

УДК 612.017+616.9

Т. Ф. Галайдюк, О. С. Воронкова, А. И. Винников

Днепропетровский национальный университет

ВЗАИМОСВЯЗЬ АПОПТОЗА С ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Наведено сучасні дані відносно місця апоптозу в онтогенезі організму людини та в реалізації різних його фізіологічних станів, необхідних для нормального функціонування всіх систем організму. Проаналізовано взаємозв'язок програмованої смерті клітин (головним чином імунокомпетентних) з інфекційними захворюваннями різної етіології. Показано, що бактеріальні та вірусні антигени здатні виступати як індукторами, так і інгібіторами апоптозу, реалізуючи свій вплив через активацію або пригнічення імунної системи організму.

This paper reviews the available literature concerning the significance of apoptosis in the human ontogenesis and in the realization of different physiological conditions that essential for the normal functioning of all organism. Intercommunication of the programmed cell death (manly immunocompetent ones) with diseases of different aetiology is analysed. The ability of bacterial and viral antigens to function as inducers or inhibitors of apoptosis by dint of the immune system's activation or depression is disclosed.

Введение

Апоптоз – совокупность реакций клеточной гибели, регулируемых внутренней генетической программой, запускаемой внеклеточными физиологическими или патогенными факторами [9]. В литературе в качестве синонимов используют и такие термины, как «программируемая», «активная», «генетически детерминированная», «контролируемая», «физиологическая» гибель клетки, а также «самоубийство клетки» [1; 2].

Регуляция клеточной гибели столь же важна для многоклеточного организма, как и контроль пролиферации клеток. Однако в течение длительного времени значение этого явления недооценивалось, в то время как гибель клеток путем апоптоза играет чрезвычайно важную роль в формировании и функционировании многоклеточных организмов. Она обнаруживается на самых ранних стадиях эмбриогенеза при формировании органов, замене одних тканей на другие, резорбции временных органов. Во взрослом организме клеточная гибель выполняет функцию, комплементарную митозу, в регуляции клеточных популяций. Патогенез многочисленных заболе-

ваний связан с нарушением тканевого гомеостаза из-за утраты контроля над программированной клеточной гибелью.

Учитывая все перечисленное выше относительно роли апоптоза, а также в связи со ставшей возможной расшифровкой молекулярных механизмов апоптоза, имеющих тесные связи с клеточной сигнализацией и организацией межклеточных взаимодействий, переосмыслением процессов иммунного гомеостаза и онкогенеза, программированная гибель клеток в последние годы является предметом изучения многих исследователей.

В настоящем обзоре обобщены данные современной литературы о роли программированной гибели клеток, в первую очередь клеток иммунной системы, в поддержании гомеостаза макроорганизма; о взаимосвязи нарушений регуляции апоптоза с различными патологическими состояниями и, в частности, с инфекционными заболеваниями; рассмотрены иммунные механизмы реализации бактериями и вирусами их апоптогенного действия.

Биологическая роль апоптоза и его связь с инфекционными заболеваниями

Огромная биологическая роль апоптоза и тесная взаимосвязь нарушений его регуляции с большинством заболеваний указывают на необходимость дальнейшего более глубокого изучения процесса программированной клеточной гибели. Выявление конкретных механизмов нарушений регуляций апоптоза, сопровождаемых определенными заболеваниями, позволит определить этиологию и патогенез данных заболеваний, а также даст возможность провести коррекцию этих нарушений [2].

Апоптоз является нормальным механизмом в процессе эмбриогенеза, развития, инволюции, клеточного гомеостаза, атрофии, дифференцировки и других физиологических состояний [3; 5; 18]. Его результатом является постепенное и медленное избавление от ненужных в функциональном отношении на данный момент клеток. При этом не развивается воспаление и не нарушается нормальное функционирование соседних клеток, а также не происходит соединительнотканного замещения, что позволяет сохранить структуру органа [6; 12; 13].

Во взрослом организме апоптоз распространен в различных типах тканей. Он встречается как в медленно пролиферирующей популяции клеток, так и в быстро пролиферирующих клеточных популяциях. В первом случае он выполняет функцию гомеостатической регуляции оптимального объема ткани. Во втором случае роль апоптоза в основном связана с дифференцировкой клеток [4].

При созревании иммунной системы роль апоптоза сводится к удалению аутореактивных клонов Т- и В-лимфоцитов, что предупреждает срыв толерантности и развитие аутоиммунитета. В то же время лимфоцитарные клоны, распознающие антигены, не встречающиеся в течение жизни человека, не имеют функционального значения и апоптозируют [2; 12].

Путем программированной клеточной гибели происходит удаление клеток, выживание которых нежелательно для организма, например, мутантных или зараженных вирусом. В последнем случае этот процесс имеет большое биологическое значение, поскольку фрагментация ДНК предупреждает перенос генетического материала в другие клетки [4; 12].

Следует заметить, что если в популяциях клеток с высокой продолжительностью жизни роль апоптоза невелика, то в постоянно обновляющихся клетках апоптоз уравнивает процессы пролиферации, поддерживает численность клеток на заданном уровне и определяет его изменения в ответ на внешние сигналы, а также обеспечивает селекцию с устранением генетически дефектных представителей [16].

Таким образом, проявления апоптоза в организме можно условно отнести к трем категориям. Цель «физиологического» апоптоза – поддержание нормального функционального состояния и обновление всех тканей и органов. При этом поддержание адекватного объема клеточной массы осуществляется за счет циклической продукции факторов роста, стимулирующих митоз, и факторов, индуцирующих смерть клеток. Это очень важно для поддержания гомеостаза иммунной системы. Примером «нефизиологического» апоптоза может быть гибель клеток в процессе патологической атрофии при гиперплазии. Сюда же относится и «альтруистический суицид» клеток, подвергшихся неблагоприятным экзогенным воздействиям (воздействие вирусов, радиации и др.) [13].

Индукторами апоптоза могут быть как эндо-, так и экзогенные факторы, опосредующие свое действие через рецепторные системы, которые сами по себе не являются деструктивными. Эти же сигналы могут принимать участие в регуляции других физиологических состояний организма. Характер ответа на них зависит от сопутствующей костимуляции или от особенностей самих клеток [4; 5]. К экзогенным факторам относят биологические (бактерии, вирусы, простейшие), физические (облучение, высокие и низкие температуры), антигены, химические вещества (кислоты, щелочи, соли тяжелых металлов, лекарственные препараты). Физиологическими активаторами апоптоза являются гормоны и цитокины (фактор некроза опухоли – TNF, интерлейкины – ИЛ, ростовые факторы, колониестимулирующие факторы) [5; 10].

В целом, действующие при апоптозе факторы можно разделить на две группы.

1. Вещества и воздействия, в большинстве случаев активирующие программу запуска апоптоза:

- TNF- α , Fas-L, трансформирующий фактор роста β , ИЛ-1, ИЛ-10, глюкокортикоиды, ИФ, глутамин, оксиданты, свободные радикалы, антиметаболиты;
- устранение ростовых факторов, нарушение контакта клетки с матриксом, радиационное воздействие;
- большинство вирусов;
- цитотоксические лимфоциты.

2. Вещества и воздействия, которые преимущественно ингибируют запуск апоптоза:

- инсулиноподобные ростовые факторы, ростовые факторы фибробластов, соединения цинка и меди, андрогены и эстрогены, ИЛ-3, ИЛ-4, протеин p53, ингибиторы протеаз, индукторы опухолевого роста, ингибиторы кальпаина [13].

Нарушения регуляции апоптоза имеют место и при инфекционных заболеваниях различной этиологии.

Практически при любой инфекционной патологии в той или иной степени развивается воспалительный процесс, основной задачей которого является уничтожение возбудителя, проникшего во внутреннюю среду организма [9]. При воспалительных заболеваниях усиление повреждения тканей может наступать при активной миграции эффекторных клеток и замедлении их апоптоза, с одной стороны, а с другой – разрешение воспалительного процесса может замедляться при усилении апоптоза иммунокомпетентных клеток и / или структурных клеток органов-мишеней [16].

Бактериальные и вирусные антигены вызывают мощную активацию иммунной системы и продуцирование большого количества цитокинов. Одним из вариантов суперактивации иммунной системы является действие суперантигенов [2; 3; 9]. Суперантигенами являются эндо- и экзотоксины некоторых кишечных энтеробактерий, стафилококков, стрептококков, микоплазм и ряда ретровирусов, которые имеют высокую степень гомологии со стресс-белками млекопитающих. Эти антигены способны без процессинга и презентации соединяться с переменными областями

β -цепей TCR и одновременно с молекулами МНС II на АПК. В результате происходит активация около 30–40 % [2] различных клонов Т-клеток, что сопровождается продукцией целого ряда провоспалительных цитокинов (ИЛ, ИФ, TNF) [2; 9]. Такая гиперактивация Т-клеток приводит к быстрой их гибели в результате апоптоза, поскольку она сопровождается значительным повышением экспрессии Т-лимфоцитами Fas появлением на мембране Fas-L и снижением экспрессии молекул Bcl2, что делает их чувствительными к апоптозу [5; 10]. Вслед за этим развивается Т-клеточный иммунодефицит [9; 15].

Для большинства патогенных микроорганизмов характерна индукция иммуносупрессии в организме хозяина, что необходимо для подавления его защитных сил [9; 15]. Многие вещества микробов подавляют активность фагоцитов, метаболизм нейтрофилов, угнетают активность Т-хелперов и, наоборот, несколько активируют супрессивные механизмы иммунного ответа. Один из возможных способов иммунодепрессии или анергии – индукция апоптоза Т- и / или В-лимфоцитов продуктами бактерий или цитокинами, синтез которых они вызывают [2; 15; 21].

В конечном счете, к развитию иммуносупрессии приводит и первоначальная суперактивация системы иммунитета суперантигенами микроорганизмов [6; 9].

Иммунопатологическое действие бактерий продолжается даже после их разрушения. Продукты разрушения бактерий, в частности ЛПС, индуцируют запуск цитокинов (ИЛ-1, TNF- α и др.), которые не только участвуют в развитии эндотоксического шока и «безмикробного» сепсиса, но и в определенных условиях могут продуцироваться неограниченно долго, без дальнейшей стимуляции, или же их выделение усиливается новыми ЛПС, появившимися из бактерий-сапрофитов, разрушенных антибиотиками при малообоснованной терапии [2]. Длительное выделение цитокинов приводит к хроническому воспалению и развитию аутоаллергических реакций как из-за антигенной мимикрии разрушенных бактерий и тканей организма, так и в связи с неспецифическим повреждением последних воспалительной реакцией и включением механизмов апоптоза [9; 15].

Из всех продуцируемых при инфекциях цитокинов наиболее изучена роль фактора некроза опухоли TNF [6; 7; 16; 18]. TNF оказывает разнообразное иммунорегулирующее действие на клетки и продуцируется многими клетками иммунной системы. По своей структуре он очень близок к Fas-L. Поэтому при присоединении TNF к рецептору на поверхностной мембране может индуцироваться сигнал апоптоза и клетка погибает [9]. Кроме того, TNF стимулирует образование в мембране активных форм кислорода (а это один из путей активации апоптоза), перекисей и азота, что способствует повреждению клеток [6; 7; 9; 17].

Внутриклеточные паразиты (некоторые бактерии, вирусы) способны регулировать апоптоз не только в инфицированных ими клетках, но и в других, не поврежденных, что обусловлено действием цитокинов, которые продуцируются инфицированными клетками [10; 21; 22]. Одновременно иммунная система хозяина включает механизмы противоположной направленности, в том числе и те, которые приводят к активации апоптоза в инфицированных макрофагах [10; 21].

Одним из основополагающих механизмов развития вирусной персистенции является модуляция программированной клеточной смерти. Установлено, что многие вирусы, вмешиваясь в регуляцию внутриклеточного гомеостаза, изменяют соотношение между ростовым и апоптозным потенциалом инфицированных клеток. Между тем клетки с такими нарушениями в норме элиминируются путем апоптоза [6; 9].

Исход вирусной инфекции связан, с одной стороны, со способностью вирусов блокировать апоптотический потенциал инфицированной клетки, а с другой – с ин-

тенсивностью активации процесса физиологической гибели инфицированной клетки как составной части защитного механизма организма. Очевидно, что для долговременной вирусной персистенции необходимо блокировать апоптозный ответ [6].

Известно, что процесс программированной клеточной смерти может быть реализован через специфические киллерные рецепторы, включающие программу апоптоза, в частности Fas/APO-1 (CD95). Активация рецептора наступает в результате связывания Fas-L или моноклональных антител IgM или IgG. [4–6; 20]. Наряду с экспрессией Fas-L-протеина, цитотоксические Т-лимфоциты и NK-клетки при взаимодействии с вирусным антигеном выделяют гранзимы и перфорин. Гранзим В является сериновой протеазой, которая проникает в клетки-мишени через поры, образуемые в плазматической мембране перфоринами лимфоцитов, и активирует каспазу-8 с последующим включением апоптического протеолитического каскада. Таким образом, перфорин-гранзимовый и Fas/Fas-L механизмы могут совместно или независимо друг от друга вызывать апоптоз вирусинфицированных клеток [4–6; 9; 21].

Заключение

Таким образом, 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 ингибированием апоптоза. Ввиду этого изучение и расшифровка механизмов апоптоза являются одними из наиболее актуальных направлений современной медицинской науки. Особенно важно знать патофизиологические особенности апоптоза при различных дегенеративных заболеваниях и иметь представления о возможных путях терапии.

Апоптоз играет значительную роль в поддержании гомеостаза макроорганизма. Адекватный иммунный ответ характеризуется балансом между процессами антигенной активации, трансформации, пролиферации и апоптоза клеток, которые участвуют в нем. Нарушения регуляции программируемой клеточной гибели могут стать основой тяжелых патологических состояний и играть главную роль в патогенезе многих заболеваний, в том числе и инфекционных.

Повышение или снижение продукции тех или иных внутри- и внеклеточных факторов (энзимов, гормонов, цитокинов – интерлейкинов, интерферонов, TNF) также приводит к изменению интенсивности апоптоза. В основе некоторых первичных иммунодефицитов лежит активация апоптоза, которой также принадлежит главная роль в механизмах развития вторичной иммунной недостаточности при большинстве инфекций. Индукторами апоптоза служат бактериальные (эндотоксины, экзотоксины) и вирусные суперантигены. При вирусных инфекциях сосуществуют факторы, индуцирующие и ингибирующие апоптоз.

Все представленное выше позволяет прийти к выводу о том, что изучение механизмов регуляции апоптоза и направленная их коррекция одновременно с определением апоптогенности различных веществ, продуцируемых микроорганизмами, а также лекарственных препаратов имеет большое значение для повышения эффективности существующих терапевтических схем при различной патологии инфекционного и неинфекционного генеза.

Библиографические ссылки

1. **Апоптоз в гормонально зависимых** тканях репродуктивной системы / Г. Т. Сухих, М. М. Дементьева, В. Н. Серов и др. // *Акушерство и гинекология*. – 2000. – № 5. – С. 10–13.

2. **Апоптоз и пролиферация** как альтернативные формы ответа Т-лимфоцитов на стимуляцию / М. Ф. Никонова, М. М. Литвина, М. И. Варфоломеева и др. // Иммунология. – 1999. – № 2. – С. 20–23.
3. **Апоптоз нейтрофилов** / А. Н. Маянский, Н. А. Маянский, М. И. Заславская и др. // Иммунология. – 1999. – № 6. – С. 11–18.
4. **Белушкина Н. Н.** Молекулярные основы патологии апоптоза / Н. Н. Белушкина, С. Е. Северин // Архив патологии. – 2001. – № 1. – С. 51–59.
5. **Белушкина Н. Н.** Молекулярные основы апоптоза / Н. Н. Белушкина, А. Хасан Хамад, С. Е. Северин // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 1998. – № 4. – С. 15–21.
6. **Бойчук С. В.** Fas-рецептор и его роль при atopических заболеваниях / С. В. Бойчук, И. Г. Мустафин // Иммунология. – 2001. – № 3. – С. 24–28.
7. **Внутриклеточный** окислительный стресс и апоптоз / Н. К. Зенков, Е. Б. Меньшикова, Н. Н. Вольский, В. А. Козлов // Успехи современной биологии. – 1999. – № 5. – С. 440–447.
8. **Жукова О. Б.** Вирусная персистенция: иммунологические и молекулярно-генетические аспекты патогенеза / О. Б. Жукова, Н. В. Рязанцева, В. В. Новицкий // Бюллетень сибирской медицины. – 2003. – № 4. – С. 113–118.
9. **Игнатов П. Е.** Иммунитет и инфекция. – М.: Время, 2002. – 352 с.
10. **Гльїнська І. Ф.** Апоптоз, апоцитоз та їх роль в імунній відповіді // Лабораторна діагностика. – 2002. – № 3. – С. 66–72.
11. **Клиническая иммунология** / Под ред. Е. И. Соколова. – М., 1998. – С. 456.
12. **Коршунов А. М.** Программированная смерть клеток (апоптоз) / А. М. Коршунов, И. С. Преображенская // Неврологический журнал. – 1998. – № 1. – С. 40–45.
13. **Мохорт Т. В.** Апоптоз – роль в развитии сахарного диабета типа 1 / Т. В. Мохорт, С. Б. Мельнов, В. А. Горанов // Проблемы эндокринологии. – 2000. – № 2. – С. 8–12.
14. **Невзорова В. А.** Апоптоз и воспаление при бронхиальной астме / В. А. Невзорова, Т. Н. Суворенко, Е. Н. Коновалова // Терапевтический архив. – 2001. – № 12. – С. 92–96.
15. **Новиков Д. К.** Противобактериальный иммунитет // Иммунология, аллергология, инфектология. – 2002. – № 2. – С. 7–17.
16. **Попов Л. С.** Генетически программированная смерть клеток (апоптоз) / Л. С. Попов, Л. И. Корочкин // Генетика. – 2004. – № 2. – С. 149–162.
17. **Райхлин Н. Т.** Регуляция и проявления апоптоза в физиологических условиях и в опухолях / Н. Т. Райхлин, А. Н. Райхлин // Вопросы онкологии. – 2002. – № 2. – С. 158–168.
18. **Скулачев В. П.** Феноптоз: запрограммированная смерть организма // Биохимия. – 1999. – № 12. – С. 1679–1685.
19. **Уманский С. Р.** Апоптоз: молекулярные и клеточные механизмы // Молекулярная биология. – 1996. – № 3. – С. 487–497.
20. **Швембергер И. Н.** Апоптоз: роль в нормальном онтогенезе и патологии / И. Н. Швембергер, Л. Б. Гинкул // Вопросы онкологии. – 2002. – № 2. – С. 153–157.
21. **Dockrell D. N.** Apoptotic cell death in the pathogenesis of infectious diseases // J. Infect. – 2001. – Vol. 42, № 4. – P. 227–234.
22. **Behnia M.** Role of apoptosis in host defense and pathogenesis of disease / M. Behnia, K. A. Robertson, W. J. Martin // Chest. – 2000. – № 117. – P. 1771–1777.

Надійшла до редколегії 01.02.06.