ˆdx: 616.36-002.2-022:616.36-091.818

В.А. Туманский, Ю.А. Шебеко

Патогенно индуцированный апоптоз гепатоцитов при хроническом вирусном гепатите: молекулярные механизмы и микроскопическая диагностика

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: патогенно индуцированный апоптоз гепатоцитов, иммуногистохимические и морфологические признаки

Ключові слова: патогенно індукований апоптоз гепатоцитів, імуногістохімічні і морфологічні ознаки

Key words: pathogen-induced apoptosis of hepatocytes, immunohistochemical and morphological features

В работе приведены основные концепции морфогенеза и молекулярные пути патогенно индуцированного апоптоза в печени; освещена экспрессия иммуногистохимических маркеров (p53, BCL-x, Bax, CD95-Fas) и микроскопическая характеристика патогенно индуцированного апоптоза гепатоцитов при хроническом вирусном гепатите В и С.

В роботі наведені основні концепції морфогенезу і молекулярні шляхи патогенно індукованого апоптозу в печінці; висвітлена експресія імуногістохімічних маркерів (p53, BCL-x, Bax, CD95-Fas) і мікроскопічна характеристика патогенно індукованого апоптозу гепатоцитів при хронічному вірусному гепатиті В і С.

The research includes the major conceptions of morphogenesis and molecular pathways of the pathogen-induced apoptosis of hepatocytes; immunohistochemical markers expression (p53, Bcl-X, Bax, CD95/Fas) and microscopic characteristics of apoptosis of hepatocytes at the chronic viral hepatitis B and C.

Апоптоз, как форму спонтанной гибели клеток, наблюдаемую при микроскопии, впервые описал в 1885 году W. Flemming (назвавший его хроматолизом); затем, после многих лет забвения, в 1971 году апоптоз, как «сморщенный некроз» клетки, был реабилитирован J. F. Kerr [10]. В 1972 году Kerr J. F., Wyllie A. N., Currie A. R. [11] изложили концепцию двух видов гибели клетки (некроза и апоптоза), в которой представили доказательства того, что апоптоз - генетически программированный вид физиологической гибели клеток, наблюдается и активируется в патологических условиях.

Патогенно индуцированный апоптоз, в отличие от апоптоза в физиологических условиях, является разновидностью селективной гибели специализированных клеток, которая досрочно инициируется генами при критическом молекулярном повреждении клетки, не исчерпавшей свой жизненный цикл. В патологических условиях внешние и внутриклеточные молекулярные критические повреждения могут вызывать апоптоз в любой фазе жизни клетки; они или реагируют с трансмембранными рецепторами апоптоза или активируют в цитоплазме молекулярные сигнальные пути к генам клетки, инициирующим ее гибель путем апоптоза.

Апоптоз при критическом повреждении является контролируемым генами способом быстрой самоликвидации поврежденной клетки путем каскадной активации каспаз и эндонуклеаз с дезинтеграцией ее остатков макрофагами, в то время как некроз клетки - это преждевременная гибель клетки, исчерпавшей все программы борьбы за выживание, которая реализуется кальпаинами и лизосомальными кислыми протеазами и гидролазами [1]. При отсутствии должной патогистологической дифференцировки этих процессов иммуноцитологи и биохимики в последние годы выделяют каспаз-зависимую и каспаз-независимую гибель клеток.

Патогенно индуцированный апоптоз специализированных клеток морфологически диагностируется в фазе его молекулярной инициации, в эффекторной фазе и в фазе упорядоченной дезинтеграции (апоптотической деградации) клетки. Фаза молекулярной инициации и эффекторная фаза апоптоза распознается по выявляемой иммуногистохимическими методиками экспрессии рецепторов и активаторов апоптоза или по экспрессии реализующих его проэнзимов (инициирующих каспаз-2,-8,-9,-10) и «эффекторных» ферментов (эндонуклеаз и эффекторных каспаз-3,-6,-7). Фаза апоптотической структурной дезинтеграции клетки распознается при световой и электроной микроскопии по характерным морфологическим признакам апоптоза.

В течение 25 лет, прошедших с момента публикации Kerr J. F., Wyllie A. N., Currie A. R. [11] концепции, обосновавшей программированный генами апоптоз клеток в патологических условиях, стало очевидным, что патогенно индуцированный апоптоз вносит существенный вклад в развитие функциональной недостаточности головного мозга, сердца, печени, почек и других органов. Однако, концепция двух альернативных видов гибели клеток (апоптоза и некроза), подтвержденная количественными исследованиями маркеров апоптоза и его рецепторов в гомогенатах ткани и в культуре клеток иммуноферментными, микрофлуориметрическими методами, методами иммунопреципитации, Western blot и TUNEL, до настоящего времени не получила достаточной патоморфологической конкретизации. С учетом этих обстоятельств при выяснении причин функциональной недостаточности жизненно важных органов у больных особую актальность приобрели вопросы микроскопической биопсийной диагностики, анатомо-патофизиологических и клинико-лабораторных проявлений патогенно индуцированного апоптоза специализированных клеток.

© u.i. ´ЧПДРФЕМN В.i. ´ІІЕІ ΞΣ, 2008

Цель исследования. Изучить молекулярно-иммуногистохимические и микроскопические проявления апоптоза гепатоцитов в биоптатах печени больных хроническим гепатитом В и С.

Материал и методы. Патогенно индуцированный апоптоз гепатоцитов изучен в трепанобиоптатах печени больных хроническим вирусным гепатитом В (15 больных) и С (40 больных). В соответствии с гистологическим индексом активности хронического вирусного гепатита В и С по Knodell R.G. с соавт. (1981) в биоптатах печени больных различали гепатит с умеренной активностью (9-12 баллов) и выраженной активностью (13-18 баллов – высокий гистологический индекс активности гепатита).

Для световой микроскопии биопсийный материал фиксировали в забуференном 10% формалине и заливали в парафин. На прецезионном ротационном микротоме HM 3600 («MICROM Laborgerdte GmbH» - Германия) изготавливали серийные срезы толщиной 3-5 м, которые помещали на обычные предметные стекла (для стандартного патогистологического окрашивания гематоксилином и эозином, по ван Гизон, трехцветным методом Массона) или на адгезивные предметные стекла «SUPER FROST PLUS» и «SUPER FROST GOLD» фирмы «DAKO» - Дания (для иммуногистохимических исследований).

В биопсийном материале больных иммунопероксидазным методом с использованием системы визуализации DAKO EnVision изучена экспрессия апоптотических белков p53, bcl-x, Bax, CD95/Fas, а также CD8 и CD68 антигенов для идентификации Т-лимфоцитов-киллеров и активированных макрофагов Купфера.

Результаты исследования и их обсуждение.

Проведенные нами исследования показали, что патогенно индуцированный апоптоз в фазе его молекулярной инициации иммуногистохимически идентифицируется в клетках, вступающих в апоптоз, которые по выраженности патологических изменений пока еще структурно не отличаются от популяции аналогичных специализированных клеток органа.

Апоптоз гепатоцитов при хроническом вирусном гепатите инициируется либо сенсибилизированными иммуноцитами и внеклеточными цитокинами через трансмембранные рецепторы (Fas/CD95, TNF-R1, TRAIL-R1/R2, TGFβ-R1/R2) гибели клетки (внешний рецепторный путь апоптоза), либо внутриклеточными факторами (внутренний путь), к которым относится генерация в митохондриях избытка активных кислородных радикалов, освобождение из митохондрий в цитозоль цитохрома Ц с формированием апоптосом и активацией эффекторных каспаз (каспаз-3, -7); а также возрастание в цитозоле клетки уровня Ca^{2+} (высвобождающегося из эндоплазматической сети или проникающего через поврежденную плазмолемму). Оба пути развития апоптоза могут сочетаться, на конечном этапе каждый из них раздельно (или совместно) вызывает автокатализ внутриклеточных каспаз и эндонуклеаз, которые упорядоченно дезинтегрируют внутриклеточные структуры.

Внешний рецепторный путь апоптоза гепатоцитов при хроническом вирусном гепатите инициирует взаимодействие апоптотических лигандов цитотоксических Т-лимфоцитов, активированных клеток Ито и макрофагов Купфера или растворимого провоспалительного цитокина-6, α-туморонекротического фактора (TNF-α), тромбоцитарного фактора роста β (TGFβ) и γ-интерферона (ИФН-γ) с трансмембранными рецепторами (Fas/CD95, TNF-R1, TRAIL-R1/R2, TGFβ-R1/R2) гибели печеночной клетки. Апоптоз также инициируют NK-клетки, которые используют гранзим Б-перфориновый механизм через TRAIL рецепторы [8]. У больных хроническим вирусным гепатитом С растворимые проапоптотические цитокины стимулируют увеличение количества молекул Fas-лигандов на Т-лимфоцитах и NK-клетках [6].

Общая схема внешней инициации рецепторного апоптоза гепатоцитов предусматривает такие молекулярные события: связывание трансмембранного рецептора апоптоза гепатоцита (Fas/CD95, TNF-R1, TRAIL-R1/R2, TGFβ-R1/R2) с соответствующим лигандом (цитокином или рецептор-распознающим комплексом иммуноцитов) приводит к олигомеризации внутриклеточного домена рецептора и к появлению адаптивных протеинов FADD (Fas associated protein with death domain) и TRADD (TNF-R1 associated death domain protein) (см. схему 1, цв. вкладка 1). Адаптивные протеины, обратимо связанные с инактивирующим инициатором каспазы-8 и/или каспазы-10, формируют «гибель-индуцирующий сигнальный комплекс» DISC (death inducing signalling complex), который вызывает аутоактивацию эффекторных каспаз -3, -6, and -7, либо активирует внутренний митохондриальный путь апопотоза [8]. Гепатоциты относят к так называемым клеткам II типа, для которых активация внешних путей индукции апоптоза зачастую недостаточна, дополнительно необходим внутренний митохондриальный путь [8].

Митохондриальный внутренний путь апоптоза гепатоцитов запускают Bax и Bak (проапоптотические протеины семейства Bcl-2), олигомеризация которых на внешней митохондриальной мембране приводит к освобождению из межмембранного пространства в цитозоль таких апоптогенных факторов как цитохром Ц и Smac/Diablo (Smac - второй митохондриальный активатор каспаз; Diablo – фактор, прямо связывающий ингибиторующие апоптоз протеины с низким pI). Цитохром Ц связывается с активирующим протеазы апототическим фактором-1 (Apaf-1) и дАТФ, привлекает прокаспазу-9, формируя молекулярный комплекс, названный апоптосомой (см. схему 2, цв. вкладка 1). Активация в апоптосоме инициаторной каспазы-9 вызывает активацию эффекторных каспаз-3, -6, и -7. Smac/Diablo способствует активации эффекторных каспаз, связывая и инактивируя эндогенный ингибитор каспаз XIAP. Синтез в цитоплазме гепатоцитов проапоптотических протеинов PUMA и NOXA вторично вызывают освобождение из митохондрий ци-

© ᵘ.ⁱ. ´ЧПΔРФЕМ\ В.ⁱ. ´ІІ ЕІ ΞΣ, 2008

тохрома Ц и Apaf-1-зависимую активацию эффекторных каспаз (см. схему 2, цв. вкладка 1). При инициации апоптоза митохондрии гепатоцитов экспрессируют такие проапоптотические белки как апоптоз-индуцирующий флавопротеин AIF, Apaf-1 (апоптоз-связывающий фактор-1), Bax, Bak, Bad, Bik, Bid, Bim, Hrk, Blk, Diva [16].

Проапоптотическому действию Bax и Bak противостоит антиапоптотический эффект протеинов Bcl-2 и Bcl-X_L; семейство этих белков, регулируя проницаемость митохондриальных мембран и соотношение внутриклеточных про-и-антиапоптотических факторов, являются своеобразными сенсорами – посредниками между выживанием поврежденной клетки и ее гибелью путем апоптоза [9]. Важную регулирующую роль между внешними и внутренними апопототическими путями в печени выполняет Bid – протеин семейства Bcl-2. Bid, активированный постранслляционным протеолизом, перемещается из цитозоля в митохондрии и регулирует высвобождение их них Smac, предупреждая активацию эффекторных каспаз [3]. Предполагается, что Bid может активировать митохондрии через многообразные механизмы олигомеризации Bax и Bak (см. схему 2, цв. вкладка 1), реорганизацию крист, генерацию реактивных кислородных радикалов, открытие пор проницаемости митохондриальных мебран и снижение выделения цитохрома Ц [5,13].

Вклад в апоптоз вирус-инфицированных гепатоцитов дисфункции эндоплазматической сети, которая играет важнейшую роль в процессах синтеза, модификации (процессинга), свертывания (фолдинга) и адресного высвобождения синтезированных протеинов, а также в регуляции внутриклеточного баланса ионов кальция, при хронических вирусных гепатитах изучен пока крайне недостаточно.

Несмотря на известный постулат о том, что инфицированная вирусом клетка погибает после репликации в ней вируса, молекулярные пути гибели вирус-инфицированных гепатоцитов окончательно не выяснены. Доказано, что CD8+T-лимфоциты уничтожают инфицированные клетки, взаимодействуя с трансмембранными рецепторами гибели инфицированых гепатоцитов или освобождают для апоптоза гепатоцитов цитотоксические и /или антивирусные цитокины (IFNγ, TNFα). Однако одновременно, γ-интерферон (IFNγ) и α-интерферон (IFNα) также способны элиминировать вирус без уничтожения гепатоцитов. Так как при микроскопии сложно идентифицировать вирус-инфицированные гепатоциты, сложно сказать, какие именно апоптотически измененные клетки действительно инфицированы вирусом [8].

В последние годы выяснилось, что многие протеины гепатотропного С-вируса (coreHCV, E1, E2, а также неструктурированные NS2 и NS3 протеины) могут либо повышать чувствительность инфицированных гепатоцитов к рецептор-опосредованному апоптозу и оказывать проапоптотический эффект, либо могут ингибировать апоптоз гепатоцитов[8]. Инициация апоптоза инфицированного вирусом гепатоцита является своеобразным защитным механизмом организма, при котором гибель инфицированной специализированной клетки предупреждает репликацию вируса. Поэтому “в интересах вируса” - подавить апоптоз и сохранить печеночные клетки живыми [7]. Антиапоптотическая активность вирусных протеинов осуществляется блокадой освобождение цитохрома С из митохондрий и активаци каспазы-3, инактивацией протеаз, а также усиленной экспрессией bcl-2 [7,15]. Схема про- и антиапоптотического действия протеинов гепатотропного С-вируса изложена в схеме 1 (см. цветную вкладку 1). Про- и антиапототические эффекты NS2-протеина, NS3/4A-протеина, NS5A-протеина, E2-протеина, coreHCV проявляются через митохондрии; опосредованно через p53 воздействуют на апоптоз NS5A-протеин и coreHCV; опосредовано через NFkB воздействует NS5A-протеин. Двуспиральная РНК-активированная протеинкиназа R (PKR) гепатотропного С вируса индуцирует подачу сигналов на митохондрии через белки гена 1, индуцированные ретиноевой кислотой (RIG-1); NS5A-протеин и E2-протеин индуцируют подачу сигналов на митохондрии прямо через Cardif; а NS3/4A-протеин - опосредованно через Cardif (см. схему 1, цв. вкладка 1). Однако до сих пор не уточнены сопуствующие молекулярные события, которые определяют конечный апоптотический или антиапоптотический эффект этих взаимодействий вирусных протеинов с митохондриями [8]. При апоптотическом воздействии coreHCV-протеин прямо взаимодействует с адаптивными доменами FADD и TRADD рецепторов гибели клетки, а NS5A-протеин активирует каспазу-8, которая в обход митохондриального пути прямо активирует эффекторные каспазы-3, -6,-7 (схема 1, цв.вкладка 1) [8].

В биоптатах печени больных хроническим вирусным гепатитом В или С гепатоциты, экспрессирующие маркеры апоптоза, имеют неупорядоченное мозаичное распределение: иммуногистохимическими методиками такие клетки чаще всего обнаруживаются в очагах иммуноклеточного киллинга и в зонах иммуноклеточных «ступенчатых некрозов», реже одиночные гепатоциты в фазе инициации апоптоза выявляются в печеночных дольках (рис. 1,2). В биоптатах печени при инициации апоптоза выявляется экспрессия p53 в ядрах структурно мало измененных гепатоцитов (рис. 1) или экспрессия Bcl-x в цитоплазме гепатоцитов (рис. 2). То, что при хроническом вирусном гепатите С апоптоз гепатоцитов развивается чаще путем иммуноклеточного киллинга, чем наблюдается в единичных гепатоцитах, отмечают также другие гепатологи [8].

Проведенные нами иммуногистохимические исследования показали, что в очагах иммуноклеточного киллинга и в зонах иммуноклеточного «ступенчатого некроза» обреченный на гибель гепатоцит окружен несколькими иммунокомпетентными клетками, среди которых преобладают цитотоксические CD8+ Т-лимфоциты, присутству-

© u.i. ´ЧПДРФЕМN B.i. 'IIEI=Σ, 2008

ют одиночные CD68+ макрофаги и активированные клетки Ито, а иногда – также и NK-клетки. Иммунные клетки индуцируют апоптоз посредством лигандов к рецепторам смерти (TNFα, CD95, TRAIL, TGF-β) и путем освобождения цитотоксическими CD8+T-лимфоцитами перфорина, поступающего в клетку по трансмембранным каналам и способствующего проникновению гранзима *B* [8].

Иммуногистохимическое выявление отдельных маркеров апоптоза в биоптатах печени больных хроническим вирусным гепатитом В или С пока имеет ограниченное прогностическое значение, для диагностики прогрессирующего/распространенного апоптоза гепатоцитов необходимы иммуногистохимические панели из множества апоптотических и антиапоптотических маркеров, одновременное выявление которых в серийных срезах может выявить дисбаланс этих факторов в сторону прогрессии апоптоза.

У больных хроническим вирусным гепатитом В или С, при микроскопии срезов биоптатов печени, окрашеных гематоксилином и эозином, постоянно обнаруживаются гепатоциты в эффекторной фазе апоптоза и в фазе апоптотической деградации клетки (рис. 3,4). Чаще всего такие гепатоциты выявляются в очагах иммуноклеточного киллинга и в зонах иммуноклеточных «ступенчатых некрозов», реже одиночные апоптотически измененные гепатоциты определяются в печеночных дольках. Доказано, что апоптоз гепатоцитов тесно коррелирует с индексом гистологической активности хронического вирусного гепатита В [4]. При микроскопической диагностике хронического вирусного гепатита С следует учитывать, что даже при высоком гистологическом индексе активности хронического гепатита среднее число апоптотически измененных гепатоцитов колеблется от 6 до 8 на дольку печени. Проведенные нами количественные исследования показали отсутствие какой-либо корреляции между между числом апоптотически измененных гепатоцитов в биоптатах печени и уровнем траснсаминаз в крови у этих же больных. Аналогичные результаты получены также другими исследователями [12]. Это свидетельствует о том, что упорядоченная саморазборка гепатоцитов при апоптозе и погребение остатков погибшей клетки в отростках макрофагов не сопровождается утечкой ферментов из обреченных на гибель гепатоцитов.

Микроскопическими признаками эффекторной фазы апоптоза гепатоцита являются уменьшение размеров клетки и ее ядра, гомогенная гиперхромность кариоплазмы и пикноз ядра, гиперхромно-эозинофильная окраска цитоплазмы. Гепатоцит, имеющий в норме кубовидную форму, при апоптозе уменьшается и приобретает геометрически неправильную форму, между соседними клетками он напоминает звездчатую клетку с пикнотичным ядром и 2-4-мя копьевидными выпячиваниями цитоплазмы. Утрата клеткой типичной формы объясняется расщеплением белков цитоскелета, таких как гельзолин и фодрин [14]. В отличие от апоптотических изменений других клеток, при апоптозе гепатоцита крайне редко обнаруживаются выпячивания ядра в цитоплазму (не характерно плотное ядро в виде тутовой ягоды), уменьшенное уплотненное ядро имеет геметрически неправильную треугольную или овальную форму, в плотном пикнотичном ядре практически не различимо ядрышко. К сморщиванию и фрагментации ядра приводит расщепление эффекторными каспазами белков-ламинов, поддерживающих форму ядра [2].

В фазе апоптотической деградации гепатоцит трансформируется в мелкое ацидофильно-эозинофильное округлое образование, содержащее мелкие овально-округлые плотные базофильные фрагменты распавшегося ядра (ядерные апоптотические тельца), и окружается отростками макрофагов, формирующими вокруг погибшей клетки подобие просветленной вакуоли, видимой в световом микроскопе (рис. 4,6). Наиболее ярко взаимоотношения CD68+ макрофагов Купфера и апоптотически измененных гепатоцитов обнаруживаются при иммуногистохимических исследованиях, при которых можно наблюдать отростки CD68+ макрофагов Купфера вокруг апоптотически измененных гепатоцитов (рис.5). Одиночные мелкие округлые ацидофильные остатки погибших гепатоцитов с ядерными апоптотическими тельцами обнаруживаются в просветах внутридольковых синусоидов или в краях иммуноклеточных «ступенчатых некрозов» (рис. 6). Размеры ацидофильных апоптотических остатков погибших гепатоцитов не более чем в 2-3 раза превышают размеры эритроцитов.

Выводы.

1. Патогенно индуцированный апоптоз в фазе его молекулярной инициации диагностируется иммуногистохимическими методиками (по экспрессии p53, bcl-x, Bax, CD95/Fas) в клетках, которые по своим патогистологическим признакам пока еще не отличаются от аналогичных патологически измененных специализированных клеток органа.

2. Патогенно индуцированный апоптоз гепатоцитов при световой микроскопии отличает небольшие размеры и неправильная форма гепатоцита, пикноз ядра с крупным ядрышком и гофрированными контурами, эозинофилия и повышенная плотность цитоплазмы; наличие в уплотненной и эозинофильной цитоплазме гиперхромных фрагментов ядра (ядерных апоптотических телец); наличие вокруг уменьшенной уплотненной клетки просветленной «перицеллюлярной щели».

3. Патогенно индуцированный апоптоз гепатоцитов при хроническом вирусном гепатите имеет мозаичное распределение в дольках печени, он развивается в очагах иммуноклеточного киллинга гепатоцитов и зонах иммуноклеточных «ступенчатых некрозов», а также в одиночных гепатоцитах, не влияя на уровень трансаминаз в сыворотке крови больных.

© ᵘ.ⁱ. ´ЧПΔРФЕМ\ В.ⁱ. ´ІІ ЕІ ΞΣ, 2008

Литература.

1. *Туманский В.А.* Селективная гибель специализированных клеток // Патологія. - 2005. Т.2, № 1, с. 10-18.
2. *Buendia B., Santa-Maria A., Courvalin J.C.* Caspase-dependent proteolysis of integral and peripheral proteins of nuclear membranes and nuclear pore complex proteins during apoptosis / / J. Cell Sci. -1999. Vol.112, p.743-1753.
3. *Chen X. W.X., Ding H.M. Ni, Gao W. et al.* Bid-independent mitochondria activation in TNF -induced apoptosis and liver injury // Mol. Cell. Biol. -2007. Vol.27, No.2, p.541-553.
4. *Daar A.S., Fuggle S.V., Fabre J.W. et al.* The detailed distribution of HLA-A, B, C antigens in normal human organs // Transplantation. -1984; Vol.38, p.287–292.
5. *Ding W.X, Ni H.M., DiFrancesca D. et al.* Bid-dependent mitochondrial generation of oxygen radicals alters mitochondrial structures and functions following death receptor activation // Hepatology. -2004. Vol.40, p. 403-413.
6. *Faubion W.A., Gores G.J.* Death receptors in liver biology and pathobiology // Hepatology. - 1999. Vol.29, p.1-4.
7. *Feldman G.* Liver apoptosis // J. Hepatol. -1997. Vol.22, p.1-11.
8. *Fischer R., Baumert T., Blum H.E.* Hepatitis C virus infection and apoptosis // World J Gastroenterol. -2007. Vol.13, No.36, p.4865-4872.
9. *Guicciardi M. E., Gores G. J.* Apoptosis: a mechanism of acute and chronic liver injury // Gut. -2005, Vol..54, p.1024-1033.
10. *Kerr J. F.* Schrinkage necrosis: a distinct mode of cellular death // J. Pathol., -1971. Vol. 105, No. 1, p.13.
11. *Kerr J.R., Wyllie A.H., Currie A.R.* Apoptosis: a basic biologic phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics // Br. J. Cancer. -1972. Vol.26. No. 2, p. 239-257.
12. *Kiyici Murat, Gurel Selim, Budak Ferah et al.* Fas antigen (CD95) expression and apoptosis in hepatocytes of patients with chronic viral hepatitis // Europ. J. Gastroenterology & Hepatology. -2003. Vol. 15, No.10, p.1079-1084.
13. *Kim T.H., Zhao Y., Ding W.X. et al.* Bid-cardiolipin interaction at mitochondrial contact site contributes to mitochondrial cristae reorganization and cytochrome c release // Mol Biol. Cell. -2004. Vol.15, p.3061-3072.
14. *Kothakota S., Azuma T., Reinhard C. et al.* Caspase-3-generated fragment of gelsolin: effector of morphological change in apoptosis // Science. -1997. Vol.278, p.294-298.
15. *Patel T., Gores G.J.* Apoptosis and hepatobiliary disease // Hepatology. -1995. Vol.21, p. 1725-1741.
16. *Rust C., Gores G.J.* Apoptosis and liver disease // Am. J. Med. -2000. Vol.108, p.567-574.

Сведения об авторах:

Туманский В.А. – д.мед.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии и судебной медицины с основами права ЗГМУ, директор Института клинической патологии человека;

Шебеко Ю.А. - ассистент кафедры патанатомии и судебной медицины с основами права ЗГМУ.

Адрес для переписки:

Туманский Валерий Алексеевич, ЗГМУ, пр.Маяковского,26 г.Запорожье, 69035, УКРАИНА. Тел.: (061) 233-50-93

© ᵘ.ⁱ. ´ЧПΔΡΦΕΜΝ, В.ⁱ. 'ΙΙΕΙΞΣ, 2008