

В. М. Тверезовський

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна.

АПОПТОЗ, КАСПАЗА-8 І КЛІТИННЕ РЕМОДЕЛЮВАННЯ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ОБСТРУКТИВНОМУ ЗАХВОРЮВАННІ ЛЕГЕНЬ ТА ГІПЕРТОНІЧНІЙ ХВОРОБИ: ПАТОГЕНЕТИЧНИЙ ОГЛЯД

Анотація

Вступ. Апоптоз є одним із ключових механізмів підтримання тканинного гомеостазу, однак його надмірна або дисрегульована активація може сприяти деструкції легеневої тканини, розвитку емфіземи, ремоделюванню дихальних шляхів і судинним змінам при гіпертонічній хворобі. Особливу роль у цих процесах відіграє каспаза-8, яка бере участь не лише у зовнішньому шляху апоптозу, а й у регуляції запального сигналіngu.

Мета. Узагальнити дані щодо ролі апоптозу, каспази-8, оксидативного стресу та запального сигналіngu у патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) і гіпертонічної хвороби.

Матеріали та методи. Проведено огляд літературних джерел щодо молекулярних механізмів апоптозу, ролі каспаз, запалення, оксидативного стресу, ремоделювання легеневої тканини та судинної стінки при ХОЗЛ і гіпертонічній хворобі.

Етичні аспекти. Стаття є теоретико-оглядовою, не містить первинних клінічних або експериментальних даних, тому не потребувала окремого етичного схвалення.

Отримані результати. Апоптоз при ХОЗЛ пов'язаний із деструкцією легеневої паренхіми та формуванням емфіземи. За даними вчених, частка апоптотичних бронхіальних епітеліоцитів у пацієнтів із ХОЗЛ була достовірно вищою, ніж у курців без ХОЗЛ: $4,86 \pm 3,20$ % проти $2,71 \pm 1,61$ %, $p = 0,015$. Експресія мРНК каспази-8 також була вищою у пацієнтів із ХОЗЛ: $0,01 \pm 0,0014$ проти $0,0075 \pm <0,0019$, $p = 0,031$. При гіпертензії апоптотична активність може бути пов'язана з ураженням серця, нирок, мозку та ремоделюванням судинної стінки.

Висновки. Апоптоз і каспаза-8 є важливими патогенетичними ланками ХОЗЛ, особливо в контексті емфіземи, хронічного запалення та оксидативного стресу. При поєднанні з гіпертонічною хворобою ці механізми можуть брати участь у судинному ремоделюванні, підвищенні артеріальної жорсткості та прогресуванні серцево-судинного ризику.

Ключові слова: *внутрішні хвороби, емфізема, оксидативний стрес, запалення, ремоделювання.*

V. Tverezovskyi

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine.

APOPTOSIS, CASPASE-8, AND CELLULAR REMODELING IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND HYPERTENSION: A PATHOGENETIC REVIEW

Abstract

Introduction. Apoptosis is one of the key mechanisms maintaining tissue homeostasis; however, its excessive or dysregulated activation may contribute to lung tissue destruction, emphysema development, airway remodeling, and vascular changes in hypertension. Caspase-8 plays a particularly important role in these processes, as it is involved not only in the extrinsic apoptotic pathway but also in the regulation of inflammatory signaling.

Purpose of the study. To summarize data on the role of apoptosis, caspase-8, oxidative stress, and inflammatory signaling in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and hypertension.

Materials and Methods. A review of the literature was conducted on the molecular mechanisms of apoptosis, the role of caspases, inflammation, oxidative stress, and remodeling of lung tissue and the vascular wall in COPD and hypertension.

Ethics. This article is theoretical and review-based in nature, contains no primary clinical or experimental data, and therefore did not require separate ethical approval.

Results. Apoptosis in COPD is associated with destruction of the lung parenchyma and emphysema formation. According to published data, the proportion of apoptotic bronchial epithelial cells in patients with COPD was significantly higher than in smokers without COPD: $4.86 \pm 3.20\%$ versus $2.71 \pm 1.61\%$, $p=0.015$. Caspase-8 mRNA expression was also higher in patients with COPD: 0.01 ± 0.0014 versus $0.0075 \pm <0.0019$, $p=0.031$. In hypertension, apoptotic activity may be associated with damage to the heart, kidneys, and brain, as well as remodeling of the vascular wall.

Conclusions. Apoptosis and caspase-8 are important pathogenetic links in COPD, particularly in the context of emphysema, chronic inflammation, and oxidative stress. When combined with hypertension, these mechanisms may contribute to vascular remodeling, increased arterial stiffness, and progression of cardiovascular risk.

Keywords: *internal medicine, emphysema, oxidative stress, inflammation, remodeling.*

Вступ.

Апоптоз є програмованою клітинною смертю [1], спрямованою на видалення ушкоджених, старіючих або патологічно змінених клітин [2]. Цей процес регулюється на молекулярному рівні [3] і принципово відрізняється від некрозу. Якщо апоптоз є контрольованим механізмом клітинної елімінації, то некроз розглядають як неконтрольовану клітинну смерть, що виникає під дією надмірного фізичного або хімічного ушкодження [1].

Мета дослідження.

Узагальнити дані щодо ролі апоптозу, каспази-8, оксидативного стресу та запального сигналінгу у патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) і гіпертонічної хвороби.

Матеріали та методи.

Проведено огляд літературних джерел щодо молекулярних механізмів апоптозу, ролі каспаз, запалення, оксидативного стресу, ремодельовання легеневої тканини та судинної стінки при ХОЗЛ і гіпертонічній хворобі.

Результати та обговорення.

Виділяють три основні шляхи реалізації апоптозу: рецептор-опосередкований зовнішній шлях, внутрішній мітохондріальний шлях і механізм, пов'язаний з ендоплазматичним ретикуломом [2]. До ефекторів зовнішнього механізму належить каспаза-8, яка разом із каспазою-9 бере участь в активації каспази-3 [2]. Каспази, або аспартат-специфічні цистеїнові протеази, є центральними молекулярними виконавцями

як внутрішнього, так і зовнішнього апоптотичних процесів [3].

Каспаза-8 присутня в багатьох організмах, а її основна функція полягає у запуску клітинної смерті під впливом зовнішніх сигналів [4]. У класичному механізмі апоптозу, пов'язаному з рецепторами смерті, каспаза-8 залучається після приєднання до смерть-індукуючого сигнального комплексу. Це стимулює димеризацію С-термінального каталітичного домену й запускає автокаталітичний механізм апоптозу [4]. Крім того, активація каспази-8 відбувається під впливом Fas-асоційованого протеїну [5].

Каспаза-8 має значення не лише для апоптозу, а й для запального сигналінгу. Вона бере участь у процесингу інтерлейкіну-1 β через каспаза-1-залежний і каспаза-1-незалежний механізми [5]. Такий шлях необхідний для формування імунної відповіді. У дослідженні Qi X. et al. [5] було показано, що за відсутності каспази-8 суттєво знижується алергічне запалення дихальних шляхів і продукція цитокінів сімейства інтерлейкіну-1, що підтверджує роль каспази-8 у розвитку бронхіальної астми.

Згідно з даними літератури, апоптоз має важливе значення в патогенезі ХОЗЛ, що підтверджується збільшенням кількості каспази-3 та каспази-8 [6]. Інтенсивне хронічне запалення легень і епітелію дихальних шляхів у поєднанні з оксидативним стресом, а також дисбалансом протеолітичної й антипротеолітичної систем, сприяє деструкції легеневої тканини [2, 6, 7]. За фізіологічних умов оксидантна та антиоксидантна системи перебувають у рівновазі [7]. Однак тривале запалення

призводить до вивільнення й накопичення активних форм кисню, що прискорює розвиток оксидативного стресу, інтенсивність якого перевищує можливості антиоксидантного захисту легеневої тканини [7].

Запалення в легеневій тканині пацієнтів із ХОЗЛ підтримується експресією прозапальних цитокінів, зокрема фактора некрозу пухлин- α та інтерлейкіну-6. Водночас порушується баланс між матриксною металопротеїназою-12 і тканинним інгібітором матрикських металопротеїназ-1 [6]. Сукупність цих змін створює умови для ремодельовання дихальних шляхів, деструкції альвеолярної тканини та прогресування емфіземи.

Регуляція апоптозу необхідна для підтримання гомеостазу організму [3]. За активації апоптотичних механізмів клітини зменшуються, фрагментуються до апоптотичних тілець, які надалі фагоцитуються. При цьому зниження стресового впливу на навколишні клітини сприяє посиленню протизапального сигналіngu [3]. Рецептор-опосередкований зовнішній шлях апоптозу реалізується за участю Fas-асоційованого домену, каспази-8, каспази-10 та FLICE-подібного білка-інгібітора.

Зовнішній механізм апоптозу запускається через рецептори смерті на поверхні клітини, які активують каспази [3]. Подальші етапи здійснюються під впливом ефекторних каспаз [3]. У контексті ХОЗЛ це має особливе значення, оскільки надмірна або недостатньо компенсована апоптотична активність може сприяти втраті структурної цілісності легеневої паренхіми.

Дослідники [2] розглядають апоптоз клітин дихальних шляхів і легень як можливий четвертий механізм патогенезу ХОЗЛ. Gogebakan B. et al. [2] зазначають, що інтенсивні процеси апоптозу в паренхімі легень у пацієнтів із ХОЗЛ відіграють важливу роль у розвитку захворювання. Вони не компенсуються достатньою проліферацією, що з часом призводить до деструкції легеневої тканини, формування емфіземи та зменшення ефективної площі легень [2]. Автори підкреслюють, що точні механізми інтенсифікації апоптозу при ХОЗЛ залишаються недостатньо вивченими, що робить подальші дослідження цього напрямку клінічно актуальними.

У дослідженні Gogebakan B. et al. [2] було показано, що у пацієнтів із ХОЗЛ процеси апоптозу достовірно інтенсивніші, ніж у курців без ХОЗЛ: $p = 0,015$. Частка апоптотичних бронхіальних епітеліоцитів становила відповідно $4,86 \pm 3,20\%$ та $2,71 \pm 1,61\%$. Експресія мРНК каспази-8 також була достовірно вищою у пацієнтів із ХОЗЛ порівняно з курцями без ХОЗЛ: $0,01 \pm 0,0014$ проти $0,0075 \pm < 0,0019$, $p = 0,031$. Ці дані підтверджують залучення каспази-8 до патогенезу ХОЗЛ [2].

Гіпертонічна хвороба (ГХ) також пов'язана з апоптотичними механізмами. За даними Sun Y. et al. [8], гіпертензія стимулює апоптотичну активність у критично важливих органах, зокрема мозку, нирках і серці. Найбільші втрати клітин виявляють у пацієнтів із серцевою недостатністю, яка разом із гіпертрофією лівого шлуночка є наслідком тривалого підвищення артеріального тиску [8]. Одну з провідних ролей у цьому процесі

відіграє апоптотичний механізм ендоплазматичного ретикулуму, оскільки він виражено реагує на гіпоксію, ішемію та інші фактори, які спричиняють стрес ендоплазматичного ретикулуму [8].

Laurent S. et al. [9] припускають, що інтенсифікація апоптозу в артеріях при гіпертензії може бути як первинним, так і компенсаторним процесом, спрямованим на обмеження клітинного росту, який виникає при внутрішньому ремоделюванні. З іншого боку, наявність у судинній стінці імунних клітин, клітин запалення, макрофагів і лімфоцитів, а також продукція ними цитокінів стимулюють ремоделювання [9]. Під впливом ангіотензину-II у ремоделюванні дрібних артерій беруть участь ефекторні Т-клітини, Т-хелпери 2 та 17 типу, а також Т-супресори [9].

У пацієнтів із загостренням ХОЗЛ фактор некрозу пухлин- α , який виділяється альвеолярними макрофагами після стимуляції вірусними або бактеріальними агентами, активує продукцію інтерлейкіну-8. Це підкреслює важливу роль фактора некрозу пухлин- α у патогенезі ХОЗЛ [6]. Таким чином, каспаза-8, апоптоз, макрофагальний сигналінг, оксидативний стрес і цитокінова відповідь формують взаємопов'язану патогенетичну мережу, яка може підтримувати хронічне ушкодження легеневої тканини та системні судинні зміни.

Сучасні дослідження також розширюють уявлення про каспазу-8 як молекулу, що стоїть на перетині апоптозу, запального сигналінгу, піроптозу та інших форм регульованої клітинної смерті [10]. У контексті ХОЗЛ

це особливо важливо, оскільки сигаретний дим, бактеріальні агенти, вірусні інфекції та хронічне запалення можуть не лише запускати класичний апоптоз, а й формувати змішані варіанти клітинної смерті з вивільненням damage-associated molecular patterns (DAMPs), підтриманням запалення й подальшим ремоделюванням тканин [11].

Наведений матеріал дозволяє розглядати апоптоз не як ізольований біологічний процес, а як один із центральних механізмів, що поєднує запалення, оксидативний стрес, ремоделювання й втрату функціональної тканини при ХОЗЛ. Особливе значення має каспаза-8, яка бере участь у зовнішньому шляху апоптозу, але водночас залучена до регуляції запальної відповіді. Саме тому підвищення експресії мРНК каспази-8 у пацієнтів із ХОЗЛ, показане Gogebakan V. et al. [2], має не лише молекулярне, а й клінічне значення.

Дані Gogebakan V. et al. [2] свідчать, що частка апоптотичних бронхіальних епітеліоцитів у пацієнтів із ХОЗЛ становила $4,86 \pm 3,20$ %, тоді як у курців без ХОЗЛ – $2,71 \pm 1,61$ %, $p = 0,015$. Це підтверджує, що саме наявність ХОЗЛ, а не лише факт куріння, асоціюється з посиленням апоптотичного ушкодження епітелію. Підвищення експресії мРНК каспази-8 до $0,01 \pm 0,0014$ порівняно з $0,0075 \pm < 0,0019$ у групі курців без ХОЗЛ додатково вказує на роль зовнішнього апоптотичного шляху.

Порівняно з сучасними уявленнями про регульовану клітинну смерть, ці дані виглядають особливо актуальними. Новіші роботи показують, що каспаза-8 не обмежується класичним запуском апоптозу, а може регулювати запальні

реакції, активність інфламасом і піроптотичну клітинну смерть [10]. Це дозволяє краще пояснити, чому хронічне запалення при ХОЗЛ може зберігатися навіть після припинення куріння, а інфекційні загострення здатні прискорювати структурне ушкодження легеневої тканини.

При ГХ апоптоз має інший, але не менш важливий клінічний сенс. Він може бути пов'язаний із ремоделюванням дрібних артерій, ушкодженням органів-мішеней, гіпертрофією лівого шлуночка та прогресуванням серцевої недостатності. У пацієнтів із поєднанням ХОЗЛ і ГХ ці механізми потенційно взаємно підсилюються через гіпоксемію, системне запалення, оксидативний стрес і ендотеліальну дисфункцію.

Висновки.

1. Апоптоз є важливою патогенетичною ланкою ХОЗЛ, оскільки його надмірна активація сприяє деструкції легеневої тканини, зменшенню ефективної площі легень і формуванню емфіземи.

2. У пацієнтів із ХОЗЛ частка апоптотичних бронхіальних епітеліоцитів є достовірно вищою, ніж у курців без ХОЗЛ: $4,86 \pm 3,20$ % проти

$2,71 \pm 1,61$ %, $p = 0,015$.

3. Експресія мРНК каспази-8 у пацієнтів із ХОЗЛ також достовірно підвищена: $0,01 \pm 0,0014$ проти $0,0075 \pm <0,0019$, $p = 0,031$, що підтверджує участь зовнішнього апоптотичного шляху в патогенезі захворювання.

4. При ГХ апоптоз може брати участь у ремоделюванні судинної стінки, ураженні серця, нирок і мозку, а також у прогресуванні серцевої недостатності.

5. Поєднання ХОЗЛ і ГХ створює умови для взаємного підсилення апоптозу, оксидативного стресу, системного запалення, ендотеліальної дисфункції та артеріальної жорсткості, що обґрунтовує необхідність комплексного патогенетичного підходу до таких пацієнтів.

Фінансування та конфлікт інтересів.

Автори заявляють про повну відсутність конфлікту інтересів.

Джерело фінансування: власні кошти авторів.

Політика використання ШІ та технологій з підтримкою ШІ.

Інструменти ШІ при підготовці цієї роботи не використовувались.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Mizumura K., Maruoka S., Shimizu T., Gon Y. Autophagy, selective autophagy, and necroptosis in COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2018. Vol. 13. P. 3156–3172. DOI: <https://doi.org/10.2147/COPD.S175830>.

2. Gogebakan B., Bayraktar R., Ulaslı M. et al. The role of bronchial epithelial cell

apoptosis in the pathogenesis of COPD. *Molecular Biology Reports*. 2014. Vol. 41, № 8. P. 5321–5327. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11033-014-3403-3>.

3. Tummers B., Green D. R. Caspase-8: regulating life and death. *Immunological Reviews*. 2017. Vol. 277, № 1. P. 76–89. DOI: <https://doi.org/10.1111/imr.12541>.

4. Keller N., Ozmadenci D., Ichim G., Stupack D. Caspase-8 function, and phosphorylation, in cell migration. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 2018. Vol. 82. P. 105–117. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2018.01.009>.

5. Qi X., Gurung P., Malireddi R. K. et al. Critical role of caspase-8-mediated IL-1 signaling in promoting Th2 responses during asthma pathogenesis. *Mucosal Immunology*. 2017. Vol. 10, № 1. P. 128–138. DOI: <https://doi.org/10.1038/mi.2016.25>.

6. Liu X., Ma C., Wang X. et al. Hydrogen coadministration slows the development of COPD-like lung disease in a cigarette smoke-induced rat model. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2017. Vol. 12. P. 1309–1324. DOI: <https://doi.org/10.2147/COPD.S124547>.

7. Zhao Y. L., Li F., Liu Y. W. et al. Adiponectin attenuates endoplasmic reticulum stress and alveolar epithelial apoptosis in COPD rats. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2017. Vol. 21, № 21. P. 4999–5007.

8. Sun Y., Zhang T., Li L., Wang J. Induction of apoptosis by hypertension via endoplasmic reticulum stress. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2015. Vol. 40, № 1. P. 41–51. DOI: <https://doi.org/10.1159/000368481>.

9. Laurent S., Boutouyrie P. The structural factor of hypertension: large and small artery alterations. *Circulation Research*. 2015. Vol. 116, № 6. P. 1007–1021. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303596>.

10. Doron I., Kusakabe T., Iliev I. D. Immunoglobulins at the interface of the gut microbiota and anti-fungal immunity. *Seminars in Immunology*. 2023. Vol. 67. Article 101757. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.smim.2023.101757>. PMID: 37003056; PMCID: PMC10192079.

11. Dho S. H., Cho M., Woo W. et al. Caspases as master regulators of programmed cell death: apoptosis, pyroptosis and beyond. *Experimental & Molecular Medicine*. 2025. Vol. 57, № 6. P. 1121–1132. DOI: <https://doi.org/10.1038/s12276-025-01470-9>. PMID: 40555741; PMCID: PMC12229594.

Надійшла до редакції 19.02.2025

Прийнята до опублікування 27.03.2025

Інформація про авторів (Information about the authors)

Тверезовський Володимир Михайлович, Харківський національний медичний університет, асистент кафедри внутрішньої медицини та професійних хвороб; Харків, Україна.

Tverezovskyi Volodymyr, Kharkiv National Medical University, Assistant Professor at the Department of Internal Medicine and Occupational Diseases; Kharkiv, Ukraine.

E-mail: vm.tverezovskyi@knmu.edu.ua

<https://orcid.org/0000-0002-9953-9553> A, B, C, D, E, F

-
- A** – Концепція та дизайн роботи (Work concept and design)
B – Збір та аналіз даних (Data collection and analysis)
C – Відповідальність за статистичний аналіз (Responsibility for statistical analysis)
D – Написання статті (Writing the article)
E – Критичний огляд статті (Critical review)
F – Остаточне затвердження статті (Final approval of the article)
-

Відповідальний автор:

Тверезовський Володимир Михайлович, Харківський національний медичний університет, асистент кафедри внутрішньої медицини та професійних хвороб.

✉ Україна, 61022, м. Харків, вул. Трінклера, 6, 3-й поверх, праве крило.

E-mail: dglyia.as@gmail.com

<p>Цитування: Тверезовський В. М. Апоптоз, каспаза-8 і клітинне ремоделювання при хронічному обструктивному захворюванні легень та гіпертонічній хворобі: патогенетичний огляд. <i>Вісник медицини, психології та фармації</i>. 2025. № 1-2 (3-4). С. 104–111. doi: https://doi.org/10.20998/BMPP.2024.02.08</p>
--