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

## МОРФОЛОГИЯ ПОВРЕЖДЕНИЯ

Повреждение органов начинается на молекулярном или клеточном уровне, поэтому изучение патологии начинается с познания причин и молекулярных механизмов структурных изменений, возникающих в клетках при их повреждении.

В ответ на воздействие различных факторов в клетках развивается процесс адаптации. Если лимиты адаптивного ответа клетки исчерпаны, адаптация невозможна, то возникает повреждение клетки, до определенного предела обратимое. Если неблагоприятный фактор действует постоянно то развивается необратимое повреждение, или смерть, клетки.

Смерть клетки - конечный результат ее повреждения, следствие ишемии, инфекции, интоксикации, иммунных реакций.

Существует два типа клеточной смерти - некроз и апоптоз.

# ПРИЧИНЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТОК

Гипоксия.

Причины:

Уменьшения кровотока (ишемия), возникающее при появлении препятствий в артериях (атеросклерозе, тромбозе).

Неадекватная оксигенация крови при сердечно-сосудистой недостаточности.

Снижение способности крови к транспортировке кислорода, например при анемии, отравлении СО2.

Физические агенты. Относят механическую травму, чрезмерное снижение или повышение температуры окружающей среды, внезапные колебания атмосферного давления, радиацию, электрический шок.

Химические агенты и лекарства. Глюкоза и поваренная соль, в повышенных концентрациях могут вызвать повреждение клеток непосредственно или путем нарушения их электролитного гомеостаза. Кислород в высоких концентрациях очень токсичен. Даже следы известных ядов (мышьяк, цианиды, соли ртути), могут разрушить достаточно большое количество клеток в течение минут и часов.

Разрушительным действием обладают многие факторы окружающей среды: пыль, инсектициды, гербициды; промышленные и природные факторы (уголь, асбест); социальные факторы: алкоголь, курение, наркотики; высокие дозы лекарств.

Инфекционные агенты. К ним относятся вирусы, риккетсии, бактерии, грибы, простейшие, паразиты.

Иммунные реакции. Развитие некоторых иммунных реакций лежит в основе аутоиммунных болезней.

Генетические нарушения. Многие врожденные нарушения метаболизма связаны с энзимопатиями (отсутствие фермента).

Дисбаланс питания. Дефицит белковой пищи и витаминов остается распространенным явлением.

# МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТОК

Существуют четыре внутриклеточные системы, поддерживающие гомеостаз клетки:

* Поддержание целости клеточных мембран, от которой зависит ионный и осмотический гомеостаз клетки и ее органелл;
* Аэробное дыхание, связанное с окислительным фосфорили-рованием и образованием аденозинтрифосфата (АТФ);
* Синтез ферментов и структурных белков;
* Сохранение единства генетического аппарата клетки.

Например, нарушение аэробного дыхания повреждает натриевый насос мембраны, который поддерживает ионно-жидкостный баланс клетки, что приводит к нарушению внутриклеточного содержания ионов и воды.

Реакция клеток на повреждение зависит от типа, продолжительности действия, тяжести повреждающего фактора. Например, малые дозы токсинов или непродолжительная ишемия могут вызвать обратимые изменения, тогда как большие дозы того же токсина и продолжительная ишемия способны привести к немедленной гибели клетки (клеточной смерти).

Механизмы повреждения и смерти клетки

1. Образование свободных радикалов (при недостаточном поступлении кислорода в ткани) возникает свободнорадикальное перекисное окисление липидов (СПОЛ).

2. Нарушение гомеостаза кальция. Свободный кальций в цитоплазме клеток содержится в очень низких концентрациях по сравнению с внеклеточным. Это состояние поддерживается Са2+, Mg2+-АТФазами. Ишемия, интоксикации вызывают увеличение концентрации кальция в цитоплазме, что ведет к активации ферментов, повреждающих клетку: фосфолипаз (повреждение клеточной мембраны), протеаз (разрушение мембраны и белков цитоскелета), АТФаз (истощение запасов АТФ) и эндонуклеаз (фрагментация хроматина).

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

4. Ранняя потеря плазматической мембраной избирательной проницаемости. Она возникает при дефиците АТФ, и при активации фосфолипаз. Плазматическая мембрана может быть повреждена прямым воздействием бактериальных токсинов, вирусных белков, комплементом, физическими, химическими агентами.

# ФОРМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТОК

Различают:

* Ишемическое и гипоксическое повреждение;
* Повреждение, вызванное свободными радикалами, включая активированный кислород;
* Токсическое повреждение.

Ишемическое и гипоксическое повреждение. Чаще обусловлено окклюзией артерий. Основными механизмами гибели клетки при гипоксии являются нарушение окислительного фосфорилирования, приводящее к недостаточности АТФ, повреждению мембран клетки. Важнейшим медиатором необратимых биохимических и морфологических изменений является кальций.

Повреждение клетки, вызванное свободными радикалами. Возникает под воздействием химических веществ, радиации, кислорода, старении клеток, разрушении опухолей макрофагами. Свободные радикалы вступает в реакции с неорганическими и органическими соединениями - белками, липидами и углеводами.

Для повреждения клетки наибольшее значение имеют три реакции, в которые вступают свободные радикалы.

* Свободнорадикальное перекисное окисление липидов (СПОЛ) мембран, ведущее к повреждение мембран, органелл и самих клеток.
* Окислительное превращение белков. Свободные радикалы вызывают перекрестное связывание аминокислот (метионин, гистидин, цистин, лизин). Разрушает ферменты посредством нейтральных протеаз.
* Повреждение ДНК. Свободные радикалы вступают в реакцию с тимином, входящим в состав ДНК, это ведет к гибели клетки или ее злокачественному превращению.
* Токсическое повреждение. Химические вещества (в виде водорастворимых соединений) могут действовать непосредственно, связываясь с молекулами или органеллами клетки. Например, ртуть связывает сульфгидрильные группы клеточной мембраны и вызывает повышение проницаемости клеточной мембраны и торможение АТФаза-зависимого транспорта. При попадании в организм хлорида ртути в наибольшей степени страдают клетки желудочно-кишечного тракта, почек. Цианид воздействует на ферменты митохондрий. Противоопухолевые химиотерапевтические препараты (в том числе антибиотики) вызывают повреждение клеток посредством цитотоксического действия.

Химические соединения (жирорастворимые) вначале превращаются в токсичные метаболиты, которые затем действуют на клетки-мишени. При этом образуются свободные радикалы.

# МОРФОЛОГИЯ ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТОК

В классической морфологии нелетальное повреждение клеток называется дистрофией. В большинстве случаев она относится к обратимым повреждениям.

Некроз наряду с апоптозом является одним из двух морфологических выражений смерти клетки.

Апоптоз – это генетически запрограммированная смерть клетки.

Апоптоз является разновидностью смерти клетки, для которой характерна конденсация и фрагментация ДНК.

Основная биологическая роль апоптоза в норме - установление нужного равновесия между процессами пролиферации и гибели клеток, что в одних ситуациях обеспечивает стабильное состояние организма, в других-рост, в третьих-атрофию тканей и органов.

В норме апоптоз имеет место при:

Эмбриогенезе на стадиях преимплантации, имплантации плодного яйца и органогенеза. Исчезновение клеток путем апоптоза хорошо документировано при инволюции Мюллерова и Вольфова протоков, межпальцевых перепонок, при формировании просветов в полостных органах (в сердце).

Атрофии зрелых тканей под влиянием эндокринных органов при росте и старении организма (возрастная атрофия тимуса, возрастная инволюция эндометрия, предстательной железы, молочных желез после прекращения лактации, апоптоз В - и Т-лимфоцитов после прекращения действия на них стимулирующего действия соответствующих цитокинов при завершении иммунных реакций.

Уничтожаются клетки в пролиферирующих клеточных популяциях (эпителий крипт тонкой кишки).

Значение апоптоза в патологии.

Апоптоз клеток воспалительного инфильтрата наблюдается в очагах иммунного (лимфоциты) и гнойного (полиморфно-ядерные лейкоциты) воспаления.

Он развивается в корковых клетках тимуса при воздействии кортикостероидных гормонов и формировании иммунологической толерантности.

Наступает смерть клеток в опухолях, как подвергающихся регрессии, так и с активным ростом клеток.

Наступает смерть иммунных клеток (В, Т-лимфоцитов).

Происходит патологическая атрофия гормонозависимых тканей, (атрофия предстательной железы после кастрации).

Развивается патологическая атрофия паренхиматозных органов после перекрытия протока (поджелудочной железы, околоушной слюнной железы, мочеточника).

Смерть клетки, вызванная цитотоксическими Т-клетками, например отторжение трансплантата.

Гибель клеток при вирусных заболеваниях (вирусном гепатите тельца Каунсильмена).

Клеточная смерть, вызванная различными воздействиями (радиация, высокие, низкие температуры, цитотоксические противоопухолевые препараты, гипоксия).

Механизмы апоптоза.

1. Конденсация хроматина. Обусловлена расщеплением ядерной ДНК. При этом создается характерная для апоптоза картина ядра. Фрагментация ДНК развивается с участием кальций чувствительной эндонуклеазы.

2. Нарушения объема и формы клеток. Они связаны с активностью трансглютаминазы.

3. Фагоцитоз апоптозных телец макрофагами и другими клетками. Обеспечивается рецепторами этих клеток, которые связывают и поглощают апоптозные клетки (на макрофаге им является витронектиновый рецептор δ3-интегрин, который обеспечивает фагоцитоз апоптозных нейтрофилов).

4. Зависимость апоптоза от активации гена – это является одной из важных его особенностей. Это обеспечивается за счет протоонкогенов. Выявлены апоптозспецифические гены, которые стимулируют или тормозят смерть клетки.

5. Онкогены и супрессорные гены, играют регуляторную роль в индукции апоптоза (онкоген р53 в норме стимулирует апоптоз; р53 необходим для развития апоптоза после повреждения ДНК радиацией).

# НЕКРОЗ

Некроз (от греч. nekros - мертвый) - гибель клеток и тканей в живом организме. Понятие "некроз" является видовым по отношению к более общему понятию "смерть". Напротив, термин "смерть" используется для обозначения прекращения жизнедеятельности всего организма в целом.

Как указывал проф. М.Н. Никифоров (1923), некроз может захватывать отдельные участки тела, целые органы, ткани, группы клеток и клетки. В настоящее время имеется понятие фокального некроза, когда речь идет о гибели части клетки.

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

### Морфогенез некроза

Морфогенетические стадии:

Паранекроз - подобные некротическим, но обратимые изменения;

Некробиоз - необратимые дистрофические изменения, характеризующиеся преобладанием катаболических реакций над анаболическими;

Смерть клетки, время которой установить трудно;

Аутолиз - разложение мертвого субстрата под действием гидролитических ферментов.

Установление момента смерти клетки имеет важное теоретическое и клиническое значение в случае решения вопроса о жизнеспособности тканей, подлежащих хирургическому удалению, а также в трансплантологии.

Для определения смерти клетки чаще используют морфологические критерии необратимого повреждения клетки. Наиболее достоверными являются разрушение внутренних мембран и отложения электронно-плотных депозитов, содержащих белки и соли кальция в митохондриях, что обнаруживается при электронной микроскопии. Однако на светооптическом уровне изменения в структуре клетки становятся видимыми лишь на стадии аутолиза. Поэтому, говоря о микроскопических признаках некроза, мы фактически говорим о морфологических изменениях в стадии аутолиза, являющихся результатом действия гидролитических ферментов лизосомального происхождения. В настоящее время установлено, что большинство органелл клетки (ядра, митохондрии, рибосомы) также имеют свои собственные гидролитические ферменты, которые принимают активное участие в процессах аутолиза.

### Макроскопические признаки некроза

Общими для всех форм некроза являются изменения цвета, консистенции, в ряде случаев запаха некротических тканей. Некротизированная ткань может иметь плотную и сухую консистенцию, что наблюдается при коагуляционном некрозе. Ткань при этом подвергается мумификации.

В других случаях мертвая ткань дряблая, содержит большое количество жидкости, подвергается миомаляции (от греч. malakia - мягкость). Такой некроз называется колликвационным. Цвет некротических масс зависит от наличия примесей крови и различных пигментов. Мертвая ткань бывает белой или желтоватой, нередко окруженная красно-бурым венчиком. При пропитывании некротических масс кровью они могут приобретать окраску от красной до бурой, желтой и зеленой в зависимости от преобладания в них тех или иных гемоглобиногенных пигментов. При гнилостном расплавлении мертвая ткань издает характерный дурной запах.

### Микроскопические признаки некроза

Заключаются в изменениях ядра и цитоплазмы клеток. Ядра последовательно подвергаются сморщиванию (кариопикноз), распаду на глыбки (кариорексис) и лизируются (кариолизис). Изменения ядер связаны с активацией гидролаз - рибонуклеаз и дезоксирибонуклеаз. В цитоплазме происходит денатурация и коагуляция белков, сменяемая колликвацией. Коагуляция цитоплазмы сменяется распадом ее на глыбки (плазморексис) и лизисом органелл (плазмолизис). При фокальных изменениях говорят о фокальном коагуляционном некрозе и фокальном колликвационном некрозе.

Некроз развивается не только в паренхиматозных элементах тканей и органов, но и в их строме. При этом разрушаются как клетки стромы, нервные окончания, компоненты экстрацеллюлярного матрикса. Расщепление ретикулярных, коллагеновых и эластических волокон происходит с участием нейтральных протеаз (коллагеназ, эластазы), гликопротеидов - протеаз, липидов - липаз. При микроскопическом исследовании обнаруживаются распад, фрагментация и лизис ретикулярных, коллагеновых и эластических волокон (эластолизис), в некротизированной ткани нередко откладывается фибрин. Описанные изменения характерны для фибриноидного некроза. В жировой ткани некроз носит свои специфические черты в связи с накоплением в некротических массах жирных кислот и мыл, что ведет к образованию липогранулем.

Ультраструктурные признаки некроза. Отражают изменения органелл клетки:

* В ядре: агрегация хроматина, фрагментация фибрилл, полное разрушение;
* В митохондриях: набухание, уменьшение плотности гранул матрикса, образование в нем агрегатов неправильной формы, отложение солей кальция;
* В цитоплазматической сети: набухание, фрагментация и распад мембранных структур;
* В полисомах и рибосомах: распад полисом, отделение рибосом от поверхности цистерн, уменьшение четкости контуров и размеров, а также количества рибосом;
* В лизосомах: агрегация мелких плотных гранул матрикса и его просветление, разрыв мембран;
* В цитоплазматическом матриксе: исчезновение гранул гликогена, снижение активности ферментов.

### Этиология некроза

По этиологическим фактором, выделяют пять видов некроза:

* Травматический,
* Токсический,
* Трофоневротический,
* Аллергический,
* Сосудистый.

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

По механизму действия этиологического фактора некроз бывает:

* Прямым
* Непрямым.

Прямой некроз может быть травматическим, токсическим. Непрямой некроз - трофоневротическим, аллергическим, сосудистым.

Травматический некроз результат прямого действия на ткань физических (механических, температурных, вибрационных, радиационных и др.), химических (кислот, щелочей) факторов.

Токсический некроз развивается при воздействии на ткани токсичных факторов бактериальной и другой природы.

Трофоневротический некроз обусловлен нарушением циркуляции и иннервации тканей при заболеваниях центральной и периферической нервной системы (например пролежни).

Аллергический некроз является результатом иммунного цитолиза тканей в ходе реакций гиперчувствительности немедленного или замедленного типа. Классическим примером может служить фибриноидный некроз при феномене Артюса.

Сосудистый некроз связан с абсолютной или относительной недостаточностью циркуляции в артериях, венах и лимфатических сосудах. Наиболее частая форма сосудистого некроза обусловлена нарушением кровообращения в артериях при тромбозе, эмболии, длительным спазме.

### Патогенез некроза

Из всего многообразия патогенетических путей некроза можно выделить пять наиболее значимых:

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

Убихинон состоит из 76 аминокислотных оснований, широко распространен во всех клетках эукариотов. Синтез убихинона, инициируется различными видами повреждений. Связываясь с белками, убихинон уменьшает длительность их жизни, путем их частичной денатурации. При некрозе клеток центральной нервной системы (болезнь Альцгеймера, Паркинсона), в гепатоцитах при алкогольном поражении печени (тельца Маллори) обнаруживаются цитоплазматические тельца, построенные из комплекса белков с убихиноном.

Дефицит АТФ постоянно обнаруживается в гибнущих клетках. Однако для развития некроза одного дефицита АТФ недостаточно.

Генерация активных форм кислорода (АФК) происходит постоянно в живых клетках в процессе гликолиза. При этом образуются различные АФК - синглетный кислород, супероксидный анион-радикал, гидроксильный радикал, пероксид водорода и др. АФК повышают проницаемость мембран, потенцируют дефицит АТФ и избыток внутриклеточного кальция, что приводит к развитию повреждения клетки и ткани.

Нарушения кальциевого гомеостаза характеризуются накоплением внутриклеточного кальция в гибнущих клетках. В живых клетках концентрация кальция внутри клеток в тысячу раз меньше, чем вне клеток. При этом кальций накапливается прежде всего в митохондриях. Происходит активация Са2+-зависимых протеаз, фосфолипаз, что приводит к необратимым повреждениям мембран, еще большим нарушениям их проницаемости и смерти клеток.

Потеря селективной проницаемости цитоплазматических мембран является одним из характерных признаков некроза при воздействии комплемента, вирусных инфекциях, гипоксических повреждениях. Происходит повреждение трансмембранных протеинов, рецепторов, ферментных систем, регулирующих прохождение в клетку определенных веществ.

### Реакция на некроз

Может быть местной и системной.

Развитие некроза, как правило, сопровождается возникновением местной реакции - демаркационного острого воспаления. Воспалительная реакция на некроз может вызвать дополнительные повреждения сохраненных клеток и тканей в зоне демаркационного воспаления. Это особенно важно помнить в случаях инфаркта миокарда, когда некроз кардиомиоцитов обнаруживается не только в зоне ишемии, но и в зоне перифокального воспаления, что значительно увеличивает площадь поражения.

Системная реакция на некроз связана с синтезом клетками печени двух белков острой фазы воспаления - С-реактивного белка (СРВ) и плазменного амилоидассоциированного белка (ААР).

Клинико-морфологические формы некроза. Эти формы выделяют в зависимости от особенностей морфологических и клинических проявлений некроза, учитывая этиологию, патогенез и структурно-функциональные особенности органа, в котором некроз развивается.

Различают следующие формы некроза:

Коагуляционный;

* Колликвационный;
* Гангрена;
* Секвестр;
* Инфаркт.

Колликвационный некроз развивается в тканях, богатых жидкостью с высокой активностью гидролитических ферментов. Классический пример - очаг серого размягчения головного мозга.

Гангрена (от греч. gangrania - пожар) - некроз тканей, соприкасающихся с внешней средой. Ткани имеют черную окраску в результате образования сульфида железа из железа гемоглобина и сероводорода воздуха. Гангрена может развиваться в различных частях тела, легких, кишечнике, матке.

Разновидности гангрены:

* Сухая,
* Влажная
* Пролежень

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

Влажная гангрена возникает в тканях при действии гнилостных микроорганизмов. Ткань набухает, становится отечной, издает зловонный запах, демаркационная зона не определяется. Влажная гангрена встречается в легких, кишечнике и матке. У ослабленных корью детей влажная гангрена может развиться на коже щек, промежности и называется номой (греч. nоmе - водяной рак).

Пролежень является разновидностью гангрены трофоневро-тического генеза. Возникает в местах наибольшего давления у ослабленных больных, страдающих сердечно-сосудистыми, инфекционными, онкологическими и нервными заболеваниями. Пролежни локализуются обычно на участках тела, подвергающихся у лежачих больных наибольшему давлению (лопатки, крестец, затылок, локти и др.).

Секвестр - участок мертвой ткани, который не подвергается аутолизу, не замещается соединительной тканью, свободно располагается среди живых тканей. Секвестры обычно вызывают развитие гнойного воспаления, могут удаляться через свищевые ходы. Секвестрации чаще подвергается костная ткань, однако секвестры редко могут обнаруживаться и в мягких тканях.

Инфаркт (от лат, infarcire - начинать, набивать) - это сосудистый некроз (ишемический). Причины инфаркта - тромбоз, эмболия, длительный спазм артерий, функциональное перенапряжение органа в условиях гипоксии (недостаточности коллатерального кровообращения).

Различают инфаркты по форме и цвету. Форма инфаркта зависит от ангиоархитектоники органа, развитости коллатерального кровообращения и может быть клиновидной и неправильной. Клиновидная форма - для органов с магистральным типом ветвления сосудов, слабо развитыми коллатералями (селезенка, почка, легкое).

Неправильная форма инфаркта наблюдается в органах с рассыпным или смешанным типом ветвления артерий (миокард, головной мозг).

По цвету инфаркт может быть белым (селезенка, головной мозг), белым с геморрагическим венчиком (сердце, почки), красным (геморрагическим) - головной мозг, легкие, печень. Геморрагический венчик формируется за счет зоны демаркационного воспаления, которая закономерно возникает на границе мертвых и живых тканей. Красный цвет инфаркта обусловлен пропитыванием некротизированных тканей кровью, как это бывает при инфарктах легкого на фоне хронического венозного полнокровия.

Исходы некроза. Нередко некроз ткани или органа имеет неблагоприятный исход и приводит больного к смерти. Таковы, например, инфаркты миокарда, головного мозга, некроз коркового вещества почек, некроз надпочечников, прогрессирующий некроз печени, панкреонекроз, К неблагоприятным исходам некроза относится также гнойное расплавление, что может быть причиной прогрессирования гнойного воспаления вплоть до генерализации инфекционного процесса и развития сепсиса.

Благоприятные исходы некроза связаны с процессами отграничения и репарации, которые начинаются и распространяются из зоны демаркационного воспаления. К ним относятся организация (рубцевание - замещение некротических масс соединительной тканью), инкапсуляция (отграничение некротизированного участка соединительнотканной капсулой); при этом некротические массы петрифицируются (откладываются солями кальция) и оссифицируются (образуется кость). На месте колликвационного некроза головного мозга образуется глиальный рубчик (при небольших размерах некроза) или киста.

# СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕКРОЗА И АПОПТОЗА

Апоптоз - генетически запрограммированная смерть клеток в живом организме. Некроз и апоптоз являются разновидностями смерти клеток в живом организме. Что же общего в этих процессах и каковы различия между этими процессами.

Общим является:

Оба процесса связаны с прекращением жизнедеятельности клеток в живом организме.

Они встречаются как в норме, так и при патологии, но разных ситуациях.

Отличия апоптоза от некроза связаны с различиями в их распространенности, генетическими, биохимическими, морфологическими и клиническими проявлениями.

Некроз может захватывать территорию, начиная от части клетки до целого органа. Апоптоз распространяется всегда только на отдельные клетки или их группы.

Апоптоз возникает в клетках при определенных генетических перестройках.

При апоптозе усиливается экспрессия генов, контролирующих пролиферацию и дифференцировку клеток из группы клеточных онкогенов (c-fos, c-myc, c-bcl-2) и антионкогенов (р53). Активация клеточных онкогенов должна вести к усилению пролиферации клеток, однако при одновременной активации антионкогена р53 наступает апоптоз. Описанные взаимоотношения генов демонстрируют возможность координации процессов пролиферации и гибели клеток, заложенной в генетическом аппарате клеток.

Биохимические отличия апоптоза. В отличие от некроза разрушение ядра при апоптозе происходит с участием специальных Са2+, Mg2+ - зависимых эндонуклеаз, расщепляющих молекулы ДНК, что приводит к формированию однотипных по размерам фрагментов ДНК. Масса этих фрагментов кратна массе одной нуклеосомы, а каждый фрагмент содержит от одной до нескольких нуклеосом. Своеобразное расщепление ДНК при апоптозе имеет и свое морфологическое выражение в виде особой структуры хроматина.

В цитоплазме клетки, подвергшейся апоптозу, никогда не наблюдается активации гидролитических ферментов, как это бывает при некрозе. Напротив, все органеллы долгое время остаются сохранными и подвергаются конденсации, что связывают с процессами сшивания белковых молекул трансглютаминазами, а также обезвоживания клеток за счет действия особых селективных ферментных транспортных систем, регулирующих обмен ионов калия, натрия, хлора и воды.

Морфологические отличия апоптоза от некроза. Эти отличия касаются в основном ультраструктурных перестроек. Но при световой микроскопии клетки в состоянии апоптоза и их фрагменты (апоптозные тельца) отличаются небольшими размерами, сравнимыми с размерами лимфоцитов, с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, округлыми контурами и конденсированными хроматином и цитоплазмой. Существенным отличием является отсутствие воспалительной реакции на апоптоз.

### Ультраструктурные отличия апоптоза от некроза

Потеря микроворсинок, межклеточных контактов. Клетка приобретает округлую форму, теряет связь с соседними клетками. В отличие от некроза речь идет всегда об изменениях в отдельных клетках.

Размеры клеток уменьшаются в связи с конденсацией цито-плазматических органелл; меняется форма клетки. Клетка расщепляется на апоптозные тельца, каждое из которых имеет свой фрагмент ядра, ограниченный двух контурной ядерной мембраной, и индивидуальный набор органелл.

В отличие от некроза при апоптозе имеется сохранность ин-тегративности органелл. Митохондрии не набухают, нет разрыва внутренней мембраны. Характерными для апоптоза являются агрегация рибосом в полукристаллоидные структуры, появление пучков микрофиламентов под цитолеммой. Наблюдается кратковременная дилатация агранулярной эндоплазматической сети с формированием пузырей, наполненных жидкостью, которые выводятся из клетки. Поверхность клетки приобретает кратерообразные выпячивания.

При апоптозе в отличие от некроза под кариолеммой конденсируется ядерный хроматин в виде полусфер и глыбок. В ядре осмиофильные тельца, Ядро меняет свою форму, становится изрезанным, фрагментируется, ядерные поры концентрируются только в участках, где отсутствует маргинация хроматина.

Клетка в состоянии апоптоза фагоцитируется макрофагами. Фагоцитоз происходит настолько быстро, что в условиях in vivo апоптозные клетки сохраняются лишь в течение нескольких минут, что затрудняет их наблюдение.