

снижение максимальной скорости потока раннего диастолического наполнения.

3. Появление систолической дисфункции миокарда ЛЖ происходит при эксцентрическом ремоделировании миокарда ЛЖ и проявляется снижением фракции выброса и уменьшением максимальной скорости потока периода раннего предсердного диастолического наполнения.

ПОИСК ПУТЕЙ ПРАКТИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КЛЕТОЧНОЙ ГИБЕЛИ

Парахонский А.П.

*Кубанский медицинский университет
Краснодар, Россия*

Произошёл значительный сдвиг представлений о гибели клеток. Ранее считалось, что гибель клеток является пассивной и неспецифической. В настоящее время установлено, что она относится к активным биохимическим процессам. Гибель клеток во время эмбриогенеза, метаморфозов, эндокриннозависимой атрофии тканей и в процессе удаления стареющих, избыточных или аномальных клеток называется апоптозом. При апоптозе происходит аутодеградация основных компонентов клетки, обусловленная действием внутриклеточных протеаз и эндонуклеаз. Обнаружение экзогенных инициаторов апоптоза и их рецепторов на поверхности клетки свидетельствует, что в ряде случаев апоптоз индуцируется извне. Обнаружено, что пролонгированные клеточные стрессы, в том числе оксидантный, и повреждение ДНК, могут запускать апоптоз. Его могут индуцировать нарушения путей передачи сигнала. Для идентификации апоптозных клеток могут быть использованы биохимические маркеры.

Исследования позволили выявить механизмы, лежащие в основе блокирования апоптоза ингибиторами каспаз и защиты ЦНС от повреждений. Ключевые гены, контролирующие гибель клетки, - это гены протеаз CED-3/ICE (семейство каспаз), которые относятся к семейству ингибиторов смерти клеток Bcl-2. Белки, кодируемые генами семейства Bcl-2, делают каспазы неактивными. Аномалии контроля апоптоза вызывают у человека рак и дегенеративные процессы. Показано, что рекомбинантные компоненты апоптозного пути в клетках человека могут быть объединены с целью активации одной из ключевых составляющих, запускающих запрограммированную клеточную гибель. Показано, что гибель клеток в ЦНС опосредуется множеством каспаз, активирующихся при ишемической травме. При этом ингибиторы каспаз снижают повреждение мозга, сопутствующее травме, путём предотвращения гибели нейронов через апоптоз. Противоопухолевый препарат феноксидиол имеет широкий спектр действия на передачу сигнала внутри раковых клеток. При его действии опухолевые

клетки не размножаются, и индуцируется их апоптоз. Феноксидиол эффективно тормозит рост некоторых типов опухолевых клеток. Доклинические испытания показали, что он блокирует стимулирующий эффект андрогенов на мезенхимальные клетки предстательной железы и индуцирует их апоптоз. Пути передачи сигнала активируются при связи лиганда с рецептором на поверхности клетки, или при действии на клетку вредных воздействий. Исследование модуляторов передачи сигналов является одним из основных направлений научных разработок. Эти соединения могут играть роль в лечении ряда заболеваний - от рака до воспалительных процессов. Молекулярные пути выживания или гибели клеток регулируются внутриклеточными киназами. Активируясь, эти пути могут запускать процессы фосфорилирования киназ, контролирующих пути выживания клетки. При нейродегенеративных заболеваниях гиперактивация индуцирующих гибель путей может доминировать и даже подавлять механизмы выживания нейрона, что ведёт к гибели клетки. Вследствие этого киназы, являющиеся составными частями процесса передачи сигнала, который опосредует выживание клетки или её гибель, - новые цели для терапевтических вмешательств.

Таким образом, исследования механизмов апоптоза позволяют идентифицировать типы гибели клеток в условиях эксперимента и клиники. Перспективы клинического применения знаний об апоптозе - блокирование элиминации здоровых клеток. Терапевтическое применение могут найти нейтрализующие моноклональные антитела и ингибиторы Fas-зависимого апоптоза. Перспективным направлением является противоопухолевая терапия.

РЕАЛИЗАЦИЯ АПОПТОЗА ПРИ ПАТОЛОГИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Парахонский А.П.

*Кубанский медицинский университет
Краснодар, Россия*

Fas (CD95/Apo-1) является рецептором клеточной поверхности, который относится к семейству рецепторов клеточной смерти. Этот трансмембранный белок экспрессируется в клетках иммунной (ИС) и других систем организма и участвует в развитии ИС, иммунном ответе, клеточном гомеостазе и патогенезе некоторых заболеваний человека.

Цель работы - анализ значения апоптоза клеток ИС и взаимодействия рецептора Fas со специфическим лигандом FasL в развитии ряда иммунных реакций и патологических состояниях. Установлено, что неэффективность функционирования Fas-системы вызывает гиперплазию лимфоидных органов и развитие лимфопролиферативных процессов. Отклонение от нормы в

выживании лимфоцитов позволяет клеткам накапливать мутации, приводящие к злокачественности. Гены апоптоза и их рецепторы выполняют функции супрессоров опухолевого роста. У больных, страдающих аутоиммунными заболеваниями, выявлен дефект в гене Fas. Активированный Fas участвует в развитии патологии доминантно-негативным образом и Т-клетки не погибают после активации. У пациентов проявляется аутоиммунный лимфопролиферативный синдром. Могут наблюдаться аутоиммунные расстройства – гемолитическая анемия, тромбоцитопения, нейтропения, характеризующиеся продукцией антител против эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов. Кроме мутаций в генах Fas и FasL, приводящих к неэффективной работе Fas-системы, причиной устойчивости различных типов клеток к апоптозу может быть повышенная продукция sFas этими клетками. Растворимые формы рецепторов обычно образуются в результате протеолитического расщепления мембраносвязанных рецепторов либо альтернативного сплайсинга их мРНК. Три функционально активные формы sFas способны ингибировать апоптоз, индуцированный моноклональными антителами против Fas. У больных, страдающих системной и дискоидной красной волчанкой, болезнью Грейвса обнаружен повышенный уровень sFas, нарушения элиминации активированных лимфоцитов обусловлены ингибированием апоптоза. Изменениями в продукции sFas, по-видимому, обусловлена и массовая гибель клеток миокарда при миокардите.

Показано, что при излишне активной работе Fas-системы возникает деструкция тканей и гибель организма. Острый вирусный гепатит сопровождается выраженной активацией Т-клеток и в результате инфицирования гепатоцитов вирусом гепатита В или С повышается экспрессия рецептора в этих клетках Fas. Цитотоксические лимфоциты активируются при распознавании вирусных антигенов на поверхности инфицированных гепатоцитов, и их элиминация осуществляется с помощью Fas/FasL взаимодействия. Клетки некоторых опухолей резистентны к Fas-зависимому апоптозу. В отличие от нормальных лимфоидных клеток, гомеостаз которых регулируется с помощью коэкспрессии Fas и FasL, в злокачественно трансформированных лимфоидных клетках наблюдается экспрессия FasL, но отсутствует рецептор Fas. Выяснено, что наличие FasL характерно для многих солидных опухолей, включая астроцитому, базалиому, карциному молочной и поджелудочной желез, меланому, нейробластому и др. FasL, локализованный на поверхности опухолевых клеток, взаимодействует с Fas-положительными цитотоксическими лимфоцитами и ЕК-клетками, индуцируя апоптоз последних. Этот механизм может лежать в основе подавления противоопухолевого иммунитета.

Таким образом, Fas-система играет центральную роль в регуляции гомеостаза и функ-

ционировании клеток ИС. Нарушения клеточного гомеостаза в ИС приводят к развитию различных патологических состояний, поэтому факторы, модулирующие функциональную активность Fas-системы, могут найти клиническое применение в качестве лекарственных препаратов.

ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ ПРОДУКТОВ ТРАНСФОРМАЦИИ БИСЧЕТВЕРТИЧНЫХ АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ В ВОДНЫХ ОБЪЕКТАХ

Поддубная И.В., Луцевич И.Н.*, Тихомирова Е.И.***, Чикарев В.Н.**

Саратовский аграрный университет им. Н.И. Вавилова

**Саратовский государственный медицинский университет*

***Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
Саратов, Россия*

Поверхностно-активные вещества (ПАВ), согласно оценке ВОЗ, относятся к наиболее опасным ксенобиотиками окружающей среды, наряду с тяжелыми металлами, фосфор- и хлорорганическими соединениями. Современное производство и применение ПАВ обусловило их интенсивное поступление в источники хозяйственно-питьевого водоснабжения. Среди катионных ПАВ следует отметить группу соединений – бисчетвертичных аммониевых солей (БАС), широко используемых для профилактической и вынужденной дезинфекции в медицине и ветеринарии, а также их лекарственные формы. Попадая в водоемы со сточными водами, БАС могут оказывать неблагоприятное действие на их экологию, санитарный режим, качество воды.

Известно, что реагентная обработка воды (хлорирование, озонирование и т.д.) является основным трансформирующим фактором содержащихся в ней веществ, вызывающим образование продуктов с неблагоприятными органолептическими и токсическими свойствами, представляющих реальную угрозу для здоровья населения. В отношении БАС такие исследования были проведены на примере этония и этония-79 д.м.н. И.Н. Луцевичем с соавторами (2000-2004) и показана возможность образования продуктов трансформации, опасных для здоровья человека и животных.

Целью данной работы явилась оценка токсичности производных бисчетвертичных аммониевых солей и продуктов их трансформации, образующихся в процессе реагентной обработки воды. Изучались катионные ПАВ производные бисчетвертичных аммониевых солей – хлорид дидецилдиметиламмония (ХДДА в составе препарата «глутекс») и препарат АТМ, представляющий собой смесь солей четырехзамещенного аммония в ацетатной и галогенной формах в рав-