

УДК 611.018.13:616.8-08:577.24

Хламанова Л. І., Северилова М. Д., Ткаченко Ю. В.

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ АПОПТОЗУ, ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ АПОПТОЗУ В СУЧАСНІЙ МЕДИЦИНІ

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця,
Кафедра гістології та ембріології, м. Київ

ya.tkachenko18@yandex.ua

Апоптоз, або запрограмована клітинна смерть, є ланцюгом складних біохімічних процесів, що регулюють відповідні клітинні механізми. В роботі представлені дані сучасної літератури, що стосуються механізмів апоптозу, його принципової відмінності від некрозу, молекулярно-генетичні основи його активації, значення в біології та медицині, а також у підтримці самостійної регуляції внутрішнього середовища клітин. Проаналізовано останні дослідження, спрямовані на вивчення патологій апоптозу, ролі його в теорії шизофренії і теорії старіння. Аномалії в регуляції апоптозу є визначальними в розвитку таких захворювань, як рак, СНІД, інфаркт міокарда та інсульт, ішемія і нейродегенеративні захворювання, такі як хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, хвороба Хантінгтона і аміотрофічний бічний склероз.

Ключові слова: апоптоз; теорія апоптозу; механізм регуляції апоптозу; індукція апоптозу; значення апоптозу в медицині; запрограмована клітинна смерть; перспективи апоптозу.

Сьогодні вчені різних біологічних і медичних спеціальностей цікавляться проблемою апоптозу – запрограмованої загибелі клітин, основною метою якого є підтримка тканинного гомеостазу. Апоптоз є протилежним процесу клітинної проліферації і сприяє елімінації клітин з гістологічної системи, таким чином він підтримує життєдіяльності багатоклітинних організмів.

На початку 70-х років минулого століття австралійський вчений Джон Керр та пізніше А. Віллі та А. Кюрі описали особливості ультраструктурних змін, що відбуваються в клітинах ссавців під час їх фізіологічної загибелі, що не викликана дією якогось патогенетичного чинника, та запропонували термін «апоптоз» [18].

В 2002 році С Бреннер, Дж. Сальтон і Р. Хорвіц були удостоєні Нобелівської премії з фізіології та медицини за відкриття в галузі генетичної регуляції розвитку організму та дослідженнях програмованої клітинної смерті [5].

Сьогодні теорії апоптозу присвячені десятки тисяч наукових робіт, що розкривають основні ме-

ханізми його розвитку на фізіологічному, генетичному та біохімічному рівнях. Актуальними є дослідження, що дають можливість практичного застосування регуляції апоптозу при лікуванні онкологічних, аутоімунних і нейродегенеративних захворювань [19].

Мета: дослідити механізми апоптозу та його основні види, встановити значення апоптозу для сучасної медицини, окреслити основні напрямки застосування інноваційних методів діагностики та профілактики патологічних захворювань в медицині, встановити перспективи подальших досліджень апоптозу.

Методи дослідження: огляд та аналіз літературних джерел з питань причин, проявів, регуляції апоптозу, його ролі в підтримці гомеостазу організму і в прояві патологій

Апоптоз має свої відмінні морфологічні та біохімічні ознаки, які можна спостерігати як на світлооптичному, так і на ультраструктурному рівнях [11]. При застосуванні різних методів забарвлення апоптоз визначається в одиничних клітинах або невеликих групах клітин. Апоптичні клітини виглядають як округлі або овальні скупчення інтенсивно еозинофільної цитоплазми з конденсованими фрагментами ядерного хроматину. Найбільш ранніми змінами, які настають вже через 15 хв після запуску процесу апоптозу, є зменшення кількості мікроворсинок. Ці зміни зворотні, бо не пошкоджені ядра або мембрани клітин. В кінці першої години відбувається конденсація хроматину та його осмофільних скупчень біля нуклеолеми. Через 4–5 годин – мікроворсинки повністю руйнуються і на клітині починають утворюватися пухирчасті вздуття. Потім з'являються вдавлення ядерної мембрани та відбувається фрагментація ядра. У цитоплазмі спостерігається розширення ендоплазматичного ретикула. Розділення конденсованого хроматину на оточені мембраною грудочки, які разом з іншими органелами, або без них, утворюють, так звані, апоптотичні тільця. Важливою відмінною рисою апоптозу є відсутність пошкодження мембрани клітини, яка спостерігається при некрозі. Хроматин

конденсується не повністю, так як зберігається активність деяких ділянок ДНК [8] (рис. 1).

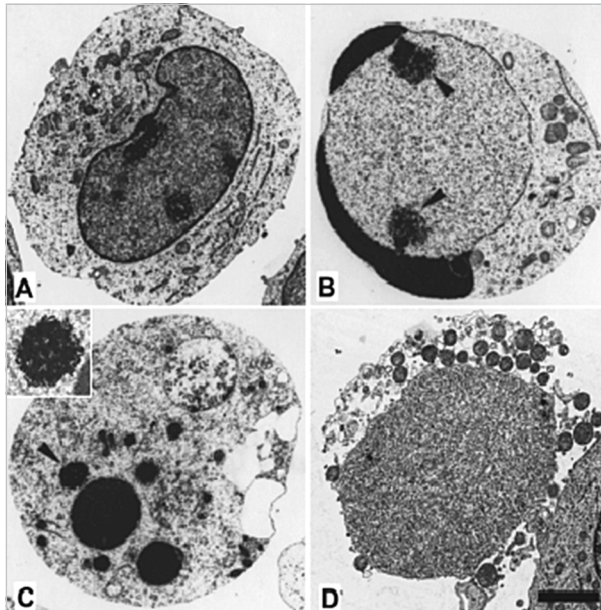


Рис. 1. Трансмійсна електромікроскопія культури клітин K562:

A – інтактна клітина; B, C – клітини під час апоптозу; D – некроз.

Біохімічними проявами апоптозу є «драбинчастість» ДНК, спричинена розрізанням її спеціальними нуклеазами, що спостерігається за допомогою електрофорезу або мічення її вільних кінців за допомогою методу TUNEL (Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling). Невід'ємною рисою також є перехід фосфоліпиду та фосфатидилсерину на зовнішню поверхню плазматичної мембрани, яка при нормальних умовах знаходиться на внутрішній поверхні. Цей процес діагностується фарбуванням алексином V. Внутрішня мембрана мітохондрій втрачає електричний потенціал. В даному випадку можна використати метод виявлення апоптичних клітин зарядженими флуоресцентними барвниками. Виявлення цитохрому С в цитозолі клітини [21].

Для медичної практики має велике значення участь апоптозу у таких фізіологічних і патологічних процесах [1, 6]:

1. У запрограмованому руйнуванні клітин під час імплантації, гісто- та органогенезі.
2. В інволюції гормонзалежних органів тканин.
3. У загибелі некорисних клітин імунної системи, як В-, так і Т-лімфоцитів, після виснаження запасів цитокінів.
4. У загибелі деяких клітин у пухлинах.
5. У загибелі клітин трансплантата, спричинене активацією апоптозу цитотоксичними Т-клітинами.
6. У смерті клітин від невеликих доз шкідливих факторів.

7. У знищенні клітин при деяких вірусних захворюваннях.

8. У контролі проліферації клітинних популяцій.

Умовно апоптоз ділять на 2 типи в залежності від виду процесу [20]:

1. **Фізіологічний апоптоз** – це процес контролю за клітинною популяцією при нормальних умовах гісто- та органогенеза, які сприяють правильному формуванню архітектури органів тощо.
2. **Патологічний апоптоз** – це процес знищення не репаративних клітин з структур органів.

На сьогодні виділяють багато послідовних апоптотичних фаз. Основними є три стадії: сигнальна, ефекторна, фаза деградації [24].

Сигнальна фаза

Ініціація апоптозу відбувається за допомогою зовнішніх (позаклітинних) або внутрішньоклітинних факторів. Виділяються два основні шляхи передачі сигналу апоптозу: мітохондріальний (власний) шлях і рецептор-залежний (зовнішній) сигнальний шлях за участю рецепторів загибелі клітини.

Рецепторно-залежний сигнальний шлях

Кожна клітина нашого організму має специфічні рецептори на поверхні плазматичної мембрани, що представлені трансмембранними білками. Ці рецептори об'єднують в одну родину рецепторів фактора некрозу пухлин TNFR (TNF-рецептор). Основними з них є CD95/Fas/Apo-1 та TNFR1/p55/CD120a, CAR1, DR3/Apo-3/Wsl-1, DR4, DR5. Мембранні рецептори взаємодіють з відповідними лігандами, які тримеризують їх. Для CD95/Fas/Apo-1 відповідною лігандом буде CD95L, для TNFR1/p55/CD120a – TNF, а для DR3/Apo-3/Wsl-1 – Apo3L. Даній комбінації відповідає цитоплазматичний білок-адаптер. Для CD95/Fas/Apo-1 адаптером буде FADD, а для рецепторів TNFR1/p55/CD120a і DR3/Apo-3/Wsl-1 адаптером є TRADD. До даних структур приєднуються прокаспазі з однієї родини ефекторних каспаз. В випадку рецептор-залежного сигнального шляху буде виступати прокаспаз-8, котра буде активувати каспазу-8. Структури з ліганда, рецептора, адаптера та ефектора формують комплекс, який називають апоптосою або апоптотним шапероном. Додатковими доменами, які зв'язують між собою рецептор Fas та адаптер FADD і аналогічно рецептори TNFR1, DR3 з адаптером TRADD є DD. За рахунок домена DED відбувається взаємодія адаптера FADD з прокаспазою-8. Ця апоптосома активує ефекторні каспазі, а вони в свою чергу активують ініціаторні прокаспазі (рис. 2).

Мітохондріальний сигнальний шлях

Мітохондріальний шлях пов'язаний з виходом білка цитохрому С, який знаходиться в міжмембранному просторі мітохондрії. Для цього простору

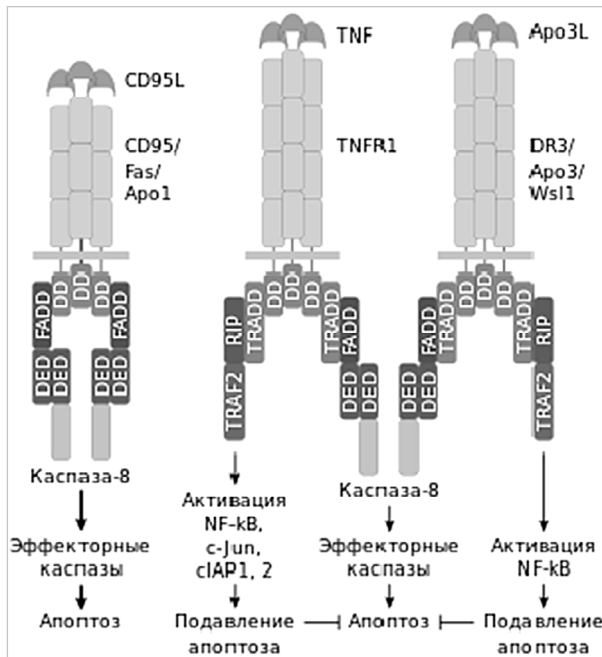


Рис. 2. Схема передачі сигналів апоптозу при посередництві рецепторів смерті CD95, TNFR1 і DR3.

необхідні спецефічні канали, які формуються завдяки білкам родини Bcl-2. Це Бах, Вақ, Вок та інші, які відносять до проапоптотичних білків. Вони при звичайних умовах зв'язані з білками цієї ж родини (Bcl-2, Bcl-XL) і інші, які відносять до антиапоптотичних білків. Апоптотичний сигнал активує синтез проапоптотичних білків, які пригнічують антиапоптотичний та сприяють утворенню Вах, Вақ каналів в мембрані мітохондрій. Цитохром С разом з конформованим білком АРАФ-1 утворює семічлену колесоподібну апоптосому, яка з'єднується з прокаспазою-9, утворюють структуру, яка сприяє активації прокаспазу-9. Ініціаторна каспаза-9 активує ефекторну прокаспазу-3. Новоактивовані каспази-3 спричиняють каскад каспаз (рис. 3).

Існують і інші шляхи апоптозу. Наприклад, апоптоз з участю ендоплазматичної сітки (ЕПС), в якому міститься прокаспазу 12. Даний шлях зустрічається при захворюванні Альцгеймера. Також апоптоз індукується при деяких порушеннях адгезії клітин. В даному випадку індукторами є пептиди, які містять RGB (трипептид, який складається з аргініну-гліцину-аспартату). З ним взаємодіють інтегрини, які є гетеродимерними мембранними білками, які приймають участь в адгезії клітин. Якісним прикладом знищення інфікованих клітин є апоптоз, викликаний цитотоксичними лімфоцитами. Т-кілери викликають апоптоз за допомогою білка перфоруїна, який в свою

чергу утворює в мембрані клітини-мішені трансмембранні канали, через які всередину клітини потрапляє суміш серинових протеаз. Важливим компонентом цієї суміші є гранзим В (протеолітичний фермент). Він і активує каспазу 3, запускаючи каскад каспаз. Можливий також шлях апоптозу за рахунок лізосомальних протеаз – катепсинів. Послідовний ряд біохімічних процесів активує проапоптотичний білок Вах. Апоптоз може викликатись дефіцитом факторів росту або ІЛ-3 [18].

Ефекторна фаза

У цей період різні ініціюючі шляхи конвергуються в один або декілька загальних шляхів. Як правило, відбувається активація каскаду білків-ефекторів і регулюючих їх білків-модуляторів. Основними ефекторами апоптозу є каспази, які активуються, запускають каскад каспаз. Це є важливим механізмом, що сприяє загибелі клітин (попередня підсистема активує наступну). В цьому механізмі виділяють ініціаторні та ефекторні каспази, що відрізняються структурою термінального кінця. Функція ініціаторних каспаз полягає в активації ефекторних каспаз, а функція останніх – в деструкції білка клітини. До ініціаторних відносять каспазу -8, -9, -10, а к ефекторним каспазу -3, -6, -7. Каспаза-2 відносять до обох груп [7].

Деградаційна фаза

Підсумком програмованої клітинної загибелі незалежно від початкового ініціюючого впливу є деградація клітини шляхом фрагментації на окремі апоптотичні тільця, обмежені мембраною. Фрагменти загиблої клітини зазвичай дуже швидко (в середньому за 90 хвилин) фагоцитуються макрофагами або сусідніми клітинами, минаючи розвиток запальної реакції.

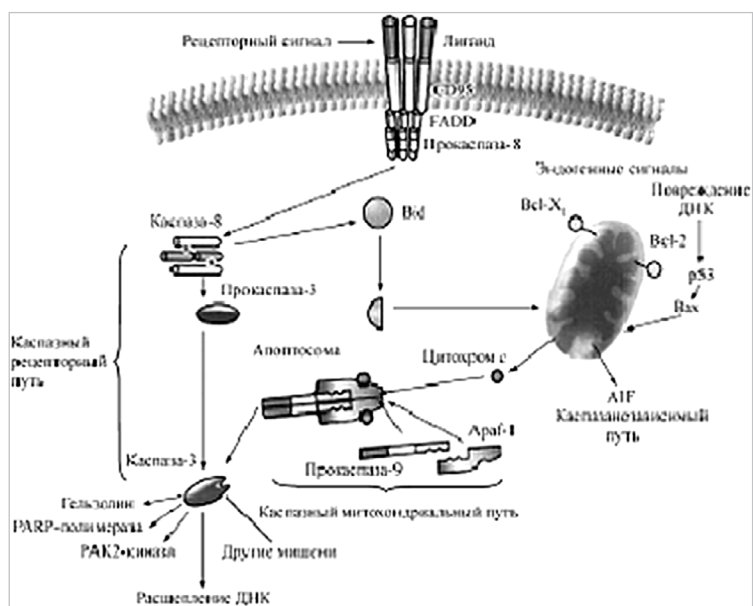


Рис. 3. Схема передачі сигналів при апоптозі.

Патологічний апоптоз

Аномалії в регуляції клітинної смерті є значними компонентами таких захворювань, як рак, аутоімунний лімфопроліферативний синдром, СНІД, інфаркт міокарда та інсульт, ішемія і нейродегенеративні захворювання, такі як хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, хвороба Хантінгтона і аміотрофічний бічний склероз. Деякі умови характеризуються недостатнім апоптозом, тоді як інші надмірним апоптозом [2, 3, 9].

У міру розвитку нашого розуміння цієї області, велика увага приділяється виявленню та використанню нових цілей. Короткий список потенційних методів антиапоптичної терапії включає стимуляцію сімейств білків IAP (інгібітори білків апоптозу), інгібування каспаз, інгібування PARP (полі [ADP-рибоза] полімерази), стимуляцію PKB / Akt (протеїнкінази B) і інгібування білків Bcl-2 [15].

Сімейство білків IAP, можливо, є найважливішим регулятором апоптозу через те, що вони регулюють як внутрішні, так і зовнішні шляхи. До цього часу члени сімейства IAP досліджувалися як терапевтичні мішені для лікування інсульту, травм спинного мозку, розсіяного склерозу, а також раку. Доведено, що синтетичний неспецифічний інгібітор каспаз z-VAD-fmk знижує тяжкість ушкодження міокарда на щурячих і мишачих моделях інфаркту міокарда. Інгібітори ICE були розроблені для лікування ревматоїдного артриту та інших запальних станів, шляхом зменшення інтерлейкіну 1 β [13].

Інші дослідження з трансгенними моделями серцевої ішемії і глобальної ішемії головного мозку демонструють, що гальмування експресії і / або функції Вах може перешкоджати вивільненню цитохрома С з мітохондрій, пригнічувати зниження потенціалу мітохондріальної мембрани і захищати клітини від апоптозу [2].

На початку 90-х років в медико-біологічному науково-дослідному і виробничому центрі Alexis (Тбілісі, Грузія) був розроблений індуктор апоптозу поліпептидний комплекс ГА-40 [4]. Він пройшов серію експериментів *in vitro* і *in vivo*, які достовірно продемонстрували ряд його терапевтичних ефектів. Цей поліпептид можна розглядати як перспективний лікарський засіб, призначений для комплексної терапії онкологічної патології [10].

Роль апоптозу в захисті від онкологічних захворювань

Велику групу захворювань, до генезу яких має відношення пригнічення апоптозу, складають злоякісні пухлини [16, 24]. Ключовою подією в розвитку патології найчастіше слугують соматичні мутації, що зачіпають ген p53 (онкоген). Фактор p53 трансформує сигнал про нерепаративні розриви ланцюгів ДНК в сигнал до розвитку апоптозу. Завдяки

цьому елімінуються клітини з ушкодженим генетичним апаратом. У нормальних клітинах білок p53 не виявляється, а при пухлинах його мутантну форму експресує до 70% трансформованих клітин. Однак, великий розбіг частоти мутацій p53 при різних злоякісних пухлинах не дозволяє зробити універсального висновку про його роль в патогенезі злоякісних процесів [14].

Лілінг Янг (Liling Yang) з групою вчених виявили, що в одному з типів ракових клітин легенів, NCI-H460, апоптоз блокується надмірним виділенням речовини, яку назвали X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP). Цей інгібітор, зв'язуючись з каспазою-9, пригнічує дію цитохрому С. Янг і її співавтори синтезували пептид SmacN7, що знищує XIAP-и, завдяки чому апоптоз знову почав діяти, і ракові пухлини у мишей почали зменшуватися [17].

Крім раку, нестача апоптозу може також призводити до захворювань, таких як аутоімунний лімфопроліферативний синдром (ALPS) (Worthetal., 2006). Це відбувається при недостатньому апоптозу аутоагресивних Т-клітин та надмірній проліферації В-клітин, що призводить до множинних аутоімунних захворювань. Деякі з поширених захворювань ALPS включають гемолітичну анемію, імунопосередковану тромбоцитопенію та аутоімунну нейтропенію. Різні типи цього стану викликані різними мутаціями. Прикладом аутоімунного захворювання є синдром аутоімунного дефіциту (СНІД), яке виникає в результаті зараження вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ). Цей вірус інфікує Т-клітини шляхом зв'язування з CD4-рецептором. Після потрапляння всередину цих клітин ВІЛ спіцефічним білком Tat збільшує експресію Fas-рецептора, приводячи до надмірного апоптозу Т-клітин.

Надмірний апоптоз може бути також ознакою деяких нейродегенеративних захворювань, наприклад хвороба Альцгеймера. Вважається, що амілоїд (специфічний білок), який локалізується в позаклітинних відкладеннях (бляшках), індукує апоптоз, викликаючи ініціюючи підвищення експресії Fas-ліганда в нейронах і глії. Він також може активувати мікроглію, що призведе до секреції TNF і активації TNF-R1, що призведе до апоптозу [12].

Група китайських вчених (Lv X, Wan J, Yang J, Cheng H, Li Y, Ao Y, Peng R) опублікувала нові експериментальні дані, які доводять можливість штучного зниження апоптозу в кардіоміоцитах при введенні певних речовин-інгібіторів. Якщо теоретичні дослідження на лабораторних об'єктах вдасться застосувати в клінічній практиці – це буде великий крок вперед у боротьбі з ішемічною хворобою серця [5].

Явище апоптозу має великий сенс для нервової тканини, що розвивається. Приклад патологіч-

ного апоптозу – дегенеративні захворювання нервової системи: хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона тощо. Менш вивчена запрограмована клітинна загибель при психічних захворюваннях, таких як шизофренія. Порушення процесів апоптозу при шизофренії виявлено на рівні як нейронів, так і клітин периферійної крові, проте абсолютно не вирішене питання, чи є збільшення апоптозу імунікомпетентних клітин у хворих на шизофренію наслідком хвороби або застосовуваної фармакотерапії [3, 12].

Проведене дослідження дозволило оцінити вплив атипичного нейролептику на апоптоз імунікомпетентних клітин: фармакотерапія не змінює експресію рецептора апоптозу, не впливає на кількість лімфоцитів з морфологічними ознаками апоптозу, однак знижує кількість нейтрофілів з ознаками апоптозу до рівня норми [23].

Таким чином виявлено, що у хворих на шизофренію спостерігається посилення апоптозу клітин периферійної крові, що узгоджується з даними літератури. Збільшення Fas-рецептора при шизофренії, можливо, більшою мірою пов'язано з генетичними факторами, в той час як кількість нейтрофілів з морфологічними ознаками апоптозу піддається впливу факторів середовища, зокрема терапії нейролептиками [22].

Теорія апоптозу – одна з теорій старіння організму. Доведено, що саме він лягає в основі передчасного старіння тканин, де загибель клітин залишається непоправною (нервова тканина, клітини міокарда). Старіння, з точки зору академіка Скулачова, – результат того, що в організмі гине більше клітин, ніж народжується. А старість, у свою чергу, хвороба, яку можна і потрібно лікувати. Суть його роботи – пошук методів протидії руйнуванню клітинних структур вільними радикалами. В даний час під його керівництвом проходить випробування препарат SKQ, призначений для запобігання ознак старіння [5].

В журналі Trends in Cell Biology були опубліковані дослідження вчених, які вивчали механізми впливу модифікацій білків на процес їх активації і протікання запрограмованої клітинної загибелі – апоптозу. На основі отриманих даних стало можливим передбачити нові, не описані в літературі сайти модифікації каспаз. Крім того, отримані дані можуть бути використані для дизайну специфічних інгібіторів або активаторів, здатних регулювати активність каспаз, для застосування у лікуванні

хвороб, таких як нейродегенеративні і ракові захворювання, пов'язані з дисфункціями цих протеаз [25].

На сьогоднішній день існують протиракові препарати, що блокують активність певних груп кіназ (ферментів, що здійснюють посттрансляційне фосфорилування), – так звані інгібітори тирозинкіназ (наприклад, Afatinib, Bosutinib тощо). Дані препарати пригнічують активність різних груп тирозинкіназ, що стимулюють ріст злоякісних клітин. При цьому запускається шлях апоптозу, що приводить до активації каспаз. Кілька фармацевтичних фірм працюють над створенням нового класу ліків – інгібіторів кіназ, які будуть здатні негативно впливати на активність каспаз, пригнічуючи тим самим апоптоз, що необхідно для лікування нейродегенеративних захворювань.

Заключення. Таким чином, порушення в механізмах запуску і протікання апоптозу призводить до самих небажаних наслідків для організму. Так, надмірна клітинна смерть знищує нейрони, приводячи наш мозок в стан, при якому спочатку втрачається короточасна пам'ять, а потім і довготривала, страждає велика і дрібна моторика, розвиваються психози. Розвиток хвороби Альцгеймера, Паркінсона, бічного аміотрофічного склерозу, хореї Хантінгтона в той чи іншій мірі пов'язано з підвищеною активністю апоптозу. Однак, зворотнім боком медалі є недостатня кількість цього процесу. Коли клітинна при нормальних умовах повинна запустити процес самознищення, але слабкий контроль і порушення в апоптичних механізмах викликають появу злоякісних утворень. Знання особливостей механізмів апоптозу, дає можливість лікарям та фармацевтам створювати інноваційні та раціональні методи корекції та профілактики багатьох патологічних станів, діагностування порушень пов'язаних з цим процесом на ранніх стадіях хвороб. З'ясування механізмів апоптозу при різних патологіях дозволяє не тільки зрозуміти причину захворювання, а й здійснити спрямований пошук способів лікування. Відкриття в цій сфері мають велике значення не тільки для лікування багатьох аутоімунних, нейродегенеративних та ракових захворювань, а також мають перспективи встановлення контролю над старінням та смертю. Проте, через складність та високу вартість виготовлення новостворених препаратів, ми ще довго не побачимо їх в наших аптеках, але наука не стоїть на місці і те, що раніше було казкою, зараз реальність.

Література

1. Апоптоз – запрограммированная гибель клетки. Доступно : <http://www.tiensmed.ru/news/apoptoz-c9t.html>.
2. Барышников А. Ю. Иммунологические проблемы апоптоза / А. Ю. Барышников, Ю. В. Шишкин. – Едиториал УРСС, 2002. – 320 с.

3. Бурцев Е. М. Применение Т-активина в лечении ишемического инсульта / Е. М. Бурцев, В. Б. Гринштейн // Клиническая невропатология и нейрохирургия в Вятском крае : Тр. науч.-практ. конф. невропат., нейрохирург., дет. невропатолог., психиатр, посвящ. 10-лет. каф. невролог., нейрохирург. и мед. генетики. – Киров, 1999. – С. 30–32.
4. Великий Н. Н. Отчет об определении количественного и качественного состава препарата ГА-40 / Н. Н. Великий. – К. : Институт биохимии им. Палладина НАН Украины, 2007.
5. Википедия – свободная энциклопедия [Электронный ресурс]. – Available from : <https://ru.wikipedia.org/wiki/Апоптоз>.
6. Владимирская Е. Б. Апоптоз и его роль в регуляции клеточного равновесия / Е. Б. Владимирская // Клин. лаб. диагностика. – 2002. – № 11. – С. 25–32.
7. Гордеева А. В. Апоптоз одноклеточных организмов: механизмы и эволюция / А. В. Гордеева, Ю. А. Лабас, Р. А. Звягильская // Биохимия. – 2004. – Т. 69, № 10. – С. 1301–1313.
8. Кухта В. К. Молекулярные механизмы апоптоза / В. К. Кухта, Н. В. Морозкина, Е. В. Богатырева, И. Г. Соколович // Медицинский журнал. – 2004. – № 1. – С. 30–33.
9. Лихтенштейн А. В. Опухолевый рост: ткани, клетки, молекулы / А. В. Лихтенштейн, В. С. Шапот // Патол. физиол. – 1997. – № 3. – С. 35–48.
10. Лопухин Ю. М. Исследование клеточных и молекулярных механизмов действия препарата ГА-40. – М. : ГУ НИИ ФХМ, 2006. [Электронный ресурс] / Ю. М. Лопухин, А. К. Мартынов. – Доступно : <http://www.mif-ua.com/archive/article/3742>.
11. Манских В. Н. Морфологические методы верификации и количественной оценки апоптоза / В. Н. Манских // Бюллетень сибирской медицины. – 2004. – № 1. – С. 63–70.
12. Мурашко Н.К. Позитивні й негативні наслідки апоптозу в медичній практиці / Н. К. Мурашко // Лікарю-практику. – 2008. – Т. 4, № 10. [Електронний ресурс]. – Доступно : <http://www.mif-ua.com/archive/article/5528>.
13. Ярилин А. А. Апоптоз и его место в иммунных процессах / А. А. Ярилин // Иммунология. – 1996. – № 6. – С. 10–23.
14. Asahina H. A phase II trial of gefitinib as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutations / H. Asahina, K. Yamazaki, I. Kinoshita [et al.] // Br. J. Cancer. – 2006. – № 95. – С. 998–1004.
15. Goodin S. Erlotinib: optimizing therapy with predictors of response? / S. Goodin // Clin. Cancer Res. – 2006. – № 12. – С. 2961–2963.
16. Imyanitov E. N. Mechanisms of lung cancer / E. N. Imyanitov, E. Sh. Kuligina, E. V. Belogubova [et al.] // Drug Discov. Today: Dis. Mech. – 2005a. – № 2. – P. 213–223.
17. Yang L., Predominant Suppression of Apoptosome by Inhibitor of Apoptosis Protein in Non-Small Cell Lung Cancer H460 Cells: Therapeutic Effect of a Novel Polyarginine-conjugated Smac Peptide / L. Yang, T. Mashima, S. Sato, [et al.] // Cancer Res. – 2003 Feb 15. – Vol. 63 (4). – P. 831–837.
18. Kerr J. F. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics / J. F. Kerr, A. H. Wyllie, A. R. Currie // Br. J. Cancer. – 1972. – Vol. 26, № 4. – P. 239–257.
19. Kobayashi S. An alternative inhibitor overcomes resistance caused by a mutation of the epidermal growth factor receptor / S. Kobayashi, H. Ji, Y. Yuza, M. Meyerson [et al.] // Cancer Res. – 2005. – Vol. 65. – P. 7096–7101.
20. Kroemer G. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009 / G. Kroemer, L. Galluzzi [et al.] // Cell Death Differ. – 2009. – Vol. 16. – P. 3–11.
21. Li J. CYP3A phenotyping approach to predict systemic exposure to EGFR tyrosine kinase inhibitors / J. Li, M. O. Karlsson, J. Brahmer [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. – 2006. – № 98. – P. 1714–1723.
22. Lieberman J. A. Apoptotic mechanisms in the pathophysiology of schizophrenia [Electronic resource] / J. A. Lieberman, L. F. Jarskog, L. A. Glantz [et al.] // Department of Psychiatry, Schizophrenia Research Center, University of North Carolina-Chapel Hill, USA. – 2005. – Available from : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15908096>.
23. Niidome T. Mechanisms of cell death of neural progenitor cells caused by trophic support deprivation / T. Niidome, N. Morimoto, S. Iijima [et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 2006. – Vol. 548. – P. 1–8.
24. Vermeulen K. Apoptosis: mechanisms and relevance in cancer / K. Vermeulen, D. R. Van Bockstaele, Z. N. Berneman // Ann. Hematol. – 2005. – Vol. 84. – P. 627–639.
25. Zamaraev A.V. Post-translational Modification of Caspases: The Other Side of Apoptosis Regulation [Electronic resource] / A.V. Zamaraev, G.S. Kopeina, E.A. Prokhorova [et al.] // Trends in cell biology. – 2017. – Available from : [http://www.cell.com/trends/cell-biology/abstract/S0962-8924\(17\)30003-X](http://www.cell.com/trends/cell-biology/abstract/S0962-8924(17)30003-X).

References

1. Apoptoz – zaprogramirovannaya gibel' kletki Available from: <http://www.tiensmed.ru/news/apoptoz-c9t.html>
2. Baryshnikov AYu Shishkin YuV. Immunologicheskkiye problemy apoptoza. Yeditorial URSS; 2002. 320 s.
3. Burtsev EM, Grinshhteyn VB. Primeneniye T-aktivina v lechenii ishemicheskogo insul'ta. Klinicheskaya nevropatologiya i neyrokhirurgiya v Vyatskom kraje: Tr. nauch-prakt konf nevropat, neyrokhirurg, det nevropatolog, psikiatr, posvyashch. 10-let kaf nevrolog, neyrokhirurg i med genetiki. Kirov; 1999:30–2.

4. Velikiy NN. Otchet ob opredelenii kolichestvennogo i kachestvennogo sostava preparata GA-40. K.: Institut biokhimii im Palladina NAN Ukrainy, 2007.
5. Vikipediya – svobodnaya entsiklopediya [Elektronnyy resurs]. Available from: <https://ru.wikipedia.org/wiki/Apoptoz>.
6. Vladimirskaia EB. Apoptoz i yego rol' v regulyatsii kletochnogo ravnovesiya. Klin lab diagnostika. 2002;11:25–32.
7. Gordeyeva AV, Labas YuA, Zvyagil'skaya RA. Apoptoz odnokletochnykh organizmov: mekhanizmy i evolyutsiya. Biokhimiya. 2004;69(10):1301–13.
8. Kukhta VK, Morozkina NV, Bogatyreva EV, Sokol'chik IG. Molekulyarnyye mekhanizmy apoptoza. Meditsinskiy zhurnal. 2004;1:30–3.
9. Likhtenshteyn AV, Shapot VS. Opukholevyy rost: tkani, kletki, molekuly. Patol fiziol. 1997;3:35–48.
10. Lopukhin YuM, Martynov AK. Issledovaniye kletochnykh i molekulyarnykh mekhanizmov deystviya preparata GA-40. M.: GU NII FKHM, 2006. Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/3742>
11. Manskiikh VN. Morfologicheskiye metody verifikatsii i kolichestvennoy otsenki apoptoza. Byulleten' sibirskoy meditsiny. 2004;1:63–70.
12. Murashko NK. Pozitivní y negativní naslídki apoptozu v medichníy praktitsí. Líkaryu-praktiku. 2008;4(10). Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/5528>
13. Yarilin AA. Apoptoz i yego mesto v immunnykh protsessakh. Immunologiya. 1996;6:10–23.
14. Asahina H, Yamazaki K, Kinoshita I, et. al. A phase II trial of gefitinib as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutations. Br J Cancer. 2006;95:998–1004.
15. Goodin S. Erlotinib: optimizing therapy with predictors of response? Clin Cancer Res. 2006;12:2961–3.
16. Imyaninov EN, Kuligina ESh, Belogubova EV, Togo AV, Hanson KP. Mechanisms of lung cancer. Drug Discov Today: Dis Mech. 2005a.;2:213–23.
17. Yang L, Mashima T, Sato S, et. al. Predominant Suppression of Apoptosome by Inhibitor of Apoptosis Protein in Non-Small Cell Lung Cancer H460 Cells: Therapeutic Effect of a Novel Polyarginine-conjugated Smac Peptide. Cancer Res. 2003 Feb 15;63(4):831–7.
18. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics / Br J Cancer. 1972;26(4):239–57.
19. Kobayashi S, Ji H, Yuza Y, Meyerson M, Wong KK, Tenen DG, Halmos B. An alternative inhibitor overcomes resistance caused by a mutation of the epidermal growth factor receptor. Cancer Res. 2005;65:7096–101.
20. Kroemer G, Galluzzi L, et al. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009. Cell Death Differ. 2009;16:3–11.
21. Li J, Karlsson MO, Brahmer J, Spitz A, et. al. CYP3A phenotyping approach to predict systemic exposure to EGFR tyrosine kinase inhibitors. J Natl Cancer Inst. 2006;98:1714–23.
22. Lieberman JA, Jarskog LF, Glantz LA, et. al. Apoptotic mechanisms in the pathophysiology of schizophrenia. Department of Psychiatry, Schizophrenia Research Center, University of North Carolina-Chapel Hill, USA. 2005. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15908096>
23. Niidome T, Morimoto N, Iijima S, et al. Mechanisms of cell death of neural progenitor cells caused by trophic support deprivation. Eur J Pharmacol. 2006;548:1–8.
24. Vermeulen K, Van Bockstaele DR, Berneman ZN. Apoptosis: mechanisms and relevance in cancer. Ann Hematol. 2005;84:627–39.
25. Zamaraev AV, Kopeina GS, Prokhorova EA, et al. Post-translational Modification of Caspases: The Other Side of Apoptosis Regulation. Trends in cell biology. 2017. Available from: [http://www.cell.com/trends/cell-biology/abstract/S0962-8924\(17\)30003-X](http://www.cell.com/trends/cell-biology/abstract/S0962-8924(17)30003-X)

УДК 611.018.13:616.8-08:577.24

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ АПОПТОЗА, ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРОЦЕССА АПОПТОЗА В СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЕ

Хламанова Л. И., Северилова М. Д., Ткаченко Ю. В.

Резюме. Апоптоз, или запрограммированная клеточная смерть, это цепь сложных биохимических процессов, регулирующих соответствующие клеточные механизмы. В работе представлены данные современной литературы, касающиеся механизмов апоптоза, его принципиального отличия от некроза, молекулярно-генетические основы его активации, значение в биологии и медицине, а также в поддержании самостоятельной регуляции внутренней среды клеток. Проанализированы последние исследования, направленные на изучение патологий апоптоза, роли его в теории шизофрении и теории старения. Аномалии в его регуляции являются определяющими в развитии таких заболеваний, как рак, СПИД, инфаркт миокарда и инсульт, ишемия и нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона и амиотрофический боковой склероз.

Ключевые слова: апоптоз; теория апоптоза; механизм регуляции апоптоза; индукция апоптоза; значение апоптоза в медицине; запрограммированная клеточная смерть; перспективы апоптоза.

UDC 611.018.13:616.8-08:577.24

MORPHOFUNCTIONAL FEATURES OF APOPTOSIS, ISSUES AND PERSPECTIVES OF APOPTOSIS USAGE IN MODERN MEDICINE

Khlanova L. I., Severylova M. D., Tkachenko Yu. V.

Abstract. Apoptosis (programmed cell death) is a chain of complex biochemical processes that regulate the cellular mechanisms. The study of apoptosis is a rapidly developing field, but its role is still not precise and controversial. This review discusses issues of apoptosis in the context of normal aging T-cells, cardiac myocytes, and cells of neural tissue. A special attention is given to caspases, death receptors, mitochondria, Bcl-2, Bcl-x and tumor suppressor genes, since they are considered to be the most important mediators of the programmed cell death. This review presents data of modern literature on the mechanisms of apoptosis, its difference from necrosis, the molecular and genetic bases of its activation. Apoptosis is regulated by proteolytic enzymes called caspases, which activate cell death process by cleaving specific proteins. The activation is initiated either by extracellular or intracellular death signals, which is why there are two pathways of initiation: an extrinsic and an intrinsic one. An article focuses on the essential role of apoptosis in morphogenesis, embryogenesis and tissue growth, its importance in biology and medicine, and in the maintenance of homeostasis. Apoptosis is over-viewed at the molecular and cellular levels, special attention is paid to the proteins and inhibitors of this process, as well as to its biomarkers. Apoptosis involves a cascade of complicated processes that include the delivery of signals through the receptor complexes, an execution of programmed cell death by proteases and endonucleases and the well-regulated expression of a number of genes. The latest studies are aimed at the connection of apoptosis and various pathological conditions. More frequently diseases are caused either by extensive, or by insufficient apoptosis. But the pathologies may also occur due to defects or abnormalities of the process itself. The attention is also given to the role of apoptosis in the theory of schizophrenia and the theory of aging. It was proved, that anomalies in the regulation of the apoptosis are crucial to the development of diseases such as cancer, AIDS, myocardial infarction and stroke, ischemia and neurodegenerative diseases such as Parkinson's disease, Alzheimer's disease, Huntington's disease and amyotrophic lateral sclerosis. With a better understanding of the molecular mechanisms, that regulate the death pathway and further investigation in problems of the programmed cell death, it is clear, that an enormous amount of opportunities will become opened. The scientists will be able to devise targeted therapies and new treatment strategies. However, before the use of new ways of treatment and drugs, before they can be used safely on humans, a multiple amount of critical tests must be passed. But surely apoptosis will be further studied and can become a key to not only understanding the worst diseases, but also to their treatment.

Keywords: apoptosis; theory of apoptosis; mechanism of apoptosis regulation; induction of apoptosis; importance of apoptosis in medicine; programmed cell death; perspectives of apoptosis.

Стаття надійшла 06.04.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування