

РОЛЬ АПОПТОЗА В ПАТОЛОГИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Апоптоз или запрограммированная клеточная гибель, представляет собой процесс запуска генетической программы уничтожения клеток. Впервые апоптоз был описан J.Kerr и Wyllie в 1972 году. Основное его предназначение заключается в поддержании постоянного количества клеточных элементов в органах и тканях организма и удаление клеток, прошедших свой жизненный цикл (1, 2).

Апоптоз часто противопоставляется другой форме гибели клеток - некрозу, который развивается при воздействии внешних по отношению к клетке повреждающих агентов и неадекватных условий среды. Морфологически некроз проявляется набуханием клетки и разрывом наружной мембраны с выходом содержимого клетки в среду. В противоположность некрозу, процесс апоптоза не сопровождается высвобождением в окружающую ткань и системный кровоток медиаторов воспаления и не зависит от причины, приводящей к началу этого процесса. На начальном этапе в мембране клеток появляются пузырьки, затем сморщиваются органеллы и цитоплазма, происходит уплотнение хроматина ядра. Вслед за этим происходит фрагментация ДНК с образованием 180-200 частей, что является отличительным признаком апоптоза (3, 4). Образующиеся в результате этого фрагменты клетки (апоптотные тельца) стремительно поглощаются соседними клетками или местными макрофагами без воспаления и повреждения ткани.

Установлено, что процесс гибели клетки состоит из четырех отдельных стадий: начальной, эффекторной, стадии деградации и поглощения. Запуск и регуляция начальной фазы представляет собой очень сложный механизм. Если проапоптотные сигналы преобладают над антиапоптотными, то клетка автоматически переходит в эффекторную стадию, в которой она "приговаривается" к смерти. Стадия деградации представляется типичными морфологическими и биохимическими изменениями и является необратимой (5). В конечной стадии активированные фагоциты поглощают апоптотные тельца.

После получения сигнала к апоптозу в клетке происходит два последовательных события: первое – немедленное – развивается в мембране, с участием рецепторов гибели клетки, и второе – в течение нескольких часов, приводящее к ее уничтожению и заключающееся в активации каскада внутриклеточных протеаз (каспаз) (6).

Рецепторы гибели расположены на поверхности клетки и служат сенсорами внеклеточных сигналов к апоптозу. Эти сигналы подаются рецептор-специфическими лигандами, которые могут быть скреплены мембраной или находится в растворимой форме. Взаимодействие лиганд-рецептор мгновенно привлекает к себе молекулы, преобразующие сигнал к апоптозу. Рецепторами гибели являются Fas (C95, APO-1), рецептор-1 фактора некроза опухоли- α и соответствующие им лиганды (Fas-лиганд, ФНО- α) (7).

Fas-рецепторы (Fas-R) присутствуют на множестве клеток, в то время как FasL, в основном, расположены на Т-лимфоцитах. Основная функция Fas-регулируемого пути развития запрограммированной клеточной гибели заключается в завершении иммунного ответа посредством стимуляции делеции активированных зрелых Т-лимфоцитов. Важной функцией указанного каскада является уничтожение клеток, инфицированных вирусом или трансформированных клеток. Мутации Fas-R или FasL вызывают пролиферацию лимфоидной ткани и развитие аутоиммунных заболеваний. При связывании FasL и Fas-R происходит тримеризация рецепторов и накопление внутриклеточного домена смерти, приводящие к мобилизации цитоплазматического белка FADD (Fas-associated death domain), который в последующем активирует каспазный механизм, что, в конечном счете, приводит к гибели клетки (8). Каждый элемент

этого процесса очень жестко контролируется большим количеством соответствующих молекул.

Фактор некроза опухоли α представляет собой растворимый цитокин, синтезируемый активированными Т-лимфоцитами и макрофагами в ответ на воспаление и инфекцию. После его связывания с TNF-рецепторами (TNF-R1) происходит практически тоже, что и при связывании Fas-R и FasL, с той лишь разницей, что мобилизуется белок TRADD (receptor - associated death domain), приводящего к усилению ядерного фактора транскрипции (NF- κ B) (9).

Особое место при апоптозе принадлежит оксиду азота (NO). Известно, что NO может усиливать потенциал мембраны митохондрий, тем самым, меняя химическую структуру цитохрома С. В результате этого происходит повреждение структуры цитохрома и высвобождение его из митохондрий, что в свою очередь, активирует каспазу-3 (10).

В настоящее время интенсивно ведутся работы по выяснению апоптотного действия медиаторов иммунной системы – цитокинов (11). Цитокины - низкомолекулярные белковые медиаторы, обеспечивающие процесс межклеточных взаимодействий. К ним относят колониестимулирующие факторы, факторы роста, интерлейкины, фактор некроза опухоли, интерфероны. Выявлена большая группа цитокинов, в частности интерлейкины -ИЛ 2, 3, 4, 10, α -интерферон, факторы роста, при действии которых на клетку запускается эндогенная программа защиты клеток от апоптоза, опосредованная через белки Bcl-2, Bcl-x. Ряд других цитокинов обладает способностью индуцировать апоптоз: γ -интерферон, фактор некроза опухоли, Ил-1. Эффект цитокинов, таких как γ -интерферон, Ил 10, может быть и разнонаправленным так как, зависит от типа клеток, и от их функционального состояния (12).

Процесс запрограммированной клеточной гибели в последнее время внимание привлекает к себе внимание как потенциальный патогенетический фактор при заболеваниях миокарда (13). Морфологические признаки апоптоза обнаружены как в самом миокарде, так и в сосудах при развитии хронической сердечной недостаточности. Считается, что на ранних стадиях сердечной недостаточности наблюдается увеличение уровня sFas/APO – растворимой формы клеточного рецептора апоптоза, направленного на ограничение апоптоза клеток. Однако на более поздних стадиях сердечной недостаточности механизм ингибирования апоптоза утрачивается (14).

Пусковые факторы апоптоза кардиомиоцитов до настоящего времени изучены недостаточно. К триггеррам апоптоза относят оксидативный стресс, увеличенное содержание ангиотензина II, внутриклеточного кальция, провоспалительных цитокинов, повышенное давление в полости левого желудочка, нарушение агрегации миоцитов (15). Оксидативный стресс способен вызывать транслокацию кардиомиоцитов, при этом количество мышечных слоев уменьшается, происходит истончение стенки миокарда и в случае повышенного давления в полости сердца – дилатация камер. Дилатация приводит к напряжению стенки сердца и компенсаторной гипертрофии неповрежденных зон, так как интактным участкам приходится выполнять нагрузку поврежденных структур миокарда. Наряду с клеточной гибелью при сердечной недостаточности происходит пролиферация и структурно-функциональная перестройка кардиомиоцитов.

Для объяснения природы апоптоза кардиомиоцитов необходимо учесть результаты исследования в области ренин-ангиотензиновой системы человека. Был идентифицирован, в том числе и на тканях предсердий человека, второй тип рецепторов к ангиотензину-II. При дисфункции миокарда происходит реэкспрессия второго типа рецепторов, являющихся медиаторами апоптоза, к ангиотензину-II (16).

К индукторам апоптоза кардиомиоцитов относят и фактор некроза опухоли- α (TNF- α). Повышение уровня TNF- α ответственно за отрицательный инотропный эффект, поэтому нельзя исключить, что существует связь между TNF- α , апоптозом и дисфункцией миокарда (17).

Для клеток, имеющих терминальную дифференцировку, а к таковым относятся кардиомиоциты, апоптоз не является характерным. Однако при гипертрофии миокарда и хронической сердечной недостаточности различной этиологии часто происходит прогрессивное снижение сократительной способности левого желудочка. Причем нередко этот процесс протекает в отсутствие каких-либо признаков ишемии миокарда. Поэтому в качестве гипотезы, объясняющей механизм развития хронической сердечной недостаточности, был использован апоптоз кардиомиоцитов. Ультраструктурные исследования кардиомиоцитов у больных с хронической сердечной недостаточностью, а также экспериментальные модели недостаточности левого желудочка четко показали наличие дегенеративных изменений кардиомиоцитов при этой патологии (18).

Природа клеточной смерти в условиях ремоделирования гипертрофированного миокарда имеет ряд специфических особенностей, касающихся морфологической картины. В проведенном исследовании S.Yamamoto и соавт. было выявлено повышенное количество лизосомальных структур в кардиомиоцитах желудочков (19). Высокая лизосомальная и аутофагоситарная активность, наблюдаемая в пораженных кардиомиоцитах, свидетельствует о наличии саморазрушающего процесса цитоплазматической дегенерации, осуществляемого под контролем самоконтролируемого запрограммированного аутолиза. Несмотря на то, что хронический саморазрушающий протеолиз в пораженных кардиоцитах не проявлялся типичной апоптотической морфологией ядер и цитоплазмы, однако он мог привести к контролируемой смерти кардиоцитов гипертрофированного миокарда. Утечка лизосомальных энзимов (катепсинов) и усилившийся окислительный стресс были способны индуцировать цитоплазматическую дегенерацию и также выступать в роли триггеров апоптотической дегенерации ядер. Неясным остается ответ на вопрос о количественном соотношении пораженных кардиомиоцитов, находящихся на ранней стадии цитоплазматической дегенерации и в действительности теряющих свои ядра до наступления ее конечной стадии. В образцах эксцентрично гипертрофированного миокарда было найдено большее количество кардиомиоцитов, содержащих деградированную ДНК, чем в образцах концентрически гипертрофированного миокарда. Это может свидетельствовать о различных стадиях сердечной недостаточности, поскольку она была выраженной и фатальной при эксцентричной гипертрофии и незначительной при концентрической гипертрофии. Можно говорить о прямой зависимости между выраженностью сердечной

недостаточности и количеством погибших кардиомиоцитов. Авторам исследования не удалось обнаружить апоптотическую дегенерацию ядер при электронной микроскопии. Вероятно, апоптотическая дегенерация ядер встречалась редко или протекала и завершалась очень быстро. В настоящее время интенсивно изучается роль каспаз в процессах программированной клеточной гибели в условиях развития сердечной недостаточности. В исследовании проведенных De Moissac D., и соавт. было показано повышение уровня каспаз и TNF α в кардиомиоцитах больных с хронической сердечной недостаточностью (20).

Таким образом, апоптоз является универсальным механизмом, ответственным за поддержание постоянства численности клеточных популяций, а также формообразование и выбраковку дефектных клеток. Нарушение регуляции апоптоза приводит к возникновению различных патологических состояний, связанных с усилением или, наоборот, ингибированием апоптоза. Следовательно, изучение механизмов регуляции различных этапов данного процесса позволит определенным образом воздействовать на его отдельные этапы с целью их регуляции или коррекции.

На сегодняшний день имеются фармакологические агенты, способные эффективно ингибировать апоптоз кардиомиоцитов, индуцированный различными стимулами. Однако эти вещества (ZVAD-fmk, SB 203580, PD 98059, инсулиноподобный ростовой фактор, N-ацетил-цистеин) применяются в основном в экспериментальных условиях (21).

Определенные перспективы связаны с дальнейшим клиническим исследованием препарата – карведилол (1-[9H-carbazol-4-yloxy]-3-[-(methoxyphenoxy)ethyl]-2-propanol), представляющий кардиоселективный β -блокатор с выраженной антиоксидантной и умеренной сосудорасширяющей активностью. В проведенных клинических исследованиях карведилол продемонстрировал значительное снижение уровня смертности у больных с сердечной недостаточностью. Механизм антиапоптотического действия препарата основан на подавлении экспрессии Fas-рецептора на кардиомиоцитах (22).

В ближайшие годы можно ожидать появления новых лекарственных препаратов для лечения и предупреждения сердечной недостаточности, в основе действия которых будет заложен принцип регуляции процессов апоптоза. Многообещающими являются также подходы, связанные с регуляцией апоптоз-специфических генов и реализующиеся, в частности, в генной терапии - одной из самых перспективных областей современной медицины - при лечении заболеваний, вызванных нарушением функционирования отдельных генов (23). 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Kerr J.F.R., Wyllie A.H., Currie A.R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics//Br J Cancer 1972; 26 (2): 239-57.
- 2 Ярилин А. А. Апоптоз: природа феномена и его роль в норме и при патологии//Актуальные проблемы патофизиологии, под ред. Б. Б. Мороза. – М.: Медицина, 2001. - №3. – С.13-56.
- 3 Самуилов В. Д., Олескин А. В., Лагунова Е. М. Программируемая клеточная смерть//Биохимия. -2000. – Т. 65 (8). -С. 1029-1046.
- 4 Ziegler U., Groscurth P. Morphological features of cell death//News Physiol. Sci. – 2004. – Vol. 19. – P. 124-128.
- 5 Fadeel B., Orrenius S. Apoptosis: basic biological phenomenon with wide-ranging implications in human disease//Journal of internal medicine. - 2005. -V. 258. -P. 479-517.
- 6 De Moissac D., Guervich R.M., Zheng H., Singal P.K., Kirshbaum L.A. Caspase activation and mitochondrial cytochrome C release during hypoxia-mediated apoptosis of adult ventricular myocytes//J Mol Cell Cardiol 2000; 32: 53–63.
- 7 Рыжов С.В., Новиков В.В. Молекулярные механизмы апоптотических процессов // Российский биотерапевтический журнал. – 2002. – Т. 1, №3. – С. 27 – 33.
- 8 Фильченков А.А. Каспазы: регуляторы апоптоза и других клеточных функций // Биохимия, 2003. – Т. 68, Вып. 4. – С. 453 – 466.
- 9 Фильченков А.А., Бутенко З.А. Механизмы регуляции апоптоза и антиапоптотическое действие онкогенных вирусов. //Биополимеры и клетка. – 2000. – Т. 16, №6. – С. 455 – 467.
- 10 Tuteja N., Chandra M., Tuteja R., Misra M. K. Nitric Oxide as a Unique Bioactive Signaling Messenger in Physiology and Pathophysiology / N. Tuteja, M. Chandra, R. Tuteja, M. K. Misra // J. Biomed Biotechnol.- 2004.- N4. - P. 227-237.
- 11 Потанпнев М.П. Апоптоз клеток иммунной системы и его регуляция цитокинами. //Иммунология, 2002. - №4 – С.237-243.

- 13 Чечина О.Е., Биктасова А.К. Роль цитокинов в редокс-зависимой регуляции цитокинов. // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. - №2. – С.67-72.
- 14 Xiao J., She Q., Wang Y., et al. Effect of allopurinol on cardiomyocyte apoptosis in rats after myocardial infarction -European Journal of Heart Failure. 2009; V.I 1 (№1): 20-27.
- 15 Березикова Е.Н., Пустоветова М.Г., Шилов С.Н., Ефремов А.В. Влияние апоптоза на течение хронической сердечной недостаточности. // Патология кровообращения и кардиохирургия, 2012. - №4. – С.55-59.
- 16 Rodriguez M, Lucchesi BR, Schaper J. Apoptosis in myocardial infarction // Ann Med. – 2002. - №34. – P.470–479. Takemura G, Fujiwara H. Role of apoptosis in remodeling after myocardial infarction // Pharmacol Ther. – 2004. – №104. – P.1–16.
- 17 Залесский В.Н., Стаднюк Л.А., Великая Н.В. Апоптотический и аутофагический пути гибели клетки при гипертрофии и ремоделировании миокарда. // Журн. АМН Украины, 2003. – Т. 9, №4. – С. 699–712.
- 18 Сорока Н.Ф., Зыбалова Т.С. Роль активации цитокинов в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности. // Медицинские новости. -2003. -№1. –С.13-18.
- 19 Yamamoto S., Sawada K., Shimomura H., Kawamura K., James T.N. On the nature of cell death during remodeling of hypertrophied human myocardium // J. Mol. Cell Cardiol. - 2000; -№32. -P.161-75.
- 20 De Moissac D., Guervich R.M., Zheng H., Singal P.K., Kirshbaum L.A. Caspase activation and mitochondrial cytochrome C release during hypoxia-mediated apoptosis of adult ventricular myocytes. // J. Mol. Cell. Cardiol. -2000.-№ 32. P. 53-63.
- 21 Салмаси Ж.М., Макаров А.И. Апоптоз и сердечная недостаточность. // Сердечная недостаточность. – 2003. - №6. – С.312-314.
- 22 Остроумова О.Д., Шорикова Е.Г., Мамаев В.И. Фармакоэкономические аспекты лечения больных с хронической сердечной недостаточностью в условиях стационара. // Кардиология. – 2004. - № 2. – С. 108-111.
- 23 Reeve JL, Duffy AM, O'Brien T, Samali A. Don't lose heart - therapeutic value of apoptosis prevention in the treatment of cardiovascular disease. // J. Cell. Mol. Med. - 2005. - №9. - P.609 - 622.

Ж.А. САДЫРОВА, Д.К. АБУОВА, Б.Д. ЗАМЗАЕВА, С.Т. АБИЛЬМАЖИНОВА, Э.С. КАСЕНОВА
СОЗЫЛМАЛЫ ЖҮРЕК ЖЕТІСПЕУШІЛІГІНІҢ ПАТОЛОГИЯСЫНДАҒЫ АПОПТОЗДІҢ РОЛІ.

Түйін: Мақалада апоптоз процессінің дамуы жүйесінің қазіргі аспектілері берілген. Апоптоз процессінің негізінде генетикалық жолымен бақылайтын бағдарламалынған клетканың өлімі жатыр. Апоптоздың негізгі қасиеті органдарда және тобыларда клеткалық элементтердің тұрақты санын сақтау және өмірдік циклдал өткен клеткаларды жою нәтижесі болып табылады. Апоптоз механизмнің зерттеуі келешекте аурудың патогенезін терең түсінуіне мүмкіндік әкеліп соғады және терапиядағы жаңа бағыттарды ашады.

Z.A. SADYROVA, D.K. ABUEVA, B.D. ZAMZAEVA, S.T. ABILMAJINOVA, E.S. KASENOVA
THE VALUE OF APOPTOSIS IN PATHOLOGY CHRONIC HEART FAILURE

Resume: In article modern aspects of development of process apoptosis are given. In a basis of process apoptosis the programmed cellular destruction which lies is supervised in the genetic way. The basic property apoptosis consists in maintenance of constant amount of cellular elements in bodies and fabrics of an organism and removal of the cells past the life cycle. Research of mechanisms of apoptosis will allow understanding more deeply in the future pathogenesis of diseases and to creation of new directions in therapy.