

Для подтверждения талассемии необходимо сделать общий и биохимический анализы крови, исследование фракций гемоглобина, а также можно провести ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости для оценки размеров селезенки и печени [1].

Выводы

В современном мире талассемии встречаются редко (частота составляет примерно 1 на 100 тысяч в среднем по всему миру), но успешное лечение данного наследственного заболевания возможно. Они хорошо изучены, поэтому их легко диагностировать и вылечить. Раньше тяжелые формы талассемии (такие как большая форма β -талассемии) обычно приводили к смерти в детском возрасте. Ситуация изменилась в последние десятилетия. Сейчас периодические трансфузии донорских эритроцитов вместе с терапией, направленной на удаление избытка железа, часто позволяют больным жить долгое время.

Список литературы:

1. Мохаммед Б.Т.. Талассемия. В сборнике: Студенческая наука как ресурс инновационного потенциала развития. Материалы и доклады. Ответственный редактор Л.П. Земскова. 2019. С. 20-22.
2. Шадлинская Р.В., Гулиев М., Гамидова Г.Э. Метаболические аспекты при сопутствующей патологии у больных большой β -талассемией. Сибирское медицинское обозрение. 2018. № 6 (114). С. 43-47.
3. Алимирзоева З.Х., Гасанова М.Б., Ширинова А.Г., Асадов Ч.Д. Современные принципы лечения промежуточной талассемии (обзор литературы) // Вестник службы крови России. 2016. № 1. С. 48-54
4. Лунева А.Г., Федорова Т.Т., Олейник Е.А., Погорелая Л.И., Кривенко Е.А., Костина М.Ю., Кулаковская-Талах И.Л., Тахериан П.. Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. 2013. Т. 22. № 3. С. 460-468.
5. Гемоглобинопатии и талассемические синдромы. Под редакцией А.Г. Румянцева, Ю.Н. Токарева, Н.С. Сметаниной. М.: Практическая медицина. 2015 – 448 с.
6. Guidelines for the Management of transfusion Dependent Thalassemia. 3rd edition.
Eds. Cappelini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V. (2014) Thalassemia International Federation. TIF Publication No. 20
7. Guidelines for the Management of non transfusion Dependent Thalassemia (NTDT). 3rd edition. Eds. Taher A, Vichinsky E, Musallan K, Cappelini MD, Viprakasit V. (2013) Thalassemia International Federation. TIF Publication No. 19

УДК:616-092

**Корнилов Д.О., Тряпицын М.А., Симарзина В.М., Гребнев Д.Ю.
АУТОФАГИЯ: ТИПЫ, МЕХАНИЗМЫ, РОЛЬ В
ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ И ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ**

Кафедра патологической физиологии
Уральский государственный медицинский университет
ГАОУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий
Екатеринбург, Российская Федерация

Kornilov D.O., Tryapitsyn M.A., Simarzina V.M., Grebnev D.I.
**AUTOPHAGY: TYPES, MECHANISMS, ROLE IN PHYSIOLOGICAL
AND PATHOLOGICAL PROCESSES**

Department of Pathological Physiology
Ural State Medical University
SAMI SD Institute of medical cell technologies
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: daniilovkornil@gmail.com

Аннотация. В статье представлена актуальная информация о типах, механизмах, регуляции и роли аутофагии в физиологических и патологических клеточных и организменных ответах. Данная статья актуализирует проблемы изучения процессов аутофагии.

Annotation. The article provides up-to-date information on the types, mechanisms, regulation and role of autophagy in physiological and pathological cellular and body responses. This article actualizes the problems of discovery of the processes of autophagy.

Ключевые слова: аутофагия, макроаутофагия, Atg, mTOR, аутофагосома.

Key words: autophagy, macroautophagy, Atg, mTOR, autophagosome.

Введение

Аутофагия - это естественный, регулируемый, эволюционно консервативный механизм клетки, который подвергает деградации дисфункциональные и аномальные компоненты клетки, позволяет производить упорядоченную переработку клеточных компонентов. Она участвует в развитии, старении и смерти живых организмов. Возможность регулирования процесса аутофагии не только откроет путь к успешной терапии многих заболеваний, но, вероятно, сможет способствовать увеличению продолжительности жизни человека.

Материалы и методы исследования

Аутофагия подразделяется на три типа: макроаутофагию, микроаутофагию и шаперон-опосредованную аутофагию. В основе макроаутофагии лежит формирование фагофора, состоящего из двойной мембраны и участвующего в поглощении клеточных структур, а именно органелл и цитоплазматического материала, необходимых для слияния с лизосомами. Микроаутофагия перемещает цитозольное содержимое в лизосому путем прямой инвагинации для деградации. При шаперон-опосредованной аутофагии белок-шаперон

связывается со своим цитозольным субстратом-мишенью, а затем с рецептором на лизосомальной мембране, где происходит разворачивание белка и дальнейшее его перемещение в лизосому для деградации.

Основная роль аутофагии отводится макроаутофагии. Она может быть неселективной, при окружении цитоплазмы мембраной и селективной в зависимости от типа поглощаемого субстрата. *Агрефагия* направлена на удаление крупных белковых агрегатов, которые в отличие мелких агрегатов менее токсичны для клетки. Происходит образование BAG3-опосредованных агрегатов, которые использует транспорт динеина по микротрубочкам для рекрутирования рецепторов аутофагии SQSTM1 (Секвестосома-1), NBR1 и WDFY3, обеспечивающие физическую связь с ATG8, обнаруженным в развивающемся фагофоре, чтобы в итоге обернуть агрегаты.[1] *Липофагия* направлена на удаление липидных капель (LD). Слияние с лизосомами способствует их липолизу, а также расщеплению триглицеридов на свободные жирные кислоты. *Пексофагия* - избирательная деградация пероксисом. Единственным известным пероксисомным рецептором, является PEX14 (Пероксисомный мембранный белок), который может ассоциироваться с LC3 на мембране фагофора.[2] Комплекс LC3-RAB7-FYCO1-кинезин отвечает за транспорт поглощенных компонентов пероксисом по микротрубочкам к лизосомам. *Ретикулофагия*. Деградация эндоплазматического ретикулаума (ER) в ответ на стресс и рассматривается как один из путей его преодоления. Пусковым механизмом является накопление развернутых белковых агрегатов в просвете ЭПР (эндоплазматический ретикулум). Это вызывает фосфорилирование EIF2A (Эукариотический фактор инициации трансляции 2α) и активацию ATG12, запуская аутофагический ответ.[3] *Рибофагия* - удаление рибосом в цитозоле, связанный с реакцией на стресс, который приводит к снижению уровней трансляции через фосфорилированный EIF2A. В клетках Пуркиньи полирибосомы разбираются на нетрансляционные моносомы, которые становятся ассоциированными с аутофагосомами. [2] *Ксенофагия* - защита организма, посредством устранения патогенов. Цитозольные бактерии подвергаются убиквитин-зависимым и убиквитин-независимым механизмам с последующей транспортировкой в лизосомы. Вакуолярные бактерии попадают в аутофагосомы. Основные рецепторы распознавания, которые связывают обнаружение и индукцию аутофагии, включают мембранные TLR (toll-подобные рецепторы) и цитоплазматические нуклеотид-связывающие домены олигомеризации (NOD) - подобные рецепторы (NLR), способные распознавать липополисахариды и пептидогликаны грамотрицательных бактерий. Однако некоторые бактерии способны секретировать белок IcsB, предотвращающий индуцированную ATG5 аутофагию на бактериальной поверхности.

Регуляция

Учитывая важную роль аутофагии в поддержании клеточного гомеостаза, в нормальном развитии организма, а также в формировании патологических процессов, она нуждается в точной регуляции, дабы избежать избыточной или

недостаточной активности. Регуляция аутофагии подразделяется на транскрипционную и посттранскрипционную. Первая заключается в регуляции аутофагии на уровне генома и эпигенетически.[4] Гены аутофагии (Atg-“autophagy-related genes”) регулируются на уровне транскрипции в ответ на стресс. Активация первого фактора транскрипции FoxO (фактор транскрипции Forkhead box class O), является главным транскрипционным путем активации аутофагии. Важно отметить, что этот путь функционирует параллельно пути mTOR (путь мишени рапамицина) и подконтролен сигнальному пути АКТ (путь протеинкиназы-B: IGF-1 (инсулиноподобный фактор роста 1) /insulin-PtdIns3K-PKB/Akt). Таким образом, можно сказать что путь mTOR является главным посттранскрипционным путем ингибирования аутофагии. mTOR активирует Tap42 (фосфатаза, связанная с p42 типа 2a), которая запускает PP2A (белок фосфатазы 2a), ингибирующий аутофагию. mTOR реагирует на снижение запаса энергии: активация LKB1 (печеночной киназы B1), активирует AMPK (АМФ-активируемая протеинкиназа), стимулирующую связывание TSC1 (гамартина) и его шаперона TSC2 (туберина). Этот процесс приводит к активации пути Rheb (малый гомолог ГТФазы RAS), который запускает mTOR и соответственно ингибирует аутофагию. Параллельно AMPK активирует p27, который ингибирует аутофагию в обход пути mTOR. Снижение уровня аминокислот и их переносчиков активирует систему Rag (комплекс облигатных гетеродимеров, привязанных к лизосомальной мембране, и активирующийся при аминокислотной стимуляции) и запускает mTOR. Также возможно ингибирование аутофагии в обход mTOR через сигнальный путь ERK (МАРК).

Таким образом, основными регуляторами аутофагии, а следовательно и смены катаболического/анаболического пути клетки являются фактор FoxO и сигнальный путь mTOR.

Стадии

У эукариот основной механизм аутофагии включает следующие четыре стадии: I. Индукция-иницируется активацией комплекса Atg1. Atg1 млекопитающих (или комплекс ULK) состоит из гомолога Atg1 млекопитающих Unc-51-подобных киназ 1 или 2 (ULK1 или ULK2, соответственно), 13 гомолога, связанного с аутофагией млекопитающих (ATG13), RB1-индуцибельная спираль 1 (RB1CC1; также известная как FIP200, белок, взаимодействующий с семейством киназы фокальной адгезии (ФАК), массой 200 кДа) и Atg101 (белок, связывающий Atg13). II. Формирование везикул - начинается с привлечения белков Atg в сайт сборки фагофоров (PAS). Механизм везикулогенеза неясен, но важное значение имеет активация комплекса фосфатидилинозитол-3-киназы (PtdIns3K). III. Рост и созревание везикул: формирование аутофагосом - это процесс de novo, при котором мембраны, возникающие в PAS, сначала расширяются либо прямым путем из ЭПР, либо за счет присоединения везикул, а затем закрываются, чтобы окружить цитозольное содержимое. Две убиквитин-подобные (Ubl) системы конъюгации (Atg8 и Atg12) участвуют в росте и созревании везикул. Atg8 конъюгирован с липидом фосфатидилэтаноламином

(PE), а Atg12 конъюгирован с Atg5. IV. Формирование аутофагосом: когда везикула завершена, она сливается с лизосомой с образованием аутофагосомы, в которой цитозольное содержимое будет лизироваться. Полученные продукты будут выпущены обратно в цитозоль с помощью пермеаз.[5]

Результаты исследования и их обсуждение

Считается, что аутофагия сформировалась как система защиты от инфекционных агентов и функционировала как иммунная система. У млекопитающих аутофагия активна при многих процессах: контроль роста, дифференцировки и трансформации клеток, в том числе и во время эмбриогенеза; избавление от поврежденных органелл и белков; базальный гомеостаз, метаболические пути катаболизма белков. Умеренная аутофагия спасает клетку, но ее усиление вызывает гибель клетки, спасая организм.[6] Гомеостатические функции заключаются в утилизации поврежденных внутриклеточных структур и восполнении дефицита питательных веществ. Считается, что снижение активности аутофагии является причиной увеличения числа поврежденных органелл, что приводит к снижению продолжительности жизни клеток и соответственно к старению организма. Однако, при детальном изучении механизмов и регуляции аутофагии, возникает вопрос: является ли аутофагическая активность умирающих клеток причиной смерти или фактически попыткой ее предотвратить?

На уровне организма аутофагия способствует увеличению выживаемости клеток в условиях экзогенного стресса различного генеза, на уровне же клетки аутофагия защищает от внутриклеточного стресса – оксидативного, вызванного повреждением митохондрий, патогенов и пр.

Нейродегенеративные заболевания обусловлены накоплением аномальных белковых комплексов, которые в норме утилизируются в процессе аутофагии, и прогрессирующей потерей функций нейронов. С возрастом происходит увеличение активности пути mTOR-C1, который является биологическим ингибитором аутофагии, что приводит к снижению самой аутофагии, поэтому такие заболевания, как болезни Альцгеймера, Паркинсона и рассеянного склероза, развиваются в преклонном возрасте. [7] Роль аутофагии в онкологических процессах зависит от стадии опухоли и характера экспрессируемых онкогенов. В одном случае, аутофагия - это супрессор опухоли на стадии инициации, так как поддерживает стабильность генома, но в другом, при условии, что в сформированной опухоли появились зоны голодания, аутофагия способствует росту, выживаемости и пролиферации опухолевых клеток.

Есть данные, что изменения и снижение активности (при активации mTOR) аутофагии характерно для роста ряда опухолей, а также развития метастаз. Активация mTORC1 промотирует не только рост опухоли, но и прогрессии инфильтрирующего роста опухоли. Но также есть работы показывающие, снижение аутофагии наоборот ограничивают метастатическое опухолевых клеток. [8]

Таким образом, аутофагия играет неоднозначную роль в физиологических и патофизиологических процессах.

Список литературы:

1. Lamark T. Aggrephagy: selective disposal of protein aggregates by macroautophagy / Lamark T., Johansen T. // *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*.- 2012.-article №736905.-p. 1-21.
2. Amber N. Autophagy Regulation and role in development / Amber N., Dan J., Thomas R. // *Autophagy*.- 2013.- v. 9.- p. 951–972.
3. Deegan S. Stress-induced self-cannibalism: on the regulation of autophagy by endoplasmic reticulum stress / Deegan S., Saveljeva S., Gorman A. // *Cellular and Molecular Life Sciences*.- 2013.- v. 70.- p. 2425–2441.
4. He C. Regulation mechanisms and signaling pathways of autophagy / He C., Klionsky D. // *Annual Review of Genetics*.- 2009.- v. 43.- p. 67–93.
5. Yongqiang C. The regulation of autophagy – unanswered questions / Yongqiang C., Klionsky D. // *Journal of Cell Science*.- 2011.- v. 124.- p. 161-170
6. Ravikumar B. Regulation of mammalian autophagy in physiology and pathophysiology / Ravikumar B., Sarkar S., Davies J. et al. // *Physiological Reviews*.- 2010.-v. 90.-p. 1385–1435.
7. Zhao S. The protective role of autophagy in *Heterocephalus glaber* hepatic stellate cells exposed to H₂O₂ or nutritional stress / Zhao S., Luo H., Kan G. // *Cellular Physiology and Biochemistry*. - 2014.- v.34.- p. 463–473.
8. Zubova S. The diversity of autophagy and its controversial role in biological processes. *Scientific journal “Cytology”*.-2019.- v. 61.- № 12.- p. 941–950.

УДК 616-092.6

**Короткова Е.А., Филонов И.А., Попугайло М.В.
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
ММСК В ТЕРАПИИ ОЖОГОВ**

Кафедра патологической физиологии
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

**Korotkova E.A., Filonov I.A., Popugaylo M.V.
COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF USING MSCS IN THE
TREATMENT OF BURNS**

Department of Pathological Physiology
Ural state medical university
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: korotkova.elizaveta.2001@mail.ru; ilyafilonov2018@gmail.com