

## МЕХАНІЗМИ ТА РОЛЬ АПОПТОЗУ ПРИ ОПІКАХ (огляд літератури)

Нетюхайло Л.Г., Іщейкіна Л.К., Басараб Я.О.  
Українська медична стоматологічна академія

Апоптоз є загальбіологічним механізмом, відповідальним за підтримку сталості чисельності клітинних популяцій, а також формування й вибракування дефектних клітин. Порушення регуляції апоптозу призводить до виникнення різних захворювань, пов'язаних з посиленням або, навпаки, інгібуванням апоптозу. І, навпаки, захворювання, особливо критичні, призводять до вираженої патології апоптозу.

**Ключові слова:** апоптоз, опік.

Запрограмована клітина загибель (ЗКЗ) або апоптоз є найважливішим механізмом контролю клітинної популяції в багатоклітинному організмі. Основою його функції є врівноваження ефекту проліферації клітин і елімінації ушкоджених. Апоптоз є молекулярним механізмом, що забезпечує старіння й смерть живо-го організму. Перші висловлення про існування процесу загибелі клітин у багатоклітинному організмі з'явилися ще наприкінці XIX століття. Однак визнання апоптоза (із грецького *apoptosis* – обпадання) як фізіологічного явища, вважається 1972 рік, коли англійські дослідники Kerr, Wyllie, Currie представили переконливі морфологічні докази існування цього явища. Відомо, що запуск апоптозу здійснюється як специфічний сигнал (цитокінами, гормонами), так і неспецифічними (радіація, гіпертермія, окисний стрес). Причому, може відбуватися як індукція апоптозу, так і його супресія. На думку деяких авторів, програмувальна клітинна загибель – один з типів апоптозу; і її можна розглядати як смерть, що настає в результаті спрацювання в клітині внутрішніх сигналів, а апоптоз – індуктується зовнішніми, наприклад, шкідливими речовинами. Ці сигнали викликають активацію генів смерті й можуть з'являтися внаслідок спрацювання різних механізмів. Деякі з цих механізмів запрограмовані, інші – ні. Можна виділити два напрямки у вивченні апоптозу. З одного боку, досліджуються існуючі сигнальні й рецепторні шляхи, що регулюють апоптоз. З іншого боку, ведеться пошук речовин, здатних направлено впливати на процеси апоптозу, інгібуючи або активуючи його. Більшість дослідників виділяють зараз дві основні форми клітинної загибелі: апоптоз і некроз. Незважаючи на неоднозначність ознак тієї або іншої форми, існують загальноновизнані критерії апоптозу морфологічного й молекулярно-біохімічного характеру. До першого відносяться цілісність плазматичної мембрани, конденсація хроматину, набряк мітохондріальної мембрани. Залишки клітин фагоцитуються макрофагами або сусідніми клітинами, тому клітинний вміст не попадає в міжклітинний простір і не викликає запальної реакції. При некрозі клітини набухають, їх мітохондрії та інші органели розширюються й розриваються внутрішньоклітинні та плазматичні мембрани кліти-

ни. В результаті цього активуються лізосомальні ферменти, а внутрішньоклітинний вміст, потрапляючи в позаклітинне середовище, викликає запальні процеси. Класичні причини, що призводять до некрозу клітини – гіпертермія, інгібування окисного фосфорильованя, гліколізу або циклу Кребса, гіпоксія, дія комплекменту або різних токсинів. Серед молекулярно-біохімічних ознак апоптозу найважливішим є його енергозалежність, на відміну від некрозу. Тобто, апоптоз вимагає обов'язкової наявності АТФ, зміна його рівня може визначити напрямок клітинної загибелі, причому вирішальним може бути навіть не абсолютний вміст АТФ, а відношення АТФ/АДФ у клітині. Іншою характерною ознакою служить розщеплення ядерної ДНК і формування фрагментів, кратних 200 п.н., що призводить до формування відомих «сходів» ДНК на електрофореграмі; при розвитку іншого шляху апоптозу ДНК може розщеплюватися на більші фрагменти. На ранніх стадіях апоптозу клітина зморщується, втрачаючи до 1/3 свого обсягу за кілька хвилин. Третій важливий біохімічний маркер ЗКЗ – активація специфічних цистеїнових протеаз (каспази) і, відповідно, деградація білка в клітині. Каспази розріжують білок специфічно за залишком Asp. I, нарешті, поява фосфатидилсерину на поверхні клітини (і апоптотических тілець, що утворюються з неї) сприяють їхньому дізнанню макрофагами й фагоцитозу. Клітина на даному етапі ще жива (включення летального барвника трипанового синього не відбувається). Очевидно в цьому і є завдання апоптозу – утилізація ще живих апоптотичних тілець, поки вміст клітини не потрапить у позаклітинне середовище.

В теперішній час доведена головна роль мітохондрій для багатьох, якщо не для всіх видів апоптоза. У першу чергу відбувається падіння трансмембранного потенціалу на внутрішній мембрані мітохондрій. Деполяризація – загальна риса апоптозу для більшості клітин (нейрони, фібробласти, моноцити, лімфоцити, гепатоцити, різні пухлинні клітини). Потім відбуваються більш глибокі зміни проникності мітохондріальних мембран: утворюються гігантські пори (мегаканали – permeability transition pore (PTP)). Точний склад цієї пори, незважаючи на тривале вивчення, не відомий. Проте, поровий комплекс містить безліч мішеней для зовнішнього впливу

й регулюється безліч ендогенних фізіологічних факторів. Серед них: оксид азоту; активні форми кисню; концентрація іонів ( $Ca^{2+}$  і  $Mg^{2+}$ ); концентрація аденінових нуклеотидів (АДФ, АТФ), ліпідів, певних білків; зміни в складі Bcl-2 комплексу. Зважаючи на все, гігантська пора інтегрує різні відповідні реакції клітини на стрес, і майже всі процеси клітинної загибелі викликають зміни мітохондріальної проникності. Як уже було відзначено, важливим компонентом індукції апоптозу в багатьох типах клітин є вільний цитоплазматичний кальцій. Внаслідок зв'язування лігандів з різними поверхневими рецепторами клітин відбувається активація різних ізоформ фосфоліпази С. Слідом за цим утворюються вторинні месенджери, наприклад, диацилгліцерол і инозитол-1,4, 5-трифосфат (IP3). Диацилгліцерол активує сімейство серинових і треонінових кіназ, відомих у цілому як протеїнкіназа С. IP3 стимулює вивільнення іонів кальцію із внутрішньоклітинних депо. Більше того, деякі хімічні токсини можуть стимулювати апоптоз шляхом порушення нормального гомеостазу кальцію.

Цей феномен є результатом дії різних факторів, що призводять до загибелі клітини. Це можуть бути неспецифічні фактори, такі як температура, токсичні агенти, оксиданти, вільні радикали, гама- і УФ-випромінювання, бактеріальні токсини. У всіх цих випадках відбувається індукція апоптозу, але при збільшенні дози відповідного агента розвивається некроз клітини. Оскільки апоптоз фізіологічне явище, то в організмі повинні бути фактори, що призводять до ЗКЗ. У цей час відомо, що такими можуть бути як внутрішньоклітинні сигнали, так і зовнішні, опосередковуючи свою дію через рецепторні системи, які самі по собі не є токсичними або деструктивними.

Серед фізіологічних найбільший інтерес викликають гормони. Відомо, що вони можуть виступати як індукторами, так і інгібіторами загибелі клітини залежно від стадії її диференціювання (наприклад, статеві гормони). Центральне місце в дослідженні апоптогенної дії гормонів належить вивченню впливу глюкокортикоїдів (ГК) на лімфоїдні клітини. Чутливість Т-клітин до ГК залежить від стадії розвитку лімфоцитів. Пре-т-клітини кісткового мозку й незрілі Т-клітини тимусу чутливі до фізіологічних доз ГК. У певних субпопуляцій зрілих Т-лімфоцитів (натуральні кілери, цитотоксичні Т-лімфоцити) відбувається апоптоз під дією ГК. Також гинуть пре-В-клітини й незрілі В-клітини. Зрілі В-лімфоцити не чутливі до ГК.

Іншим фізіологічним регулятором ЗКЗ є цитокіни (велика група білків, що регулюють проліферацію та диференціювання клітин при зв'язуванні зі специфічними рецепторами на клітках-мішенях). Цитокіни поділяються на три великі групи (залежно від структури й функції): ростові фактори, сімейство Фактора некрозу пухлин й спіральні цитокіни (інтерлейкіни, інтерферони). Ефект цитокінів на клітини також неоднозначний: для одних клітин вони виступають у ролі індуктора, для інших – у ролі інгібітору апопто-

зу. Це залежить від типу клітини, стадії її диференціювання й функціонального стану. Наявність в організмі фізіологічних факторів – індукторів і інгібіторів апоптозу – дозволяє зробити висновок, що ЗКЗ залежить від співвідношення цих регуляторів.

Найбільш добре вивчена послідовність подій, що приводять клітину до апоптозу в результаті взаємодії білків із сімейства ФНП зі специфічними рецепторами. Яскравим представником цієї групи білків є система Fas/Fas-L. Взаємодія Fas з Fas-L (ліганд) приводить до апоптозу клітини. Людський Fas складається з 325 амінокислотних залишків і відноситься до мембранних білків I типу. Тобто у його структурі можна виділити позаклітинний, трансмембранний і цитоплазматичний домени. Приблизно 80 амінокислотних залишків утворюють домен смерті (DD), що включається в білок-білкову взаємодію, генеруючи сигнал смерті. Ген Fas у людини локалізований у довгому плечі 10 хромосоми й складається з 9 екзонів. Fas-L є цитокіном із сімейства ФНП, експресується на активованих Т-лімфоцитах і натуральних кілерах, а також на клітинах Сертолі й паренхіматозних клітинах передньої камери ока, що дозволяє ці клітинам убивати будь-яку Fas-лекспресуючу клітину, у тому числі й активований Т-лімфоцит. Цей механізм визначає появу захищених від імунної системи місць. При зв'язуванні ліганда з рецептором відбувається олігомеризація цитоплазматичних білків: DD (домен смерті), що відноситься до рецептора, адапторного білка – FADD (Fas-асоційований домен смерті), що містить DED – ефекторний домен смерті та прокаспаси-8. У результаті цього процесу відбувається активація апоптоз-специфічної протеази-каспаси-8 і розвиваються характерні для апоптозу процеси. Мутації в гені fas або в гені fas-L приводять до розвитку аутоімунних захворювань.

В теперішній час є думка про центральну роль протеаз у запуску й розвитку процесу апоптоза. Це цистеїнові протеази, які каталізують незворотні спеціалізовані реакції протеолізу, – каспази. Виявлено 10 каспаз, що утворюють ферментативний каскад. Серед каспаз розрізняють ефектори, тобто ферменти, що безпосередньо гідролізують структурні білки клітин, і індуктори – каспази, які приймають апоптогенний сигнал і передають його на ефекторні каспази. Серед молекулярних мішеней каспаз – ефекторів відомо багато білків, деградація яких викликає розвиток незворотніх процесів, характерних для апоптозу. Регуляція активності каспаз відбувається трьома шляхами: 1) взаємодія індуктора апоптоза зі специфічними рецепторами (наприклад, активація каспази 8 в Fas/Fas-L системі); 2) активація каспази 9 у результаті утворення гетеродимерів білками сімейства Bcl-2; 3) активація каспаз за допомогою гранзимів В-серинової протеази (у випадку впливу на клітку цитотоксичних Т-лімфоцитів). Фрагментація ДНК – ключова подія апоптозу. Пусковим механізмом її є протеолітичне розщеплення каспазами важливого для підтримки структурно-функціональної

здатності ДНК білка – топоізомерази II. Також субстратом протеаз при апоптозі є гістон H1, що захищає ДНК від дії ендонуклеаз. Здійснення різних етапів деградації ДНК пов'язане із проявом активності різних ендонуклеаз.

В індукції ЗКЗ важлива роль належить білку р53. Цей білок з молекулярною масою 53 КДа локалізований у ядрі клітини і є одним з регуляторів апоптозу. На ранніх стадіях ушкодження ДНК підвищується його експресія, викликаючи блок клітинного циклу у фазі G1 і G2 до реплікації ДНК і мітозу, відповідно сприяючи репарації ушкодженої ДНК і запобігаючи тим самим появі мутантних клітин. Якщо ж активність репараційних систем недостатня й ушкодження ДНК зберігаються, то в таких клітинах індукується ЗКЗ, що призводить до захисту організму від присутності клітин з ушкодженою ДНК. Процес регульованої клітинної загибелі умовно може бути розділений на кілька різних фаз: фаза ініціації апоптозу, проведення сигналу, активація каспаз, активація ендонуклеаз і специфічна деградація ДНК, у результаті чого настає загибель клітини. Якщо початкові фази різняться залежно від типу клітин і від апоптоз-індукованого сигналу, то етап деградації ДНК – універсальний для більшості клітин. Ця фаза є переходом до незворотньої – термінальної стадії апоптозу, що контролюють білки сімейства Bcl-2, похідні однойменних генів. До теперішнього часу відомо, що білки цього сімейства відносяться або до індукторів апоптозу (Bad, Bax, Bak і т.д.), або до інгібіторів (Bcl-2, Bcl-X/L). Білки сімейства Bcl-2 перебувають у постійній динамічній рівновазі, утворюють гомо- і гетеродимери, що в остаточному підсумку впливає на розвиток апоптозу клітин. Тому вважається, що співвідношення активних форм цих білків визначають реостат життя й смерті клітини.

Апоптотична загибель клітин спостерігається при різних патологічних станах. Цим шляхом здійснюється загибель клітин в ендокрино-залежних тканинах, при зменшенні концентрації відповідного гормону (наприклад, клітин простати після кастрації та кори наднирників після пригнічення синтезу АКГГ глюкокортикоїдами).

Індукція апоптозу імунних клітин [6,11] – механізм, успішно застосований організмом для купювання порушень в імунній системі. Застосовані гомеостатичні механізми ретельно ідентифіковані. Експресія фосфатидилсерину на поверхні апоптотичних нейтрофілів достатня, щоб обмежити імунну відповідь на гостре запалення, тоді як апоптоз ефektorних клітин може обмежити відповідь при хронічному запаленні.

Ушкодження ДНК відмічаються в тканинах протягом шоку, та інших критичних медичних станах [5]. Попередні дослідження авторів виявили збільшення апоптозів у корі наднирників у донорів, які перенесли важку травму перед смертю, що стало підставою для аналогічного обстеження в експерименті по моделюванню критичних станів у пацюків. Визначали число апоптозів і експресію mRNA p21 (ядерного протеїну). У всіх тварин продемонстровані схожі зміни:

ушкодження ДНК і компенсаторне посилення індукції p21, однак, виражені в меншому ступені, ніж у донорів. Проте, автори вказують на неспецифічність ініціації патогенезу ушкодження, в схожих реакціях, і рекомендують вивчати роль тканинних змін ДНК і медіатора відповіді на це ушкодження – p21. Септичний шок пов'язаний з нейронним та гліальним апоптозом, що індукується експресією ендотеліальної розчинної нітридоксидсинтетази (iNOS) [14].

Останні дослідження продемонстрували активацію ДНК-фрагментації скелетних м'язів при різних патологічних станах [1]. Автор намагався з'ясувати, чи зв'язаний катаболізм при сепсисі з апоптозом м'язових клітин. Виявилось, що введення інгібітора синтезу TNF- явно попереджало фрагментацію ДНК м'язів.

При сепсисі індукується апоптоз лімфоцитів, що лежить в основі імуносупресії. Продемонстровано значне зменшення ваги тимуса й збільшення фрагментації ДНК із характерними ДНК-сходами на гелевій електрофореграмі в експерименті при моделюванні сепсису. Показано посилення апоптозу тимоцитів *in vitro* у пацюків. Автори зв'язують це, зокрема, з інгібуванням експресії IL-2 гена [2].

Пізніше встановлено, що ключову роль у регуляції клітинної проліферації лімфоцитів і їхньої загибелі при сепсисі грає серин-треонінова кіназа Akt. Визначено, що зверхекспресія цього ферменту в лімфоцитах попереджає апоптоз лімфоцитів і поліпшує виживаність мишей при сепсисі. [3]. У теперішній час є велика кількість робіт, присвячених дослідженню стану системи Fas/Apo-1, як універсального рецепторного механізму апоптозу. Nakae H. [12] вивчав зміни в системі Fas/FasL. Виявлено значну кореляцію між TNF-(, sFas і негативна – між TNF-( і sFasL. Автори доходять висновку, що TNF-( і sFasL, особливо, можуть відігравати гепатопротекторну роль.

Зменшення запалення включає видалення нейтрофілів і інших запальних клітин шляхом індукції апоптозу. Fas/Apo-1 експресується будь-яким типом клітин і може проявлятися в розчинній циркулюючій формі. У своєму дослідженні Torre D [17] визначав рівень циркулюючих Fas/Apo-1 у пацієнтів із системною запальною відповіддю (SIRS): 57 хворих із сепсисом і септичним шоком і 23 з неінфікованим SIRS. Результати показали значне підвищення рівня розчинної рецепторної форми в пацієнтів з SIRS: 10.4(8.1 пг/мол у порівнянні з контролем: 5.0(0.7 пг/мол  $p < 0.0001$ ). Причому, не мало значення інфікування. Очевидно, це відбиття загального механізму, пов'язаного з нагромадженням нейтрофілів у випадку запалення/інфекції.

У свою чергу, Chung C.S. [4] підтвердив важливу роль системи Fas/FasL як індуктора апоптозу в розвитку порушень органної перфузії при сепсисі, демонструють протилежні результати. Дефіцит FasL забезпечує виживання мишей, підданих полімікробному сепсису. Вивчення взаємозв'язку цієї системи з розвитком поліорганної недостатності (ПОН) вироблялося шляхом введення інгібі-

тору Fas (FasFP) і дослідженням системного й локального кровообігу, а також біохімічних маркерів ПОН. Результати показали, що введення інгібітору трансляції сигналу клітинної смерті є новою терапевтичною моделлю для підтримки органної перфузії й запобігання ушкодження при сепсисі. Продовжуючи роботу в даному напрямку, Chung C.S. [4] досліджував вплив інгібування Fas/FasL на апоптоз макрофагів і функціональну здатність перитонеальних, селезінкових і Купферових клітин від септичних мишей. Результати показали, що введення інгібітору відразу після розвитку сепсису або через 12 годину поліпшують виживання тварин. Здатність макрофагів виділяти IL-6 була значно знижена, а вивільнення IL-10 – підвищено. Однак, FasFP послабляв продукцію IL-10 у Купферових клітинах і не впливав на перитонеальні й селезінкові. Далі, інгібітор послабляв підвищений плазменний рівень печінкових ензимів. Ці дані демонструють загальний позитивний ефект *in vivo* і неоднозначний – *in vitro*. Термічна травма призводить до посилення печінкового апоптозу й проліферації, пов'язаної з експресією ядерного фактора NF-каппаВ [8]. В експерименті на пацюках при термічному опіку 40% поверхні тіла у пацюків вивчали апоптоз і проліферацію клітин печінки на 1, 2, 5 і 7 добу після опіку. Показано, що апоптоз і клітина проліферація посилені в усі терміни в порівнянні з контролем на тлі зниження синтезу білка.

Відомо, що при термічній травмі відбувається різке зростання білкового катаболізму, особливо в скелетній мускулатурі. Tisdale M.J. [16]. вивчав шляхи індукції цього процесу на клітинному рівні. З'ясувалося, що протеїнова деградація в умовах катаболічного стану первинно запускається активацією протеосомно-протеолітичної трансцелюлярної системи. Глюкокортикоїди безпосередньо активують цю систему. При онкопатології спрацьовує інший пусковий механізм: пухлиною виробляється протеолізіндукуючий фактор (сульфоглікопротеїн), що підвищує катаболізм м'язового білка. Причому, індукція експресії протеосомних субодиниць глюкокортикоїдами є результатом зниження активності ядерного фактора – каппа В. Апоптоз може також відігравати істотну роль у втратах білка на перших стадіях кахексії.

В експериментальній роботі з моделювання ендотоксичного шоку у свиней через 6 год продемонстроване посилення апоптозу в печінці й селезінці на тлі зменшення змісту Bcl-2, у той час як нирки залишалися інтактними [7]. Prucha M. [13] почали спробу дослідження експресії генів у септичних хворих. Автори проаналізували зразки цільної крові, використовуючи мікроструктуру 340 генів, задіяних у розвитку запалення. Виявлена висока гомогенність експресії генів пацієнтів (69%). Причому, позитивне прогностичне значення виявлене в 98% по 50 різних генах, підтвердженим випадковою вибіркою транскрипції методом ПЦР. Вперше представлені дані по експресії генів при сепсисі. Принцип мультипараметрового дослідження може бути адаптований для ранньої діагностики сепсису. Проводяться дослідження з виявлення розко-

дженів в експресії генів при грам-позитивному й грам-негативному сепсисі [18]. З'ясовано, що більшість генів з ушкодженою експресією були загальними при розвитку будь-якого сепсису, однак, експресії 17 генів були різними в обох типах сепсису, особливо, після інфікування. Крім більш глибокого розуміння патогенезу, ці дані можуть допомогти визначити нові маркери сепсису й виробити нову терапевтичну стратегію. Незважаючи на численні дослідження, що демонструють посилення апоптозу при сепсисі, є й протилежні дані. Відомо, що зменшення нейтрофіл-медірованого запалення відбувається за допомогою апоптозу поліморфноядерних нейтрофілів. При вивченні нейтрофільного апоптозу Taneja R [15] прийшов до висновку про глибоку супресію програмувальної загибелі цих клітин при сепсисі. Вони оцінювали каспазну експресію, активність ядерного фактора карра-В, зміни трансмембранного мітохондріального потенціалу й активність нейтрофілів від септичних хворих і здорових добровольців. В основі пригнічення, на їхню думку, – активація ядерного фактора, що зв'язаний зі зниженням активності каспаз -9 і -3 і збереженням трансмембранного потенціалу мітохондрій, що відрізняє інгібування апоптозу від аналогічного при експозиції здорових нейтрофілів із запальними медіаторами. Схожі результати по ослабленню апоптоза шляхом активації ядерного фактора були отримані раніше Knethen A [9] в умовах підвищеного вільно-радикального процесу. Виявилось, що сублетальна генерація вільних радикалів репрограмує макрофаги шляхом активації NF-каппа В і AP-1, викликаючи циклооксигеназну експресію, що послаблює, у свою чергу, нітрооксид-каспазну активність. Більшу ясність у цьому питанні вносить, на наш погляд, робота Marsik C [10], у якій автор визначав вплив різних доз ендотоксину на експресію в системі Fas/FasL лейкоцитів у динаміці. У здорових добровольців після інфузії ендотоксину через 2-4 години на 15-20% випадків виявили зниження рецепторної експресії, також і *in vitro*. Однак, через 24 години демонструвалося рикошетне посилення експресії в системі Fas/FasL, як на нейтрофілах, так і розчинної форми в плазмі крові. Крім того, досліджуючи методом полімеразної ланцюгової реакції експресію Fas mRNA (РНК), виявлене 6-кратне її посилення вже через 4-6 годин після введення токсину, при цьому в циркулюючих лейкоцитах FasL-mRNA була знижена в 80% випадків через 2 години після токсемії. Резуюючи результати своїх досліджень, автори доходять висновку, що зміни в передачі сигналу клітинної загибелі залежать від дози ендотоксину: низькі дози індують раню знижену модуляцію Fas на лейкоцитах, наступне 6-кратне посилення експресії mRNA, що приводить до пізнього зверхрегуляції на нейтрофілах. У підсумку, зверхрегуляція Fas експресії, Fas mRNA і пізньої Fas L (ліганда) і sFas (розчинної форми) призводять до посилення рівня апоптозу у септичних пацієнтів.

За результатами проведених досліджень по визначенню апоптозу нейтрофілів і лімфоцитів (методом одониткових розривів ДНК) у пацієн-

тів з термічною травмою різного ступеня важкості – також складається враження про «дозозалежність». На ранніх термінах після травми визначається різке збільшення розривів, причому, переважно нейтрофілів. При збільшенні ступеня поразки кількість їх продовжує рости. Однак, у вкрай важких хворих, що перебувають у відділенні інтенсивної терапії в ті ж терміни (до 14 діб після травми) і тим більше, пізніше, – відзначається різке зниження відсотка ушкоджень ДНК.

**Висновок.** Таким чином, апоптоз є загальбіологічним механізмом, відповідальним за підтримку сталості чисельності клітинних популяцій, а також формоутворення й вибракування дефектних клітин. Порушення регуляції апоптозу призводить до виникнення різних захворювань, пов'язаних з посиленням або, навпаки, інгібуванням апоптозу. І, навпаки, захворювання, особливо критичні, призводять до вираженої патології апоптозу, що тягне за собою розвиток імунodefіциту, анемії, поліорганній недостатності. Отже, вивчення механізмів регуляції даного процесу при різній патології дозволить певним чином впливати на окремі його етапи з метою їхньої корекції. Зокрема, Murphy FL [11] досліджує ці механізми в популяції імунних клітин. Індукція апоптозу імунних клітин – механізм, успішно застосований організмом для купіювання порушень в імунній системі. За-

стосовування гомеостатичних механізмів ретельно ідентифіковані. Експресія фосфатидилсерину на поверхні апоптичних нейтрофілів достатня, щоб обмежити імунну відповідь на гостре запалення, тоді як апоптоз ефektorних клітин може обмежити відповідь при хронічному запаленні. Інший терапевтичний підхід включає інгібування апоптозу шляхом блокування каспазного каскаду. Цей метод буде особливо доречний для лікування захворювань ЦНС і сепсису. Альтернативний шлях швидкого завершення процесу – індукція апоптозу ефektorних клітин за допомогою медіаторної активації Fas-рецепторів. В теперішній час загальновідомо: якщо клітина гине від апоптозу – є можливість терапевтичного втручання, якщо внаслідок некрозу, – немає. Усвідомлення ролі апоптозу в загибелі клітин інтенсифікувало пошук засобів, що захищають їх від апоптозу. Активно вивчаються інгібітори специфічних протеаз як фармакологічних агентів. Це, як правило, три- або тетрапептиди, що містять аспарагін. Багатообіцяючими є також підходи, пов'язані з регуляцією апоптоз-специфічних генів. Ідентифікація морфологічних і біохімічних маркерів апоптозу повинна в перспективі сприяти більш глибокому розумінню механізмів патогенезу захворювань, поліпшенню диференціальної діагностики й створенню принципово нових напрямків терапії.

#### Список літератури:

1. Almendro V. Sepsis induces DNA fragmentation in rat skeletal muscle / V. Almendro // *Eur Cytokine Netw.* – 2003. – № 14(4). – P. 256-259.
2. Barke R.A. The role of programmed cell death (apoptosis) in thymic involution following sepsis / R.A. Barke // *Arch Surg.* – 1994. – № 129(12). – P. 1256-1261.
3. Bommhardt U. Akt decreases lymphocyte apoptosis and improves survival in sepsis / U. Bommhardt // *J. Immunol.* – 2004. – № 172(12). – P. 7583-7591.
4. Chung C.S. Inhibition of Fas signaling prevents hepatic injury and improves organ blood flow during sepsis / C.S. Chung // *Surgery.* – 2001. – № 130(2). – P. 339-345.
5. Didenko V.V. Hornsby PL/DNA damage and p21 (WAF1/CIP1/SDI1) in experimental injury of the rat adrenal cortex and trauma-associated damage of the human adrenal cortex / V.V. Didenko // *J. Pathol.* – 1999. – № 189(1). – P. 119-126.
6. Dockrell D.H. Alveolar macrophage apoptosis contributes to pneumococcal clearance in a resolving model of pulmonary infection / D.H. Dockrell // *J. Immunol.* – 2003. – № 171(10). – P. 5380-5388.
7. Haendeler J. Endotoxic shock leads to apoptosis in vivo and reduces Bcl-2/ J. Haendeler // *Shock.* – 1996. – № 6(6). – P. 405-409.
8. Jeschke M.G. Cell proliferation, apoptosis, NF-kappaB expression, enzyme, protein, and weight changes in livers of burned rats / M.G. Jeschke // *Am J. Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 2001. – № 280(6). – P. 1314-1320.
9. Knethen A. Superoxide attenuates macrophage apoptosis by NF-kappa-B and AP-1 activation that promotes cyclooxygenase-2 expression / A. Knethen // *J. Immunol.* – 1999. – № 163(5). – P. 2858-2866.
10. Marsik C. Regulation of Fas (APO-1, CD95) and Fas ligand expression in leukocytes during systemic inflammation in humans / C. Marsik // *Shock.* – 2003. – №20(6). – P. 493-496.
11. Murphy F.J. Targeting inflammatory diseases via apoptotic mechanisms / F. J. Murphy // *Curr Opin Pharmacol.* – 2003. – №3(4). – P. 412-419.
12. Nakae H. Soluble Fas and soluble Fas ligand levels in patients with acute hepatic failure / H. Nakae // *J. Crit Care.* – 2001. – № 16(2). – P. 59-63.
13. Ptucha M. Expression profiling: toward an application in sepsis diagnostics / M. Ptucha // *Shock.* – 2004. – № 22(1). – P. 29-33.
14. Sharshar T. Apoptosis of neurons in cardiovascular autonomic centers triggered by inducible nitric oxide synthase after death from septic shock / T. Sharshar // *Lancet.* – 2003. – № 362(9398). – P. 1799-1805.
15. Taneja R. Delayed neutrophil apoptosis in sepsis is associated with maintenance of mitochondrial transmembrane potential and reduced caspase-9 activity / R. Taneja // *Crit Care Med.* – 2004. – №32(7). – P. 1460-1469.
16. Tisdale M.J. Biochemical mechanisms of cellular catabolism / M.J. Tisdale // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* – 2002. – №5(4). – P. 401-405.
17. Torre D. Circulating levels of FAS/APO-1 in patients with systemic inflammatory response syndrome / D. Torre // *Diagn Microbiol Infect Dis.* – 2003. – № 45(4). – P. 233-236.
18. Yu S.L. Differential Gene Expression in Gram-Negative and Gram-Positive Sepsis / S.L. Yu // *Am J. Respir Crit Care Med.* – 2004. – № 4 – P. 1212-1215.

**Нетюхайло Л.Г., Ищейкин Л.К., Басараб Я.А.**

Украинская медицинская стоматологическая академия

## **МЕХАНИЗМЫ И РОЛЬ АПОПТОЗА ПРИ ОЖОГАХ (обзор литературы)**

### **Резюме**

Апоптоз является общебиологическим механизмом, ответственным за поддержание постоянства численности клеточных популяций, а также формообразование и выбраковку дефектных клеток. Нарушение регуляции апоптоза приводит к возникновению различных заболеваний, связанных с усилением или, наоборот, ингибированием апоптоза. И, напротив, заболевания, особенно критические, приводят к выраженной патологии апоптоза,

**Ключевые слова:** апоптоз, ожог.

**Netyukhaylo L.G., Izeikina L.K., Basarab Y.A.**

Ukrainian Medical Stomatological Academy

## **MECHANISMS AND THE ROLE OF APOPTOSIS IN BURNS (a review of the literature)**

### **Summary**

Apoptosis is a general biological mechanism responsible for maintaining the constancy of the number of cell populations, as well as the formation and removal of defective cells. Violation of the regulation of apoptosis leading to disease associated with strengthening or, on the contrary, the inhibition of apoptosis. And, Vice versa, disease, especially critical, lead to severe pathology of apoptosis

**Key words:** apoptosis, burn.