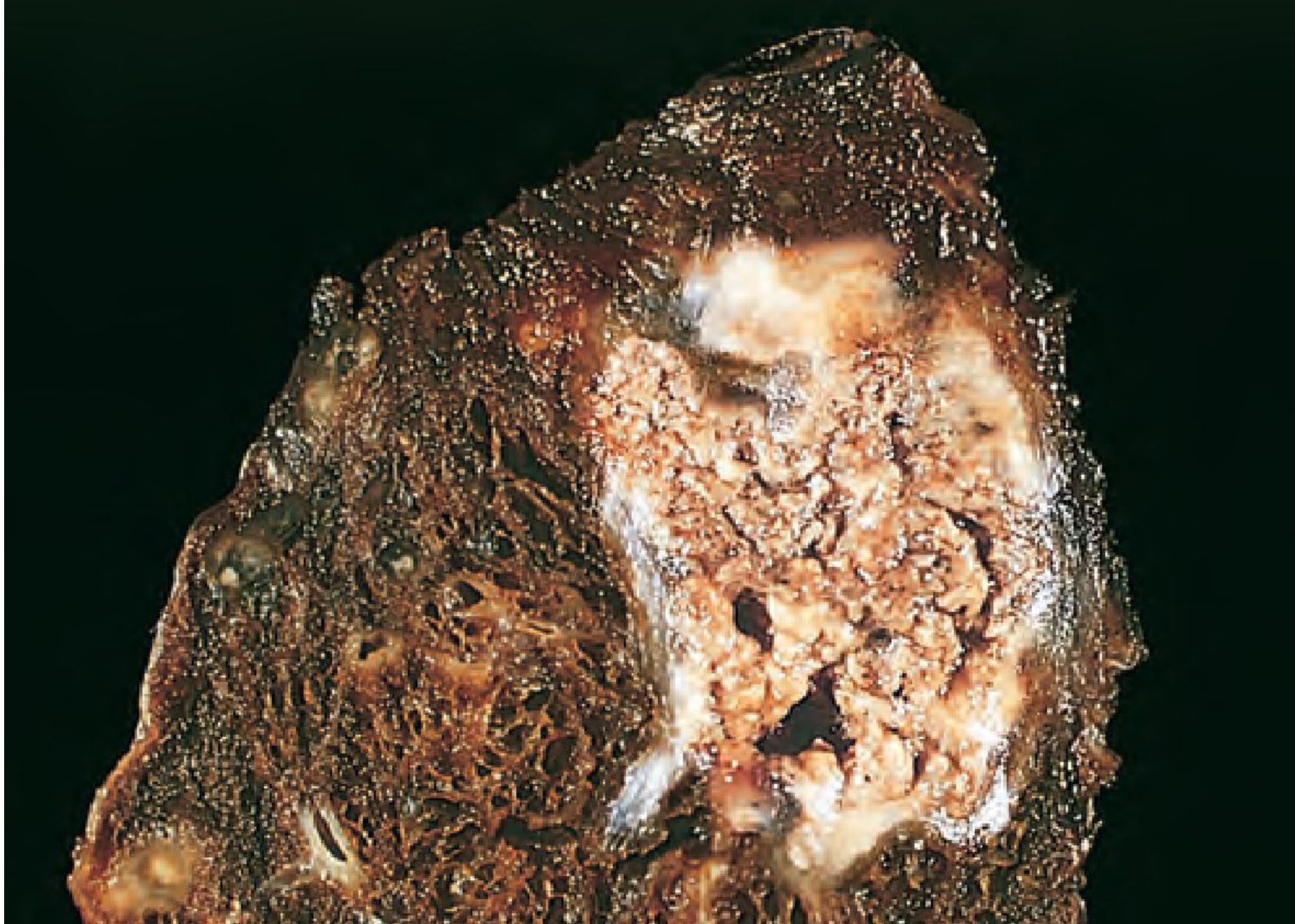


Восковидный некроз прямых мышц живота



Фибриноидный некроз мышечной стенки артериолы при гипертоническом кризе





Туберкуле
з.
Казеозная
пневмония

Гангрена - это некроз тканей, связанных с внешней средой.

Основная макроскопическая особенность гангрены - **черный цвет**. Согласно классическим представлениям, цвет обусловлен реакцией между железом гемоглобина и сероводородом воздуха, что приводит к появлению соединения FeS черного цвета.

Классификация гангрены

- **Сухая** - гангрена с мумификацией (коагуляционный некроз), микробная флора отсутствует
- **Влажная (в т.ч. нома)** - гангрена с колликвацией, микробная флора присутствует, ее ферментная активность и обеспечивает колликвацию
- **Газовая** - клостридиальная инфекция, анаэробные условия
- **Пролежень** - в результате сдавления сосудов и нервов участков органов и тканей, контактирующих с внешней средой. Примеры: сдавление сосудов кожи между костными выступами (лопатки, пяточные кости, крестец) и поверхностью кровати у лежачих больных, сдавление конкрементами сосудов стенки полых органов.

Сухая гангрена кистей





Влажная гангрена стопы

Влажная гангрена кишечника



Газовая гангрена нижней конечности



Пролежень крестцовой области



Нома - влажная гангрена мягких тканей лица (гангренозный стоматит). Нередко наблюдается при коревой инфекции

Номма



Инфаркт - сосудистый (анемический, ишемический, бескровный, дисциркуляторный) некроз

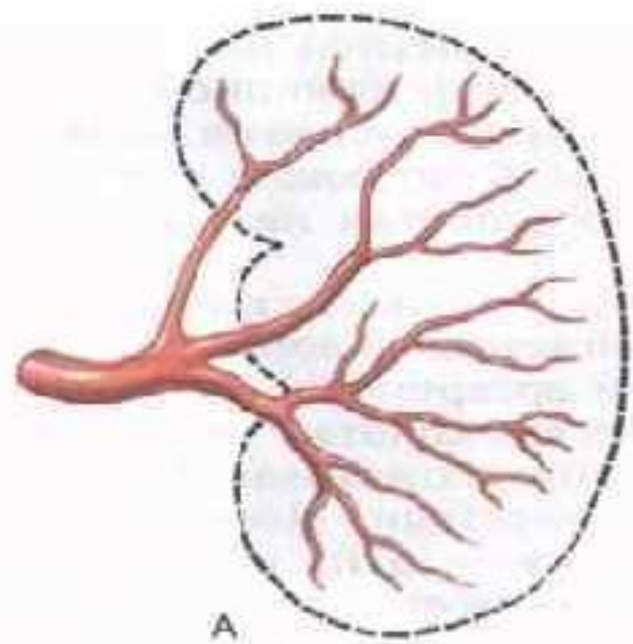
Классификации инфаркта:

По цвету:

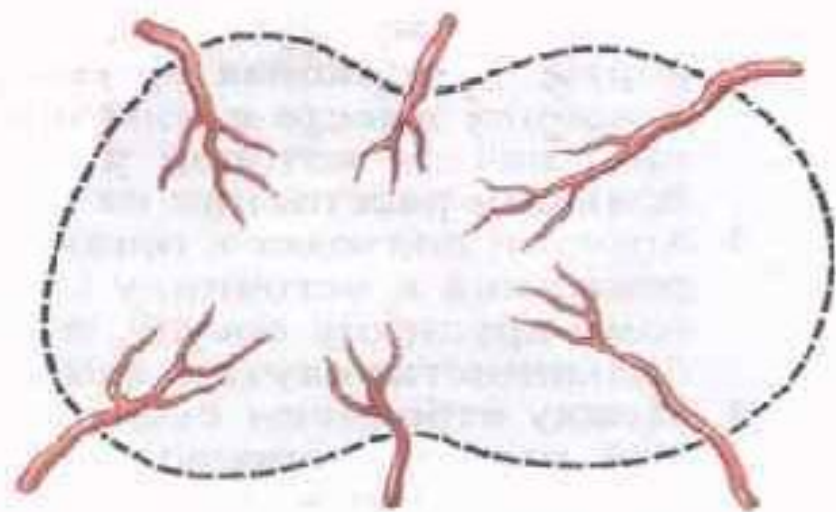
- Белый
- Красный
- Белый с
геморрагическим
венчиком

По форме очага:

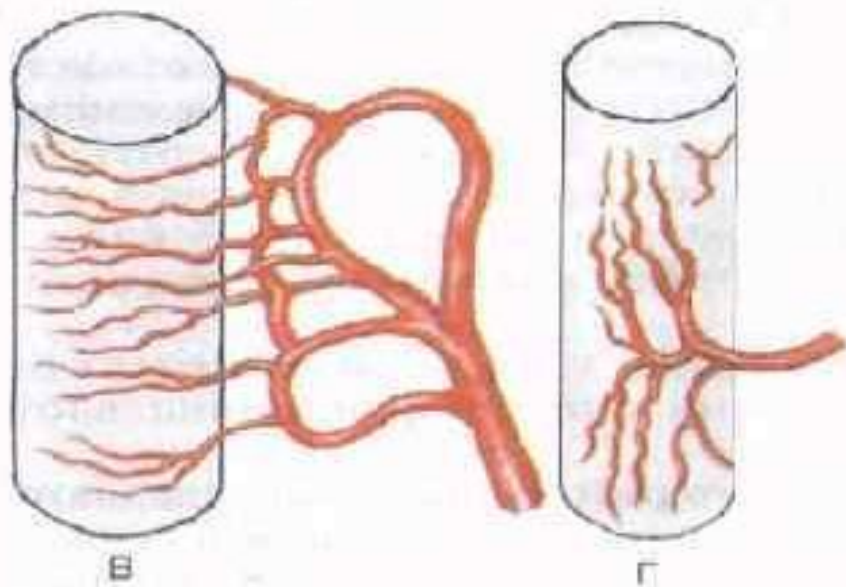
- Треугольный
- Неправильной формы
(зависит от
ангиоархитектоники
органа)



А



Б



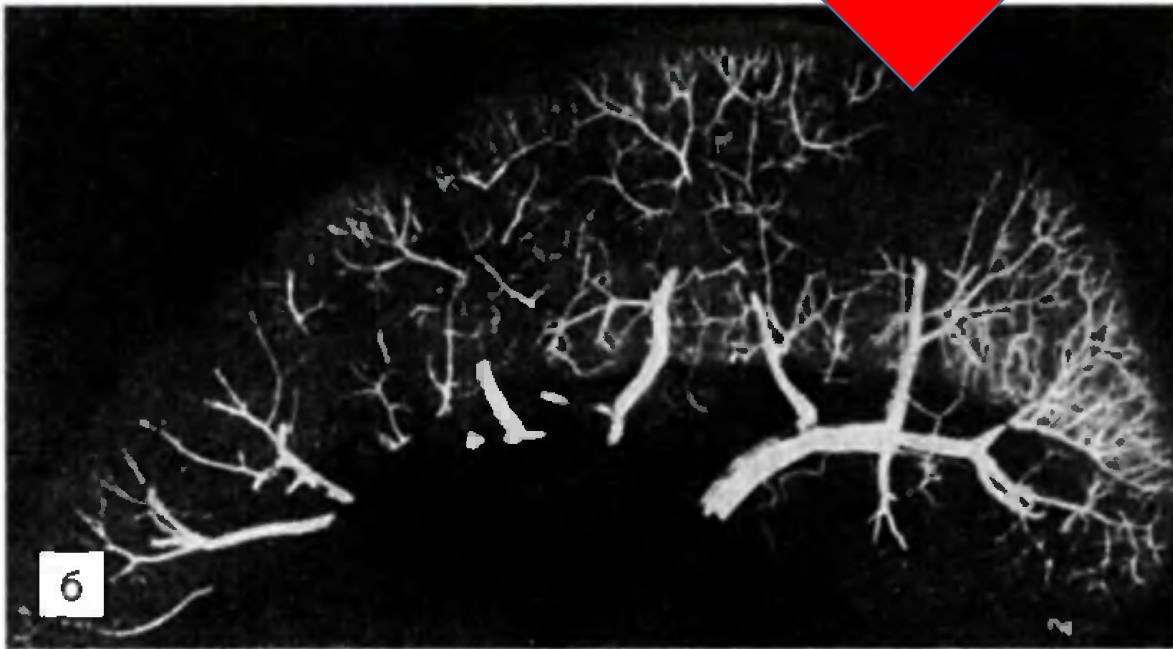
В

Г

Рис. 70. Типы ветвления артерий в различных органах.

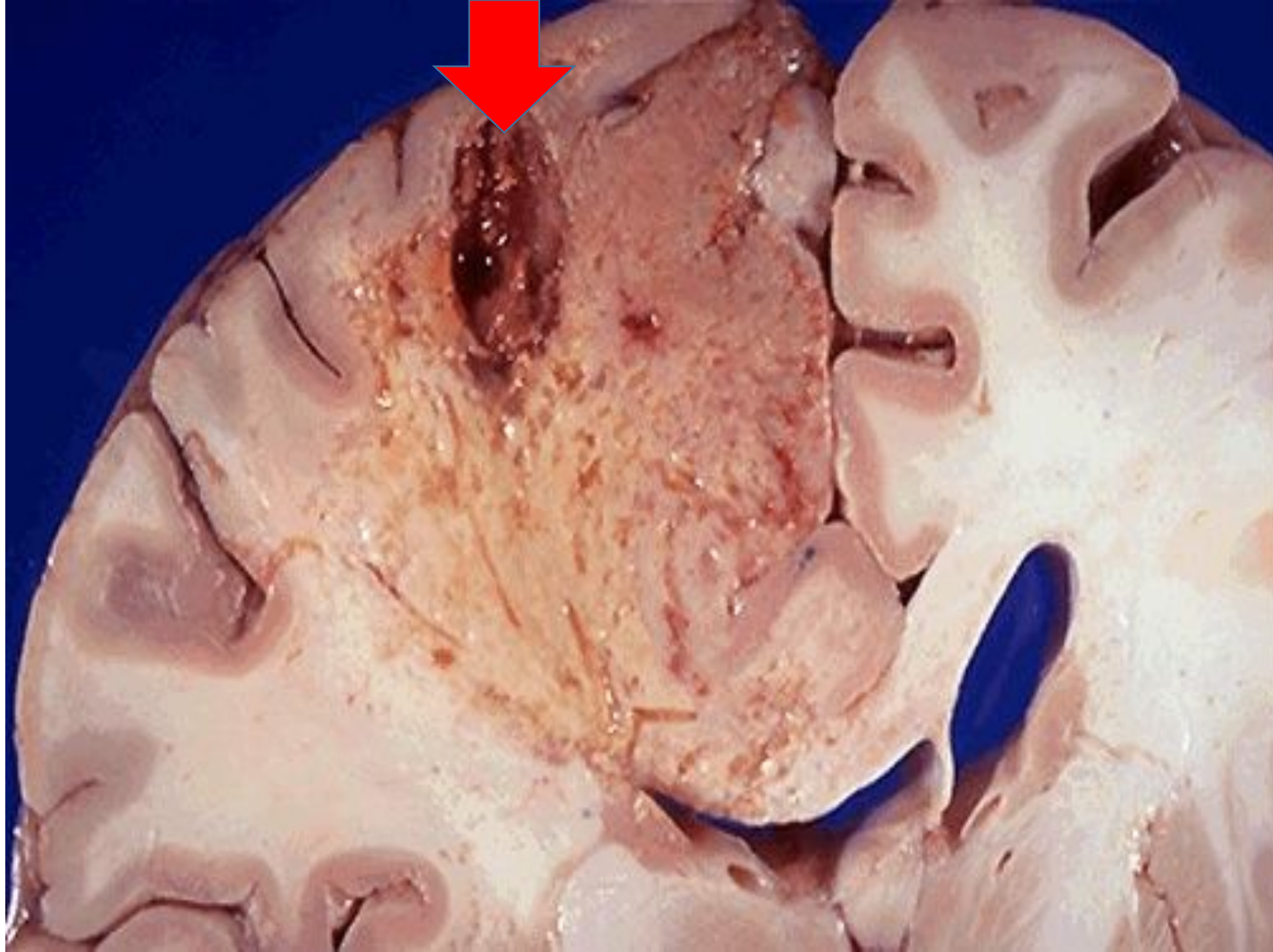
А — по направлению от ворот органа к его периферии; Б — радиальное направление артериальных ветвей в органе; В — поперечное (круговое) направление артериальных ветвей; Г — продольное направления артериальных ветвей.

Ишемический инфаркт селезенки



Ангиография артерий селезенки с контрастом

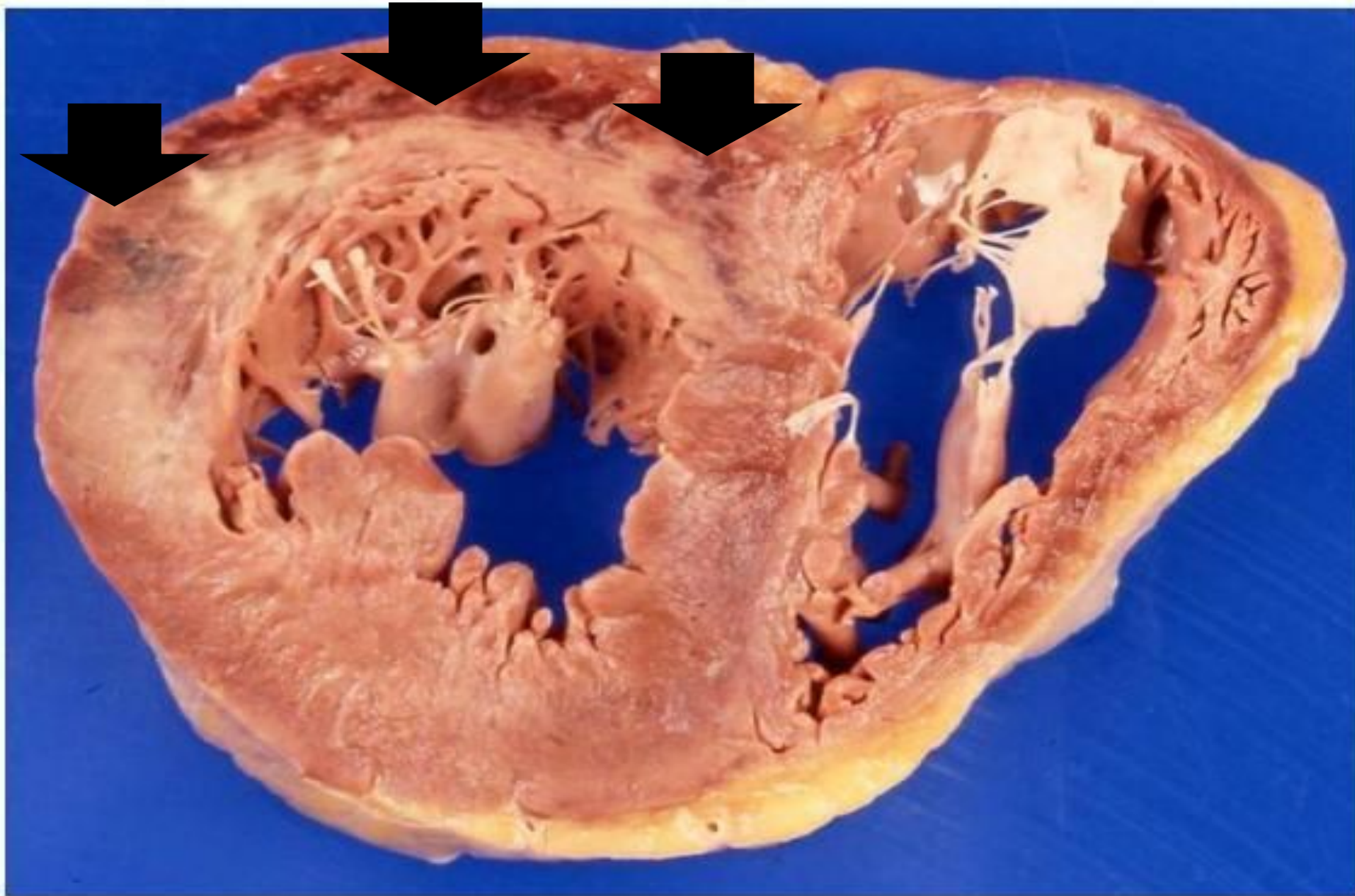




Очаг серого
размягчения
головного
мозга

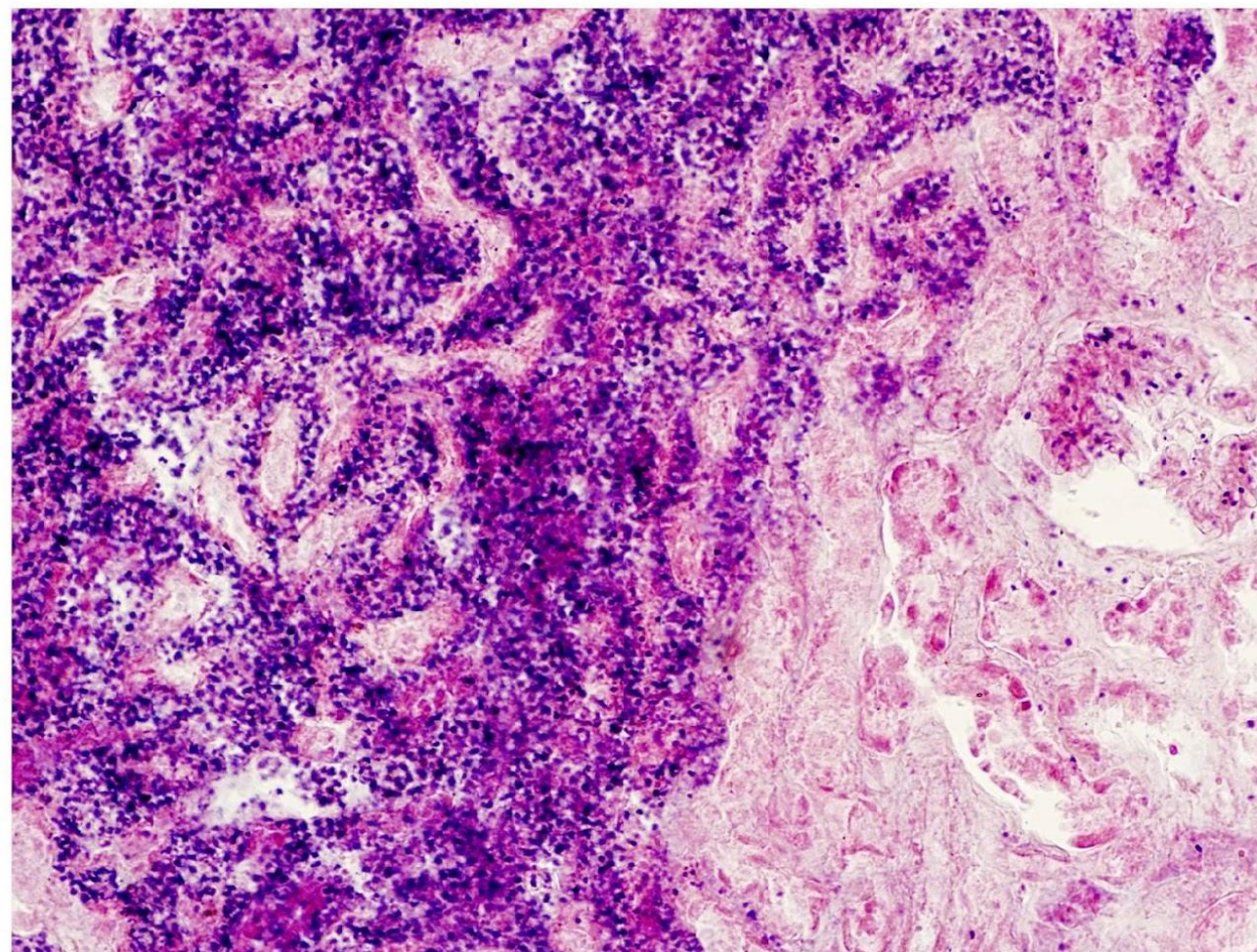
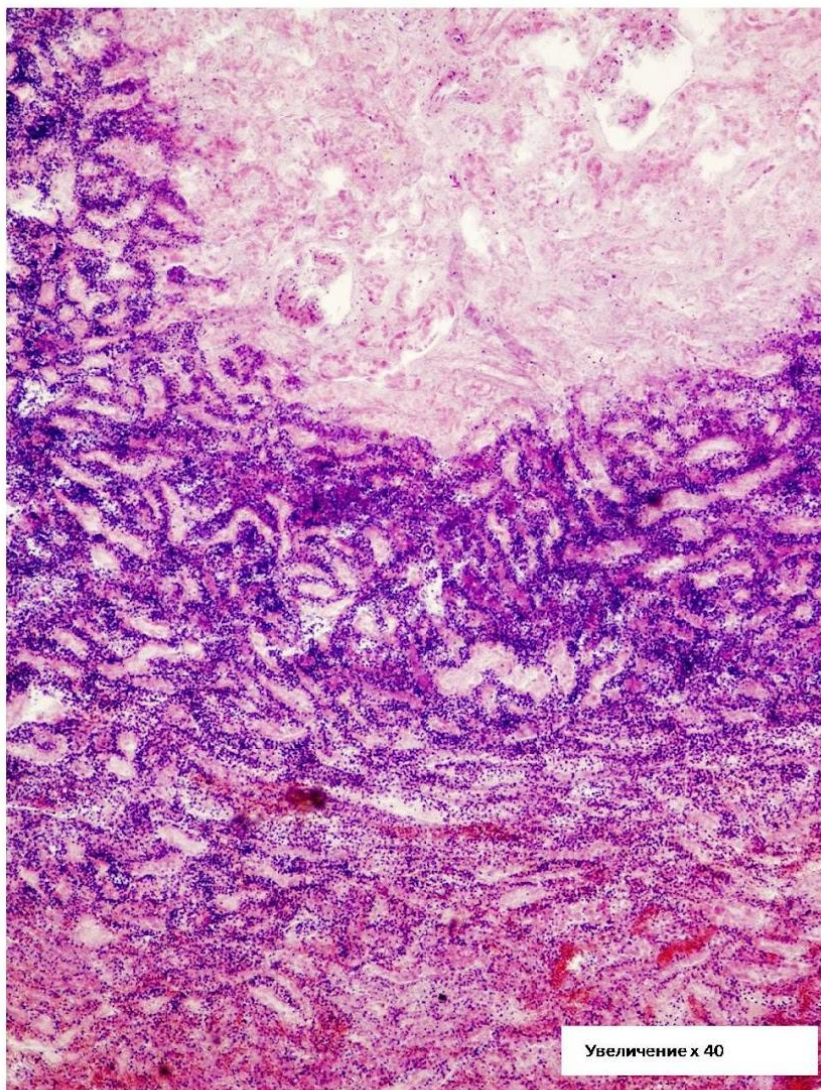
Инфаркты легких





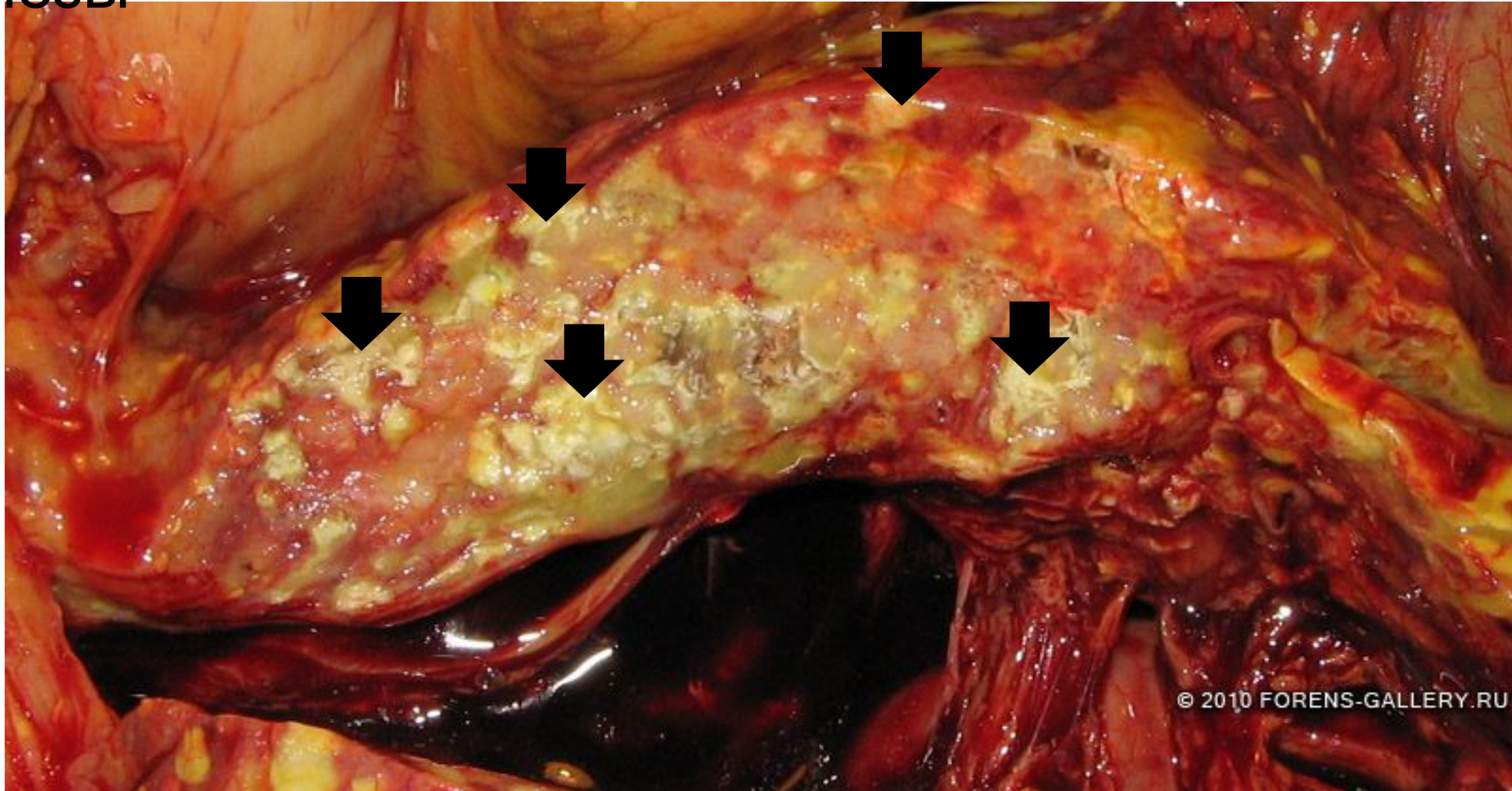
Инфаркт миокарда

Ишемический инфаркт почки



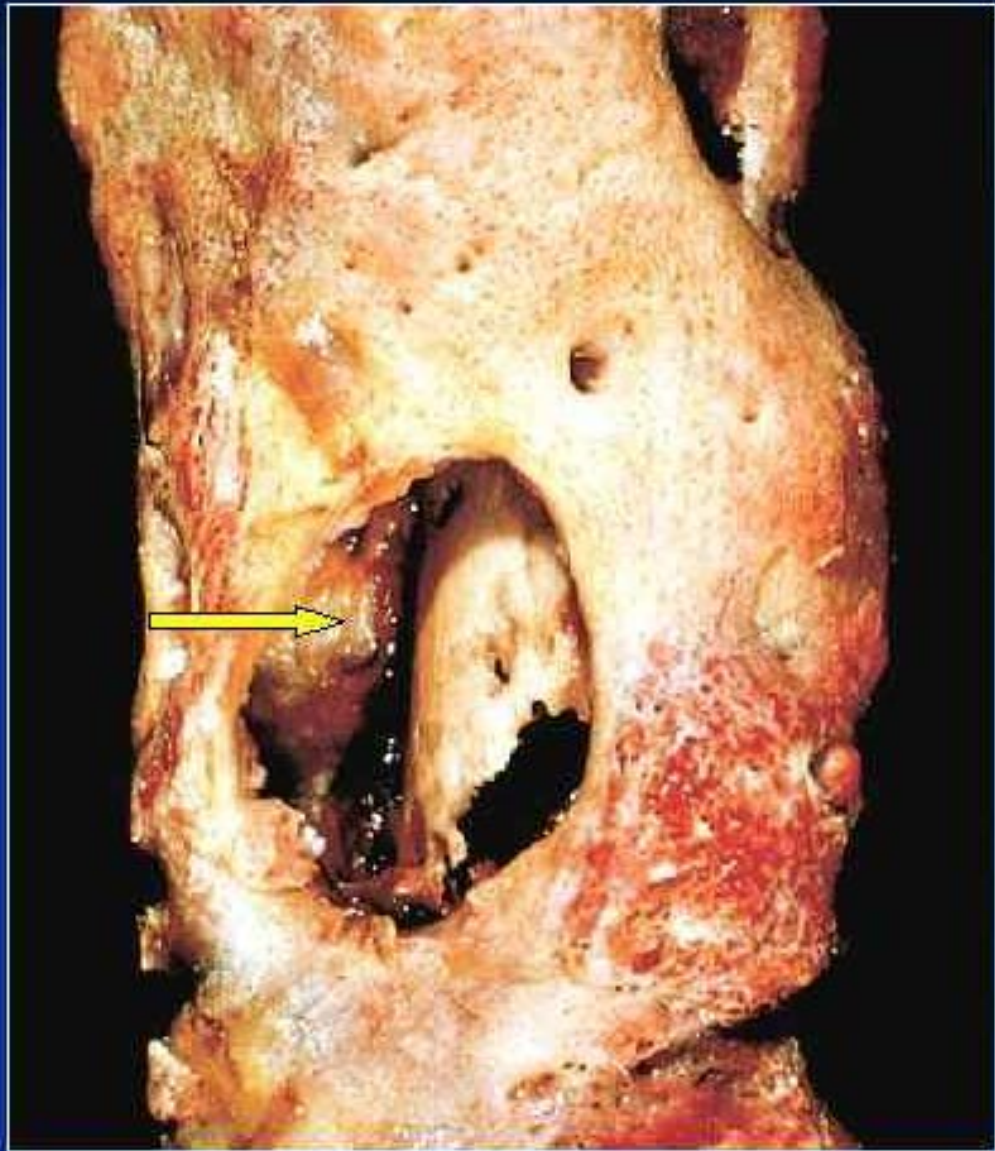
препарат кафедры патологической анатомии ПМГМУ им.

Стеатонекрозы (жировые некрозы) поджелудочной железы



Секвестр - участок мертвой ткани, который не подвергается аутолизу, не замещается соединительной тканью и свободно располагается среди живых тканей

Секвестр



Исходы некроза

Благоприятные:

- Реституция (полное восстановление, если сохранена гистоархитектоника, например, при сохранности базальных мембран некротизированных извитых канальцев почки)
- Субституция (неполное восстановление, при нарушении гистоархитектоники).
 - Организация - рост рубцовой ткани в месте некроза
 - Формирование глиального рубчика - (в головном мозге, где нет соединительной ткани)
 - Петрификация - отложение солей кальция
 - Оссификация - образование костной ткани (нередко в исходе первичного туберкулеза)
 - Инкапсуляция - рост рубцовой ткани по периферии очага
 - Формирование кисты - (в головном мозге, где нет соединительной ткани)
рассасывание расплавленного тканевого детрита без замещения полости тканью

Неблагоприятные:

- Гнойное расплавление (в некротической ткани не работают защитные механизмы и много «легкоусвояемой» пищи для микробов)
- Секвестрация и мутиляция (отторжение некротических масс во внешнюю среду)



Рис. 19. Исходы некроза.

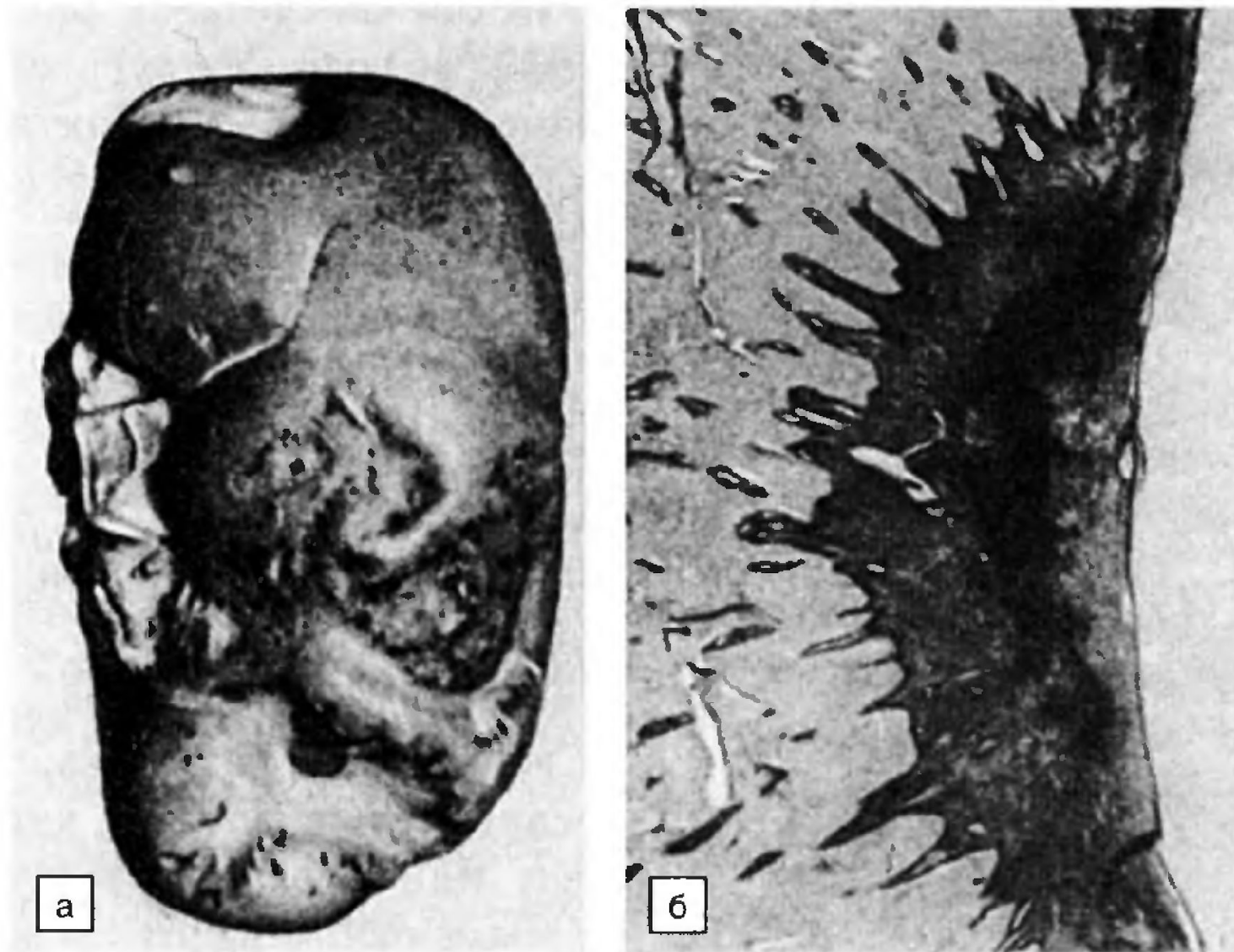
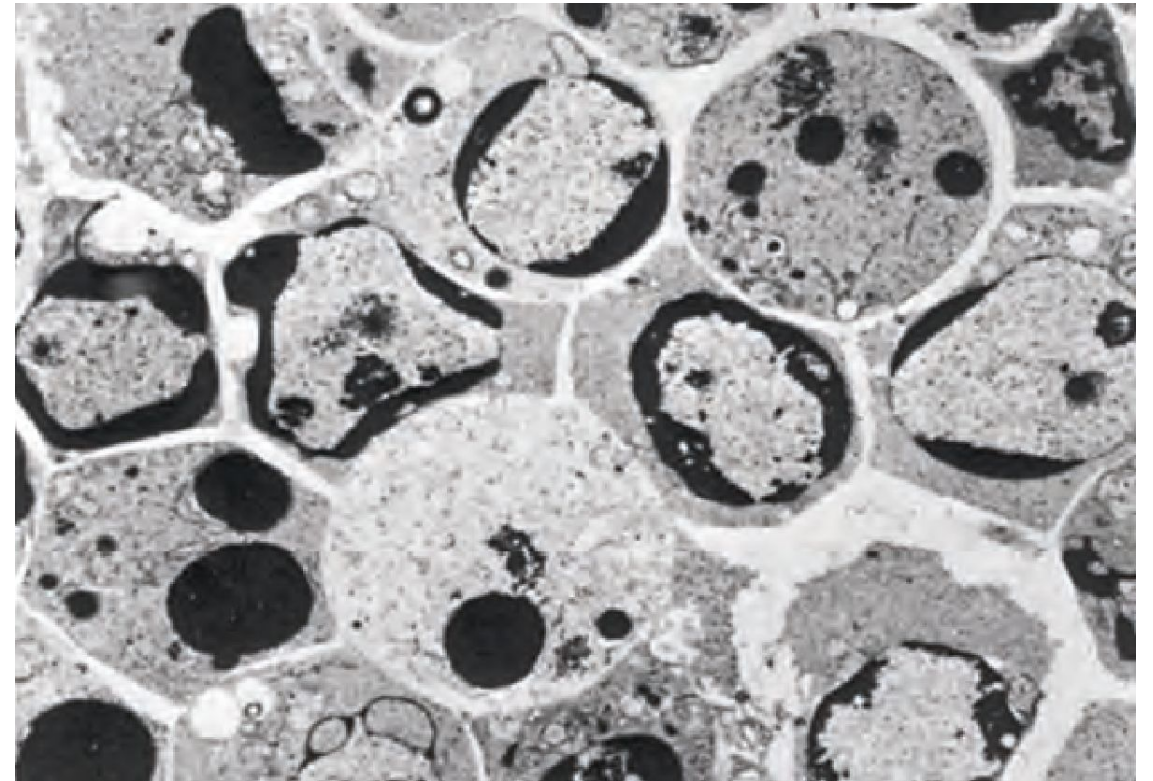
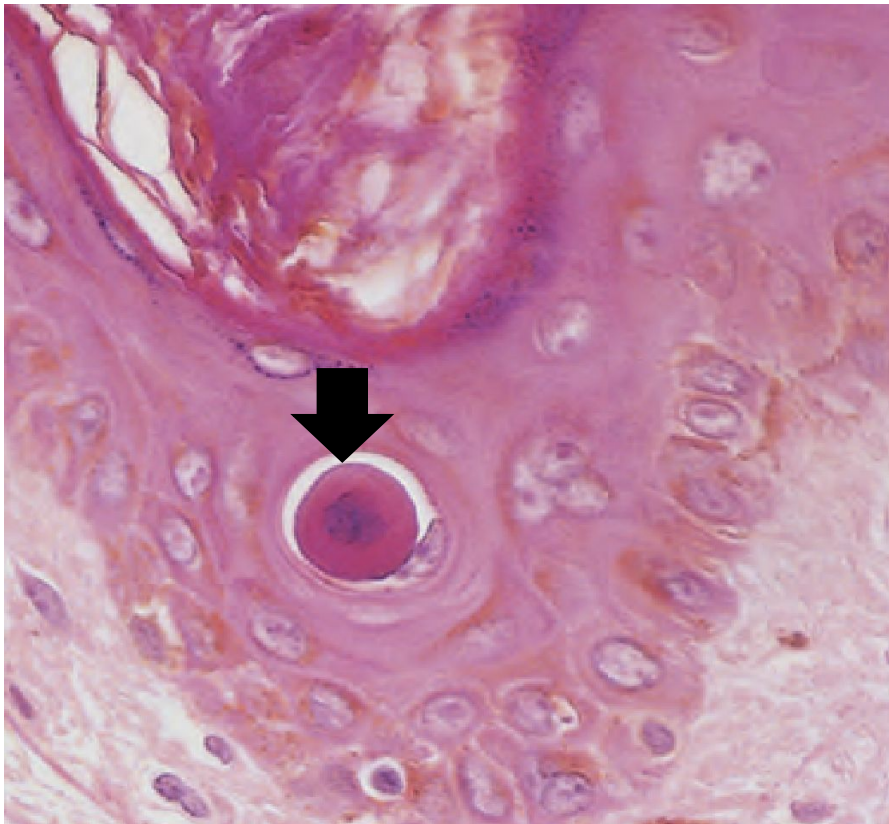


Рис. 3-8. Организация инфаркта: а — втянутые рубцы на поверхности почки после заживления инфаркта; б — рубец на месте инфаркта в селезенке (лупа)

АПОПТОЗ – процесс запрограммированной клеточной смерти (самоубийства), происходящий в живых организмах.



Функции апоптоза

- **Программированное разрушение клеток на стадии эмбриогенеза** (автономный апоптоз). Различают 3 категории автономного апоптоза: морфогенетический, гистогенетический и филогенетический
- **Гормонозависимая инволюция органов** у взрослых, например отторжение клеток эндометрия во время менструального цикла, атрезия фолликулов в яичниках в менопаузе, регрессия молочной железы после прекращения лактации.
- **Стабилизация численности клеток и их популяций в активно пролиферирующих тканях**, например клеток эпителия кишечника, крови и иммунной системы; удаление стареющих клеток, прошедших свой жизненный цикл.
- **Элиминация части опухолевых клеток** во время спонтанной регрессии опухолей.
- **Гибель клеток иммунной системы** (В- и Т-лимфоцитов) при гипосекреции цитокинов, аутореактивных Т-клеток в тимусе - при их клональной делеции.
- **Патологическая атрофия гормонозависимых органов**, например атрофия предстательной железы после кастрации; истощение лимфоцитов в тимусе на фоне терапии глюкокортикоидами.
- **Патологическая атрофия паренхиматозных органов после обтурации выводящих протоков**, например, в поджелудочной и слюнных железах, почках.
- **Гибель клеток, вызванная действием цитотоксических Т-лимфоцитов**, в частности при отторжении трансплантата и болезни «трансплантат против хозяина».
- **Элиминация клеток, инфицированных вирусами** (например, при вирусном гепатите фрагменты апоптотических клеток обнаруживаются в печени в виде телец Каунсильмана).
- **Элиминация поврежденных клеток при действии химических и физических факторов** (высокая и низкая температура, ионизирующее излучение, противоопухолевые препараты и др.) в дозе, недостаточной для развития некроза.

Классификация апоптоза по механизму

- **Внутренний апоптоз – это самостоятельное решение клетки.** Апоптотическая смерть клетки вызвана внутриклеточным стрессорным состоянием (повреждение ДНК, оксидативный стресс, повышение внутриклеточного Ca^{2+} , накопление несобранных белков в эндоплазматическом ретикулуме и т.д). Внутренний апоптоз является результатом биоэнергической и метаболической катастрофы. Происходит выключение дыхательных цепей.
- **Внешний апоптоз осуществляется при «подсказке извне», например, от Т-киллера.** Является каспаза-зависимой клеточной смертью [NCCD – Комитет по номенклатуре клеточной смерти (Nomenclature Committee on Cell Death), 2012].

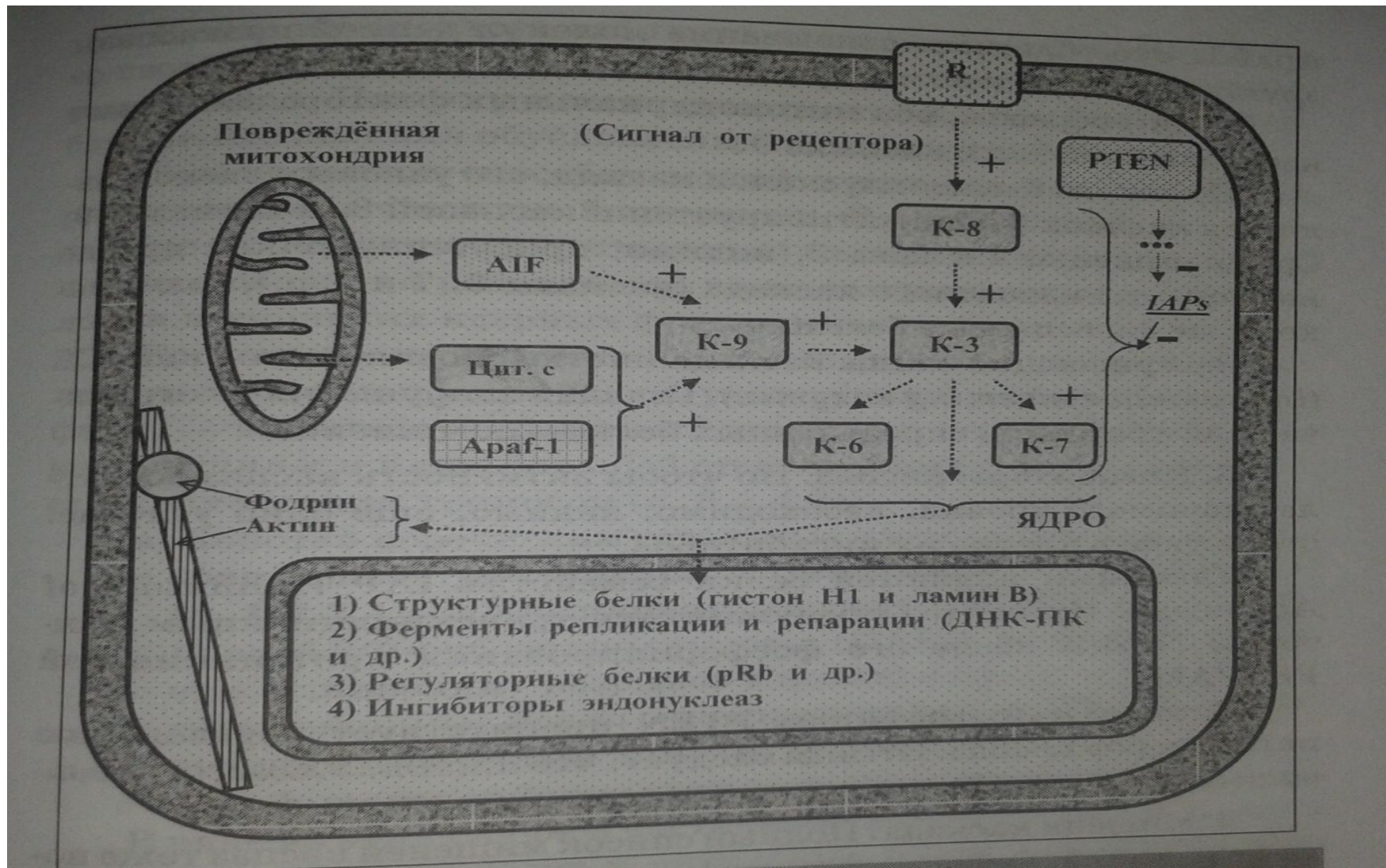


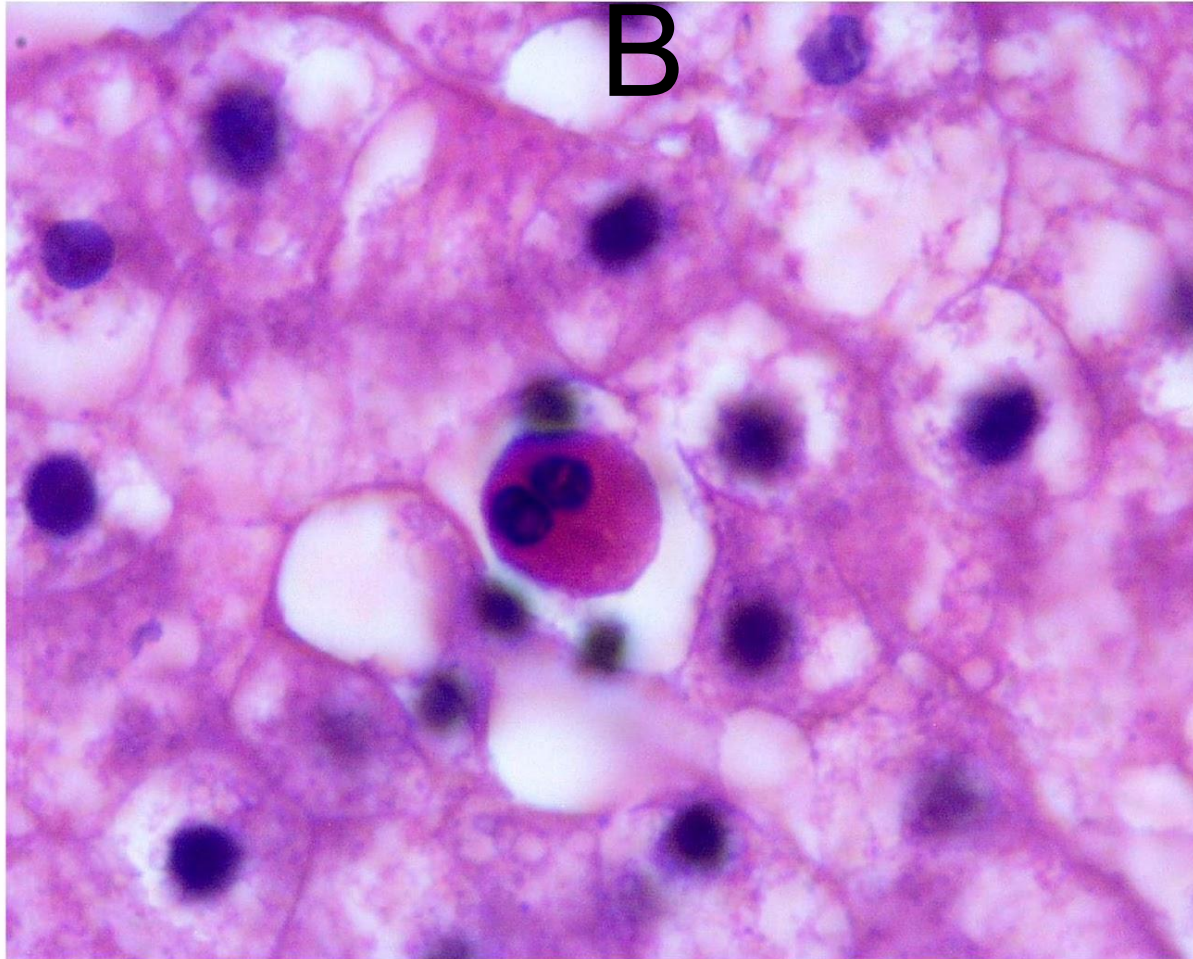
Рис. 6.12. Каспазный каскад и его мишени

R — мембранный рецептор; K — каспазы;
 AIF — митохондриальная протеаза; Цит. с — цитохром с;
 Araf-1 — цитоплазматический белок; IAPs — ингибиторы каспаз

Стадии апоптоза (на примере апоптоза изнутри)

1. Повреждение внутриклеточных структур – в первую очередь, хромосом и мембран
2. Передача сигнала на транскрипционный фактор p53. В результате – повышение активности и/или содержания p53
3. Повышение проницаемости митохондриальных мембран
4. Включение каспазного каскада. Частичный протеолиз каспазами многочисленных белков-мишеней
5. Последствия частичного протеолиза:
 - a) Конденсация хроматина (за счет протеолиза гистона H1 и ламинов)
 - b) Активация ядерных эндонуклеаз
 - c) Изменение липидного состава плазмолеммы
 - d) Активация ДНК-протеинкиназы
6. Постепенная фрагментация хроматина
7. Завершающие морфологические преобразования
 - a) Фрагментация ядер и цитоплазмы с образованием **апоптозных телец**
 - b) Фагоцитоз апоптозных телец окружающими клетками

Апоптозное тельце (тельце Каунсильмана) при вирусном гепатите



Увеличение x 1000

Значение регуляции апоптоза в патологии

- **Чрезмерный апоптоз** (по сравнению с уровнем пролиферации) приводит к чрезмерной клеточной гибели (ВИЧ-инфекция, фульминантные формы гепатитов В и С) или к атрофии (нейродегенеративные заболевания, хроническая ишемическая болезнь сердца)
- **Недостаточный апоптоз** (по сравнению с уровнем пролиферации) наблюдается при гиперпластических процессах, опухолевом росте (поскольку способствует выживанию клеток, мутировавших в опухолевые), а также аутоиммунных заболеваниях.
- **Незавершенный апоптоз** характеризуется отсутствием последующего фагоцитоза апоптозных телец.

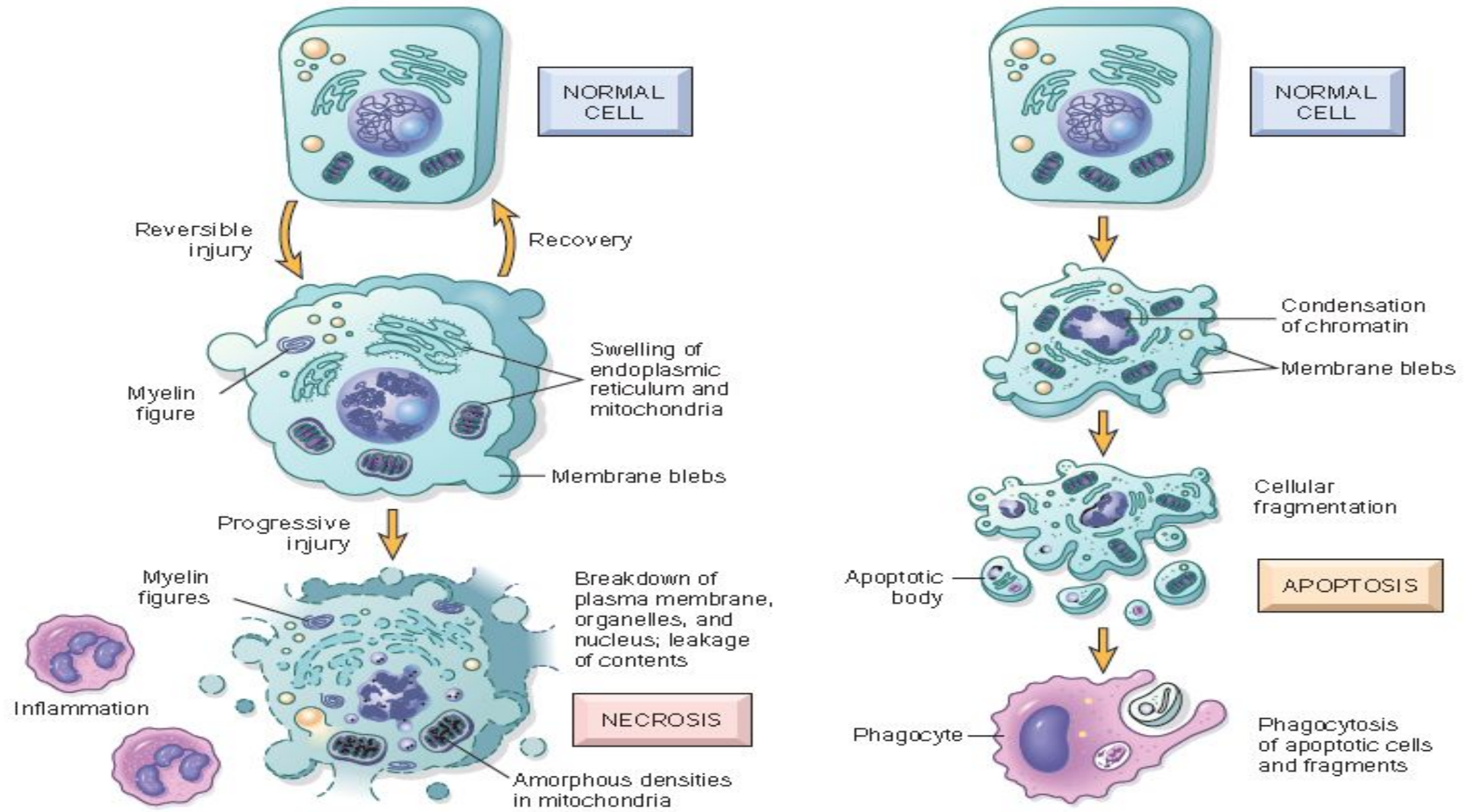


Figure 2-8 Schematic illustration of the morphologic changes in cell injury culminating in necrosis or apoptosis.

Отличия некроза от апоптоза

Признак	Некроз	Апоптоз
Сущность гибели	Убийство клетки повреждающим фактором ПО КЛАССИЧЕСКИМ ПРЕДСТАВЛЕНИЯМ, ПРОЦЕСС НЕРЕГУЛИРУЕМЫЙ	Самоубийство клетки под воздействием повреждающего фактора (за счет генетических программ)
Объем повреждения, легкость обнаружения в препарате	Как правило, клетка и окружающие ткани, легко обнаружить	Максимум, группы клеток, трудно обнаружить из-за быстроты процессов (1-3 ч) и малых объемов
Ферментемия	+	-
Кто разрушает или фагоцитирует продукты реакции?	Сначала, нейтрофилы (гетеролиз), затем фагоцитоз макрофагами	Фагоцитирует любая близлежащая клетка
Воспалительная реакция в ответ на повреждение	Как правило, характерно демаркационное воспаление из-за контакта с зоной некроза близлежащих кровеносных сосудов (эндотелий «призывает» лейкоциты в зону некроза)	Нет
Изменения ядра и цитоплазмы, окружающих тканей	Кариопикноз, кариорексис, кариолизис, плазмакоагуляция, плазморексис, плазмолизис; Гомогенизация ткани	Кариопикноз (хроматин может быть конденсирован в виде полулуний), кариорексис (с сохранением ядерной мембраны обломков), распад на апоптозные тельца без изменений ткани
При какой окраске можно выявить процесс?	Как правило, достаточно гематоксилина и эозина	Как правило, достаточно гематоксилина и эозина Предпочтительно ИГХ на каспазы, и TUNEL-тест.
Встречается ли в норме?	Да (некроз пуповины у новорожденного, фибриноидные изменения спиральных артерий матки при беременности, менструации)	Да (эмбриогенез, менструации, гормонзависимая инволюция и проч.)



Добро пожаловать на курс патологической анатомии!!!