

УДК: 612.013

АПОПТОЗ: ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ ФЕНОМЕНА, ЕГО РОЛЬ В ЖИВОМ ОРГАНИЗМЕ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ И ПАТОЛОГИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

Ткаченко Е.В.

В обзоре литературы рассматривается вопрос, касающийся истории изучения апоптоза, его роли в физиологических условиях и в возникновении патологических состояний. Автор останавливается на взаимоотношениях процессов воспаления и апоптоза, практически не освещенных в литературе, а также подчеркивает необходимость изучения процессов апоптогенеза для целенаправленной коррекции патологических изменений в организме.

В поддержании количественного гомеостаза клеток и тканей живых организмов запрограммированная гибель клеток играет ничуть не меньшую роль, чем пролиферация и дифференцировка. В норме должно в единицу времени образовываться и разрушаться одинаковое количество клеточных элементов. Приведенные ниже цифры подтверждают, что пролиферативный потенциал, а значит, соответственно, и масштаб гибели клеток поистине огромен. За 1 мин в ходе нормального гемопоза образуется 300 млн клеток. У здорового человека весом в 70 кг за сутки должно образоваться 2×10^{11} эритроцитов, 45×10^9 нейтрофилов, 10^9 моноцитов, 175×10^9 тромбоцитов. В течение жизни человека появляется не менее 5-6 т форменных элементов; из них на эритроциты приходится 450-460 кг, на гранулоциты 5-5,5 т, на лимфоциты 275 кг и тромбоциты - до 40 кг. И это только данные по системе крови [5].

История изучения вопроса

Роль гибели клеток стала обсуждаться в литературе довольно давно (вскоре после появления методов окраски клеток и тканей). По всей видимости, первое гистологическое описание смерти клеток было опубликовано еще в 1859 году в работе Вирхова [15]. Тогда она называлась «дегенерацией», «некрозом», «умиранием», и все эти обозначения считались синонимами гангрены. Детальное описание смерти клеток как физиологического явления появилось в работах Флеминга [3], (который, как считают, впервые ввел в научную терминологию такие названия как «митоз» и «хроматин») в 1895 году. В эпителиальных клетках регрессирующих фолликулов яичника он наблюдал пикноз ядер и появление структур, которые называют сейчас апоптотическими тельцами (apoptotic bodies). Процесс, в результате которого клеточное ядро распадалось и исчезало, был назван автором хроматолизом [9]. Первые целенаправленные исследования клеточной смерти приводятся в работах Вейгерта [16]. Первое детальное описание морфологии запрограммированной клеточной гибели ПКГ привел в 1950 г. Глуксман. [12]. Автор уже отчетливо понимал, что имеет дело с особым видом клеточной смерти, но приписывал ее существование только эмбриогенезу, считая, что она принципиально отличается от смерти взрослых индивидуумов. В настоящее время термины «апоптоз» и «запрограммированная клеточная гибель» воспринимаются как синонимы, хотя некоторые авторы указывают на принципиальные различия между ними [14].

Концепция другого типа клеточной смерти – клеточного суицида – принадлежит Де Дюву [11]. Де Дюв предположил, что клетка в определенных условиях может сама себя убить, используя содержимое лизо-

сом. Позднее был описан еще один вид клеточного суицида – патология свободных радикалов. Термин «апоптоз» впервые использовали Kerr, Wyllie, Curie в 1972 году для обозначения альтернативной некрозу, физиологической формы клеточного суицида [4]. Термин «апоптоз» был заимствован у Гиппократов, который так обозначал ежегодно повторяющийся, необходимый для выживания деревьев листопад (apoptosis обозначает в переводе с греческого «листопад», apo – полный, ptosis – падение, утрата). Керр вызывал атрофию печени у крыс с помощью частичной перевязки портальной вены. Наблюдаемая картина гибели клеток характеризовалась четкой последовательностью структурных изменений, начиная с ядерного пикноза. Сначала цепь этих последовательных событий была названа отсроченным некрозом, а позже – апоптозом [13].

Интерес к проблеме апоптоза (число посвященных ему публикаций в последние годы увеличивается экспоненциально) после почти двух десятилетий полужабвения связан с рядом обстоятельств. Прежде всего, появились методические возможности регистрации различных проявлений апоптоза и анализа его молекулярных механизмов. Далее, изучение апоптоза оказалось очень продуктивным для понимания ряда важнейших явлений и процессов, включая иммунный гомеостаз и онкогенез. Наконец, в связи с апоптозом возникла необходимость пересмотра ряда концептуальных основ физиологии и патологии: вместо прежних представлений о гибели многоклеточного организма как отрицательном по значимости и часто случайном явлении, идентифицируемом с некрозом, сформировался новый взгляд, согласно которому гибель части клеток в пределах организма является закономерным и необходимым явлением, и само существование многоклеточного организма подразумевает баланс жизни и смерти на уровне составляющих его клеточных популяций [10].

Роль апоптоза в многоклеточном организме в физиологических условиях проявляется в следующем:

1. поддержание постоянства численности клеток;
2. определение формы организма и его частей;
3. обеспечение правильного соотношения численности клеток различных типов;
4. удаление генетически дефектных и стареющих клеток;
5. является механизмом удаления избытка клеток, особенно в нервной и иммунной системах (положительная и отрицательная селекция лимфоцитов).

Следует отметить, что интенсивность запрограммированной клеточной гибели (этот термин подразумевает и ПКГ, и апоптоз) выше в начальные периоды онтогенеза, в частности, во время эмбриогенеза, а во

взрослом организме апоптоз продолжает играть большую роль лишь в быстро обновляющихся тканях.

Апоптоз необходим для правильного развития живых организмов (в данном случае между понятиями ПКГ и апоптоз авторами ставится знак равенства). Вот лишь немногие примеры, подтверждающие это [10]:

1. резорбция хвоста головастика в момент его превращения в лягушку происходит путем апоптоза;
2. образование пальцев на руках и ногах плода требует удаления посредством апоптоза ткани между ними;
3. отторжение внутреннего (функционального) слоя эндометрия в начале менструации у женщин происходит путем апоптоза;
4. образование синапсов между нейронами головного мозга требует элиминации дополнительных клеток путем апоптоза.

Роль апоптоза в патологии

Механизмы апоптоза лежат в основе патогенеза многих заболеваний. Эти заболевания можно разделить на две группы [8]:

1. Заболевания, связанные с ингибированием апоптоза:

А. Опухолевые заболевания: фолликулярные лимфомы; гормонозависимые опухоли молочной железы, яичников, простаты.

Б. Аутоиммунные заболевания: системная красная волчанка; гломерулонефрит.

В. Вирусные заболевания: герпесные; аденовирусные и др.

Г. Заболевания, протекающие с гиперэозинофильным синдромом: бронхиальная астма; atopический дерматит.

Д. Нейропролиферативные заболевания: шизофрения; аутизм.

2. Заболевания, связанные с усилением апоптоза:

А. СПИД (гибель клеток, несущих на себе маркер CD4+: Т-хелперов, макрофагов и глиальных клеток головного мозга);

Б. Нейродегенеративные заболевания: болезнь Альцгеймера (старческое слабоумие); хорея Гентингтона; боковой амиотрофический склероз; паркинсонизм; пигментный ретинит; атрофия мышц спины.

В. Болезни крови: миелодиспластический синдром; апластическая анемия.

Г. Ишемические повреждения: инфаркт миокарда; инсульт; реперфузионные повреждения.

Д. Токсические повреждения печени: алкогольный гепатит.

Е. Заболевания почек: поликистоз; сморщивание почек.

Ж. Сахарный диабет первого типа [5] (гибель инсулинопродуцирующих β -клеток поджелудочной железы).

3. Атеросклероз (гибель фибробластов, макрофагов и гладкомышечных клеток в области атеросклеротической бляшки).

В литературе практически не освещены вопросы, касающиеся роли апоптоза в процессах воспаления. Приведем данные [17]. Различные стимулы, такие как бактериальная или вирусная инфекция, химическое

или физическое воздействие, аноксия, голодание и аутоиммунные комплексы индуцируют повреждение клетки, которое позволяет произойти вытеканию содержимого клетки в окружающие ткани; клетки, участвующие в воспалении, включая моноциты, нейтрофилы и лимфоциты, аккумулируются при таких повреждениях. Высвобождение ферментов и кислородных радикалов из аккумулированных моноцитов или нейтрофилов и накопление высокого уровня цитокинов из активированных лимфоцитов является потенциально вредным для тканей. Если эти стимулы превышают лимиты адаптивного ответа, клетки подвергаются некрозу. Однако, эти химические медиаторы и составные части лейкоцитов могут иногда индуцировать апоптоз в окружающих тканях так же, как и воспалительные ответы.

Бактериальные токсины, включая белки, образующие поры, ингибиторы белкового синтеза и модуляторы аденилатциклазы могут индуцировать апоптоз в окружающих клетках-мишенях и лейкоцитах.

Изучение апоптогенеза при патологических состояниях лежит в основе их целенаправленной коррекции. Биологически активные вещества, в частности регуляторные пептиды, например цитокины, наряду с блокаторами кальциевых каналов, антиоксидантами, антиметаболитами, реактиваторами ацетилхолинэстеразы, цитостатиками, ингибиторами ксантиноксидазы, ингибиторами гормонов, блокаторами ПАРП (поли-АДФ-рибозилполимеразы) [8], а также вместе с ингибиторами фосфолипазы А и протеаз, активацией биосинтеза белка, созданием функционального покоя (охранительный режим, диета, блокада клеточных рецепторов), энергетическим и пластическим обеспечением гомеостатических механизмов клетки (воздействие на периферическое кровообращение и микроциркуляцию с целью улучшения доставки кислорода и питательных веществ к поврежденным клеткам, введение энергетических и пластических субстратов) [1] в настоящее время позволяют проводить патогенетическую терапию целого ряда состояний, сопровождающихся изменениями процессов генетически запрограммированной гибели клеток. Поиск и изучение механизмов их действия продолжается. Перспективны в этом направлении и методы генной инженерии.

Установлено, что лечебный эффект при химиотерапии и радиотерапии новообразований обусловлен не развитием тяжелых необратимых нарушений генома опухолевых клеток (как полагали ранее), а относительно небольшими повреждениями ДНК, которые, однако, достаточны для запуска программы апоптоза в опухолевых клетках. Одним из перспективных направлений генной терапии опухолей может служить внесение в их клетки неизмененного гена Р53 с целью индукции их апоптоза [2]. Другое направление противоопухолевой терапии — снятие резистентности к проапоптотическому действию химиотерапии [7]. Весьма обнадеживающие результаты получены в поиске препаратов, блокирующих формирование сосудистого ложа в опухолевой ткани [6]. Открытие триггерной молекулы, определяющей «решение» клетки «жить» или «умереть», и создание ее универсального регулятора позволит не только эффективно бороться с такими глобальными общебиологическими проблемами, как рак и СПИД, но и решить, в какой-то степени, геронтологические проблемы, что может вывести

нас на качественно новый социальный уровень жизнедеятельности человечества.

Литература

1. Атаман А.В. Патологическая физиология в вопросах и ответах. — Київ.: Вища школа, 2000. — 605с.
2. Быков В.Л. Цитология и общая гистология. — СПб.:СОТИС, 2000. — 520с.
3. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. — СПб.:ЭЛБИ, 1999. — 618 с.
4. Исследование системы крови в клинической практике/ Под ред. Г.И.Козинца, В.А.Макарова. — Москва: Триада — X, 1998. — 480с.
5. Кузник Б.И. Физиология и патология системы крови. — Чита: «Поиск», 2001. — 283с.
6. Лихтенштейн А.В., Шапот В.С. Опухолевый рост: ткани, клетки, молекулы //Патол.физиол. и эксперим.терапия. — 1998. — №3. — С.25-44.
7. Лукьянова Н.Ю., Кулик Г.И., Чехун В.Ф. Роль генов P53 и BCL-2 в апоптозе и лекарственной резистентности опухолей //Вопросы онкологии. — 2000. — Т.46, №2. — С.121-128.
8. Программированная клеточная гибель /Под ред. проф. В.С.Новикова. — СПб.: Наука, 1996. — 276с.
9. Петухов В.И. Роль FAS-опосредованного апоптоза в реализации противоопухолевого эффекта // Гематол. и трансфузиол. — 2000. — Т.45, №4. — С. 29-33.
10. Ярилин А.А. Апоптоз. Природа феномена и его роль в целостном организме //Патол.физиол. и эксперим. терапия. — 1998. — №2. — С.32-48.
11. De Duve C. From cytochromes to lysosomes //Fed. Proc. — 1964. — Vol.23. — P.1045-1049.
12. Gluksmann A. Cell death in normal vertebrate ontogeny // Biol. Rev. — 1951. — Vol.26. — P.59.
13. Kerr J.F.R., Wyllie A.H., Currie A.R. // Brit. J. Cancer. — 1972. — Vol.26. — P.239-257.
14. Lockshin R.A., Zakeri Z. Programmed cell death and apoptosis //Apoptosis: The molecular basis of cell death. Cur.communs.in cell.mol.biol. /Eds.I.D.Tomie, F.O.Code.- New York, 1991. — P.47.
15. Virchow R. Cellular pathology as based upon physiological histology. Ed.2. New York, 1971. — P.356-382.
16. Weigert C. 1890. From Magno G., Joris I. Apoptosis, oncosis and necrosis. An overview of cell death //Amer. J. Pathol. — 1995. — Vol. 146, N.1. — P.3-5.
17. Yoshiaki Onishi, Yutaka Tanimoto and Harutoshi Kizaki. Inflammation and apoptosis //Bull.Tokyo dent.Coll. — Vol. 38, '2. — P.68-76.

Реферат

АПОПТОЗ: ІСТОРІЯ ВИВЧЕННЯ ФЕНОМЕНУ, ЙОГО РОЛЬ В ЖИВОМУ ОРГАНІЗМІ ЗА ФІЗІОЛОГІЧНИХ ТА ПАТОЛОГІЧНИХ УМОВ

Ткаченко О.В.

В огляді літератури розглядається питання, яке стосується історії вивчення апоптозу, його ролі за фізіологічних умов та у виникненні патологічних станів. Автор зупиняється на взаємовідносинах процесів запалення та апоптозу, практично не висвітлених у літературі, а також підкреслює необхідність вивчення процесів апоптогенезу для цілеспрямованої корекції патологічних змін в організмі.

Summary

APOPTOSIS: A HISTORY OF A PHENOMENON STUDY, ITS ROLE IN ALIVE ORGANISM UNDER PHYSIOLOGICAL AND PATHOLOGICAL CONDITIONS

Tkachenko E.V.

In the literature review the question concerning a history of apoptosis study, its role in physiological conditions and in occurrence of pathological statuses is examined. The author stops on mutual relation of an inflammation and apoptosis processes, practically not covered in the literature, and also emphasizes necessity of the apoptogenesis processes study for purposeful correction of pathological changes in organism.

Ukrainian Ministry of the Health Public Service,
Ukrainian Medical Stomatological Academy,
Shevchenko Str., 23, 36024, Poltava

УДК: 616. – 053. 31 – 085 + 615. 874

ЭНТЕРАЛЬНОЕ ИСКУССТВЕННОЕ ПИТАНИЕ В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Шкурутий Д.А.

В статье приводится обзор литературы по вопросу применения энтерального питания у младенцев в условиях интенсивной терапии. Описаны патогенетические механизмы нарушений метаболизма при критических состояниях, обоснованы методы применения энтерального питания у данного контингента пациентов.

Питание детей раннего возраста имеет ряд особенностей, связанных с процессами роста и развития организма. В первую очередь эти особенности касаются процессов энергетического и пластического обеспечения. Чем младше ребёнок, тем больший приток энергии требуется для покрытия энергетических затрат, связанных с его интенсивным ростом, развитием, обменом веществ и поддержанием основных жизненных функций [2, 12]. Вследствие функциональной незрелости центральной нервной системы и других органов и систем, высокой интенсивности обменных процессов, ребёнок быстро реагирует на изменение количественного и качественного состава нутриентов

нарушением физического и психического развития, расстройством системы гомеостаза, ослаблением факторов иммунной защиты [1, 2, 13, 20]. Неадекватное питание растущего организма у млекопитающих и человека запускает цепь адаптивных реакций, приводящую к так называемому плейотипному ответу, что определяется как адаптивное угнетение или прекращение синтеза белка, РНК, ДНК, а следовательно и роста при дефиците питательных веществ, и последующем их включении при наступлении благоприятных условий. В тоже время, питание считается адекватным только в том случае, если оно способно обеспечить не только текущие энергетические и пластиче-