

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
"Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-
Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

РЕЦЕНЗИЯ НА РЕФЕРАТ

Кафедра патологической анатомии ии. проф. П.Г. Подзолкова
(наименование кафедры)

Рецензия д.м.н. профессора Кириченко Андрея Константиновича
(ФИО, ученая степень, должность рецензента)

на реферат ординатора 1 года обучения

по специальности патологическая анатомия

Захаренко Валерии Дмитриевны
(ФИО ординатора)

Тема реферата "Запрограммированная гибель клетки"

Основные оценочные критерии

№	Оценочный критерий	положительный/отрицательный
1.	Структурированность	+
2.	Актуальность	+
3.	Соответствие текста реферата его теме	+
4.	Владение терминологией	+
5.	Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	+
6.	Логичность доказательной базы	+
7.	Умение аргументировать основные положения и выводы	+
8.	Источники литературы (не старше 5 лет)	+
9.	Наличие общего вывода по теме	+
10.	Итоговая оценка (оценка по пятибалльной шкале)	5 (отлично)

Дата: «18» сентября 2019 год

Подпись рецензента

[подпись]
(подпись)

Кириченко А.К.
(ФИО рецензента)

Подпись ординатора

[подпись]
(подпись)

Захаренко В.Д.
(ФИО ординатора)

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

"Красноярский государственный медицинский университет имени
профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого"

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра судебной медицины и патологической анатомии имени проф. П.Г.
Подзолкова с курсом ПО

РЕФЕРАТ

«Запрограммированная гибель клетки»

Выполнила: Ординатор 1-го года
Захаренко Валерия Дмитриевна

Руководитель: Д.М.Н., профессор
Кириченко Андрей Константинович

Красноярск, 2019

СОДЕРЖАНИЕ:

1. Введение.....	3
2. Понятие об апоптозе.....	5
3. Условия активации апоптоза.....	5
4. Механизмы развития апоптоза.....	7
4.1. Внутренний путь.....	8
4.2. Внешний путь.....	9
5. Регуляция процесса.....	9
6. Уклонение от апоптоза.....	11
7. Морфологические проявления апоптоза.....	12
8. Отличия апоптоза и некроза.....	13
9. Заключение.....	16
10.Список литературы.....	18
11.Приложение 1.....	19
12.Приложение 2.....	20

ВВЕДЕНИЕ

Каждый день, каждый час, каждую секунду в нашем организме погибают миллионы клеток. Отшелушиваются ороговевшие клетки покровного эпителия, быстро приходят в негодность клетки слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, лейкоциты находят свою смерть в борьбе с патогенами. Но как наше тело избавляется от специализированных клеток, когда в результате накопившихся внутренних повреждений они становятся неспособными выполнять свои функции? Одним из самых парадоксальных и удивительных механизмов, контролирующих жизнеспособность многоклеточного организма, является *апоптоз* – клеточная самоликвидация. Само название этого типа клеточной смерти – апоптоз, что в переводе с греческого означает «листопад», говорит о том, что он является такой же естественной и неотъемлемой чертой многоклеточного организма, как сезонная смена листвы для деревьев. Апоптоз запускается, когда клетка имеет серьезные повреждения, ведущие к нарушению ее функций: в результате слаженной работы специальных систем, необратимо повреждающих основные клеточные структуры, такая клетка заканчивает жизнь «самоубийством». Впервые концепция апоптоза была выдвинута в работе J.F. Kerr и соавт. В 1972 году для обозначения «нормальной клеточной гибели при развитии тканей и их обновлении в зрелом организме». Принципиально важным в этом определении является указание на «нормальное (физиологическое) значение апоптоза для живого организма. Интересный подход к обозначению физиологичности феномена найден Н.А.Маянским согласно которому: «Апоптоз является «осознанным» решением клетки «выйти из игры» без выделения своего флагенного содержимого,- она подвергается опережающему фагоцитозу».[7] Таким образом, на всех этапах развития учения об апоптозе данный процесс ставится в противовес патологической гибели клетки-некрозу, ассоциирующемуся с действием вредоносных агентов.

Нарушения в тонком механизме апоптоза способны привести к катастрофическим последствиям для организма человека: будь то нейродегенеративные заболевания, аутоиммунные расстройства или злокачественные новообразования.

Способность модулировать выживаемость или смерть клетки известна своим огромным терапевтическим потенциалом. В связи с этим продолжают активно развиваться исследования, направленные на изучение сигнальных путей, которые контролируют остановку клеточного цикла и апоптоз. Факторы, участвующие в регуляции апоптоза, сегодня рассматриваются в качестве основных мишеней противоопухолевого воздействия, а характер апоптотических реакций может служить маркером эффективности рациональной химиотерапии и помогать в ее выборе.

ПОНЯТИЕ ОБ АПОПТОЗЕ

Апоптоз, или запрограммированная смерть клетки, представляет собой процесс, посредством которого внутренние или внешние факторы активируя генетическую программу приводят к гибели клетки и ее эффективному удалению из ткани. Апоптоз является частью гомеостаза биологического организма : благодаря данному явлению сохраняется постоянство популяции клеток организма, обеспечивается правильное соотношение клеток различных типов и удаление генетически непригодных клеток.[1] Если коротко обозначить суть процесса, то апоптоз — это биохимически специфический тип гибели клетки, который характеризуется активацией нелизосомальных эндогенных эндонуклеаз, которые расщепляют ядерную ДНК на маленькие фрагменты. Морфологически апоптоз проявляется гибелью единичных, беспорядочно расположенных клеток, что сопровождается формированием округлых, окруженных мембраной телец (“апоптотические тельца”), которые тут же фагоцитируются окружающими клетками. [3]

УСЛОВИЯ АКТИВАЦИИ АПОПТОЗА

Физиологические ситуации:

- Разрушение клеток в процессе эмбриогенеза на стадиях преимплантации, имплантации плодного яйца и органогенеза. Начальный этап развития организма сопровождается образованием избыточного клеточного материала, уничтожение которого происходит путем апоптоза в строго определённых местах и времени. Иначе говоря, гистогенез и органогенез тесно связаны с активацией апоптоза. Исчезновение клеток путем апоптоза хорошо документировано при инволюции мюллера и вольфа протоков, межпальцевых перепонки, при формировании просветов в полостных органах (например, в сердце).[6]

- Инволюция гормонозависимых тканей после прекращения гормональной стимуляции. Пример: разрушение эндометрия во время менструального цикла, атрофия яичников в период менопаузы, постлактационное уменьшение молочной железы и атрофия простаты после кастрации.
- Ликвидация потенциально опасных лимфоцитов, которые могут реагировать на собственные ткани.
- Смерть клеток, которые уже послужили во благо организму. Например, гибель нейтрофилов при остром воспалительном ответе и лимфоцитов в конце иммунного ответа.

Патологические ситуации:

- Поврежденная ДНК. Радиоактивные и цитотоксические противоопухолевые препараты, а также гипоксия могут повредить ДНК либо напрямую, либо через производство свободных радикалов. Если система репарации не может справиться с повреждением, то клетка активирует внутренние механизмы, которые индуцируют апоптоз. Это является лучшей стратегией, так как существует риск злокачественного перерождения клеток.
- Накопление неправильно сложенных белков в эндоплазматическом ретикулуме. Это явление называется эндоплазматическим стрессом. Неправильно сложенные белки могут появиться из-за мутаций в генах или при повреждениях свободными радикалами. Апоптоз, возникающий в результате таких накоплений, наблюдается, например, при нейродегенеративных заболеваниях (болезнь Альцгеймера, Паркинсона и др.).
- Гибель клеток при вирусных инфекциях. Потеря инфицированных клеток также обусловлена апоптозом, который может быть вызван вирусами (при аденовирусной и ВИЧ-инфекциях) или иммунной системой хозяина (при вирусном гепатите). За последнее отвечают цитотоксические Т-лимфоциты, которые убивают инфицированные клетки, устраняя резервуары инфекционного заболевания. Этот же механизм, опосредованный Т

клетками, наблюдается при гибели опухолевых клеток и при отторжении трансплантата.

МЕХАНИЗМ ВОЗНИКНОВЕНИЯ АПОПТОЗА

Условно весь процесс апоптоза может быть разделен на три фазы, во время первой происходит формирование и проведение апоптотических сигналов (сигнальная фаза). Во время следующей, эффекторной фазы активируются внутриклеточные механизмы гибели клетки. Далее неизбежно наступает деструктивная фаза, во время которой происходит фрагментация ДНК и другие необратимые изменения. После инициации апоптоза в ответ на повреждение ДНК, гипоксию, тепловой шок, ультрафиолетовое облучение, активацию «рецепторов смерти» или действие других факторов происходит выпячивание плазматической мембраны и сжатие клетки. Потом начинается агрегация хроматина, фрагментация ядра и конденсация цитоплазмы, а позже фрагментация клетки с образованием апоптотических телец, которые подвергаются быстрому фагоцитозу. Пути, которыми достигается конечная цель апоптоза — гибель клетки, различны и включают сложное взаимодействие большой группы веществ, центральное место среди которых занимают особые протеазы — каспазы. Они относятся к классу протеолитических ферментов (протеазы), так как расщепляют пептидные связи в белках. Буква «с» в «caspases» указывает на то, что в активном центре протеаз находится аминокислота цистеин, «asp» — на то, что расщепление последовательности аминокислот происходит после остатка аспарагиновой кислоты. Каспазы в клетке находятся в неактивной форме (в виде проферментов) и активируются только в процессе апоптоза. Следует упомянуть, что существует два класса каспаз: инициаторные (каспазы-2, -8, -9 и -10) и эффекторные (каспазы-3, -6 и -7). Первые отвечают за начало апоптоза, вторые же регулируют расщепление клеточных компонентов. Процесс развивается, как каскад, то есть состоит из нескольких ферментативных реакций. Субстратом на каждой стадии является белок,

который в результате реакции превращается в активный фермент. Этот фермент в свою очередь использует другой белок в качестве субстрата, превращая его в активный фермент. И так повторяется несколько раз. Каспазами разрушается множество белков, среди которых белки ядерной пластинки и белок-ингибитор активности эндонуклеазы. Расщепление последнего ведет к тому, что эндонуклеаза начинает разрезать ДНК. Разрушаются белки цитоскелета и клеточной адгезии, которые соединяют клетки друг с другом. Такой каспазный каскад необратим.

В зависимости от стимулов, инициирующих апоптоз, можно выделить два главных механизма активации каспаз: внутренний (митохондриальный) путь, и внешний путь, опосредуемый через рецепторы смерти.

Внутренний путь

Апоптотические события, в которых участвуют митохондрии, могут быть запущены в ответ на повреждение ДНК, активацию онкогенов, избыток Ca^{2+} в клетке, отсутствие факторов роста (пептидный или стероидный гормон, стимулирующий рост и дифференцировку клетки), неправильно сложенные белки.

Активация пути ведет к повышению проницаемости наружной мембраны митохондрий. Из-за этого в цитоплазму выходят цитохром с и другие митохондриальные белки, которые инициируют апоптоз. В норме они находятся в межмембранном пространстве этих органелл. Ключевой белок во внутреннем пути — цитохром с (компонент электрон-транспортной цепи). Выйдя в цитоплазму, он приобретает новые функции и присоединяется к фактору апоптотической протеазы 1 (apoptotic protease activating factor-1 — Araf1). Так образуется колесоподобная структура — апоптосома. Апоптосома активирует инициаторные каспазы-9, в свою очередь активирующие эффекторные каспазы, что дает начало апоптозу.

Куда понятнее эта схема выглядит в схематичном виде (приложение 2)

Внешний путь апоптоза

Этот путь запускается при связывании лиганда с рецептором смерти, находящимся на плазматической мембране различных клеток. Рецепторы смерти (death receptors — DR) бывают нескольких видов: TNF-R1, FAS (CD95), DR3, TRAIL-R1, TRAIL-R2 и др. Все они трансмембранные белки, содержащие внеклеточную часть — лиганд-связывающий домен — и внутриклеточную часть — домен смерти.

Иллюстрация такого пути — взаимодействие Fas рецептора на поверхности многих типов клеток с Fas-лигандом на цитотоксическом лимфоците. Домен смерти активированного рецептора объединяется с внутриклеточными белками FADD (Fas-associated death domain). Они в свою очередь объединяются с инициаторными каспазами, образуя сигнальный комплекс, вызывающий смерть (death-inducing signaling complex — DISC). Этот комплекс активирует инициаторные каспазы, которые затем включают в работу эффекторные каспазы, что дает начало апоптозу.

Существует ингибиторный белок, ограничивающий внешний путь. Этот белок называется FLIP. Он похож на инициаторную каспазу, но не обладает ее функцией. FLIP с каспазой-8 образует DISC, однако каспаза-8 не становится активной и апоптотический сигнал блокируется. Этот тормозный механизм помогает предотвратить нежелательную активацию внешнего пути.

РЕГУЛЯЦИЯ АПОПТОЗА

За внутренний путь апоптоза отвечают белки семейства Bcl2. Они контролируют выход проапоптотических белков из митохондрий (например, цитохром c). Название дано в честь гена белка Bcl2, который сверхэкспрессирован в некоторых лимфомах В-клеток (B cell lymphoma). В это семейство входят более 20 белков, которые могут быть разделены в три

группы на основании их функций и количестве гомологичных доменов (Bcl2 Homology).

Первая группа — проапоптотические белки, которые увеличивают выход митохондриальных белков и запуск апоптоза.

Вторая группа — антиапоптотические белки, которые подавляют апоптоз, блокируя выход митохондриальных белков. Оба вида могут связываться друг с другом в различных комбинациях, подавляя свои функции. Баланс между активностью двух видов белков определяет, выживет ли клетка или погибнет по внутреннему пути апоптоза.

Антиапоптотическая группа представлена белками Bcl2 и BclXL, которые имеют четыре ВН домена (ВН1-4). Эти белки находятся на наружной мембране митохондрий и сохраняют ее непроницаемость. Таким образом это предотвращает утечку цитохрома с и других белков.

Проапоптотические белки — Bax и Bak. У них есть три ВН домена (ВН1-3). После своей активации Bax и Bak повышают проницаемость внешней мембраны митохондрий. Возможно, это происходит путем образования канала, что позволяет белкам выходить из межмембранного пространства в цитоплазму. Bak даже в отсутствие апоптотического сигнала связан с наружной мембраной митохондрий, а Bax локализован в цитозоле и транспортируется к митохондрии только после апоптотического сигнала.

Третья группа содержит (тоже проапоптотические) белки Bad, Bim, Bid, Puma и Noxa. Они имеют один ВН домен (ВН3), третий из четырех доменов ВН, поэтому и получили название ВН3 only proteins. Белки ВН3-only играют ключевую роль в регулировании и стимулировании апоптоза и, таким образом, служат привлекательной целью терапевтического вмешательства. Следует отметить, что ВН3 домен является единственным общим доменом для всех членов семейства Bcl2. Он опосредует взаимодействия между проапоптотическими и антиапоптотическими белками. [3]

Факторы роста и другие сигналы выживания стимулируют выработку антиапоптотических белков. Они ингибируют апоптоз путем связывания проапоптотических белков на митохондриальной мембране. BH3-only белки, напротив, нейтрализуют активность антиапоптотических белков, таким образом способствуя собиранию проапоптотических белков Bax и Bak на поверхности митохондрии. Это приводит к выходу митохондриальных белков наружу.

Знаменитый белок p53 часто называют «стражем генома», потому что он в ответ на повреждение ДНК запускает апоптоз. Если повреждения не могут быть исправлены, белок p53 (опухолевый супрессор) накапливается в клетке и активирует транскрипцию генов, кодирующих BH3-only белки Puma и Noxa. Также p53 действует на митохондрии и взаимодействует с антиапоптотическим белком Bcl-xL.

Белок BH3-only Bid связует оба пути апоптоза. В норме он неактивен. Но при активации внешнего пути каспаза-8 переводит белок Bid в активную форму. Bid перемещается к наружной мембране митохондрии и ингибирует антиапоптотические белки, тем самым увеличивая сигнал смерти.

Критическая роль p53 очевидна тем фактом, что он мутирует в более чем 50% всех случаев рака человека.[1]

УКЛОНЕНИЕ ОТ АПОПТОЗА

Об этом следует поговорить отдельно, так как нарушение механизма клеточной смерти ключевой признак онкологического заболевания. Опухолевые клетки могут использовать различные механизмы для подавления апоптоза и приобретения устойчивости к апоптотическим агентам. Например, может наблюдаться повышенная экспрессия антиапоптотических белков (Bcl-2) или мутации в генах проапоптотических белков (Bax).

Дефекты апоптоза могут позволить эпителиальным клеткам выживать во взвешенном состоянии без прикрепления к внеклеточному матриксу, что

способствует метастазированию. Они также способствуют устойчивости перед цитолитическими Т-клетками и натуральными киллерами (NK), атакующими опухоли. Эти дефекты играют важную роль в устойчивости к лечению химиотерапией и лучевой терапией, увеличивая порог смерти клеток и требуя более высоких доз агентов, убивающих опухоль.

Успешное удаление раковых клеток с помощью нехирургических средств в конечном итоге достигается путем индукции апоптоза. Все цитотоксические противораковые средства, которые в настоящее время используются в клинических целях, вызывают апоптотическую гибель злокачественных клеток.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АПОПТОЗА

Апоптоз имеет свои отличительные морфологические признаки как на светооптическом, так и на ультраструктурном уровне. При окраске гематоксилин-эозином апоптоз определяется в единичных клетках или небольших группах клеток. Апоптотические клетки выглядят как округлые или овальные скопления интенсивно эозинофильной цитоплазмы с плотными фрагментами ядерного хроматина. Поскольку сжатие клетки и формирование апоптотических телец происходит быстро и также быстро они фагоцитируются, распадаются или выбрасываются в просвет органа, то на гистологических препаратах он обнаруживается в случаях его значительной выраженности.

Наиболее четко морфологические признаки выявляются при электронной микроскопии. Для клетки, подвергающейся апоптозу характерно:

Сжатие клетки. Клетка уменьшается в размерах; цитоплазма уплотняется; органеллы, которые выглядят относительно нормальными, располагаются более компактно. Предполагается, что нарушение формы и объема клетки происходит в результате активации в апоптотических клетках транскляминазы. Этот фермент вызывает прогрессивное образование

перекрестных связей в цитоплазматических белках, что приводит к формированию своеобразной оболочки под клеточной мембраной, подобно ороговевающим клеткам эпителия.

Конденсация хроматина. Это наиболее характерное проявление апоптоза. Хроматин конденсируется по периферии, под мембраной ядра, при этом образуются четко очерченные плотные массы различной формы и размеров. Ядро же может разрываться на два и более фрагментов.

Механизм конденсации хроматина изучен достаточно хорошо. Эти изменения связаны с расщеплением ядерной ДНК в местах, связывающих отдельные нуклеосомы, что приводит к развитию большого количества фрагментов, в которых число пар оснований делится на 180-200. Эти фрагменты дают характерную картину лестницы при электрофорезе. Эта картина отличается от таковой при некрозе клеток, где длина фрагментов ДНК варьирует. Фрагментация ДНК в нуклеосомах происходит под действием кальций-чувствительной эндонуклеазы. Эндонуклеаза в некоторых клетках находится постоянно (например, тимоцитах), где она активируется появлением в цитоплазме свободного кальция, а в других клетках она синтезируется перед началом апоптоза. Однако еще не установлено, каким образом после расщепления ДНК эндонуклеазой происходит конденсация хроматина.

Формирование в цитоплазме полостей и апоптотических телец. В апоптотической клетке первоначально формируются глубокие впячивания поверхности с образованием полостей, что приводит к фрагментации клетки с формированием окруженных мембраной апоптотических телец, состоящих из цитоплазмы и плотно расположенных органелл, с или без фрагментов ядра.

ОТЛИЧИЯ АПОПТОЗА И НЕКРОЗА

Некроз и апоптоз являются разновидностями смерти клеток в живом организме. У этих процессов есть общие черты и куда больше различий. Общим является то, что и тот и другой процесс связаны с прекращением жизнедеятельности клеток в живом организме. Кроме того, оба эти процесса встречаются как в норме, так и при патологии, хотя в разных ситуациях.

Отличия апоптоза от некроза связаны с различиями в их распространенности, генетическими, биохимическими, морфологическими и клиническими проявлениями(приложение1).

Существенным отличием является то, что некроз может захватывать территорию, начиная от части клетки до целого органа. Апоптоз распространяется всегда только на отдельные клетки или их группы. В отличие от некроза, апоптоз — очень аккуратный процесс клеточной смерти. Апоптотическая клетка и ее фрагменты не разрываются и не выделяют свое содержимое, а вместо этого остаются нетронутыми, т.е. активации гидролитических ферментов не происходит. Клетки съедаются без следов, поэтому воспалительного ответа нет. Апоптотическую клетку поглощают фагоциты.

Кроме того, существует целый ряд ультраструктурных отличий:

▲ Потеря специализированных структур клеточной поверхности — микроворсинок, межклеточных контактов. Клетка приобретает округлую форму и теряет связь с соседними клетками. В отличие от некроза речь идет всегда об изменениях в отдельных клетках.

▲ Размеры клеток уменьшаются в связи с конденсацией цитоплазматических органелл; изменяется также и форма клетки. Часто клетка расщепляется на несколько апоптозных телец, каждое из которых имеет свой фрагмент ядра, ограниченный двухконтурной ядерной мембраной, и индивидуальный набор

органелл.

▲ В отличие от некроза при апоптозе имеется сохранность и интегративность органелл. Митохондрии не набухают, в них не происходит разрыва внутренней мембраны. Характерными для апоптоза являются такие ультраструктурные изменения, как агрегация рибосом в полукристаллоидные структуры, появление пучков микрофиламентов под цитолеммой, расположенных параллельно мембране. Почти всегда наблюдается кратковременная дилатация агранулярной эндоплазматической сети с формированием пузырей, наполненных жидкостью, которые выводятся из клетки. При изучении в сканирующем электронном микроскопе поверхность клетки приобретает кратерообразные выпячивания.

▲ Наиболее яркое отличие апоптоза от некроза связано с изменениями ядерного хроматина, который конденсируется под кариолеммой в виде полусфер и глыбок. В ядре обнаруживаются ос-миофильные тельца, сформированные транскрипционными комплексами, поступающими из ядрышек. Ядро меняет свою форму, становится изрезанным, фрагментируется, ядерные поры концентрируются только в участках, где отсутствует маргинация хроматина.

▲ Клетка в состоянии апоптоза становится объектом фагоцитоза для соседних паренхиматозных и стромальных клеток и прежде всего для макрофагов. Фагоцитоз происходит настолько быстро, что в условиях *in vivo* апоптозные клетки сохраняются лишь в течение нескольких минут, что затрудняет их наблюдение. [4]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

При лимфопролиферативных заболеваниях и похожей на системную красную волчанку болезни у мышей наблюдается нарушение функции Fas-лиганда или Fas-рецептора. Повышенный синтез Fas-лиганда может предупреждать отторжение трансплантата. Апоптоз является частью патологического процесса при инфицировании клетки аденовирусами, бакуловирусами, ВИЧ и вирусами гриппа. Ингибирование апоптоза наблюдается при персистировании инфекции, в латентном периоде, а при усиленной репликации аденовирусов, бакуловирусов, возможно герпесвирусов, вируса Эпштейн-Барра и ВИЧ наблюдается активация

апоптоза, что способствует широкому распространению вируса. При нейродистрофических заболеваниях наблюдается нарушение функции гена (iap-гена), сходного с ингибитором апоптоза бакуловирусов.

Итак, прямая связь апоптоза и многих патологических состояний очевидна. Исследования нарушения функции многих генов, регулирующих апоптоз дают возможность разрабатывать совершенно новые направления в терапии этих заболеваний. Разработка лекарственных средств, которые смогут регулировать апоптоз, откроет новые возможности в лечении злокачественных опухолей, вирусных инфекций, некоторых заболеваний нервной системы, иммунодефицитов и аутоиммунных заболеваний. Например, при злокачественных опухолях и лимфопролиферативных заболеваниях требуется усилить апоптоз, а при заболеваниях, характеризующихся поражением клеток, необходимо ослабить его.

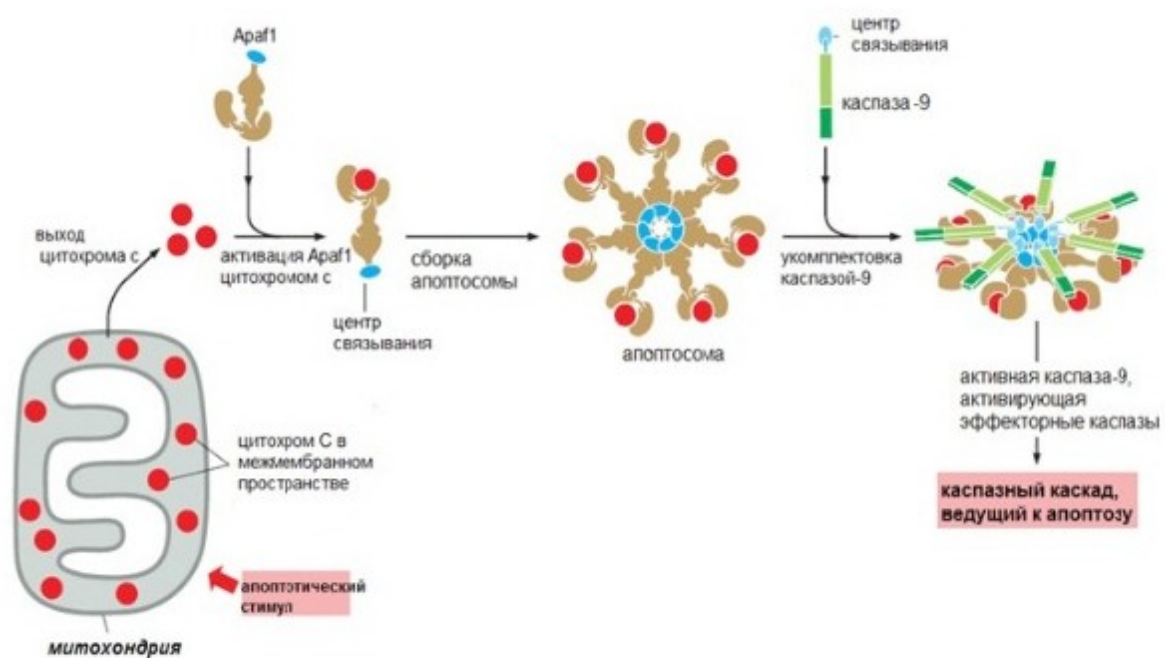
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Деникина Е.И. Патогенез и значение апоптоза/Деникина Е.И., Кравченко В.М.//Сборник трудов конференции (Кубань).-2018.-С.157-160.
2. Егорова И.Э. Молекулярные механизмы апоптоза, вовлеченные в развитие различных патологических процессов/ Егорова И.Э., Бахтаирова В.И., Суслова А.И.// Инновационные технологии в фармации.- выпуск 6-2019.-С.107-114.
3. Курс лекций// Международный государственный экологический университет имени А. Д. Сахарова- Минск, 2009.
4. Курс лекций// Кировский государственный медицинский университет.- Киров, 2011
5. Патологическая анатомия : учебник / А. И. Струков, В. В. Серов. - 5-е изд., стер. - М.: Литтерра, 2010. - 848 с. : ил.
6. Рябыкина Н.В. Современные представления об апоптозе. Особенности апоптоза лейкоцитов // Естественные науки.-2009.- № 4.- С.89-97
7. Стоян С. А. Апоптоз: современный взгляд на проблему / С. А. Стоян // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – Вып.1, Т. 42– 2004. – С. 16– 19.

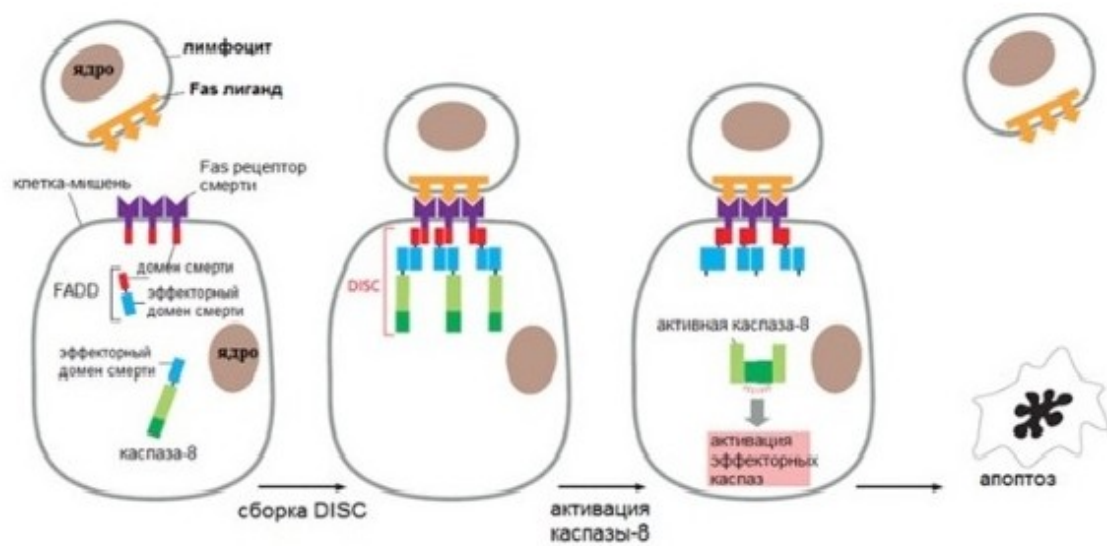
Приложение 1

<i>Сравнительная характеристика апоптоза и некроза (А.А. Ярилин, 1996 г.)</i>		
Признаки	Признаки патологических процессов	
	апоптоз	некроз
Причинный фактор	Сигнал воспринимаемый мембранными рецепторами или отсутствие сигнала.	Токсичные и мембранотропные агенты, неадекватные внешние условия.
Скорость развития	1-12 часов.	В пределах 1 часа.
Причины гибели клетки	Деградация ДНК, нарушение работы генов, энергетики клетки.	Нарушение целостности мембраны.
Локализация первичного повреждения	Обычно в ядре	Обычно в клеточной мембране.
Изменение размера клетки	Уменьшение (сморщивание)	Увеличение(набухание)
Изменение ядра	Конгломераты хроматина, прилежащие к мембране, пикноз, фрагментация.	Набухание
Изменения в цитоплазме	Конденсация цитоплазмы, уплотнение гранул.	Лизис гранул, разрыв их мембран.
Изменение клеточной мембраны	Потеря микроворсинок, образование пузырей.	Нарушение целостности.
Состояние ДНК	Разрывы с образованием сначала крупных, а затем мелких фрагментов.	Неупорядоченная деградация.
Энергозависимость	Зависит	Не зависит
Зависимость от синтеза макромолекул	Обычно зависит от синтеза РНК и белка	Не зависит

Приложение 2



| Внутренний путь апоптоза



| Внешний путь апоптоза