

*Фундаментальные и прикладные проблемы медицины и биологии***ОСОБЕННОСТИ ДОЗОВОЙ ЗАВИСИМОСТИ  
ИНДУКЦИИ АПОПТОЗА КЛЕТКИ НА  
ПРИМЕРЕ УФ-ИНДУЦИРОВАННОГО  
АПОПТОЗА КЕРАТИНОЦИТОВ**

Бондырев Ю.А.  
ГУ НЦРВХ СО РАМН,  
Иркутск

Реализация апоптоза возможна только в ограниченном интервале доз повреждающих воздействий, так как слишком большие "сверхлетальные" повреждения вызывают поломку (инактивацию) программы апоптоза. При медленном нарастании дозы повреждения программа апоптоза (элиминация клетки) будет реализована раньше, чем будет нарушена сама программа апоптоза, и (физиологически) дозовое ограничение реализации апоптоза проявится только в случае, если интенсивность повреждающего воздействия (скорость нарастания дозы) достаточно велика. Повреждающее воздействие, происходящее за время меньше, чем период подготовки к реализации программы апоптоза, можно назвать "одномоментным". Для апоптоза кератиноцитов кожи, вызванного УФ-излучением, дозу облучения можно считать "одномоментной", если длительность облучения не превышает десятков минут. Для "одномоментных" доз можно ввести понятие Минимальной Апоптогенной Дозы (МАД), Минимальной Некрозогенной Дозы (МНД) и СверхНекрозогенной дозы (СНД).

Для УФ-излучения известно, что вероятность поражения мишени фотонами (даже для монохроматического излучения) определяется распределением Пуассона и, в принципе, при любой дозе существует вероятность запуска апоптоза или поражения клетки, приводящего к некрозу. Так как УФ излучение поглощается в поверхностных слоях биообъектов, при дозиметрии в качестве поглощенной дозы традиционно используют (поверхностную) плотность дозы, измеряемую в Джоулях на квадратный метр (Дж/м<sup>2</sup>).

Условимся, что при дозе, раной МАД, 5% клеток получают "летальную" дозу и уходят в апоптоз, а 95% восстанавливают свою нативность. Долей клеток, гибнущих посредством некроза, при дозе, равной МАД, можно пренебречь. При дозе, равной МНД, 5% клеток получают "сверхлетальную" дозу и гибнут по механизму некроза, а при дозе, равной СНД, вероятность некроза клетки возрастает до 95%. Вероятностью репарации основных систем клетки при столь высокой дозе можно пренебречь, а доля клеток, элиминируемых посредством апоптоза, снижается до 5%. Если с ростом дозы доля клеток, получивших "сверхлетальную" дозу, может только возрастать, то доля клеток, получивших летальную дозу, растёт лишь до максимального (оптимального) значения, а затем начинает уменьшаться. Таким образом, можно ввести понятие Оптимальной Апоптогенной Дозы (ОАД).

"Бимодальность" действия УФ-излучения на кератиноциты кожи изучена достаточно подробно (Mammone T 2000, Caricchio R 2003) для того, чтобы попытаться по дозовой зависимости апоптоза реконструировать монотонные дозовые зависимости репа-

рации и некроза клеток, которые представляют собой сигмовидные кривые, характерные для многоударных процессов. Данные графики иллюстрируют вероятность одного из трех возможных исходов (репарация апоптоз или некроз) для УФ-облученной клетки в зависимости от дозы облучения. Вероятность репарации снижается с ростом дозы, вероятность некроза клетки с ростом дозы монотонно возрастает, а вероятность апоптоза растёт до максимального (оптимального) значения, а затем начинает снижаться. Последние исследования позволяют подобрать плечо и наклон дозовой зависимости как для некроза, так и для репарации клетки, с тем, чтобы они соответствовали немонотонной и несимметричной дозовой зависимости апоптоза, наблюдаемой в эксперименте. Кроме того, есть основания для построения дозовой зависимости недавно экспериментально обнаруженного (Caricchio R 2003) "провоспалительного" апоптоза кератиноцитов и введения понятия Минимальной Воспалительной Дозы (МВД), являющейся (наряду с МАД, ОАД, МНД и СНД) характеристикой клеточных сообществ. Данные параметры в принципе могут быть измерены, используя УФ-излучение в качестве тестирующего воздействия.

Для мембранозависимого УФ-индуцированного апоптоза кератиноцитов природа особенности дозовой зависимости почти очевидна. Известно, что причиной УФ индуцированного апоптоза кератиноцитов является выход достаточно большого количества "проапоптозных" белков из межмембранного пространства митохондрий (Скулачев В.П. 2001). Причиной выхода белков из "межмембранника" является разрыв наружной мембраны митохондрии вследствие набухания матрикса, вызванного возрастанием проницаемости внутренней мембраны для ионов  $Cl^-$  и  $Na^+$  в результате активизации фосфолипазы  $A_2$  (Владимиров Ю.А. 2000). УФ-индуцированное увеличение проницаемости липидной мембраны обусловлено генерацией АФК повреждённой митохондрией и возрастанием ПОЛ мембраны. Апоптоз запускается при условии, что количество погибших митохондрий (а, следовательно, и количество проапоптозных белков, вышедших в цитоплазму) превысит некоторый предел. Если же количество погибших митохондрий окажется таким большим, что клетка останется без источника энергии, необходимой для реализации энергозависимой программы апоптоза, то это приводит к гибели клетки по механизму некроза.

Упомянутые процессы могут играть ведущую роль, но не могут быть единственными причинами апоптоза или некроза клетки. Но данный механизм запуска УФ-индуцированного апоптоза и некроза позволяет не только конкретизировать причину летального и сверхлетального поражения клетки, но и объяснить механизм особенности пострадиационного действия антиоксидантов на репарацию УФ-повреждённых клеток