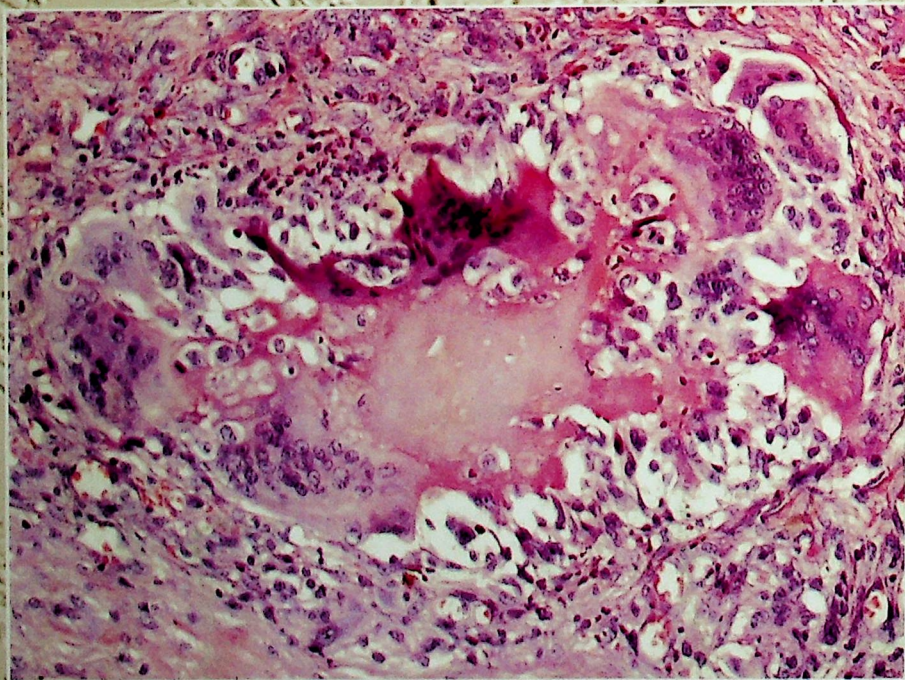


Асоціація патологів України
Запорізький державний медичний університет

ПАТОЛОГІЯ

Том 2, № 1
2005



Видавництво ЗДМУ
Запоріжжя, 2005



Свідоцтво про реєстрацію
КВ № 8390 від 03.02.2004р.

Рекомендовано до друку
Вченою радою Запорізького
державного медичного університету

Адреса редакції:

69035, Україна, м. Запоріжжя,
пр-т Маяковського, 26, ЗДМУ,
редакція журналу "Патологія",
тел./факс: (0612) 33-02-34,
<http://pathologia.zsmu.edu.ua/>
pathologia@zsmu.edu.ua

Зав. редакцією - Альохін С.І.,
літ. редактор - Альохіна Т.А.,
коректор - Вороніна В.І.

Підписано до друку 05.04.2005 р.

Формат 60x84^{1/8}. Папір офсетний

Умов. друк. арк. 10,23

Тираж 600 прим. Зак. № 05/3

Оригінал-макет виконаний
в РВВ ЗДМУ,

69035, г. Запоріжжя,
пр-т Маяковського 26,
тел./факс: (0612) 33-02-34

Віддруковано в типографії

ТОВ "Колор Принт"

69071, м. Запоріжжя,
вул. Дєповська, 79А/24,
тел. (0612) 65-23-84

При передруці матеріалів посилання на
журнал "Патологія" обов'язкове.

Відповідальність за достовірність
наведених в публікаціях фактів, дат,
назв, імен, прізвищ, цифрових даних
несуть автори статей.

Відповідальність за інформацію
в рекламі несуть рекламодавці.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

головний редактор професор В.О. ТУМАНСЬКИЙ,
заступник головного редактора професор А.В. АБРАМОВ,
відповідальний секретар М.О. ОРЛОВСЬКИЙ,
секретар Л.І. БАРВІНСЬКА,
професор Ю.В. БИЦЬ (Київ),
професор К.О. ГАЛАХІН (Київ),
чл.-кор. АМН України, професор В.М. ЄЛЬСЬКИЙ (Донецьк),
професор О.К. ЗАГОРУЛЬКО (Сімферополь),
професор Т.Д. ЗАДОРОЖНА (Київ),
академік АМН, чл.-кор. НАН України, професор Д.Д. ЗЕРБІНО (Львів),
професор Ю.М. КОЛЕСНИК (Запоріжжя),
професор В.Ф. МИСЛИЦЬКИЙ (Чернівці),
академік НАН України, професор О.О. МОЙБЕНКО (Київ),
чл.-кор. НАН та АМН України, професор О.Г. РЕЗНИКОВ (Київ),
академік АМН, чл.-кор. НАН України, проф. А.М. РОМАНЕНКО (Київ),
професор Г.Г. СКІБО (Київ),
професор В.І. ФІЛІМОНОВ (Запоріжжя),
професор В.Г. ШЛОПОВ (Донецьк),
професор Г.А. ШИФРІН (Запоріжжя),
професор П.І. ЧЕРВЯК (Київ),
професор А.Ф. ЯКОВЦОВА (Харків)

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

професор В.В. БІКТИМІРОВ (Вінниця),
професор Я.Я. БОНДАР (Тернопіль),
професор І.В. ВАСИЛЕНКО (Донецьк),
професор О.С. ГАВРИШ (Київ),
професор А.П. ГАСЮК (Полтава),
професор С.Г. ГИЧКА (Київ),
професор А.І. ГОЖЕНКО (Одеса),
професор А.І. ДАНИЛЕНКО (Одеса),
професор М.А. КЛИМЕНКО (Харків),
професор І.М. МИХАЙЛЮК (Івано-Франківськ),
професор Ю.О. ПОСПІШІЛЬ (Львів),
професор О.С. РЕШЕТНИКОВА (Луганськ),
професор В.Д. САДЧИКОВ (Харків),
професор В.П. СІЛЬЧЕНКО (Київ),
професор О.С. СТУПІНА (Київ),
професор В.П. ТЕРЕЩЕНКО (Київ),
професор В.О. ШАВРІН (Запоріжжя),
професор І.С. ШПОНЬКА (Дніпропетровськ)

Огляди літератури

И.Ф. Беленичев, О.В. Ганчева
Сигнальная роль активных форм кислорода в регуляции физиологических функций

Лекції

В.А. Туманский
Селективная гибель специализированных клеток

Оригінальні дослідження

О.П. Нецчерет
Вазопресин та нейро-гормональна регуляція функції серця, коронарного і системного кровообігу

А.Ф. Яковцова, И.А. Тихая, Г.И. Губина-Вакулук
Цианобактерии водоемов и экологический стресс

В.П. Терещенко, В.А. Піциков, С.Г. Гичка, В.О. Сушко, О.М. Науменко, Г.Г. Задорожна
Складові алгоритму патоморфологічної діагностики хронічних обструктивних захворювань легень

А.К. Загорулко, О.В. Беловицкий, О.Ю. Скробкова
Динамика морфологических изменений в легких при острой алкогольной интоксикации в эксперименте и у человека

В.В. Проценко, И.Н. Троицкая, Л.В. Скорода
Гистологические особенности гигантоклеточной опухоли

И.А. Колесникова
Связь макроскопической формы рака желудка и его стромального компонента

И.В. Василенко, Р.Б. Кондратюк, Б.Б. Брук, Ю.К. Гульков, Н.А. Запорожченко
Эндокринная дифференцировка в опухолевых клетках и клеточная инфильтрация стромы в раке желудка

Я.І. Виговська, В.Л. Матлан, С.В. Новак, В.А. Барілка, І.Г. Гіпп, В.А. Піддубняк, Н.А. Володько, Б.Т. Білинський, В.Є. Логінський
Рівень фактора некрозу пухлин і трансформуючого фактора росту бета 1 та зміни у системі гемостазу у хворих на злоякісні лімфоми та рак шлунка

Т.П. Сегеда, В.П. Терещенко
Динаміка структурних перетворень ендотеліального шару гемомікросудин слизової оболонки бронхів в учасників ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи

Г.И. Губина-Вакулук, А.М. Шай, И.И. Яковцова
Меланотропоциты и адренотропоциты умерших с ишемическим инфарктом головного мозга

Literature review

4 *I.F. Belenichev, O.V. Gancheva*
The signal role of active forms of oxygen in regulation of physiological functions

Lectures

10 *V.A. Tumanskiy*
Selective death of specialized cells

Original research

19 *A.P. Neshcheret*
Arginine-vasopressin and neurohormonal regulation of heart function, coronary and systemic blood flow

23 *A.F. Yakovtsova, I.A. Tichaya, G.I. Hubina-Vaculick*
Cyanobacteria of reservoirs and ecological stress

28 *V.P. Tereshchenko, V.A. Pisthikov, S.G. Gichka, V.O. Sushko, O.M. Naumenko, G.G. Zadorojna*
Algorithm constituents of pathomorphologic diagnostics of chronic obstructive pulmonary diseases

32 *A.K. Zagorulko, O.V. Belovitsky, O.J. Skrebkova*
The dynamic of morphological changes in lungs at acute alcoholic intoxication in experiment and in human

37 *V.V. Protsenko, I. N. Troitskaya, L.V. Scoroda*
Histological features of giant-cell tumor

41 *I.A. Kolesnikova*
Connection between macroscopical forms of gastric cancer and its stromal component

46 *I.V. Vasilenko, R.B. Kondratyuk, B.B. Bruk, J.K. Gulkov, N.A. Zaporozhchenko*
Neuroendocrine differentiation of tumor cells and cell infiltration of stroma in gastric cancer

51 *Ya.I. Vygovska, V.L. Matlan, S.V. Novak, V.A. Barilka, I.G. Hipp, V.A. Piddubnyak, N.A. Volodko, B.T. Bilynsky, V.E. Loginsky*
Tumor necrosis factor and transforming growth factor beta 1 levels and hemostatic abnormalities in patients with malignant lymphomas and gastric cancers

57 *T.P. Segeda, V.P. Tereshchenko*
Dynamics of hemomicrovessels endothelium structural transformations in bronchial mucosa in Chernobyl accident consequences liquidators

62 *H.I. Hubina-Vaculick, A.M. Shay, I.I. Yakovtsova*
Melanotropocytes and adrenocorticotropocytes from died patients with ischemic infarction of a brain

Оригінальні дослідження

Л.В. Дегтярьова, Т.П. Сегеда, О.О. Воровський
Структурні основи грижоносійства у хворих похилого віку

Н.В. Туманская, Л.М. Полищук, А.И. Денисов, В.А. Туманский, Т.П. Кузнецова

Возможности ультразвукового и цитологического исследования в дифференциальной диагностике опухолей, дисгормональных гиперплазий и воспалительных заболеваний молочных желез при скрининговых обследованиях женщин

Сучасні технології лікування

Г.А. Шифрин, М.Л. Горенштейн

Перитонит: биологические реакции организма, анестезиологическое обеспечение и интенсивная терапия

Наукове життя та хроніка

Всеукраїнська конференція з міжнародним представництвом "**Нейроендокринні і імунні механізми регуляції гомеостазу в нормі та патології**".

(18-19 травня 2005 року, м. Запоріжжя)

Всеукраїнська конференція з міжнародним представництвом "**Критичні стани: патогенез, діагностика, сучасні методи лікування**".

(28-29 вересня 2005 року, м. Запоріжжя)

Original research

66 *L. Degtiarova, T. Segeda, O. Vorovskiy*
Structural bases of hernia in aged patients

71 *N.V. Tumanskaya, L.M. Polischuk, A.I. Denisov, V.A. Tumanskiy, T.P. Kuznetzova*
The potentialities of ultrasonic and cytologic research in differential diagnostics of tumours, dishormonal hyperplasias and inflammatory diseases of breast at the screening examinations of women

New treatment modes

74 *G.A. Shifrin, M.L. Gorenshteyn*
Peritonitis: biological reactions of organism, anesthesia and intensive care

Scientific activities and current events

87 All-Ukrainian conference with international representation "**Neuroendocrinal and immune mechanisms of homeostasis regulating in normal and pathological states**"
May 18-19, Zaporozhye

88 All-Ukrainian conference with international representation "**Critical states: diagnostics, new treatment modes**"
September 28-29, Zaporozhye

В.А. Туманский

Селективная гибель специализированных клеток

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: некроз клетки • апоптоз • иммунноклеточный киллинг • фагоцитоз

Рассмотрен морфогенез селективной гибели специализированных клеток путем некроза, патогенно индуцированного апоптоза, а также уничтожение специализированных клеток, вызванное иммунной системой, которые играют важную роль в развитии недостаточности функций органов.

Селективна загибель спеціалізованих клітин

В.О. Туманський

Розглянутий морфогенез селективної загибелі спеціалізованих клітин шляхом некрозу, патогенно індукованого апоптозу, а також знищення спеціалізованих клітин, викликане імунною системою, які відіграють важливу роль у розвитку недостатності функцій органів.

Ключові слова: некроз клітин, апоптоз, імуноклітинний кілінг, фагоцитоз.

Патологія. – 2005. – Т.2, №1. – С.10-18

Selective death of specialized cells

V.A. Tumanskiy

Morphogenesis of selective death of specialized cells by necrosis, pathogenically induced apoptosis as well as destruction of specialized cells, caused by immune system, which play important role in the development of organs function insufficiency are viewed.

Key words: cell necrosis, apoptosis, immune-cellular killing, phagocytosis.

Pathologia. 2005;2(1):10-18

Специализированные клетки, компоненты межклеточного матрикса и сосуды представляют собой единую функциональную систему, при этом на молекулярном уровне они оказывают равнозначное влияние друг на друга. Молекулярные сигналы из межклеточной среды влияют на генетический аппарат клетки, митотическое деление и дифференцировку ее новых поколений, без трофогенных сигналов клетка погибает. Молекулы - посланницы межклеточного матрикса, через внутриклеточные регуляторные молекулы и гены специализированной клетки постоянно адаптируют ее метаболизм и активность к изменяющимся условиям межклеточной среды, при необходимости активируют программы выживания и защиты от молекулярных повреждений, либо программы клеточной гибели. С современных позиций в патогенезе повреждений клеток, возникающих в целостном организме, целесообразно выделить нарушения обмена веществ, проявляющиеся клеточной дистрофией, и молекулярные критические повреждения, угрожающие гибелью специализированных клеток и развитием органной недостаточности.

Критическая альтерация – молекулярно-субклеточное повреждение, угрожающее гибелью специализированных клеток и разрушением молекулярно-волоконистого межклеточного матрикса стромы органов. В целостном организме объектом критической альтерации может стать клетка целиком или ее специализированные системы.

Причины критической альтерации специализированных клеток в целостном организме.

1. Энергетическая недостаточность клетки:

- из-за недостаточного поступления в неё кислорода;
- из-за недостатка кислорода, глюкозы и других энергоемких субстратов при ишемии.

2. Эндогенная метаболическая катастрофа:

- повреждения клетки избытком свободного кислорода и оксида азота;
- катастрофическое увеличение свободного кальция в цитозоле клетки;
- свободно-радикальные повреждения клетки;
- ацидотическая альтерация клетки;
- активация перекисного окисления липидов цитоплазмы и мембран;
- неуправляемая внутриклеточная денатурация и протеолиз;
- появление в клетке эндотоксичных пептидов (амилоидогенных, прионных, гентингина, пресенилина).

3. Инфицирование клетки вирусами, бактериями, грибами.

4. Повреждения клеток факторами внеклеточного сектора:

- при реперфузии крови после длительной ишемии органов;
- осмотические повреждения транспортных механизмов плазмолеммы клетки;
- эксайтотоксическое повреждение клеток избытком возбуждающих медиаторов;

• повреждения циркулирующими в крови газами, молекулами и клетками при газовой, жировой и амниотической эмболии.

5. Повреждения экзогенными факторами: гамма- и ультрафиолетовым облучением, низкой и высокой температурой среды, растворимыми и газообразными ядами, механическими, химическими и электрическими факторами.

6. Иммунологическая катастрофа: перегрузка чужеродными антигенами, распознавание своих клеток в качестве чужеродных.

7. Ятрогенные повреждения медикаментами, анестетиками, лекарственными растворами и препаратами крови.

8. Повреждения деструктивными молекулами, освобождаемыми активированными или поврежденными клетками: кислородными и кислород-галогеновыми радикалами, оксидом азота, туморонекротическими факторами, гидролитическими ферментами лизосом, катионными и основными белками.

Патогенез селективной гибели специализированных клеток

Факторы критической альтерации реагируют либо с трансмембранными сигнал-преобразующими рецепторами клетки, либо активируют цитоплазматические сигнал-преобразующие молекулы, которые в свою очередь передают молекулярные сигналы к генам клетки, инициирующим целый ряд аварийных программ и организующим либо ее выживание, либо ее гибель путем апоптоза или некроза. Аварийные программы клетки обеспечиваются кооперацией протоонкогенов, регулирующих ее митотический цикл и развитие (p53, c-myc, c-mig); генов, регулирующих ее немедленный ответ на повреждение (c-jun, c-fos) и генов, регулирующих клеточную гибель (Bcl-2, Bax, Bak). Например, при повреждении ДНК в клетке отмечается экспрессия гена p53, останавливающего митоз для восстановления повреждений ДНК, экспрессия гена Bcl-2 тормозит развитие апоптоза, далее, на фоне достаточного количества ростовых факторов, экспрессия генов c-jun, c-fos обеспечивает либо митотическое деление клетки, либо развитие воспаления. В то же время, при экспрессии гена p53 и невозможности восстановления повреждений ДНК, экспрессия генов Bax, Bak запускает программу гибели клетки путем апоптоза. Низкие дозы/концентрации повреждающих факторов, длительно воздействующие на клетку, инициируют ее апоптоз, в то время как высокие дозы/концентрации повреждающих факторов, воздействующие в короткий промежуток времени, вызывают некроз клетки.

В отличие от простейших организмов, судьба поврежденной клетки в организме человека зависит не только от вида и тяжести повреждения, но также и от влияния соседних специализированных и вспомогательных клеток, молекулярные взаимодействия меж-

ду которыми поддерживают определенный баланс трофических и ростовых факторов в межклеточном матриксе. В обычных условиях жизнедеятельность нейронов ЦНС поддерживается молекулярным взаимодействием с астроцитами и олигодендроцитами, синтезирующими нейротрофины, а макрофаги и микроглия защищают мозг от инфектов. При тяжелой церебральной ишемии поврежденные нейроны выживают благодаря трофической поддержке мигрирующих к ним глиальных клеток. В то же время, ВИЧ-инфицированные макрофаги и микроглиоциты активируют продукцию токсичных цитокинов, хемокинов и оксида азота, вызывающих апоптоз нейронов. При болезни Альцгеймера макрофаги, генерирующие такие молекулы, активируют синтез в нейронах протенинов β -амилоида и других олигопептидов, вызывающих апоптоз нервных клеток.

Уничтожение антигенно измененных и инфицированных клеток осуществляется иммунной системой, при этом, такие клетки-мишени вначале распознаются иммуноцитами, а затем уничтожаются с помощью разных механизмов, рассмотренных ниже. Этот процесс имеет катастрофические последствия для функции органов при вирусных и аутоиммунных болезнях.

ВИДЫ СЕЛЕКТИВНОЙ ГИБЕЛИ И УНИЧТОЖЕНИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ КЛЕТОК

Основными видами гибели специализированных клеток в целостном организме может быть некроз клетки, апоптоз, а также индуцированное иммунной системой уничтожение специализированных клеток иммуноцитами либо активированным компонентом.

Морфологически феномен гибели клетки был описан раньше, чем сформировались гистологические и биохимические концепции необратимой клеточной альтерации. Первое гистологическое описание гибели клеток опубликовал в 1859 году Вирхов, обозначивший этот процесс как "некроз", "дегенерация", "умирание", "гангрена". В 1887-1890 годах Вейгерт, в опубликованных исследованиях по клеточной смерти, ввел понятия "автолиз", "пикноз", "кариолизис", "коагуляционный некроз", "фокальный некроз клетки". В 1895 году Флемминг описал распад овариального эпителия на "апоптозные тельца". В 1896 году Маринеско предложил различать "хроматолиз" – разрушение и исчезновение хроматофильной субстанции (гранулярной эндоплазматической сети) и "дезагрегацию" – превращение хроматофильной субстанции цитоплазмы в мелкую пыль. Таким образом, к концу XIX столетия сложились представления о гибели клетки как о процессе ее разрушения в живом организме, микроскопически проявляющемся пикнозом ядра, кариорексисом или кариолизисом, разрушением цитоплазмы в виде ее коагуляции или лизиса.

НЕКРОЗ КЛЕТКИ

Некроз клетки – (от греческого - nekros - мертвый) – преждевременная гибель и разрушение клетки в живом организме под действием факторов критического повреждения.

Многие патологи (Policard A., Besis M., 1970; Zollinger H. U., 1975; Maino G., Joris I., 1995) разделяют понятия гибель клетки и ее некроз: вначале наступает необратимое нарушение функций (смерть клетки), а затем необратимые морфологические изменения ее цитоплазмы и ядра (некроз). И. В. Давыдовский (1969) также указывал, что "морфологические изменения возникают не в момент смерти ткани, а после ее смерти". Гибель гепатоцитов наступает в первые 150 минут тотальной ишемии печени, а микроскопические проявления некроза гепатоцитов определяются через 12-24 часов (G. Maino, I. Joris, 1995). В последние годы установлено, что некроз клетки – это динамичный процесс, проходящий этап необратимых молекулярных повреждений (прекращения функционирования клетки) и этап микроскопически видимой дезинтеграции поврежденных органелл, компонентов цитозоля и ядра.

Селективный некроз клетки развивается при критическом повреждении системы энергообеспечения и генома клетки, при недостаточной трофически-метаболической поддержке из ближайшего клеточного микроокружения, после исчерпания клеткой всех механизмов выживания. Некроз клетки длится от нескольких минут до нескольких суток. В динамике развития селективного некроза клетки в условиях болезни выделяется 3 фазы.

- **Фаза критической альтерации** характеризуется необратимыми молекулярными нарушениями метаболизма и угасанием специализированных функций клетки, что распознается молекулярно-цитохимическими и радиоавтографическими методами, при световой микроскопии существенных изменений не отмечается. В кардиомиоцитах эта фаза начинается через 60 секунд от начала закупорки коронарной артерии и длится от 40 минут до 3-6 часов. При тяжелой ишемии в гепатоцитах эта фаза длится 1-2 часа, в нейронах головного мозга – от 3-5 минут до 1-2 часов.

Общая характеристика. Под влиянием повреждающих факторов угасает окислительное фосфорилирование и анаэробный гликолиз, все митохондрии значительно набухают и не изменяют своего объема, иссякают запасы АТФ, гликогена и других энергоемких веществ. Из-за недостатка энергии угасают биосинтетические процессы, рибосомы освобождаются от цистерн эндоплазматической сети, полирибосомы диссоциируют в моносомы, повреждаются мембраны органелл и контрактивные белки цитоскелета. Прекращается энергозависимый транспорт ионов через плазмолемму и кариолемму. Клетка кумулирует избыток ионов кальция, натрия и воды, одновременно теряет ионы калия. В цитоплазме активируются липо- и протеолитические ферменты.

- **Фаза разрушения ядра, цитоплазмы клетки и межклеточных специализированных соединений**, микроскопически определяется через 3-6-12 часов от начала действия повреждающего фактора.

Общая характеристика. Из-за неуправляемой активации протеиназ, эндонуклеаз и ДНК-аз

ядерная ДНК разрушается на фрагменты разной длины. Ядро либо набухает и разрушается (**кариолизис**), либо из-за коагуляции хроматина уменьшается и уплотняется (**кариопикноз**).

В цитоплазме клетки возрастает концентрация ионов кальция, поступающих либо из внеклеточного сектора, либо из поврежденных митохондрий и эндоплазматической сети, а также появляются аморфные агрегаты белков. Разрушаются мембраны и кристы митохондрий, а также рибосомы. Через поврежденную плазмолемму из клеток в кровь высвобождаются протенины, ферменты и рибонуклеопротеиды.

Карио-цитоллизис или "колликвационный некроз клетки" (Venkatachalam V. A., Buija M., 1995), "онкоз" (Recklinghausen F., 1910; Majno G., Joris I., 1995), развивается в течение 1-3 часов от начала критической альтерации. Из-за паралича энергоемких транспортных механизмов плазмолеммы усиливается ее проницаемость, в клетке повышается концентрация ионов натрия, осмотически активных катаболитов (лактата, неорганического фосфата, пуриновых нуклеозидов) и воды, что приводит к осмотическому набуханию цитозоля и кариоплазмы.

Из-за недостатка энергии в ранней фазе отмечается вакуолизация органелл, активируется неуправляемый протеолиз и липолиз компонентов ядра и цитоскелета клетки. Хроматин ядра, ДНК и ядрышко разрушаются, ядро опустошается (**кариолизис**). Отмечается опосредованная кальцием активация кальпаинов, которые активируют каспазы, а также нарушают целостность мембран лизосом и вызывают миграцию в цитозоль лизосомальных ферментов: РНК-аз, ДНК-аз, протеназ, фосфатаз, гликозидаз и катепсинов (Yamashima, 2000). Активированные кальпаины, освобождающиеся катепсины и лизосомальные гидролазы инициируют катастрофическую цепную реакцию разрушения органелл клетки, а также расщепления белков, липопротеидов и рибонуклеопротеидов цитозоля.

При световой и электронной микроскопии (рис. 1) отмечается опустошение набухшей цитоплазмы, обусловленное лизисом органелл и компонентов цитоскелета клетки (**цитоллизис**). При явлениях кариолизиса клетка выглядит как бледная бесструктурная "клеточная тень" с расплывчатыми контурами ядерной и плазматической мембраны (рис. 2,3 цв. вкладка 1).

Коагуляционный некроз клетки – термин предложили С. Weigert (1887) и J. Cohnheim (1887). Коагуляционный некроз клетки морфологически отличается коагуляцией хроматина и уменьшением размеров ядра (**кариопикноз**), а также коагуляцией белков цитоплазмы и уменьшением размеров клетки.

Предполагается, что при ишемической и ацидотической альтерации начальным механизмом коагуляционного некроза клетки является блокада внутриклеточного протеолиза из-за ранней денату-

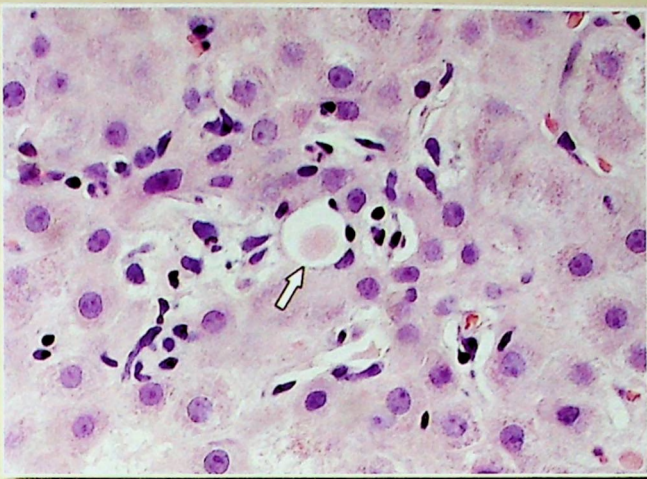


Рис. 2 Карио-цитоллиз гепатоцита (↑) при вирусном гепатите С. Окраска гематоксилином и эозином; х 800.

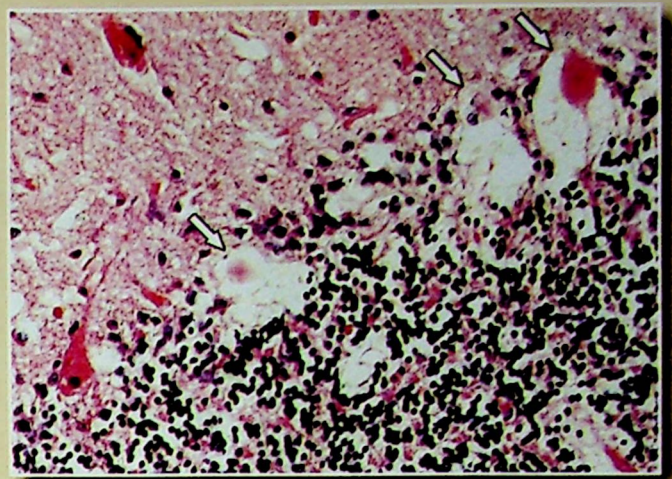


Рис. 3 Карио-цитоллиз грушевидных нейронов (↑) коры мозжечка при постренимационной болезни. Окраска гематоксилином и эозином; х 600.

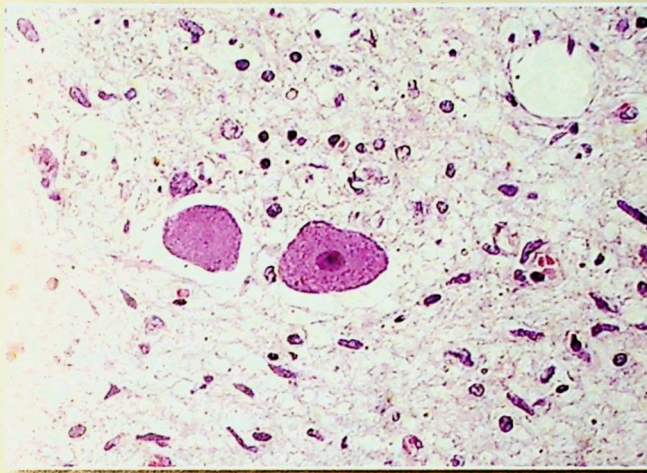


Рис. 5 Коагуляционный некроз (гиперхромные остаточные клеточные тела) гигантских нейронов ретикулярной формации ствола головного мозга при постренимационной болезни. Окраска гематоксилином и эозином; х 600.

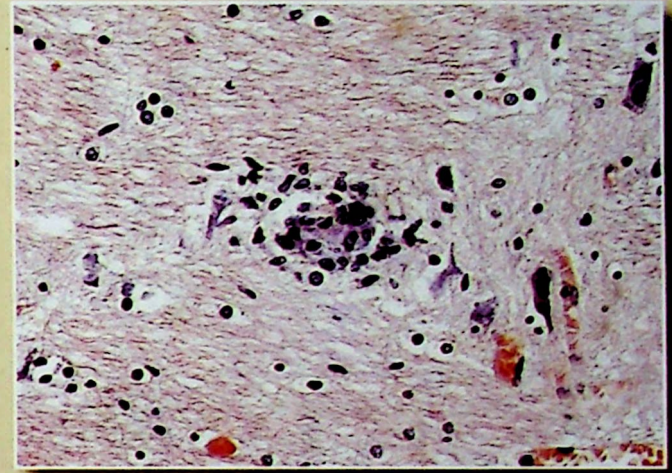


Рис. 6 Нейронофагия в стволе головного мозга при постренимационной болезни. Окраска гематоксилином и эозином; х600.

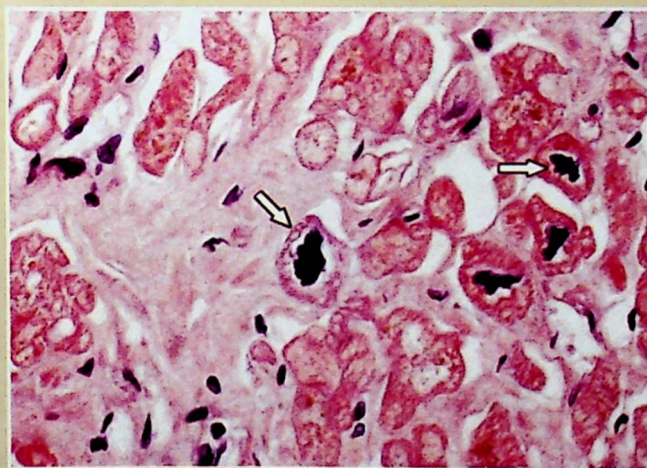


Рис. 9 Апоптоз кардиомиоцитов (пикноз ядер с гофрированными контурами (↑) в зоне реперфузионных повреждений миокарда. Окраска гематоксилином и эозином; х 800.

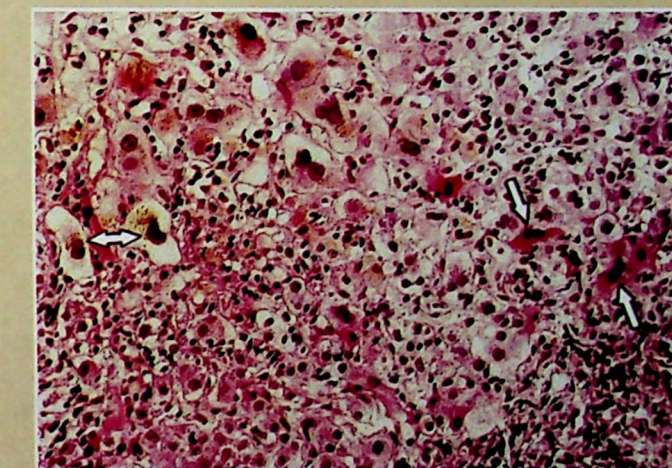


Рис. 10 Некроз (баллонный цитоллиз - ⇔) гепатоцитов и апоптоз (тельца Каунсилмена - ↑) гепатоцитов при остром вирусном гепатите В. Окраска гематоксилином и эозином; х 400.

(Рис. 2,3,5,6,9,10, илл. к статье В.А. Туманского "Селективная гибель специализированных клеток", С. 10-18)

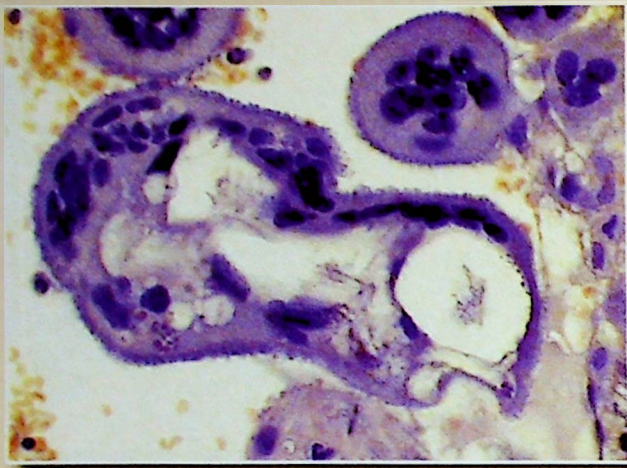


Рис. 11 Макрофаг с фаголизосомами.
Окраска гематоксилином и эозином; х 1200.

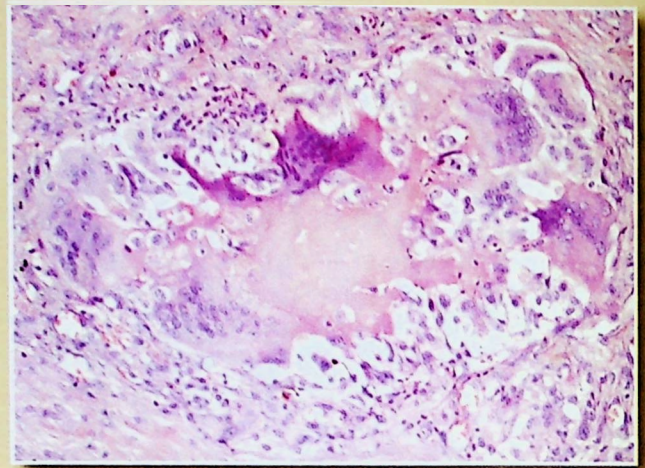


Рис. 12 Фрустрированный фагоцитоз макрофагами. Окраска гематоксилином и эозином; х 400.

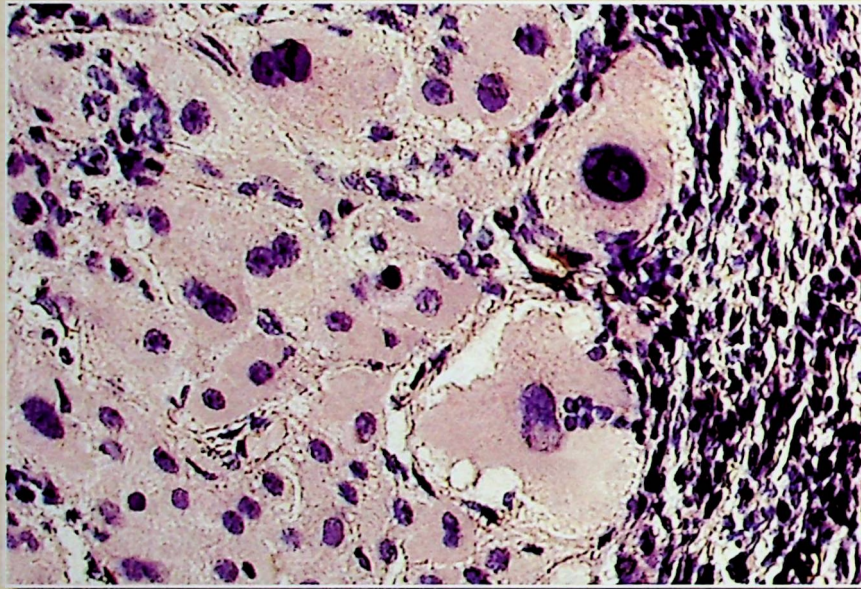
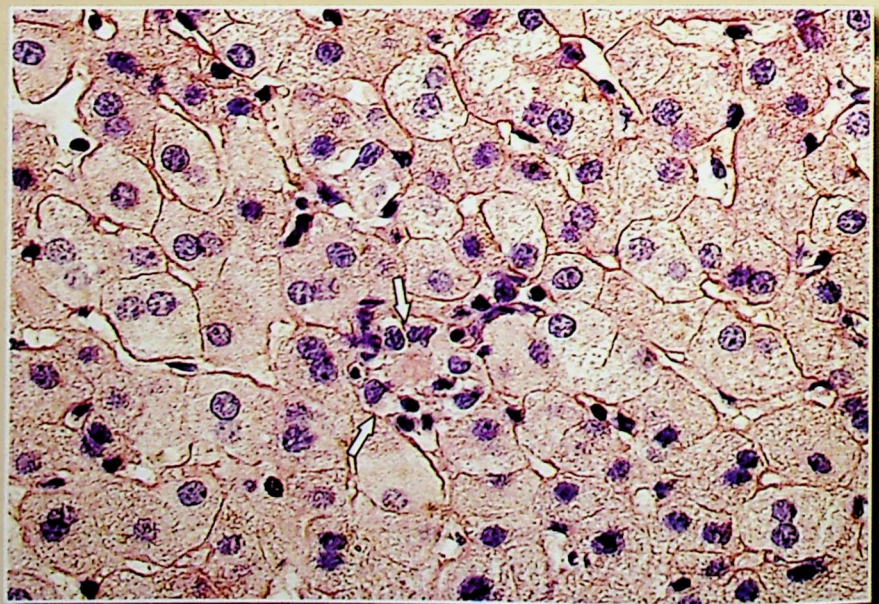


Рис. 13 Иммуноклеточный киллинг гепатоцитов при циррозе печени. Окраска гематоксилином и эозином; х 1200.

Рис. 14 Иммуноклеточный киллинг гепатоцита (↑↓) при хроническом вирусном гепатите С. Окраска гематоксилином и эозином; х 1000.



(Рис. 11-14, илл. к статье В.А. Туманского
"Селективная гибель специализированных клеток", С. 10-18)

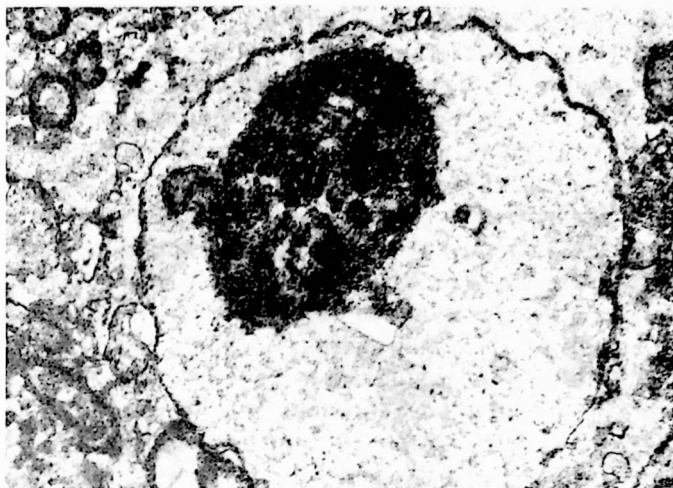


Рис. 1 Некроз (кариопикноз и лизис органелл цитоплазмы) нейрона при пострестимуляционной болезни. x 12 000.

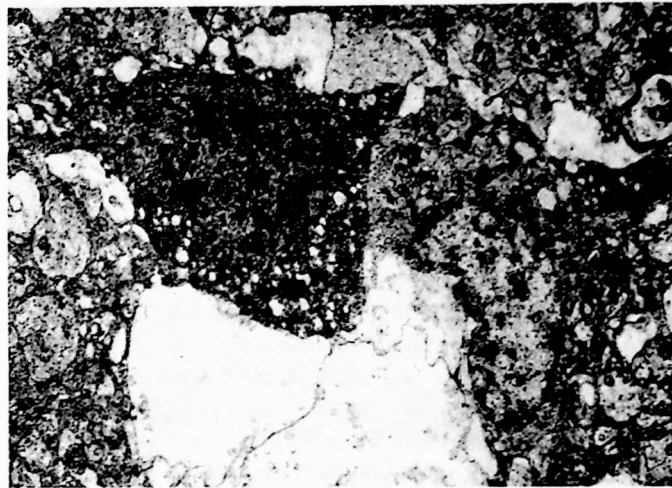


Рис. 4 Коагуляционный некроз нейрона (слева, сверху) через 3 часа от начала ишемии головного мозга. x 9 000.

рации его ферментов, возникающая в момент резкого возрастания в цитозоле уровня ионов кальция (Lesebnik Y. et al., 1993; Venkatachalam V.A., Buja M., 1995). В регуляцию уровня внутриклеточного кальция вовлечены кальретинулин эндоплазматической сети (действующий как молекулярный шаперон и кальций-связывающий протенин), кальций-связывающий шаперон кальнексин, а также два истинных канала выпуска кальция (инозитол-трифосфатный канал-рецептор и рианодинновый канал-рецептор). Поэтому развитию коагуляционного некроза клетки может способствовать нарушение синтеза и функции шаперонов, белков теплового шока (Hsp70, Hsp40), а также раннее подавление активности нейтральных протеиназ. Наступающая вслед за этим необратимая денатурация структурированных белков цитозоля завершается их коагуляцией в стойкие, трудно расщепляемые соединения. Не отмечается ультрацитохимических признаков активации гидролаз лизосом (возможно, из-за конформационных нарушений лизосомальных мембран, исключающих освобождение гидролаз).

При электронной микроскопии в начале развития коагуляционного некроза наблюдается локальная коагуляция и повышенная осмиофилия протеинов мембран микротрубочек, крист митохондрий и цистерн эндоплазматической сети. Хроматин ядра конденсируется в плотные глыбки, ядрышко дезинтегрируется, в цитоплазме повышается осмиофилия коагулированных нуклеопротеидов и дезинтегрированных рибосом, расширяются цистерны кариотеки и эндоплазматической сети (рис. 4). Отмечается коагуляция хроматина ядра (кариопикноз) и белков цитозоля, разрушаются межклеточные специализированные соединения. Разрушение органелл происходит при структурной сохранности лизосом. Ультраструктурным отличием коагуляционного некроза клетки от апоптоза является деструкция мито-

хондрий, дезинтеграция рибосом и отсутствие апоптотных тел.

При световой микроскопии определяется гиперхромное остаточное клеточное тело – уменьшенная клетка с гиперхромным пикнотичным ядром и плотной, бесструктурной, эозинофильной цитоплазмой (рис. 5, цв. вкладка 1).

- Фаза постнекротической трансформации погибшей клетки морфологически отражает 4 варианта ее окончательной дезинтеграции в живом организме.
- Автолиз погибшей клетки ферментами собственных лизосом происходит из-за пассивной миграции лизосомальных гидролаз и кислых протеиназ, разрушающих остатки мембранных и цитоплазматических липопротеидов и полипептидов. При микроскопии отмечается ареактивное исчезновение "клеточной тени" и "выпадение" клетки.
- Фагоцитоз фрагментов погибшей клетки макрофагами происходит при наличии на поверхности погибшей клетки хемоаттрактантных молекул, обеспечивающих ее распознавание макрофагами, концентрирующимися вокруг такой клетки (пример – нейтрофагия, рис.6, цв. вкладка 1). Фагоцитированные фрагменты погибшей клетки дезинтегрируются в фаголизосомах макрофагов.
- Дезинтеграция поврежденных клеток свободно-радикальными молекулами лейкоцитов имеет место в очаге воспаления. Инфицированные погибающие клетки экспрессируют молекулы, привлекающие лейкоциты, и стимулируют выброс ими свободно-радикальных молекул.
- Дезинтеграция поврежденных клеток ферментами бактерий обычно отмечается в краях инфицированных ран.

Различия некроза и автолиза

Автолиз как процесс спонтанного самопереваривания тканевых белков описал в 1890 году Salkowski, за-

тем в 1900 году термином "автолиз" Jacoby обозначил ферментативное протеолитическое расщепление ткани, развивающееся не только посмертно, но и прижизненно, при смещении рН клетки в кислую сторону и активации первичных протеаз (протениаз). В 30-е годы XX столетия сформировались представления о системе протеаз клетки: катепсинах (сульфгидрильных протениазах), действующих на нативный белок, а также пептидазах, расщепляющих поли- и дипептиды до аминокислот. В 1974 году Лушников Е.Ф. и Шапиро Н.А. определили автолиз как выработанное в процессе эволюции свойство биологических объектов разлагать гидролитическим путем собственные структуры, происходящее при жизни и после смерти (в этом определении автолиз приравнен и сведен к протеолизу). Такое толкование стало основанием выделения автолиза "физиологического" (протекающего от эмбриогенеза до смерти организма) и "патологического" (протекающего при всех патологических процессах).

Известно, что в живой клетке постоянно происходит энергозависимый управляемый протеолиз, осуществляемый нейтральными протениазами (кальпаинами), а также цитоплазматическими "белками теплового шока" – убиквитинами (Локшина Л. А. 1994; Haas A. L. et al., 1995). Одновременно в фагосомах лизосомальные кислые протениазы и гидролазы осуществляют протеолиз и гидролиз секвестрированных клеточных компонентов. Гидролиз внутри вторичных лизосом требует клеточной энергии для работы протонных помп лизосомальных мембран, которые обеспечивают закисление лизосомального матрикса и активацию кислых гидролаз внутри лизосом.

Посмертный аутолиз лизосомальными гидролазами и катепсинами при некрозе клетки осуществляется без затрат клеточной энергии, вследствие спонтанного повышения проницаемости мембран лизосом и пассивной миграции лизосомальных ферментов в цитоплазму. При таком энергонезависимом автолизе происходит терминальное расщепление остатков мембранных и цитоплазматических липопротеидов, а также белков цитозоля до пептидов и аминокислот с последующим расщеплением аминокислот. Сложные липиды, освобождающиеся из мембранных липопротеидов, деградируют до свободных жирных кислот и нередко формируют миелиноподобные структуры.

ПАТОГЕННО ИНДУЦИРОВАННЫЙ АПОПТОЗ

Апоптоз, как форму спонтанной гибели клеток, наблюдаемую при микроскопии, впервые описал в 1885 году W. Flemming (назвавший его хроматолизом); затем после многих лет забвения в 1971 году апоптоз был реабилитирован J. F. Kerr (как "сморщенный некроз" клетки). В 1972 году Kerr J. F., Wyllie A. N., Currie A. R. изложили концепцию двух видов гибели клетки (некроза и апоптоза), в которой представили доказательства того, что апоптоз – генетически программированный

вид физиологической гибели клеток, наблюдается и активируется в патологических условиях.

Апоптоз – это запрограммированная генами гибель клетки, которая происходит в физиологических условиях при самообновлении клеточных популяций и в конце жизненного цикла любой клетки.

Апоптоз в физиологических условиях обычно происходит между фазами G-1 и S клеточного цикла. При активации мембранных и цитоплазматических рецепторов апоптоза экспрессируется белок p53 – ингибитор деления клеток, блокирующий синтез копии ДНК. Вместе с белком p53 апоптоз инициирует возрастающая концентрация протоонкогена MYC. Белок p53 индуцирует синтез белка p21, образующего комплекс с циклином и циклинзависимыми фосфокиназами, и останавливает деление клеток. Под контролем генов клетки возобновляется энергоемкий биосинтез апоптоз-специфических белков, происходит ферментативная равномерная фрагментация ДНК, каскадная активация каспаз, фрагментация ядра и цитоплазмы клетки на "апоптотические тельца", а также фагоцитоз этих фрагментов макрофагами.

Патогенно индуцированный апоптоз – это досрочная запрограммированная генами гибель клетки, которая инициируется факторами критической альтерации.

В патологических условиях апоптоз может инициироваться в любой фазе жизни клетки как внешними, так и внутриклеточными факторами критической альтерации. Наиболее частыми внешними факторами являются ишемия, гипогликемия, реперфузионные повреждения, гамма- и ультрафиолетовое облучение; молекулы межклеточного взаимодействия (туморонекротический фактор- α , недостаток ростовых факторов, избыток глутамата); гормоны и противоопухолевые препараты, вирусы, а также молекулы, освобождаемые естественными киллерами, макрофагами, сенсibilизированными лимфоцитами при контакте с клеткой-мишенью.

Апоптоз могут также инициировать внутриклеточные апоптогенные факторы: низкий мембранный потенциал митохондрий и низкий уровень АТФ в клетке; высвобождение из митохондрий цитохрома C; повышение в клетке уровня свободных радикалов и оксида азота; повышение в цитозоле клетки концентрации ионов кальция; внутриклеточная кумуляция аномальных белков (β -амилоида, приона), церамида или ганглиозидов. Внутриклеточные апоптогенные факторы либо кластеризуют внутриклеточные домены мембранных FAS-рецепторов, либо активируют цитоплазматические адаптерные молекулы, которые запускают многочисленные пути развития апоптоза без мембранных рецепторов.

При гибели путем апоптоза клетка фагоцитируется и исчезает в течение 1-3 часов, при этом в первые 10-60 минут происходят молекулярные изменения, которые идентифицируют молекулярно-иммуноцитохимическими методами.

При апоптозе на молекулярном уровне происходят следующие процессы.

1. Апоптоз-индуцирующие факторы либо реагируют с сигнал-преобразующими FAS/APO-1 рецепторами плазмолеммы клетки, либо активируют цитоплазматические сигнал-преобразующие молекулы и, через адаптерные белки, передают апоптотический сигнал в ядро клетки к генам-регуляторам митотического цикла (p53, Bcl-2) и к генам-регуляторам немедленного ответа клетки на повреждения (c-jun, c-fos).
2. Далее либо активируются гены, кодирующие синтез белков – активаторов апоптоза (Bax, Bak, Bcl-Xs, Bad, Bid, Bik, Hrk, c-fos, c-jun), либо подавляются гены, кодирующие синтез белков-антагонистов, тормозящих апоптоз (Bcl-2, bcl-xl, Bcl-w, Bfl-1, Brag-1, Mcl-1, A-1).
3. Под контролем генов апоптоза в цитоплазме прекращается дальнейший синтез трофических молекул, активируется энергоемкий синтез РНК и апоптоз-специфических белков-хемоаттрактантов для будущего фагоцитоза погибшей клетки, фрагментированной на апоптотические тельца.
4. Экспрессия апоптотических генов через транскрипционные протеины (NF-κB) запускает каскадный аутокатализ ферментов каспаз, которые в норме находятся в цитоплазме клетки в неактивном состоянии. При аутокатализе вначале активируются каспазы-проэнзимы (каспазы-2,-8,-9,-10), их дальнейший каскадный протеолиз приводит к появлению "эффекторных" каспаз (каспазы-3,-6,-7). Эффекторные каспазы активируют эндонуклеазы, вызывающие деспирализацию ядерной ДНК и ее упорядоченную межнуклеосомальную фрагментацию на мелкие нуклеосомы (из 180 пар оснований).
5. Эффекторные каспазы вызывают упорядоченную дезинтеграцию ядра и программированный протеолиз белков цитоскелета, а также фрагментацию погибшей клетки на апоптотические тельца, содержащие в клеточной мембране белки-хемоаттрактанты для макрофагов.

Морфологически видимые проявления апоптоза кратковременны: распад цитоплазмы на апоптотические тела происходит в течение нескольких минут, а их полный фагоцитоз макрофагом – в течение 1-3 часов (Matter A., 1979).

- Наиболее ранним морфологическим проявлением апоптоза является маргинация хроматина: конденсация хроматина ядра в крупные конгломераты у кариолеммы (рис. 7).
- Из-за протеолиза ламинов, поддерживающих хромосомы, развивается пикноз ядра с почковидными выпячиваниями кариолеммы в цитоплазму; сохраняется крупное ядрышко с конденсированными гранулами (рис.8). В световом микроскопе плотное ядро напоминает тутовую ягоду (рис.9, вкладка 1).



Рис. 7 Апоптоз перинеуронального олигодендроцита при ишемии головного мозга. x 18 000.

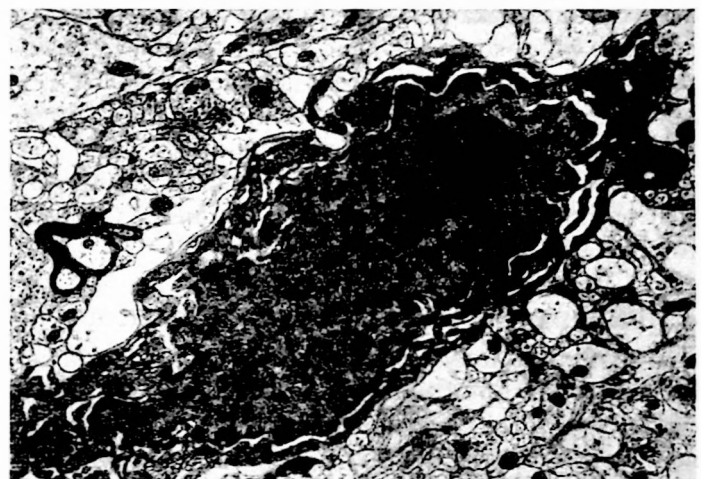


Рис. 8 Апоптоз нейрона в глубокой старости. x 12 000.

- Цитозоль клетки конденсируется и уплотняется, митохондрии и другие органеллы сохраняют обычную ультраструктуру, могут лишь незначительно расширяться цистерны эндоплазматической сети (рис.7, 8).
- Быстро возникает кариорексис, при этом плотные фрагменты ядра формируют в цитоплазме ядерные апоптотические тельца.
- При разрушении каспазами белков цитоскелета могут появляться характерные для апоптоза выпячивания цитоплазмы (протуберанцы).
- Далее конденсированная цитоплазма распадается на апоптотические тела (крупные ацидофильные глобулы), которые окружаются отростками макрофагов и могут при микроскопии кратковременно наблюдаться в ткани как ацидофильные глобулы в просветленной околочелюточной вакуоли.
- В финале апоптотические тела фагоцитируются макрофагами без развития воспалительной или клеточно-пролиферативной реакции.

Основные отличия патогенно индуцированного апоптоза и некроза клетки.

Апоптоз при критическом повреждении является точно рассчитанным, контролируемым генами способом быстрой досрочной самоликвидации по-

врежденной клетки, в то время как некроз – это преждевременная гибель клетки, исчерпавшей все программы борьбы за выживание.

Апоптоз – это энергоемкий, управляемый генами процесс самоликвидации клетки путем каскадной активации каспаз. При микроскопии апоптотических клеток наблюдается конденсация хроматина и пикноз ядра с гофрированными контурами, сморщивание клетки и ее фрагментация на апоптозные тельца, содержащие хроматин ядра и органеллы клетки. Элиминацию апоптозных тел осуществляют макрофаги без лейкоцитарной инфильтрации.

В феномене некроза клетки важную роль играет повреждение плазматической мембраны, мембран митохондрий, эндоплазматической сети и лизосом. Некроз сопровождается значительным набуханием клетки и ее органелл, кариолизисом или кариопикнозом, лизисом либо конденсацией цитоплазмы, околке-точным накоплением макрофагов и нейтрофилов. Некроз не требует синтеза новых протеннов и минимально расходует энергию клетки.

В патологии в одноклеточных клетках (нейронах ЦНС, гепатоцитах) может возникать и некроз и апоптоз (рис.10, цв. вкладка 1).

СЕЛЕКТИВНАЯ ГИБЕЛЬ КЛЕТОК, ИНДУЦИРОВАННАЯ ИММУННОЙ СИСТЕМОЙ

Иммунно-индуцированная гибель клеток предполагает два процесса: распознавание иммунной системой клеток-мишеней как "чужих" и их немедленное уничтожение. Таким способом разрушаются инфицированные клетки, опухолевые клетки, трансплантированные клетки, нормальные клетки организма, распознаваемые как "чужие" при аутоиммунных болезнях. Иммунное разрушение клеток-мишеней осуществляется либо иммунными клетками (иммуноклеточное уничтожение) либо активированным комплементом.

ИММУНОКЛЕТОЧНОЕ УНИЧТОЖЕНИЕ КЛЕТОК

Имуноклеточное уничтожение клеток происходит путем фагоцитоза и иммуноклеточного киллинга.

ФАГОЦИТОЗ

Фагоцитоз – поглощение и разрушение фрагментов клетки в фаголизосомах фагоцитов (рис. 11, цв. вкладка 2). Фагоцитоз осуществляют профессиональные макрофаги, в меньшей степени – нейтрофилы, редко – тромбоциты.

Перед фагоцитозом клетка-мишень подвергается опсонизации: на ее плазмолемме фиксируются антигена и фрагменты комплемента (С3b и С3d), что позволяет рецепторам фагоцита распознать мишень. Затем клетка-мишень поглощается фагоцитом и разрушается в фаголизосомах с помощью кислородных и галогеновых радикалов, гидролаз, дефензинов, лактоферринов, азуроцидина, мочевины. Крупные клетки, несоизмеримые по своим размерам для поглощения, подвергаются фрустрированному фаго-

цитозу (Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., 1999): они окружаются макрофагами, выбрасывающими на такой объект цитотоксический коктейль своих деструктивных молекул (рис. 12, цв. вкладка 2).

Макрофаги способны к многократному фагоцитозу. Нейтрофилы и тромбоциты в процессе фагоцитоза выделяют свои медиаторы и обычно погибают, не выдерживая собственного окислительного удара.

ИММУНОКЛЕТОЧНЫЙ КИЛЛИНГ

Имуноклеточный киллинг ("клеточно-опосредованная цитотоксичность") – это уничтожение иммунными клетками-мишеней без их поглощения.

Киллинг осуществляют Т-киллеры (цитотоксические Т-лимфоциты), естественные киллеры (НК-клетки или нуль-клетки), К-клетки, а также, вероятно, – макрофаги.

По способу распознавания "чужой" клетки иммунными клетками различают два типа киллинга.

- **Антителозависимый киллинг** – используют К-клетки, которые распознают антигена, фиксированные к клеткам-мишеням, и после антителопосредованного прикрепления к плазматической мембране клетки-мишени уничтожают такие клетки.

К-клетки – это новые поколения Т-лимфоцитов, НК-клеток, макрофагов и эозинофилов, у которых появляется поверхностный Fc-рецептор к антигенам (иммуноглобулинам класса G и E), который распознает антигена, фиксированное к плазмолемме клетки-мишени, и обеспечивает контакт, необходимый для уничтожения мишени.

- **Антителонезависимый киллинг** – уничтожение клетки-мишени Т-киллерами и НК-клетками, которые распознают клетки-мишени посредством своих специальных рецепторов (без участия антигена), контакт киллера и его жертвы обеспечивают молекулы клеточной адгезии.

Т-киллеры (цитотоксические Т-лимфоциты) с помощью своих трансмембранных рецепторов избирательно опознают любые клетки в соответствии с белками главного комплекса гистосовместимости (ГКГС).

Белки ГКГС (или HLA, или MHC) синтезируются каждой клеткой и имеют у каждого индивидуума строго индивидуальную последовательность аминокислот или пептидов, они выводятся на плазматическую мембрану для постоянного досмотра лимфоцитами. Белки ГКГС служат своеобразным маркером или паролем антигенной индивидуальности каждого человека.

CD-8 положительные Т-киллеры (составляющие 90% всех Т-лимфоцитов), распознавая изменение структуры эндогенных антигенов в комплексе молекул ГКГС I класса антигенно измененных клеток, уничтожают инфицированные вирусами клетки и опухолевые клетки органов, а также трансплантированные клетки и "пассажиры клетки" донора,

представляющие антиген трансплантата. Распознавание нового антигена в составе комплекса ГКГС-1 является стимулом для появления новых поколений Т-киллеров из Т-предшественников.

Мембраносвязанные белки ГКГС 1-го класса образуются всеми клетками в эндоплазматической сети путем соединения антигенных белков цитозоля, модифицированных в протеасомах, с молекулами ГКГС 1-го класса, затем этот молекулярный комплекс транспортируется и связывается с плазматической мембраной для досмотра лимфоцитами. Распознавая белки ГКГС 1-го класса как "свои" антигены, Т-киллеры считают клетки, синтезирующие такие биомолекулы, "своими" клетками.

В инфицированной вирусом клетке вирусный антиген выделяется в протеасомах, белками-переносчиками соединяется с белком ГКГС-1, поступает в аппарат Гольджи, а оттуда – на наружную мембрану клетки для досмотра Т-киллером. Т-киллеры своими рецепторами распознают изменение структуры антигенных белков в молекулах ГКГС 1-го класса, определяют инфицированную клетку как "чужую" и немедленно ее уничтожают.

Белки ГКГС 2-го класса представляют собой две цепи из индивидуальной последовательности аминокислот, они синтезируются в эндоплазматической сети, попадают в аппарат Гольджи, затем – в фаголизосомы, где соединяются с фагоцитированными, экзогенными антигенами. Комплекс молекул белка ГКГС-2 с чужеродным антигеном поступает на наружную мембрану, распознается CD-4 положительными Т-киллерами и Т-хелперами, которые определяют такую клетку как "чужую".

CD-4 положительные Т-киллеры (составляющие 10% всех Т-лимфоцитов) опознают экзогенные антигены в комплексе молекул ГКГС 2 класса и уничтожают инфицированные и другие чужеродные клетки-мишени. Контакт Т-киллера с клеточным антигеном вызывает образование новых эффекторных клеток и клеток памяти, обеспечивающих развитие специфического приобретенного иммунитета.

CD-4 положительные Т-хелперы, распознав чужеродный антиген, секретируют цитокины, вызывающие пролиферацию новых поколений В-лимфоцитов и их дифференцировку в плазматические, синтезирующие соответствующие антитела против чужеродных антигенов.

НК-клетки (естественные киллеры, нуль-клетки, большие гранулярные лимфоциты) – не имеют ни В-клеточных рецепторов иммуноглобулинов, ни Т-клеточных рецепторов. Маркером этих клеток считается поверхностный антиген CD16. НК-клетки своими неизвестными рецепторами (без участия антител и белков ГКГС) распознают мишени и немедленно уничтожают опухолевые клетки, а также клетки, инфицированные вирусами.

Молекулярные механизмы киллинга

Распознанная "чужая" клетка уничтожается двумя способами. **Перфориновый механизм** используют Т-киллеры и НК-клетки, имеющие в своих цитоплазматических гранулах молекулы белка перфорины. После контакта с клеткой-мишенью, освобождающийся перфорин, образует в плазмолемме мишени поры, через которые проникает кальций и запускает процесс апоптоза. Киллер выживает при летальном контакте, так как имеет в своей мембране антиперфориновый фактор – "протектин". **Иньекция в клетку-мишень деструктивных молекул лизосом и пероксисом киллера** (через каналы в плазмолемме клетки-мишени или через цитоплазматические мостики) вызывает цитолизис мишени.

При микроскопии иммуноклеточный киллинг в ткани проявляется окружением пораженной клетки лимфоцитами, Т-киллерами и макрофагами (рис. 13,14, цв. свкладка 2). Этот феномен не имеет однозначного названия, в печени при вирусном гепатите его называют мелкими, мозаично распределенными очагами иммуноклеточного киллинга гепатоцитов.

РАЗРУШЕНИЕ КЛЕТОК С ПОМОЩЬЮ АКТИВИРОВАННОГО КОМПЛЕМЕНТА

Комплемент способен активироваться на клетках крови, предварительно меченных антителами или иммунными комплексами, и вызывать их гибель двумя путями.

А. Конечный фрагмент активированного комплемента формирует "мембраноатакующий" комплекс C5b6789, который разрушает плазматическую мембрану и вызывает мгновенный лизис циркулирующих в крови клеток. Мгновенный лизис клеток не распознается при микроскопии, он проявляется быстрым снижением числа циркулирующих клеток крови.

Б. Полимеризация факторов мембранной атаки может формировать микропоры в плазматической мембране меченой клетки, через которые внутрь клетки входит кальций, запускающий процесс апоптоза. Некоторые апоптотические клетки можно уловить при микроскопии мазка крови.

Нерешенные проблемы селективной гибели клеток

В наименьшей степени разработана проблема селективной "чувствительности" специализированных клеток органа к одним и тем же факторам критической альтерации. Лучшее всего этот вопрос изучен в ЦНС: селективная гибель нейронов при сохранении глиальных клеток при ишемии мозга объясняется наибольшей чувствительностью нервных клеток к недостатку кислорода и к избытку высвобождаемого из синапсов глутамата.

В последние годы в клетках обнаружены гены, имеющие значение в механизмах развития апоптоза и развития некроза нейронов. Показано, что ген Bcl-2

регулирует внутриклеточные процессы, в одних случаях приводящие к апоптозу, в других – к некрозу. Другой антиапоптотический ген Bcl-XL подавляет не только апоптоз, но и некроз нейронов при гипоксии. Межнуклеосомальная фрагментация ДНК, ранее считавшаяся маркером апоптоза, может происходить и при некрозе в условиях резкого увеличения в клетке концентрации ионов кальция, активирующего эндонуклеазы, разрезающие ДНК в межнуклеосомальных регионах. Ингибиторы каспаз (например, белки p35) способны затормозить развитие не только апоптоза, но и некроза клетки. Определенные маркеры клеточной гибели могут экспрессироваться как при апоптозе, так и при некрозе клетки; в то же время, при инсульте, в однотипных нейронах может развиваться и некроз и апоптоз (Lipton и Nicotera, 1998). Пока не установлены различия апоптоза и коагуляционного некроза клетки, не совсем уточнены динамические взаимоотношения между протеолизом, лизосомальным гидролизом и коагуляцией белков в процессе коагуляционного некроза клетки. Необходимы дальнейшие исследования механизмов иммунного киллинга специализированных клеток НК-клетками.

Заключение

В современных руководствах по патологической анатомии причинам и морфогенезу селективной гибели специализированных клеток, приводящей к органной недостаточности, не уделено должного внимания; некроз органа часто рассматривается как процесс, идентичный некрозу клетки. Специализированные клетки, обладающие молекулярными механизмами ответа на повреждающие экзогенные и эндогенные факторы критической альтерации, погибают только при исчерпании или искажении этих защитных молекулярных буферных систем. При действии одинаковых факторов летальной критической альтерации в клетке активируются

эволюционно выработанные сложные молекулярные системы, детерминирующие разные способы ее гибели: апоптоз или некроз. Однако в отличие от программированного апоптоза, клетки не эволюционировали к "программированному" некрозу, при некрозе в клетке не отмечается мобилизации специально разработанных молекулярных механизмов его исполнения (Syntichaki P., Tavernarakis N., 2002). Факторы критической альтерации, которые приводят клетку к некрозу, по существу конвертируют нормальные внутриклеточные молекулярные механизмы в разрушительные процессы из-за пространственно-временного искажения молекулярных защитных систем или из-за нарушения их физиологической регуляции.

В развитии органной недостаточности, наряду с традиционно известным некрозом клеток, не менее важную роль может играть патогенно индуцированный апоптоз и уничтожение специализированных клеток, вызванное иммунной системой.

Рекомендованная литература

1. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. Часть 1. - СПб.: ЭЛБИ. 1999. - 624 с.
2. Пальцев М.А., Аничков Н.М. Патологическая анатомия. - М.: Медицина, 2001, Т.1. - 528 с.
3. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. Пер. с англ. - М.: Мир, 2000. - 592 с.
4. Kerr J.R., Wyllie A.H., Currie A.R. Apoptosis: a basic biologic phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. -1972.- V.26, N2. -P.239-257.
5. Majno G., Joris I. Apoptosis, oncosis and necrosis: an overview of cell death. // Am. J. Pathol. -1995. -V.146, N1.-P.3-15.
6. Syntichaki P., Tavernarakis N. Death by necrosis. Uncontrollable catastrophe, or is there order behind the chaos? // EMBO reports.-2002.-Vol.3, N7.-P.604-609.

Поступила 07.02.2005 г.

Сведения об авторах:

Туманский Валерий Алексеевич – д.мед.н, профессор, директор Института клинической патологии человека, проректор по научной работе, зав. кафедрой патологической анатомии ЗГМУ.

Адрес для переписки:

ЗГМУ, пр. Маяковского 26, г. Запорожье, 69035, УКРАИНА, Тел.: +380 (612) 33-50-93