

АПОПТОЗ ПРИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКАХ СЕРДЦА

Мамедова Л.В., Гасанов А. Г.

Азербайджанский Медицинский Университет, кафедра терапевтической и педиатрической пропедевтики.

Исследование молекулярных механизмов апоптоза у больных с сердечно-сосудистой недостаточностью является одной из важнейших проблем современной медицины. Многие механизмы запрограммированной гибели клетки, роль индукторов и регуляторов апоптоза кардиомиоцитов до сих пор остается неисследованной. В данной статье в качестве фактора апоптоза суммируются исследования, анализирующие роль различных групп индукторов и регуляторов клеточной гибели. В качестве регулятора апоптоза описано действие белков семейства Bcl-2. Рассмотрено развитие молекулярных механизмов запрограммированной гибели клетки.

Ключевые слова: апоптоз, кардиомиоциты, каспазы, CD95, митохондрии.

Врожденный порок сердца (ВПС) является наиболее распространенным врожденным дефектом, который диагностируется у 1% всех живорожденных детей [1]. Несмотря на улучшения в клинической помощи, врожденные пороки сердца является основной причиной младенческой смертности, связанной с врожденными дефектами и обременяют выживших пациентов значительной заболеваемостью [2, 3]. Тем не менее, после десятилетий исследований, в которых основное внимание уделялось генетической этиологии, в большинстве случаев основная причина этих дефектов остается неизвестной [4].

На протяжении последних 70 лет теория патогенеза сердечной недостаточности претерпела многократные изменения. Значение нейрогормональной концепции развития хронической сердечной недостаточности оказалось переоцененной. Теоритически невозможно объяснить все нарушения у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Сегодня правильнее говорить не о чрезмерной активации отдельных нейрогормональных компонентов, а о балансе 2 групп нейрогормональных факторов – вазоконстрикторных и антидиуретических, вызывающих апоптоз и ремоделирование органов. Противостоят им вазодилатирующие, диуретические и антипролиферативные системы, защищающие органы мишени от ремоделирования. В этом аспекте актуальным является изучение апоптоза.

Апоптоз (от греческого *apoptosis* – листопад) впервые был описан J. Керр и его коллегами [5]. Это биологически запрограммированная гибель клеток, исчерпавших лимит деления, завершивших выполнение своих функций

или клеток с нарушением генетического аппарата.

Длительное время считалось, что апоптоз не характерен для высокодифференцированных тканей. Однако в последние несколько лет выявлен апоптоз кардиомиоцитов при кардиомиопатиях и при врожденных пороках сердца [6,7]. Морфологические признаки апоптоза обнаружены в сосудах и в миокарде в ответ на воздействие гипоксии. Согласно некоторым исследованиям, в результате апоптоза морфологические признаки обнаружены в зоне слияния атриовентрикулярных или бульбарных подушек, а также в клапанах легочного ствола и аорты. Следовательно, запрограммированная гибель клеток, связана с многочисленными заболеваниями человека, включая болезни сердца, ВПС, которые являются основной причиной смертности в развитых странах [8].

Известно, что апоптоз, в отличие от некроза, представляет собой активный и высокорегулируемый процесс, для реализации которого задействуется каскад специфических сигнальных и эффекторных молекул, взаимодействующих друг с другом с высокой степенью селективности и последовательности.

Таким образом, апоптоз, строго регулируемый процесс гибели клеток, играет важную роль при многочисленных патологических состояниях, затрагивающих сердце, [9] и ингибирование апоптоза становится потенциальной терапевтической стратегией. В этом обзоре дается обзор доказательств наличия апоптоза при сердечно-сосудистых заболеваниях, обсуждаются молекулярные пути, которые могут быть вовлечены, и рассматриваются клинические последствия.

Механизм апоптоза

За последние два десятилетия была проделана большая работа по выявлению и выяснению молекулярных механизмов, которые регулируют и осуществляют апоптоз. Эти исследования показали, что апоптоз является жестко регулируемым процессом гибели клеток, который включает тесные взаимодействия между различными про- и антиапоптотическими молекулами. Апоптоз – многоступенчатый алгоритмизированный, до определенной стадии обратимый процесс, связанный с экспрессией целого ряда генов и вовлечением многих ферментативных систем. Гибель клетки путем апоптоза обычно не сопровождается развитием воспаления, так как целостность мембраны не нарушается [10]. Морфологические изменения характеризуются сморщиванием клетки и конденсацией хроматина, а биохимические реакции – каскадом последовательных процессов, к которым относят фазу инициации, эффекторную фазу и фазу деградации. Терминальным этапом апоптоза является фагоцитоз апоптотических клеток макрофагами [11]. Начальные фазы программированной клеточной гибели различаются в зависимости от апоптоиндуцирующего сигнала, а этап деградации ДНК универсален [12].

В процессе апоптоза различают 3 стадии

-фаза формирования внутриклеточных сигналов;

- фаза готовности к апоптозу, для которой характерно нарушения функций митохондрий и эндоплазматического ретикулума:

- фаза развития апоптоза.

Основные механизмы индукции программированной клеточной гибели условно можно разделить на 3 группы: мембранные (внешние), митохондриальные и ядерные [13].

Мембранный путь индукции апоптоза начинается со связывания лигандов (Fas-L) на плазматической мембране с соответствующими рецепторами – Fas/APO-1 (CD95), C-концевой внутриклеточный домен которых содержит домен смерти (death domain DD). Связывание рецептора с лигандом приводит к его тримеризации и последующему образованию сигнального комплекса DISC (death inducing signaling complex) [14]. В образовании DISC участвует адаптерный белок, получивший название Fas-ассоциированного домена смерти (FAAD). FAAD непосредственно взаимодействует с доменом смерти Fas-рецептора, что приводит к активации прокаспазы-8, а затем к опосредованной каспазой -8 активации эффекторных каспаз-3, которые ведут к деградации ДНК. При индукции апоптоза по мембранному

пути комплекс Fas-R/Fas-L, помимо активации каспазы-8, способствует образованию церамида, выполняющего роль вторичного мессенджера апоптотического сигнала.

Внешний механизм индукции апоптоза может взаимодействовать с внутренним, в которой вовлечены митохондрии, так как каспаза-8 активизирует проапоптотические белки, играющие важную роль в формировании поры в наружной мембране митохондрий.

Митохондриальный путь является основным звеном программированной клеточной гибели. Митохондрии составляют приблизительно 30% объема клеток в кардиомиоцитах и играют важную роль, генерируя аденозинтрифосфат (АТФ) для клеточной функции. Однако при апоптотической стимуляции, такой как окислительный стресс и лишение сыворотки, митохондрии становятся критическими органеллами в инициации гибели клеток.

Функции митохондрий, связанные с обеспечением биоэнергетики клетки, являются мишенью, определяющей чувствительность клеток к острому и хроническому стрессу.

В митохондриально-опосредованном или внутреннем пути апоптоза апоптотическое повреждение индуцирует митохондрии для высвобождения цитохрома С в цитозоль [15]. Там митохондрии образуют активационный комплекс, апоптосому, с активирующим апоптотический белок фактором-1 (Apaf-1) и каспазой-9 [16]. Образование апоптосом приводит к модулированию каспазы-9, а также к активации нижестоящих каспаз, таких как каспаза-3 [17-19].

Ядерные механизмы апоптоза включаются в результате повреждения генетического материала. В данном случае особое значение в реализации апоптотического сигнала имеет белок P53 (протеин с молекулярной массой 53000Д) [20]. Этот протеин, являясь фактором транскрипции, активируется в ответ на повреждение ДНК клеток, что инициирует экспрессию генов проапоптотических белков семейства Bcl 2 (Bax/Bak) и способствует развитию апоптоза по митохондриальному пути [21]. Наряду с этим белок P53 блокирует входение клетки в следующие фазы клеточного цикла.

В последнее время установлено, что некоторые ферменты репарации ДНК могут вызывать вторичное повреждение ДНК и индуцировать программированную клеточную гибель независимо от белка P53 [22]. Дальнейший путь передачи апоптотического сигнала в данном случае не выяснен.

Каспаз-опосредованный апоптоз

Каспазы представляют собой семейство цистеиновых протеаз, которые расщепляют целевые белки по специфическим остаткам аспартата [23]. Каспазы продуцируются в виде зимогенов, которые активируются после расщепления их продоменов. Каспазы сгруппированы по структуре и функциям. Инициаторы каспазы обладают длинным продоменом с функционально важным взаимодействующим доменом. Каспаза-9 и -8 являются примерами каспаз-инициаторов, которые действуют вверх по течению, чтобы иницировать и регулировать апоптоз, и вниз по течению, чтобы активировать эффекторные каспазы. Для сравнения эффекторные каспазы, такие как каспаза-3, характеризуются короткими продоменами и, как правило, зависят от инициаторов каспаз для активации. Исследования показывают, что гомологичные делеции специфических каспаз чаще всего вызывают тканеспецифические или зависимые от стимула эффекты, а не глобальное подавление гибели клеток [24]. Эти результаты предполагают, что различные наборы каспаз могут быть вовлечены в специфические апоптотические пути, и они, вероятно, действуют специфичным для ткани образом. В целом, апоптоз, опосредованный каспазой, происходит либо внешним (с участием рецепторов смерти), либо внутренним (опосредованным митохондриями) путями [25].

Эти два пути обычно сходятся на общей эффекторной каспазе, такой как каспаза-3, чтобы выполнить последние морфологические и биохимические изменения, характерные для апоптоза.

Апоптотический путь внешнего рецептора смерти при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Путь, опосредованный рецептором смерти, инициируется связыванием смертельного лиганда {например, Fas-лиганда (FasL) или фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α)} с мембранно-связанным рецептором смерти (например, Fas или TNF- α рецептор) [26]. Это взаимодействие приводит к рекрутированию домена смерти {например, Fas-ассоциированного домена смерти (FADD)}, который активирует каспазу-8, за которой следуют нижестоящие эффекторные каспазы. Некоторые исследования показывают, что внешний апоптотический путь играет важную патофизиологическую роль в патогенезе сердечной недостаточности [27]. Важность FADD, например, была продемонстрирована нокаутом генов, который вызывает эмбриональную летальность в результате сердечной недостаточности и брюш-

ного кровоизлияния [28]. Компоненты апоптотического пути, опосредуемого рецептором смерти, активируются в кардиомиоцитах во время миокардита, особенно при иммуноопосредованной кардиомиопатии [29]. При кардиомиопатии вирусы иммунодефицита человека в апоптозе кардиомиоцитов участвуют пути апоптоза, опосредуемые рецептором смерти и митохондриями [30]. Кроме того, в нескольких исследованиях сообщалось, что недостаточность миокарда человека экспрессирует высокие уровни TNF- α , [31] а у трансгенных мышей со сверхэкспрессией специфического для сердца TNF- α развивается дилатационная кардиомиопатия [32]. Эти данные свидетельствуют о том, что повышенные уровни TNF- α вредны для сердца при активации пути рецептора смерти.

Путь Fas может быть важным медиатором апоптоза кардиомиоцитов во время ишемии / реперфузии (I / R) *in vivo*. Было показано, что различные нокауты пути рецептора смерти улучшают сердечную функцию после I / R-повреждения путем ингибирования апоптоза. У мышей, у которых отсутствует Fas, после I / R наблюдается уменьшение размера инфаркта. [33] Однако в сердце высокие уровни ингибиторов пути смерти, таких как репрессор апоптоза с доменом рекрутирования каспазы (ARC) и FLICE-ингибирующим белком. Действительно, специфическая для сердца сверхэкспрессия FasL не вызывает повышенного апоптоза кардиомиоцитов, [34] и нокаут рецептора TNF 1 или 2 у мышей не влияет на размер инфаркта после перевязки коронарной артерии [35]. Эти данные свидетельствуют о том, что хотя путь, опосредованный рецептором смерти, может быть важен в определенных ситуациях (например, аутоиммунно-опосредованная сердечная недостаточность), роль пути, опосредованного рецептором смерти, при инфаркте миокарда или I / R неясна.

Внутренний митохондриально-опосредованный апоптотический путь при сердечно-сосудистых заболеваниях

Митохондрии составляют приблизительно 30% объема клеток в кардиомиоцитах и играют важную роль, генерируя аденозинтрифосфат (АТФ) для клеточной функции. Однако при апоптотической стимуляции, такой как окислительный стресс, митохондрии становятся критическими органеллами в инициации гибели клеток. В митохондриально-опосредованном или внутреннем пути апоптоза апоптотическое повреждение индуцирует митохондрии для высвобождения цитохрома С в цитозоль. Там митохондрии образуют актива-

ционный комплекс, апоптосому, с активирующим апоптотический белок фактором-1 (Araf-1) и каспазой-9 [36]. Образование апоптосом приводит к активации каспазы-9, а также к активации нижестоящих каспаз, таких как каспаза-3.

Регуляция высвобождения апоптотических факторов, таких как цитохром С из митохондрий, модулируется белком семейства Bcl-2. Семейство белков Bcl-2 может быть классифицировано как антиапоптотическое (например, Bcl-2 и Bcl-xL) или проапоптотическое (например, Bad, Bak и Bax) [14]. Один из проапоптотических членов, Bcl-2-взаимодействующий белок (Bid), может регулировать взаимодействие между рецептором смерти и митохондриальными путями. Bid обычно находится в цитозоле, но когда он расщепляется до «усеченного Bid» (tBid) с помощью активированной каспазы-8, Bid транслоцируется в митохондрии и регулирует высвобождение цитохрома С [37]. Защитная роль антиапоптотического Bcl-2 в сердце демонстрируется тем фактом, что специфическая для сердца сверхэкспрессия Bcl-2 значительно уменьшает размер инфаркта после I / R [38]. Удаление проапоптотического Bax также приводит к уменьшению размера инфаркта и улучшению функции после экспериментального инфаркта миокарда [39].

Дополнительные регуляторные механизмы каспазо-опосредованных путей включают ингибиторы каспазы. Ингибиторы белков апоптоза (IAP) представляют собой прототипные ингибиторы каспаз, которые блокируют функцию каспаз, обычно путем непосредственного связывания с каспазами [40]. Специфичная для сердца сверхэкспрессия cIAP2 уменьшает размер инфаркта после I/R в изолированных перфузированных сердцах [41]. Другим важным ингибитором каспазы является ARC, который обнаруживается в высоких уровнях в скелетных мышцах и сердце [42]. ARC взаимодействует с вышестоящими каспазами и, как было показано, блокирует каспазу-2 и -8, а также высвобождение цитохрома С. Экспрессия ARC уменьшает размер инфаркта после I/R [42]. Мы также идентифицировали другие антиапоптотические факторы, такие как HS-1-ассоциированный белок-1 (HAX-1), который действует путем непосредственного взаимодействия с прокаспазой-9 и предотвращает его активацию [43].

Каспазезависимый апоптоз

Хотя активация каспазы, скорее всего, является преобладающим механизмом индукции апоптоза, накапливающиеся данные показы-

вают, что апоптоз может также опосредоваться механизмами, которые не включают каспазы [44,45,46]. Так называемые каспазо-независимые пути включают высвобождение апоптотических факторов, таких как индуцирующий апоптоз фактор (AIF), из митохондрий в цитозоль с последующей транслокацией в ядро, где они вызывают фрагментацию дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) без одновременная активация каспазы. [47,48] В отличие от апоптоза, опосредованного каспазой, для которого характерна фрагментация олигонуклеосомной ДНК с кратностью -200 п.н. с развитым паттерном конденсации хроматина, апоптоз, не зависящий от каспазы, характеризуется крупномасштабной фрагментацией ДНК (-50 п.н.) с ранней картиной конденсационного хроматина [49,50]. Потенциальная важность каспазозависимых путей в сердце подчеркивается тем фактом, что кардиомиоциты содержат высокие уровни эндогенных ингибиторов каспазы, что делает их относительно устойчивыми к каспазозависимому апоптозу [51]. Таким образом, роль апоптоза, независимого от каспазы, может быть усилена в сердце.

Фактор, вызывающий апоптоз

Лучший документально подтвержденный пример апоптоза, независимого от каспазы, [48,47,49,50] является флавопротеин AIF, локализованный в межмембранном пространстве митохондрий и необходимый для окислительного фосфорилирования [51]. При апоптотической стимуляции AIF высвобождается в цитозоль и транслоцируется в ядро, вызывая фрагментацию ДНК без активации каспазы [45]. Это мнение подтверждается тем фактом, что микроинъекция AIF в клетки вызывает апоптотические изменения, такие как конденсация хроматина, которые не блокируются ингибитором каспазы (zVAD.fmk), [45, 52]. В сердце AIF участвует в апоптозе, вызванном окислительным стрессом, реперфузией ишемии и сердечной недостаточностью *in vitro* и *in vivo*. [53,54] AIF также накапливается в цитозольной и ядерной фракциях сердца после I / R. [55]. Мы продемонстрировали значительную активацию апоптоза, независимого от каспазы, на модели сердечной недостаточности у крыс, чувствительной к соли Дала. [56]. Недавно мы также показали, что вызванный AIF апоптоз активируется в кардиомиоцитах, особенно в гипертрофических кардиомиоцитах [57].

Несмотря на свою проапоптотическую функцию, AIF также обладает важной функцией выживания. Гомозиготный нокаут AIF у

мышь смертелен для эмбрионов, [58] а мышь Harlequin (Hq), которая экспрессирует 10-20% от нормальных уровней AIF, склонна к усиленному повреждению от травмы I / R. [59]. Кроме того, у мыши с нокаутом AIF, специфичным для сердечной и скелетной мышц, развивается тяжелая дилатационная кардиомиопатия и атрофия скелета, сопровождающаяся нарушением дыхательной активности митохондрий [60]. Как тогда AIF может функционировать как фактор выживания и смерти? Исследование Cheung et al. [61], в котором использовались мыши с генами-мишенями, имеющие различные мутанты AIF продемонстрировало, что AIF необходим для выживания клеток и нормального митохондриального дыхания в нейронах. С другой стороны, во время апоптотической стимуляции проапоптотическая функция AIF распознается, когда AIF высвобождается из митохондрий и транслоцируется в ядро, где способствует повреждению ДНК.

Таким образом, изложенные факты свидетельствуют о чрезвычайном многообразии механизмов развития апоптоза, а также многоуровневом контроле этого процесса на всех его стадиях. Апоптоз - это возможность элиминация определенного количества клеточных элементов для обеспечения нормального функционирования целостной системы. Механизм этого сложнейшего процесса подчеркивают принципиальность механизма программированной гибели каждой определенной клетки для многоклеточного организма.

Ингибирование апоптоза как терапии ВПС

Поскольку апоптоз участвует в патогенезе многих различных сердечно-сосудистых заболеваний, ингибирование апоптоза обещает стать чрезвычайно важной мишенью для терапевтического вмеша-

тельства. Хотя терапевтическое нацеливание апоптотических путей имеет потенциал в лечении сердечной недостаточности при ВПС, остается несколько важных вопросов, на которые необходимо ответить. Во-первых, не было показано, может ли ингибирование апоптоза задерживать или предотвращать развитие сердечной недостаточности при ВПС. Возможно, что ингибирование апоптоза может просто привести к активации другого способа гибели клеток, такого как некроз, который может оказывать более вредное воздействие на соседние клетки и, в конечном итоге, ухудшать исход. Хотя ранние исследования на животных моделях сердечной недостаточности были обнадеживающими, долгосрочные последствия ингибирования апоптоза в сердце не известны. Во-вторых, безопасность антиапоптотической терапии не была тщательно проверена. Апоптоз необходим для нормального функционирования различных клеточных систем, таких как иммунная система, а чрезмерное ингибирование апоптоза связано с лимфомой или аутоиммунными нарушениями. Следовательно, хроническое системное торможение апоптоза может иметь значительные вредные последствия для несердечных органов. Таким образом, короткий период лечения может быть очень эффективным. Кроме того, короткий терапевтический курс имеет дополнительное преимущество, заключающееся в минимизации возможных вредных побочных эффектов, возникающих в других системах органов.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Van der Linde D, Konings EE, Slager MA, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(21):2241–2247. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.025.
2. Yang J, Qiu H, Qu P, et al. Prenatal alcohol exposure and congenital heart defects: a meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(6):e0130681. doi: 10.1371/journal.pone.0130681.
3. Gilboa SM, Salemi JL, Nembhard WN, et al. Mortality resulting from congenital heart disease among children and adults in the United States, 1999 to 2006. *Circulation.* 2010;122(22):2254–2263. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.947002.
4. Samir Zaidi^{1,3} and Martina Brueckner^{1,2,*} Genetics and Genomics of Congenital Heart Disease *Circ Res.* 2017 Mar 17;120(6):923-940. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309140.
5. Kerr J.F.R., Wylie, A.H., Cume A.R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implication in tissue kinetics // *B.J. Cancer* 1972. V 25, № 2 P239-257.

6. Diwan A., Dorn G.W. Decompensation of cardiac hypertrophy: cellular mechanisms and novel therapeutic targets // *Physiology*. -2007 V.22 P56-64.
7. Швед И.А., Владимировская Т.Э. Апоптоз кардиоцитов при экспериментальной ишемии миокарда и влияние на его развития креатинмоногидрата // *Здравоохранение* -2009 №2 С 18-20.
8. Aharinejad S., Andruchova O., Lucas I. et al. Programmed cell death in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy is mediated by suppression of the apoptosis inhibitor Apolion // *Ann Thorac. Surg.* 2008 86 p.109-114.
9. Сарасте А., Войпио-Пулкки Л.М., Парвинен М., Пулкки К. Апоптоз в области сердца. *N Engl J Med.* 1997; 336 : 1025–1026.
10. Кан П.М., Идзумо С. Апоптоз в сердце: основные механизмы и последствия сердечно-сосудистых заболеваний. *Trends Mol Med.* 2003; 9 :177–182. [PubMed] [Google Scholar].
11. Dorn G., W. Apoptosis and non-apoptotic programmed cardiomyocyte death in ventricular remodeling // *Cardiovascular Research*. - 2008 – V. 81, №3, P. 465-473.
12. Clarke P.G. Apoptosis: From morphological types of cell death to interacting pathways // *Trends pharmacol. Sci.* -2002, 23, p 308 -310.
13. Cory S., Adams J.M. Bcl family regulators of the cellular life-or-death switch. // *Nat. Rev. Cancer* 2002, v. 2, 9, p.647-656.
14. Мойбенко А.А., Досенко В.Е., Нагибин В.С. Ферментативные механизмы апоптоза // *Потолою физ. и экспер. терапия*. -2005 4 с17-26.
15. Takemura G., Ohno M., Hayakawa Y. et al. Role of apoptosis in the disappearance of infiltrated and proliferated interstitial cells after acute myocardial infarction // *Circ. Res.* 1998, 82, p.1130-1138.
16. Лю Х, Ким СН, Ян Дж, Джеммерсон Р., Ван Х. Индукция апоптотической программы в бесклеточных экстрактах: требование к dATP и цитохрому с. *Cell.* 1996; 86 : 147–157.
17. Li P, Nijhawan D, Budihardjo I, et al. Цитохром с и dATP-зависимое образование комплекса Араf-1 / каспаза-9 инициируют апоптотический протеазный каскад. *Cell.* 1997; 91: 479–489.
18. Slee EA, Harte MT, Kluck RM и др. Упорядочение каскада каспаз, инициированных цитохромом с: иерархическая активация каспаз-2, -3, -6, -7, -8 и -10 зависимым от каспазы-9 образом. *J Cell Biol.* 1999; 144 : 281–292.
19. Юл Р.Дж., Штрассер А. Семейство белков BCL-2: противодействие, опосредующее гибель клеток. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008; 9 : 47–59.
20. Адамс Дж. М., Кори С. Семейство белков Bcl-2: арбитры выживания клеток. *Наука.* 1998; 281 : 1322–1326.
21. Li H, Zhu H, Xu CJ, Yuan J. Расщепление BID каспазой 8 опосредует повреждение митохондрий в пути апоптоза Fas. *Cell.* 1998; 94 : 491–501.
22. Uo C., Kinoshita Y., Morrison R.S. Apoptotic actions of p53 Require Transcriptional Activation of PUMA and Do not involve a direct Mitochondrial / cytoplasmatic Site of action in postnatal Cortical Neurons // *J. Neurosci.* -2007, v27 (45), p. 12198 – 12210.
23. Arima Y., Nitta M., Kuninka S., et al Transcriptional Blockade Induces p53- dependent Apoptosis Associated with Translocation of p53 to Mitochondria // *Biol. Chem.* . 2005, V.280 (19), p.19166-19176.
24. Moorjani N., Catarino P., Trabzuni D. et al. Upregulation of Bcl-2 proteins during the transition to pressure overload- induced heart failure // *International Journal of Cardiology.* -2007- V.116, N1- P.27-33.
25. Nakano K., Vousden K.H. Puma, a novel proapoptotic gene, is induced by p53 // *Mol. Cell.* – 2001.-N7.- P.683-694.
26. Бао К., Ши Ю. Апоптосома: платформа для активации каспаз-инициаторов. *Cell Death Differ.* 2007; 14 : 56–65.

27. Николсон Д.В., Торнберри Н.А. Каспазы: убийственные протеазы. Тенденции *Biochem Sci.* 1997; 22 : 299–306.
28. Поп С, Салвесен Г.С. Человеческие каспазы: активация, специфичность и регуляция. *J Biol Chem.* 2009; 284 : 21777–21781.
29. Чжэн Т.С., Хунот С., Куида К., Флавелл Р.А. Нокауты на каспасах: вопросы жизни и смерти. *Cell Death Differ.* 1999; 6 : 1043–1053.
30. Лю Х, Ким СН, Ян Дж, Джеммерсон Р., Ван Х. Индукция апоптотической программы в бесклеточных экстрактах: требование к dATP и цитохрому с. *Cell.* 1996; 86 : 147–157.
31. Канг П.М., Хаунстеттер А., Аоки Х., Ушева А., Изумо С. Морфологическая и молекулярная характеристика апоптоза кардиомиоцитов у взрослых во время гипоксии и реоксигенации. *CircRes.* 2000; 87 : 118–125.
32. Нагата С. Апоптоз фактором смерти. *Cell.* 1997; 88 : 355–365.
33. Yeh WC, Pomra JL, McCurrach ME, et al. FADD: необходим для развития эмбрионов и передачи сигналов от некоторых, но не всех, индукторов апоптоза. *Наука.* 1998; 279 : 1954–1958.
34. Kubota T, McTiernan CF, Frye CS, et al. Дилатационная кардиомиопатия у трансгенных мышей со специфической для сердца сверхэкспрессией фактора некроза опухоли-альфа. *Circ Res.* 1997; 81 : 627–635.
35. Исияма С., Хиро М., Нишикава Т. и др. Система лигандов Fas / Fas участвует в патогенезе аутоиммунного миокардита у крыс. *J Immunol.* 1998; 161 : 4695–4701.
36. Исияма С., Хиро М., Нишикава Т. и др. Система лигандов Fas / Fas участвует в патогенезе аутоиммунного миокардита у крыс. *J Immunol.* 1998; 161 : 4695–4701.
37. Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, et al. Рецепторы альфа-фактора некроза опухоли и рецепторы фактора некроза опухоли в сердечной недостаточности человека. *Циркуляционный.* 1996; 93 : 704–711.
38. Брайант Д., Беккер Л., Ричардсон Д. и др. Сердечная недостаточность у трансгенных мышей с миокардиальной экспрессией фактора некроза опухоли-альфа. *Циркуляционный.* 1998; 97 : 1375–1381.
39. Kubota T, McTiernan CF, Frye CS, et al. Дилатационная кардиомиопатия у трансгенных мышей со специфической для сердца сверхэкспрессией фактора некроза опухоли-альфа. *Circ Res.* 1997; 81 : 627–635.
40. Ли П, Сата М, Лефер Диджей, Фактор С.М., Уолш К., Китсис Р.Н. Путь Fas является критическим медиатором смерти миоцитов сердца и ИМ во время ишемии-реперфузии *in vivo.* *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003; 284 : H456 – H463.
41. Нельсон Д.П., Сетсер Е., Холл Д.Г. и др. Провоспалительные последствия экспрессии трансгенного лиганда в сердце. *J Clin Invest.* 2000; 105 : 1199–1208.
42. Li H, Zhu H, Xu CJ, Yuan J. Расщепление BID каспазой 8 опосредует повреждение митохондрий в пути апоптоза Fas. *Cell.* 1998; 94 : 491–501.
43. Бао К., Ши Ю. Апоптосома: платформа для активации каспаз-инициаторов. *Cell Death Differ.* 2007; 14 : 56–65. 326–333.
44. Li P, Nijhawan D, Budihardjo I, et al. Цитохром с и dATP-зависимое образование комплекса Араф-1 / каспаза-9 инициируют апоптотический протеазный каскад. *Cell.* 1997; 91: 479–489.
45. Юл Р.Дж., Штрассер А. Семейство белков Bcl-2: противодействие, опосредующее гибель клеток. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008; 9 : 47–59.
46. Адамс Дж. М., Кори С. Семейство белков Bcl-2: арбитры выживания клеток. *Наука.* 1998; 281 : 1322–1326.
47. Li H, Zhu H, Xu CJ, Yuan J. Расщепление BID каспазой 8 опосредует повреждение митохондрий в пути апоптоза Fas. *Cell.* 1998; 94 : 491–501.
48. Brocheriou V, Hagege AA, Oubenaissa A, et al. Улучшение функционирования сердца трансгеном Bcl-2 человека на мышинной модели ишемического/реперфузионного повреждения. *J Gene Med.* 2000; 2 : 326–333.

49. Li P, Nijhawan D, Budihardjo I, et al. Цитохром с и dATP-зависимое образование комплекса Apaf-1 / каспаза-9 инициируют апоптотический протеазный каскад. *Cell*. 1997; 91: 479–489.
50. Чен З., Чуа С.С., Хо Й.С., Хамди Р.С., Чуа Б.Х. Сверхэкспрессия Bcl-2 ослабляет апоптоз и защищает от повреждения I/R миокарда у трансгенных мышей. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001; 280 : H2313 – H2320.
51. Хоххаузер Е., Чепорко Ю., Ясович Н. и др. Дефицит Вах уменьшает размер инфаркта и улучшает долговременную функцию после инфаркта миокарда. *Cell Biochem Biophys*. 2007;47 : 11–20.
52. Салвесен Г.С., Диксит В.М. Активация каспазы: модель индуцированной близости. *Proc Natl Acad Sci US A*. 1999; 96 : 10964–10967.
53. Sun CK, Chang LT, Sheu JJ, et al. Лозартан сохраняет целостность сердечных щелевых соединений и экспрессию гена PGC-1 alpha и предотвращает клеточный апоптоз в отдаленной области миокарда левого желудочка после острого инфаркта миокарда. *Int Heart J*. 2007; 48 : 533–546.
54. Ekhteraei D, Lin Z, Lundberg MS, Crow MT, Brosius FC, 3rd, Nunez G. ARC ингибирует высвобождение цитохрома с из митохондрий и защищает от вызванного гипоксией апоптоза в клетках H9c2, происходящих из сердца. *Circ Res*. 1999; 85 : с70 по е77.
55. Koseki T, Inohara N, Chen S, Nunez G. ARC, ингибитор апоптоза, экспрессируемого в скелетных мышцах и сердце, который избирательно взаимодействует с каспазами. *Proc Natl Acad Sci US A*. 1998; 95 : 5156–5160.
56. Pyo JO, Nah J, Kim HJ, et al. Защита кардиомиоцитов от ишемической / гипоксической гибели клеток с помощью Drbp1 и pMe2GlyDH у кардиоспецифичных трансгенных мышей ARC. *J Biol Chem*. 2008; 283 : 30707–30714.
57. Han Y, Chen YS, Liu Z, et al. Сверхэкспрессия NAX-1 защищает сердечные миоциты от апоптоза посредством ингибирования каспазы-9. *Circ Res*. 2006; 99 : 415–423.
58. Bae S, Yalamarti B, Kang PM. Роль апоптоза, независимого от каспазы, при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Фронт Биоски*. 2008; 13 : 2495–2503.
59. Lorenzo HK, Susin SA, Penninger J, Kroemer G. Фактор, вызывающий апоптоз (AIF): филогенетически старый, каспазо-независимый эффектор гибели клеток. *Cell Death Differ*. 1999; 6 : 516–524.
60. Пеннингер Дж. М., Кромер Г. Митохондрия, А. И. Ф. и каспазы: соперничество за казнь клеток. *Nat Cell Biol*. 2003; 5 : 97–99.
61. Cande C, Cecconi F, Dessen P, Kroemer G. Фактор, вызывающий апоптоз (AIF): ключ к консервативным каспазо-независимым путям гибели клеток? *J Cell Sci*. 2002; 115 : 4727–4734.
62. Креган С.П., Доусон В.Л., Слэк Р.С. Роль AIF в каспазозависимой и каспазозависимой гибели клеток. *Онкогенов*. 2004; 23 : 2785–2796.
63. Креган С.П., Фортин А., Маклаурин Дж. И др. Фактор, индуцирующий апоптоз, участвует в регуляции каспаз-независимой гибели нейронных клеток. *J Cell Biol*. 2002; 158: 507–517.
64. Cheung EC, Joza N, Steenaart NA, et al. Диссоциация двойной роли апоптоз-индуцирующего фактора в поддержании митохондриальной структуры и апоптоза. *EMBO J*. 2006; 25: 4061–4073.

XÜLASƏ

Anadangəlmə ürək qusuru zamanı apoptoz

Məmmədova L.V., Həsənov A.Q.

Azərbaycan Tibb Universiteti, terapeutik və pediatrik propedevtika kafedrası

Açar sözlər:apoptoz, kardiomyositlər , kaspaza,CD95, mitoxondiya.

Ürək-damar xəstəlikləri olan xəstələrdə apoptozun molekulyar mexanizmlərinə dair tədqiqatlar müasir tibbdə aktual mövzulardan biridir. Bu hüceyrə ölümünün bir çox mexanizmləri hələ də araşdırılmamış qalır. Kardiomyosit apoptozunda induktor və tənzimləyicilərin rolu tam izah edilməmişdir. Bu araşdırma, apoptoz faktorları kimi hüceyrə ölümü induktorlarının və tənzimləyicilərinin müxtəlif qruplarının rolunu təhlil edən tədqiqat məlumatlarını ümumiləşdirir. Bcl-2 protein ailəsinin apoptoz tənzimləyicisi kimi təsiri təsvir edilmişdir. Proqramlaşdırılmış hüceyrə ölümünün inkişafı nəzərdən keçirilir.

SUMMARY

Apoptosis in congenital disease

Mamedova L.V., Hasanov A.Q.

Azerbaijan Medical University, department of therapeutic and pediatric propedeutics.

Key words:apoptosis, cardiomyocytes,caspases,CD95,mitochondria.

Research into molecular mechanisms of apoptosis in patients with cardio-vascular diseases is one of the pressing issues in modern medicine. Many mechanisms of this way of cellular death still remain unexamined. The role of inductors and regulators in cardiomyocyte apoptosis has not been fully explained. This review summarizes research data that analyze the role that various groups of cell death inductors and regulators, as apoptosis factors. Influence of the Bcl-2 protein family as apoptosis regulators is described. Developments of programmed cell death are reviewed.

Məmmədova Leyla Vahid qızı

*Azərbaycan Tibb Universiteti,
terapeutik və pediatrik propedevtika kafedrası,
E-mail:mammadovaleyla@hotmail.com*

Redaksiyaya daxil olub:10.05.2020

Çapa tövsiyə olunub: 10.06.2020

Rəyçi: dos., t.ü.f.d. Nəsirova S.R.