***Резюме***

**Резюме**. Цель работы: выявить количественные соотношения, существующие между путями клеточной смерти в норме и при диффузной иммунокомплексной патологии.

Соотношение различных путей клеточной смерти (аутофагия, апоптоз, некроз) при аутоиммунных (системных заболеваниях соединительной ткани (СЗСТ) – ревматоидном артрите (РА), системной красной волчанке (СКВ) и системной склеродермии (ССД) подвержено возрастным изменениям. С одной стороны, процесс старения можно рассматривать как генетически детерминированное общее снижение адаптивного потенциала организма и системную реакцию хронического возрастного воспаления, с выраженным цитокиновым провоспалительным сдвигом. С другой, – в основе мультисистемности и полиорганности функционально-метаболических нарушений при системных заболеваниях соединительной ткани лежит полигенное снижение энерго-информационной ёмкости клеток.

Анализировали плазму крови у пациентов двух возрастных групп. Первую группу составили: 10 больных СКВ (4 мужчин и 6 женщин, средний возраст 43,8 года), 13 больных РA (5 мужчин и 8 женщин, средний возраст 45,6года), 7 ССД (женщины, средний возраст 35,8 года)и 10 здоровых доноров (6 мужчин и 4 женщины, средний возраст 40,7 года). Вторую (возрастную) группу составили: 9 больных СКВ (2 мужчины и 7 женщин, средний возраст 69,8 года), 10 больных РA (5 мужчин и 5 женщин, средний возраст 65,6 года), 5 больных ССД (женщины, средний возраст 65,7года)и 12 здоровых доноров (нормальное биологическое старение – 7 мужчин и 5 женщин, средний возраст 64,7 года).

Представленные в настоящей работе материалы получены при информированном согласии пациентов на участие. При проведении научных биомедицинских исследований пользовались международно признанным этическим стандартом – Хельсинской декларацией Международной медицинской ассоциации 1996 года, пересмотренной в 2013 г.

Выявлено тесное взаимодействие между путями клеточной смерти при СЗСТ (наиболее ярко выраженное при СКВ), сопряженное с возрастными изменениями и клиническими проявлениями аутоиммунного процесса. При СЗСТ ткани проявляются все типы клеточной смерти, однако, степень их выраженности находится в зависимости от нозологической формы заболевания. Аутофагия в развитии системной диффузной патологии соединительной ткани (особенно в случае СКВ, а также РА) принимает непосредственное участие в формировании иммунного ответа и воспалительного процесса. При нормальном биологическом старении, также как и при СЗСТ наблюдается резкое возрастание активности метаболического триггера – аденозинмонофосфат-активированной протеинкиназы (AMPK) (сенсора внутриклеточной энергии), а также: смещается кислотно-щелочное равновесие, возрастает количество активных форм кислородных радикалов, изменяется ox-red потенциал клеток, идёт активация компонентов клеточной деструкции, нарушается деятельность цитокиновой системы организма (цитокины – регуляторы апоптоза), снижается экспрессия шаперонов и смещается иммуно-оксигеназный гомеостаз. Ингибирование генетически детерминиро-ванного процесса гибели клеток – апоптоза лежит в основе развития аутоиммунных заболеваний. Поздний апоптоз, перетекающий во вторичный некроз, сопровождается снижением антиоксидантной защиты, развитием аутоиммунной патологии. Шаперон-опосредованная индукция иммунного ответа как сигнальный механизм аутофагии, закреплённый эволюционно только у млекопитающих, возможно, является общим центральным звеном и «молекулярным переключателем», вызывающим развитие как аутоиммунных заболеваний соединительной ткани, так и геронтологических процессов.

*Ключевые слова:**аутофагия, апоптоз, некроз, системная красная волчанка, системная склеродермия, ревматоидный артрит*

**Abstract**

**Abstract.** Research objective: to reveal the quantitative ratios existing between ways of cellular death is normal also in immune complex pathology. The ratio of different pathways of cell death (autophagy, apoptosis, necrosis) in autoimmune (systemic connective tissue diseases (SCTD) – rheumatoid arthritis (RA), systemic lupus erythematosus (SLE) and systemic scleroderma (SSD) is a subject of age-related changes. On one hand, the aging process can be considered as a genetically determined overall decrease in the adaptive potential of the body and a systemic reaction of chronic age-related inflammation, with a pronounced cytokine proinflammatory shift. On the other hand, the basis of multi-systemic and multi-organic functional and metabolic disorders in systemic diseases of connective tissue is a polygenic decrease in energy and information capacity of cells.

Blood plasma was analyzed in patients of two age groups. The first group consisted of 10 patients with SLE (4 men and 6 women, average age 43.8 years), 13 patients with RA (5 men and 8 women, average age 45.6 years), 7 SSD (women, average age 35.8 years) and 10 healthy donors (6 men and 4 women, average age 40.7 years). The second (age) group consisted of: 9 patients with SLE (2 men and 7 women, average age 69.8 years), 10 patients with RA (5 men and 5 women, average age 65.6 years), 5 patients with SSD (women, average age 65.7 years) and 12 healthy donors (normal biological aging-7 men and 5 women, average age 64.7 years).

The materials presented in this paper were obtained with the informed consent of patients to participate. In carrying out scientific biomedical research, the internationally recognized ethical standard of the Helsinki Declaration of the International medical Association of 1996, revised in 2013, was used.

Ratio of various ways of cellular death (autophagy, apoptosis, necrosis) in autoimmune (the systemic connective tissue diseases – SCTD) – the rheumatoid arthritis (RA), the systemic lupus erythematosus (SLE) and a systemic scleroderma (SSD) it is subject to age changes. The close interaction between ways of cellular death at SCTD (the most pronounced in SLE) interfaced to age changes and clinical manifestations of autoimmune process is revealed. At SCTD are shown all types of cellular death, however, the degree of their expressiveness is depending on a nosological form of a disease. The autophagy in development of system diffusion pathology of connecting tissue (especially in case of SLE and RA) is directly involved in forming of immune response and inflammatory process. At normal biological aging, also as well as at SCTD sharp increase of activity of the metabolic trigger – adenosine-monophosphate - the activated protein kinase (AMPK) (the sensor of intracellular energy) is observed and also: acid-base equilibrium is displaced, the quantity of active forms of oxygen radicals increases, ox-red potential of the cells changes, there is an activation of components of cellular destruction, activity of cytokine system of organism is broken (cytokines – apoptosis regulators), the expression of chaperons decreases and the immune-oxigenase homeostasis is displaced. The inhibition of genetically determined process of death of cells – apoptosis is the cornerstone of development of autoimmune diseases. The late apoptosis flowing in a secondary necrosis is followed by decrease in antioxidant protection, development of autoimmune pathology. The chaperon-mediated induction of an immune response as the alarm mechanism of an autophagy fixed evolutionarily only at mammals, perhaps is the general central link and "the molecular switch" causing the development of autoimmune diseases of connecting tissue, as well as gerontological processes.

*Keywords: autophagy, apoptosis, necrosis, system lupus erythematosus, system scleroderma, rheumatoid arthritis.*