

АПОПТОЗ – УПРАВЛЯЕМАЯ СМЕРТЬ КЛЕТОК МНОГОКЛЕТОЧНЫХ ОРГАНИЗМОВ

¹Малашко В.В., Малашко Д.В., ²Zarski T.¹УО «Гродненский государственный аграрный университет»²Warsaw Agricultural University, Poland

Изучены особенности апоптоза в органах и тканях, изучены морфологические особенности данного процесса в различных органах и тканях, показана роль данного процесса в различных физиологических и патологических процессах.

Features apoptosis in bodies and fabrics are studied, morphological features of the given process in various bodies and fabrics are studied, the role of the given process in various physiological and pathological processes is shown.

На протяжении всего индивидуального развития, как в нормальных, так и, особенно, в патологических условиях в организме постоянно гибнет огромное количество клеток. Изучение клеточной гибели представляет собой не меньший интерес, чем другие фундаментальные процессы, такие как пролиферация и дифференцировка. В последнее время, кроме пассивной гибели клеток, выделяется их активное саморазрушение – контролируемый организмом процесс, направленный на поддержание его гомеостаза, морфологически описанный как апоптоз (Н.В. Бережков, 1987; Л.И. Аруин и др., 1987; Е.Ф. Лушников и др., 1987).

В патологоанатомической литературе гибель клеток принято обозначать термином «некроз», хотя биологическое явление, именуемое апоптозом, известно давно (еще А.А. Максимов (1914) описывал гиперхроматоз ядерной оболочки – характерный признак апоптоза) и обычно относилось к некрозу, в настоящее время многие авторы отделяют апоптоз от некроза, тем не менее считая, что оба эти процесса отражают гибель клеток (А.Н. Wyllie et al., 1980). Термин «апоптоз» первоначально именовали как «сморщенный некроз», но чтобы подчеркнуть естественный его характер, был введен указанный греческий термин, в переносном смысле обозначающий «опадение листьев с деревьев осенью», а в прямом – «гибель клетки путем отщепления и распада ее на части (S. Kondo, 1988; J.J. Cohen et al., 1985).

Существует точка зрения, что апоптоз является особым видом некроза (А.С. Логинов и др., 1985), а апоптотические тела – проявлением коагуляционного некроза (L. Bianchi, 1986; A.L. Eddlestone et al., 1982). Учитывая, что типичным примером апоптотически измененных клеток являются тельца Каунсильмена, представляющие собой в тоже время образец коагуляционного некроза, апоптоз можно отнести к проявлению моноцеллюлярного коагуляционного некроза (Н.В. Бережков, 1989).

Апоптоз выявляется на различных этапах онтогенеза только у многоклеточных организмов. Примером может служить апоптоз эпителиальных клеток эндометрия матки во время имплантации эмбриона, а также активная гибель нейронов во время развития нервной системы. Периодичность возникновения апоптозов в эпителии слизистой матки связано с гормональными циклами (R.J. Rotello et al., 2002).

Если некроз считается патологической формой клеточной смерти, возникающей в результате резкого повреждающего воздействия на клетку, то апоптоз противопоставляется ему как контролируемый процесс самоуничтожения клетки. Апоптоз может происходить без первичного нарушения клеточного метаболизма. При этом в результате воздействия различных стимулов происходит активация в ядре некоторых генов, ответственных за самоуничтожение клетки. Некоторые лейкоциты погибают сами по себе при действии на них глюкокортикоидов. К активации генов самоуничтожения может приводить прекращение регулирующего сигнала. После удаления семенников полностью погибают клетки предстательной железы. Во взрослом организме апоптозу подвергаются клетки молочной железы при ее инволюции, клетки желтого тела яичника.

Морфологическими проявлениями апоптоза являются конденсация ядерного гетерохроматина и сморщивание клетки с сохранением целостности органелл и клеточной мембраны. Клетка распадается на апоптотические тельца, представляющие собой мембранные структуры с заключенными внутри органеллами и частицами ядра. От клетки отщуровываются крупные фрагменты, часто содержащие микроядра. Это, так называемые, апоптотические тельца. При этом клетка, как бы рассыпается. Апоптотические тельца в норме поглощаются фагоцитами или же претерпевают вторичные некротические изменения и, в конце концов, лизируются. При электронной микроскопии апоптотическое тельце содержит мембранные структуры с заключенными внутри них органеллами и частицами ядра (рис. 1 – 4).

Возникновение апоптоза можно условно разделить на спонтанное, т.е. происходящее самостоятельно без внешних воздействий, и индуцированное искусственными факторами.

Интересные закономерности в распределении апоптотически измененных клеток выявлены в эпителии тонкой кишки (C.S. Potten, 1981; K. Ijiri et al., 1999). После ионизирующего излучения апоптозу подвергаются прежде всего эпителиоциты в крипте, причем занимающие обычно 4-6 позицию от ее дна (возможно, стволовые клетки). Зрелые эпителиоциты ворсинки, представляющие собой конечные дифференцированные клетки, даже после больших доз радиации апоптозу никогда не подвергаются. Антибиотики, подобно радиоактивному излучению, вызывают апоптоз энтероцитов с 4-6 позиций от дна крипты. При всех этих экспериментальных воздействиях апоптоз возникает через 3-9 часов от момента индукции.

Основным моментом в гибели клеток по механизму апоптоза является особое повреждение хроматина – правильная межнуклеосомная фрагментация ДНК в результате активации Са – Mg – зависимой нуклеазы, в отличие от таковой при колликативном некрозе клеток, где фрагментация ДНК имеет неупорядоченный характер, что обусловлено действием лизосомальных ферментов (В.Н. Афанасьев и др., 1985). Индуци-

ровать апоптоз можно не только путем увеличения гормонального воздействия, но и снижением в крови его нормального уровня, что наблюдается при применении тестостерона и адренкортикотропного гормона, которые ведут соответственно к гибели клеток в предстательной железе и коре надпочечников (A.H. Wyllie et al., 1980). Апоптоз широко отмечается в иммунологических исследованиях, где он вызывается в клетках-мишенях при инкубации их с киллерными и естественными киллерными клетками, вследствие антителозависимой лимфоцитотоксичности.

В клинической патологии апоптоз, связанный с иммунокомпетентными клетками, отмечается в различного типа гранулемах – при саркоидозе, туберкулезе, гранулемах инородных тел, а также при меланозе кишечника. Апоптоз играет важную роль в регрессии гранулем, формировании пигмента при меланозе кишечника с участием макрофагов, повреждении гепатоцитов при вирусных инфекциях.

В эксперименте апоптоз возникает при регрессии гиперплазированной паренхимы печени, которая первоначально была вызвана различными пролиферагенами, такими как фенобарбитал и синтетические стероидные гормоны. Апоптотические клетки элиминируются путем фагоцитоза окружающими гепатоцитами. Ускорение клеточной пролиферации сопровождается повышенным образованием апоптотических клеток – как контрбаланса митотической активности. Мутантные клетки апоптозу не подвергаются. Апоптоз является морфологическим выражением программируемой клеточной смерти. Это должно означать, что в геноме клеток заложена программа, реализация которой в определенный момент их существования приведет к экспрессии одного или нескольких генов и образованию продуктов, вызывающих гибель.

Апоптоз – это морфологическое выражение активной клеточной гибели, о чем свидетельствуют некоторые данные. Клетки разрушаются не под воздействием внешних экспериментальных факторов, а в результате действия регуляторных систем (иммунной, эндокринной, нервной), триггерно включающих энергетически зависимые механизмы аутодеструкции или от непосредственного контакта с биологически активными веществами, прямо или косвенно влияющих на деление клеток. Например, эпидермальный фактор роста, стимулируя пролиферацию эпидермиса, одновременно вызывает апоптоз клеток волосных фолликулов (D.E. Hollis et al., 1987).

Активную клеточную гибель можно индуцировать выключением нервной регуляции, которая призвана сдерживать процессы внутриклеточной регенерации, а следовательно, и функциональную активность (Д.С. Саркисов, 1977). Топографически в тканях апоптоз происходит преимущественно в пролиферативно активных зонах: в коже – в базальном слое, в эпителии кишечника – в криптах, в печени – в первой зоне ацинуса, в опухолях – около капилляров (Н.В. Бережков, 1989).

Маркером апоптоза является увеличение активности транслгутаминазы – фермента, который принимает участие в делении клеток при переходе G₁ в S стадию, регулируя стабилизацию мембран. Потеря пролиферативной способности клеток сопровождается возрастанием активности транслгутаминазы.

С помощью электронной микроскопии показано, что в печени апоптотически измененные элементы морфогенетически связаны с темными функционально активными гепатоцитами, характеризующимися эухроматизацией, гиперплазией цитоплазматических структур, что объясняет повышенную электронную плотность этих клеток. Апоптозу при этом предшествует состояние в гепатоцитах соответствующее признакам зернистой дистрофии, которая свидетельствует о гиперфункции с частичной деструкцией клеток.

Максимальное количество апоптотически измененных гепатоцитов выявляется в период устойчивой или долговременной компенсации, характеризующейся возрастанием митотической активности и значительным увеличением числа двуядерных гепатоцитов, которое наступает через 10-24 часа после кровопотери (2 % массы тела), служащей функциональной нагрузкой на белоксинтетическую функцию печени (Н.В. Бережков, 1989).

Исходя из этих фактов, основываясь на теории внутриклеточной регенерации, можно предположить следующий механизм апоптоза. Гибель клеток, как и их деление, является следствием изменения внутриклеточного гомеостаза. К этому может приводить постоянно происходящая, как в нормальных условиях, так и особенно при повышенной функциональной нагрузке, гиперплазия внутриклеточных структур.

При этом у клетки имеется альтернатива: разделиться или погибнуть по типу апоптоза. Если функциональная нагрузка остается повышенной, то клетка делится, что нормализует внутриклеточный гомеостаз; если она уменьшается и число клеток становится относительно больше, чем необходимо для компенсации этой нагрузки, то включается механизм блокирования деления и/или не создаются условия для него, что ведет к саморазрушению клеток.

Апоптоз ответственен за многочисленные физиологические и патологические процессы, идущие в организме: апоптоз опосредует запрограммированное удаление клеток в процессе эмбриогенеза (включая имплантацию, органогенез и инволюцию); гормонзависимая инволюция клеток у эндометрия в процессе полового цикла, регрессия молочной железы после лактации регулируются с помощью апоптоза; уничтожение клеток в пролиферирующих клеточных популяциях, таких как эпителий крипт; смерть клеток в опухолях; смерть аутореактивных клонов Т – лимфоцитов; патологическая атрофия гормонзависимых тканей, например, атрофия простаты после кастрации и исчезновения лимфоцитов в тимусе после введения гликопротеидов; смерть клеток, вызванная цитотоксическими Т – клетками, например, при отторжении трансплантата; гибель клеток при некоторых вирусных заболеваниях (вирусный гепатит, парвовирусный энтерит, аденовирусные инфекции); клеточная смерть, вызванная различными слабыми повреждающими воздействиями, которые в больших дозах приводит к гибели клетки (термальные воздействия, радиация, цитотоксические противоопухолевые препараты, гипоксия).

Таким образом, апоптоз – это широко распространенный процесс как в норме, так и при различных патологических состояниях. В общей патологии апоптозу, несмотря на то, что это процесс разрушения клеток, должно быть отведено место в разделе компенсаторно-приспособительных процессов, так как сущность этого явления наряду с митозом – обеспечение гомеостаза внутренней среды организма при адаптации к различным внутренним и внешним факторам.

Литература: 1. Аруин, Л.И. Апоптоз и обновление энтероцитов при экспериментальной атрофии слизистой оболочки тонкой кишки / Л.И. Аруин, И.А. Смотрова, В.С. Городинский // Бюл. эксперим. биол. – 1987. – Т. 104, № 8. – С. 238-241. 2. Бережков, Н.В. Структурные основы старения клеток печени и возрастные особенности их реактивности / Н.В. Бережков // Арх. пат. – 1989. Т. 51, № 11. – С. 40-47. 3. Лушников, Е.Ф. Апоптоз клеток: морфология, биологическая роль, механизмы развития / Е.Ф. Лушников, В.М. Загребин // Арх. пат. – 1987. – Т. 49, № 2. – С. 84-89. 4. Логинов А.С. Клиническая морфология печени / А.С. Логинов, Л.Н. Аруин. – М.: Медицина, 1985. – 148 с. 5. Афанасьев, В.Н. Две формы клеточной гибели: цитометрический и биохимический анализы / В.Н. Афанасьев, Б.А. Король, Ю.А. Манцыгин // Докл. АН СССР. – 1985. – Т. 285. – С. 451-455. 6. Саркисов, Д.С. Очерки по структурным основам гомеостаза / Д.С. Саркисов. – М.: Медицина, 1977. – 224 с. 7. Wyllie, A.H. Cell death: the significance of apoptosis / A.H. Wyllie, J.F.R. Kerr, A.R. Currie // Int. Rev. Cytol. – 1980. V. 68. – P. 251-306. 8. Kondo, S. Altruistic cell suicide in relation to radiation hormesis / S. Kondo // Int. J. Radiat. Biol. – 1988. – V. 53, № 1. – P. 95-102. 9. Cohen, J.J. DNA fragmentation in targets of CTL, an example of programmed cell death in the immune system / J.J. Cohen, R.C. Duke, R. Chervenak // Mech. Cell – Mediat. Cytotoxicity. – London. 1985. – P. 493-506. 10. Bianchi, L. Necroinflammatory liver diseases / L. Bianchi // Semin. Liver Dis. – 1986. – V. 6. – P. 185-198. 11. Eddestone, A. L.W. Lymphocyte cytotoxicity to autologous hepatocytes in chronic hepatitis B virus infection / A. L.W. Eddestone, M. Mondelli, K. Williams // Hepatology. – 1982. – Suppl. 2. – P. 122-127. 12. Rotello, R.J. Biochemical evidence for programmed cell death in rabbit uterine epithelium / R.J. Rotello, M.B. Hocker // Amer. J. Pathol. – 1989. – V. 134, № 3. – P. 491-497. 13. Potten, C.S. The cell kinetic mechanism for radiation-induced cellular depletion of epithelial tissue based on hierarchical differences in radiosensitivity / C.S. Potten // Int. J. Radiat. Biol. – 1981. – V. 40, № 2. – P. 217-225. 14. Ijiri, K. Circadian rhythmism in the incidence of apoptotic cells / K. Ijiri, C.S. Potten // Int. J. Radiat. Biol. – 1988. – V. 53, № 5. – P. 717-727. 15. Hollis, D.E. Apoptosis in wool follicles during mouse epidermal growth factor (mEGF) – induced catagen regression / D.E. Hollis, R.E. Chapman // J. Invest. Dermatol. – 1987. – V. 88. – P. 455-458.

ПОСТУПИЛА 23 мая 2007 г

УДК 636.4:612.015.3

МИКРОЭЛЕМЕНТОЗЫ КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА В УСЛОВИЯХ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ: РАСПРОСТРАНЕНИЕ И ДИАГНОСТИКА

Мацинович А.А.

УО «Витебская ордена «Знак Почёта» государственная академия ветеринарной медицины»,
Республика Беларусь

В статье изложены литературные данные об актуальных проблемах в диагностике микроэлементозов животных. Обобщены данные собственных мониторинговых исследований, проведенных в 62 скотоводческих хозяйствах Республики Беларусь, посвященных изучению распространения микроэлементозов у крупного рогатого скота и разработке методов их диагностики.

In clause literary data about actual problems in diagnostics microelementosis animals are stated. Generalizations data own monitoring the researches lead in 62 cattle breeding facilities of Byelorussia, devoted to studying of distribution microelementosis at large horned livestock and development of methods of their diagnostics.

Введение. Болезни, протекающие с нарушением обмена микроэлементов не смотря на профилактические мероприятия, применяемые в скотоводческих хозяйствах, остаются широко распространенными и наносят большой экономический ущерб скотоводству Республики Беларусь. Во многих работах указывается, что эта проблема является одной из наиболее актуальных, препятствующих созданию высокопродуктивных стад крупного рогатого скота и эффективной работе всей отрасли скотоводства [1, 2, 3]. По мнению ряда авторов распространение микроэлементозов в отдельных стадах может достигать 60 – 75 % от всего поголовья животных [4, 5].

По нашему мнению немаловажным фактором, препятствующим организации эффективной профилактики и раннего распознавания данных заболеваний, является недостаточное использование лабораторных методов диагностики и их малая эффективность. Во всех руководствах по микроэлементозии указывается, что микроэлементозы являются хроническими заболеваниями, имеющими субклинический период развития заболевания, когда развиваются разнообразие патохимические и патофизиологические нарушения, которые к стадии патогномичных клинических симптомов являются не обратимыми и обуславливают такие последствия, как бесплодие и низкую продуктивность животного [6, 7, 8, 9, 10, 11, 12].

Целью исследования явилось обобщение литературных данных, посвященных диагностики микроэлементозов и анализ собственных данных о распространении и диагностики микроэлементозов применительно к условиям Республики Беларусь.

Материал и методы исследования. Объектом исследования послужили: крупный рогатый скот разных половозрастных и физиологических групп крупного рогатого скота в условиях биогеохимических провинций Республики Беларусь; корма для животных; клинические и лабораторные симптомы проявления микроэлементозов. Предметом исследования явились содержание микроэлементов в кормах и биологическом материале от животных из Белорусских биогеохимических провинций, а также корреляция данных показателей с клиническим проявлением микроэлементозов и другими лабораторными изменениями у больных животных.

Определение микроэлементов: цинка, кобальта, меди, марганца, кадмия и свинца проводили в цельной крови на атомно-абсорбционном спектрометре МГА 915 (Россия) согласно [13]. Селен и железо определяли в сыворотке крови: селен флуориметрически с 2,3-диаминонафталином по [14], а железо – с ференом без депротеинизации на автоматическом биохимическом анализаторе Corney Lumen с наборами производ-