

Роль апоптоза в патогенезе некоторых критических состояний

А. И. Глухов^{1,2}, Г. К. Грызунова¹, Л. И. Усай¹,
Т. Л. Алейникова¹, Н. В. Черникова¹, А. Ю. Бурт¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России,
Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова,
Россия, 119234, г. Москва, Университетская пл., д. 1

The Role of Apoptosis in the Pathogenic Mechanism of Critical States (Review)

Alexander I. Glukhov^{1,2}, Galina K. Gryzunova¹, Ludmila I. Usai¹,
Tatiana L. Aleynikova¹, Natalya V. Chernikova¹, Andrey Yu. Burt¹

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia,
8 Trubetskaya Str., Bldg. 2, 119991 Moscow, Russia

² M. V. Lomonosov Moscow State University,
1 Universitetskaya Plaza, 119234 Moscow, Russia

Цель обзора — анализ роли апоптоза в патогенезе некоторых критических состояний и описание особенностей биохимических процессов, вовлеченных в его развитие. В статью включено 117 публикаций, в том числе 76 за последние пять лет. Анализ обсуждаемых работ показывает, что способность управлять эндогенными апоптотическими процессами открывает возможности для разработки подходов функциональной терапии ряда заболеваний.

Ключевые слова: апоптоз; гибель клетки; повреждение; биохимические механизмы

The purpose of the overview is to analyze the role of apoptosis in the pathogenesis of critical illness and discuss specific features of contributed biochemical processes. The paper reviews 117 publications, 76 of which were published during the recent five years. Published data show that the ability to control endogenic apoptotic processes offers opportunities for the development of functional therapy approaches to various diseases.

Keywords: apoptosis; cell death; damage; biochemical mechanisms

DOI:10.15360/1813-9779-2019-2-79-98

Введение

Апоптоз (от древнегреческого слова, обозначающего «листопад») представляет собой форму запрограммированной гибели клеток [1]. Биохимические события, происходящие при апоптозе, приводят к характерным изменениям и гибели клеток. Данные изменения включают сжатие ядра и его фрагментацию, а также фрагментацию хромосомной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и распад матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) [2].

Термин апоптоз был введен в 1972 г. J.F.R. Kerr et al. [3], а в 2002 году была присуждена Нобелевская премия Бреннеру, Р. Горвицу и Д. Салтону за работу по изучению генетической регуляции органогенеза и «программируемой смерти» клеток. В ряде публикаций подробно описаны механизмы индукции и регуляции апоптоза [4–14]. Однако данные о роли

Introduction

Apoptosis (from Classical Greek word meaning 'leaf fall') is a form of programmed death of cells [1]. Biochemical events occurring during apoptosis lead to characteristic changes and death of cells. Such changes include nucleus compression and fragmentation as well as fragmentation of chromosomal deoxyribonucleic acid (DNA) and degradation of messenger ribonucleic acid (mRNA) [2].

Term 'apoptosis' was introduced in 1972 by J.F.R. Kerr et al. [3], and in 2002 the Nobel prize was awarded jointly to Brenner, R. Horvitz and John Sulston for their investigation of «genetic regulation of organ development and programmed cell death». A plenty of papers have described apoptosis induction and regulation mechanisms in detail [4–14]. However, data concerning the role of apoptosis during different critical states have emerged only recently.

Адрес для корреспонденции:

Людмила Ивановна Усай
E-mail: usaylee@mail.ru

Correspondence to:

Ludmila I. Usay
E-mail: usaylee@mail.ru

апоптоза при различных критических состояниях появились только в последние годы.

На современном этапе развития науки апоптоз считается критическим фактором в отношении потенциальных клеточных ответов [15–21], однако более детальная картина вовлеченных в апоптоз внутриклеточных процессов еще не совсем ясна. Более того, много непонятого остается и в отношении регуляторных механизмов основного процесса «программируемой смерти» клеток. Доказано, что способность клетки модулировать процессы, приводящие к жизни или смерти имеет огромный терапевтический потенциал [22, 23]. В последние годы появилась возможность определять разнообразные сывороточные маркеры апоптоза [24–26]. В настоящее время изучение апоптоза, особенно при критических состояниях, фокусируется на выяснении и анализе молекулярных механизмов и сигнальных путей, которые контролируют остановку клеточного цикла и последующие процессы, приводящие к гибели клетки.

Основные этапы апоптоза

Апоптоз или запрограммированная гибель клеток — это важный биологический процесс, который помогает организму избавиться от потенциально опасных клеток. Когда клетка подвергается апоптозу, ее ДНК расщепляется на фрагменты при помощи «апоптоз-специфической ДНК-эндонуклеазы», известной как CAD ДНКазы (caspase-activated DNAase) [27]. В конечном итоге клетка распадается на мелкие фрагменты, которые в последующем будут поглощены здоровыми клетками ближайшего окружения (паренхиматозными клетками или макрофагами). Процесс гибели сопровождается конденсацией и фрагментацией хроматина в результате образования белковых комплексов, которые связывают лиганды апоптоза с их рецепторами. Указанные комплексы генерируют и активируют иницирующие каспазы, которые затем запускают и расщепляют эффекторные каспазы, нацеленные на конкретные клеточные субстраты для протеолиза [28–34]. Каспазы являются ключевыми ферментами, участвующими в апоптозе, и остаются каталитически активными только в процессе апоптоза. При этом каспазы напрямую ингибируются специфическими белками-ингибиторами апоптоза — Inhibitors of apoptosis proteins (IAP) [35–39]. Неактивные формы указанных протеаз называются прокаспазами, которые активируются другими каспазами путем ограниченного протеолитического расщепления. Активные каспазы способны расщеплять белок-ингибитор ДНКазы, тем самым вызывая активный гидролиз ДНК и последующую гибель клеток.

Сигналы вызова апоптоза

Существует два типа сигналов, которые могут вызывать апоптоз: «сигналы смерти» и элиминация

At the present stage of science development, apoptosis is considered a critical factor in respect to potential cell responses [15–21], though a more detailed picture of intracellular processes involved in apoptosis still remains not quite clear. Moreover, there is yet a lot to understand regarding regulatory mechanisms of the main process of ‘programmed death’ of cells. It has been proven that the cell ability to modulate processes leading to the life or death possesses strong therapeutic potential [22, 23]. In recent years, it has become possible to identify various serum markers of apoptosis [24–26]. Investigation of cell apoptosis, especially in critical illness, currently focuses on finding out and analyzing the molecular mechanisms and signal pathways that control the cell cycle and subsequent processes leading to cell death.

Main Stages of Apoptosis

Apoptosis, or programmed cell death, is a biological process that helps the body to get rid of potentially dangerous cells. When cell undergoes apoptosis, its DNA breaks down into fragments with the help of ‘apoptosis-specific DNA-endonuclease’ known as CAD DNAase (caspase-activated DNAase) [27]. In the end, the cell breaks down into subcellular fragments, which will be later absorbed by immediately surrounding healthy cells (parenchyma cells or macrophages). The process of death is accompanied by condensation and fragmentation of chromatin as a result of formation of protein complexes binding apoptosis ligands with their receptors. The said complexes generate and activate initiating caspases that thereafter start and break down effector caspases targeted to specific cell substrates for proteolysis [28–34]. Caspases are essential enzymes involved in apoptosis that remain catalytically active only in the course of apoptosis. At that, caspases are directly inhibited by specific proteins — apoptosis inhibitors: inhibitors of apoptosis proteins (IAP) [35–39]. Inactive forms of the said proteases are called procaspases, which are activated by other caspases through limited proteolytic degradation. Active caspases are capable of breaking down DNAase inhibitor protein, thus inducing intensive DNA hydrolysis and subsequent cell death.

Signals Causing Apoptosis

There are two types of signals that can induce apoptosis: ‘death signals’ and elimination of survival factors in cells [40]. In case of apoptosis induction via activation of ‘death signals’, cells express CD95 or other similar proteins referred to as ‘death signals’ on the surface, which would activate procaspases later and finally initiate apoptosis. In case of induction of apoptosis related to survival factors, mitochondria play an important role [41, 42]. Proteins called anti-apoptotic are found on the outer membrane of mitochondria. The function of these proteins is to prevent apoptosis development in cells exposed to survival

в клетках факторов выживания [40]. При индукции апоптоза, посредством «сигналов смерти», клетка будет накапливать на своей поверхности CD95 или другие подобные белки, которые называются «сигналами смерти», что впоследствии будет привлекать прокаспазы к поверхности клетки, их активацию, что в итоге приведет к инициации апоптоза. При индукции апоптоза, связанного с факторами выживания, важная роль отводится митохондриям [41, 42]. Белки, называемые антиапоптотическими, находятся на внешней мембране митохондрий. Функция этих белков заключается в предотвращении развития апоптоза в клетках, подвергающихся воздействию факторов выживания [43]. Другие белки, находящиеся в равновесии с антиапоптотическими белками и способные активировать апоптоз, называют проапоптотическими [44]. Когда факторы выживания выводятся из клетки, этот баланс нарушается, вследствие чего равновесие смещается в сторону синтеза и накопления проапоптотических белков. В результате увеличивается вероятность того, что такая клетка подвергнется апоптозу.

Некроз и апоптоз

Выделяют, по крайней мере, два основных типа гибели эукариотических клеток — некроз и апоптоз [45], существенно отличающихся морфологически и биохимически.

Считается, что некроз является ответом клетки на внешние воздействия: гипоксию, гипотермию, токсины, вирусы, т.е. воздействия, которые резко меняют нормальные физиологические условия жизнедеятельности клеток [4]. Некроз приводит к появлению побочных продуктов, образующихся при травме, или токсинов, что впоследствии может вызвать воспаление. Гибель клеток посредством некроза вредна для организма, хотя многие продукты некроза высвобождающиеся в кровяное русло, известны как сигналы, информирующие клетки организма об опасности, тогда как апоптоз является важным для жизни организма процессом, при котором клеточная смерть не оставляет за собой побочных продуктов или каких-либо других токсичных метаболитов.

Апоптоз можно представить, как активный суицидный процесс, направленный на предотвращение ДНК-зависимых синтетических реакций эмбрио- и морфогенеза [5].

Характерной особенностью апоптоза является коллапс ядра. Хроматин, который обычно состоит из смешанных открытых и конденсированных областей (гетерохроматин и эухроматин), становится суперконденсированным, представляя собой полумесяцы вокруг ядерной оболочки. Структурным коррелятом апоптоза является фрагментация ДНК [37, 46]. Эта деградация структуры хроматина отражает действие эндонуклеазы на межнуклеосомные участки ДНК, недостаточно

molecules [43]. Other proteins, which are in equilibrium with antiapoptotic proteins and capable of activating apoptosis, are called proapoptotic [44]. When survival factors are eliminated from the cell, this balance is upset, in consequence of which equilibrium shifts towards synthesis and accumulation of proapoptotic proteins. As a result, the probability that such cell will undergo apoptosis rises.

Necrosis and Apoptosis

At least two main types of cell death are distinguished: necrosis and apoptosis [45], which are essentially different in terms of morphology and biochemistry.

Necrosis is considered a cell response to external effects: hypoxia, hypothermia, toxins, viruses, i.e. effects that change drastically the normal physiological conditions of cell activity [4]. Necrosis leads to emergence of by-products formed during a trauma, or toxins, which might cause inflammation. Cell death by necrosis is harmful for the body, though many necrosis products released into blood stream are known as signals informing cells of the body about a danger, while apoptosis is a process important for the body life when cell death does not leave behind any toxic by-products including toxic metabolites.

Apoptosis can be imagined as an active suicidal process aimed at prevention of DNA-dependent embryo- and morphogenesis synthesis reaction [5].

Nucleus collapse is a characteristic feature of apoptosis. Chromatin, which usually consists of mixed open and condensed areas (heterochromatin and euchromatin), becomes supercondensed, looking like crescents around the nuclear envelope. The structural correlate of apoptosis is DNA fragmentation [37, 46]. This degradation of the chromatin structure reflects the action of endonuclease on internucleosomal DNA regions insufficiently protected by histones. This endonuclease has not yet been identified in spite of the fact that caspase-activated-DNAase has been attracting much attention of scientists [27].

It is known that the cell can repair a limited quantity of simultaneous double-stranded breaks in DNA and that during apoptosis DNA is damaged extensively (up to 300 000 DNA brakes per chromosome) [47].

Microscopy visualization reveals that during apoptosis the nucleus is destroyed and express structural features reminding bead-like structures. Their volume occupies one third of the nucleus volume approximately. The membrane remains intact, though membrane phospholipids are redistributed [7].

From the very beginning of apoptosis process, cells get heavily compressed losing about a third of their volume within a few minutes [11]. The mechanism of cell compaction remains unclear; however, it should include redistribution of ion and water, probably, due to atypical activation of ion channels related to plasma membrane [15]. This 'shrinkage' is well seen in the cell culture and in *in vivo*. It has been shown

защищенные гистонами. Данная эндонуклеаза еще не идентифицирована, несмотря на то, что каспаза-активируемая-ДНКаза в последнее время привлекает значительное внимание ученых [27].

Известно, что клетка может восстанавливать ограниченное количество одновременных двухцепочечных разрывов в ДНК, а при апоптозе происходит обширное повреждение ДНК (до 300000 разрывов на хромосому) [47].

Под микроскопом при апоптозе визуализируется ядро, которое разрушилось и напоминает плотные бусиноподобные структуры. Их объем занимает примерно треть объема ядра. При этом мембрана остается нетронутой, однако ее фосфолипиды перераспределяются [7].

В начале апоптоза клетки сильно сжимаются, теряя около трети объема за несколько минут [11]. Механизм уплотнения клеток остается неизвестным, однако он должен включать перераспределение ионов, а также воды, возможно, благодаря необычной активации ионных каналов, связанных с плазматической мембраной [15]. Эта «усадка» хорошо видна в культуре клеток, а также *in vivo*. Показано, что в процессе «усадки» происходят значительные изменения в цитоскелете [6]. Результатом этого является своеобразное энергично «кипящее» действие плазматической мембраны. Вследствие этого апоптотическая клетка обычно разрывается на отдельные апоптотические тельца, некоторые из них содержат хроматин. Неизвестно, каким образом эти изменения приводят к гибели клеток. Известно, что в начале апоптоза, когда клетка еще жизнеспособна, она распознается другой клеткой и фагоцитируется, погибая внутри фагоцита [45]. Поэтому, предполагаемая цель всех этих изменений может заключаться в том, чтобы клетка во-время поглощалась другой клеткой, прежде чем у нее появится возможность высвободить свои токсические для клеточного окружения продукты и вызвать воспаление.

Апоптоз также сопровождается изменениями плазматической мембраны, наиболее очевидным из которых является накопление на внешней поверхности мембраны молекул фосфатидилсерина (PS) [48]. Фагоцитарные клетки, имеющие рецепторы к PS, распознают, связывают и поглощают еще живые клетки, находящиеся в состоянии апоптоза [49]. Таким образом, апоптотическая клетка не имеет возможности лизироваться и высвобождать во внеклеточное пространство молекулы, вызывающие воспаление. Кроме того, макрофаг, который распознает клетку как апоптотическую, не активируется, поэтому удаление апоптотических клеток является физиологическим и незаметным процессом. Правильное удаление апоптотических клеток настолько важно, что в дополнение к системе рецепторов, связывающих PS, существует множество других механизмов для их распознавания [4, 50].

that in the process of 'shrinkage', significant changes take place in the cytoskeleton [6]. The result thereof is a peculiar, energetically 'boiling' action of plasma membrane. As a consequence, the apoptotic cell usually breaks into separate apoptotic bodies, some of which containing chromatin. It is unknown how these changes lead to cell death. What is known is that at the beginning of apoptosis, when the cell is still viable, it is recognized by another cell and gets phagocytosed dying inside the phagocyte [45]. Therefore, the surmised aim of all these changes might be to ensure that one cell would be timely absorbed by another cell before it will have an opportunity to release its products toxic to the cell surrounding and cause inflammation.

Apoptosis is also accompanied with plasma membrane changes, the most obvious of them include the accumulation of phosphatidyl serine (PS) molecules on the outer surface of membrane [48]. Phagocytic cells expressing receptors to PS recognize, bind and absorb still alive cells, in which apoptosis has been initiated [49]. Therefore, apoptotic cell release molecules causing inflammation into the extracellular space. Besides, the macrophages that recognizes a cell as apoptotic are not activated. This is why elimination of apoptotic cells is a physiological and unnoticeable process. Proper elimination of apoptotic cells is so important that in addition to the system of PS-binding receptors there are other mechanisms for their recognition [4, 50].

The Role of Steroids in Cell Death

In the study by A.Yu. Baryshnikov and Yu.V. Shishkin, it was demonstrated that thymocytes died in the culture during exposure to glucocorticoid at concentrations corresponding to concentrations of steroids that occur every day at a peak of circadian cycle [51]. *In vivo* more than 95% of cells formed by thymus die and less than 5% mature into competent T-cells. The death of thymocytes under the action of steroids has long been considered a physiological process [2]. An important role of steroids in the maturing of thymus cells has been proven [52]. It has been established that glucocorticoids eliminate thymus cells through apoptosis [53], manifesting their activity solely via gene transcription activation. However, when thymocytes were exposed to a lethal dose of dexamethasone, cells did not die in the presence of transcription blockers [45]. Steroids did not kill cells directly; most likely, they induced their death by activating other mechanisms. In the course of those experiments it was proven that if death genes are switched on in one type of cells, all cells in the human body might act similarly because they have the same genome [51]. That is why any cell in the body might undergo apoptosis, and if we can understand how to switch these genes on and off, then the cell that should die can be saved by use of a strategy switching these genes off.

Роль стероидов в гибели клеток

В исследовании А. Ю. Барышникова и Ю. В. Шишкина были получены интересные данные, показавшие, что тимоциты погибали в культуре при экспозиции с глюкокортикоидами в концентрации, соответствующей равной той концентрации стероидов, которая достигается каждый день на пике циркадного цикла [51]. *In vivo* умирает более 95% клеток, которые образуются в тимусе, и менее 5% созревают в компетентные Т-клетки. Смерть тимоцитов под действием стероидов давно считается физиологическим процессом [2]. Доказана важная роль стероидов в созревании клеток тимуса [52]. Установлено, что глюкокортикоиды элиминируют клетки тимуса через апоптоз [53], проявляя свою активность исключительно посредством активации транскрипции генов. Однако когда тимоциты были подвергнуты воздействию летальной дозы дексаметазона, в присутствии блокаторов транскрипции клетки не погибали [45]. Стероиды не убивали клетки непосредственно; скорее всего, они индуцировали их гибель, активируя другие механизмы. В процессе данных экспериментов было доказано, что если у одного типа клеток включаются гены смерти, то все клетки в организме человека могут поступать аналогично, поскольку они имеют одинаковый геном [51]. Поэтому любая клетка в организме может подвергаться апоптозу, и если мы сможем понять, как включать и выключать эти гены, то клетка, которая должна умереть, может быть сохранена при использовании стратегии выключения этих генов.

Пути реализации механизмов гибели клеток

Всякий раз, когда любая клетка подвергается апоптозу по какой-то причине, морфологические изменения носят стереотипный характер [11]. Это означает, что должны быть множественные пути, ведущие к окончательному, интегральному пути апоптоза.

Очевидно, что для некоторых лечебных целей, было бы лучше воздействовать на общий путь апоптоза, но в большинстве случаев терапевтические вмешательства должны действовать на конкретный сигнал, приводящий к апоптозу и специфичный для каждой конкретной клетки. Например, так можно было бы предотвратить апоптоз в кардиомиоцитах после окклюзии коронарных артерий или в нейронах на раннем этапе после инсульта.

Участие протеаз в развитии апоптоза

Пути реализации механизмов, которые составляют программу смерти клеток, еще не до конца понятны, однако отмечается одна последовательная картина: участие протеаз в качестве сигналов для развития последующих апоптотических событий [27].

Implementation Pathways of Cell Death Mechanisms

Every time when any cell undergoes apoptosis for some reason, morphological changes have a stereotypic nature [11]. It means that there must be multiple pathways leading to the final integral pathway of apoptosis.

For some therapeutic purposes, it would be obviously better to act upon the general pathway of apoptosis, but in most cases therapeutic interventions should act upon a specific signal leading to apoptosis and specific for each particular cell. For example, it would be possible to prevent apoptosis in cardiomyocytes after coronary occlusion or in neurons at an early stage after a stroke.

Involvement of Proteases in the Development of Apoptosis

Molecular mechanisms that contribute to the cell death program are not yet fully clarified; nevertheless, one consistent pattern is noted: involvement of proteases as signals for development of subsequent apoptotic events [27].

It is known that nematode *Caenorhabditis elegans* has 2 genes required for the programmed death of 131 cells, which develop but thereafter are lost during maturing. They are referred to as *Ced-3* and *Ced-4*. The product of gene *Ced-4* binds with protein *Ced-3*, activating it. *Ced-3* is a cysteine protease [8].

There is also a gene inhibiting the processes of death – *Ced-9*. If the product of gene *Ced-4* is bound to protein *Ced-9* rather than to *Ced-3*, protease *Ced-3* remains inactive and the cell does not die [8].

Humans have a number of cysteine proteases, which are homologous to *Ced-3* and linked with interleukine-1 β -converting enzyme. Such enzymes are referred to as caspases (cysteine proteases) [28].

A majority of morphological changes observed during apoptotic death of cells are induced by caspases [28, 31]. That is why these proteases are considered the central members of the apoptotic pathway. Caspases involved in apoptosis are divided into two groups: initiators and effectors [32]. It is known that caspases are synthesized as zymogenes – enzymatically inert proteins. The said inactive procaspases contain three domains: N-terminal domain, p20, and p10. An activated caspase is a heterotetramer containing two heterodimers p20/p10 and two active sites [28]. Initiator caspases, which are activated in response to proapoptotic stimuli, might be probably responsible for activation of effector caspases.

In spite of the fact that numerous caspase substrates have been found [29], the most studied features of apoptosis are currently explained only by some of caspase activities. In this group, caspase-3 seems to be the most important enzyme participating in apoptosis. It is activated in many apoptosis models,

Известно, что у нематодного червя *Caenorhabditis elegans* существует 2 гена, необходимых для запрограммированной гибели 131 клетки, которые развиваются, но затем теряются при созревании. Они называются *Ced-3* и *Ced-4*. Продукт гена *Ced-4* связывается с белком *Ced-3*, активируя его. *Ced-3* представляет собой цистеиновую протеазу [8].

Существует также ген, ингибирующий процессы гибели — *Ced-9*. Если продукт гена *Ced-4* связан с белком *Ced-9*, а не с *Ced-3*, протеаза *Ced-3* остается неактивной, и клетка не погибает [8].

У людей существует ряд цистеиновых протеаз гомологичных *Ced-3*, связанных с интерлейкин- 1β -превращающим ферментом. Эти ферменты называют каспазами (цистеиновые протеазы) [28].

Большинство морфологических изменений, наблюдаемых при апоптотической гибели клеток, вызывается каспазами [28, 31]. Поэтому данные протеазы считаются центральными участниками апоптотического пути. Каспазы, участвующие в апоптозе, подразделяются на две группы: инициаторные и эффекторные [32]. Известно, что каспазы синтезируются в виде зимогенов — ферментативно инертных белков. Указанные неактивные прокаспазы содержат три домена: N-терминальный домен, p20 и p10. Активированная каспаза представляет собой гетеротетрамер, содержащий два гетеродимера p20/p10 и два активных сайта [28]. Возможно, иницирующие каспазы, которые активируются в ответ на проапоптотические стимулы, ответственны за активацию эффекторных каспаз.

Несмотря на то, что выявлены многочисленные субстраты каспаз [29], характерные признаки апоптоза в настоящее время объясняются только некоторыми из них. Каспаза-3 в данной группе представляется наиболее важным ферментом, участвующим в апоптозе. Она активирована во многих, но не во всех моделях апоптоза [27], и имеет ряд субстратов. Например, каспаза-3 расщепляет ингибирующую субъединицу ДНКазы, приводящую к активации каталитической субъединицы и, таким образом, приводит к межнуклеосомной фрагментации ДНК [27, 37, 46, 47, 54].

Каспаза-3 может быть активирована другой каспазой по восходящему пути (например, каспазой-8) [33]. Сама каспаза-8 активируется, когда она взаимодействует с комплексом белков плазматической мембраны, включающем CD95 или First Apoptosis Signal Receptor — Fas, и адаптерный белок [55]. К активации каспазы-8 приводит путь клеточной гибели, инициированный посредством взаимодействия определенных членов семейства рецепторов фактора некроза опухоли (или рецепторов гибели, связанных с плазматической мембраной) [56]. Таким образом, внешние сигналы преобразуются в сигналы смерти внутри клетки. Каспаза-9 активируется при взаимодействии с

but not in all of them [27], and has a number of substrates. For example, caspase-3 breaks down the inhibiting subunit of DNAase that leads to activation of catalytic subunit that leads to internucleosomal fragmentation of DNA [27, 37, 46, 47, 54].

Caspase-3 can be activated by another caspase by the ascending pathway (for instance, by caspase-8) [33]. Caspase-8 itself is activated when it interacts with the plasma membrane protein complex, which includes CD95 or First Apoptosis Signal Receptor — Fas, and adaptor protein [55]. Caspase-8 activation results from the cell death pathway initiated by means of interaction of specific members of the family of tumor necrosis factor receptors (or death receptors related to the plasma membrane) [56]. So, external signals are converted into death signals inside the cell. Caspase-9 is activated through interaction with several factors including mammalian analogue of protein Ced-4, which is referred to as apoptotic protease activator [57, 58].

However, caspases are not the only proteases that are involved in apoptosis. For example, members of the family of calpain- Ca^{2+} -activated / calmodulin - proteases are capable of breaking down the same substrate as caspase [59]. Calpain—calcium-dependent cysteine protease is apparently necessary for apoptosis of a number of cells including thymocytes and neutrophils [45, 53, 60]. Inhibition of calpain lessens the level of brain damage in rats with experimental stroke, which supports the hypothesis that during a stroke it is apoptosis that causes a considerable portion of brain cortex injuries, which were previously considered purely necrotic [7, 61].

In this connection it has been surmised that proteases are involved in apoptosis as signals because, in contrast to other known signal pathways, proteolytic degradation in the cell during apoptosis is an irreversible process, which makes the cell to move along the path towards its destruction [12, 25].

Besides, apoptosis involves specific endonucleases and chromatin-modifying factors — endonuclease G and apoptosis-inducing factor (AIF), which might repeat some structural changes of the nucleus that are typical for the caspase-dependent apoptotic process. Some factors, such as the first receptor of apoptosis signal and caspases, promote apoptosis, while some members of Bcl-2 family (B-cell Lymphoma 2) inhibit apoptosis [58, 62–64].

Interestingly, cytotoxic T-lymphocytes facilitate apoptosis of contacting target cells by delivering granzyme B into cell, which has substrate specificity similar to caspases [65].

Factors Associated with Apoptosis Activation

There are three mechanisms by means of which a cell dies during apoptosis: one is generated by signals generated intracellularly, the second is initiated by death activators linked with receptors on the cell members,

несколькими факторами, включая аналог белка *Ced-4* млекопитающих, называемый апоптотическим активатором протеазы [57, 58].

Однако каспазы не являются единственными протеазами, которые вовлечены в апоптоз. Например, члены семейства кальпаин- Ca^{2+} активированных/ кальмодулин-протеаз, способны расщеплять такие же субстраты как каспаза [59]. Кальпаин – кальций-зависимая цистеиновая протеаза, по-видимому, необходима для апоптоза ряда клеток, включая тимоциты и нейтрофилы [45, 53, 60]. Ингибирование кальпаина уменьшает степень поражения мозга крыс, с экспериментальным инсультом, что подтверждает гипотезу о том, что при инсульте именно апоптоз обуславливает значительную часть поражений коры головного мозга, которые ранее считались чисто некротическими [7, 61].

В связи с этим было высказано предположение о том, что протеазы участвуют в апоптозе в качестве сигналов, потому что в отличие от других известных сигнальных путей, протеолитическое расщепление в клетке при апоптозе является необратимым процессом, что заставляет клетку продвигаться по пути к своему разрушению [12, 25].

Кроме того, в апоптоз вовлечены конкретные эндонуклеазы и хроматин-модифицирующие факторы – эндонуклеаза G и апоптоз-индуцирующий фактор (AIF), которые могут повторять некоторые структурные изменения ядра, которые характерны для каспаза-зависимого апоптотического процесса. При этом некоторые факторы, такие как первый рецептор сигнала апоптоза и каспазы, способствуют апоптозу, в то время как некоторые члены семейства Bcl-2 (B-cell Lymphoma 2) ингибируют апоптоз [58, 62–64].

Интересно, что цитотоксические Т-лимфоциты способствуют апоптозу контактирующих клеток-мишеней путем доставки в клетку гранзима В, который имеет сходную с каспазами субстратную специфичность [65].

Факторы, ассоциированные с активацией апоптоза

Существует три механизма, посредством которых клетка умирает при апоптозе: один генерируется сигналами, возникающими внутри клетки, второй инициируется активаторами гибели, связанными с рецепторами на мембране клетки, а третий может быть вызван активными формами кислорода [66, 67]. Вместе с этим, гибель клеток, наряду с клеточным ростом и дифференцировкой, является важной частью жизненного цикла. Предполагается, что гомеостатический контроль числа клеток является результатом динамического баланса между их пролиферацией и гибелью [68, 69]. Активация апоптоза наблюдалась в адипоцитах человека при развитии ожирения [70]. Другие исследования показали усиление развития апоп-

and the third can be caused by reactive oxygen species [66, 67]. At the same time, cell death, along with cell growth and differentiation, is an important part of the life cycle. It is believed that the homeostatic control of the number of cells is the result of dynamic balance between their proliferation and death [68, 69]. Apoptosis activation was observed in human adipocytes during development of obesity [70]. Other investigations demonstrated intensification of apoptosis development when allergens acted on human bronchial cells [71], in human cardiomyocytes during heart failure development [72], and during activation of cannabis receptors in human brain cells [73]. Toxic effect of cadmium intensified apoptosis process in the cells of heart, kidneys, small intestine, and vessels in mice, also in a cell line of astrocytes from the human brain [74]. Based on literature data, the review [75] analyzed in detail the biochemical mechanisms leading to apoptosis development. In critical states, a developing inflammation manifests as a protective response of the body to different pathogens or occurrence of a tissue injury. Occurrence of an inflammatory response plays an essential role in restoration of homeostasis in the body between its internal and external environment. In such instance, the inducers of programmed cell death are bacterial endo- and exotoxins. Massive cell apoptosis develops during sepsis, traumas and brain injuries, acute renal failure. Apoptosis is the predominant form of the death of myocytes during early infarction, in which the programmed death of cardiomyocytes is caused by the effect of toxins, increase of the intracellular concentration of calcium, developing hypoxia and ischemic processes. Development of apoptosis of the immune system cells is related to stress-induced dysregulation. During acute injury of the lungs and acute respiratory distress syndrome, intensified apoptosis of the respiratory system cells has been observed.

Toxic effects caused by biochemical substances during critical states can give rise to neurodegenerative processes leading to apoptosis through generation of reactive oxygen species (ROS) or caspase activation. Neurons may express suicidal genes in response to the chemical factors of brain tissue and products of activation pathway genes [39, 45, 76–82]. As a rule, neurotrophins regulate surviving of neurons through the action of protein kinase pathway members, such as phosphoinositide 3-kinases – PI-3K, Akt-kinase (protein kinase B – PKB), and mitogen-activated protein kinase – MAPK. Apoptosis is usually induced by an apoptosis inducing factor – AIF, flavoprotein found in the intermembrane space of mitochondria. As soon as it releases mitochondria, it migrates into the nucleus and binds DNA, which results in DNA destruction and apoptosis [67, 83].

Regulatory Role of Apoptosis

In the immune system, apoptosis regulates pools of lymphocytes. On the one hand, resistance of immune system cells to apoptosis is important for im-

тоза при воздействии аллергенов на бронхиальные клетки человека [71], в кардиомиоцитах человека при развитии сердечной недостаточности [72] и при активации каннабиоидных рецепторов в клетках головного мозга человека [73]. Токсическое действие кадмия усиливало процессы апоптоза в клетках сердца, почек, тонкого кишечника и сосудов у мышей, а также в клеточной линии астроцитов из мозга человека [74]. В обзорной статье [75] на основании данных литературы подробно проанализированы биохимические механизмы, приводящие к развитию апоптоза. В критических состояниях, развивающееся воспаление проявляется как защитная реакция организма на различные патогены или на появление травмы тканей. Появление воспалительной реакции играет ключевую роль в восстановлении гомеостаза в организме между его внутренней и окружающей средой. Индукторами программируемой клеточной гибели при этом служат бактериальные эндо- и экзотоксины. Массовый апоптоз развивается при сепсисе, при травмах и повреждениях головного мозга, при острой почечной недостаточности. Апоптоз является преобладающей формой гибели миоцитов при раннем инфаркте. При этом программируемая гибель кардиомиоцитов может быть обусловлена действием токсинов, воспалением, увеличением внутриклеточной концентрации кальция, процессами гипоксии и ишемии. Развитие апоптоза клеток иммунной системы связано с ее стресс-индуцированной дисрегуляцией. При остром повреждении легких и остром респираторном дистресс-синдроме наблюдается усиление апоптоза клеток дыхательной системы.

Токсичные воздействия, вызванные биохимическими субстанциями при критических состояниях, могут вызвать нейродегенеративные процессы, приводящие к апоптозу посредством генерации активных форм кислорода (ROS) или активации каспаз. Все нейроны несут суицидные гены, на экспрессию которых влияют химические факторы ткани мозга и продукты генов путей активации [39, 45, 76–82]. Как правило, нейротрофины регулируют выживаемость нейронов посредством действия участников протеинкиназных путей таких как, фосфатидилинозитол-3-киназа (Phosphoinositide 3-Kinases – PI-3K), Akt-киназа (Protein Kinase B – PKB) и митоген-активируемая протеинкиназа (Mitogen-Activated Protein Kinase – MAPK). Как правило, индукцию апоптоза вызывает апоптоз-индуцирующий фактор (Apoptosis Inducing Factor – AIF) – флавопротеин, расположенный в межмембранном пространстве митохондрий. Как только он высвобождается из межмембранного пространства митохондрий, то мигрирует в ядро и связывается с ДНК, что приводит к разрушению ДНК и апоптозу [67, 83].

immune response initiation [84, 85]; on the other hand, to prevent autoimmunity, timely occlusion of activated cells is important. Two members of the superfamily of tumor necrosis factor (TNF) receptors, namely, CD40 and CD95 differentiation cluster structures, play a role in this process: CD40-CD40L system stimulates survival while CD95-CD95L systems causes death of cells [51, 86–88].

Information about specific immune responses in human intestinal compartments is very limited. The authors of study [89] strived to establish differences in the immune compartmentalization between ileum and colon in the healthy and inflammatory mucous membrane by measuring T-cell profile and speed of T-cell apoptosis, analyzing surface antigens, cytokines and expression of their genes. A higher speed of lymphocyte apoptosis was found in the healthy intact colon cells compared to small intestine cells. Colon inflammation of any type led to a drastic decrease of apoptosis speed compared to the healthy ileum. In contrast to Crohn's disease patients, in patients having healthy colon, higher levels of cells containing active caspase-3 were found in the same regions [27, 89].

Apoptosis During Acute Lung Injury

Apoptosis is considered the main mechanism of cell death during acute lung injury, which causes severe respiratory failure and death in critical patients [90]. Acute lung injury is caused by several clinical disorders including direct injury of lungs by phlogogenic factors and aspiration, and indirect – due to a trauma or sepsis [90]. In spite of the fact that knowledge about the mechanisms leading to acute lung injury has grown, no particular variants of treating such states have been developed to the present day. Studies on several lung injury models have shown that activated lung macrophages and stimulated epithelial cells release cytokines and chemokines [91]. The said inflammation mediators play a decisive role in the inflammatory response initiation. Sequestration of neutrophils and their migration to alveoli remain the morphological signs of acute lung injury and neutrophils – the key effector cells that later destroy lung tissue. Apoptosis pathways converge at the level of caspase-3 activation [90], which results to destruction of proteins and DNA fragmentation. Apoptotic altered cells are eliminated by phagocytes. Inability to activate or inhibit the apoptosis process might lead to disease development because the content of 'undesirable' cells rises quantitative or because 'desirable' cells die prematurely [92].

Apoptosis During Sepsis

Previously, the traditional paradigm regarding sepsis considered sepsis as a result of uncontrolled inflammatory response [93]. It was thought that the successful therapeutic strategy should include agents blocking key mediators of inflammation, such as bacterial lipopolysaccharide, interleukin-1 and/or tumor

Регуляторная роль апоптоза

В иммунной системе апоптоз регулирует пулы лимфоцитов. С одной стороны, для инициирования иммунного ответа важно, чтобы клетки иммунной системы были устойчивы к апоптозу, что позволяет им выполнять свою функцию [84, 85], а с другой, для предотвращения аутоиммунитета важно своевременное выключение активированных клеток. Два члена суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли (Tumor necrosis factor — TNF), а именно структуры кластера дифференцировки CD40 и CD95, играют роль в этом процессе: система CD40-CD40L стимулирует выживание, а система CD95-CD95L вызывает гибель клеток [51, 86–88].

Информация о специфических иммунологических ответах в отделах кишечника человека очень ограничена. Авторы исследования [89] стремились определить различия в иммунной компартиментализации между подвздошной кишкой и толстой кишкой в здоровой и воспаленной слизистой оболочке, измеряя Т-клеточный профиль и скорость апоптоза Т-клеток, проводя анализ поверхностных антигенов, цитокинов и экспрессию их генов. Более высокая скорость апоптоза лимфоцитов была обнаружена в здоровой интактной толстой кишке по сравнению с клетками тонкого кишечника. Все формы воспаления толстой кишки приводили к резкому снижению скорости апоптоза по сравнению со здоровой ободочной кишкой. В отличие от пациентов с болезнью Крона, у пациентов со здоровой толстой кишкой в аналогичных участках были выявлены более высокие уровни клеток, содержащих активную каспазу-3 [27, 89].

Апоптоз при остром повреждении легких

Апоптоз считается основным механизмом гибели клеток при остром повреждении легких, что вызывает тяжелую респираторную недостаточность и смерть у критических больных [90]. Острое повреждение легких вызывается несколькими клиническими нарушениями, включая прямое легочное повреждение флогогенными факторами и аспирацией, а также косвенное — вследствие травмы или сепсиса [90]. Несмотря на то, что знания о механизмах, ведущих к острому повреждению легких, увеличились, до настоящего времени не было разработано конкретных вариантов лечения подобных состояний. В исследованиях на нескольких моделях повреждения легких показано, что активированные легочные макрофаги и стимулированные эпителиальные клетки высвобождают цитокины и хемокины [91]. Указанные воспалительные медиаторы играют решающую роль в инициации воспалительного ответа. Секвестрация нейтрофилов и миграция их в альвеолы остаются морфологическими признаками острого повреждения лег-

necrosis factor- α [11]. However, when many of such pharmacological agents with anti-inflammatory activities were tested in randomized, well-controlled studies, they did not demonstrate a positive effect [94]. Therefore, therapeutic strategies aimed at suppression of inflammation during sepsis did not yield a positive result. During the recent decade, investigations on experimental models and patients have shown that the immune response during sepsis has a two-phase nature: the initial hyper-inflammatory phase characterized by a high level of pro-inflammatory cytokines and the second phase characterized by reduced reactivity of immune cells to phlogogenic factors — the immunity paralysis [95]. This phase is an extremely vulnerable period during which patients are exposed to high risk of bacterial infection. The mechanism of immunity paralysis phase apparently includes apoptosis of immune cells, in particular, lymphocytes. In their study, Wang et al. [42] discovered that intraperitoneal injection of gram-negative bacteria to mice was accompanied by apoptosis of CD4+ and CD8+ lymphocytes in the thymus. Hotchkiss et al. demonstrated that apoptosis of lymphocytes affects also lymphocytes of the spleen and a majority of other vital organs [96].

The Anti-apoptotic Defense Mechanism During Ischemia/Reperfusion

It is known that apoptosis might be caused by a wide range of stimuli encountered during critical conditions. In addition to specific stimuli including receptor agonists, other stimuli inducing extracellular and intracellular stresses might be activators of the apoptotic pathway [57, 97]. Pathological stimuli during heart attacks and strokes include ischemia and subsequent reperfusion. It was found that brief sub-lethal periods of blood stream stop and restart (ischemia/reperfusion) cause the phenotype later protecting the cell during longer ischemia /reperfusion periods [72]. Classical effect provides a temporary defense window that occurs a few minutes after stimulus effect (usually, these are 3–4 short periods of ischemia / reperfusion). The defense may last up to 120 minutes and includes a number of signaling proteins, several cascades of protein kinases such as extracellular signal-regulated kinases and Akt-kinase, which are known to possess antiapoptotic properties [86]. In response to the same stimuli, the second form of influence takes place, which is referred to as the late start influence and provides a long-time protection lasting for 24 hrs to 72 hrs after the stimulus. The said form of action requires protein synthesis and includes increased expression of a number of genes encoding stress-induced proteins like heat-shock proteins, antioxidants, ceramide-using enzymes, and a number of other anti-apoptotic genes [98].

Apoptosis During Acute Renal Failure

In some situations, receptor-mediated events caused by tumor necrosis factor-alpha or the first apop-

ких, а нейтрофилы — ключевыми эффекторными клетками, которые впоследствии разрушают легочную ткань. При этом пути апоптоза сходятся на уровне активации каспазы-3 [90], что приводит к разрушению белков, а также к фрагментации ДНК. Апоптотически измененные клетки удаляются фагоцитами. Неспособность активации или ингибции процесса апоптоза может привести к заболеванию, потому что содержание «нежелательных» клеток увеличиваются в количественном отношении, либо потому, что «желаемые» клетки умирают преждевременно [92].

Апоптоз при сепсисе

Традиционная парадигма в отношении сепсиса ранее заключалась в том, что сепсис является результатом неконтролируемого воспалительного ответа [93]. Считалось, что существуют агенты, направленные на блокирование ключевых медиаторов воспаления, таких как бактериальный липополисахарид, интерлейкин-1 и/или фактор некроза опухоли- α [11]. Однако, когда многие из этих агентов были протестированы в рандомизированных контролируемых исследованиях, они не продемонстрировали положительного эффекта [94]. Таким образом, терапевтические стратегии, направленные на подавление воспаления при сепсисе, не дали положительного результата. За последнее десятилетие исследования на экспериментальных моделях и пациентах показали, что иммунный ответ при сепсисе имеет двухфазный характер: с начальной гиперовоспалительной фазой, характеризующейся высоким уровнем провоспалительных цитокинов, и второй фазой, характеризующейся сниженной реактивностью иммунных клеток к флогенным факторам — фазой иммунопаралича [95]. Эта фаза является чрезвычайно уязвимым периодом, во время которого пациенты подвергаются повышенному риску заражения бактериями. Механизм фазы иммунного паралича, по-видимому, включает апоптоз иммунных клеток, в частности лимфоцитов. В своем исследовании Wang et al. [42] обнаружили, что внутрибрюшинная инъекция грамотрицательных бактерий мышам сопровождалась апоптозом CD4⁺ и CD8⁺ лимфоцитов в тимусе. Hotchkiss и др. показали, что апоптоз лимфоцитов также затрагивает лимфоциты селезенки и большинства других жизненно важных органов [96].

Антиапоптотический механизм защиты при ишемии/реперфузии

Известно, что апоптоз может быть вызван широким спектром стимулов, встречающихся при критических состояниях. В дополнение к специфическим стимулам, таким, как агонисты рецепторов, другие раздражители, включая множество внеклеточных и внутриклеточных стрессов, могут служить

апоптоз signal receptor (FAS) – CD95 – might play a pathogenic role in the apoptosis of tubular epithelium cells during acute renal failure [29]. However, tubular epithelium cells injured due to acute ischemic or nephrotoxic lesion of kidneys can die by apoptosis [56, 94]. For instance, during ischemia, damaged cells sometimes express receptor CD95 and thus undergo apoptosis.

Formed ‘apoptotic bodies’ phagocytosed by macrophages and neighboring epithelial cells [5, 99]. In the experimental models of acute renal failure, *in vivo* process of apoptosis of renal cells might be subdivided in two different phases. The first phase of apoptosis takes place at an early stage, between 12 and 48 hours after acute ischemic or nephrotoxic injury of kidneys. The second phase of apoptosis takes place a few days later at the phase of restoration [100]. Apoptosis of tubular epithelium cells commencing soon after acute renal condition apparently facilitates loss of tubular epithelium cells and their subsequent dysfunction. On the contrary, apoptosis related to the phase of restoration promotes re-modeling of damaged tubules and facilitates their recovery to normal structural and functional condition [101].

In this connection, therapeutic interventions inhibiting apoptosis or assisting its development during different critical conditions can potentially minimize the damaging effect and speed up recovery of patients [24].

Mitochondrial Apoptotic Pathway Regulators

Members of Bcl-2 family are important regulators of the mitochondrial apoptotic pathway and include antiapoptotic proteins (Bcl-2, Bcl-xL, Mcl-1, Bcl-w, A-1) and proapoptotic proteins (Bax, Bak, Bid, Bad, Bik) [102]. Bcl-2 family was named after the gene participating in the formation of B-cell lymphoma (Bcl). Bcl-2 family consists of three functional groups. Members of the first group (Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w) feature antiapoptotic activity. The second and third groups consist of proapoptotic members of Bcl-2 family: Bax, Bak, Bok, Bcl-xS, and Bik, Blk, BimL, Bid, Bad, correspondingly [103].

In this connection it is worth noting that ATP production is not the only vital function performed by mitochondria. Mitochondria are a vital component of the cell transduction network that is capable of initiating apoptosis and, thus, program cell death [40, 41, 43, 104, 105].

The main protein signal initiating this process is cytochrome C – the protein transporting electrons and releasing chemical messengers that activate caspases and start the apoptosis program [102, 106, 107]. Mitochondria continuously supply the cell with energy maintaining the proton gradient that is used for conversion of ADP into ATP with the help of ATP-synthase. At the same time, organelle can render influence on the cell death thanks to mass expression of the same membrane proteins that perform electron transport to

индукторами апоптотического пути [57, 97]. Патологические стимулы при сердечных приступах или инсультах включают ишемию и последующую реперфузию. Обнаружено, что кратковременные сублетальные периоды остановки и повторного запуска кровотока (ишемия/реперфузия) вызывают фенотип, защищающий впоследствии клетку при более длительных периодах ишемии/реперфузии [72]. Классическое воздействие обеспечивает временное окно защиты, которое возникает через несколько минут после воздействия стимула (обычно это 3–4 коротких периода ишемии/реперфузии). Защита может длиться до 120 минут и включает в себя ряд сигнальных белков, несколько каскадов протеинкиназ, таких как внеклеточные сигнал-регулируемые киназы и Akt-киназа, которые, как известно, обладают антиапоптотическими свойствами [86]. В ответ на одни и те же стимулы возникает вторая форма влияния, называемая влиянием позднего начала, что обеспечивает долговременную защиту, которая длится от 24 до 72 ч после влияния стимула. Указанная форма влияния требует синтеза белка и включает повышенную экспрессию ряда генов, которые кодируют белки, такие как белки теплового шока, антиоксиданты, церамид-использующие ферменты, а также ряд других антиапоптотических генов [98].

Апоптоз при острой почечной недостаточности

В некоторых ситуациях рецептор-опосредованные события, вызванные фактором некроза опухоли-альфа или первым рецептором сигнала апоптоза (Fas) — CD95, могут играть патогенетическую роль в апоптозе клеток тубулярного эпителия при острой почечной недостаточности [29]. Однако, клетки тубулярного эпителия, травмированные вследствие острого ишемического или нефротоксического поражения почек, могут погибнуть вследствие апоптоза [56, 94]. Например, при ишемии поврежденные клетки иногда экспрессируют рецептор CD95 и таким образом входят в апоптоз.

Апоптотические клетки в конечном счете распадаются на связанные с плазматической мембраной везикулы, называемые «апоптотическими телами», которые быстро фагоцитируются макрофагами и соседними эпителиальными клетками [5, 99]. В экспериментальных моделях острой почечной недостаточности *in vivo* апоптоз почечных клеток происходит в двух разных фазах. Первая фаза апоптоза происходит на ранней стадии, между 12 и 48 часами после острого ишемического или нефротоксического поражения почек. Вторая фаза апоптоза происходит несколько дней спустя, во время фазы восстановления [100]. Апоптоз клеток тубулярного эпителия, начинающийся вскоре после острого почечного состояния, вероятно, способствует потере клеток тубулярного эпителия и в

maintain the proton gradient. To prevent unintentional commencement of apoptosis, organelle starts expression Bcl-2 to oppose cytochrome C effects by preventing its translocation from mitochondria [103].

In the course of mitochondrial dysfunction, several main members of apoptosis are released into cytosol, among them procaspases, cytochrome C, apoptosis-inducing factor (AIF), and apoptotic protease-activating factor-1 (APAF-1). Formation of multimeric complexes of cytochrome C, APAF-1 and caspase 9 (the so-called apoptosome) later activates caspases causing cell death [28].

In the molecule of cytochrome C, four phosphorylation regions were discovered, which possess many functions including apoptosis regulation. Protein phosphorylation is typical for cells experiencing stress, but it can be less active in case of cancer [53]. Nowadays, the role of phosphorylation of cytochrome-C-oxidase and cytochrome C is studied in the context of human diseases including cancer, inflammation, sepsis, bronchial asthma, and ischemia/reperfusion observed during myocardial infarction and ischemic stroke [107].

The Role of Reactive Oxygen Species in Apoptosis

Apoptosis is necessary for normal functioning and survival of human body. However, the morphological and biochemical characteristics of apoptosis changed little in the course of evolution. Recent studies have shown that reactive oxygen species (ROS) and the oxidative stress arising at their background play a key role in apoptosis [7, 24]. The molecular products of O₂, reactive oxygen species (ROS), cause damage of DNA strands, oxidation of lipids and amino acids residues in proteins that alter the structure and activity of enzymes, ion channels, and other protein molecules. Alteration of the membrane protein structure may increase membrane permeability for Ca²⁺ ions. Besides, ROS are capable of activation of caspases. Increased intracellular concentration of Ca²⁺ and caspase induction might launch apoptosis. ROS play a special role in tissue damage resulting from transient ischemia that is accompanied by increased production of superoxide radical and hydrogen peroxide [94]. Antioxidants and thiol-containing reducing agents, such as N-acetylcysteine, and excessive expression of superoxide dismutase can block or slow down apoptosis. It has been shown that Bcl-2 protein prevents cell death from apoptosis, apparently, through anti-oxidative mechanism [10]. Therefore, ROS and subsequent cellular redox changes might be a part of the signal transmission pathway in the process of apoptosis.

Excessive production of free ROS leading to the oxidative stress in a biological system is related to the pathogenesis of various human inflammatory diseases. Though inflammation might act as a defense mechanism during the action of xenobiotics, it can heavily damage cells [93]. If the level of ROS exceeds the

последующей их дисфункции. Напротив, апоптоз, связанный с фазой восстановления, способствует ремоделированию поврежденных канальцев и облегчает их возвращение в нормальное структурное и функциональное состояние [101].

В связи с этим, терапевтические вмешательства, которые ингибируют апоптоз или способствуют его развитию при различных критических состояниях, имеют потенциал для минимизации повреждающего воздействия и ускорения восстановления пациентов [24].

Регуляторы митохондриального апоптического пути

Члены семейства Bcl-2 являются важными регуляторами митохондриального апоптотического пути и включают антиапоптотические белки (Bcl-2, Bcl-xL, Mcl-1, Bcl-w, A-1) и проапоптотические белки (Bax, Bak, Bid, Bad, Bik) [102]. Семейство Bcl-2 было названо в честь гена, участвующего в формировании В-клеточной лимфомы (Bcl). Семейство Bcl-2 состоит из трех функциональных групп. Члены первой группы (Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w) обладают антиапоптотической активностью. Вторая и третья группы состоят из проапоптотических членов семейства Bcl-2 – Bax, Bak, Bcl-xS и Bik, Blk, BimL, Bid, Bad, соответственно [103].

В этой связи следует отметить, что производство АТФ не является единственной важной функцией, которую выполняют митохондрии. Митохондрии являются жизненно важным компонентом клеточной трансдукционной сети, которая способна инициировать апоптоз и, следовательно, программировать гибель клеток [40, 41, 43, 104, 105].

Основным белковым сигналом, который инициирует этот процесс, является цитохром С-белок, переносящий электроны и высвобождающий химические мессенджеры, которые активируют каспазы и запускают программу апоптоза [102, 106, 107]. Митохондрии постоянно обеспечивают клетку энергией, поддерживая протонный градиент, который используется для превращения АДФ в АТФ с помощью АТФ-синтазы. Вместе с тем органелла способна влиять на клеточную гибель благодаря массовой экспрессии тех же мембранных белков, которые осуществляют перенос электронов для поддержания протонного градиента. Чтобы предотвратить непреднамеренное начало апоптоза, органелла включает экспрессию Bcl-2 для противодействия эффектов цитохрома С, предотвращая его транслокацию из митохондрий [103].

В процессе митохондриальной дисфункции в цитозоль выделяются несколько основных участников апоптоза, включая прокаспазы, цитохром С, апоптоз-индуцирующий фактор (AIF) и апоптотический протеаз-активирующий фактор-1 (АРАФ-1). Формирование мультимерных комплексов цитохрома С, АРАФ-1 и каспазы 9 (так называемая

level of antioxidant mechanisms, the content of oxidative products increases, oxidation processes become more active, inflammation becomes uncontrollable and may take the chronic form [54]. It would be logical to assume that at the normal level of inflammatory processes, apoptosis is a regulated beneficial factor. At the same time, apoptosis induction dysregulation through increased production of ROS might lead to excessive strengthening of apoptosis, revealed in the pathogenic mechanism of HID. It seems that in this complex system – ‘inflammation-apoptosis’ – it is necessary to maintain a well-regulated balance. Antimicrobial peptides (AMP) might be a factor for maintaining such balance [66]. It cannot be ruled out that in the development of new drugs for HID, AMP might be promising candidates thanks to their size, numerous properties, and a wide range of biological effects including effect on causative pathogens resistant to antibiotics [75].

All three functional phases of apoptosis are under the regulatory control influence. Recently, the amount of evidence proving close relation of oxidative stress and apoptosis to physiological phenomena and critical state pathophysiology is growing [49].

Apoptosis Suppression

The family of proteins inhibiting apoptosis plays a protective role during the apoptotic process. Expression of inhibiting apoptosis proteins (IAP) is regulated at the transcription and post-transcription levels. For example, heat-shock proteins (HSP) – Hsp70 and Hsp27 – protect cells from stimuli causing their death [7, 12]. Hsp70 expression is typical for cells featuring high resistance to death caused by the tumor necrosis factor, oxidative stress, ceramides, excessive expression of caspase-3. It has been shown that Hsp70 can protect cells from apoptosis caused by TNF effect, after activation of effector caspases, and delay the process of death caused by cytochrome C [107]. Hsp70 can also oppose apoptosis by inhibiting AIF [63]. The antiapoptotic activity might also be related to prevention of stress-kinase activation, namely, with the complex of c-Jun N-terminal kinase/stress-activated kinase protein and p38/mitogen-activated protein kinase (MAPK) [94].

It is known that HSP modulate the effects of inflammatory cascades leading to endogenous generation of ROS and induction of apoptosis by inhibiting anti-inflammatory factors, thus playing an important role in the pathogenic mechanism of HID. The authors of paper [108] suppose that a thorough analysis of the level of HSP induction during HID, especially prior to onset of inflammation, can help in developing a HID treatment strategy.

Disturbance of the cell death mechanism is a key sign of malignant transformation of cells – a feature of an oncological disease [44, 109, 110]. Tumor cells can use different mechanisms to suppress apoptosis and ac-

апоптосома) активирует в последующем каспазы, вызывающие гибель клеток [28].

В молекуле цитохрома С были найдены четыре участка фосфорилирования, обладающие множественными функциями, включая регуляцию апоптоза. Фосфорилирование белков характерно для клеток в состоянии стресса, однако может быть менее активно при раке [53]. В настоящее время роль фосфорилирования цитохром-С-оксидазы и цитохрома С рассматривается в контексте заболеваний человека, включая рак, воспаление, сепсис, бронхиальную астму и ишемию/реперфузию, которые наблюдаются при инфаркте миокарда и ишемическом инсульте [107].

Роль активных форм кислорода в апоптозе

Апоптоз необходим для нормального функционирования и выживания человеческого организма. Однако морфологические и биохимические характеристики апоптоза в течение эволюции мало менялись. Недавние исследования показали, что активные формы кислорода (ROS) и возникающий на их фоне окислительный стресс, играют ключевую роль в апоптозе [7, 24]. Молекулярные продукты O_2 — ROS окисляют липиды, могут обуславливать повреждение нитей ДНК, окисляют свободные SH-группы белков, изменяя структуру и активность ферментов, ионных каналов и других белковых молекул. Изменение структуры белков мембран может повышать проницаемость мембран для ионов Ca^{2+} . Кроме того, ROS способны активировать каспазы. Повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} и индукция каспаз могут запускать апоптоз. Особую роль ROS играют в повреждении тканей в результате транзиторной ишемии, которая сопровождается повышенным образованием супероксидного радикала и перекиси водорода [94]. Антиоксиданты и тиоловые восстановители, такие как N-ацетилцистеин, и сверхэкспрессия супероксиддисмутазы могут блокировать или замедлять апоптоз. Было показано, что Bcl-2, эндогенно продуцируемый белок, предотвращает смерть клеток от апоптоза, по-видимому, антиокислительным механизмом [10]. Так, ROS и последующие клеточные окислительно-восстановительные изменения могут быть частью пути передачи сигнала в процессе апоптоза.

Чрезмерное образование свободных радикалов, особенно ROS, приводящее к окислительному стрессу в биологической системе, связано с патогенезом и патологическими состояниями, обусловленными различными воспалительными заболеваниями человека. Хотя воспаление может выступать в качестве защитного механизма при действии ксенобиотиков, оно может приводить к повреждению клеток [93]. Если уровень радикалов кислорода не соответствует уровню антиоксидант-

quire resistance to apoptotic agents. For instance, an increased expression of antiapoptotic proteins (Bcl-2) or mutations in the genes of proapoptotic proteins (Bax) may be observed [102, 103].

Apoptosis defects might be the reason for survival of epithelial cells without linking to extracellular matrix, which, in case of malignant cells, promote metastasing [111, 112]. Such defects provide also resistance to cytolytic T-cells and antitumoral natural killer cells (NK-cells) [37]. These defects play an important role in tumor resistance to chemotherapy and radiation therapy, increasing the cell death threshold and requiring higher doses of anticancer drugs. It is considered that successful removal of cancer cells with the help of non-surgical aids might be achieved as a result of apoptosis induction [113–116]. Such inducers may include viruses. For instance, Borna's disease virus (BDV) is a neurotropic and non-cytolytic virus that causes behavioral problems in a wide range of warm-blooded animals. BDV induces neurodegenerative changes, disturbing neurogenesis and impeding neuron functioning in the limbic system. The comparison of BDV-infected cells of neuroblastoma SH-SY5Y by two original BDV strains (human strain Hu-H1 and laboratory strain V) revealed that both groups of cells infected by BDV strains featured reduced proliferative activity and cell cycle block compared to the control (not infected) group of cells. Strain Hu-H1 that demonstrated more prominent effects did not induce apoptosis in neuroblastoma cells. On the contrary, strain V led to noticeable intensification of the process of apoptotic death of infected cells as early as the first infection introduction. Western blotting technique supported increase intracellular level of apoptosis activator (proapoptotic protein Bax) and decreased content of antiapoptotic protein Bcl-2 [117]. The results demonstrate that cell infection by Borna's disease virus suppresses proliferative activity and stimulates apoptotic death of neuroblastoma cells, wherein apoptosis induction depends on the properties of a particular strain of BDV. That study demonstrated possible approaches to inducing apoptosis in tumor cells with the help of virus strains.

Conclusion

Biochemical mechanisms responsible for cell apoptosis during different critical state (traumatic, ischemic, and hemorrhagic brain injuries, stress-induced immune system dysregulation, acute lung injury and acute respiratory distress syndrome, sepsis, myocardial infarction and ischemic stroke, acute renal failure) are rather intricate. The available data allow supposing the drug effect on the apoptosis processes. In a number of critical states, immune system cells, neutrophils, attracted to the site of injury or infection undergo apoptosis themselves directly in tissue. Fragments of died cells and apoptotic neutrophils are quickly phagocytosed by macrophages or neighboring healthy cells, bypassing inflammatory response devel-

ных механизмов, то чрезмерно повышается уровень содержания проокислительных продуктов, активируются процессы окисления, воспаление становится неконтролируемым и может перейти в хроническую форму [54]. Логично полагать, что при нормальном уровне воспалительных процессов апоптоз является регулируемым полезным фактором. Вместе с тем, дисрегуляция в индукции апоптоза путем усиления продукции ROS может привести к чрезмерному усилению апоптоза, выявляемому в патогенезе НІД. По-видимому, в этой сложной системе «воспаление-апоптоз» необходимо поддерживать хорошо отрегулированный баланс. Фактором поддержания такого баланса могут быть антимикробные пептиды (AMP) [66]. Не исключено, что при разработке новых лекарств для лечения НІД, AMP смогут служить перспективными кандидатами из-за их размера, множественных свойств, широкого спектра биологических эффектов включая воздействие на резистентные к антибиотикам возбудители [75].

Итак, все три функциональные фазы апоптоза находятся под влиянием регуляторного контроля. Таким образом, в последнее время увеличивается количество доказательств, свидетельствующих о том, что окислительный стресс и апоптоз тесно связаны с физиологическими явлениями и с патофизиологией критических состояний [49].

Подавление апоптоза

Семейство белков, ингибирующих апоптоз, играет защитную роль при апоптотическом процессе. Уровень экспрессии белков — ингибиторов апоптоза (IAP) регулируется на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях. Например, белки теплового шока (БТШ) — Hsp70 и Hsp27 защищают клетки от вызывающих их гибель стимулов [7, 12]. Экспрессия Hsp70 характерна для клеток с высокой устойчивостью к гибели, вызванной фактором некроза опухоли, окислительным стрессом, церамидами, избыточной экспрессией каспазы-3. Показано, что Hsp70 может защитить клетки от апоптоза, вызванного действием TNF, после активации эффекторных каспаз и задержать процесс гибели, вызванный цитохромом С [107]. Hsp70 также может противодействовать апоптозу путем ингибирования AIF [63]. Также антиапоптотическая активность может быть связана с предотвращением активации стресс-киназ, а именно: с комплексом с-Jun N-терминальная киназа/стресс-активированный белок киназы и p38/ митоген-активированная протеинкиназа (МАРК) [94].

Известно, что БТШ модулируют эффекты воспалительных каскадов, приводящих к эндогенной генерации ROS и индукции апоптоза посредством ингибирования провоспалительных факторов, тем самым играя важную роль в патогенезе НІД. Авторы работы [108] предполагают, что тща-

тельно, which assists fast regeneration of the damaged tissue. The process of phagocytosis of apoptotic bodies by macrophages is regulated via receptors on the surface of those cells. Development of methods to manage the endogenous apoptotic processes, including induction of apoptosis with drugs, possesses a therapeutic potential and, therefore, is a relevant direction of further contemporary scientific research.

тельный анализ уровня индукция БТШ при НІД, особенно до начала воспаления, сможет помочь в разработке стратегии лечения НІД.

Нарушение механизма клеточной смерти — ключевой признак онкологического заболевания [44, 109, 110]. Опухолевые клетки могут использовать различные механизмы для подавления апоптоза и приобретения устойчивости к апоптотическим агентам. Например, может наблюдаться повышенная экспрессия антиапоптотических белков (Bcl-2) или мутации в генах проапоптотических белков (Bax) [102, 103].

Дефекты апоптоза могут обусловить выживание эпителиальных клеток без прикрепления к внеклеточному матриксу, что в случае злокачественных клеток способствует метастазированию [111, 112]. Эти дефекты также обеспечивают устойчивость к цитолитическим Т-клеткам и противоопухолевым естественным клеткам-киллерам (NK-клетки) [37]. Эти дефекты играют важную роль в устойчивости опухолей к химиотерапии и лучевой терапии, увеличивая порог гибели клеток и требуя более высоких доз противоопухолевых препаратов. Считается, что успешное удаление раковых клеток с помощью нехирургических средств может быть достигнуто в результате индукции апоптоза [113–116]. Одним из таких индукторов могут явиться вирусы. Так, вирус болезни Борна (BDV) представляет собой нейротропный и нецитолитический вирус, который вызывает поведенческие расстройства у широкого круга теплокровных видов. BDV индуцирует нейродегенеративные изменения, нарушая нейрогенез и затрудняя функционированию нейронов в лимбической системе. При сравнении BDV-инфицированных клеток нейробластомы SH-SY5Y двумя оригинальными штаммами BDV (человеческим штаммом Hu-N1 и лабораторным штаммом V) выявили, что обе инфицированные штаммами BDV группы клеток обладали сниженной пролиферативной активностью и остановкой клеточного цикла по сравнению с контрольной (незараженной) группой клеток. При этом штамм Hu-N1, показавший более выраженные эффекты, не индуцировал апоптоз в клетках нейробластомы. Напротив, штамм V приводил к заметному усилению процесса апоптотической гибели зараженных клеток уже при первичном инфицировании. Вестерн-блот-анализ подтвердил увеличение в клетках уровня проапоптотического белка Bax,

являющегося активатором апоптоза, а также снижение содержания антиапоптотического белка Bcl-2 [117]. Результаты свидетельствуют о том, что инфекция клеток вирусом болезни Борна приводит к подавлению пролиферативной активности и стимуляции апоптотической гибели клеток нейробластомы, при этом индукция апоптоза зависит от свойств конкретного штамма вируса BDV. Данное исследование продемонстрировало возможные подходы к возможностям индукции апоптоза в опухолевых клетках с помощью штаммов вирусов.

Заключение

Таким образом, биохимические механизмы, ответственные за апоптоз клеток при различных критических состояниях (травматическом, ишемическом и геморрагическом повреждении головного мозга, стресс-индуцированной дисрегуляции иммунной системы, острого повреждения легких и острого респираторного дистресс-синдрома, сепсиса, инфаркта миокарда и

Литература

- Xiao J., Pan Y., Li X.H., Yang X.Y., Feng Y.L., Tan H.H., Jiang L., Feng J., Yu X.Y. Cardiac progenitor cell-derived exosomes prevent cardiomyocytes apoptosis through exosomal miR-21 by targeting PDCD4. *Cell. Death Dis.* 2016; 7 (6): e2277. DOI: 10.1038/cddis.2016.181. PMID: 27336721
- Shen C.R., Yang W.C., Chen H.W. The fate of regulatory T Cells: survival or apoptosis. *Cell. Mol. Immunol.* 2014; 11 (1): 11–13. DOI: 10.1038/cmi.2013.49. PMID: 24185711
- Kerr J.F., Wyllie A.H., Currie A.R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br. J. Cancer.* 1972; 26 (4): 239–257. DOI: 10.1038/bjc.1972.33. PMID: 4561027
- Белушкина Н.Н., Белецкий И.П. Молекулярно-медицинские аспекты клеточной гибели. В кн.: Пальцев М.А. (ред.). Введение в молекулярную медицину. М.: Медицина; 2004: 414–445. ISBN 5-225-04838-2
- Варга О.Ю., Рязков В.А. Апоптоз: понятие, механизмы реализации, значение. *Экология человека.* 2006; 7: 28–32.
- Гордеева А.В., Лабас Ю.А., Звягильская Р.А. Апоптоз одноклеточных организмов: механизмы и эволюция. Обзор. *Биохимия.* 2004; 69 (10): 1301–1313. DOI: 10.1023/B:BIRY.0000046879.54211.ab. PMID: 15527405
- Губский Ю.И. Смерть клетки: свободные радикалы, некроз, апоптоз. Винница: Нова Книга; 2015: 360. ISBN 978-966-382-548-9
- Льюин Б., Кассимерис Л., Лингappa В.П., Поппер Д. (ред.). Клетки. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2011: 951. ISBN 9785906828231
- Майборода А.А. Апоптоз – гены и белки. *Сибирский мед. журнал.* 2013; 118 (3): 130–135.
- Москалева Е.Ю., Северин С.Е. Возможные механизмы адаптации клетки к повреждениям, индуцирующим программированную гибель. Связь с патологией. *Патол. физиология и эксперим. терапия.* 2006; 2: 2–16. PMID: 16841651
- Рязков С.В., Новиков В.В. Молекулярные механизмы апоптотических процессов. *Рос. биотерапевт. журнал.* 2002; 1 (3): 27–33.
- Самуилов В.Д., Олескин А.В., Лагунова Е.М. Программируемая клеточная смерть. *Биохимия.* 2000; 65 (8): 1029–1046. PMID: 11002180
- Hengartner M.O. The biochemistry of apoptosis. *Nature.* 2000; 407 (6805): 770–776. DOI: 10.1038/35037710. PMID: 11048727
- Williams A.A., Mehler V.J., Mueller C., Vonhoff F., White R., Duch C. Apoptotic activity of MeCP2 is enhanced by C-terminal truncating mutations. *PLoS One.* 2016; 11 (7): e0159632. DOI: 10.1371/journal.pone.0159632. PMID: 27442528
- Широкова А.В. Апоптоз. Сигнальные пути и изменение ионного и водного баланса клетки. *Цитология.* 2007; 49 (5): 385–394. PMID: 17654826
- Baker D.J., Wijshake T., Tchkonja T., LeBrasseur N.K., Childs B.G., van de Sluis B., Kirkland J.L., van Deursen J.M. Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders. *Nature.* 2011; 479 (7372): 232–236. DOI: 10.1038/nature10600. PMID: 22048312
- Bedelbaeva K., Snyder A., Gourevitch D., Clark L., Zhang X.M., Leferovich J., Cheverud J.M., Lieberman P., Heber-Katz E. Lack of p21 expression links cell cycle control and appendage regeneration in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010; 107 (13): 5845–5850. DOI: 10.1073/pnas.1000830107. PMID: 20231440
- Bucchieri F., Marino Gammazza A., Pitruzzella A., Fucarino A., Farina F., Howarth P., Holgate S.T., Zummo G., Davies D.E. Cigarette smoke causes
- ишемического инсульта, острой почечной недостаточности) достаточно сложны. Имеющиеся данные позволяют предполагать возможности лекарственного воздействия на процессы апоптоза. При ряде критических состояний иммунные клетки – нейтрофилы, привлеченные к месту повреждения или инфекции, сами подвергаются апоптозу непосредственно в ткани. Фрагменты погибших клеток и апоптотических нейтрофилов быстро фагоцитируются макрофагами, либо соседними здоровыми клетками, минуя развитие воспалительной реакции, что способствует быстрой регенерации поврежденной ткани. Процесс фагоцитоза апоптотических телец макрофагами регулируется через рецепторы на поверхности этих клеток. Разработка способов управления эндогенными апоптотическими процессами, в том числе с помощью лекарственных средств, несет терапевтический потенциал, и поэтому является актуальным направлением дальнейших современных научных исследований.

References

- Xiao J., Pan Y., Li X.H., Yang X.Y., Feng Y.L., Tan H.H., Jiang L., Feng J., Yu X.Y. Cardiac progenitor cell-derived exosomes prevent cardiomyocytes apoptosis through exosomal miR-21 by targeting PDCD4. *Cell. Death Dis.* 2016; 7 (6): e2277. DOI: 10.1038/cddis.2016.181. PMID: 27336721
- Shen C.R., Yang W.C., Chen H.W. The fate of regulatory T Cells: survival or apoptosis. *Cell. Mol. Immunol.* 2014; 11 (1): 11–13. DOI: 10.1038/cmi.2013.49. PMID: 24185711
- Kerr J.F., Wyllie A.H., Currie A.R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br. J. Cancer.* 1972; 26 (4): 239–257. DOI: 10.1038/bjc.1972.33. PMID: 4561027
- Belushkina N.N., Beletsky I.P. Molecular and medical aspects of cell death. In: Paltsev M.A. (ed.). Introduction to molecular medicine. Moscow: Meditsina Publisher; 2004: 414–445. ISBN 5-225-04838-2. [In Russ.]
- Varga O.Yu., Ryzakov V.A. Apoptosis: concept, mechanisms of realization, significance. *Ekologiya Cheloveka.* 2006; 7: 28–32. [In Russ.]
- Gordeyeva A.V., Labas Yu.A., Zvyagilskaya R.A. Apoptosis in unicellular organisms: mechanisms and evolution. Review. *Biochemistry (Moscow).* 2004; 69 (10): 1055–1066. DOI: 10.1023/B:BIRY.0000046879.54211.ab. PMID: 15527405. [In Russ.]
- Gubsky Yu.I. Cell death: free radicals, necrosis, apoptosis. Vinitsa: Nova Kniga; 2015: 360. ISBN 978-966-382-548-9. [In Russ.]
- Lewin B., Kassimeris L., Lingappa V.P., Popper D. (eds.). Cells. Moscow: BINOM. Laboratoriya Znaniy; 2011: 951. ISBN 9785906828231. [In Russ.]
- Maiboroda A.A. Apoptosis – genes and proteins. *Sibirsky Meditsinsky Zhurnal.* 2013; 118 (3): 130–135. [In Russ.]
- Moskaleva E.Yu., Severin S.E. Potential mechanisms of cellular damage inducing preset cell loss. Association with pathology. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimentalnaya Terapiya.* 2006; 2: 2–16. PMID: 16841651. [In Russ.]
- Ryzhov S.V., Novikov V.V. Molecular mechanisms of apoptotic process. *Rossiyskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal.* 2002; 1 (3): 27–33. [In Russ.]
- Samuilov V.D., Oleskin A.V., Lagunova E.M. Programmed cell death. *Biochemistry (Moscow).* 2000; 65 (8): 873–887. PMID: 11002180. [In Russ.]
- Hengartner M.O. The biochemistry of apoptosis. *Nature.* 2000; 407 (6805): 770–776. DOI: 10.1038/35037710. PMID: 11048727
- Williams A.A., Mehler V.J., Mueller C., Vonhoff F., White R., Duch C. Apoptotic activity of MeCP2 is enhanced by C-terminal truncating mutations. *PLoS One.* 2016; 11 (7): e0159632. DOI: 10.1371/journal.pone.0159632. PMID: 27442528
- Shirokova A.V. Apoptosis. Signaling network and changes of cell ion and water balance. *Itsiologiya.* 2007; 49 (5): 385–394. PMID: 17654826. [In Russ.]
- Baker D.J., Wijshake T., Tchkonja T., LeBrasseur N.K., Childs B.G., van de Sluis B., Kirkland J.L., van Deursen J.M. Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders. *Nature.* 2011; 479 (7372): 232–236. DOI: 10.1038/nature10600. PMID: 22048312
- Bedelbaeva K., Snyder A., Gourevitch D., Clark L., Zhang X.M., Leferovich J., Cheverud J.M., Lieberman P., Heber-Katz E. Lack of p21 expression links cell cycle control and appendage regeneration in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010; 107 (13): 5845–5850. DOI: 10.1073/pnas.1000830107. PMID: 20231440
- Bucchieri F., Marino Gammazza A., Pitruzzella A., Fucarino A., Farina F., Howarth P., Holgate S.T., Zummo G., Davies D.E. Cigarette smoke causes

- caspase-independent apoptosis of bronchial epithelial cells from asthmatic donors. *PLoS One*. 2015; 10 (3): e0120510. DOI: 10.1371/journal.pone.0120510. PMID: 25793769
19. *Dotto G.P.* p21 (WAF1/Cip1): more than a break to the cell cycle? *Biochim. Biophys. Acta*. 2000; 1471 (1): M43–M56. PMID: 10967424
 20. *Frisina R.D., Ding B., Zhu X., Walton J.P.* Age-related hearing loss: prevention of threshold declines, cell loss and apoptosis in spiral ganglion-neurons. *Aging (Albany NY)*. 2016; 8 (9): 2081–2099. DOI: 10.18632/aging.101045. PMID: 27667674
 21. *Wu G., Cai J., Han Y., Chen J., Huang Z.P., Chen C., Cai Y., Huang H., Yang Y., Liu Y., Xu Z., He D., Zhang X., Hu X., Pinello L., Zhong D., He F., Yuan G.C., Wang D.Z., Zeng C.* LincRNA-p21 regulates neointima formation, vascular smooth muscle cell proliferation, apoptosis, and atherosclerosis by enhancing p53 activity. *Circulation*. 2014; 130 (17): 1452–1465. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011675. PMID: 25156994
 22. *Martí-Clúa J.* Natural apoptosis in developing mice dopamine midbrain neurons and vermal Purkinje cells. *Folia Neuropathol*. 2016; 54 (2): 180–189. DOI: 10.5114/fn.2016.60385. PMID: 27543775
 23. *Mayer M., Kaiser N., Layer P.G., Frohns F.* Cell cycle regulation and apoptotic responses of the embryonic chick retina by ionizing radiation. *PLoS One*. 2016; 11 (5): e0155093. DOI: 10.1371/journal.pone.0155093. PMID: 27163610
 24. *Кльчичикова Е.В., Тазина Е.В., Рей С.И., Александрова И.В., Годков М.А.* Оценка прогностической значимости биохимических маркеров окислительного стресса, эндогенной интоксикации и сосудистой регуляции в развитии неблагоприятных исходов у больных с сепсисом. *Журн. им. Н.В.Склифосовского. Неотложная мед. помощь*. 2016; 2: 25–30.
 25. *Giannotta M., Fragassi G., Tamburro A., Vanessa C., Luini A., Sallèse M.* Prohibitin: a novel molecular player in KDEL receptor signalling. *Bio-med Res. Int*. 2015; 2015: 319–454. DOI: 10.1155/2015/319454. PMID: 26064897
 26. *Krishnamurthy J., Torrice C., Ramsey M.R., Kovalev G.I., Al-Regaiey K., Su L., Sharpless N.E.* Ink4a/Arf expression is a biomarker of aging. *J. Clin. Invest*. 2004; 114 (9): 1299–1307. DOI: 10.1172/JCI22475. PMID: 15520862
 27. *Lui X., Zou H., Slaughter C., Wang X.* DFF, a heterodimeric protein that functions downstream of caspase-3 to trigger DNA fragmentation during apoptosis. *Cell*. 1997; 89 (2): 175–184. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)80197-X. PMID: 9108473
 28. *Мартынова Е.А.* Регуляция активности каспаз в апоптозе. *Биоорг. химия*. 2003; 29 (5): 518–543. PMID: 14601408
 29. *Koizumi Y., Nagase H., Nakajima T., Kawamura M., Ohta K.* Toll-like receptor 3 ligand specifically induced bronchialepithelial cell death in caspase dependent manner and functionally upregulated Fas expression. *Allergol. Int*. 2016; 65 Suppl: S30–S37. DOI: 10.1016/j.alit.2016.05.006. PMID: 27321649
 30. *Li F., Chen Q., Song X., Zhou L., Zhang J.* miR-30b is involved in the homocysteine-induced apoptosis in human coronary artery endothelial cells by regulating the expression of caspase 3. *Int. J. Mol. Sci*. 2015; 16 (8): 17682–17695. DOI: 10.3390/ijms160817682. PMID: 26263983
 31. *Mahata B., Biswas S., Rayman P., Chahlavi A., Ko J., Bhattacharjee A., Li Y.T., Li Y., Das T., Sa G., Raychaudhuri B., Vogelbaum M.A., Tannenbaum C., Finke J.H., Biswas K.* GBM derived gangliosides induce T cell apoptosis through activation of the caspase cascade involving both the extrinsic and the intrinsic pathway. *PLoS One*. 2015; 10 (7): e0134425. DOI: 10.1371/journal.pone.0134425. PMID: 26226135
 32. *McIlwain D.R., Berger T., Mak T.W.* Caspase functions in cell death and disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol*. 2013; 5 (4): a008656. DOI: 10.1101/cshperspect.a008656. PMID: 23545416
 33. *Salmena L., Lemmers B., Hakem A., Matysiak-Zablocki E., Murakami K., Au P.Y., Berry D.M., Tambljn L., Shehabeldin A., Migon E., Wakeham A., Bouuchard D., Yeh W.C., McGlade J.C., Ohashi P.S., Hakem R.* Essential role for caspase-8 in T-cell homeostasis and T-cell-mediated immunity. *Genes. Dev*. 2003; 17 (7): 883–895. DOI: 10.1101/gad.1063703. PMID: 12654726
 34. *Susin S.A., Lorenzo H.K., Zamzami N., Marzo I., Brenner C., Larochette N., Prévost M.C., Alzari P.M., Kroemer G.* Mitochondrial release of caspase-2 and -9 during the apoptotic process. *J. Exp. Med*. 1999; 189 (2): 381–394. DOI: 10.1084/jem.189.2.381. PMID: 9892620
 35. *Eleftheriadis T., Pissas G., Antoniadis G., Liakopoulos V., Stefanidis I.* Malate dehydrogenase-2 inhibitor LW6 promotes metabolic adaptations and reduces proliferation and apoptosis in activated human T-cells. *Exp. Ther. Med*. 2015; 10 (5): 1959–1966. DOI: 10.3892/etm.2015.2763. PMID: 26640580
 36. *Ising C., Koehler S., Brähler S., Merkwirth C., Höhne M., Baris O.R., Hagemann H., Kamm M., Fabretti F., Dafinger C., Bloch W., Schermer B., Linkermann A., Brüning J.C., Kurschat C.E., Müller R.U., Wiesner R.J., Langer T., Benzing T., Brinkkoetter P.T.* Inhibition of insulin/IGF-1 receptor signaling protects from mitochondriamediated kidney failure. *EMBO Mol. Med*. 2015; 7 (3): 275–287. DOI: 10.15252/emmm.201404916. PMID: 25643582
 37. *Ruiz-Magaña M.J., Rodríguez-Vargas J.M., Morales J.C., Saldivia M.A., Schulze-Osthoff K., Ruiz-Ruiz C.* The DNA methyltransferase inhibitors zebularine and decitabine induce mitochondria-mediated apoptosis and DNA damage in p53 mutant leukemic T cells. *Int. J. Cancer*. 2011; 130 (5): 1195–1207. DOI: 10.1002/ijc.26107. PMID: 21455989
 38. *Yu T., Lin W.* Small-molecule GSK-3 inhibitor rescued apoptosis and neurodegeneration in anesthetics-injured dorsal root ganglion neurons. *Bio-med. Pharmacother*. 2016; 84: 395–402. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.08.059. PMID: 27668540
 39. *Dotto G.P.* p21 (WAF1/Cip1): more than a break to the cell cycle? *Biochim. Biophys. Acta*. 2000; 1471 (1): M43–M56. PMID: 10967424
 40. *Frisina R.D., Ding B., Zhu X., Walton J.P.* Age-related hearing loss: prevention of threshold declines, cell loss and apoptosis in spiral ganglion-neurons. *Aging (Albany NY)*. 2016; 8 (9): 2081–2099. DOI: 10.18632/aging.101045. PMID: 27667674
 41. *Wu G., Cai J., Han Y., Chen J., Huang Z.P., Chen C., Cai Y., Huang H., Yang Y., Liu Y., Xu Z., He D., Zhang X., Hu X., Pinello L., Zhong D., He F., Yuan G.C., Wang D.Z., Zeng C.* LincRNA-p21 regulates neointima formation, vascular smooth muscle cell proliferation, apoptosis, and atherosclerosis by enhancing p53 activity. *Circulation*. 2014; 130 (17): 1452–1465. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011675. PMID: 25156994
 42. *Martí-Clúa J.* Natural apoptosis in developing mice dopamine midbrain neurons and vermal Purkinje cells. *Folia Neuropathol*. 2016; 54 (2): 180–189. DOI: 10.5114/fn.2016.60385. PMID: 27543775
 43. *Mayer M., Kaiser N., Layer P.G., Frohns F.* Cell cycle regulation and apoptotic responses of the embryonic chick retina by ionizing radiation. *PLoS One*. 2016; 11 (5): e0155093. DOI: 10.1371/journal.pone.0155093. PMID: 27163610
 44. *Кльчичикова Е.В., Тазина Е.В., Рей С.И., Александрова И.В., Годков М.А.* Evaluation of prognostic significance for biochemical markers of oxidative stress, endogenous intoxication and vascular regulation in the development of unfavorable outcomes in patients with sepsis. *Zhurnal Imeni N.V.Sklifosovskogo. Neotlozhnaya Meditsinskaya Pomoshch*. 2016; 2: 25–30. [In Russ.]
 45. *Giannotta M., Fragassi G., Tamburro A., Vanessa C., Luini A., Sallèse M.* Prohibitin: a novel molecular player in KDEL receptor signalling. *Bio-med Res. Int*. 2015; 2015: 319–454. DOI: 10.1155/2015/319454. PMID: 26064897
 46. *Krishnamurthy J., Torrice C., Ramsey M.R., Kovalev G.I., Al-Regaiey K., Su L., Sharpless N.E.* Ink4a/Arf expression is a biomarker of aging. *J. Clin. Invest*. 2004; 114 (9): 1299–1307. DOI: 10.1172/JCI22475. PMID: 15520862
 47. *Lui X., Zou H., Slaughter C., Wang X.* DFF, a heterodimeric protein that functions downstream of caspase-3 to trigger DNA fragmentation during apoptosis. *Cell*. 1997; 89 (2): 175–184. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)80197-X. PMID: 9108473
 48. *Мартынова Е.А.* Regulation of caspase activity in apoptosis. *Bioorganic-khimiya*. 2003; 29 (5): 518–543. PMID: 14601408. [In Russ.]
 49. *Koizumi Y., Nagase H., Nakajima T., Kawamura M., Ohta K.* Toll-like receptor 3 ligand specifically induced bronchialepithelial cell death in caspase dependent manner and functionally upregulated Fas expression. *Allergol. Int*. 2016; 65 Suppl: S30–S37. DOI: 10.1016/j.alit.2016.05.006. PMID: 27321649
 50. *Li F., Chen Q., Song X., Zhou L., Zhang J.* miR-30b is involved in the homocysteine-induced apoptosis in human coronary artery endothelial cells by regulating the expression of caspase 3. *Int. J. Mol. Sci*. 2015; 16 (8): 17682–17695. DOI: 10.3390/ijms160817682. PMID: 26263983
 51. *Mahata B., Biswas S., Rayman P., Chahlavi A., Ko J., Bhattacharjee A., Li Y.T., Li Y., Das T., Sa G., Raychaudhuri B., Vogelbaum M.A., Tannenbaum C., Finke J.H., Biswas K.* GBM derived gangliosides induce T cell apoptosis through activation of the caspase cascade involving both the extrinsic and the intrinsic pathway. *PLoS One*. 2015; 10 (7): e0134425. DOI: 10.1371/journal.pone.0134425. PMID: 26226135
 52. *McIlwain D.R., Berger T., Mak T.W.* Caspase functions in cell death and disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol*. 2013; 5 (4): a008656. DOI: 10.1101/cshperspect.a008656. PMID: 23545416
 53. *Salmena L., Lemmers B., Hakem A., Matysiak-Zablocki E., Murakami K., Au P.Y., Berry D.M., Tambljn L., Shehabeldin A., Migon E., Wakeham A., Bouuchard D., Yeh W.C., McGlade J.C., Ohashi P.S., Hakem R.* Essential role for caspase-8 in T-cell homeostasis and T-cell-mediated immunity. *Genes. Dev*. 2003; 17 (7): 883–895. DOI: 10.1101/gad.1063703. PMID: 12654726
 54. *Susin S.A., Lorenzo H.K., Zamzami N., Marzo I., Brenner C., Larochette N., Prévost M.C., Alzari P.M., Kroemer G.* Mitochondrial release of caspase-2 and -9 during the apoptotic process. *J. Exp. Med*. 1999; 189 (2): 381–394. DOI: 10.1084/jem.189.2.381. PMID: 9892620
 55. *Eleftheriadis T., Pissas G., Antoniadis G., Liakopoulos V., Stefanidis I.* Malate dehydrogenase-2 inhibitor LW6 promotes metabolic adaptations and reduces proliferation and apoptosis in activated human T-cells. *Exp. Ther. Med*. 2015; 10 (5): 1959–1966. DOI: 10.3892/etm.2015.2763. PMID: 26640580
 56. *Ising C., Koehler S., Brähler S., Merkwirth C., Höhne M., Baris O.R., Hagemann H., Kamm M., Fabretti F., Dafinger C., Bloch W., Schermer B., Linkermann A., Brüning J.C., Kurschat C.E., Müller R.U., Wiesner R.J., Langer T., Benzing T., Brinkkoetter P.T.* Inhibition of insulin/IGF-1 receptor signaling protects from mitochondriamediated kidney failure. *EMBO Mol. Med*. 2015; 7 (3): 275–287. DOI: 10.15252/emmm.201404916. PMID: 25643582
 57. *Ruiz-Magaña M.J., Rodríguez-Vargas J.M., Morales J.C., Saldivia M.A., Schulze-Osthoff K., Ruiz-Ruiz C.* The DNA methyltransferase inhibitors zebularine and decitabine induce mitochondria-mediated apoptosis and DNA damage in p53 mutant leukemic T cells. *Int. J. Cancer*. 2011; 130 (5): 1195–1207. DOI: 10.1002/ijc.26107. PMID: 21455989
 58. *Yu T., Lin W.* Small-molecule GSK-3 inhibitor rescued apoptosis and neurodegeneration in anesthetics-injured dorsal root ganglion neurons. *Bio-med. Pharmacother*. 2016; 84: 395–402. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.08.059. PMID: 27668540

39. Zhao Z.H., Deng B., Xu H., Zhang J.F., Mi Y.J., Meng X.Z., Gou X.C., Xu L.X. PirB overexpression exacerbates neuronal apoptosis by inhibiting TrkB and mTOR phosphorylation after oxygen and glucose deprivation injury. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2017; 37 (4): 707–715. DOI: 10.1007/s10571-016-0406-8. PMID: 27443384
40. Baris O.R., Klose A., Klopper J.E., Weiland D., Neuhaus J.F., Schauen M., Wille A., Müller A., Merkwirth C., Langer T., Larsson N.G., Krieg T., Tobin D.J., Paus R., Wiesner R.J. The mitochondrial electron transport chain is dispensable for proliferation and differentiation of epidermal progenitor cells. *Stem. Cells.* 2011; 29 (9): 1459–1468. DOI: 10.1002/stem.695. PMID: 21780252
41. Coughlan M.T., Higgins G.C., Nguyen T.V., Penfold S.A., Thallas-Bonke V., Tan S.M., Ramm G., Van Bergen N.J., Henstridge D.C., Sourris K.C., Harcourt B.E., Trounce I.A., Robb P.M., Laskowski A., McGee S.L., Genders A.J., Walder K., Drew B.G., Gregorevic P., Qian H., Thomas M.C., Jerums G., Macisaac R.J., Skene A., Power D.A., Ekinci E.I., Wijeyeratne X.W., Gallo L.A., Herman-Edelstein M., Ryan M.T., Cooper M.E., Thorburn D.R., Forbes J.M. Deficiency in apoptosis-inducing factor recapitulates chronic kidney disease via aberrant mitochondrial homeostasis. *Diabetes.* 2016; 65 (4): 1085–1098. DOI: 10.2337/db15-0864. PMID: 26822084
42. Wang Y., Cai B., Shao J., Wang T.T., Cai R.Z., Ma C.J., Han T., Du J. Genistein suppresses the mitochondrial apoptotic pathway in hippocampal neurons in rats with Alzheimer's disease. *Neural. Regen. Res.* 2016; 11 (7): 1153–1158. DOI: 10.4103/1673-5374.187056. PMID: 27630702
43. Jiang X., Li L., Ying Z., Pan C., Huang S., Li L., Dai M., Yan B., Li M., Jiang H., Chen S., Zhang Z., Wang X. A small molecule that protects the integrity of the electron transfer chain blocks the mitochondrial apoptotic pathway. *Mol. Cell.* 2016; 63 (2): 229–239. DOI: 10.1016/j.molcel.2016.06.016. PMID: 27447985
44. Fu Q., Shi D., Zhou Y., Zheng H., Xiang H., Tian X., Gao F., Manyande A., Cao F., Tian Y., Ye D. MHC-I promotes apoptosis of GABAergic interneurons in the spinal dorsal horn and contributes to cancer induced bone pain. *Exp. Neurol.* 2016; 286: 12–20. DOI: 10.1016/j.expneurol.2016.09.002. PMID: 27619625
45. Потанин М.П. Аутофагия, апоптоз, некроз клеток и иммунное распознавание своего и чужого. *Иммунология.* 2014; 35 (2): 95–102.
46. Bunz F., Dutriaux A., Lengauer C., Waldman T., Zhou S., Brown J.P., Sedivy J.M., Kinzler K.W., Vogelstein B. Requirement for p53 and p21 to sustain G2 arrest after DNA damage. *Science.* 1998; 282 (5393): 1497–1501. DOI: 10.1126/science.282.5393.1497. PMID: 9822382
47. Ruiz-Magaña M.J., Martínez-Aguilar R., Lucendo E., Campillo-Davo D., Schulze-Osthoff K., Ruiz-Ruiz C. The antihypertensive drug hydralazine activates the intrinsic pathway of apoptosis and causes DNA damage in leukemic T cells. *Oncotarget.* 2016; 7 (16): 21875–21886. DOI: 10.18632/oncotarget.7871. PMID: 26942461
48. Guccardi M.E., Gores G.J. Apoptosis: a mechanism of acute and chronic liver injury. *Gut.* 2005; 54 (7): 1024–1033. DOI: 10.1136/gut.2004.053850. PMID: 15951554
49. Голубев А.М., Москалева Е.Ю., Северин С.Е., Веснянко Т.П., Кузовлев А.Н., Алкадарский А.С., Порошенко Г.Г. Апоптоз при критических состояниях. *Общая реаниматология.* 2006; 2 (5-6): 184–190. DOI: 10.15360/1813-9779-2006-6-184-190
50. Danial N.N., Korsmeyer S.J. Cell death: critical control points. *Cell.* 2004; 116 (2): 205–219. DOI: 10.1016/S0092-8674(04)00046-7. PMID: 14744432
51. Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В. Иммунологические проблемы апоптоза. М.: Эдиториал УРСС; 2002: 320. ISBN 5-8360-0328-9.
52. Madapura H.S., Salamon D., Wiman K.G., Lain S., Klein E., Nagy N. cMyc-p53 feedback mechanism regulates the dynamics of T lymphocytes in the immuneresponse. *Cell. Cycle.* 2016; 15 (9): 1267–1275. DOI: 10.1080/15384101.2016.1160975. PMID: 26985633
53. Milasta S., Dillon C.P., Sturm O.E., Verbist K.C., Brewer T.L., Quarato G., Brown S.A., Frase S., Janke L.J., Perry S.S., Thomas P.G., Green D.R. Apoptosis-inducing-factor-dependent mitochondrial function is required for T cell but not B cell function. *Immunity.* 2016; 44 (1): 88–102. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.12.002. PMID: 26795252
54. Uyanik B., Grigorash B.B., Goloudina A.R., Demidov O.N. DNA damage-induced phosphatase Wip1 in regulation of hematopoiesis, immune system and inflammation. *Cell. Death Dis.* 2017; 3: 17018. DOI: 10.1038/cddiscovery.2017.18. PMID: 28417018
55. Farina B., Di Sorbo G., Chambery A., Caporale A., Leoni G., Russo R., Mascanzoni F., Raimondo D., Fattorusso R., Ruvo M., Doti N. Structural and biochemical insights of CypA and AIF interaction. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 1138–1145. DOI: 10.1038/s41598-017-01337-8. PMID: 28442737
56. Орлов Ю.П., Афанасьев В.В. Гипоксия и гипероксия в практике анестезиолога-реаниматолога. Роль сукцинатов при критических состояниях. *Новости хирургии.* 2018; 26 (2): 226–237. DOI: 10.18484/2305-0047.2018.2.226
57. Klein J.A., Longo-Guess C.M., Rossmann M.P., Seburn K.L., Hurd R.E., Frankel W.N., Bronson R.T., Ackerman S.L. The harlequin mouse mutation downregulates apoptosis-inducing factor. *Nature.* 2002; 419 (6905): 367–374. DOI: 10.1038/nature01034. PMID: 12353028
58. Thal S.E., Zhu C., Thal S.C., Blomgren K., Plesnila N. Role of apoptosis inducing factor (AIF) for hippocampal neuronal cell death following global cerebral ischemia in mice. *Neurosci. Lett.* 2011; 499 (1): 1–3. DOI: 10.1016/j.neulet.2011.05.016. PMID: 21616126
59. Bahar E., Kim H., Yoon H. ER stress-mediated signaling: action potential and Ca(2+) as key players. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17 (9): pii: E1538. DOI: 10.3390/ijms17091538. PMID: 27649160
39. Zhao Z.H., Deng B., Xu H., Zhang J.F., Mi Y.J., Meng X.Z., Gou X.C., Xu L.X. PirB overexpression exacerbates neuronal apoptosis by inhibiting TrkB and mTOR phosphorylation after oxygen and glucose deprivation injury. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2017; 37 (4): 707–715. DOI: 10.1007/s10571-016-0406-8. PMID: 27443384
40. Baris O.R., Klose A., Klopper J.E., Weiland D., Neuhaus J.F., Schauen M., Wille A., Müller A., Merkwirth C., Langer T., Larsson N.G., Krieg T., Tobin D.J., Paus R., Wiesner R.J. The mitochondrial electron transport chain is dispensable for proliferation and differentiation of epidermal progenitor cells. *Stem. Cells.* 2011; 29 (9): 1459–1468. DOI: 10.1002/stem.695. PMID: 21780252
41. Coughlan M.T., Higgins G.C., Nguyen T.V., Penfold S.A., Thallas-Bonke V., Tan S.M., Ramm G., Van Bergen N.J., Henstridge D.C., Sourris K.C., Harcourt B.E., Trounce I.A., Robb P.M., Laskowski A., McGee S.L., Genders A.J., Walder K., Drew B.G., Gregorevic P., Qian H., Thomas M.C., Jerums G., Macisaac R.J., Skene A., Power D.A., Ekinci E.I., Wijeyeratne X.W., Gallo L.A., Herman-Edelstein M., Ryan M.T., Cooper M.E., Thorburn D.R., Forbes J.M. Deficiency in apoptosis-inducing factor recapitulates chronic kidney disease via aberrant mitochondrial homeostasis. *Diabetes.* 2016; 65 (4): 1085–1098. DOI: 10.2337/db15-0864. PMID: 26822084
42. Wang Y., Cai B., Shao J., Wang T.T., Cai R.Z., Ma C.J., Han T., Du J. Genistein suppresses the mitochondrial apoptotic pathway in hippocampal neurons in rats with Alzheimer's disease. *Neural. Regen. Res.* 2016; 11 (7): 1153–1158. DOI: 10.4103/1673-5374.187056. PMID: 27630702
43. Jiang X., Li L., Ying Z., Pan C., Huang S., Li L., Dai M., Yan B., Li M., Jiang H., Chen S., Zhang Z., Wang X. A small molecule that protects the integrity of the electron transfer chain blocks the mitochondrial apoptotic pathway. *Mol. Cell.* 2016; 63 (2): 229–239. DOI: 10.1016/j.molcel.2016.06.016. PMID: 27447985
44. Fu Q., Shi D., Zhou Y., Zheng H., Xiang H., Tian X., Gao F., Manyande A., Cao F., Tian Y., Ye D. MHC-I promotes apoptosis of GABAergic interneurons in the spinal dorsal horn and contributes to cancer induced bone pain. *Exp. Neurol.* 2016; 286: 12–20. DOI: 10.1016/j.expneurol.2016.09.002. PMID: 27619625
45. Potapnev M.P. Autophagy, apoptosis, necrosis and immune recognition of self and nonself. *Immunologiya.* 2014; 35 (2): 95–102. [In Russ.]
46. Bunz F., Dutriaux A., Lengauer C., Waldman T., Zhou S., Brown J.P., Sedivy J.M., Kinzler K.W., Vogelstein B. Requirement for p53 and p21 to sustain G2 arrest after DNA damage. *Science.* 1998; 282 (5393): 1497–1501. DOI: 10.1126/science.282.5393.1497. PMID: 9822382
47. Ruiz-Magaña M.J., Martínez-Aguilar R., Lucendo E., Campillo-Davo D., Schulze-Osthoff K., Ruiz-Ruiz C. The antihypertensive drug hydralazine activates the intrinsic pathway of apoptosis and causes DNA damage in leukemic T cells. *Oncotarget.* 2016; 7 (16): 21875–21886. DOI: 10.18632/oncotarget.7871. PMID: 26942461
48. Guccardi M.E., Gores G.J. Apoptosis: a mechanism of acute and chronic liver injury. *Gut.* 2005; 54 (7): 1024–1033. DOI: 10.1136/gut.2004.053850. PMID: 15951554
49. Golubev A.M., Moskaleva E.Y., Severin S.E., Vesnyanko T.P., Kuzovlev A.N., Alkadarsky A.S., Poroshenko G.G. Apoptosis in critical conditions. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2006; 2 (5-6): 184–190. DOI: 10.15360/1813-9779-2006-6-184-190. [In Russ., In Engl.]
50. Danial N.N., Korsmeyer S.J. Cell death: critical control points. *Cell.* 2004; 116 (2): 205–219. DOI: 10.1016/S0092-8674(04)00046-7. PMID: 14744432
51. Baryshnikov A.Yu., Shishkin Yu.V. Immunological problems of apoptosis. Moscow: Editorial URSS; 2002: 320. ISBN 5-8360-0328-9. [In Russ.]
52. Madapura H.S., Salamon D., Wiman K.G., Lain S., Klein E., Nagy N. cMyc-p53 feedback mechanism regulates the dynamics of T lymphocytes in the immuneresponse. *Cell. Cycle.* 2016; 15 (9): 1267–1275. DOI: 10.1080/15384101.2016.1160975. PMID: 26985633
53. Milasta S., Dillon C.P., Sturm O.E., Verbist K.C., Brewer T.L., Quarato G., Brown S.A., Frase S., Janke L.J., Perry S.S., Thomas P.G., Green D.R. Apoptosis-inducing-factor-dependent mitochondrial function is required for T cell but not B cell function. *Immunity.* 2016; 44 (1): 88–102. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.12.002. PMID: 26795252
54. Uyanik B., Grigorash B.B., Goloudina A.R., Demidov O.N. DNA damage-induced phosphatase Wip1 in regulation of hematopoiesis, immune system and inflammation. *Cell. Death Dis.* 2017; 3: 17018. DOI: 10.1038/cddiscovery.2017.18. PMID: 28417018
55. Farina B., Di Sorbo G., Chambery A., Caporale A., Leoni G., Russo R., Mascanzoni F., Raimondo D., Fattorusso R., Ruvo M., Doti N. Structural and biochemical insights of CypA and AIF interaction. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 1138–1145. DOI: 10.1038/s41598-017-01337-8. PMID: 28442737
56. Orlov Yu.P., Afanasyev V.V. Hypoxia and hyperoxia in anesthesiologist-reanimatologist practice. The role of succinates in critical conditions. *Novosti Khirurgii.* 2018; 26 (2): 226–237. DOI: 10.18484/2305-0047.2018.2.226. [In Russ.]
57. Klein J.A., Longo-Guess C.M., Rossmann M.P., Seburn K.L., Hurd R.E., Frankel W.N., Bronson R.T., Ackerman S.L. The harlequin mouse mutation downregulates apoptosis-inducing factor. *Nature.* 2002; 419 (6905): 367–374. DOI: 10.1038/nature01034. PMID: 12353028
58. Thal S.E., Zhu C., Thal S.C., Blomgren K., Plesnila N. Role of apoptosis inducing factor (AIF) for hippocampal neuronal cell death following global cerebral ischemia in mice. *Neurosci. Lett.* 2011; 499 (1): 1–3. DOI: 10.1016/j.neulet.2011.05.016. PMID: 21616126
59. Bahar E., Kim H., Yoon H. ER stress-mediated signaling: action potential and Ca(2+) as key players. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17 (9): pii: E1538. DOI: 10.3390/ijms17091538. PMID: 27649160

60. Creagh E.M. Caspase crosstalk: integration of apoptotic and innate immune signalling pathways. *Trends Immunol.* 2014; 35 (12): 631–640. DOI: 10.1016/j.it.2014.10.004. PMID: 25457353
61. Yildiz-Unal A., Korulu S. Q11qc vSpeedyRINGO inhibits calpain-directed apoptosis in neurons. *J. Alzheimers Dis.* 2016; 53 (2): 743. DOI: 10.3233/JAD-169003. PMID: 27434285
62. Альфонсова Е.В., Забродина Л.А. Роль ацидоза в механизмах формирования полиорганной недостаточности. *Ученые записки Забайкальского Гос. университета. Серия: Естественные науки.* 2014; 1 (54): 82–88.
63. Hange E., Féraud O., Lachkar S., Mou H., Doti N., Fimia G.M., Lam N.V., Zhu C., Godin I., Muller K., Chatzi A., Nuebel E., Ciccocanti F., Flamant S., Bénit P., Perfettini J.L., Sawat A., Bennaceur-Griscelli A., Ser-Le Roux K., Gonin P., Tokatlidis K., Rustin P., Piacentini M., Ruvo M., Blomgren K., Kroemer G., Modjtahedi N. Interaction between AIF and CHCHD4 regulates respiratory chain biogenesis. *Mol. Cell.* 2015; 58 (6): 1001–1014. DOI: 10.1016/j.molcel.2015.04.020. PMID: 26004228
64. Vahsen N., Candé C., Brière J.J., Bénit P., Joza N., Larochette N., Mastroberardino P.G., Pequignot M.O., Casares N., Lazar V., Feraud O., Debili N., Wissing S., Engelhardt S., Madeo F., Piacentini M., Penninger J.M., Schägger H., Rustin P., Kroemer G. AIF deficiency compromises oxidative phosphorylation. *EMBO J.* 2004; 23 (23): 4679–4689. DOI: 10.1038/sj.emboj.7600461. PMID: 15526035
65. Li Z.J., Yao C., Liu S.F., Chen L., Xi Y.M., Zhang W., Zhang G.S. Cytotoxic effect of icaritin and its mechanisms in inducing apoptosis in human Burkitt lymphoma cell line. *Biomed. Res. Int.* 2014; 2014: 391512. DOI: 10.1155/2014/391512. PMID: 24895574
66. Oyinloye B.E., Adenowo A.F., Kappo A.P. Reactive oxygen species, apoptosis, antimicrobial peptides and human inflammatory diseases. *Pharmaceuticals (Basel).* 2015; 8 (2): 151–175. DOI: 10.3390/ph8020151. PMID: 25850012
67. Qi Z., Qi S., Gui L., Shen L., Feng Z. Daphnetin protects oxidative stress-induced neuronal apoptosis via regulation of MAPK signaling and HSP70 expression. *Oncol. Lett.* 2016; 12 (3): 1959–1964. DOI: 10.3892/ol.2016.4849. PMID: 27588145
68. Москалева А.А. Перспективные направления генетики старения и продолжительности жизни. *Успехи геронтологии.* 2009; 22 (1): 92–103. PMID: 19827680
69. Tao X., Xie L., Duan C., Dai S., Ren J., Yan Y., Shen J., Lu H., Ge J. Up-regulation of interferon regulatory factor 3 involves in neuronal apoptosis after intracerebral hemorrhage in adult rats. *Neurochem. Res.* 2016; 41 (11): 2937–2947. DOI: 10.1007/s11064-016-2012-z. PMID: 27447882
70. Kolonin M.G., Saha P.K., Chan L., Pasqualini R., Arap W. Reversal of obesity by targeted ablation of adipose tissue. *Nat. Med.* 2004; 10 (6): 625–632. DOI: 10.1038/nm1048. PMID: 15133506
71. Lin C.H., Hong Y.C., Kao S.H. Aeroallergen Der p 2 induces apoptosis of bronchial epithelial BEAS-2B cells via activation of both intrinsic and extrinsic pathway. *Cell. Biosci.* 2015; 5: 71. DOI: 10.1186/s13578-015-0063-5. PMID: 26697166
72. Wong A.P., Niedzwiecki A., Rath M. Myocardial energetics and the role of micronutrients in heart failure: a critical review. *Am. J. Cardiovasc. Dis.* 2016; 6 (3): 81–92. PMID: 27679743
73. Xu Z., Lu X.A., Dai Q., Ge Y.Q., Xu J. Acute upregulation of neuronal mitochondrial type1 cannabinoid receptor and its role in metabolic defects and neuronal apoptosis after TBI. *Mol. Brain.* 2016; 9 (1): 75. DOI: 10.1186/s13041-016-0257-8. PMID: 27485212
74. Lee J.Y., Tokumoto M., Hattori Y., Fujiwara Y., Shimada A., Satoh M. Different regulation of p53 expression by cadmium exposure in kidney, liver, intestine, vasculature, and brain astrocytes. *Toxicol. Res.* 2016; 32 (1): 73–80. DOI: 10.5487/TR.2016.32.1.073. PMID: 26977261
75. Greenlee-Wacker M.C. Clearance of apoptotic neutrophils and resolution of inflammation. *Immunol. Rev.* 2016; 273 (1): 357–370. DOI: 10.1111/immr.12453. PMID: 27558346
76. Balez R., Steiner N., Engel M., Muñoz S.S., Lum J.S., Wu Y., Wang D., Vallotton P., Sachdev P., O'Connor M., Sidhu K., Münch G., Ooi L. Neuroprotective effects of apigenin against inflammation, neuronal excitability and apoptosis in an induced pluripotent stem cell model of Alzheimer's disease. *Sci. Rep.* 2016; 6: 31450. DOI: 10.1038/srep31450. PMID: 27514990
77. Cheon S.Y., Cho K.J., Kim S.Y., Kam E.H., Lee J.E., Koo B.N. Blockade of apoptosis signal-regulating kinase 1 attenuates matrix metalloproteinase 9 activity in brain endothelial cells and the subsequent apoptosis in neurons after ischemic injury. *Front. Cell. Neurosci.* 2016; 10: 213. DOI: 10.3389/fncel.2016.00213. PMID: 27642277
78. Kim J.H., Kim S.H., Cho S.R., Lee J.Y., Kim J.H., Baek A., Jung H.S. The modulation of neurotrophin and epigenetic regulators: implication for astrocyte proliferation and neuronal cell apoptosis after spinal cord injury. *Ann. Rehabil. Med.* 2016; 40 (4): 559–567. DOI: 10.5535/arm.2016.40.4.559. PMID: 27606261
79. Liu L., Liu L., Shi J., Tan M., Xiong J., Li X., Hu Q., Yi Z., Mao D. MicroRNA-34b mediates hippocampal astrocyte apoptosis in a rat model of recurrent seizures. *BMC Neurosci.* 2016; 17 (1): 56. DOI: 10.1186/s12868-016-0291-6. PMID: 27514646
80. Liu X., Hou L., Huang W., Gao Y., Lv X., Tang J. The mechanism of long non-coding RNA MEG3 for neurons apoptosis caused by hypoxia: mediated by miR-181b-12/15-LOX signaling pathway. *Front. Cell. Neurosci.* 2016; 10: 201. DOI: 10.3389/fncel.2016.00201. PMID: 27642276
81. Papparone S., Severini C., Ciotti M.T., D'Agata V., Calissano P., Cavallaro S. Transcriptional landscapes at the intersection of neuronal apoptosis and substance P-induced survival: exploring pathways and drug targets.
60. Creagh E.M. Caspase crosstalk: integration of apoptotic and innate immune signalling pathways. *Trends Immunol.* 2014; 35 (12): 631–640. DOI: 10.1016/j.it.2014.10.004. PMID: 25457353
61. Yildiz-Unal A., Korulu S. Q11qc vSpeedyRINGO inhibits calpain-directed apoptosis in neurons. *J. Alzheimers Dis.* 2016; 53 (2): 743. DOI: 10.3233/JAD-169003. PMID: 27434285
62. Alfonsova E.V., Zbrodina L.A. Role of acidosis in the mechanisms of formation of Multiple organ Failure (MoF). *Uchenye Zapiski Zabaikalskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Seriya: Estestvennye Nauki.* 2014; 1 (54): 82–88. [In Russ.]
63. Hange E., Féraud O., Lachkar S., Mou H., Doti N., Fimia G.M., Lam N.V., Zhu C., Godin I., Muller K., Chatzi A., Nuebel E., Ciccocanti F., Flamant S., Bénit P., Perfettini J.L., Sawat A., Bennaceur-Griscelli A., Ser-Le Roux K., Gonin P., Tokatlidis K., Rustin P., Piacentini M., Ruvo M., Blomgren K., Kroemer G., Modjtahedi N. Interaction between AIF and CHCHD4 regulates respiratory chain biogenesis. *Mol. Cell.* 2015; 58 (6): 1001–1014. DOI: 10.1016/j.molcel.2015.04.020. PMID: 26004228
64. Vahsen N., Candé C., Brière J.J., Bénit P., Joza N., Larochette N., Mastroberardino P.G., Pequignot M.O., Casares N., Lazar V., Feraud O., Debili N., Wissing S., Engelhardt S., Madeo F., Piacentini M., Penninger J.M., Schägger H., Rustin P., Kroemer G. AIF deficiency compromises oxidative phosphorylation. *EMBO J.* 2004; 23 (23): 4679–4689. DOI: 10.1038/sj.emboj.7600461. PMID: 15526035
65. Li Z.J., Yao C., Liu S.F., Chen L., Xi Y.M., Zhang W., Zhang G.S. Cytotoxic effect of icaritin and its mechanisms in inducing apoptosis in human Burkitt lymphoma cell line. *Biomed. Res. Int.* 2014; 2014: 391512. DOI: 10.1155/2014/391512. PMID: 24895574
66. Oyinloye B.E., Adenowo A.F., Kappo A.P. Reactive oxygen species, apoptosis, antimicrobial peptides and human inflammatory diseases. *Pharmaceuticals (Basel).* 2015; 8 (2): 151–175. DOI: 10.3390/ph8020151. PMID: 25850012
67. Qi Z., Qi S., Gui L., Shen L., Feng Z. Daphnetin protects oxidative stress-induced neuronal apoptosis via regulation of MAPK signaling and HSP70 expression. *Oncol. Lett.* 2016; 12 (3): 1959–1964. DOI: 10.3892/ol.2016.4849. PMID: 27588145
68. Moskalev A.A. Prospective trends in genetics of aging and longevity. *Uspekhi Gerontologii.* 2009; 22 (1): 92–103. PMID: 19827680. [In Russ.]
69. Tao X., Xie L., Duan C., Dai S., Ren J., Yan Y., Shen J., Lu H., Ge J. Up-regulation of interferon regulatory factor 3 involves in neuronal apoptosis after intracerebral hemorrhage in adult rats. *Neurochem. Res.* 2016; 41 (11): 2937–2947. DOI: 10.1007/s11064-016-2012-z. PMID: 27447882
70. Kolonin M.G., Saha P.K., Chan L., Pasqualini R., Arap W. Reversal of obesity by targeted ablation of adipose tissue. *Nat. Med.* 2004; 10 (6): 625–632. DOI: 10.1038/nm1048. PMID: 15133506
71. Lin C.H., Hong Y.C., Kao S.H. Aeroallergen Der p 2 induces apoptosis of bronchial epithelial BEAS-2B cells via activation of both intrinsic and extrinsic pathway. *Cell. Biosci.* 2015; 5: 71. DOI: 10.1186/s13578-015-0063-5. PMID: 26697166
72. Wong A.P., Niedzwiecki A., Rath M. Myocardial energetics and the role of micronutrients in heart failure: a critical review. *Am. J. Cardiovasc. Dis.* 2016; 6 (3): 81–92. PMID: 27679743
73. Xu Z., Lu X.A., Dai Q., Ge Y.Q., Xu J. Acute upregulation of neuronal mitochondrial type1 cannabinoid receptor and its role in metabolic defects and neuronal apoptosis after TBI. *Mol. Brain.* 2016; 9 (1): 75. DOI: 10.1186/s13041-016-0257-8. PMID: 27485212
74. Lee J.Y., Tokumoto M., Hattori Y., Fujiwara Y., Shimada A., Satoh M. Different regulation of p53 expression by cadmium exposure in kidney, liver, intestine, vasculature, and brain astrocytes. *Toxicol. Res.* 2016; 32 (1): 73–80. DOI: 10.5487/TR.2016.32.1.073. PMID: 26977261
75. Greenlee-Wacker M.C. Clearance of apoptotic neutrophils and resolution of inflammation. *Immunol. Rev.* 2016; 273 (1): 357–370. DOI: 10.1111/immr.12453. PMID: 27558346
76. Balez R., Steiner N., Engel M., Muñoz S.S., Lum J.S., Wu Y., Wang D., Vallotton P., Sachdev P., O'Connor M., Sidhu K., Münch G., Ooi L. Neuroprotective effects of apigenin against inflammation, neuronal excitability and apoptosis in an induced pluripotent stem cell model of Alzheimer's disease. *Sci. Rep.* 2016; 6: 31450. DOI: 10.1038/srep31450. PMID: 27514990
77. Cheon S.Y., Cho K.J., Kim S.Y., Kam E.H., Lee J.E., Koo B.N. Blockade of apoptosis signal-regulating kinase 1 attenuates matrix metalloproteinase 9 activity in brain endothelial cells and the subsequent apoptosis in neurons after ischemic injury. *Front. Cell. Neurosci.* 2016; 10: 213. DOI: 10.3389/fncel.2016.00213. PMID: 27642277
78. Kim J.H., Kim S.H., Cho S.R., Lee J.Y., Kim J.H., Baek A., Jung H.S. The modulation of neurotrophin and epigenetic regulators: implication for astrocyte proliferation and neuronal cell apoptosis after spinal cord injury. *Ann. Rehabil. Med.* 2016; 40 (4): 559–567. DOI: 10.5535/arm.2016.40.4.559. PMID: 27606261
79. Liu L., Liu L., Shi J., Tan M., Xiong J., Li X., Hu Q., Yi Z., Mao D. MicroRNA-34b mediates hippocampal astrocyte apoptosis in a rat model of recurrent seizures. *BMC Neurosci.* 2016; 17 (1): 56. DOI: 10.1186/s12868-016-0291-6. PMID: 27514646
80. Liu X., Hou L., Huang W., Gao Y., Lv X., Tang J. The mechanism of long non-coding RNA MEG3 for neurons apoptosis caused by hypoxia: mediated by miR-181b-12/15-LOX signaling pathway. *Front. Cell. Neurosci.* 2016; 10: 201. DOI: 10.3389/fncel.2016.00201. PMID: 27642276
81. Papparone S., Severini C., Ciotti M.T., D'Agata V., Calissano P., Cavallaro S. Transcriptional landscapes at the intersection of neuronal apoptosis and substance P-induced survival: exploring pathways and drug targets.

- Cell. Death Discov.* 2016; 2: 16050. DOI: 10.1038/cddiscovery.2016.50. PMID: 27551538
82. Ye G., Tao L., Ma C., Wen D., Yu L., Fan Y., Hu H., Chen X., Chu Y., Gao Y., Gao C., Wang H. Influences of CCK-8 on expressions of apoptosis-related genes in prefrontal cortex neurons of morphine-relapse rats. *Neurosci. Lett.* 2016; 631: 115–121. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.08.028. PMID: 27544013
 83. Song N., Zhang T., Xu X., Lu Z., Yu X., Fang Y., Hu J., Jia P., Teng J., Ding X. miR-21 protects against ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury by preventing epithelial cell apoptosis and inhibiting dendritic cell maturation. *Front. Physiol.* 2018; 9: 790. DOI: 10.3389/fphys.2018.00790. PMID: 30013485
 84. Daszkiewicz L., Vázquez-Mateo C., Rackov G., Ballesteros-Tato A., Weber K., Madrigal-Avilés A., Di Pilato M., Fotedar A., Fotedar R., Flores J.M., Esteban M., Martínez-A C., Balomenos D. Distinct p21 requirements for regulating normal and self-reactive T cells through IFN- production. *Sci. Rep.* 2015; 5: 76–91. DOI: 10.1038/srep07691. PMID: 25573673
 85. Nagy N., Matskova L., Kis L.L., Hellman U., Klein G., Klein E. The proapoptotic function of SAP provides a clue to the clinical picture of X-linked lymphoproliferative disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009; 106 (29): 11966–11971. DOI: 10.1073/pnas.0905691106. PMID: 19570996
 86. Abeyathna P., Su Y. The critical role of Akt in cardiovascular function. *Vascul. Pharmacol.* 2015; 74: 38–48. DOI: 10.1016/j.vph.2015.05.008. PMID: 26025205
 87. Liggett W.H.Jr., Sidransky D. Role of the p16 tumor suppressor gene in cancer. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16 (3): 1197–1206. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.3.1197. PMID: 9508208
 88. Martín-Caballero J., Flores J.M., García-Palencia P., Serrano M. Tumor susceptibility of p21 (Waf1/Cip1) deficient mice. *Cancer. Res.* 2001; 61 (16): 6234–6238. PMID: 11507077
 89. Carrasco A., Fernández-Bañares F., Pedrosa E., Salas A., Loras C., Rosinach M., Aceituno M., Andújar X., Forné M., Zabana Y., Esteve M. Regional specialisation of T cell subsets and apoptosis in the human gut mucosa: differences between ileum and colon in healthy intestine and inflammatory bowel diseases. *J. Crohns Colitis.* 2016; 10 (9): 1042–1054. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw066. PMID: 26995182
 90. Gill S.E., Rohan M., Mehta S. Role of pulmonary microvascular endothelial cell apoptosis in murine sepsis-induced lung injury *in vivo*. *Respir. Res.* 2015; 16: 109. DOI: 10.1186/s12931-015-0266-7. PMID: 26376777
 91. Schäker K., Bartsch S., Patry C., Stoll S.J., Hillebrands J.L., Wieland T., Kröll J. The bipartite rac1 guanine nucleotide exchange factor engulfment and cell motility 1/dedicator of cytochrome c 180 (elmo1/dock180) protects endothelial cells from apoptosis in blood vessel development. *J. Biol. Chem.* 2015; 290 (10): 6408–6418. DOI: 10.1074/jbc.M114.633701. PMID: 25586182
 92. Li K., Cao R.J., Zhu X.J., Liu X.Y., Li L.Y., Cui S.S. Erythropoietin attenuates the apoptosis of adult neurons after brachial plexus root avulsion by downregulating JNK phosphorylation and c-Jun expression and inhibiting c-PARP cleavage. *J. Mol. Neurosci.* 2015; 56 (4): 917–925. DOI: 10.1007/s12031-015-0543-4. PMID: 25877688
 93. Салмина А.Б., Комлева Ю.К., Кувачева Н.В., Лопатина О.Л., Позиленкова Е.А., Горина Я.В., Гасымлы Э.Д., Панина Ю.А., Морзун А.В., Малиновская Н.А. Воспаление и старение мозга. *Вестн. РАМН.* 2015; 70 (1): 17–25. DOI: 10.15690/vramn.v70i1.1227. PMID: 26027267
 94. Никонов В.В., Курсов С.В., Белецкий А.В. Дикарбонильный стресс: гипотеза клеточного повреждения в условиях гипоксии. Пусковой механизм развития мультиорганной дисфункции. *Медицина неотложных состояний.* 2017; 4 (83): 78–85. DOI: 10.22141/2224-0586.4.83.2017.107428
 95. Pauly D., Hamed S., Behnes M., Lepiorz D., Lang S., Akin I., Borggrefe M., Bertsch T., Hoffmann U. Endothelial cell-specific molecule-1/endocan: diagnostic and prognostic value in patients suffering from severe sepsis and septic shock. *J. Crit. Care.* 2016; 31 (1): 68–75. DOI: 10.1016/j.jccr.2015.09.019. PMID: 26489483
 96. Ma T., Huang C., Meng X., Li X., Zhang Y., Ji S., Li J., Ye M., Liang H. A potential adjuvant chemotherapeutics, 18-glycyrrhetic acid, inhibits renal tubular epithelial cells apoptosis via enhancing BMP-7 epigenetically through targeting HDAC2. *Sci. Rep.* 2016; 6: 25396. DOI: 10.1038/srep25396. PMID: 27145860
 97. Liu J., Yang J.R., Chen X.M., Cai G.Y., Lin L.R., He Y.N. Impact of ER stressregulated ATF4/p16 signaling on the premature senescence of renal tubular epithelial cells in diabetic nephropathy. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2015; 308 (8): C621–C630. DOI: 10.1152/ajpcell.00096.2014. PMID: 25567807
 98. Sorrentino L., Cossu F., Milani M., Aliverti A., Mastrangelo E. Structural bases of the altered catalytic properties of a pathogenic variant of apoptosis inducing factor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017; 490 (3): 1011–1017. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.06.156. PMID: 28666871
 99. Kaushal G.P., Shah S.V. Autophagy in acute kidney injury. *Kidney Int.* 2016; 89 (4): 779–791. DOI: 10.1016/j.kint.2015.11.021. PMID: 26924060
 100. Зилбернагл С., Ланг Ф. Клиническая патофизиология. Атлас. М.: Практическая медицина; 2018: 448. ISBN 978-5-98811-321-8
 101. Xu Y., Shen X., Ma R., Jiang W., Zhang W. Protection of renal tubular epithelial cells from apoptosis by Cyr61 expression under hypoxia. *Cell. Biol. Int. Rep.* 2014; 21 (2): 47–52. DOI: 10.1002/cbi3.10016
 102. Brustozetsky N., Dubinsky J.M., Antonsson B., Jemmerson R. Two pathways for tBID-induced cytochrome c release from rat brain mitochondria: BAK-versus BAX-dependence. *J. Neurochem.* 2003; 84 (1): 196–207. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2003.01545.x. PMID: 12485416
 82. Ye G., Tao L., Ma C., Wen D., Yu L., Fan Y., Hu H., Chen X., Chu Y., Gao Y., Gao C., Wang H. Influences of CCK-8 on expressions of apoptosis-related genes in prefrontal cortex neurons of morphine-relapse rats. *Neurosci. Lett.* 2016; 631: 115–121. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.08.028. PMID: 27544013
 83. Song N., Zhang T., Xu X., Lu Z., Yu X., Fang Y., Hu J., Jia P., Teng J., Ding X. miR-21 protects against ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury by preventing epithelial cell apoptosis and inhibiting dendritic cell maturation. *Front. Physiol.* 2018; 9: 790. DOI: 10.3389/fphys.2018.00790. PMID: 30013485
 84. Daszkiewicz L., Vázquez-Mateo C., Rackov G., Ballesteros-Tato A., Weber K., Madrigal-Avilés A., Di Pilato M., Fotedar A., Fotedar R., Flores J.M., Esteban M., Martínez-A C., Balomenos D. Distinct p21 requirements for regulating normal and self-reactive T cells through IFN- production. *Sci. Rep.* 2015; 5: 76–91. DOI: 10.1038/srep07691. PMID: 25573673
 85. Nagy N., Matskova L., Kis L.L., Hellman U., Klein G., Klein E. The proapoptotic function of SAP provides a clue to the clinical picture of X-linked lymphoproliferative disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009; 106 (29): 11966–11971. DOI: 10.1073/pnas.0905691106. PMID: 19570996
 86. Abeyathna P., Su Y. The critical role of Akt in cardiovascular function. *Vascul. Pharmacol.* 2015; 74: 38–48. DOI: 10.1016/j.vph.2015.05.008. PMID: 26025205
 87. Liggett W.H.Jr., Sidransky D. Role of the p16 tumor suppressor gene in cancer. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16 (3): 1197–1206. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.3.1197. PMID: 9508208
 88. Martín-Caballero J., Flores J.M., García-Palencia P., Serrano M. Tumor susceptibility of p21 (Waf1/Cip1) deficient mice. *Cancer. Res.* 2001; 61 (16): 6234–6238. PMID: 11507077
 89. Carrasco A., Fernández-Bañares F., Pedrosa E., Salas A., Loras C., Rosinach M., Aceituno M., Andújar X., Forné M., Zabana Y., Esteve M. Regional specialisation of T cell subsets and apoptosis in the human gut mucosa: differences between ileum and colon in healthy intestine and inflammatory bowel diseases. *J. Crohns Colitis.* 2016; 10 (9): 1042–1054. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw066. PMID: 26995182
 90. Gill S.E., Rohan M., Mehta S. Role of pulmonary microvascular endothelial cell apoptosis in murine sepsis-induced lung injury *in vivo*. *Respir. Res.* 2015; 16: 109. DOI: 10.1186/s12931-015-0266-7. PMID: 26376777
 91. Schäker K., Bartsch S., Patry C., Stoll S.J., Hillebrands J.L., Wieland T., Kröll J. The bipartite rac1 guanine nucleotide exchange factor engulfment and cell motility 1/dedicator of cytochrome c 180 (elmo1/dock180) protects endothelial cells from apoptosis in blood vessel development. *J. Biol. Chem.* 2015; 290 (10): 6408–6418. DOI: 10.1074/jbc.M114.633701. PMID: 25586182
 92. Li K., Cao R.J., Zhu X.J., Liu X.Y., Li L.Y., Cui S.S. Erythropoietin attenuates the apoptosis of adult neurons after brachial plexus root avulsion by downregulating JNK phosphorylation and c-Jun expression and inhibiting c-PARP cleavage. *J. Mol. Neurosci.* 2015; 56 (4): 917–925. DOI: 10.1007/s12031-015-0543-4. PMID: 25877688
 93. Салмина А.Б., Комлева Ю.К., Кувачева Н.В., Лопатина О.Л., Позиленкова Е.А., Горина Я.В., Гасымлы Э.Д., Панина Ю.А., Морзун А.В., Малиновская Н.А. Inflammation and brain aging. *Vestnik RAMN.* 2015; 70 (1): 17–25. DOI: 10.15690/vramn.v70i1.1227. PMID: 26027267. [In Russ.]
 94. Nikonov V.V., Kursov S.V., Beletsky A.V. Dicarbonyl stress: the hypothesis of cell damage in conditions of hypoxia. The trigger mechanism for the development of multiorgan dysfunction. *Meditsina Neotlozhnykh Sostoyaniy.* 2017; 4 (83): 78–85. DOI: 10.22141/2224-0586.4.83.2017.107428. [In Russ.]
 95. Pauly D., Hamed S., Behnes M., Lepiorz D., Lang S., Akin I., Borggrefe M., Bertsch T., Hoffmann U. Endothelial cell-specific molecule-1/endocan: diagnostic and prognostic value in patients suffering from severe sepsis and septic shock. *J. Crit. Care.* 2016; 31 (1): 68–75. DOI: 10.1016/j.jccr.2015.09.019. PMID: 26489483
 96. Ma T., Huang C., Meng X., Li X., Zhang Y., Ji S., Li J., Ye M., Liang H. A potential adjuvant chemotherapeutics, 18-glycyrrhetic acid, inhibits renal tubular epithelial cells apoptosis via enhancing BMP-7 epigenetically through targeting HDAC2. *Sci. Rep.* 2016; 6: 25396. DOI: 10.1038/srep25396. PMID: 27145860
 97. Liu J., Yang J.R., Chen X.M., Cai G.Y., Lin L.R., He Y.N. Impact of ER stressregulated ATF4/p16 signaling on the premature senescence of renal tubular epithelial cells in diabetic nephropathy. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2015; 308 (8): C621–C630. DOI: 10.1152/ajpcell.00096.2014. PMID: 25567807
 98. Sorrentino L., Cossu F., Milani M., Aliverti A., Mastrangelo E. Structural bases of the altered catalytic properties of a pathogenic variant of apoptosis inducing factor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017; 490 (3): 1011–1017. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.06.156. PMID: 28666871
 99. Kaushal G.P., Shah S.V. Autophagy in acute kidney injury. *Kidney Int.* 2016; 89 (4): 779–791. DOI: 10.1016/j.kint.2015.11.021. PMID: 26924060
 100. Зилбернагл С., Ланг Ф. Clinical pathophysiology. Atlas. Moscow: Prakticheskaya Meditsina; 2018: 448. ISBN 978-5-98811-321-8. [In Russ.]
 101. Xu Y., Shen X., Ma R., Jiang W., Zhang W. Protection of renal tubular epithelial cells from apoptosis by Cyr61 expression under hypoxia. *Cell. Biol. Int. Rep.* 2014; 21 (2): 47–52. DOI: 10.1002/cbi3.10016
 102. Brustozetsky N., Dubinsky J.M., Antonsson B., Jemmerson R. Two pathways for tBID-induced cytochrome c release from rat brain mitochondria: BAK-versus BAX-dependence. *J. Neurochem.* 2003; 84 (1): 196–207. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2003.01545.x. PMID: 12485416

103. Mo Z.T., Li W.N., Zhai Y.R., Gong Q.H. Icarin attenuates OGD/R-induced autophagy via Bcl-2-dependent cross talk between apoptosis and autophagy in PC12 cells. *Evid. Based Complement Alternat. Med.* 2016; 2016: 4343084. DOI: 10.1155/2016/4343084. PMID: 27610184
104. Mishiro K., Imai T., Sugitani S., Kitashoji A., Suzuki Y., Takagi T., Chen H., Oumi Y., Tsuruma K., Shimazawa M., Hara H. Diabetes mellitus aggravates hemorrhagic transformation after ischemic stroke via mitochondrial defects leading to endothelial apoptosis. *PLoS One.* 2014; 9 (8): e103818. DOI: 10.1371/journal.pone.0103818. PMID: 25133692
105. Van Aken O., Pecenková T., van de Cotte B., De Rycke R., Eeckhout D., Fromm H., De Jaeger G., Witters E., Beebster G.T., Inzé D., Van Breusegem F. Mitochondrial type-I prohibitins of *Arabidopsis thaliana* are required for supporting proficient meristem development. *Plant J.* 2007; 52 (5): 850–864. DOI: 10.1111/j.1365-313X.2007.03276.x. PMID: 17883375
106. Hossen M.N., Kajimoto K., Akita H., Hyodo M., Ishitsuka T., Harashima H. Therapeutic assessment of cytochrome C for the prevention of obesity through endothelial cell-targeted nanoparticulate system. *Mol. Ther.* 2013; 21 (3): 533–541. DOI: 10.1038/mt.2012.256. PMID: 23295953
107. Huttemann M., Lee I., Grossman L.L., Doan J.W., Sanderson T.H. Phosphorylation of mammalian cytochrome c and cytochrome c oxidase in the regulation of cell destiny: respiration, apoptosis, and human disease. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2012; 748: 237–264. DOI: 10.1007/978-1-4614-3573-0_10. PMID: 22729861
108. Ikwegbue P.C., Masamba P., Oyinloye B.E., Kappo A.P. Roles of heat shock proteins in apoptosis, oxidative stress, human inflammatory diseases, and cancer. *Pharmaceuticals (Basel).* 2017; 11 (1): pii: E2. DOI: 10.3390/ph11010002. PMID: 29295496
109. Ноаик А.А., Камилова Т.А., Цыган В.Н. Введение в молекулярную биологию онкогенеза. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2005: 224. ISBN 978-5-9231-0364-9
110. Рева И.В., Рева Г.В., Ямамото Т., Толмачёв В.Е., Ким А.Р., Калинин О.Б., Калинин И.О., Фисенко А.Ю., Грахова Н.В. Апоптоз в канцерогенезе. *Успехи соврем. естествознания.* 2015; 2: 103–110.
111. Chiu C.F., Ho M.Y., Peng J.M., Hung S.W., Lee W.H., Liang C.M., Liang S.M. Raf activation by Ras and promotion of cellular metastasis require phosphorylation of prohibitin in the raft domain of the plasma membrane. *Oncogene.* 2013; 32 (6): 777–787. DOI: 10.1038/onc.2012.86. PMID: 22410782
112. Ho M.Y., Liang C.M., Liang S.M. MIG-7 and phosphorylated prohibitin coordinately regulate lung cancer invasion/ metastasis. *Oncotarget.* 2015; 6 (1): 381–393. DOI: 10.18632/oncotarget.2804. PMID: 25575814
113. Hasan I., Sugawara S., Fujii Y., Koide Y., Terada D., Iimura N., Fujiwara T., Takahashi K.G., Kojima N., Rajia S., Kawasar S.M., Kanaly R.A., Uchiyama H., Hosono M., Ogawa Y., Fujita H., Hamako J., Matsui T., Ozeki Y. Mytilin, a mussel R-type lectin, interacts with surface glycan Gb3 on Burkitt's lymphoma cells to trigger apoptosis through multiple pathways. *Mar. Drugs.* 2015; 13 (12): 7377–7389. DOI: 10.3390/md13127071. PMID: 26694420
114. Li J., Xiong J., Yang B., Zhou Q., Wu Y., Luo H., Zhou H., Liu N., Li Y., Song Z., Zheng Q. Endothelial cell apoptosis induces TGF- signaling-dependent host endothelialmesenchymal transition to promote transplant arteriosclerosis. *Am. J. Transplant.* 2015; 15 (12): 3095–3111. DOI: 10.1111/ajt.13406. PMID: 26372910
115. Pastore D., Della-Morte D., Coppola A., Capuani B., Lombardo M.F., Pacifici F., Ferrelli F., Arriga R., Mammi C., Federici M., Bellia A., Di Daniele N., Tesaro M., Donadel G., Noto D., Sbraccia P., Sconocchia G., Lauro D. SGK-1 protects kidney cells against apoptosis induced by ceramide and TNF- α . *Cell. Death Dis.* 2015; 6: e1890. DOI: 10.1038/cddis.2015.232. PMID: 26379195
116. Peng Y.T., Chen P., Ouyang R.Y., Song L. Multifaceted role of prohibitin in cell survival and apoptosis. *Apoptosis.* 2015; 20 (9): 1135–1149. DOI: 10.1007/s10495-015-1143-z. PMID: 26091791
117. Huang H., Zhang H., Li D., Chen S., Zhou C., Li Q., He P., Fang L., Zhang Y., Li X., Zhou J., Sun L., Liu S., Guo Y., Huang Y., Xie P. Different inhibitory effects on the proliferation and apoptosis of human and laboratory Borna disease virus-infected human neuroblastoma SH-SY5Y cells *in vitro*. *Mol. Med. Rep.* 2018; 17 (1): 925–931. DOI: 10.3892/mmr.2017.8011. PMID: 29115502
- BAK-versus BAXdependence. *J. Neurochem.* 2003; 84 (1): 196–207. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2003.01545.x. PMID: 12485416
103. Mo Z.T., Li W.N., Zhai Y.R., Gong Q.H. Icarin attenuates OGD/R-induced autophagy via Bcl-2-dependent cross talk between apoptosis and autophagy in PC12 cells. *Evid. Based Complement Alternat. Med.* 2016; 2016: 4343084. DOI: 10.1155/2016/4343084. PMID: 27610184
104. Mishiro K., Imai T., Sugitani S., Kitashoji A., Suzuki Y., Takagi T., Chen H., Oumi Y., Tsuruma K., Shimazawa M., Hara H. Diabetes mellitus aggravates hemorrhagic transformation after ischemic stroke via mitochondrial defects leading to endothelial apoptosis. *PLoS One.* 2014; 9 (8): e103818. DOI: 10.1371/journal.pone.0103818. PMID: 25133692
105. Van Aken O., Pecenková T., van de Cotte B., De Rycke R., Eeckhout D., Fromm H., De Jaeger G., Witters E., Beebster G.T., Inzé D., Van Breusegem F. Mitochondrial type-I prohibitins of *Arabidopsis thaliana* are required for supporting proficient meristem development. *Plant J.* 2007; 52 (5): 850–864. DOI: 10.1111/j.1365-313X.2007.03276.x. PMID: 17883375
106. Hossen M.N., Kajimoto K., Akita H., Hyodo M., Ishitsuka T., Harashima H. Therapeutic assessment of cytochrome C for the prevention of obesity through endothelial cell-targeted nanoparticulate system. *Mol. Ther.* 2013; 21 (3): 533–541. DOI: 10.1038/mt.2012.256. PMID: 23295953
107. Huttemann M., Lee I., Grossman L.L., Doan J.W., Sanderson T.H. Phosphorylation of mammalian cytochrome c and cytochrome c oxidase in the regulation of cell destiny: respiration, apoptosis, and human disease. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2012; 748: 237–264. DOI: 10.1007/978-1-4614-3573-0_10. PMID: 22729861
108. Ikwegbue P.C., Masamba P., Oyinloye B.E., Kappo A.P. Roles of heat shock proteins in apoptosis, oxidative stress, human inflammatory diseases, and cancer. *Pharmaceuticals (Basel).* 2017; 11 (1): pii: E2. DOI: 10.3390/ph11010002. PMID: 29295496
109. Novik A.A., Kamilova T.A., Tsygan V.N. Introduction to molecular biology of carcinogenesis. Moscow: GEOTAR-Media; 2005: 224. ISBN 978-5-9231-0364-9
110. Reva I.V., Reva G.V., Yamamoto T., Tolmachev V.E., Kim A.R., Kalinin O.B., Kalinin I.O., Fisenko A.Yu., Grakhova N.V. Apoptosis in carcinogenesis. *Uspekhi Sovremennogo Estestvoznaniya.* 2015; 2: 103–110. [In Russ.]
111. Chiu C.F., Ho M.Y., Peng J.M., Hung S.W., Lee W.H., Liang C.M., Liang S.M. Raf activation by Ras and promotion of cellular metastasis require phosphorylation of prohibitin in the raft domain of the plasma membrane. *Oncogene.* 2013; 32 (6): 777–787. DOI: 10.1038/onc.2012.86. PMID: 22410782
112. Ho M.Y., Liang C.M., Liang S.M. MIG-7 and phosphorylated prohibitin coordinately regulate lung cancer invasion/ metastasis. *Oncotarget.* 2015; 6 (1): 381–393. DOI: 10.18632/oncotarget.2804. PMID: 25575814
113. Hasan I., Sugawara S., Fujii Y., Koide Y., Terada D., Iimura N., Fujiwara T., Takahashi K.G., Kojima N., Rajia S., Kawasar S.M., Kanaly R.A., Uchiyama H., Hosono M., Ogawa Y., Fujita H., Hamako J., Matsui T., Ozeki Y. Mytilin, a mussel R-type lectin, interacts with surface glycan Gb3 on Burkitt's lymphoma cells to trigger apoptosis through multiple pathways. *Mar. Drugs.* 2015; 13 (12): 7377–7389. DOI: 10.3390/md13127071. PMID: 26694420
114. Li J., Xiong J., Yang B., Zhou Q., Wu Y., Luo H., Zhou H., Liu N., Li Y., Song Z., Zheng Q. Endothelial cell apoptosis induces TGF- signaling-dependent host endothelialmesenchymal transition to promote transplant arteriosclerosis. *Am. J. Transplant.* 2015; 15 (12): 3095–3111. DOI: 10.1111/ajt.13406. PMID: 26372910
115. Pastore D., Della-Morte D., Coppola A., Capuani B., Lombardo M.F., Pacifici F., Ferrelli F., Arriga R., Mammi C., Federici M., Bellia A., Di Daniele N., Tesaro M., Donadel G., Noto D., Sbraccia P., Sconocchia G., Lauro D. SGK-1 protects kidney cells against apoptosis induced by ceramide and TNF- α . *Cell. Death Dis.* 2015; 6: e1890. DOI: 10.1038/cddis.2015.232. PMID: 26379195
116. Peng Y.T., Chen P., Ouyang R.Y., Song L. Multifaceted role of prohibitin in cell survival and apoptosis. *Apoptosis.* 2015; 20 (9): 1135–1149. DOI: 10.1007/s10495-015-1143-z. PMID: 26091791
117. Huang H., Zhang H., Li D., Chen S., Zhou C., Li Q., He P., Fang L., Zhang Y., Li X., Zhou J., Sun L., Liu S., Guo Y., Huang Y., Xie P. Different inhibitory effects on the proliferation and apoptosis of human and laboratory Borna disease virus-infected human neuroblastoma SH-SY5Y cells *in vitro*. *Mol. Med. Rep.* 2018; 17 (1): 925–931. DOI: 10.3892/mmr.2017.8011. PMID: 29115502

Поступила 12.11.18

Received 12.11.18