



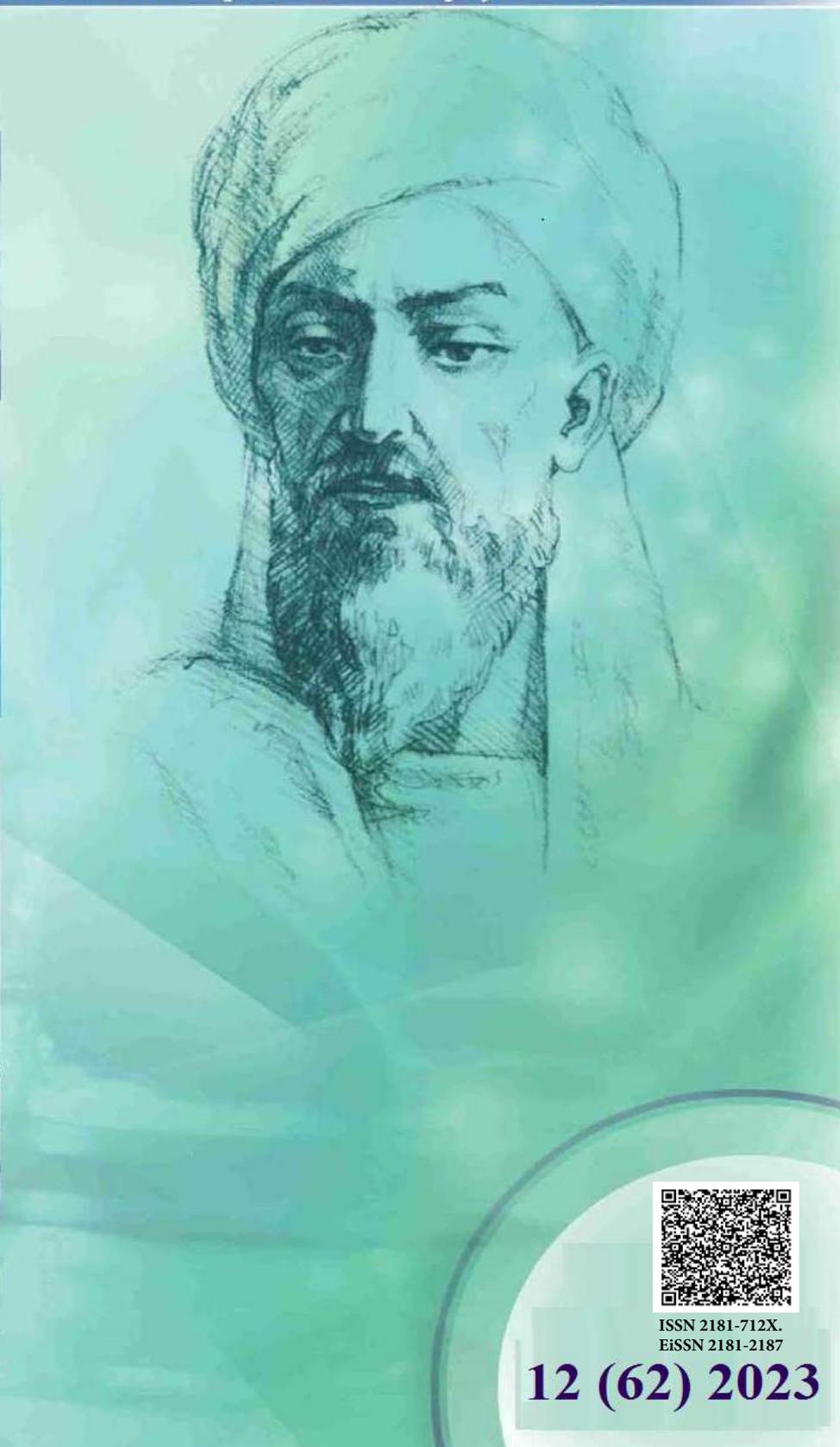
**New Day in Medicine**  
**Новый День в Медицине**

**NDM**



# TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



**AVICENNA-MED.UZ**



ISSN 2181-712X.  
EiSSN 2181-2187

**12 (62) 2023**

**Сопредседатели редакционной  
коллекции:**

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,  
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ  
А.А. АБДУМАЖИДОВ  
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ  
Л.М. АБДУЛЛАЕВА  
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ  
М.А. АБДУЛЛАЕВА  
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ  
М.М. АКБАРОВ  
Х.А. АКИЛОВ  
М.М. АЛИЕВ  
С.Ж. АМИНОВ  
Ш.Э. АМОНОВ  
Ш.М. АХМЕДОВ  
Ю.М. АХМЕДОВ  
С.М. АХМЕДОВА  
Т.А. АСКАРОВ  
М.А. АРТИКОВА  
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)  
Е.А. БЕРДИЕВ  
Б.Т. БУЗРУКОВ  
Р.К. ДАДАБАЕВА  
М.Н. ДАМИНОВА  
К.А. ДЕХКОНОВ  
Э.С. ДЖУМАБАЕВ  
А.А. ДЖАЛИЛОВ  
Н.Н. ЗОЛотова  
А.Ш. ИНОЯТОВ  
С. ИНДАМИНОВ  
А.И. ИСКАНДАРОВА  
А.С. ИЛЬЯСОВ  
Э.Э. КОБИЛОВ  
А.М. МАННАНОВ  
Д.М. МУСАЕВА  
Т.С. МУСАЕВ  
Ф.Г. НАЗИРОВ  
Н.А. НУРАЛИЕВА  
Ф.С. ОРИПОВ  
Б.Т. РАХИМОВ  
Х.А. РАСУЛОВ  
Ш.И. РУЗИЕВ  
С.А. РУЗИБОЕВ  
С.А. ГАФФОРОВ  
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)  
Ж.Б. САТТАРОВ  
Б.Б. САФОЕВ (отв. редактор)  
И.А. САТИВАЛДИЕВА  
Д.И. ТУКСАНОВА  
М.М. ТАДЖИЕВ  
А.Ж. ХАМРАЕВ  
Д.А. ХАСАНОВА  
А.М. ШАМСИЕВ  
А.К. ШАДМАНОВ  
Н.Ж. ЭРМАТОВ  
Б.Б. ЕРГАШЕВ  
Н.Ш. ЕРГАШЕВ  
И.Р. ЮЛДАШЕВ  
Д.Х. ЮЛДАШЕВА  
А.С. ЮСУПОВ  
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ  
М.Ш. ХАКИМОВ  
Д.О. ИВАНОВ (Россия)  
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)  
DONG JINCHENG (Китай)  
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)  
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)  
В.А. МИТИШ (Россия)  
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)  
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)  
А.А. ПОТАПОВ (Россия)  
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)  
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)  
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)  
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)  
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН  
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ  
NEW DAY IN MEDICINE**

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал  
Научно-реферативный,  
духовно-просветительский журнал*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ  
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский  
исследовательский центр хирургии имени  
А.В. Вишневского является генеральным  
научно-практическим  
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных  
изданий, рецензируемых Высшей  
Аттестационной Комиссией  
Республики Узбекистан  
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:**

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)  
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)  
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)  
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)  
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)  
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)  
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)  
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)  
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)  
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)  
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

**12 (62)**

**2023**

*ноябрь*

www.bsmi.uz

https://newdaymedicine.com E:

ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

Received: 20.11.2023, Accepted: 27.11.2023, Published: 10.12.2023.

УДК 611.018/616.155./577.24.

## АПОПТОЗ И ДЕПРЕССИИ КРОВЕТВОРЕНИЯ

(обзор литературы)

Махмудова А.Дж., Email: [MaxmudovaA@mail.ru](mailto:MaxmudovaA@mail.ru)

Бобоев К.Т., Email: [BoboevK@mail.ru](mailto:BoboevK@mail.ru)

Курызов А.М. [KuryazovA@mail.ru](mailto:KuryazovA@mail.ru)

Республиканский специализированный научно практический медицинский гематологический центр, Узбекистан г. Ташкент, Чиланзарский район, дом 17 tel: +998 (78) 113 66 62  
Email: [rigitm@exat.uz](mailto:rigitm@exat.uz)

### ✓ Резюме

Целью обзорной статьи являлось проанализировать современные представления о роли апоптотической гибели клеток с точки зрения влияния его на различные патологические процессы, в том числе при депрессии кроветворения различного генеза. В статье представлены последние данные о роли апоптоза при панцитопении, и других нарушений гемопоэза.

Ключевые слова: апоптоз, механизмы апоптоза, депрессия кроветворения, гемопоэз, маркеры апоптоза.

## APOPTOSIS AND DEPRESSION OF HEMATOPOIESIS

(Literature review)

Maxmudova A.J., Boboev K.T., Kuryazov A.M.

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Hematology Center, Uzbekistan Tashkent, Chilanazar district, house 17 tel: +998 (78) 113 66 62 Email: [rigitm@exat.uz](mailto:rigitm@exat.uz)

### ✓ Resume

The purpose of the review article was to analyze current ideas about the role of apoptotic cell death from the point of view of its influence on various pathological processes, including depression of hematopoiesis of various origins. The article presents the latest data on the role of apoptosis in the pancytopenia, and other disorders of hematopoiesis.

Key words: apoptosis, mechanisms of apoptosis, depression of hematopoiesis, hematopoiesis, markers of apoptosis.

## АПОПТОЗ ВА ҚОН ИШЛАБ ЧИҚАРИШ ДЕПРЕССИЯСИ

Махмудова А.Дж., Email: [MaxmudovaA@mail.ru](mailto:MaxmudovaA@mail.ru)

Бобоев К.Т., Email: [BoboevK@mail.ru](mailto:BoboevK@mail.ru)

Курызов А.М. [KuryazovA@mail.ru](mailto:KuryazovA@mail.ru)

Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий тиббий гематология маркази, Ўзбекистон, Тошкент ш., Чилонзор тумани, 17-уй тел: +998 (78) 113 66 62 Электрон почта: [rigitm@exat.uz](mailto:rigitm@exat.uz)

### ✓ Резюме

Ушбу мавзуда адабиётлар шарҳини ўрганишдан мақсад, турли хил патологик жараёнлар патогенизида, шу жумладан қон тизими депрессиясида ҳужайранинг апоптоз усулида ҳалок бўлишидаги ролини ўрганиш қандай ҳолатда ва унинг аҳамиятини аниқлаш. Мақолада панцитопения ва қон тизимидаги бошқа касалликларда апоптознинг роли муҳокама қилинган.

Калит сўзлар: апоптоз, апоптоз мезанизми, қон тизими депрессияси, гемопоэз, апоптоз маркерлари.

## Актуальность

Клеточная смерть является важным компонентом в биологическом процессе и происходит она в виде аутофагии, некроза и апоптоза. Некроз сопровождается воспалением, демаркируют нежизнеспособную ткань, подлежащую уничтожению и последующему восстановлению (Green D.R 2011). Аутофагия является физиологическим процессом самообновления клетки, которые при стрессовых воздействиях может привести к ее гибели. Апоптоз имеет место, как в клетках неповрежденных нормальных тканей, так и в тканях с наличием патологического процесса. Анализ литературы по поводу апоптоза за последнее десятилетие показал качественное изменение в представлениях о процессах физиологической пролиферации и гибели клеток. Полученные данные многими исследователями свидетельствуют, что, многие болезни вызваны именно нарушением нормального хода апоптоза клеток [3,5,6,7]. Несмотря на это, механизмы апоптоза при многих патологиях нуждается в дальнейшем изучении [11].

Количество клеток в организме регулируется двумя процессами – пролиферацией клеток и апоптозом (программированной или физиологической разрушением клеток) без выхода ее содержимого в окружающую среду. Эти процессы в организме находится под контролем стимулирующих или ингибирующих факторов [13]. Значение программированной гибели клеток заключается в том, что результатом апоптоза является постепенное и медленное избавление от ненужных в функциональном отношении на данный момент клеток. При этом не наблюдается воспаление и не нарушается нормальное функционирование других клеток, а также не происходит соединительнотканного замещения, что позволяет сохранить структурную целостность. Функциональные элементы, находящиеся в состоянии апоптоза, не разрушаются, а поглощаются другими клетками (Janssen W.J., Henson P.M.2012)

## Механизмы развития апоптоза

По современным представлениям программированная гибель клетки результат баланса проапоптотических и антиапоптотических сигналов для клетки [2]. Процесс апоптоза контролируют белки семейства *BCL2*, которые включают в себя как проапоптотические, так и антиапоптотические компоненты (Saha S. 2018). Баланс этих компонентов определяет решения о жизни или гибели клеток (. Singh R.2019). Стимуляция апоптоза приводит к активации прокаспаз – предшественников цистеин – аспаргиновых протеаз, известных как каспазы. Существуют две категории каспаз: инициаторные и эффекторные [1,4]. Специфические сигналы, свидетельствующие о повреждении клеток, стимулируют инициаторные каспазы (каспазы 8 и 9), которые активируются в результате автопротеолиза и гидролизуют предшественники эффекторных каспаз (каспазы 3,6 и 7), обеспечивая их функционирование. Активация эффекторных каспаз инициирует каскад событий, которые приводят к разрушению ядерных белков и белков цитоскелета (Roos I.K.H., Lucas C.D.2014).

Различают 2 пути индукции апоптоза: внутренний и внешний. Запуск внутреннего пути наиболее часто встречающаяся форма апоптоза, она связано с поражением генетического материала. Внутренний механизм зависит от факторов, высвобождаемых из митохондрий [12]. При возникновении генетических дефектов (мутации) в клетке начинает работать белок p53. Он в первую очередь запускает репаративную систему ДНК, направленную на исправление дефекта. Если репарация эффективна, то концентрация p53 в клетке начинает снижаться. Если дефект в молекуле ДНК не исправляется, то p53 активирует про апоптотические белки. В результате повышается содержание белка *bax*, который внедряется в мембрану митохондрий, образуя канал, через который цитохром С из внутренней митохондриальной мембраны переходит в цитоплазму. В цитоплазме цитохром С связывается с белком *APAF-1*, формируя апоптосому. Последняя вызывает активацию каспазы 9 – главного фермента – индуктора внутреннего (митохондриального) пути. Она способна активировать находящиеся по соседству другие прокаспазы 9, а также активировать каспазы палачи (каспазы 3,6,7). К активации внутреннего пути может привести также недостаточность фактора роста. Факторы роста не только способствуют росту и развитию клеток, но также являются важными факторами для выживания клеток. Они стимулируют в клетках экспрессию антиапоптотических белков семейств *BCL2* [14]. Выяснение роли белков семейства *BCL2* занимает центральное место в изучении регуляции процесса апоптоза. К настоящему времени известно, что белки этого семейства

относятся либо к индукторам апоптоза (*Bad, Bax, Bcl-Xs, Bik, Bid, Bak*), либо к ингибиторам (*BCL2, Bcl-XL*). Белки семейства *BCL2* находятся в постоянном динамическом равновесии, образуя гомо- и гетеродимеры, что в конечном счете влияет на развитие апоптоза клеток. Поэтому считается, что соотношение активных форм этих белков определяют реостат жизни и смерти клетки [9]. *BCL<sup>2</sup>* и *BCL-XL* встраиваются в мембрану митохондрий и предотвращают выход цитохрома С в цитоплазму. Следовательно, при недостаточности фактора роста цитохром С попадает в цитоплазму и запускает апоптоз вышеописанным путем. Внутренний путь может быть запущен и в результате повреждение митохондрий. Здесь весьма важна активация свободно – радикальных реакций, что может модифицировать проницаемость митохондриальной мембраны, способствуя выходу цитохрома С в цитоплазму.

Внешний путь запускается, когда организм не нуждается в клетках отклонившихся от заданной программе. В подобных ситуациях возникает необходимость «напоминать» этим клеткам об апоптозе, поэтому инициируется внешний путь апоптоза. В этом случае приказ о самоуничтожении приходит извне: на мембраны клеток имеются рецепторы смерти, которые дают возможность организму уничтожить нежелательные или не нужные клетки. Эти клетки принадлежат к семейству рецепторов фактор некроза опухоли (ФНО). К ним принадлежат наиболее известные рецепторы *TNFR1* и *FAS* рецепторы. В результате связывание последних (наиболее часто – это рецепторы цитотоксических Т- лимфоцитов) *FAS*- лигандом активируются домены смерти клетки, в результате чего активируются индуктор этого пути – каспаза 8. Последняя с одной стороны самостоятельно активирует эффекторные каспазы, а с другой стороны расщепляет белок Bid превращая его в *tBid*, который способствует активации *bax* и его внедрению в митохондриальную мембрану, тем самым запуская внутренний путь апоптоза (Birbes Н.2002).

Таким образом, процесс апоптоза характеризуется определенными особенностями морфологии – ядро и цитоплазма уменьшается в размерах, конденсируются, фрагментируются, клетка распадается на нескольких частей (апоптотические тельца), содержащих элементы ядра и интактные органеллы. Ядро подвергается разрушению через образование крупных фрагментов с последующей их деградацией. Плазматическая мембрана клетки претерпевает ряд изменений, делающих ее узнаваемой для фагоцитов, в результате чего апоптотические тельца быстро поглощаются макрофагами (Лихтенштен А.В., Шапот В.С., 1998).

### **Нарушение апоптоза и его значение при депрессии кроветворение**

Депрессии кроветворения – группа заболеваний и патологических состояний, характеризующихся уменьшением количества клеток гемопоэза. Многие заболевания сопровождаются изменениями гемопоэза в виде количественного уменьшения клеточных линий кроветворения в различных сочетаниях, обусловленных разными причинами. При этом возникает многообразная симптоматика, создающая затруднения в диагностике и требующая дифференцированной терапевтической тактики (Гаврилов О.К., Файнштейн Ф.Э., Турбина Н.С. 1987). Что касается отдельных нозологических форм депрессии кроветворения следует выделить идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП), при котором снижается продукция тромбоцитов, апластической анемии (АА), основным проявлением которой является снижение продукции костным мозгом эритроцитов, гранулоцитов и тромбоцитов и миелодиспластические синдромы (МДС), при котором проявляется признаки цитопении (анемия, нейтропения, тромбоцитопения или их комбинации) и повышенным риском развития острых миелоидных лейкозов.

Регуляция кроветворения обеспечивается многоуровневыми механизмами поддержания динамического равновесия между процессами кровообразования и кроверазрушения, действующими по принципу обратной связи. Основными элементами этой регуляторной системы являются микроокружение кроветворных клеток и цитокины-гемопоэтические факторы роста. Конечный эффект воздействия цитокинов на гемопоэтические клетки зависит от баланса и взаимодействия следующих факторов: экспрессии рецепторов к цитокинам, формирования и путей проведения сигнала, набор генов-мишеней, активированных сигналом. Важным регулятором гемопоэза также является апоптоз, который поддерживает баланс образующихся и разрушающихся клеток (Меркулова И.П. 2012).

Гемопоэтические и стромальные клетки костного мозга (ККМ) обладают высоким регенерационным потенциалом. Известно, что именно апоптотические клетки выделяют в организм ростостимулирующие сигналы в виде нановезикул, липидов, экзосом, микро-РНК и белков [9], которые ускоряют восстановительные процессы в организме. К настоящему времени гипотеза об определяющей роли апоптотических клеток костномозгового происхождения в регенерационных процессах является доказанной и была многократно подтверждена исследованиями на клеточных суспензиях и в опытах на животных с моделированием различных патологических процессов [8]. Апоптотические ККМ в отличие от интактных ККМ создают в организме более прочный фундамент для выработки и осуществления эффективной регенерационной программы. Избыточный или недостаточный апоптоз, связанный в том числе с изменениями содержания или активности, участвующих в нем белков, может лежать в основе патогенеза различных заболеваний, включая опухоли кроветворной и лимфотической ткани. По современным представлениям на основе выраженной панцитопении при апластической анемии лежит прямое или опосредованное повреждение стволовой кроветворной клеток, приводящее к дисбалансу между основными процессами, составляющий гемопоз: пролиферацией, дифференцировкой и клеточным апоптозом. Было показано, что Т-клетки больных АА могут существовать преактивированной форме. Такие Т-клетки содержат очень низкое количество мембранно- связанного и большое количество внутриклеточного *FasL*, который они могут быстро выбросить наружу и запустит процесс *Fas/FasL* опосредованного апоптоза в кроветворных клетках-предшественниках (Perini GF.2018). Т-лимфоциты больных АА, находящихся в костном мозге, но не в периферической крови, производят в избытке цитокины, которые стимулируют экспрессию *Fas*-антигена на поверхности  $CD34^+$  клеток костного мозга. В результате, клетки больных АА становятся более чувствительными к лизису. Также доказано, что для больных МДС характерно существенное повышение уровня *FasL* по сравнению с таковыми в КМ здоровых людей. Установлена прямая корреляция между экспрессией *FasL* в клетках из образцов КМ больных МДС с выраженными признаками анемии. Кроме того *FasL* может быть использован в качестве фактора прогноза выживаемости больных (GuptaPetal.1999). По данным других авторов низкомолекулярные ингибиторы антиапоптотических *Bcl-2* подобных белков оказывают цитотоксическое действие на  $CD34^+$  клетки КМ больных МДС высокого риска или больных вторичным ОМЛ, но не больных МДС низкого риска. Установлено, что действие некоторых цитокинов и факторов роста, направленных на подавление гемопоза, проявляется не только индукцией апоптоза, но и их противовоспалительными и ангиогенными эффектами, влиянием на пролиферацию, дифференцировку и ряд других процессов, участие которых в патогенезе МДС интенсивно изучается [10].

### Заключение

Таким образом, данные многочисленных экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют что апоптоз вовлечен диспластический и неэффективный гемопоз и неопластическую трансформацию клеток КМ при различных депрессивных состояниях кроветворения. Изучение механизмов апоптоза при депрессиях кроветворения позволяет воздействовать на его отдельные этапы с целью их регуляции, коррекции и прогнозирования исходов.

В настоящее время в РСНПМГЦ наложены молекулярно-генетическая исследования по определению полиморфизмов гена *TP53(rs1042522)*. Процесс определения включает несколько этапов:

1. Подбор и оптимизация работы систем олигопраймеров для генотипирования полиморфизмов *TP53(rs1042522)*.
2. Забор биологического материала (периферической крови).
3. Выделение ДНК из лимфоцитов периферической крови.
4. Проведение ПЦР.
5. Проведение электрофореза и визуализация результатов.

Для выполнения исследовательской работы имеется все необходимые реактивы и оборудование. Результаты работы дает возможность определить активность развития и прогноз заболевания при нарушении гемопоза.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Абрамова Т.Я., Цура В.А., Блинова Е.А. и др. Активация ранней стадии апоптоза Т-лимфоцитов *in vitro* посредством переноса компонентов аутологичной апоптотической культуры у пациентов с ревматоидным артритом. // Медицинская иммунология. 2018;20(2):255-262.
2. Дианова Д.Г., Дольгих О.В., Кривцов А.В. Особенности регуляции иммунной системы у детей, проживающих в условиях стронциевой геохимической провинции. // Гигиена и санитария. 2018;1:25-29.
3. Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Деева Т.А. Изучение степени апоптоза у пациентов с метаболическим синдромом путем оценки уровня каспазы-8 в плазме крови. // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. 2017;1(1):78-82.
4. Дубиков А.И., Калинин С.Г., Матвеева Н.Ю. Апоптоз как фактор организации аутоиммунного воспаления при ревматоидном артрите. // Современная ревматология. 2019;13(3):95-101.
5. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Климентов Э.Ф. и др. Маркеры апоптоза, пролиферации клеток, эндотелиальной дисфункции при атеросклерозе артерий нижних конечностей. // Вестник национального медико-хирургического Центра им. Н.И.Пирогова. 2021;16(1):29-31.
6. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Климентов Э.Ф. и др. Апоптоз в сосудистой патологии: настоящее и будущее // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова 2020;28(1):79-87.
7. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Климентов Э.Ф. и др. К вопросу о роли апоптоза и рестеноза в развитии атеросклероза и рестеноза зоны реконструкции // Новости хирургии. 2020;28(4):418-427.
8. Онищенко Н.А., Никольская А.О., Гоникова З.З. и др. Роль апоптотических клеток костного мозга при активации регенерационных процессов в печени. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2021;23(4):110-118.
9. Попков В.М., Чеснокова М.П., Захарова Н.Б., под общ. ред. В.М.Попкова, Н.П. Чесноковой. Цитокины: биологическая роль в развитии реакций адаптации и повреждения в условиях нормы и патологии различного генеза - / Саратов: Изд-во Саратов. гос. мед. ун-та, 2016;448.
10. Филченков А.А., Ивановская Т.С. Нарушение апоптоза при миелодиспластических синдромах. // Онкология. 2018;20(2):93-101.
11. Шляпина В.Л., Юртаева С.В., Рубцова М.П., Донцова О.А. На распутье: механизмы апоптоза и аутофагии в жизни и смерти клетки. // *Aktanature*. 2021;13/2(49):106-114.
12. Шен С.Ф., Гуан В.С., Дж.-Ф. Ду., Пузырева Л.В. Нарушение апоптоза нейтрофилов при сепсисе. // *Инфекция и иммунитет*. 2018;8(2):119-126.
13. Grilo A.L., Mantaralis A. Apoptosis: A mammalian cell bioprocessing perspective // *Biotechnol Adv.* May –Jun 2019;37(3):459-475.

**Поступила 20.11.2023**