

УДК 612.017.1.015.575.191

**Маслянюк Р.П.**, д.б.н., професор  
**Божик Л.Я.**, к.вет.н., ст. викладач, **Левківська Н. Д.**, к.вет.н., асистент  
**Рапа О.І.**, асистент, **Собко Г.В.**, ст. лаборант<sup>©</sup>  
*Львівський національний університет ветеринарної медицини та  
біотехнологій імені С.З. Гжицького*

### **РОЛЬ АПОПТОЗУ В ІМУННИХ РЕАКЦІЯХ ОРГАНІЗМУ**

*У статті узагальнено сучасні дані літератури про механізми апоптозу клітин імунної системи, зокрема лімфоцитів, нейтрофілів тварин і людини.*

*Розглянуті поняття апоптозу, апоцитозу та некрозу, особливості їх морфологічних проявів і механізмів розвитку. Проаналізована роль основних клітинних популяцій імунітету – нейтрофілів, Т- і В- лімфоцитів, макрофагів і кілерних клітин в динаміці імунних реакцій і значення їх запрограмованої смерті. Дана коротка характеристика патологічних подій, зумовлених порушенням регуляції апоптозу.*

*Останнім часом показано, що основна роль апоптозу – в ліквідації певної частини популяції лімфоцитів, нейтрофілів та інших імунокомпетентних клітин, які беруть участь в реалізації короткотермінових транзитних завдань. Після інтенсивного розмноження в певні періоди часу при відповідних обставинах ці клітини повинні бути швидко ліквідовані за допомогою апоптозу як такі, що не потрібні організму.*

**Ключові слова:** апоптоз, апоцитоз, некроз, клітини, імунні реакції.

УДК 612.017.1.015.575.191

**Маслянюк Р. П., Божык Л. Я., Рапа О. И.,  
Левківська Н. Д., Собко Г. В.**

### **РОЛЬ АПОПТОЗА В ИММУННЫХ РЕАКЦИЯХ ОРГАНИЗМА**

*В статье обобщены современные данные литературы о механизмах апоптоза клеток иммунной системы, в частности лимфоцитов, нейтрофилов и других иммунокомпетентных клеток животных и человека. Рассмотрены вопросы апоптоза, апоцитоза и некроза, особенности их морфологических проявлений и механизмов развития. Проанализирована роль основных клеточных популяций иммунитета лимфоцитов, нейтрофилов, макрофагов субпопуляций, Т- и В- клеток в динамике иммунных реакций и значение их запрограммированной смерти. Дана краткая характеристика патологических изменений обусловленных нарушениями регуляций апоптоза.*

*В последнее время показанное, что основная роль фагоцитозу в ликвидировании определенных количеств популяций лимфоцитов, нейтрофилов и других иммунокомпетентных клеток которые участвуют в реализации краткосрочных транзитных заданий.*

*После интенсивного размножения в определенные периоды времени, при соответствующей обстановке эти клетки должны быть быстро ликвидированы с помощью апоптоза, как такие, что не нужны организму.*

**Ключевые слова:** апоптоз, апоцитоз, некроз, клетки, иммунные реакции.

UDC 612.017.1.015.575.191

**Maslanko R. P., Bozhyk L. Y., Levkivska N. D.,  
Rapa O. I., Sobko G. V.**

*Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies named  
after S.Z.Gzhytskyj*

## **ROLE OF APOPTOSIS IN THE IMMUNE RESPONSE**

*The concepts of necrosis, apoptosis and apocytosis and the features of their morphological changes are considered. The description of biochemical, genetic and immune mechanisms of apoptosis and apocytosis processes is given. The role of the main cell populations – neutrophils, killer cells, monocytes / macrophages, T- and B-lymphocytes in the dynamics of immune response and the value of their programmed death are analyzed. A brief characteristic of pathologies caused by the disorders of apoptosis regulation is submitted.*

*In the article generalized these modern literatures about the mechanisms of apoptosis of cages of the immune system, in particular limfotsitiv, neytrofiliv of animals and man.*

*The concepts of apoptosis are considered, apotsitozu and to necrosis, feature of their morphological displays and mechanisms of development. The role of basic cellular populyatsiy of immunity is analysed - neytrofiliv, T- and V- of limfotsitiv, makrofagiv and kilernikh cages in the dynamics of immunoreactions and value of their prograded death. Short description of pathological events, predefined violation of adjusting of apoptosis is given.*

*It is lately rotined that basic role of apoptosis - in liquidation of certain part of populyatsii of limfotsitiv, neytrofiliv and other immunocompetency cages which take part in realization of short-term tasks of transits. After intensive reproduction in certain periods of time under proper circumstances these cages must be quickly liquidated by an apoptosis as such, which do not need an organism.*

**Key words:** apoptosis, apotsytoz, necrosis, cell immune responses.

Основною функцією імунної системи в організмі людини і тварин є підтримання генетичної сталості організму, котре здійснюється за допомогою механізмів імунних реакцій клітинами з ефекторною та імунорегуляторною активністю.

Ефекторні реакції спрямовані на безпосереднє знищення або нейтралізацію чужорідного агента і представлені фагоцитозом (поглинанням і перетравленням) нейтрофільних гранулоцитів імуноцитів/макрофагів, цитотоксичністю клітин – кілерів.

Імунорегуляторні функції здійснюються через продукцію клітинами цитокінів, спрямованих на посилення ефекторних реакцій або гальмування (супресори, інгібітори). Поряд з цими механізмами не менш важливе значення в

імунитеті мають умови своєчасної елімінації відпрацьованих, пошкоджених клітин, що беруть участь в імунних реакціях, яка реалізується через їх програмовану смерть (ПС).

Програми програмованої смерті клітин (ПСК) – апоптозу останнім часом привертають все більшої уваги вчених біологічних та медичних спеціальностей. “Апоптоз” у перекладі з грецької означає “листопад або опадання листя з дерев” і підкреслює закономірність та природний характер цього феномену. Клітинний суїцид виступає активним процесом клітинного метеморфозу, який відбувається у всіх живих істот на пре- та постнатальному періодах розвитку [1,9,10,14].

Існують дві основні форми смерті клітин: некротична, що виникає внаслідок нещасного випадку, та апоптична – повна втрата її життєздатності внаслідок реалізації власної генетичної програми.

Некроз спричиняється пошкоджуючими факторами екзогенного та ендогенного пошкодження. До них відносяться: біологічні (бактерії, віруси, найпростіші), фізичні (опромінення, опіки, обмороження), хімічні речовини (кислоти, луги, етанол, солі важких металів), судинні (інфаркти) [8]. Для некрозу характерна масивна загибель, деструкція клітин, розташованих поряд, яка відбувається протягом першої години [3,8]. Некроз – енергонезалежний процес, при якому деструктивні зміни розпочинаються пошкодженням клітинної мембрани. Некротичний процес обов'язково супроводжується запаленням внаслідок виходу клітинного вмісту, зокрема лізосом у міжклітинний простір, чого при апоптозі ніколи не спостерігається, тому що як сама цитоплазма, так і плазматичні гранули залишаються живими і не виходять за межі клітини.

При апоптозі виділяють дві стадії морфологічних перетворень клітини:

1 стадія – преапоптоз – проявляється зменшенням розмірів, зморщуванням клітин, ущільненням і фрагментацією хроматину, появою в ядрі ос люфільних скупчень. Хроматин скупчується по периферії під ядерною оболонкою.

2 стадія – утворення так званих апоптичних тілець – незворотна і характеризується інвагінацією ядерної мембрани, відокремлення від ядра хромати нових фрагментів, конденсацією та зморщуванням цитоплазматичних гранул. Вважається, що порушення форми та об'єму апоптичних клітин відбувається завдяки активації в них ферменту трансглютамінази, яка викликає прогресуюче утворення перехресних зв'язків у цитоплазматичних білках, що призводить до формування своєрідного прошарку під зовнішньою оболонкою, подібного до зроговілим епітеліальним клітинам [3,10,12].

Основним біохімічним проявом апоптозу є фрагментація ДНК, яка відбувається внаслідок активації ендонуклеаз. Семець і фрагменти можна виявити при електрофорезі лізатів апоптозних клітин у вигляді “драбинки”, яка вважається характерною ознакою апоптозу [3,12]. Проте ПСК може відбуватися і за відсутності фрагментації ДНК – завдяки ядерному протеїну. Acpus nucleus (ser – 187 Asp 1093), що спричиняє апоптичну конденсацію хроматину та фрагментацію ядра без розщеплення ДНК [10].

Сам процес ПСК можна розподілити на декілька фаз: ініціації, проведення сигналу, активації каспаз, активації ендонуклеаз, специфічної дегенерації ДНК, яка приводить до загибелі клітини [3,6]. Слід підкреслити, що на етапі активації

каспаз першого еталону (преапоптаз), процес ПСК може бути призупинений дією специфічних регуляторів, які або блокують каспази – індуктори або руйнують їх, але після активації ефекторних каспаз смерть клітини стає неминучою [3,4,10].

Контроль ПСК (її посилення або пригнічення здійснюється відповідними генами. Найбільш відомими сьогодні вважаються гени, якими кодується синтез великої родини білків В с1-2 [3,10,16]. Так один із білків – членів цієї родини – Вах – стимулює розвиток апоптозу, а його молекули здатні утворювати одна з одною гомодімери (Вах – Вах) [1].

Апоптоз як загалом – біологічний процес присутній у всіх клітинних системах, в тому числі в імунній. З ранніх етапів кровотворення він виступає як фактор добору клітин, поряд з проліферацією та диференціацією (альтернативними формами відповіді на антигенну стимуляцію), регулює кількісний склад різних популяцій клітин імунної системи та визначає результат антигенного впливу на організм, а саме розвиток імунної відповіді чи формування імунної толерантності [9,11].

Розглянутий феномен отримав назву апоцитоз з огляду на те, що йому притаманні ознаки як некрозу (часткові структурні порушення спостерігаються в оболонці мішеней), так і апоптозу (характерні біоморфологічні прояви). На думку багатьох дослідників, саме йому належить головна роль у виникненні запалення та реалізації цитотоксичності Т-лімфоцитами [2,3,10,16].

Механізмом розпізнання цих об'єктів, умови здійснення цитотоксичної дії на стадії імунної відповіді, на яких проявляється кілерна активність різняться у різних факторів. Так НК озброєні рецепторами (L<sub>y</sub> 49), які розпізнають “своє” та “чуже” за наявністю молекул головного комплексу гістосумісності (МНС) I класу, або відсутності його на поверхні клітин. Для реалізації кілінгу необхідно, щоби антигени МНС ефектора та його “жертви” співпадали [5,10].

Багатьма дослідниками показано, що цитотоксичний лімфоцит може взаємодіяти не з однією клітиною – мішенню, а з декількома як одночасно (тоді утворюється феномен розетки, в центрі якої знаходиться ефектор, оточений його “жертвами”, так і послідовно. Вже описано 9 таких послідовних кілінгів, здійснених одним і тим же ефектором [5]. Але згодом цитотоксичний потенціал його виснажується і він елімінується або через індукцію в ньому апоптозу (апоптогенами можуть виступати гідрокортизон, ІЛ-2, TNF, тощо), що піддається апоптозу, виступаючи в останньому випадку мішенню для інших цитотоксичних ефекторів.

Вважається, що більшість зрілих циркулюючих лімфоцитів стійкі до індукції апоптозу. Проте він має місце при виході Мц з крові в тканини, що обумовлено нестачею ростових факторів мікрооточення: лише ті Мц, які перетворюються в резидентні клітинні Мф уникають апоптозу [10]. Після поглинання останніми патогенів існують декілька варіантів подальшого розвитку подій [7].

По – перше, можливо “справжнє перетравлення” Мф та знешкодження чужорідного об'єкту. При цьому звичайно відбувається виснаження функціональних резервів Мф, після чого вони елімінуються апоптозним чи апоцитозним шляхами.

По – друге, фагоцитований матеріал може піддаватися процесингу, результатом якого є представлення ( експресія) на поверхні цих Мф. В цьому випадку Мф виступають антигенпрезентуючими клітинами та ініціюють адаптивну імунну відповідь: транспортування антигенів до лімфоїдних органів, їх розпізнавання Т- і В- лімфоцитами та диференційовку останніх в ефекторні клітини, основна функція яких спрямована на видалення антигену.

По – третє, існує можливість перетворення Мф в “житло” для інтрацелюлярних збудників (мікоплазми, сальмонели, лейшманії, лістерії, криптококи, гістоплазми та ін.), що призводить до персистенції останніх. Деяким дослідникам вдалося продемонструвати, що внутрішньоклітинні паразити здатні регулювати процеси апоптозу не лише з інфікованих ними клітинами, Але й в інших вільних від патогенів. Так, мікобактерії туберкульозу (особливо з високими вірулентними властивостями) виділяють інгібітори апоптозу, які попереджають розвиток ПС в Мф та Мц і забезпечують таким чином збереження та недоторканість “своєї оселі” [11,12,15].

В процесі імунної відповіді зрілі лімфоцити також можуть набувати здатності до апоптентних сигналів – при їх активації антигенами чи літогенами (тому цей варіант ПСК названо індукторами активаційним апоптозом, оскільки супроводжується апоптозом конкретних клонів лімфоцитів [11].

В індукції активаційного апоптозу зрілих Т – лімфоцитів, який викликається фітогемаглютиніном (ФГА) або суперантигенами (зокрема стафілококовим екзотоксином В), приймають участь макрофаги і інші антигенпрезентуючі клітини.

В процесі формування ефекторних В – лімфоцитів та клітин – пам’яті також відбувається селекція відповідних клонів, що супроводжується апоптозом В – лімфоцитів. Вважається, що це відбувається завдяки відсутності в мікро оточенні В – клітин відповідного антигену: лише ті В – лімфоцити, які отримали відповідний сигнал через Ig – рецептор вступають в мітоз, а інші піддаються негативній селекції – елімінуються апоптозним шляхом.

Таким чином, адекватна імунна відповідь характеризується гармонійними співвідношеннями (балансом) між процесами антигенної активації, трансформації, проліферації, апоптозу та апоцитозу клітин, які беруть в ній участь. Порушення регуляції ПСК може бути основою тяжких патологічних станів і відігравати провідну роль в патогенезі багатьох хвороб.

Так, пригнічення апоптозу вважається головним чинником розвитку злоякісних пухлин, аутоімунних процесів і лімфопроліферативних захворювань, що здебільшого пов’язано з мутаціями генів, якими здійснюється за ПСК. Вважається, що в основі деяких первинних імунодефіцитів лежить активація апоптозу, якому також належить провідна роль в механізмах розвитку вторинних імунодефіцитів при багатьох інфекціях.

З’ясування цих механізмів і спрямована їх корекція поряд з визначенням апоптогенності тих чи інших лікарських препаратів має важливе значення для підвищення ефективності існуючих терапевтичних схем при різноманітній патології інфекційного та неінфекційного генезу.

#### Література

1. Агол В.И. Самопожертвование клетки / В.И.Агол // Химия и жизнь.- 1997. № 4. - с.10 - 23.

2. Бахов А.И. Концепция апоптоза / А.И.Бахов, Ю.Ф.Майчук, А.В.Корнев // Иммунология. – 1997. - № 7. – с. 62-64.
3. Белушкина Н.Н. Роль апоптоза в патогенезе заболеваний / Н.Н.Белушкина // W.W.W document URL hpt: / Science – fakulty net. ru // Lek/apoptosis. htm.
4. Ильинских Н.Н. Апоптоз – генетически запрограммированное старение и смерть клеток / А.А.Ильинских //W.W.W. document URL hpt /www im.ru / tumakat - 2001.
5. Круглова И.Ф.Естественные киллеры и методы их исследования / И.Ф.Круглова // Лабораторная диагностика. - 1998. - № 2 – с.32-35.
6. Маслянюк Р.П. Апоптоз імунокомпетентних клітин тварин різного віку / Р.П.Маслянюк, Ю.Р.Кравців // Науковий вісник ЛАВМ. -2001.- т 3 (4). с.157-164.
7. Найда І.В. Фагоцитуючі клітини і її роль при туберкульозі / І.В.Найда // Укр. пульмон. Журнал.- 2001.- №3.- с.24-27.
8. Некроз, апоптоз, атрофія (n.d / 2000). / W.W document / URL hpt: // pathology. medic. donetek. ua / Sp. Mic. htr (6 июня 2001).
9. Саркисов Д.С. Некоторые особенности взаимоотношений макроорганизмов с общебиологических позиций / Д. С. Саркисов // Проблемы туберкулеза.-2000.-№ 5, с. 3-5
10. Яримин А.А. Апоптоз и его место в иммунных процессах / А. А. Яримин // Иммунология.- 1996.-№6.- с. 10-22
11. Behnia M. Role of apoptosis in host defense and pathogenesis of disease / M. Behnia, K. A. Robertson, W.J.Martin // Chest.- 2000.- v.117.- P. 1711-1777.
12. De Leo F.R.Modulation of phagocyte apoptosis by bacterial pathogens F R Leo Apoptosis.- 2004.-v.g. P.399-413.
13. Docarel D.H.Apoptosis cell death in the pathogenesis of infections diseases / D. H. Docarel // Infect 2001.- v.42.-P.227-234.
14. Gupta S. Apoptosis. Programed Cell Death. A Historical Perspective / S. Gupta // Mechanism.- / Lymphocyte Activation and Immune Regulation.- 1996.- P.1-7.
15. Wallis R.S. Adul: tuberculosis in the 21 st century / R.S.Wallis, J.L.Johnson // Curr. Opin. Pul. Med.-2001.-v.7.-P.124-132.
16. Van Cruchten S. Morphological and biochemical aspects of apoptosis / S. Van Cruchten, W. Van Den Broeck // Anat. Histol. Embriol.- 2002.- v.31.-P.214-223.

Рецензент – д.вет.н., професор Стояновський В.Г.