

щихся самообследования кожи, видоизменения невусов, склонности кожи к ожогам, длительное пребывания на активном солнце и посещение солярия, наличие рыжих волос и веснушек, случаев меланомы у близких родственников, а также уточнялся дерматологический статус пациентов и их фототип.

Результаты исследования и их обсуждение

В рамках проведения скрининговой программы ПО ОО «БСЖ ГГМУ» «Вместе за здоровое будущее» 9–10 марта 2021 г. были опрошены 109 пациентов Ветковского района гомельской области. Из них это были 100 % женщин, средний возраст — 47 лет. Регулярное самообследование своей кожи проводят 70 % пациентов (77 человек). У 63 % пациентов (69 человек) имеется большое количество родинок на теле (более 50). Пациенты у которых были родинки более 0,5 см в диаметре — 43 % (47 чел.). Наличие часто травмируемых родинок отмечали 30 % пациентов (33 чел.). Пациенты, отмечающие быстрый рост родинок, асимметрию, усиление пигментации, зуд, жжение, появление трещин и т. д. — 10 % пациентов (9 чел.). Склонность к ожогам до 14 лет отмечали 85 % пациентов (93 чел.). 1 пациент, из опрошенных, имел рыжие волосы. 98 % пациентов (107 чел.) не посещают солярий. Сотягощенным семейным анамнезом по поводу рака кожи отмечали 5 % опрошенных (5 чел.). Пациенты, с 1–2 фототипом составили 10 % (11 чел.), а с 3–4 фототипом — 90 % (98 чел.).

Выводы

Приведенные данные исследования свидетельствуют о наличии риска развития меланомы у пациентов Ветковского района. Необходимо проводить информационно-образовательную работу среди населения, а также регулярный самоосмотр кожных покровов. При наличии каких-либо признаков перерождения невусов необходимо обращаться к врачу.

При наличии большого числа родинок, больших пигментных пятен или атипических невусов, следует избегать избыточной солнечной инсоляции и ежегодно обследоваться у специалистов-дерматологов с использованием дерматоскопии.

Следует ограничивать воздействие на кожу ультрафиолетового излучения, как солнечного, так и искусственного (солярий). Не находиться на солнце в период солнечной активности с 10:00 до 16:00, наносить солнцезащитные средства с SPF 30–50. Самым надежным и простым способом защиты остаются наша одежда, головные уборы, защищающие кожу лица, и платки, прикрывающие шею.

В комплексном анализе анкетирования других районов гомельской области, данные позволят получить более полную информацию для последующего анализа, разработки и внедрению новых подходов к просвещению населения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дерматоскопия в клинической практике: рук-во для врачей / под ред. Н. Н. Потекаева. — М.: МДВ, 2010. — 143 с.
2. Демидчик, Ю. Е. Меланоцитарные невусы, меланома и неопухольевые пигментации кожи: учеб.-метод. пособие / Ю. Е. Демидчик, Л. Г. Барабанов, А. Л. Барабанов. — Минск: БелМАПО, 2012. — 20 с.
3. Сергеев, Ю. Ю. Возможности ранней диагностики и профилактики злокачественных новообразований кожи / Ю. Ю. Сергеев, О. Ю. Олисова, В. Ю. Сергеев // Фарматека. — 2016. — Дерматология/Аллергология. — С. 17–21.

УДК 616-091.818

АПОПТОЗ

Чигир Н. Н., Лубочкина Е. Д.

Научный руководитель: преподаватель Д. О. Цымбал

Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

г. Гомель, Республика Беларусь

Введение

Апоптоз (или «запрограммированная смерть клеток») — это жизненно важный компонент различных процессов, который влияет на нормальный обмен

клеток, правильное развитие и функционирование иммунной системы, гормонозависимую атрофию, эмбриональное развитие и смерть клеток, вызванную химическими веществами. Запрограммированная смерть клетки, представляет собой процесс, посредством которого внутренние или внешние факторы, активируя генетическую программу, приводят к гибели клетки и ее эффективному удалению из ткани. Понимание апоптоза при болезненных состояниях очень важно, поскольку оно не только дает представление о патогенезе заболевания, но также может помочь понять, как это заболевание можно лечить.

Цель

Раскрыть основные особенности регулирования апоптоза его морфологию и биохимию.

Материал и методы исследования

Теоретический метод с элементами анализа, синтеза, обобщения, классификации, гипотетический метод, вероятностно-статический метод.

Результаты исследования и их обсуждение

Термин «запрограммированная смерть клеток» был впервые применен в 1964 г. Локшиным и Уильямсом, для обозначения совокупности естественных физиологически запрограммированных контролируемых процессов, приводящих к гибели клетки. В 1972 г. в статье Керра для обозначения совокупности морфологических процессов, приводящих к контролируемому саморазрушению клеток был применен термин «апоптоз» (от греч. — опадание листьев) — апоптотическая гибель клетки [1, стр. 7].

Физиологически все многоклеточные организмы используют апоптоз во время развития, гомеостаза, защиты, метаморфоза, терминальной дифференцировки, иммунного ответа, клеточного ответа на факторы роста и гормоны. Было подтверждено, что цитотоксические Т-лимфоциты, клетки-киллеры и клетки некиллеры вызывают апоптоз своих мишеней. В конце концов умирающая клетка распадается на апоптотические тела, которые представляют собой везикулы, связанные с субклеточной мембраной, они позже удаляются путем фагоцитоза. Понимание молекулярного механизма апоптоза, включают гены смерти, сигналы смерти, поверхностные рецепторы и сигнальные пути, предоставит новое понимание в разработке стратегий регулирования выживания / смерти клеток.

Рецепторы смерти и их лиганды выполняют важные регуляторные функции в поддержании тканевого гомеостаза и физиологической регуляции запрограммированной гибели клеток. В настоящее время известно шесть различных рецепторов смерти, включая рецептор-1 фактора некроза опухоли (TNF), CD95 (Fas / APO-1), TNF-рецептор-опосредующий апоптоз белок (TRAMP), TNF-зависимый лиганд, индуцирующий апоптоз (TRAIL), рецепторы-1 и -2 и рецептор смерти-6 (DR6). Сигнальные пути, с помощью которых эти рецепторы индуцируют апоптоз, схожи и зависят от олигомеризации рецептора путем связывания лиганда гибели, рекрутирования адапторного белка через гомофильное взаимодействие цитоплазматических доменов и последующей активации индуктора каспазы, которая запускает выполнение программы гибели клеток.

Взаимодействие APO-1/Fas (рецептор) с FasL (лиганд) или с моноклональными антителами приводит к апоптозу клетки. APO-1/Fas конститутивно экспрессируется на поверхности клеток многих типов: на тимоцитах, лимфобластоидных клеточных линиях, активированных Т- и В-лимфоцитах, а также на фибробластах, гепатоцитах, кератиноцитах, миелоидных клетках. APO-1/Fas — это белок, который содержит 1 трансмембранную область, которая, в свою очередь, связываясь с FasL, индуцирует апоптоз в клетках-мишенях [3].

Главным компонентом апоптоза является семейство цитоплазматических протеаз-каспаз, которые находятся в цитоплазме практически всех клеток в неактивном состоянии. Все каспазы являются аспазами: специфически узнают

определенные тетрапептидные звенья белков и расщепляют пептидную связь по карбоксильному остатку аспарагиновой кислоты [1]. Семейство каспаз содержит 14 идентифицированных протеаз, которые синтезируются из предшественников — прокаспаз. При активации прокаспазы расщепляются на большую и малую субъединицы, которые затем собираются в тетрамерную структуру с двумя активными центрами. Всего в семействе каспаз 10 ферментов. Каспазы способны активизировать друг друга, образуя своеобразный каскад. К активизации каспаз могут приводить сигналы и факторы, получаемые клеткой от плазмолеммы и из митохондрий. Под действием сигнала, идущего от плазмолеммы, первой активируется каспаза-8. Каспаза-8 является инициаторной — запускает апоптоз посредством активации других, эффекторных каспаз, которые расщепляют множество клеточных субстратов, разрушая клетку [2].

Существует ряд других механизмов, помимо активации рецепторов смерти, через которые может быть активирован каскад каспаз. Различные типы внутриклеточного стресса вызывают апоптоз за счет индукции высвобождения цитохрома-С из митохондрий в цитозоль, поступивший в цитозоль цитохром-С, взаимодействует с Araf1 и привлекает каспазу-9 Фактор-1, активирующий апоптотические протеазы AIF (Apoptosis Inducing Factor), является ключевой молекулой во внутреннем или митохондриальном пути апоптоза, который олигомеризуется в ответ на высвобождение цитохрома-С и образует большой комплекс, известный как апоптосома. Прокаспазы-9, инициатор каспазы митохондриального пути, рекрутируется и активируется апоптосомой, что приводит к процессингу каспазы-3. Апоптосома — это четвертичный белок, собранный вокруг адапторного белка Araf-1 — фермент, который образуется вовремя апоптоза. Его функция состоит в том, чтобы непосредственно поддерживать клеточный гомеостаз или разбирать поврежденные, инфицированные или раковые клетки. Образование апоптосомы требует присутствия АТФ и цитохрома-С в цитозоле. Гептамерная структура апоптосомы формируется в виде семи субъединиц Araf-1, расположенных вокруг центральной точки. Цитохром С связывается с Araf-1, в присутствии АТФ и образуется голо-апоптосома. Во время активации голо-апоптосомы собирается ацентрический диск или N-концевой рекрутинговый домен каспазы (CARD). CARD является центральной точкой соединения четырех мономеров Araf-1 и четырех мономеров прокаспазы-9. После сборки происходит исключение CARD, и уже апоптосома имеет 14 полипептидных цепей: семь Araf-1 и семь цитохромов С.

Считается, что в зависимости от вида стимула и типа клеток апоптоз может осуществляться по трем сигнальным путям: внутреннему митохондриальному, внешнему немитохондриальному и внешнему митохондриальному. В случае митохондриального апоптоза происходит прорыв наружной мембраны митохондрий и выброс апоптогенных факторов (главным образом, цитохрома с) из межмембранного пространства митохондрий с последующей активацией каспаз-исполнителей (каспаз-эффекторов), которые осуществляют финальную деструкцию клетки. При внешнем немитохондриальном апоптозе, каспазы-исполнители активируются напрямую каспазами-инициаторами, а они, в свою очередь, в результате связывания внеклеточных лигандов («лигандов смерти») — с поверхностными рецепторами («рецепторами смерти»). При немитохондриальном сценарии развития апоптоза под действием внешнего стимула — лигандировании поверхностных рецепторов — происходит активация иницирующих каспаз. В эндоплазматическом ретикулуме локализована прокаспазы-12, которая активируется при нарушении внутриклеточного Ca^{2+} -гомеостаза или накоплении избыточного количества белка в эндоплазматическом ретикулуме. Каспаза-12 активирует каспазу-3, осуществляющую апоптоз. Существует связь между этой формой апоптоза, при которой разрушаются нервные клетки мозга.

Одним из субстратов каспазы-3 является белок β -амилоид (A β), накапливающийся в нейронах. Каспаза-3 разрушает A β с образованием цитотоксического амилоидного β -пептида, который ускоряет превращение прокаспазы-3 в агрессивную каспазу-3 и, тем самым ускоряет гибель нейрона [1, стр. 14].

Из-за своей фундаментальной значимости запрограммированная смерть клеток является процессом, важнейшими регуляторами которого являются гомологичные белки семейства Bcl-2. К первому подсемейству (pBCL2-типа-I) относятся все антиапоптотические белки семейства, включая Bcl-2, Bcl-XL, Bcl-w и ced-9 и тд. Второе подсемейство (pBCL2-типа-II, или Вах-подобное подсемейство) образуют проапоптотические белки, гомологичные белку Bcl-2 по доменам BH1-BH3, такие как Вах, Вак, Вок. Третье подсемейство (pBCL2-типа-III или BH3-only) включает белки, гомологичные белку Bcl-2 лишь по одному домену BH3-Bid (BH3 interacting domain death agonist), Vim (Bcl-2 interacting mediator of cell death), Puma (p53-53kDa promoter-upregulated modulator of apoptosis) [1, стр. 18]. Белки этого семейства Bcl-2 находятся в постоянном динамическом равновесии, образуя гомо- и гетеродимеры, что в конечном счёте влияет на развитие апоптоза клеток. Bcl-2 является фактором выживания клетки, защищая её от запрограммированной гибели, и проявляет онкогенное свойство, так как препятствует апоптозу. Ген Bcl-2 выполняет функцию негативного регулятора апоптоза. Установлено, что уменьшение концентрации Bcl-2 приводит к апоптотической гибели клеток, тогда как сверхэкспрессия его защищает клетки от смерти [3].

Белок p53, также называемый опухолевым белком 53, является одним из наиболее известных белков-супрессоров опухолей. Он играет множество важных клеточных реакций, которые могут варьироваться от защиты целостности генома, индукции апоптоза, регулирования гликолиза и аутофагии до стимулирования дифференцировки клеток. Клетки, обреченные на гибель посредством p53-зависимого апоптоза, обычно следуют митохондриальному пути, хотя p53 также может модулировать гибель клеток через рецепторы смерти. Более того, ключевой вклад p53 в апоптоз в первую очередь зависит от транскрипционной активности. Было обнаружено, что подавление мутанта p53 приводит к уменьшению роста клеточных колоний в раковых клетках человека, что, как было обнаружено, связано с индукцией апоптоза.

Выводы

Таким образом, апоптоз — это сложный, но упорядоченный процесс, который выполняет множество функций, играет важную роль в физиологии и патологии, и может быть вызван многочисленными стимулами, включая ишемию, гипоксию, воздействие определенных лекарств и химикатов, иммунные реакции, инфекционные агенты, высокая температура, радиация и различные болезненные состояния. Отклонения в этом процессе могут привести к различным заболеваниям. Апоптоз также устраняет предраковые и инфицированные вирусом клетки, хотя «успешным» раковым клеткам удастся избежать апоптоза, чтобы они могли продолжать делиться. Запрограммированная гибель клетки поддерживает баланс клеток в организме человека и особенно важен для иммунной системы. Поэтому исследования по-прежнему сосредоточены на выяснении и анализе механизмов клеточного цикла и сигнальных путей, которые контролируют апоптоз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вересов, В. Г. Структурная биология апоптоза / В. Г. Вересов. — Минск: Белорус. наука, 2008. — 398 с.
2. Апоптоз — гены и белки [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/apoptoz-geny-i-belk>. — Дата доступа: 19.03.2021.
3. Маркеры апоптоза и методы изучения апоптотической гибели клеток [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://eypress.ru/article.aspx?13480#:~:text=К%20числу%20генов%2C%20стимулирующих%20апоптоз,%20формирующ%20гомо-%20и%20гетеродимеры> — Дата д ступа: 18.03.2021.