

ДИСКУССИОННЫЕ СТАТЬИ, ЛЕКЦИИ, НОВЫЕ ТРЕНДЫ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ

DISCUSSION PAPERS, LECTURES, NEW TRENDS IN MEDICAL SCIENCE

РОЛЬ НЕКОТОРЫХ ЛИПИДОВ И ИХ МЕТАБОЛИТОВ В ПРОГРАММИРУЕМОЙ КЛЕТОЧНОЙ ГИБЕЛИ (ЛИПОАПОПТОЗЕ)

Ишутина Н.А.,
Андриевская И.А.

ФГБНУ «Дальневосточный научный
центр физиологии и патологии дыхания»
(675000, г. Благовещенск, ул. Калинина,
22, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Ишутина Наталия Александровна,
e-mail: ishutina-na@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В последние годы понимание механизмов, участвующих в регуляции сигнальных путей липоапоптоза, значительно расширилось. Однако многие механизмы индукции апоптоза липидами, а также молекулами, опосредующими внутриклеточные и системные сигналы, принадлежащие АФК/фермент-зависимым метаболитам фосфолипидов, до конца не ясны.

В обзоре обобщены современные представления о механизмах индукции апоптотической гибели клеток некоторыми липидными молекулами. Литературный поиск осуществляли в базе данных «PubMed», «eLIBRARY» с использованием ключевых слова: «апоптоз», «липиды», «жирные кислоты», «эйкозаноиды», «активные формы кислорода».

Дана краткая характеристика сигнальных путей апоптоза. Показана роль активных форм кислорода и зависимых от них продуктов перекисного окисления липидов в регулировании основных сигнальных путей апоптоза. Особое внимание уделено продукту метаболизма фосфолипидов – 4-гидроксисинонелю.

Продемонстрированы про- и антиапоптотические эффекты некоторых простагландинов. Представлены аргументы, согласно которым простагландины серий J и D являются проапоптотическими в большинстве клеток, и данный эффект зависит от активации простаноидного рецептора DP2 и от снижения активности киназы АКТ. Напротив, простагландины серии E и гидроксизэйкозатетраеновая кислота действуют противоположно простагландинам серии J и D, снижая уровень апоптоза за счёт активации АКТ и увеличения экспрессии белка Bcl-2.

Дана оценка роли отдельных жирных кислот, участвующих в процессе инициации и трансдукции проапоптотического и антиапоптотического сигнала. Показано, что насыщенные жирные кислоты обладают максимальным повреждающим потенциалом, чем их ненасыщенные аналоги.

Глубокое понимание и расшифровка механизмов, с помощью которых липиды и их метаболиты модулируют активацию сигнальных путей запрограммированной гибели клеток, может помочь в разработке терапевтических стратегий предотвращения ряда заболеваний, связанных с нарушением регуляции апоптоза.

Ключевые слова: апоптоз, активные формы кислорода, липиды, жирные кислоты, эйкозаноиды

Статья получена: 04.02.2022

Статья принята: 06.06.2022

Статья опубликована: 06.09.2022

Для цитирования: Ишутина Н.А., Андриевская И.А. Роль некоторых липидов и их метаболитов в программируемой клеточной гибели (липоапоптозе). *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(4): 12-22. doi: 10.29413/ABS.2022-7.4.2

THE ROLE OF SOME LIPIDS AND THEIR METABOLITES IN PROGRAMMED CELL DEATH (LIPOAPOPTOSIS)

Ishutina N.A.,
Andrievskaya I.A.

Far Eastern Scientific Centre
of Physiology and Pathology
of Respiration (Kalinina str. 22,
Blagoveshchensk 675000,
Russian Federation)

Corresponding author:
Natalia A. Ishutina,
e-mail: ishutina-na@mail.ru

ABSTRACT

In recent years, the understanding of the mechanisms involved in the regulation of lipoapoptosis signaling pathways has expanded considerably. However, many mechanisms of apoptosis induction by lipids as well as molecules mediating intracellular and systemic signals belonging to AOS/enzyme-dependent phospholipid metabolites are not completely clear.

This review summarizes the current understanding of the mechanisms of apoptotic cell death induction by some lipid molecules. Literature search was performed in the database "PubMed", "eLIBRARY" using key words: "apoptosis", "lipids", "fatty acids", "eicosanoids", "reactive oxygen species".

A brief characterization of the signaling pathways of apoptosis is given. The role of reactive oxygen species and their dependent products of lipid peroxidation in the regulation of the main signaling pathways of apoptosis are shown. Particular attention is paid to the product of phospholipid metabolism – 4-hydroxynonenal. Pro- and anti-apoptotic effects of some prostaglandins are demonstrated. Arguments are presented that prostaglandins of series J and D are pro-apoptotic in most cells, and this effect depends on activation of the prostanoid receptor DP2 and on reduction of AKT kinase activity. In contrast, the E-series prostaglandins and hydroxyecosatetraenoic acid act opposite to the J-series and D-series prostaglandins, reducing apoptosis by activating AKT and increasing Bcl-2 protein expression.

The role of individual fatty acids involved in the initiation and transduction of proapoptotic and anti-apoptotic signals is assessed. It was shown that saturated fatty acids have the maximum damaging potential than their unsaturated counterparts. An in-depth understanding and deciphering of the mechanisms by which lipids and their metabolites modulate the activation of signaling pathways of programmed cell death can help to develop therapeutic strategies to prevent a number of diseases associated with impaired regulation of apoptosis.

Key words: apoptosis, reactive oxygen species, lipids, fatty acids, eicosanoids

Received: 04.02.2022
Accepted: 06.06.2022
Published: 06.09.2022

For citation: Ishutina N.A., Andrievskaya I.A. The role of some lipids and their metabolites in programmed cell death (lipoapoptosis). *Acta biomedical scientifica*. 2022; 7(4): 12-22. doi: 10.29413/ABS.2022-7.4.2

ТИПЫ КЛЕТОЧНОЙ СМЕРТИ

За последнее десятилетие Комитет по номенклатуре клеточной смерти сформулировал руководящие принципы для определения и интерпретации клеточной смерти с морфологической, биохимической и функциональной точек зрения. Гибель клеток, которая поддерживает гомеостаз организма и клеток, была определена как необратимая потеря целостности плазматической мембраны, связанная с изменениями в метаболизме мембранных липидов. По морфологическим критериям в клетках млекопитающих выделяют три типа гибели клеток: аутофагия, некроз и апоптоз [1].

Аутофагия – это эволюционно законсервированный катаболический путь, который позволяет клеткам деградировать и перерабатывать клеточные компоненты. Данный процесс в основном поддерживает баланс между производством клеточных компонентов и разрушением повреждённых или ненужных органелл. Аутофагия не зависит от рецептора смерти, и мишень рапамицина (TOR, target of rapamycin) действует как эффективный привратник, на который он оказывает ингибирующее действие [2].

Некроз – это случайная и неконтролируемая форма гибели клеток, в которой отсутствуют основные сигнальные события. Факторы, вызывающие некроз, являются внешними по отношению к клеткам или тканям, такие как физическое повреждение (механический стресс и индуцированный детергентом цитолиз), инфекция, токсины или травма, которые могут привести к повреждению клеток, к нерегулируемому перевариванию клеточных компонентов и преждевременной гибели клеток. Некроз часто связан с патологическими состояниями, такими как повреждение органов. Существует два основных пути некроза: путь рецептора смерти, который стимулируется фактором некроза опухоли альфа (TNF α , tumor necrosis factor alpha), лигандом Fas и связанным с TNF лигандом, индуцирующим апоптоз (TRAIL, TNF-related apoptosis-inducing ligand), и митохондриальный путь, который приводит к генерации активных форм кислорода (АФК), истощению АТФ, накоплению H⁺ и, как следствие, развитию ацидоза и митохондриальной дисфункции [3]. Следует указать, что была идентифицирована относительно новая форма некроза, названная некроптозом или запрограммированным некрозом. Он проявляет признаки некроза и апоптоза и не зависит от каспазы, но зависит от взаимодействия протеинкиназы с рецепторами [4].

Апоптоз, или так называемая запрограммированная смерть клеток, представляет собой тип гибели клеток, который не участвует в воспалительной реакции и происходит под строгим контролем. В отличие от аутофагии и некроза, апоптотическая передача сигналов запускается либо рецептором смерти (внешний путь), либо митохондриями (внутренний путь) [5]. Внешний путь заключается в том, что рецептор смерти, активируемый TNF α , лигандом Fas (CD95/APO1, cluster of differentiation 95/apoptotic antigen 1) или TRAIL, приводит к сборке вызывающего смерть сигнального комплекса, образован-

ного рецепторами смерти, адапторными белками и каспазами (протеазы, специфичные для цистеиниласпартата), такие как каспаза-8 и каспаза-10. Каспаза-8 непосредственно запускает активацию каспазы-3 или может взаимодействовать с внутренним путём апоптоза, расщепляя Bid (проапоптотический член семейства В-клеточная лимфома 2, B-cell lymphoma 2), чтобы сформировать усечённый (truncated) Bid (tBid), который перемещает в митохондрии и приводит к высвобождению цитохрома С. Внутренний путь может быть инициирован множеством независимых от рецепторов стимулов, таких как токсины и радиация, способствующих изменению свойств и функций митохондриальных мембран. Проницаемость внешней мембраны митохондрий приводит к высвобождению цитохрома С, который взаимодействует с апоптотическим фактором активации протеазы 1 (Araf-1, apoptosis protease activating factor-1) и про-каспазой-9 с образованием комплекса активации каспазы – апоптосомы. Ответ на рецептор смерти и проницаемость митохондриальной мембраны напрямую связаны с метаболизмом липидов [6].

Следует указать на индуцированный стрессом эндоплазматического ретикулума (ЭР) путь апоптоза. Избыточное производство АФК приводит к накоплению продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и окисленных белков, что, как и накопление ионов Ca²⁺, способствует индукции стресса в ЭР и активирует индуцированный стрессом ЭР путь апоптоза. Следовательно, каскад метаболических реакций приводит к увеличению транспорта ионов Ca²⁺ в митохондрии, активируя митохондриальный путь апоптоза и, таким образом, способствует гибели клеток [7, 8].

БИОАКТИВНЫЕ ЛИПИДНЫЕ МОЛЕКУЛЫ И АПОПТОЗ

Многие биоактивные липидные молекулы играют важную роль в регуляции различных функций клеток. Здесь мы попытались обсудить некоторые биоактивные липидные молекулы, которые инициируют апоптоз или образуются в липидном метаболизме и связаны с апоптозом.

Активные формы кислорода и зависимые от них продукты перекисидации липидов

В настоящее время признано, что АФК играют важную роль в регулировании общего клеточного метаболизма, включая апоптоз. Избыточное образование АФК, часто связанное с экзогенными факторами, может привести к сдвигу окислительно-восстановительного баланса в сторону прооксидантных реакций, которые вызывают окислительный стресс [9, 10]. Следовательно, АФК модифицируют основные биоактивные макромолекулы, такие как ДНК, липиды и белки. При повреждении АФК структура и функция ДНК изменяются, потенциально стимулируя активацию так называемого «хранителя генома» – белка p53, который запускает процесс апоптоза [11]. Кроме того, модификации липидов приводят

к образованию липидных медиаторов, которые, независимо от АФК, вызывают изменения в структуре сигнальных и структурных белков. Эти изменения могут способствовать метаболической дисрегуляции, включая модификацию активности фактора транскрипции, и, следовательно, могут вызывать гибель клеток [12, 13]. Таким образом, АФК могут участвовать в регуляции основных сигнальных путей апоптоза.

Липидные медиаторы, продуцируемые из фосфолипидов, являются решающими факторами апоптоза. Их генерация усиливается действием АФК [14]. Фосфолипиды являются структурными элементами биологических мембран, а липидный бислой представляет собой важную платформу для белков, участвующих в передаче сигналов в клетках, которые влияют на межклеточные взаимодействия, экспрессию генов и иммунный ответ [15]. Однако под влиянием биологических, химических и физических патологических факторов фосфолипиды мембран через АФК- и фермент-зависимые механизмы метаболизируются до липидных медиаторов, которые, в свою очередь, через различные метаболические пути модулируют процесс апоптоза [16].

Одним из наиболее известных продуктов метаболизма фосфолипидов, зависящего от АФК, является 4-гидроксиноненаль (4-HNE, 4-hydroxynonenal), который способствует моделированию клеточных сигналов, в том числе связанных с процессом апоптоза. Доказательством этого являются исследования A. Sharma et al. (2008), которые показали, что 4-HNE может изменять структуру белка mouse double minute 2 (MDM2), разрушая комплекс MDM2-p53. Авторы также отмечают, что белок p53 активируется и перемещается в ядро, где он стимулирует транскрипцию проапоптотических белков, включая BCL2 Associated X (Bax), (ответственный за высвобождение проапоптотических факторов из митохондрий) и эффекторную каспазу-3 [17].

4-HNE может также взаимодействовать с другими белками, например, он образует аддукты с остатками гистидина 196, гистидина 267, цистеина 311 и серина 473 серин/треониновой протеинкиназы (АКТ, serine/threonine kinase), что приводит к снижению чувствительности АКТ к фосфорилированию. Кроме того, модификация серина 473, который считается первичным регуляторным сайтом АКТ, приводит к снижению активности белка [18, 19]. Поскольку АКТ обладает антиапоптотическим действием за счёт ингибирования нескольких проапоптотических факторов (включая Acinus, Bad, Bax, каспазу-9) и активации антиапоптотических белков (CREB (cyclic AMP response element binding protein) и IKK α (inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit alpha)), подавление активности АКТ приводит к значительному увеличению апоптоза. Более того, 4-HNE снижает антиоксидантную способность клеток, модифицируя структуры глутатиона и глутатионпероксидазы, увеличивая окислительный стресс [20]. Эти условия способствуют фосфорилированию внутриклеточных протеинкиназ, активирующихся под действием митогенов (MAPK, mitogen-activated protein kinase), а именно киназ, регулируемых внеклеточными сигналами (ERK, extracellular

signal-regulated kinases) 1/2 (MAPK ERK 1/2), что приводит к активации этого пути и усилению апоптоза. Хотя механизм этого явления до конца не изучен, вклад окислительного стресса демонстрируется открытием того факта, что антиоксиданты частично устраняют 4-HNE-индуцированный апоптоз [21].

Сходным с проапоптотической активностью 4-HNE является действие другого продукта окислительной фрагментации липидов, 4-гидроксигексаналя (4-HNE). Активация инфламмосомы NLRP3, криопирин (cryopyrin), индуцированная 4-HNE, была обнаружена с увеличением активности каспазы-1, высвобождением провоспалительных цитокинов (IL-1 β и IL-18, interleukin-1 β и interleukin 18) и экспрессии генов, связанных с воспалением NLRP3 (NLRP3, IL-1 β , IL-18 и каспаза-1). Ингибирование каспазы-1 или провоспалительных цитокинов приводит к значительному снижению уровня апоптоза, предполагая, что каждая из них играет значительную роль в апоптозе, индуцированном 4-HNE [22, 23]. Эти данные указывают на участие 4-HNE и 4-HNE в рецепторном пути апоптоза.

Следует указать и о том, что апоптоз, вызванный факторами, инициирующими окислительный стресс, часто сопровождается повышением уровня другого продукта ПОЛ – малонового диальдегида (МДА) [24–26]. Однако в настоящее время нет доказательств того, что МДА непосредственно участвует в процессе апоптоза, хотя он может участвовать в стимуляции метаболических путей липидов, которые влияют на апоптоз.

Альтернативой образованию реакционноспособных альдегидов является внутримолекулярная циклизация гидропероксидов липидов [27]. Это вызывает образование производных простагландинов, включая изопростаны (из арахидоновой кислоты) и нейпростаны (из докозагексаеновой кислоты), которые характеризуются наличием циклопентанового кольца [28]. Циклические производные липидов увеличивают продукцию АФК в митохондриях и дополнительно нарушают окислительно-восстановительный баланс за счёт окисления эндогенных антиоксидантов, в частности глутатиона [29]. Генерируемые АФК могут модифицировать ДНК, вызывая окисление азотистых оснований, особенно гуанина, что, в свою очередь, приводит к активации белка p53, который запускает митохондриальный путь апоптоза [30]. MAPK ERK1/2 также участвует в апоптозе, индуцированном изопростаном. Следовательно, авторы отмечают, что ингибирование MAPK ERK1/2 приводит к значительному снижению, но не к полному подавлению апоптоза, индуцированного изопростаном [16].

Изопростаны взаимодействуют с клетками посредством нескольких механизмов, в том числе путём реакции с остатками фенилаланина 196/184 и аспарагиновой кислоты 193 на тромбоксаноподобных простаноидных (ТП) рецепторах, частичными агонистами которых они являются. Активация ТП рецепторов их полными агонистами вызывает ингибирование апоптоза [31]. Однако пока неясно, стимулируют ли изопростаны в качестве частичных агонистов или ингибируют процесс апоптоза через реакции с ТП рецепторами. Таким обра-

зом, механизмы взаимодействия продуктов ПОЛ в процессе апоптоза остаются открытым вопросом.

Продукты ферментозависимого метаболизма липидов. Эйкозаноиды

В апоптозе роль эйкозаноидов до конца не изучена, хотя была продемонстрирована их способность модулировать три основных пути апоптоза. Однако активация митохондриального пути может быть вторичной как по отношению к рецепторному пути, так и по отношению к пути, связанному со стрессом ЭР, и эти пути могут активироваться как одновременно, так и независимо. Это значительно затрудняет однозначное определение задействованных молекулярных механизмов, особенно для молекул, участвующих во многих различных метаболических процессах, таких как эйкозаноиды. Для некоторых эйкозаноидов даже неясно, является ли их роль однозначно про- или антиапоптотической. Похоже, что на это влияет тип клеток. Различное распределение как киназ, так и рецепторов в разных клетках приводит к различному вовлечению эйкозаноидов. Рассмотрим некоторые механизмы, инициирующие апоптоз эйкозаноидами.

По данным зарубежных авторов, простагландины (PG, prostaglandin) способствуют апоптозу путём повышения продукции лигандов для рецепторов смерти, что стимулирует путь рецепторов апоптоза. В случае провоспалительных PG серии J было продемонстрировано, что в кератиноцитах ответственным лигандом является TNF α . Это было проиллюстрировано с использованием нокадауна *TNF α siRNA* и ингибирования рецепторов TNFR1 и TNFR2 их антагонистами. Оба этих подхода вызвали ингибирование апоптоза, индуцированного PG J. Авторы предполагают, что данный эффект возникает в результате активации простаноидного рецептора D2 (DP2, prostanoid receptor D2) агонистами, такими как 15-deoxy- Δ -12,14-prostaglandin J2 (15d-PGJ2), тем самым вызывая повышение продукции АФК и активацию MAPK p38, p42, p44 и MAPK ERK1, и MAPK ERK2, увеличивая транскрипцию TNF α [32]. Также было показано, что PG серии D активируют рецепторный путь апоптоза в хондроцитах, что также может зависеть от стимуляции продукции TNF α [33]. Это предполагает, что PG D также являются агонистами рецептора DP2 [34].

PG серии J также способны вызывать стресс в ЭР и, таким образом, стимулировать апоптоз. Показано, что PG J способствует увеличению экспрессии белка ССААТ-enhancer-binding protein C/EBP (CHOP) в раковых клетках и, следовательно, инициирует снижение транскрипции антиапоптотического белка Bcl-2 [35]. Это, вероятно, влияет на другие последствия стресса ЭР. PG D₂ имеет сходный эффект, поскольку индукция стресса ЭР была продемонстрирована как следствие активации рецептора DP2 [36]. Участие PG в индукции стресса ЭР также вызывает увеличение экспрессии фермента циклооксигеназы-2, который участвует в синтезе PG [37]. Данный факт указывает на существование обратной положительной петли связи между PG и стрессом ЭР. Кроме того, активация рецептора DP2 также приводит к актива-

ции апоптоза через митохондриальный путь. Агонисты DP2, такие как PG J2 и PG D2, вызывают снижение антиапоптотической активности АКТ (измеряемой по уровню его фосфорилирования) и, как следствие, повышение уровня апоптоза [38]. Это увеличение опосредуется, среди прочего, увеличением экспрессии *Bax*, который, воздействуя на митохондрии, высвобождает проапоптотические факторы, главным образом, цитохром С. Однако в лимфоцитах Th2 с дефицитом IL-2 агонисты DP2, такие как PGD2 и 13,14-дигидро-15-кето простагландин D2 (13,14-dihydro-15-keto prostaglandin D2 (DK-PGD2)) действуют как антиапоптотические факторы, активируя фосфоинозитид-3-киназу (phosphoinositide-3-kinases, PI3K), антиапоптотический активатор АКТ [39]. Всё-таки оказывается, что антиапоптотический эффект PG D2 ограничивается IL-2-дефицитными Th-лимфоцитами.

Эйкозаноиды, включая PG E, 12-, 15-гидроксиэйкозатетраеновую кислоту (12-, 15-hydroxy eicosatrienoic acid (HETE)), способны увеличивать экспрессию Bcl-2, белка, ингибирующего митохондриальный путь апоптоза [27]. Следовательно, данные эйкозаноиды могут также оказывать антиапоптотическое действие на митохондриальный путь. В случае PG E2 стимуляция экспрессии Bcl-2 происходит из-за активации простаноидного рецептора типа E (PE2). Активация PE2 снижает экспрессию p53, одного из наиболее важных активаторов апоптоза, который работает через несколько механизмов, включая ингибирование экспрессии и активности Bcl-2 [40]. 15-HETE и 12-HETE могут также косвенно воздействовать на Bcl-2, стимулируя экспрессию факторов транскрипции, включая сиртуин 1 (SIRT1, sirtuin) и интегрин-связанную киназу (ILK, integrin-linked kinase) [41, 42].

В лёгочных эпителиальных клетках 20-HETE действует путём активации НАДФН-оксидазы, слегка повышая уровень АФК, что неожиданно оказывает антиапоптотический эффект. Таким образом, было высказано предположение, что использование антиоксидантов может отменить защитный эффект 20-HETE на клетки. В самом деле, небольшое повышение уровня АФК вызывает активацию цитопротекторных путей, не вызывая окислительного повреждения клеток, которое могло бы привести к активации проапоптотических путей [43]. Хотя точные механизмы действия PG *in vivo* не определены, известно, что PG серии D снижают выживаемость опухолевых клеток, в то время как исследования на животных показали, что у мышей отсутствует простагландин-D-синтаза липокалинового типа, которая ослабляет злокачественные свойства опухолевых клеток [44]. Однако ещё предстоит выяснить, какие пути апоптоза участвуют в этом процессе.

Есть данные, доказывающие участие в процессе апоптоза PG серии A. PG A1 запускает апоптоз в раковых клетках посредством процесса, который влечёт за собой специфическую активацию изоформ *H-* и *N-Ras*, что приводит к активации каспаз [45]. Другие авторы изучали защитные эффекты и молекулярный механизм PG A1 на апоптоз эндотелиальных клеток микрососудов сердца у крыс [46]. Также показано, что PG A2 индуцирует активацию белка p53 в клеточной линии рака толстой кишки

через ДНК-ПК, а р53, в свою очередь, усиливает экспрессию рецептора смерти 5 (DR5, death receptor 5) на уровне транскрипции, что в итоге приводит к возникновению каспазо-зависимого апоптоза [47].

Следовательно, PG серий J и D являются проапоптотическими в большинстве клеток, и данный эффект зависит от активации ПР2 и частично от снижения активности киназы АКТ. Напротив, PG серии E и HETE, по-видимому, действуют противоположно PG серии J и D, снижая уровень апоптоза за счёт активации АКТ и увеличения экспрессии Bcl-2.

Жирные кислоты

В настоящее время установлено, что высокий уровень циркулирующих свободных жирных кислот (ЖК) является важным триггером апоптоза в разных типах клеток. Однако основной механизм, с помощью которого свободные ЖК приводят к апоптозу, не совсем понятен.

Исследования, проведённые J. Sramek et al. (2021), показали, что насыщенные ЖК вызывают апоптоз в β -клетках поджелудочной железы, тогда как ненасыщенные ЖК способны ингибировать проапоптотический эффект насыщенных ЖК. Показано, что насыщенные ЖК вызывают стресс ЭР, который, в свою очередь, индуцирует апоптоз. По-видимому, основным медиатором является фактор транскрипции СНОР. Посредством регуляции экспрессии/активности про- и антиапоптотических белков семейства Bcl-2, а также потенциально за счёт увеличения продукции АФК, СНОР включает митохондриальный путь индукции апоптоза. Передача сигналов стресса ЭР, по данным исследователей, ведёт к передаче сигналов аутофагии, которая может активировать каспазу-8. Помимо этого авторы отмечают, что насыщенные ЖК активируют или ингибируют различные пути передачи сигналов, т. е. передачу сигналов р38 MAPK, передачу сигналов ERK, передачу сигналов церамидов, передачу сигналов АКТ и передачу сигналов PKC. Это также может привести к активации митохондриального пути апоптоза. Ингибирование передачи сигналов АКТ может быть опосредовано несколькими путями: например, передачей сигналов стресса ЭР, церамида, а также может быть следствием передачи сигналов аутофагии [48].

Следует указать, что окисление ЖК является источником повышенной продукции митохондриальных АФК [49], которые, в свою очередь, являются проапоптотическими молекулами [12].

Также доказано, что ЖК активируют аденозинмонофосфат (АМР)-активированную протеинкиназу, киназу, регулируемую внеклеточными сигналами (ERK), передачу сигналов рецепторов, сопряжённых с G-белком, Toll-подобный рецептор 4AMPK/nuclear factor κ B (NF- κ B), передачу сигналов протеинкиназы C, сфингомиелиназы и церамида в регуляции апоптоза [48], что ещё раз доказывает их участие в активации митохондриального пути апоптоза.

Пальмитиновая кислота (ПК) является наиболее распространённой насыщенной длинноцепочечной ЖК в пище, которая вызывает апоптоз в различных типах клеток [50–52]. Однако о молекулярных механизмах ток-

сичности ПК известно немного. L. Yang et al. (2018) описали влияние ПК на пролиферацию и апоптоз клеток в человеческих остеобластоподобных клетках. Авторы показали, что ПК ингибирует жизнеспособность клеток и индуцирует их апоптоз дозозависимым образом, посредством стресса ЭР и аутофагии [53]. Индукцию апоптоза ПК через активацию стресса ЭР доказали на клеточной линии гепатоцеллюлярной карциномы человека HepG2 [54]. Однако установлено, что олеиновая кислота (ОК) снижает гепатоцеллюлярную липотоксичность, вызванную ПК за счёт ингибирования стресса ЭР и пироптоза [55]. Другие авторы исследовали клеточные механизмы, лежащие в основе защитных эффектов ОК против липотоксического действия пальмитата в клетках поджелудочной железы. Было показано, что ОК значительно ослабляла вызванное ПК повышение уровней проапоптотического белка Bak, апоптотических белков каспаза-3 и PARP. Напротив, ОК восстанавливала пониженные уровни антиапоптотических белков семейства Bcl-2 (Bcl-2, Bcl-xL и индуцирующий белок дифференцировки клеток миелоидной лейкемии) в клетках, обработанных ПК [56]. Следует также указать о том, что защиту от цитотоксических эффектов ПК помимо ОК обеспечивает и другая мононенасыщенная ЖК – пальмитолеиновая, путём активации метаболического регулятора AMPK в эндотелиальных клетках сосудов пуповины человека [57], а также линолевая и α -линоленовая ЖК в клетках микроглии [58].

Помимо этого, ПК индуцирует каспазозависимый апоптоз подоцитов через митохондриальный путь, и выработка митохондриальных АФК участвует в этом процессе, таким образом, потенциально способствуя повреждению подоцитов [59].

Интересен тот факт, что насыщенная миристиновая кислота (МК) потенцирует пальмитат-опосредованный липоапоптоз, стресс ЭР, активацию каспазы-3 и высвобождение цитохрома C в первичных гепатоцитах мыши. Более того, первичные гепатоциты мыши кинетически поддерживает индуцированное ПК общее содержание церамида путём стимуляции дегидроцерамид-дегидрогеназы и переключает профиль церамида с пониженного на повышенный церамид 14:0 / церамид 16:0 без изменения средне- и длинноцепочечных церамидов [60].

Однако результаты С.Н. Lee et al. (2014) показали, что длинноцепочечная ненасыщенная эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) ослабляет пальмитат-индуцированную гибель клеток и активацию белков, связанных с апоптозом, таких как каспаза-3, р53 и Bax. Кроме того, ЭПК снижает индуцированное пальмитатом увеличение образования АФК, активацию НАДФН-оксидазы и активацию индуцибельной синтазы оксида азота. ЭПК также восстанавливает пальмитат-опосредованное снижение эндотелиальной синтазы оксида азота и фосфорилирование AMP-активированной протеинкиназы (AMPK) [61]. Аналогичный ингибирующий эффект пальмитат-опосредованной гибели клеток был выявлен для другой длинноцепочечной полиненасыщенной ЖК – докозагексаеновой. Данный эффект опосредуется путями PI3K/АКТ и mammalian target of rapamycin complex 2 (mTORC2) [62, 63].

Таким образом, насыщенные ЖК являются мощными стимуляторами апоптотической гибели клеток, тогда как ненасыщенные ЖК способны ингибировать проапоптотический эффект насыщенных ЖК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённый анализ литературы показал, что различные липидные молекулы могут участвовать в регуляции основных сигнальных путей апоптоза. АФК, а также АФК-зависимые продукты ПОЛ являются проапоптотическими факторами. Данные медиаторы могут активировать апоптоз через митохондриальные, рецепторные или ЭР стресс-зависимые пути. Метаболизм фосфолипидов также является важным регулятором апоптоза, продуцируя проапоптотические РГ серии D и J, а также антиапоптотические PGE и 12-НЕТЕ, 20-НЕТЕ. Накопление свободных ЖК приводит к активации митохондриального и рецепторного путей апоптоза, а также к аутофагии в результате комплексной активации нескольких сигнальных путей.

Различные липидные молекулы изменяют ответ клетки на действие индукторов по-разному, в зависимости от природы и концентрации. Изменения в качественном и количественном составе липидов могут непосредственно влиять на рецепторы и сигнальные системы, а в качестве биоэффекторов быть одним из механизмов, через который запускаются процессы программируемой клеточной гибели.

Несмотря на значительные достижения в области исследований программируемой клеточной гибели, данная тема до сих пор остаётся недостаточно раскрытой, особенно в разделе липидопосредованных механизмов. Очень интересным представляется поиск факторов, препятствующих инициации апоптотической гибели клеток различными липидными молекулами.

Резюмируя вышеизложенное, можно полагать, что расшифровка механизмов, с помощью которых липиды модулирует активацию сигнальных путей запрограммированной гибели клеток, может помочь в разработке терапевтических стратегий предотвращения ряда заболеваний, связанных с нарушением регуляции апоптоза.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что представленная статья, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, Abrams JM, Adam D, Agostinis P, et al. Molecular mechanisms of cell death: Recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ.* 2018; 25(3): 486-541. doi: 10.1038/s41418-017-0012-4
- Green DR, Levine B. To be or not to be? How selective autophagy and cell death govern cell fate. *Cell.* 2014; 157(1): 65-75. doi: 10.1016/j.cell.2014.02.049
- Xu X, Lai Y, Hua ZC. Apoptosis and apoptotic body: Disease message and therapeutic target potentials. *Biosci Rep.* 2019; 39(1): BSR20180992. doi: 10.1042/BSR20180992
- Греков ИС, Кондратьев РБ. Некроптоз: новая форма программируемой гибели клеток (обзор литературы). *Медико-социальные проблемы семьи.* 2020; 25(3): 83-89.
- Деев РВ, Билялов АИ, Жампеисов ЕМ. Современные представления о клеточной гибели. *Гены и клетки.* 2018; 13(1): 6-19. doi: 10.23868/201805001
- Huang C, Freter C. Lipid metabolism, apoptosis and cancer therapy. *Int J Mol Sci.* 2015; 16(1): 924-949. doi: 10.3390/ijms16010924
- Новиков В.С., Шустов Е.Б. Современные представления о механизмах клеточной гибели. *Вестник образования и развития науки Российской академии естественных наук.* 2021; 25(4): 15-27. doi: 10.26163/RAEN.2021.20.91.002
- Исрапилова А.И., Османова П.М., Гаджиева А.К., Магомедова К.М. Современные представления о роли митохондрий в функционировании клетки. *Международный студенческий научный вестник.* 2020; 5: 17.
- Глухов А.И., Грызунова Г.Н., Усай Л.И., Алейникова Т.Л., Черникова Н.В., Бурт А.Ю. Роль апоптоза в патологии некоторых критических состояниях. *General Reanimatology.* 2019; 15(2): 79-98. doi: 10.15660/1813-9779-20192-79-98
- Jastrzab A, Gęgotek A, Skrzydlewska E. Cannabidiol regulates the expression of keratinocyte proteins involved in the inflammation process through transcriptional regulation. *Cells.* 2019; 8(8): 827. doi: 10.3390/cells8080827
- Aubrey BJ, Kelly GL, Janic A, Herold MJ, Strasser A. How does p53 induce apoptosis and how does this relate to p53-mediated tumour suppression? *Cell Death Differ.* 2018; 25(1): 104-113. doi: 10.1038/cdd.2017.169
- Su LJ, Zhang JH, Gomez H, Murugan R, Hong X, Xu D, et al. Reactive oxygen species-induced lipid peroxidation in apoptosis, autophagy, and ferroptosis. *Oxid Med Cell Longev.* 2019; 2019: 5080843. doi: 10.1155/2019/5080843
- Шлапакова Т.И., Костин Р.К., Тягунова Е.Е. Активные формы кислорода: участие в клеточных процессах и развитии патологии. *Биоорганическая химия.* 2020; 46(5): 446-485. doi: 10.31857/S013234232005022X
- Kagan VE, Tyurina YY, Sun WY, Vlasova II, Dar H, Tyurina VA, et al. Redox phospholipidomics of enzymatically generated oxygenated phospholipids as specific signals of programmed cell death. *Free Radic Biol Med.* 2020; 147: 231-241. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.12.028
- Мокрецова М.Ю., Тумасова М.Ю. Роль мембранных фосфолипидов в жизнедеятельности клеток и их связь с заболеваниями нервной системы. *Авиценна.* 2020; 58: 22-29.
- Lee BR, Paing MH, Sharma-Walia N. Cyclopentenone prostaglandins: biologically active lipid mediators targeting inflammation. *Front Physiol.* 2021; 12: 640374. doi: 10.3389/fphys.2021.640374
- Sharma A, Sharma R, Chaudhary P, Vatsyayan R, Pearce V, Jeyabal P-VS, et al. 4-Hydroxynonenal induces p53-mediated apoptosis in retinal pigment epithelial cells. *Arch Biochem Biophys.* 2008; 480(2): 85-94. doi: 10.1016/j.abb.2008.09.016
- Shearn CT, Fritz KS, Reigan P, Petersen DR. Modification of Akt2 by 4-hydroxynonenal inhibits insulin-dependent Akt signaling in HepG2 cells. *Biochemistry.* 2011; 50(19): 3984-3996. doi: 10.1021/bi200029w

19. Ji G, Yu N, Xue X, Li Z. 4-Hydroxy-2-nonenal induces apoptosis by inhibiting AKT signaling in human osteosarcoma cells. *ScientificWorldJournal*. 2014; 2014: 873525. doi: 10.1155/2014/873525
20. Abarikwu SO, Pant AB, Farombi EO. 4-Hydroxynonenal induces mitochondrial-mediated apoptosis and oxidative stress in SH-SY5Y human neuronal cells. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2012; 110(5): 441-448. doi: 10.1111/j.1742-7843.2011.00834.x
21. Ji Y, Dai Z, Wu G, Wu Z. 4-Hydroxy-2-nonenal induces apoptosis by activating ERK1/2 signaling and depleting intracellular glutathione in intestinal epithelial cells. *Sci Rep*. 2016; 6: 32929. doi: 10.1038/srep32929
22. Jin X, Wang C, Wu W, Liu T, Ji B, Zhou F. Cyanidin-3-glucoside alleviates 4-hydroxyhexenal-induced NLRP3 inflammasome activation via JNK-c-Jun/AP-1 pathway in human retinal pigment epithelial cells. *J Immunol Res*. 2018; 2018: 5604610. doi: 10.1155/2018/5604610
23. Barrera G, Pizzimenti S, Daga M, Dianzani C, Arcaro A, Cetrangolo GP, et al. Lipid peroxidation-derived aldehydes, 4-hydroxynonenal and malondialdehyde in aging-related disorders. *Antioxidants (Basel)*. 2018; 7(8): 102. doi: 10.3390/antiox7080102
24. Luo H, Zhai L, Yang H, Xu L, Liu J, Liang H, et al. Dichloroacetonitrile induces cytotoxicity through oxidative stress-mediated and p53-dependent apoptosis pathway in LO2 cells. *Toxicol Mech Methods*. 2017; 27(8): 575-581. doi: 10.1080/15376516.2017.1337257
25. Шичкова Ю.С. Роль путей клеточной сигнализации в развитии последствий окислительного стресса. *Научный электронный журнал Меридиан*. 2020; 3(37): 6-8.
26. Sun J, Wei X, Lu Y, Cui M, Li F, Lu J, et al. Glutaredoxin 1 (GRX1) inhibits oxidative stress and apoptosis of chondrocytes by regulating CREB/HO-1 in osteoarthritis. *Mol Immunol*. 2017; 90: 211-218. doi: 10.1016/j.molimm.2017.08.006
27. Wójcik P, Žarković N, Gęgotek A, Skrzydlewska E. Involvement of metabolic lipid mediators in the regulation of apoptosis. *Biomolecules*. 2020; 10(3): 402. doi: 10.3390/biom10030402
28. Syta-Krzyżanowska A, Jaročka-Karpowicz I, Kochanowicz J, Turek G, Rutkowski R, Gorbacz K, et al. F2-isoprostanes and F4-neuroprostanes as markers of intracranial aneurysm development. *Adv Clin Exp Med*. 2018; 27(5): 673-680. doi: 10.17219/acem/68634
29. Irazabal MV, Torres VE. Reactive oxygen species and redox signaling in chronic kidney disease. *Cells*. 2020; 9(6): 1342. doi: 10.3390/cells9061342
30. Srinivas US, Tan BWQ, Vellayappan BA, Jeyasekharan AD. ROS and the DNA damage response in cancer. *Redox Biol*. 2019; 25: 101084. doi: 10.1016/j.redox.2018.101084
31. Bauer J, Ripperger A, Frantz S, Ergün S, Schwedhelm E, Benndorf RA. Pathophysiology of isoprostanes in the cardiovascular system: Implications of isoprostane-mediated thromboxane A2 receptor activation. *Br J Pharmacol*. 2014; 171(13): 3115-3131. doi: 10.1111/bph.12677
32. Koyani CN, Windischhofer W, Rossmann C, Jin G, Kickmaier S, Heinzel FR, et al. 15-deoxy- Δ 12, 14-PGJ2 promotes inflammation and apoptosis in cardiomyocytes via the DP2/MAPK/TNF α axis. *Int J Cardiol*. 2014; 173(3): 472-480. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.03.086
33. Zhu F, Wang P, Kontrogianni-Konstantopoulos A, Konstantopoulos K. Prostaglandin (PG)D2 and 15-deoxy- Δ 12,14-PGJ2, but not PGE2, mediate shear-induced chondrocyte apoptosis via protein kinase A-dependent regulation of polo-like kinases. *Cell Death Differ*. 2010; 17(8): 1325-1334. doi: 10.1038/cdd.2010.13
34. Luo G, Li F, Li X, Wang Z-G, Zhang B. TNF- α and RANKL promote osteoclastogenesis by upregulating RANK via the NF- κ B pathway. *Mol Med Rep*. 2018; 17(5): 6605-6611. doi: 10.3892/mmr.2018.8698
35. Sperandio M, Demasi APD, Martinez EF, Saad SO, Pericole FV, Vieira KP, et al. 15d-PGJ2 as an endoplasmic reticulum stress manipulator in multiple myeloma in vitro and in vivo. *Exp Mol Pathol*. 2017; 102(3): 434-445. doi: 10.1016/j.yexmp.2017.05.003
36. Zuo S, Kong D, Wang C, Liu J, Wang Y, Wan Q, et al. CRTH2 promotes endoplasmic reticulum stress-induced cardiomyocyte apoptosis through m-calpain. *EMBO Mol Med*. 2018; 10(3): e8237. doi: 10.15252/emmm.201708237
37. Inceoglu B, Bettaieb A, Haj FG, Gomes AV, Hammock BD. Modulation of mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress are key mechanisms for the wide-ranging actions of epoxy fatty acids and soluble epoxide hydrolase inhibitors. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2017; 133: 68-78. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2017.08.003
38. Yue L, Haroun S, Parent J-L, de Brum-Fernandes AJ. Prostaglandin D(2) induces apoptosis of human osteoclasts through ERK1/2 and Akt signaling pathways. *Bone*. 2014; 60: 112-121. doi: 10.1016/j.bone.2013.12.011
39. Koyani CN, Windischhofer W, Rossmann C, Jin G, Kickmaier S, Heinzel FR, et al. 15-deoxy- Δ 12, 14-PGJ2 promotes inflammation and apoptosis in cardiomyocytes via the DP2/MAPK/TNF α axis. *Int J Cardiol*. 2014; 173(3): 472-480. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.03.086
40. Kalouche G, Boucher C, Coste A, Debussche L, Orsini C, Baudouin C, et al. Prostaglandin EP2 receptor signaling protects human trabecular meshwork cells from apoptosis induced by ER stress through down-regulation of p53. *Biochim Biophys Acta*. 2016; 1863(9): 2322-2332. doi: 10.1016/j.bbamcr.2016.06.008
41. Li F, You Y, Zhu H. 15-HETE protects pulmonary artery smooth muscle cells against apoptosis via SIRT1 regulation during hypoxia. *Biomed Pharmacother*. 2018; 108: 325-330. doi: 10.1016/j.biopha.2018.07.166
42. Liu Q, Tan W, Che J, Yuan D, Zhang L, Sun Y, et al. 12-HETE facilitates cell survival by activating the integrin-linked kinase/NF- κ B pathway in ovarian cancer. *Cancer Manag Res*. 2018; 10: 5825-5838. doi: 10.2147/CMAR.S180334
43. Dhanasekaran A, Bodiga S, Gruenloh S, Gao Y, Dunn L, Falck JR, et al. 20-HETE increases survival and decreases apoptosis in pulmonary arteries and pulmonary artery endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009; 296(3): H777-H786. doi: 10.1152/ajpheart.01087.2008
44. Omori K, Morikawa T, Kunita A, Nakamura T, Aritake K, Urade Y, et al. Lipocalin-type prostaglandin D synthase-derived PGD2 attenuates malignant properties of tumor endothelial cells. *J Pathol Bacteriol*. 2018; 244(1): 84-96. doi: 10.1002/path.4993
45. Anta B, Pérez-Rodríguez A, Castro J, García-Domínguez CA, Ibiza S, Martínez N, et al. PGA1-induced apoptosis involves specific activation of H-Ras and N-Ras in cellular endomembranes. *Cell Death Dis*. 2016; 7(7): e2311. doi: 10.1038/cddis.2016.219
46. Peng WH, Wang JL, Ren Y, Gao YX, Li G, Wang Y. Inhibitory effects of PGA1 and TRI on the apoptosis of cardiac microvascular endothelial cells of rats. *Exp Ther Med*. 2017; 14(5): 4288-4292. doi: 10.3892/etm.2017.5079

47. Lee SB, Lee S, Park JY, Lee SY, Kim HS. Induction of p53-dependent apoptosis by prostaglandin A2. *Biomolecules*. 2020; 10(3): 492. doi: 10.3390/biom10030492.

48. Sramek J, Němcová-Fürstová V, Kovář J. Molecular mechanisms of apoptosis induction and its regulation by fatty acids in pancreatic β -cells. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(8): 4285. doi: 10.3390/ijms22084285

49. Кафарова И.В. Взаимоотношения между свободно-радикальными реакциями в живой клетке. *Spirit Time*. 2019; 4-1(16): 4-7.

50. Zou Y, Kong M. Tetrahydroxy stilbene glucoside alleviates palmitic acid-induced inflammation and apoptosis in cardiomyocytes by regulating miR-129-3p/Smad3 signaling. *Cell Mol Biol Lett*. 2019; 24: 5. doi: 10.1186/s11658-018-0125-x

51. Liang Z, Yuan Z, Guo J, Wu J, Yi J, Deng J, et al. *Ganoderma lucidum* polysaccharides prevent palmitic acid-evoked apoptosis and autophagy in intestinal porcine epithelial cell line via restoration of mitochondrial function and regulation of MAPK and AMPK/Akt/mTOR signaling pathway. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(3): 478. doi: 10.3390/ijms20030478

52. Татарский В.В. Липоапоптоз: механизм программируемой гибели клеток при действии липидов. *Иммунология геронтология*. 2017; 15(2): 33-51.

53. Yang L, Guan G, Lei L, Lv Q, Liu S, Zhan X, et al. Palmitic acid induces human osteoblast-like Saos-2 cell apoptosis via endoplasmic reticulum stress and autophagy. *Cell Stress Chaperones*. 2018; 23(6): 1283-1294. doi: 10.1007/s12192-018-0936-8

54. Alnahdi A, John A, Raza H. Augmentation of glucotoxicity, oxidative stress, apoptosis and mitochondrial dysfunction in HepG2 cells by palmitic acid. *Nutrients*. 2019; 11(9): 1979. doi: 10.3390/nu11091979

55. Zeng X, Zhu M, Liu X, Chen X, Yuan Y, Li L, et al. Oleic acid ameliorates palmitic acid induced hepatocellular lipotoxicity by inhibition of ER stress and pyroptosis. *Nutr Metab (Lond)*. 2020; 17: 11. doi: 10.1186/s12986-020-0434-8

56. Ahn JH, Kim MH, Kwon HJ, Choi SY, Kwon HY. Protective effects of oleic acid against palmitic acid-induced apoptosis in pancreatic ar42j cells and its mechanisms. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2013; 17(1): 43-50. doi: 10.4196/kjpp.2013.17.1.43

57. Lee DM, Sevits KJ, Battson ML, Wei Y, Cox-York KA, Gentile CL. Monounsaturated fatty acids protect against palmitate-induced lipoapoptosis in human umbilical vein endothelial cells. *PLoS One*. 2019; 14(12): e0226940. doi: 10.1371/journal.pone.0226940

58. Urso CJ, Zhou H. Palmitic acid lipotoxicity in microglia cells is ameliorated by unsaturated fatty acids. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(16): 9093. doi: 10.3390/ijms22169093

59. Liu T, Chen XM, Sun JY, Jiang XS, Wu Y, Yang S, et al. Palmitic acid-induced podocyte apoptosis via the reactive oxygen species-dependent mitochondrial pathway. *Kidney Blood Press Res*. 2018; 43(1): 206-219. doi: 10.1159/000487673

60. Martínez L, Torres S, Baulies A, Alarcón-Vila C, Elena M, Fabriàs G, et al. Myristic acid potentiates palmitic acid-induced lipotoxicity and steatohepatitis associated with lipodystrophy by sustaining de novo ceramide synthesis. *Oncotarget*. 2015; 6(39): 41479-41496. doi: 10.18632/oncotarget.6286

61. Lee CH, Lee SD, Ou HC, Lai SC, Cheng YJ. Eicosapentaenoic acid protects against palmitic acid-induced endothelial dysfunction via activation of the AMPK/eNOS pathway. *Int J Mol Sci*. 2014; 15(6): 10334-10349. doi: 10.3390/ijms150610334

62. Descorbeth M, Figueroa K, Serrano-Illán M, De León M. Protective effect of docosahexaenoic acid on lipotoxicity-mediated cell death in Schwann cells: Implication of PI3K/AKT and mTORC2 pathways. *Brain Behav*. 2018; 8(11): e01123. doi: 10.1002/brb3.1123

63. Montero ML, Liu JW, Orozco J, Casiano CA, De Leon M. Docosahexaenoic acid protection against palmitic acid-induced lipotoxicity in NGF-differentiated PC12 cells involves enhancement of autophagy and inhibition of apoptosis and necroptosis. *J Neurochem*. 2020; 155(5): 559-576. doi: 10.1111/jnc.15038

REFERENCES

1. Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, Abrams JM, Adam D, Agostinis P, et al. Molecular mechanisms of cell death: Recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ*. 2018; 25(3): 486-541. doi: 10.1038/s41418-017-0012-4

2. Green DR, Levine B. To be or not to be? How selective autophagy and cell death govern cell fate. *Cell*. 2014; 157(1): 65-75. doi: 10.1016/j.cell.2014.02.049

3. Xu X, Lai Y, Hua ZC. Apoptosis and apoptotic body: Disease message and therapeutic target potentials. *Biosci Rep*. 2019; 39(1): BSR20180992. doi: 10.1042/BSR20180992

4. Grekov IS, Kondratyuk RB. Necroptosis: A new form of programmed cell death (literature review). *Medical and Social Problems Of Family*. 2020; 25(3): 83-89. (In Russ.).

5. Deev RB, Bilyalov AI, Zhampeisov EV. Modern ideas about cell death. *Genes & Cells*. 2018; 13(1): 6-19. (In Russ.). doi: 10.23868/201805001

6. Huang C, Freter C. Lipid metabolism, apoptosis and cancer therapy. *Int J Mol Sci*. 2015; 16(1): 924-949. doi: 10.3390/ijms16010924

7. Novikov VS, Shustov EB. Modern ideas of cell death mechanisms. *Herald of Education and Science Development of the Russian Academy of Natural Sciences*. 2021; 25(4): 15-27. (In Russ.). doi: 10.26163/RAEN.2021.20.91.002

8. Israpilova AI, Osmanova PM, Gadjeva AK, Magomedova KM. Modern views on the role of mitochondria in the functioning of cells. *Mezhdunarodnyy studentcheskiy nauchnyy vestnik*. 2020; 5: 17. (In Russ.).

9. Glukhov AI, Gryzunova GN, Usay LI, Aleynikova TL, Chernikova NV, Burt AY. The role of apoptosis in the pathogenic mechanism of critical states (review). *General Reanimatology*. 2019; 15(2): 79-98. (In Russ.). doi: 10.15660/1813-9779-20192-79-98

10. Jastrzab A, Gęgotek A, Skrzydlewska E. Cannabidiol regulates the expression of keratinocyte proteins involved in the inflammation process through transcriptional regulation. *Cells*. 2019; 8(8): 827. doi: 10.3390/cells8080827

11. Aubrey BJ, Kelly GL, Janic A, Herold MJ, Strasser A. How does p53 induce apoptosis and how does this relate to p53-mediated tumour suppression? *Cell Death Differ*. 2018; 25(1): 104-113. doi: 10.1038/cdd.2017.169

12. Su LJ, Zhang JH, Gomez H, Murugan R, Hong X, Xu D, et al. Reactive oxygen species-induced lipid peroxidation in apoptosis, autophagy, and ferroptosis. *Oxid Med Cell Longev*. 2019; 2019: 5080843. doi: 10.1155/2019/5080843

13. Shlapakova TI, Kostin RK, Tyagunova EE. Reactive oxygen species: involvement in cell processes and progression of pathology. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2020; 46(5): 446-485. (In Russ.). doi: 10.31857/S013234232005022X

14. Kagan VE, Tyurina YY, Sun WY, Vlasova II, Dar H, Tyurin VA, et al. Redox phospholipidomics of enzymatically generated oxygenated phospholipids as specific signals of programmed cell death. *Free Radic Biol Med.* 2020; 147: 231-241. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.12.028
15. Mokretsova MYu, Tumasova MYu. Role of membrane phospholipides in the life of cells and their connection with diseases of the nervous system. *Avitsenna.* 2020; 25: 22-29. (In Russ.).
16. Lee BR, Paing MH, Sharma-Walia N. Cyclopentenone prostaglandins: biologically active lipid mediators targeting inflammation. *Front Physiol.* 2021; 12: 640374. doi: 10.3389/fphys.2021.640374
17. Sharma A, Sharma R, Chaudhary P, Vatsyayan R, Pearce V, Jeyabal P-VS, et al. 4-Hydroxynonenal induces p53-mediated apoptosis in retinal pigment epithelial cells. *Arch Biochem Biophys.* 2008; 480(2): 85-94. doi: 10.1016/j.abb.2008.09.016
18. Shearn CT, Fritz KS, Reigan P, Petersen DR. Modification of Akt2 by 4-hydroxynonenal inhibits insulin-dependent Akt signaling in HepG2 cells. *Biochemistry.* 2011; 50(19): 3984-3996. doi: 10.1021/bi200029w
19. Ji G, Yu N, Xue X, Li Z. 4-Hydroxy-2-nonenal induces apoptosis by inhibiting AKT signaling in human osteosarcoma cells. *ScientificWorldJournal.* 2014; 2014: 873525. doi: 10.1155/2014/873525
20. Abarikwu SO, Pant AB, Farombi EO. 4-Hydroxynonenal induces mitochondrial-mediated apoptosis and oxidative stress in SH-SY5Y human neuronal cells. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2012; 110(5): 441-448. doi: 10.1111/j.1742-7843.2011.00834.x
21. Ji Y, Dai Z, Wu G, Wu Z. 4-Hydroxy-2-nonenal induces apoptosis by activating ERK1/2 signaling and depleting intracellular glutathione in intestinal epithelial cells. *Sci Rep.* 2016; 6: 32929. doi: 10.1038/srep32929
22. Jin X, Wang C, Wu W, Liu T, Ji B, Zhou F. Cyanidin-3-glucoside alleviates 4-hydroxyhexenal-induced NLRP3 inflammasome activation via JNK-c-Jun/AP-1 pathway in human retinal pigment epithelial cells. *J Immunol Res.* 2018; 2018: 5604610. doi: 10.1155/2018/5604610
23. Barrera G, Pizzimenti S, Daga M, Dianzani C, Arcaro A, Cetrangolo GP, et al. Lipid peroxidation-derived aldehydes, 4-hydroxynonenal and malondialdehyde in aging-related disorders. *Antioxidants (Basel).* 2018; 7(8): 102. doi: 10.3390/antiox7080102
24. Luo H, Zhai L, Yang H, Xu L, Liu J, Liang H, et al. Dichloroacetonitrile induces cytotoxicity through oxidative stress-mediated and p53-dependent apoptosis pathway in LO2 cells. *Toxicol Mech Methods.* 2017; 27(8): 575-581. doi: 10.1080/15376516.2017.1337257
25. Shichkova YuS. Role of cellular signals ways in development of consequences of oxidative stress. *Nauchnyy elektronnyy zhurnal Meridian.* 2020; 3(37): 1-5. (In Russ.).
26. Sun J, Wei X, Lu Y, Cui M, Li F, Lu J, et al. Glutaredoxin 1 (GRX1) inhibits oxidative stress and apoptosis of chondrocytes by regulating CREB/HO-1 in osteoarthritis. *Mol Immunol.* 2017; 90: 211-218. doi: 10.1016/j.molimm.2017.08.006
27. Wójcik P, Żarković N, Gęgotek A, Skrzydlewska E. Involvement of metabolic lipid mediators in the regulation of apoptosis. *Biomolecules.* 2020; 10(3): 402. doi: 10.3390/biom10030402
28. Syta-Krzyżanowska A, Jaročka-Karpowicz I, Kochanowicz J, Turek G, Rutkowski R, Gorbacz K, et al. F2-isoprostanes and F4-neuroprostanes as markers of intracranial aneurysm development. *Adv Clin Exp Med.* 2018; 27(5): 673-680. doi: 10.17219/acem/68634
29. Irazabal MV, Torres VE. Reactive oxygen species and redox signaling in chronic kidney disease. *Cells.* 2020; 9(6): 1342. doi: 10.3390/cells9061342
30. Srinivas US, Tan BWQ, Vellayappan BA, Jeyasekharan AD. ROS and the DNA damage response in cancer. *Redox Biol.* 2019; 25: 101084. doi: 10.1016/j.redox.2018.101084
31. Bauer J, Ripperger A, Frantz S, Ergün S, Schwedhelm E, Benndorf RA. Pathophysiology of isoprostanes in the cardiovascular system: Implications of isoprostane-mediated thromboxane A2 receptor activation. *Br J Pharmacol.* 2014; 171(13): 3115-3131. doi: 10.1111/bph.12677
32. Koyani CN, Windischhofer W, Rossmann C, Jin G, Kickmaier S, Heinzel FR, et al. 15-deoxy- Δ 12, 14-PGJ2 promotes inflammation and apoptosis in cardiomyocytes via the DP2/MAPK/TNF α axis. *Int J Cardiol.* 2014; 173(3): 472-480. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.03.086
33. Zhu F, Wang P, Kontogianni-Konstantopoulos A, Konstantopoulos K. Prostaglandin (PG)D2 and 15-deoxy- Δ 12,14-PGJ2, but not PGE2, mediate shear-induced chondrocyte apoptosis via protein kinase A-dependent regulation of polo-like kinases. *Cell Death Differ.* 2010; 17(8): 1325-1334. doi: 10.1038/cdd.2010.13
34. Luo G, Li F, Li X, Wang Z-G, Zhang B. TNF- α and RANKL promote osteoclastogenesis by upregulating RANK via the NF- κ B pathway. *Mol Med Rep.* 2018; 17(5): 6605-6611. doi: 10.3892/mmr.2018.8698
35. Sperandio M, Demasi APD, Martinez EF, Saad SO, Pericole FV, Vieira KP, et al. 15d-PGJ2 as an endoplasmic reticulum stress manipulator in multiple myeloma in vitro and in vivo. *Exp Mol Pathol.* 2017; 102(3): 434-445. doi: 10.1016/j.yexmp.2017.05.003
36. Zuo S, Kong D, Wang C, Liu J, Wang Y, Wan Q, et al. CRTH2 promotes endoplasmic reticulum stress-induced cardiomyocyte apoptosis through m-calpain. *EMBO Mol Med.* 2018; 10(3): e8237. doi: 10.15252/emmm.201708237
37. Inceoglu B, Bettaieb A, Haj FG, Gomes AV, Hammock BD. Modulation of mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress are key mechanisms for the wide-ranging actions of epoxy fatty acids and soluble epoxide hydrolase inhibitors. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2017; 133: 68-78. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2017.08.003
38. Yue L, Haroun S, Parent J-L, de Brum-Fernandes AJ. Prostaglandin D(2) induces apoptosis of human osteoclasts through ERK1/2 and Akt signaling pathways. *Bone.* 2014; 60: 112-121. doi: 10.1016/j.bone.2013.12.011
39. Koyani CN, Windischhofer W, Rossmann C, Jin G, Kickmaier S, Heinzel FR, et al. 15-deoxy- Δ 12, 14-PGJ2 promotes inflammation and apoptosis in cardiomyocytes via the DP2/MAPK/TNF α axis. *Int J Cardiol.* 2014; 173(3): 472-480. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.03.086
40. Kalouche G, Boucher C, Coste A, Debussche L, Orsini C, Baudouin C, et al. Prostaglandin EP2 receptor signaling protects human trabecular meshwork cells from apoptosis induced by ER stress through down-regulation of p53. *Biochim Biophys Acta.* 2016; 1863(9): 2322-2332. doi: 10.1016/j.bbamcr.2016.06.008
41. Li F, You Y, Zhu H. 15-HETE protects pulmonary artery smooth muscle cells against apoptosis via SIRT1 regulation during hypoxia. *Biomed Pharmacother.* 2018; 108: 325-330. doi: 10.1016/j.biopha.2018.07.166
42. Liu Q, Tan W, Che J, Yuan D, Zhang L, Sun Y, et al. 12-HETE facilitates cell survival by activating the integrin-linked kinase/NF- κ B pathway in ovarian cancer. *Cancer Manag Res.* 2018; 10: 5825-5838. doi: 10.2147/CMAR.S180334
43. Dhanasekaran A, Bodiga S, Gruenloh S, Gao Y, Dunn L, Falck JR, et al. 20-HETE increases survival and decreases apoptosis

in pulmonary arteries and pulmonary artery endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009; 296(3): H777-H786. doi: 10.1152/ajpheart.01087.2008

44. Omori K, Morikawa T, Kunita A, Nakamura T, Aritake K, Urade Y, et al. Lipocalin-type prostaglandin D synthase-derived PGD2 attenuates malignant properties of tumor endothelial cells. *J Pathol Bacteriol*. 2018; 244(1): 84-96. doi: 10.1002/path.4993

45. Anta B, Pérez-Rodríguez A, Castro J, García-Domínguez CA, Ibiza S, Martínez N, et al. PGA1-induced apoptosis involves specific activation of H-Ras and N-Ras in cellular endomembranes. *Cell Death Dis*. 2016; 7(7): e2311. doi: 10.1038/cddis.2016.219

46. Peng WH, Wang JL, Ren Y, Gao YX, Li G, Wang Y. Inhibitory effects of PGA1 and TRI on the apoptosis of cardiac microvascular endothelial cells of rats. *Exp Ther Med*. 2017; 14(5): 4288-4292. doi: 10.3892/etm.2017.5079

47. Lee SB, Lee S, Park JY, Lee SY, Kim HS. Induction of p53-dependent apoptosis by prostaglandin A2. *Biomolecules*. 2020; 10(3): 492. doi: 10.3390/biom10030492

48. Sramek J, Němcová-Fürstová V, Kovář J. Molecular mechanisms of apoptosis induction and its regulation by fatty acids in pancreatic β -cells. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(8): 4285. doi: 10.3390/ijms22084285

49. Kafarova IV. The relationship between free-radical reactions in a living cell. *Spirit Time*. 2019; 4-1(16): 4-7. (In Russ.).

50. Zou Y, Kong M. Tetrahydroxy stilbene glucoside alleviates palmitic acid-induced inflammation and apoptosis in cardiomyocytes by regulating miR-129-3p/Smad3 signaling. *Cell Mol Biol Lett*. 2019; 24: 5. doi: 10.1186/s11658-018-0125-x

51. Liang Z, Yuan Z, Guo J, Wu J, Yi J, Deng J, et al. *Ganoderma lucidum* polysaccharides prevent palmitic acid-evoked apoptosis and autophagy in intestinal porcine epithelial cell line via restoration of mitochondrial function and regulation of MAPK and AMPK/Akt/mTOR signaling pathway. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(3): 478. doi: 10.3390/ijms20030478

52. Tatarskiy VV. Lipoapoptosis (lipoptosis): a mechanism of programmed cell death by accumulation of lipids. *Hæmatopoiesis Immunology*. 2017; 15(2): 33-51. (In Russ.).

53. Yang L, Guan G, Lei L, Lv Q, Liu S, Zhan X, et al. Palmitic acid induces human osteoblast-like Saos-2 cell apoptosis via endoplasmic reticulum stress and autophagy. *Cell Stress Chaperones*. 2018; 23(6): 1283-1294. doi: 10.1007/s12192-018-0936-8

54. Alnahdi A, John A, Raza H. Augmentation of glucotoxicity, oxidative stress, apoptosis and mitochondrial dysfunction in HepG2 cells by palmitic acid. *Nutrients*. 2019; 11(9): 1979. doi: 10.3390/nu11091979

55. Zeng X, Zhu M, Liu X, Chen X, Yuan Y, Li L, et al. Oleic acid ameliorates palmitic acid induced hepatocellular lipotoxicity by inhibition of ER stress and pyroptosis. *Nutr Metab (Lond)*. 2020; 17: 11. doi: 10.1186/s12986-020-0434-8

56. Ahn JH, Kim MH, Kwon HJ, Choi SY, Kwon HY. Protective effects of oleic acid against palmitic acid-induced apoptosis in pancreatic ar42j cells and its mechanisms. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2013; 17(1): 43-50. doi: 10.4196/kjpp.2013.17.1.43

57. Lee DM, Sevits KJ, Battson ML, Wei Y, Cox-York KA, Gentile CL. Monounsaturated fatty acids protect against palmitate-induced lipoapoptosis in human umbilical vein endothelial cells. *PLoS One*. 2019; 14(12): e0226940. doi: 10.1371/journal.pone.0226940

58. Urso CJ, Zhou H. Palmitic acid lipotoxicity in microglia cells is ameliorated by unsaturated fatty acids. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(16): 9093. doi: 10.3390/ijms22169093

59. Liu T, Chen XM, Sun JY, Jiang XS, Wu Y, Yang S, et al. Palmitic acid-induced podocyte apoptosis via the reactive oxygen species-dependent mitochondrial pathway. *Kidney Blood Press Res*. 2018; 43(1): 206-219. doi: 10.1159/000487673

60. Martínez L, Torres S, Baulies A, Alarcón-Vila C, Elena M, Fabriàs G, et al. Myristic acid potentiates palmitic acid-induced lipotoxicity and steatohepatitis associated with lipodystrophy by sustaining de novo ceramide synthesis. *Oncotarget*. 2015; 6(39): 41479-41496. doi: 10.18632/oncotarget.6286

61. Lee CH, Lee SD, Ou HC, Lai SC, Cheng YJ. Eicosapentaenoic acid protects against palmitic acid-induced endothelial dysfunction via activation of the AMPK/eNOS pathway. *Int J Mol Sci*. 2014; 15(6): 10334-10349. doi: 10.3390/ijms150610334

62. Descorbeth M, Figueroa K, Serrano-Illán M, De León M. Protective effect of docosahexaenoic acid on lipotoxicity-mediated cell death in Schwann cells: Implication of PI3K/AKT and mTORC2 pathways. *Brain Behav*. 2018; 8(11): e01123. doi: 10.1002/brb3.1123

63. Montero ML, Liu JW, Orozco J, Casiano CA, De Leon M. Docosahexaenoic acid protection against palmitic acid-induced lipotoxicity in NGF-differentiated PC12 cells involves enhancement of autophagy and inhibition of apoptosis and necroptosis. *J Neurochem*. 2020; 155(5): 559-576. doi: 10.1111/jnc.15038

Сведения об авторах

Ишутина Наталья Александровна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при НЗЛ, ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», e-mail: ishutina-na@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1024-1532>

Андриевская Ирина Анатольевна – доктор биологических наук, заведующая лабораторией механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при НЗЛ, ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0212-0201>

Information about the authors

Natalia A. Ishutina – Dr. Sc. (Biol.), Leading Research Officer at the Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration, e-mail: ishutina-na@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1024-1532>

Irina A. Andrievskaya – Dr. Sc. (Biol.), Head of the Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration, e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0212-0201>