

Mesangium

Mesangial cells lying between glomerular capillaries and their extracellular matrix constitute the mesangium. Functionally the mesangial cells are macrophages because they phagocytose proteins from glomerular basal membrane and plasma proteins, including immune complexes. However, they are not derived from blood monocytes. Mesangial and juxtaglomerular cells are modified smooth muscle cells.

Extracellular matrix produced by the mesangial cells performs the supporting function for podocytes.

The mesangial cells contain contractile filaments and bear receptors to angiotensin II on surfaces. Contraction of mesangial cells could increase intraglomerular blood volume and filtration pressure.

The mesangial cells became prominent in diseases called glomerulonephritis.

Renal interstitium

In the cortex, two types of interstitial cells are recognized: fibroblast and macrophages.

In the medulla, the principal interstitial cells resemble myofibroblast. They are oriented to the long axes of the tubular structures and contain well developed rER, Golgi complex, lysosomes, bundles of actin filaments and lipid droplets. Functionally they may have a role in compressing the tubular structures of the nephrons.

Organs of the urine excretion

Ureters, the urinary bladder and the urethra belong to the organs of the urine excretion. The walls of these organs include 4 layers. They are:

- 1) mucous membrane — inner layer;
- 2) submucous membrane;
- 3) muscularis membrane;
- 4) adventitia — outer layer.

The mucous membrane of all these organs consists of two sublayers. They are transitional epithelium and lamina propria.

The lamina propria of the mucous membrane, submucous membrane and adventitia are loose connective tissue.

The muscularis membrane is smooth muscle forming inner longitudinal and outer circular layer in the upper and middle part of the ureters. The third outer smooth muscle longitudinal layer also known as oblique is present in the lower part of the ureters and the muscularis membrane of the urinary bladder.

The adventitia covers only the superior surface of the bladder. Its posterior and lateral surfaces are covered with serous.

Urethra

The urethra is a tube which carries urine from the urinary bladder to the exterior. In the male, sperm also passes through it during ejaculation. In the female, the urethra is exclusively a urinary organ.

A longer male urethra includes 3 main parts:

1) Pars prostatic. It is the most proximal part of the male urethra, which passes from the urinary bladder and is surrounded by the prostate gland. In the prostatic urethra, the lining epithelium is transitional. Two ejaculatory ducts and ducts from prostatic glands open into this part of the urethra;

2) Pars membranacea. This is a short part surrounded by striated muscle of the urethra external sphincter. The membranous urethra is lined with pseudostratified columnar epithelium.

3) Pars spongiosa. This is a terminal part of the urethra, which is located in the corpus spongiosum of the penis and is covered with pseudostratified columnar epithelium. The terminal dilatation of the penile urethra called the fossa navicularis, is lined with stratified squamous epithelium. The branched tubular mucous secreting glands of Littre are found along the length of the urethra but mostly in the pendulous part.

A female urethra is shorter and covered with stratified squamous epithelium.

REFERENCES

1. Beck, F. Human embryology / F. Beck, D. B. Moffat, D. P. Davies. — USA, Canada, Australia, British: Blackwell Scientific Publications, 1985. — 372 p.
2. Ben Pansky, Ph.D. Review of medical embryology / Ben Pansky Ph.D. — New York: Macmillan Publishing Co., Inc., 1982. — 527 p.
3. Bloom, W. A textbook of histology: a textbook / W. Bloom, D. W. Fawcett. — Philadelphia, London, Toronto: W. B. Saunders Company, 1975. — 1033 p.
4. Junqueira, L. C. Basic Histology: a textbook / L. C. Junqueira, J. Carneiro, J. A. Long. — USA: Large Medical Publications, 1986. — 529 p.
5. Inderbir, S. Textbook of human histology with color atlas / S. Inderbir. — New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers, 2006. — 364 p.
6. Lesson, C. R. Textbook of histology: a textbook / C. R. Lesson, T. S. Lesson, A. A. Paparo. — Philadelphia, East Sussex, Toronto, Mexico, Rio de Janeiro, N.S.W., Tokyo: W.B. Saunders Company, 1985. — 597 p.
7. Ross, M. H. Histology: a text and atlas with correlated cells and molecular biology / M. H. Ross, Wojciech Pawlina. — Baltimore, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2011. — 974 p.
8. Wheater, P. R. Functional histology: a text and color atlas / P. R. Wheater, H. G. Burkitt, V. G. Daniels. — Edinburgh, London, New York: Jarrold & Sons Ltd, Norwish, 1980. — 278 p.

Поступила 21.01.2013

УДК 57.017.68:576.3

БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АПОПТОЗА (обзор литературы)

Н. Е. Фомченко, Е. В. Воропаев

Гомельский государственный медицинский университет

Проблема исследования апоптоза и его взаимосвязь с различными заболеваниями является актуальной в биологии и медицине. Апоптоз — это сложный и многогранный механизм, который возник в процессе эволюции с момента появления многоклеточных организмов, служит в целях регуляции естественного баланса между размножением и гибелью клеток и является необходимым условием поддержания гомеостаза,

устанавливает определенные взаимоотношения между отдельными клетками в целостном организме. Благодаря этим взаимоотношениям клетки вступают в различные этапы жизненного цикла — деления, роста, развития, дифференцировки, старения и гибели. Апоптоз является широко распространенным общебиологическим механизмом, ответственным не только за поддержание постоянства численности клеток, формообразование, выбраковку дефектных клеток, но и за развитие различных патологических состояний отдельных клеток, систем и организма в целом.

Ключевые слова: апоптоз, причины апоптоза и его регуляция, онтогенез, заболевания.

BIOLOGICAL ASPECTS OF APOPTOSIS (literature review)

N. E. Fomchenko, E. V. Voropayev

Gomel State Medical University

The problem of studying apoptosis and its relations with various diseases is relevant in both biology and medicine. Apoptosis is a complex and multifaceted phenomenon, which arose in the course of evolution since the emergence of multicellular organisms and serves to regulate the natural balance between the birth and death of cells being a necessary condition for the maintenance of homeostasis, and in this way establishes certain relations between individual cells in the whole organism.

Due to these relations cells enter different stages of the life cycle: division, growth, development, differentiation, aging and death. Apoptosis is a common general biological mechanism responsible not only for maintaining constant number of cells, forming, culling of defective cells, but also for the development of various pathological conditions of individual cells, systems, and body as a whole.

Key words: apoptosis, apoptosis causes and regulation, ontogeny, diseases.

Введение

Одним из открытий клеточной биологии XX столетия стала программируемая клеточная гибель (апоптоз), исследование которой является актуальной проблемой в биологии. Термин «апоптоз» введен в 1972 году Керром для обозначения формы гибели клеток, прототипом которой является гибель тимоцитов под действием глюкокортикоидов.

Апоптоз является генетически запрограммированным защитным механизмом, который обеспечивает определенный по времени жизненный цикл клетки и при определенных физиологических или патологических условиях включает программу ее гибели, направленную на запуск самоуничтожения патологически измененных, мутировавших клеток (содержащих дефектные ДНК) ради сохранения целостности макроорганизма [1].

Цель исследования

Обзор литературных источников по вопросам причин, проявления, регуляции апоптоза, его роли в поддержании гомеостаза организма и в проявлении патологии.

Обсуждение

Апоптоз представляет собой процесс, посредством которого внутренние или внешние факторы, активируя генетическую программу, приводят к гибели клетки и ее эффективному удалению из ткани, и имеет ряд биохимических и морфологических признаков.

Биохимические изменения при апоптозе характеризуются активацией нелизосомных эндогенных эндонуклеаз, которые включают специфическое расщепление ядерной ДНК в меж-

нуклеосомальных участках, рибосомальной РНК и белков на фрагменты, повышение внутриклеточного уровня ионов кальция, снижение митохондриального трансмембранного потенциала и высвобождение цитохрома С из митохондрий в цитоплазму, выделение фосфатидилсерина из внутренней плазматической мембраны в наружный монослой, активацией цистеиновых протеиназ (каспаз), образованием активных форм кислорода.

Морфологически апоптоз характеризуется сжатием клетки, конденсацией хроматина, формированием в цитоплазме полостей и апоптотических телец, фрагментацией ДНК и изменением мембраны клетки. В конце концов клетка фрагментируется и подвергается фагоцитированию без развития воспаления [2].

Апоптоз осуществляется при воздействии как внешних, так и внутренних факторов, которые ведут к повреждению ДНК. При невозможности восстановления поврежденной ДНК путем апоптоза происходит элиминация потенциально опасных для организма клеток. Различия в ответе клеток наблюдаются для разных клеток-мишеней и зависят от степени их дифференцировки и развития, от соотношения факторов, вызывающих апоптоз и предотвращающих его, а также от регуляторных внутриклеточных механизмов [3–4].

К неспецифическим факторам апоптоза относятся: температура, токсические агенты, оксиданты, свободные радикалы, гамма-, рентген- и УФ-излучение, бактериальные токсины и другое.

К стрессовым факторам, способным индуцировать апоптоз, относятся: облучение, ише-

мия, гипоксия, вирусная инфекция, а также элиминация факторов роста.

Поскольку апоптоз — физиологическое явление, то в организме имеются и специфические факторы, приводящие к апоптозу клетки: физиологические активаторы и ингибиторы.

К физиологическим ингибиторам апоптоза относятся: факторы роста, экстрацеллюлярный матрикс, нейтральные аминокислоты, цинк, половые стероиды (эстрогены, андрогены), некоторые вирусные белки.

К физиологическим активаторам апоптоза относят: недостаток факторов роста, потерю связи с матриксом, глюкокортикоиды, некоторые вирусы, свободные радикалы, ионизирующую радиацию.

К физиологическим регуляторам апоптоза относятся цитокины — обширная группа белков, регулирующих пролиферацию и дифференцировку клеток при связывании со специфическими рецепторами на клетках-мишенях. В отличие от гормонов цитокины действуют в основном на пара- и аутокринном уровне.

Цитокины подразделяются на 3 большие группы в зависимости от структуры и функции: ростовые факторы (колониестимулирующие факторы, эпидермальный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста и другие), семейство ФНО (фактор некроза опухоли) и спиральные цитокины (интерлейкины, интерфероны). Влияние цитокинов на клетки также неоднозначно: для одних клеток они выступают в роли индуктора апоптоза, для других — в роли ингибитора. Это зависит от типа клетки, стадии ее дифференцировки, функционального состояния.

Наиболее хорошо изучена система «Fas/Fas-L», которая является представителем группы белков из семейства ФНО. Ген *fas* у человека локализован в длинном плече хромосомы 10 и состоит из 9 экзонов. Мутации в гене *fas* или *fas-L* приводят к развитию аутоиммунных заболеваний [5].

Важная роль в регуляции апоптоза клеток иммунной системы принадлежит другим цитокинам: интерлейкинам, интерферонам (ИФ) (ИФ вызывает апоптоз клеток костного мозга, является ингибитором апоптогенного сигнала для периферических моноцитов человека) [6].

К пусковым механизмам апоптоза также относят: аминокислоты, продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ); свободные радикалы активных форм кислорода (АФК); оксид азота (NO), который является одной из ключевых сигнальных молекул, регулирующих функции сердечно-сосудистой, нервной и иммунной систем организма, участвует в нейротрансмиссии в центральной и периферической нервной системах (регулирует нейроапоптоз), ингибирует апоптоз лейкоцитов, гепатоцитов, эндотелиальных клеток [7–8].

Непосредственными «исполнителями» апоптоза в клетке являются белки особого семейства протеаз — каспазы (цистеиновые протеазы), которые специфически активируются в апоптотных клетках и играют ключевую роль в механизмах апоптоза. Результатом действия каспаз является активация или инактивация белков, но никогда действие каспаз не приводит к деградации белков. Каспазы активируются на ранних стадиях апоптоза и инициируют практически все изменения, происходящие в клетке. Если активность каспаз снизить, что может произойти при мутации или при применении ингибиторов, клетка останется живой [9–14].

Апоптоз — это генетически регулируемый процесс, в котором активность генов и сигнальных путей влияет на решение клетки, включить программу самоликвидации или нет и защитить организм от клеток, которые могут оказаться потенциально опасными для многоклеточного организма.

При различных состояниях может наблюдаться как ускорение, так и замедление апоптоза, и несмотря на то, что апоптоз могут активировать различные факторы, характерные для определенных типов клеток, конечный путь апоптоза регулируется точно установленными генами и является общим, независимо от причины активации апоптоза.

В настоящее время выявлено большое число генов, которые кодируют вещества, необходимые для регуляции апоптоза. Многие из этих генов сохранились в ходе эволюции — от круглых червей до насекомых и млекопитающих. Некоторые из них обнаруживаются также в геноме вирусов.

Ген «клеточной смерти» был впервые открыт у *C. elegans* в 1986 г., когда было обнаружено, что при мутации гена *ced-3* развитие нематоды происходит без апоптоза из лишних нейробластов. Дальнейший генетический анализ выявил еще один белок — *ced-4*, важный для программированной смерти клеток в процессе развития червя, а также 3-й белок — *ced-9*, который может предотвратить влияние первых двух. Впоследствии гомологичные гены были открыты у млекопитающих. Семейство этих генов кодирует протеолитические ферменты — каспазы.

Процесс апоптоза генетически детерминирован и регулируется следующими генами: *Cip1* (p21), *Bax* (p21), *Daax*, *FAF-1*, *FADD*, *TRADD*, *RAIDD*, *RIP*, *SIVA*, *FLIP*, *CAS*, *TIA-1/TIAR*, *TDAG51*, ген супрессии опухолей *p53* и другие, усиление работы этих генов ускоряет течение апоптоза, а гены семейства *Bcl-2*, *Bad*, *Bag1* препятствуют апоптозу.

В конце 1990-х годов было установлено, что важную роль в апоптозе играют митохондрии, которые являются хранилищем многих

белков, участвующих в апоптозе. Митохондрии рассматриваются как ведущий исполнитель запрограммированной смерти клетки. Это связано с активным участием митохондрий в регуляции эффекторных механизмов, включая высвобождение активаторов каспаз (типа цитохрома *c*), изменения транспорта электронов, снижение митохондриального трансмембранного потенциала, дефицит энергоснабжения и участия белков про- и антиапоптотического семейства Bcl-2, которые регулируют митохондриальный путь в механизмах программируемой смерти клетки [15–21].

Наиболее изученными являются белки семейства bcl-2, и все вещества, относящиеся к данному классу, делятся на активаторы (bax, bak, Nbk/Bik1, Bad, bcl-xS) и ингибиторы апоптоза (bcl-2, bcl-xL, Mcl-1, bcl-w, аденовирусный E1B 19K, Эпштейн-Барр-вирусный BHR). Судьба клеток зависит от соотношения активаторов и ингибиторов апоптоза.

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. Bax необходим для апоптоза тимоцитов и поддержания жизнеспособности сперматозоидов во время их развития.

Процесс регулируемой клеточной гибели условно разделен на несколько фаз: фаза инициации апоптоза, проведение сигнала, активация каспаз, активация эндонуклеаз и специфическая деградация ДНК, в результате чего наступает гибель клетки.

Если начальные фазы различаются в зависимости от типа клеток и от апоптоз-индуцирующего сигнала, то этап деградации ДНК — универсален для большинства клеток. Эта фаза является переходом к необратимой — терминальной стадии апоптоза, которую контролируют белки семейства Bcl-2, производные одноименных генов.

Апоптоз — естественный этап в жизнедеятельности клеток животных. В организме в процессах онто- и эмбриогенеза апоптоз является механизмом для поддержания гомеостаза. Апоптоз обеспечивает физиологическое равновесие клеток и стабильность тканей за счет самоуничтожения генетически чужеродных и/или дефектных клеток. Посредством апоптоза организм избавляется от «ненужных» в функциональном отношении на данный момент клеток или «отработавших». При этом сохраняется целостность клеточных мембран, внутриклеточного содержимого, отсутствуют повреждения тканей и лейкоцитарная инфильтрация, сохраняется нормальное функционирование соседних клеток, что позволяет сохранить структуру органа [22].

Особенно большую роль апоптоз играет в эмбриогенезе (имплантация, органогенез), наблюдается при различных морфогенетических процессах и является механизмом постоянного контроля размеров органов. У зародышей апоптозу подвергаются избыточные половые клетки, избыточные нейробласты, лимфобласты, устраняются избыточные клетки нервного гребня в области 1-й и 3-й жаберных дуг, препятствуя тем самым образованию здесь мест прикрепления мышц. При развитии конечности позвоночных с помощью апоптоза уничтожаются излишние клетки межпальцевых областей (разделение пальцев у эмбриона). Благодаря апоптозу разрушаются зачатки молочных желез у самцов млекопитающих и каналцы мезонефроса позвоночных в период его замещения метанефросом, уничтожения избытка клеточного материала на ранней стадии развития нервной ткани, в частности, в нейронах, не установивших контакты с клетками-мишенями и лишенных таким образом трофической поддержки из этих клеток. Апоптоз играет большую роль при развитии глаза, нервной системы млекопитающих (в зрелом возрасте интенсивность апоптоза в центральной нервной системе млекопитающих существенно снижается), при иммунном ответе, при формировании сердца. Во время развития сердечной мышцы гибель клеток играет важную роль в формировании структурных элементов перегородок, клапанов и сосудов. В модельных экспериментах на сердце эмбриональных крыс были выявлены апоптотические мезенхимальные клетки на 14–16-й день гестации. В норме после рождения апоптотическая гибель обнаружена в мелких круглых клетках в центральной и нижней частях атриовентрикулярного узла. Задержка в реализации или отсутствие апоптоза в этих клетках может приводить к представляющим угрозу для жизни аритмиям, которые могут спонтанно исчезать. Считается также, что нарушения, подавляющие апоптоз кардиомиоцитов, ответственны за наличие дополнительных атриовентрикулярных проводящих путей, таких как при синдроме Wolff — Parkinson — White. С другой стороны, усиление клеточной гибели в развивающемся миокарде также способствует развитию патологических процессов. Нарушение процесса апоптоза в эмбриогенезе может привести к внутриутробной гибели плода, врожденным уродствам, а также к различным заболеваниям, в том числе и злокачественным новообразованиям [23].

При развитии эмбриона различают следующие виды апоптоза: морфогенетический, гистогенетический и филогенетический.

Морфогенетический апоптоз участвует в разрушении различных тканевых зачатков. При-

мерами являются: разрушение клеток в межпальцевых промежутках; гибель клеток приводит к разрушению избыточного эпителия при слиянии небных отростков, когда формируется твердое небо; гибель клеток в дорсальной части нервной трубки во время смыкания, что необходимо для достижения единства эпителия двух сторон нервной трубки и связанной с ними мезодермы. Нарушение морфогенетического апоптоза в этих трех локализациях приводит к развитию синдактилии, расщеплению твердого неба и *spina bifida* соответственно.

Гистогенетический апоптоз наблюдается при дифференцировке тканей и органов, что наблюдается, например, при гормональнозависимой дифференцировке половых органов из тканевых зачатков. Так, у мужчин клетками Сертоли в яичках плода синтезируется гормон, который вызывает регрессию протоков Мюллера (из которых у женщин формируются маточные трубы, матка и верхняя часть влагалища) путем апоптоза.

Филогенетический апоптоз участвует в удалении рудиментарных структур у эмбриона, например, пронефроса.

Механизмы апоптоза клеток сохраняются в постнатальном развитии организма. Ежедневно у здорового человека возникает от 50 до 70 миллиардов новых клеток, и такое же количество их гибнет, в основном за счёт апоптоза. За год обновляется столько клеток, что их общий вес равен весу тела. Апоптоз является звеном многих биологических процессов в многоклеточном организме, например: регуляции состава и численности клеточных популяций в тканях взрослого организма (обновление клеток иммунной системы); различного рода гормональных перестройках организма (атрофия эндометрия у женщин в процессе менструального цикла, атрезия фолликулов в яичниках в менопаузе, регрессия молочной железы после прекращения лактации) [24].

Во взрослом организме физиологический механизм апоптоза можно проследить в различных типах тканей как в медленно пролиферирующей популяции клеток (гепатоциты, клетки эпителия коры надпочечников), так и в быстро пролиферирующих клеточных популяциях. В первом случае он выполняет функцию гомеостатической регуляции оптимального объема ткани. Во втором — роль апоптоза в основном связана с дифференцировкой клеток [25].

Путем программирования клеточной гибели происходит удаление клеток, выживание которых нежелательно для организма: завершивших свою функцию (например, активированных Т-клеток после устранения инфекционного агента); с генетическими нарушениями (устранение потенциальной опасности возник-

новения злокачественных опухолей); зараженных вирусом (при вирусном гепатите, когда фрагменты апоптотических клеток обнаруживаются в печени, как тельца Каунсильмана). В последнем случае этот процесс имеет важное биологическое значение, поскольку фрагментация пораженной ДНК во время процесса апоптотической гибели предупреждает перенос генетического материала в другие клетки.

Как гипофункция, так и гиперфункция апоптоза ведут к нарушению гомеостаза. Проявлением недостаточности апоптоза служит неконтролируемое деление атипичных клеток, то есть образование и рост опухоли. В то же время усиленный апоптоз может приводить к раннему старению, развитию клеточной аплазии и дегенерации, прогрессирующему уменьшению количества клеток в ткани (атрофия).

Нарушение регуляции апоптоза приводит к возникновению различных патологических состояний, связанных с усилением или ингибированием апоптоза, что прослеживается в патогенезе различных заболеваний: нейродегенеративных (избыток апоптоза приводит к потере клеток); раке (снижение апоптоза приводит к накоплению клеток); при атрофии паренхиматозных органов после обтурации выводных протоков (наблюдается в поджелудочной и слюнных железах, почках); сердечно-сосудистых и аутоиммунных заболеваниях.

Гибель клеток путем апоптоза происходит при уменьшении кровоснабжения органа, в том числе при различных ишемических состояниях сердца (ИБС), глаза, при глаукоме, абитрофиях, катаракте, ретинобластоме, диабетической ретинопатии [26].

Механизм запрограммированной гибели клеток прослеживается и в эндокринно-зависимых тканях при уменьшении концентрации соответствующего гормона (например, атрофии предстательной железы после кастрации и истощении лимфоцитов в тимусе при терапии глюкокортикоидами).

Апоптоз наступает, если клетка повреждена действием высокой температуры, агрессивными химическими агентами, противоопухолевыми препаратами, ионизирующим излучением, при воздействии солнца (например, апоптоз в пролиферирующих клетках эпителия кишечника и в непролиферирующих клетках иммунной системы, шелушение кожи при солнечном загаре).

Развитие иммунного ответа также сопровождается необходимой апоптотической реакцией: Т-клетки, созревая в тимусе, тестируются на способность распознать чужеродный антиген (встретив клетку с чужеродным белком, Т-клетки и В-клетки подают ей сигнал на совершение апоптоза). Те из них, которые не способны это сделать, приговариваются к апоптозу (гибели клеток иммунной системы как В-,

так и Т-лимфоцитов). Следующий тест — на безопасность «для своих»: клетки, слишком сильно реагирующие на собственные белки, тоже приговариваются к апоптозу (например, гибель клеток, вызванных действием цитотоксических Т-клеток при отторжении трансплантата и болезни «трансплантат против хозяина») [27].

Наиболее полно роль апоптоза изучена при опухолевом росте. С одной стороны, выраженное подавление апоптоза приводит к развитию опухоли (гиперплазии). С другой — усиление апоптоза имеет значение при регрессии опухолей, сегодня это одно из актуальных направлений лечения опухолей (современная химиотерапия опухолей часто базируется на усилении апоптоза в раковых клетках). Решение об апоптозе клетки может принять она сама, соседние клетки или иммунные клетки. Если клетка не в состоянии произвести апоптоз из-за мутации или заражения вирусом, она может начать делиться бесконтрольно, что приводит к опухоли [28, 29].

В настоящее время принято считать, что гены, участвующие в регуляции роста и развития опухолей (онкогены и гены-супрессоры опухолей), играют регулируемую роль в индукции апоптоза. К ним относятся:

— *bcl-2* онкоген, который ингибирует апоптоз, вызванный гормонами и цитокинами, что приводит к повышению жизнеспособности клетки;

— белок *bax* (также из семейства *bcl-2*) формирует димеры *bax-bax*, которые усиливают действие активаторов апоптоза.

Отношение *bcl-2* и *bax* определяет чувствительность клеток к апоптотическим факторам и является «молекулярным переключателем», который определяет, будет ли происходить рост или атрофия ткани. Усиленный синтез белка, кодируемого *bcl-2* геном, приводит к подавлению апоптоза и, соответственно, развитию опухолей; данный феномен обнаружен в клетках В-клеточной фолликулярной лимфомы.

Источником сигнала апоптоза может быть и клеточное ядро. Так, продукт *p53* гена следит за целостностью генома при митозе. Известно, что *p53* необходим для апоптоза при повреждении клетки ионизирующим излучением. Белок *p53* является геном супрессии опухолей (не играет особой роли в эмбриогенезе, не требуется при апоптозе, вызванном глюкокортикоидами и при старении) и необходим для супрессии опухолевого роста. Утрата клеткой белка *p53* ведет к повышенной скорости роста опухоли. Например, человеческий папилломавирус использует свой ген *E6*, чтобы разрушить белок *p53*, критически важный для апоптоза. В результате этот вирус приводит к развитию рака шейки матки, то есть является онковирусом.

Изучение механизмов и факторов, регулирующих стадии апоптоза в различных типах

клеток, позволит воздействовать на его отдельные этапы с целью их регуляции или коррекции, что имеет важное значение в разработке лекарственных препаратов для лечения и предупреждения различных заболеваний. Так, сведения о рецептор-опосредованной регуляции апоптоза клеток позволяют использовать их для терапии гормон-зависимых новообразований. С использованием андроген-блокирующей терапии лечат рак простаты. Рак молочной железы часто подвергается регрессии при применении антагонистов эстрогеновых рецепторов. Информация о биохимических сигнал-передающих путях регуляции апоптоза позволяет эффективно применять антиоксидантную терапию, а также использовать препараты, регулирующие концентрацию кальция либо активирующие (ингибирующие) различные протеинкиназы, с целью коррекции апоптоза в различных типах клеток. Исследования нарушения функции многих генов, регулирующих апоптоз, дают возможность разрабатывать совершенно новые направления в терапии этих заболеваний. Так, некоторые интерфероны усиливают экспрессию гена *p53*, помогая апоптозу. В результате эти интерфероны помогают бороться с раком

Заключение

Таким образом, актуальность изучения апоптоза связана с выявлением механизмов нарушения его регуляции, сопровождаемых конкретными заболеваниями, что позволяет определять этиологию и патогенез данных заболеваний и возможность коррекции нарушения регуляции запрограммированной гибели клетки. Многообещающим является изучение связанных с регуляцией апоптоз-специфических генов, которые могут использоваться в генной терапии при лечении заболеваний, вызванных нарушением функционирования отдельных генов. Идентификация морфологических и биохимических маркеров апоптоза должна в перспективе способствовать более глубокому пониманию механизмов патогенеза заболеваний, улучшению дифференциальной диагностики и созданию принципиально новых направлений терапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Narayanan, V. Apoptosis in development of the nervous system. Naturally occurring death in the developing nervous system / V. Narayanan // *Pediatr Neurol.* — 1997. — Vol. 16. — P. 9–13.
2. Лушников, Е. Ф. Апоптоз клеток: морфология, биологическая роль, механизмы развития / Е. Ф. Лушников, В. М. Загребин // *Архив патологии.* — 1987. — № 49. — С. 84–89.
3. Уманский, С. Р. Апоптоз: молекулярные и клеточные механизмы / С. Р. Уманский // *Молекулярная биология.* — 1996. — Т. 30, № 3. — С. 487–502.
4. Белушкина, Н. Н. Молекулярные основы апоптоза / Н. Н. Белушкина, С. Е. Северин // *Вопросы биол. мед. и фарм. химии.* — 1998. — № 4. — С. 15–23.
5. Система Fas-FasL в норме и при патологии / С. Г. Аббасаова [и др.] // *Вопросы биол. мед. и фарм. химии.* — 1999. — № 3. — С. 3–16.
6. Green, D. R. Mitochondria and apoptosis / D. R. Green, J. C. Reed // *Science.* — 1998. — Vol. 281. — P. 1309–1312.

7. Осипов, А. Н. Активные формы кислорода и их роль в организме / А. Н. Осипов, О. А. Азизова, Ю. В. Владимиров // Успехи биол. химии. — 1990. — Т. 31. — С. 180–208.
8. Реутов, В. П. Цикл окиси азота в организме млекопитающих / В. П. Реутов // Усп. биол. наук. — 1995. — Т. 35. — С. 189–228.
9. Earnshaw, W. C. Mammalian Caspases: Structure, Activation, Substrates, and Functions during Apoptosis / W. C. Earnshaw, L. M. Martins, S. H. Kaufmann // Annu.Rev.Biochem. — 1999. — Vol. 68. — P. 383–424.
10. Nagata, S. Apoptotic DNA Fragmentation / S. Nagata // Exp. Cell Res. — 2000. — Vol. 256. — P. 12–18.
11. Rodriguez, J. Caspase 9 and APAF-1 form an active holoenzyme / J. Rodriguez, Y. Lazebnik // Genes Dev. — 1999. — Vol. 13 (24). — P. 3179–3184.
12. Sakahira, H. Cleavage of CAD inhibitor in CAD activation and DNA degradation during apoptosis / H. Sakahira, M. Enari, S. Nadata // Nature. — 1998. — Vol. 391. — P. 96–99.
13. Salvesen, G. S. Caspase activation: The induced-proximity model / G. S. Salvesen, V. M. Dixit // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1999. — Vol. 96. — P. 10964–10967.
14. Borner, C. Apoptosis without caspases: an inefficient molecular guillotine / C. Borner, L. Monney // Exp. Cell. Res. — 1999. — Vol. 6 (6). — P. 497–507.
15. Kerr, J. F. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics / J. F. Kerr, A. H. Wyllie, A. R. Currie // J. Cancer. — 1972. — Vol. 26. — P. 239–257.
16. Antonsson, B. The Bcl-2 Protein family / B. Antonsson, J. C. Martinou // Exp. Cell Res. — 2000. — Vol. 256. — P. 50–57.
17. Shimizu, S. Bcl-2 family proteins regulate the release of apoptogenic cytochrome c by the mitochondrial channel / S. Shimizu, M. Narita, Y. Tsujimoto // VDAC. — 1999. — Vol. 399. — P. 483–487.
18. Gross, A. Bcl-2 family members and the mitochondria in apoptosis / A. Gross, J. McDonnell, S. J. Korsmeyer // Genes Dev. — 1999. — Vol. 13. — P. 1899–1911.
19. Hengartner, M. O. The biochemistry of apoptosis / M. O. Hengartner // Nature. — 2000. — Vol. 407. — P. 770–776.
20. Two pathways for tBID-induced cytochrome c release from rat brain mitochondria: BAK-versus BAX-dependence / N. Brustovetsky [et al.] // J. Neurochem. — 2003. — Vol. 84. — P. 196–207.
21. TBID, a membrane-targeted death ligand, oligomerizes BAK to release cytochrome C / M. C. Wei [et al.] // Gen.Dev. — 2000. — Vol. 14. — P. 2060–2071.
22. Галицкий, В. А. Возникновение эукариотических клеток и происхождение апоптоза / В. А. Галицкий // Цитология. — 2005. — Т. 47, № 2. — С. 103–120.
23. Введение в молекулярную медицину / под ред. М. А. Пальцева. — М.: Медицина, 2004. — С. 436–441.
24. Jacobson, M. D. Programmed Cell Death in Animal Development / M. D. Jacobson, M. Weil, M. C. Raff // J. Cell. — 1997. — Vol. 88. — P. 347–354.
25. Блушукина, Н. Н. Апоптоз в многоклеточном организме / Н. Н. Блушукина // Архив патологии. — 2000. — Т. 63, № 1. — С. 51–60.
26. Nickells, R. W. Apoptosis in ocular disease: a molecular overview / R. W. Nickells, D. J. Zack // Ophthalmic-Genet. — 1996. — Vol. 17 (4). — P. 145–165.
27. Ярилин, А. А. Апоптоз и его место в иммунных процессах / А. А. Ярилин // Иммунология. — 1996. — Т. 6. — С. 10–23.
28. Predominant Suppression of Apoptosome by Inhibitor of Apoptosis Protein in Non-Small Cell Lung Cancer H460 Cells / L. Yang [et al.] // Cancer Res. — 2003. — Vol. 63. — P. 831–837.
29. Polygonatum cyrtoneuma lectin induces apoptosis and autophagy in human melanoma A375 cells through a mitochondria-mediated ROS-p38-p53 pathway / B. Liu [et al.] // Cancer Lett. — 2009. — Vol. 275 (1). — P. 54–60.

Поступила 15.01.2013

УДК 616-002.5-082.3

АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ФОРМИРОВАНИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ (обзор литературы)

М. А. Юранова, Д. Ю. Рузанов, И. В. Буйневич

Гомельский государственный медицинский университет

Каждый год почти девять миллионов человек заболевают туберкулезом, и около 2-х миллионов человек умирают от этой болезни. Туберкулез — инфекционное заболевание, вызывается *M. tuberculosis* и распространяется аэрогенным путем. Болезнь может быть вылечена: минимальный курс химиотерапии несколькими препаратами одновременно составляет шесть месяцев. Однако многие пациенты не в состоянии окончить основной курс лечения по ряду причин. В данном обзоре мы проанализировали основные группы факторов, оказывающих влияние на приверженность химиотерапии. Выделены наиболее значимые и успешные пути их устранения.

Ключевые слова: туберкулез, приверженность лечению, основной курс химиотерапии, факторы, влияющие на приверженность.

ANALYSIS OF THE FACTORS INFLUENCING FORMATION OF INSUSCEPTIBILITY IN TUBERCULOSIS PATIENTS (literature review)

M. A. Yuranova, D. Yu. Ruzanov, I. V. Buynevich

Gomel State Medical University

Every year there are nearly nine million new cases of tuberculosis and about two million people die of the disease. Tuberculosis is an infectious disease caused by bacillus *Mycobacterium tuberculosis* and it is transmitted from one person to another aerogenically. The disease can be cured: the minimal treatment course lasts for 6 months. Chemotherapy consists of a combination of several anti-tuberculosis drugs. However, a lot of patients are not able to finish their therapy by different reasons. In this review, we analyzed the main groups of factors that influence insusceptibility to chemotherapy. We selected the most important and successful ways to eliminate them.

Key words: tuberculosis, insusceptibility to treatment, main course of chemotherapy, factors influencing insusceptibility.