

13. Раков А.Л., Синопальников А.И., Сиротко И.И. и др.// Военно-медицинский журнал. — 2000. — № 12. — С. 22q25.
14. Рачина С.А., Страчунский Л.С.// Проблемы стандартизации в здравоохранении: Тезисы докладов 1qго Всероссийского конгресса «Фармакоэкономика на рубеже третьего тысячелетия». — 2000. — № 1. — С. 106q107.
15. Синопальников А.И.// Новые Санкт-Петербург. врачеб. ведомости. — 1999. — № 3. — С. 16q23.
16. Страчунский Л.С., Розенсон О.Л. Современная антимикробная химиотерапия: Руководство для врачей. — М.: Бордес, 2002.
17. Турусина Т.А. Фармакоэкономическое обоснование рациональной антибиотикотерапии внебольничных пневмоний: Методические рекомендации. — М., 2000.
18. Чучалин А.Г.// Медицинская газета. — 2000. — № 48. — С. 8q9.
19. Яковлев В.П.// Антибиотики и химиотерапия. — 1999. — № 4. — С. 31q34.
20. Baldwin D. R., Macfarlane J.T.// Infectious Diseases. — London: Hacourt Publishers Ltd, 1999. — P. 27.1q27.10.
21. Barlett J.G.// Ann. Intern. Med. — 1998. — Vol. 129. — P. 464q471.
22. Bartlett J.G., Breiman R.F., Mandell L.A., Thomas M.F.// Clin. Inf. Dis. — 1998. — Vol. 26. — P. 811q838.
23. Fink M.P., Snyderman D.R., Niederman M.S. et al. // J. Antimicrob. Chemother. — 1993. — Vol. 37. — P. 1065q1072.
24. Gleason P.P., Kapoor W.N. et al.// JAMA. — 1997. — Vol. 278. — P. 32q39.
25. Gotfried M.N., Killan A.S.// Clinical Drug Investigation. — 1997. — Vol. 14. — P. 1.
26. Miller A., Hancock F.// Abstracts of the 7th ECCMID. — Vienna, Austria, 1995. — P. 128.
27. Quintiliani R., Nightingale C., Crowe H. et al.// Rev. Inf. Dis. — 1991. Vol. 13. — P. 770q777.
28. Ramirez J., Ahkee S.// Abstracts of the 3^d ICMAS. — Lisbon, Portugal, 1996. P. 83.
29. Tasch R., Melvor A.// Pharmacoeconomic Drugs Safety. — 1995. — No. 4. qP. 506.

Поступила в редакцию 26.10.02.

PHARMACOECONOMIC RESEARCHES UNDER INFERIOR RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

N.M. Kondrashova, L.V. Kukol

Vladivostok State Medical University, MOOO

of Pharmacoeconomic Researches, Vladivostok branch

Summary — This article presents a literary review dedicated to the pharmacoeconomic researches in the domain of the treatment of respiratory tract infections. According to the data, the basic criterion, which determines the choice of antibiotic, is the ratio of cost and effectiveness of the preparation. The authors analyze the features of treatment cost calculation depending on modes of drug introduction. It is recommended to make the pharmacoeconomic assessment of the treatment regimen of inferior respiratory tract infections, based on cost-effectiveness analysis (CEA) and cost utility analysis (CUA). The treatment costs are divided into direct ones (medical and nonmedical) and indirect ones; it is pointed to the fact that in inpatient department the basic assets are spent on remuneration of personnel labour, amortization, overhead and other expenses. The authors draw a conclusion regarding the effectiveness of uncomplicated pneumonias treatment on an outpatient basis. The further pharmacoeconomic researches in Russia will allow, on scientific basis, to define the more effective and profitable treatment regimens in pulmonology.

Pacific Medical Journal, 2003, No. 4, p. 7q12.

УДК 616'018.1'091:612.013

Н.Ю. Матвеева

АПОПТОЗ: МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

Владивостокский государственный медицинский университет

Ключевые слова: апоптоз, причины, механизм, морфология.

Апоптоз как физиологическое явление известен давно. Основная биологическая роль апоптоза состоит в том, чтобы устанавливать равновесие между пролиферацией и гибелью клеток. Оказалось, что механизмы регуляции клеточной смерти — процессы сложные и малоизученные. Только в начале 70'х годов XX века стало известно, что апоптоз имеет свои специфические морфологические и биохимические признаки.

Под световым микроскопом на препаратах, окрашенных метиленовым или толуидиновым синим, различают две стадии апоптоза. Первая (ранняя) стадия

характеризуется конденсацией и маргинацией ядерного хроматина, фрагментацией ядра, конденсацией и образованием выпячиваний цитоплазмы. Вторая стадия начинается с момента образования апоптозных телец [7]. При окрашивании методом Фельгена на ранней стадии апоптоза фельген-позитивные массы хроматина располагаются, как правило, вдоль ядерной мембраны большинства клеток, однако в некоторых клетках конденсированный хроматин может занимать весь объем гомогенного ядра [5].

При электронно-микроскопическом исследовании в развитии апоптоза выделяют четыре последовательные стадии. Для первой характерна агрегация ядерного хроматина в виде гранулярных масс, примыкающих к ядерной мембране в виде полулуний. Ядрышко увеличено в размере вследствие того, что его крупные гранулы разделены светлыми промежутками. Ядерная мембрана имеет фестончатую форму, ее целостность сохраняется до начала формирования апоптозных телец [30]. Затем ядро разделяется на фрагменты, в которых хроматин либо занимает всю поверхность, либо располагается в виде полулуний на ограниченном участке ядерной мембраны [1]. Цитоплазма конденсируется и формирует выпячивания. Теряя контакты, клетка светлым

ободком отделяется от соседних. Конденсация цитоплазмы приводит к уплотнению органелл, которые сохраняют свою целостность на протяжении всех стадий апоптоза. Позднее в цитоплазме появляются полупрозрачные вакуоли [25]. На второй стадии клеточная мембрана теряет тургор. Активируется транслоказа, с помощью которой фосфатидилсерин выводится в наружный слой липидного бислоя плазмолеммы. Гликолипиды мембраны теряют остатки сиаловой кислоты. На поверхности клетки активируются специфические рецепторы, с которыми способны взаимодействовать макрофаги. В конечном итоге клетка распадается на окруженные мембраной апоптозные тельца, имеющие овоидную или неправильную форму с фрагментами ядра или без них [6]. Третья стадия начинается с фагоцитоза апоптозных телец макрофагами. В их переваривании участвуют лизосомы фагоцитов [10, 15]. На четвертой стадии процесс переваривания фагоцитированного материала завершается [3]. Апоптозные тельца, не захваченные макрофагами, подвергаются аутолизу [4].

Иногда морфологическая идентификация некроза и апоптоза вызывает серьезные затруднения, т.е. начальные стадии апоптоза и некроза могут быть сходными [2]. Например, раннее увеличение объема митохондрий считали более характерным для некроза. Однако позже появились данные, что и при апоптозе наблюдается набухание митохондрий, иногда заканчивающееся разрывом их наружной мембраны [7]. Дифференциацию некроза и апоптоза затрудняют морфологические особенности гибели клеток разных тканей. В этом отношении проблему представляют так называемые «темные клетки» [9]. Некоторые исследователи считают их погибающими, выделяя «темноклеточный тип» смерти [29].

Хотя морфологические изменения при апоптозе односторонние, независимо от того, происходит ли он у насекомых или позвоночных, в клетках разных тканей можно выделить некоторые особенности процесса. Например, в сократительных клетках миофибриллярный аппарат тормозит фрагментацию, характерную для апоптоза [17]. Обилие тонофиламентов в кератиоцитах обуславливает ригидность их цитоплазмы и ограничивает раннее изменение формы [13]. В некоторых эпителиоцитах апоптоз заканчивается одним или двумя крупными апоптозными тельцами. Для апоптоза тимоцитов не вполне характерна ограниченная фрагментация ядра и цитоплазмы [26].

Основные проявления апоптоза происходят в ядре клетки на биохимическом уровне и начинаются с фрагментации ДНК. Сначала образуются крупные фрагменты ДНК, содержащие 700, 200'250, 50'70, позднее — 30'50 тыс. пар оснований. Одновременно регистрируются конденсация хроматина и выпячивания ядерной мембраны [28]. Затем происходит межнуклеосомная деградация ДНК — ее расщепление в результате формирования разрывов между нуклеосомами с формированием фрагментов, содержащих 180'190 пар оснований. Первоначально считалось, что такая деградация служит

ключевым событием и условием реализации апоптоза. В последующем выяснилось, что некоторые ингибиторы топоизомеразы II, индуцируя апоптоз, вызывают формирование крупных фрагментов ДНК без ее межнуклеосомных нарушений [14].

В регуляции апоптоза и путях его реализации остается много неясного. Необходимо отметить, что апоптоз может происходить в клетках, лишенных ядра, а также в изолированных ядрах, находящихся вне клеток [3]. Наблюдения последних лет заставляют пересмотреть представления об апоптозе, как примате событий в ядре. Оказалось, что морфологические признаки апоптоза в цитоплазме можно индуцировать в клетках, из которых удалено ядро. Однако события в ядре рассматриваются как важнейшие, но не абсолютно обязательные для реализации процесса. Данные литературы позволяют предположить, что отдельные компартменты клетки автономны в реализации апоптоза. Контроль за их активностью может осуществляться с помощью внутри- и внеклеточных сигналов [11].

К эффекторам апоптоза относят свободные кислородные радикалы, эндонуклеазы, цистеиновые и сериновые протеазы, семейство TNF, нейротрансмиттеры (глутамат, допамин, N'метил'd'аспартат), онкогены (myc, rel) и гормоны [22]. Наиболее серьезными физиологическими ингибиторами апоптоза являются факторы роста, экстрацеллюлярный матрикс, CD'40 лиганд, нейтральные аминокислоты, цинк, эстрогены, андрогены [27]. Эффект факторов роста и гормонов на индукцию или подавление апоптоза обусловлен их действием на специфические рецепторы: мембранные (факторы роста) или ядерные (половые гормоны и глюкокортикоиды) [8].

Важный этап развития апоптоза обусловлен вовлечением в процесс ядерного фермента PARP (Poly(ADP'ribose)'polymerase), который активируется при повреждении ДНК. Этот фермент является конститутивным, представлен большим количеством копий в ядре и одним из первых подвергается протеолизу при апоптозе [23]. Апоптотический протеолиз PARP осуществляется каспазой 3. Считается, что PARP в комплексе с ДНК'лигазой препятствует расхождению разорванных цепей ДНК и способствует «склеиванию» разрывов. Однако при множественном повреждении генома данный механизм приобретает разрушительный характер [12].

В настоящее время описано и изучено большое число эндогенных медиаторов апоптотического сигнала. К таким медиаторам относится Ca^{2+} . Повышение содержания свободного кальция происходит за счет экзогенного Ca^{2+} и за счет высвобождения его из кальцийсвязывающего белка [16]. Возрастание концентраций цитозольного кальция сопровождается переходом его в активную форму посредством соединения с кальмодулином. Известно, что активная форма кальция активирует цистеиновые и сериновые протеазы (в частности, кальпаины), которые расщепляют белки цитоскелета, например фодрин. Расщепление белков при апоптозе

приводит к появлению выступов на плазмолемме [21]. Часть образующихся при протеолизе пептидов в свою очередь запускает каскад других реакций, участвующих в процессе апоптоза [30]. Кальций участвует и в активации транскрутаминазы. Этот фермент сшивает белковые молекулы и полиамины, его активация приводит к сморщиванию клеток, а сшивки между белками мембраны препятствуют выходу содержимого из лизосом и клеток [24].

Другая группа протеаз, названная каспазами (англ. caspase – cysteine/aspartate/proteinase) существует обособленно и функционирует как медиатор сигнала смерти. Каспазы находятся в цитозоле в виде неактивных предшественников (прокаспаз) и делятся на подсемейства: ICE и CED. Среди каспаз различают эффекторы, т.е. ферменты, непосредственно гидролизующие структурные белки клетки, и индукторы – каспазы, которые принимают апоптотический сигнал и передают его на эффекторные каспазы. Каспазы присутствуют в клетке конституционно, что позволяет быстро индуцировать апоптоз [20]. Мишенями каспаз служат цитоплазматические (фодрин и актин) и ядерные (лаminy и гистон H1) белки, ферменты репарации и репликации (топоизомеразы, PARP, ДНК-протеинкиназа), регуляторные белки (pRb – ген ретинобластомы), ингибиторы эндонуклеаз [3, 28].

В качестве основных участников апоптоза рассматриваются митохондрии. Доказано, что в клетках, подвергшихся апоптозу, резко снижается мембранный потенциал митохондрий [5, 7]. Падение потенциала обусловлено увеличением проницаемости внутренней мембраны вследствие образования гигантских пор диаметром 2,9 нм [19]. Открытые поры способствуют набуханию митохондриального матрикса, разрывам наружной мембраны и высвобождению растворимых белков, в частности цитохрома С [8, 21]. Однако роль митохондрий в развитии апоптоза может быть и другой. Показано, что деполяризация митохондриальной мембраны тормозит развитие апоптоза.

Существует целое семейство генов Bcl'2, участвующих в регуляции апоптоза. Белки Bcl'2, bcl'x, mcl'1, bad – ингибиторы, а Bax, Bak, bik, nbk – индукторы апоптоза. Bcl'2 обнаружен в ядерной оболочке, эндоплазматическом ретикулуме, наружной мембране митохондрий. Недавние исследования показали, что белок Bcl'2 имеется в составе стенки ядерной поры. Большая часть белка Bcl'2 находится в мембране митохондрий и подавляет миграцию из них макромолекул. Митохондрии, в которых образовались поры, освобождают протеазу AIF (apoptosis inducing factor), способную активировать каспазо-3-подобную протеазу. Появление AIF, а также цитохрома С в цитоплазме и является основной причиной апоптоза [4, 9].

Наиболее изученными «рецепторами смерти» являются Fas-рецептор, также называемый CD95 или APO'1, и его лиганд. Fas/APO'1 широко представлен практически во всех клеточных мембранах. Связывание рецептора Fas с Fas-лигандом (Fas'L) индуцирует апоп-

тоз [9]. Менее изучена значимость растворимых сыовроточных форм Fas'R, которые образуются либо за счет протеолитического расщепления мембран (shedding – шеддинг), либо за счет альтернативного сплайсинга (co'единения) с мРНК [10]. Растворимые формы Fas'R участвуют в защите Fas'L от распада, передаче проапоптического сигнала и запуске апоптоза [11].

Роль цитокинов в регуляции апоптоза далеко не однозначна. Эффект зависит от вида цитокина, от типа клеток, на которые направлено воздействие, от уровня их дифференцировки. Центральное место в этом процессе, по мнению некоторых исследователей, принадлежит фактору некроза опухоли (TNF). Достоверно известно, что TNF является потенциальным индуктором апоптоза и уровень этого агрессивного цитокина коррелирует с интенсивностью апоптотического процесса [16, 17]. Семейство молекул TNF включает по крайней мере 8 известных членов, из которых два – α и β – секретруемые цитокины, а остальные – молекулы клеточных мембран [22]. TNF α (кахекин) является продуктом моноцитов/макрофагов, эндотелиальных, тучных и миелоидных клеток, клеток нейроглии. TNF β (лимфотоксин) – производное активированных Т-лимфоцитов (CD4⁺ и CD8⁺). Способностью вызывать апоптоз обладает TNF α . После связывания с рецептором он активирует многие внутриклеточные системы, в том числе вызывает активацию эндонуклеаз. Самыми мощными антиапоптотическими стимулами для нормального размножения клеток являются факторы роста, наиболее активно участвующие в апоптозе. Большинство ростовых факторов (эпидермальный фактор роста, основной фактор роста фибробластов, трансформирующий фактор роста α , фактор роста эндотелия сосудов, колониестимулирующие факторы и др.), участвующих в пролиферации, препятствуют апоптозу. Действие ростовых факторов происходит через специфические рецепторы или Fas'R и реализуется через семейство генов Bcl'2 [18].

Другим механизмом нарушения апоптоза является мутация в генах, контролирующих программу смерти. Онкогенная трансформация клетки часто сопровождается мутацией в гене p53 и превращением его из индуктора в ингибитор апоптоза. Возникшие повреждения в геноме индуцируют ответ со стороны клетки, который включает в себя три типа реакций: задержку реализации клеточного цикла, репарацию ДНК и гибель клетки по механизму апоптоза [3, 10]. p53 является конститутивным белком, благодаря высокой скорости распада его в клетке мало – время жизни белка не превышает 2 часов. Предполагают, что ген p53 не обязателен для поддержания нормальных клеточных функций. В то же время он чрезвычайно важен при стрессовых ситуациях. Повреждение ДНК приводит к подавлению распада белка p53, росту его уровня, возникновению нарушения в геноме [18]. В клетке он существует в виде трех форм: латентной, активированной, апоптотической. Считается, что одним из механизмов поддержания p53 в латентной форме является его изоляция в цитоплазме. Предполагают, что активация p53 до апоптотического

уровня достигается либо путем дальнейшей модификации активированной формы, либо за счет формирования сигнала, увеличивающего активность белка выше порогового уровня [27].

На схеме (рис. 1) показаны основные этапы развития апоптоза. Он начинается в цитоплазме, где под действием повреждающих факторов повышается уровень цитозольного кальция, переходящего в активную форму. Увеличивается содержание RAS-белков, протеинкиназы А, церамиды и сфингомиелиназы, а активация гена iNOS приводит к повышенному уровню образования оксида азота. Каспазы-индукторы 8 и 9 активируют каспазу 3. Под влиянием каспазы 3 в апоптоз включаются цитоплазматические белки (фодрин, актин), ферменты (фосфолипаза А, протеинкиназа С), ядерные белки (гистон H1 и ламин В), ферменты репликации и репарации (топоизомеразы, ДНК-протеинкиназы, PARP), ингибиторы эндонуклеаз. В результате этого повышается активность Ca^{2+} и Mg^{2+} -зависимых эндо-

нуклеаз. Они расщепляют ДНК только в линкерных участках. Поэтому хроматин не подвергается полному лизису, а лишь фрагментируется. Параллельно с этим происходят изменения в мембране митохондрий. Известно, что их поры закрывает белок Bcl-2, что препятствует выходу цитохрома С в цитозоль. Белок p53 инактивирует гены протеинов семейства Bcl-2 и активирует гены белков семейства Bax. Последний перемещается к мембране митохондрий и образует комплексы с Bcl-2. Происходит деблокирование каналов, и через открытые поры цитохром С и протеаза AIF (apoptosis inducing factor) выходят в цитозоль. Цитохром С через апоптоз-активирующий фактор (Araf-1), а протеаза AIF напрямую активируют каспазу 9. В действие вступает Ca^{2+} Mg^{2+} -зависимые эндонуклеазы, и процесс перемещается в ядро, где и начинается фрагментация хроматина. Морфологические изменения в ядре становятся очевидными и видимыми. Затем формируются апоптотные тельца, которые фагоцитируются макрофагами.

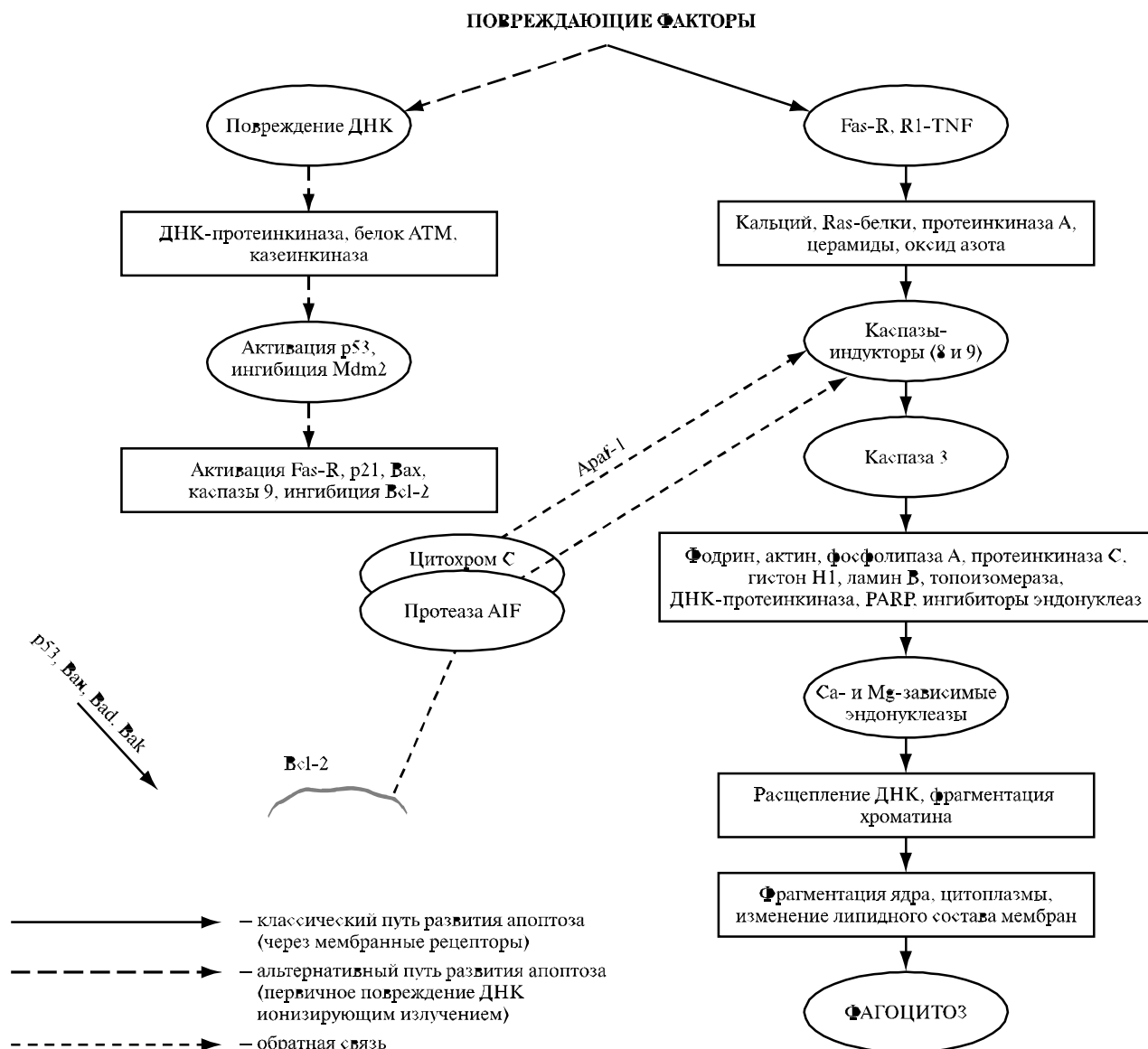


Рис. 1. Механизмы апоптоза (пояснения в тексте).

В результате действия таких факторов, как, например, радиация, первично повреждается ДНК. Наблюдаются двухцепочные разрывы, что неспецифично для классической формы апоптоза. Далее ДНК-протеинкиназы, белок ATM, киназа II активируют p53 и подавляют Mdm2 – ингибитор белка p53. Протеин p53 стимулирует гены, воспринимающие команду об апоптозе (Fas'R). Ген p21 останавливает клеточный цикл, активирует гены семейства Вах и каспазу 9, вызывает повышение проницаемости митохондриальной мембраны. Далее в действие вступают цитохром С и протеаза АИФ [5, 9]. Следовательно, механизм апоптоза неоднороден и при действии различных индукторов события развиваются до определенного этапа по-разному. Однако, достигнув определенного уровня, механизмы апоптоза сходятся, и в конечном итоге смерть клетки оказывается одинаковой.

Исследования последних лет показали, что патогенез многих болезней человека, в том числе рака, лейкозов, аутоиммунных процессов, связан с неспособностью клеток подвергаться апоптозу. Примером заболеваний, связанных с усилением апоптоза, являются болезни нервной системы. В эту группу можно включить все нейродегенеративные изменения: болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, пигментную ретинопатию, дегенерацию мозжечка и т.д. При вирусных инфекциях сосуществуют факторы, индуцирующие и ингибирующие апоптоз. Большую группу заболеваний, связанных с усилением апоптоза, образуют инфекционные процессы. Массовый апоптоз развивается при сепсисе. Нарушения, при которых в процесс вовлекаются клетки различных тканей, обычно несовместимы с развитием плода и приводят к внутриутробной гибели.

В последние годы в изучении апоптоза получены важные результаты, но проблема гибели клеток во многом остается открытой, фактические материалы многочисленны и относятся к категории экспериментальных исследований. Клинические материалы встречаются редко и в основном в иностранной литературе.

Литература

- Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В.// *Росс. онкол. журн.* – 1996. – № 1. – С. 58q61.
- Баснакьян А.Г., Басков А.В., Соколов Н.Н., Борщенко И.А.// *Вопросы медицинской химии.* – 2000. – № 5. – С. 431q443.
- Басков А.В., Коршунов А.Г., Борщенко И.А., Сатанов Ф.С.// *Архив патологии.* – 2002. – № 2. – С. 23q27.
- Белушина Н.Н., Хасан Хамад Али, Северин С.Е.// *Вопр. биол., мед. и фарм. химии.* – 1998. q№ 4. – С. 15q23.
- Волянский Ю.Л., Колотова Т.Ю., Васильев Н.В.// *Успехи совр. биол.* – 1994. – Т. 114, вып. 6. – С. 679q692.
- Демин С.Ю.// *Цитология.* – 1999. – № 1. – С. 66q86.
- Лушников Е.Ф., Абросимов А.Ю. *Гибель клетки (апоптоз).* – М.: Медицина. – 2001.
- Новиков В.С., Цыган В.С.// *Росс. физиол. журнал им. Сеченова.* – 1997. – № 4. – С. 13q32.
- Новиков В.С. и др. *Программированная клеточная гибель.* – СПб.: Наука. – 1996.
- Пальцев М.А.// *Вестн. РАМН.* – 2002. – Т. 72, № 1. – С. 13q21.
- Патология: Руководство/ Под ред. М.А. Пальцева, В.О. Паукова, Э.Г. Улумбекова.* – М.: ГЭОТАР-МЕД. – 2002.
- Певницкий Л.А.// *Вестник РАМН.* – 1996. – № 6. – С. 43q50.
- Тронов В.А., Конопляников М.А., Никольская Т.А., Константинов Е.М.// *Биохимия.* – 1999. – № 64. – С. 41.
- Уманский С.Р.// *Молекулярная биология.* – 1996. – Т. 30. – С. 487q502.
- Фильченков А.А., Стойка Р.С. *Апоптоз и рак.* – Киев: Морион, 1999.
- Фильченков А.А., Абраменко И.В. *Апоптоз в патогенезе заболеваний человека.* – Дн.: ДИА, 2001.
- Цыпленкова В.Г. и др.// *Архив патологии.* – 1996. – № 5. – С. 71q74.
- Ярилин А.А.// *Цитология.* – 1996. – № 2. – С. 10q21.
- Ярилин А.А.// *Пат. физиол.* – 1998. – № 2. – С. 38q48.
- Bardales R.H.// *Am. J. Clin. Pathol.* – 1997. – Vol. 107. – P. 332q336.
- Barry M.A., Behnke C.A., Eastman A.// *Biochem. Pharm.* – 1990. – Vol. 40. – P. 2353q2362.
- Bergmann A.// *Oncogene.* – 1998. – Vol. 17. – P. 3215q3223.
- Ferri K. et al.// *J. Exp. Med.* – 2000. – Vol. 192. – P. 1081q1092.
- Fessus L.D., Davies J.A.// *Europ. J. Cell. Biol.* – 1991. – Vol. 56. – P. 170q171.
- Key S., DeNoon D., Boyles S.// *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277, Issue 1. – P. 372q380.
- Kerr J.F.R., Weller A.N., Currie A.R.// *Brit. J. Cancer.* – 1972. – Vol. 26. – P. 239q257.
- Li Y., Chopp M., Powers C., Jiang N.// *Molecular brain research.* – 2000. – Vol. 762. – P. 301q312.
- Lin Y., Ma W., Benchimol S.// *Nat. Genet.* – 2000. – Vol. 26. – P. 122q127.
- Liang Y.// *Curr. Eye rec.* – 2000. – Issue 20. – P. 25q34.
- Strasser A., O'Connor L., Dixit V.// *Rev. Biochem.* – 2000. – Vol. 1. – P. 217q245.

Поступила в редакцию 11.12.03.

APOPTOSIS: MORPHOLOGIC FEATURES AND MOLECULAR MECHANISMS

N.Yu. Matveeva

Vladivostok State Medical University

Summary – As provided by the paper, biological function of apoptosis is to attain equilibrium between cell proliferation and death. The main manifestations of apoptosis occur in cell nucleus and start with DNA fragmentation. The author describes and studies a great number of endogenous mediators of apoptosis. They are: calcium, caspases, cytochrome C, family of proteins Bcl'2, Bax, TNF, p53 and growth factors. Nevertheless, in author's opinion, the major participants of apoptosis are mitochondria. The following conclusion is drawn: although over the last years, the science has advanced a lot in researching into the apoptosis, the cell death problem still remains open, and actual data are abundant and belong under category of pilot researches.

Pacific Medical Journal, 2003, No. 4, p. 12q16.