

## АПОПТОЗ: ФИЗИОЛОГИЯ ИЛИ ПАТОЛОГИЯ, РОЛЬ В СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЕ

Наумов М.Д., Булатецкий С.В.

*ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, кафедра патофизиологии, г. Рязань*

**Ключевые слова:** апоптоз, запрограммированная клеточная гибель, глиобластома, рассеянный склероз, фолдинг.

**Резюме:** апоптоз является крайне важным процессом в живых организмах, который несет не только физиологическую роль, но и реализует патологии и является мишенью для фармпрепаратов.

**Resume:** the apoptosis is most important process in the living organisms. It has physiological role, realizing pathology, is target for the drugs.

**Актуальность.** В организме живых существ непрерывно протекают процессы образования новых клеток, а также запрограммированной клеточной гибели, что поддерживает баланс клеток. При различной патологии наблюдается либо недостаточность, либо избыточность апоптоза, что приводит, например, к возникновению опухолей и дегенеративных заболеваний соответственно.

**Цель:** изучить биологическую сущность апоптоза, разрешить противоречие между физиологичностью и аномальностью данного процесса.

**Задачи:** провести обзор литературных данных, касающихся роли апоптоза в физиологии и патологии, фармакотерапии различных заболеваний.

**Материал и методы.** Литературные данные по наиболее важным и актуальным проблемам клинической медицины, связанным с апоптозом.

**Результаты и их обсуждение.** Апоптоз – регулируемый процесс запрограммированной клеточной гибели, в результате которой происходит фрагментация клетки на апоптотические тельца, которые фагоцитируются макрофагами или соседними клетками без развития воспалительной реакции [2]. Перечислим основные типовые причины развития апоптоза. К *физиологическим* относятся: 1) деградация клеток в эмбриогенезе (имплантация, органогенез); 2) инволюция гормонозависимых тканей при недостаточности гормона (отторжение эндометрия в менструальную фазу, атрезия фолликулов в менопаузальном периоде, регрессия молочной железы при прекращении лактации, атрофия предстательной железы при удалении яичек); 3) потеря клеток в активно делящейся популяции (лимфоциты в красном костном мозге, тимусе, периферических лимфоидных органах, которые тропны к аутоантигенам); 4) смерть клеток организма-хозяина, выполнивших свою функцию (нейтрофилы при воспалении, лимфоциты в конце иммунного ответа). К *патологическим* относятся: 1) повреждения ДНК радиацией, цитотоксическими противоопухолевыми препаратами, гипоксией, свободными радикалами (повреждающий фактор действует опосредованно); 2) белки с нарушенным фолдингом, если процессы репарации не справляются; 3) вирусные инфекции (ВИЧ непосредственно разрушает клетки, а вирус гепатита В (семейство

Herpesviridae) опосредованно через цитотоксические CD<sup>8</sup>-Т-лимфоциты) [3].

Следует остановиться на частных примерах роли апоптоза. Например, судьба пациентов с глиобластомами (опухоль астроцитарного ряда grade IV по ВОЗ 2007, high grade) всегда печальна. Пациенты с классической формой данной опухоли не имеют пятилетней выживаемости (медиана выживаемости 8-20 месяцев). В некоторых новообразованиях выявлена точечная мутация гена IDH-1 (2q.33.3) (аргинин → гистидин), который кодирует НАДФ-зависимую изоцитратдегидрогеназу [5]. При образовании мутантной формы этого фермента со сниженной ферментативной активностью в опухолевых клетках возникает энергетический дефицит, который запускает апоптоз. В результате этого пациенты с данной формой опухолей имеют лучший прогноз по сравнению с классическими формами и имеют пятилетнюю выживаемость приблизительно 83%. Следует отметить, что одним из подходов к лечению глиобластом является назначение темозоламида (темода), который является алкилирующим агентом. Его механизм действия связан с повреждением ДНК опухоли с запуском апоптоза. Но интактная 7-метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза – это повреждение восстанавливает и апоптоз не запускается. В случае гиперметилированного генотипа, то есть метилирования промотора гена MGMT (эпигенетические изменения) блокируется экспрессия данного фермента-репаратора и инициируется апоптоз. Таким образом, пациент хорошо реагирует на лечение темозоламидом. Определение статуса метилирования MGMT является критерием выбора тактики лечения пациента и является прогностическим фактором [6].

Отдельным направлением современной неврологии является нейроиммунология. Основным объектом научно-прикладной деятельности – демиелинизирующие заболевания. Самым распространенным заболеванием является рассеянный склероз. Приблизительно в 80-85% случаев наблюдается ремитирующее течение, что связано с преобладанием аутоиммунно-воспалительных процессов над нейродегенеративными. Для патогенетической терапии показано назначение ПИТРС (препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза). Как средство первой линии наиболее часто применяются интерфероны-β (1a/1b). Взаимодействуя со своими рецепторами TNFAR-1, запускают сигнальный путь JAK/STAT, тем самым снижаются процессы презентации антигенов (в частности, миелиновых антигенов), активации Т-клеток-хелперов (значимы 17 типа), что влечет за собой снижение уровня цитокинов (интерлейкина-17) и запуск апоптоза аутореактивных лимфоцитов [10]. Терифлуномид (первая линия ПИТРС) нарушает синтез пиримидиновых нуклеотидов de novo путем ингибирования дигидрооротатдегидрогеназы, а также запускает апоптоз В-лимфоцитов, инфицированных вирусом Эпштейна-Барра (вирус герпеса человека 4-го типа). Митоксантрон используется в основном для терапии вторично-прогрессирующего рассеянного склероза и купирования тяжелых обострений ремитирующего рассеянного склероза (при недостаточности эффекта пульс-терапии метилпреднизолоном и плазмафереза). Он ингибирует топоизомеразу-II и через ряд стадий вызывает апоптоз лимфоцитов (достигается иммуносупрессивный эффект).

Эндоплазматический ретикулум – мембранная органелла, принимающая участие в сигнальных путях, регулирующих экспрессию генов и апоптоз, а также

обеспечивает процессинг белков. Созревание любого белка предполагает его «фолдинг». Фолдингом занимаются белки шапероны, например, цитоплазматический индуцибельный белок BiP (binding immunoglobulin protein) из подсемейства Hsp70, также обозначаемый как GRP78 (glucoseregulated protein) [1]. Но фолдинг подвержен многочисленным ошибкам. Накопление неправильно свернутых белков является основой стресса в эндоплазматическом ретикулуме («стресс ЭПР»). Стресс ЭПР – типовой молекулярно-патофизиологический процесс перегрузки аппарата секреции белка, который как результат нарушения фолдинга ведет к прекращению адекватной работы клетки. Так, при генетически детерминированной недостаточности шаперонов или избыточном образовании дефектных белков (когда система репарации не справляется с возросшей на нее нагрузкой) запускается апоптоз. Примером данного явления может служить возможный патогенез бокового амиотрофического склероза, характеризующимся гибелью мотонейронов, которая приводит к мышечной атрофии и прогрессирующему смешанному параличу поперечнополосатой мускулатуры, в том числе дыхательной. Считается, что это полигенная патология, но в данной статье будет продемонстрирована мутация белка SOD1 (в норме играет роль в процессе обезвреживания токсичных продуктов окислительного фосфорилирования). При БАС (уточнение: при редкой форме) аберрантный SOD1 олигомеризуется и вызывает стресс ЭПР, принимая участие в массовой апоптодегенерации мотонейронов [4]. Предполагается, что по такому же механизму реализуется цитотоксическое действие мутантного белка TDP-43 (играет роль в усилении прогрессирования БАС, развитии первичной фронтотемпоральной деменции и деменции альцгеймеровского типа) [7].

В последние годы у молекулярных биологов возник вопрос о функции клеток после их смерти и целесообразности индукции запрограммированной клеточной гибели для их реализации. Так, фагоциты (макрофаги), захватывая апоптотическое тельце, насыщают себя питательными веществами (аминокислотами, холестерином, фосфолипидами – продуктами деградации внутриклеточных органелл и белков). Похожий процесс наблюдается и при остром инфаркте головного мозга. Всем известна морфо-патофизиологическая картина: центрально расположенный колликационный некроз (собственно инфаркт головного мозга, «ядро») с перифокальной зоной гипоксически-ишемического характера («пенумбра») [9]. Для того, чтобы нейроны пенумбры (зона нефункционирующих и частично повреждённых, но сохраняющих жизнеспособность клеток, окружающая очаг первичного повреждения) выжили, они поглощают, во-первых, некротические массы ядра инсульта, а во-вторых, продукты апоптотической гипоксически-индуцированной деградации соседних нейронов. Скорость и интенсивность апоптоза являются параметрами, зависимыми от времени ишемии. Вот почему основной стратегией лечения острого инфаркта головного мозга является ранняя реваскуляризация (для системного тромболизиса терапевтическое окно составляет 4,5 часа от появления неврологического дефицита). Иным примером служат клетки Сертоли. Они фагоцитируют апоптотически погибшие сперматозоиды (по данным ряда авторов, апоптозу подвергаются более 75% всех развивающихся сперматозоидов) для поддержания высокого уровня собственного метаболизма

(например, жирные кислоты подвергаются  $\beta$ -окислению с образованием АТФ). Это необходимо для нормального развития других сперматозоидов, так как клетки Сертоли являются «кормильцами и няньками». Объяснением такого процесса может служить недостаток питательных веществ извне, так как гемато-тестикулярный барьер имеет низкую проницаемость. С другой стороны, в условиях достатка питательных веществ в хорошо васкуляризованных тканях макрофагам или другим поглощающим клеткам может не понадобиться использовать подобные питательные вещества. В этом случае они могут вместо этого экспортироваться во внеклеточную среду. Один из примеров экспорта, связанного с фагоцитозом, происходит в глазу, где клетки пигментного эпителия сетчатки ежедневно поглощают внешние сегменты фоторецепторных клеток. После лизосомальной деградации проглоченных наружных сегментов ретиноиды рециркулируются и экспортируются обратно в фоторецепторы для поддержания их непрерывной функции, это называется зрительным циклом [8].

Размышляя над важностью защитной роли апоптоза, можно пойти от обратного: что будет, если произойдет недостаточность апоптоза? В качестве примера стоит упомянуть о невромах травматического генеза. По сути дела, это «клубок» переплетающихся регенерированных аксонов под действием нейротрофических факторов. Эта извращенная регенерация приводит к сильному и упорному болевому синдрому. Если рассматривать апоптоз в зоне ишемической полутени («пенумбре»), то так же выходит двоякий смысл. Пенумбра – это объективно спасаемая область головного мозга при инсульте, высокая активность апоптоза в ней ограничивает нейропластические функции, что влечет большую тяжесть резидуального неврологического дефицита и худший прогноз на постинсультную реабилитацию. С другой стороны, апоптоз маложизнеспособных клеток дает больший шанс на выживание более устойчивых клеток, которые могли бы в дальнейшем послужить неплохим субстратом для нейропластичности.

**Выводы:** апоптоз относится как к физиологическим, так и к патологическим явлениям; влияние на апоптоз – перспективное направление фундаментальной медицины.

### Литература

1. Дедов, И. И. Стресс эндоплазматического ретикулума: цитологический сценарий патогенеза заболеваний человека [Текст] / И. И. Дедов, О. М. Смирнова, А. С. Горельшев // Проблемы эндокринологии. – 2012. – Т. 2. – С. 57-65.
2. Деев, Р. В. Современные представления о клеточной гибели [Текст] / Р. В. Деев, А. И. Билялов, Т. М. Жампеисов // Гены и клетки. – 2018. – Т. 13. – № 1. С. 6-19.
3. Коган, Е. А. Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану [Текст] / Е. А. Коган, Р. А. Серов, Е. А. Дубова, К. А. Павлов; пер. с англ. Ю. С. Глянцевой, Д. А. Гольбина, Е. А. Дубиной, А. С. Марковой, Л. В. Москвиной, К. А. Павлова : научное издание. – Москва: Логосфера, 2016. – 1537 с.
4. Овчинников, Р.К. Создание и характеристика новой трансгенной модели бокового амиотрофического склероза, основанной на нейроспецифической экспрессии патогенной формы белка FUS [Текст] : дис. ... канд. мед. наук : 14.03.03 / Овчинников Руслан Константинович. – Москва, 2015. – 159 с.
5. Рыжова, М. В. Сравнительная характеристика генетических aberrаций в глиобластомах у детей и взрослых [Текст] / М. В. Рыжова, О. Г. Желудкова, А. В. Голанов [и др.] // Вопросы

нейрохирургии имени Н. Н. Бурденко. – 2014. – Т. 78. – № 2. – С. 3-11.

6. Erica H. Bell et al. Association of MGMT promoter methylation status with survival outcomes in patients with high-risk glioma treated with radiotherapy and temozolomide an analysis from the NRG Oncology / RTOG 0424 Trial. // JAMA Oncology published online. June 28, 2018.

7. Foulds P., McAuley E., Mann D. M. A. et al. TDP-43 protein in plasma may index TDP-43 brain pathology in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration // Acta neuropathologica. 2008. Vol. 116, № 2. P. 141-146.

8. Lee Y., Overholtzer M. After-death Functions of Cell Death // Yale Journal of Biology and Medicine. 2019. Vol. 92, № 4. P. 687-694.

9. Radak D., Katsiki N., Resanovic I., Jovanovic A. Apoptosis and Acute Brain Ischemia in Ischemic Stroke // Current Vascular Pharmacology. 2017. Vol. 15, № 2. P. 115-122.

10. Rommer P.S., Milo R., Han M. H., Satyanarayan S. et al. Immunological Aspects of approved MS therapeutics // Frontiers in Immunology. 2019. Vol. 10. P. 1-24.