

АПОПТОЗ И ЕГО РОЛЬ В НАРУШЕНИИ ФУНКЦИЙ НЕЙРОНОВ

Рева И.В.^{1;1,2;2}, Ямамото Т.², Одинцова И.А.³, Мартыненко С.Г.^{1;1,2}, Тоторкулов Р.И.⁴, Николаенко Г.А.^{1;1,2}, Лемешко Т.Н.^{1;1,2}, Индык М.В.^{1;2}, Шмелёв М.Е.^{1;1,2}, Вершинина С.С.^{1;1,2}, Балдаев С.Н.^{1;1,2}, Альбрандт К.Ф.^{1,1}, Рева Г.В.^{1,1;1,2}

¹Дальневосточный федеральный университет (^{1,1}Инженерная школа ДВФУ; ^{1,2}Школа Биомедицины ДВФУ), Владивосток, e-mail: RevaGal@yandex.ru;

²Международный медицинский научно-образовательный центр, Niigata, e-mail: avers2@yandex.ru;

³Санкт-Петербургская Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург;

⁴Медицинский центр ДВФУ, Владивосток

На современном этапе активно обсуждается роль апоптоза в развитии патологии нервной системы при нейродегенеративных заболеваниях. С одной стороны, признана положительная и защитная роль запрограммированной гибели нейронов и нейроглии в раннем онтогенезе, индуцирующая формирование нейрональных связей в коре головного мозга и сетчатке, в предупреждении онкогенеза в постнатальном периоде, а с другой – отмечается отрицательное влияние запрограммированной гибели нейронов через нарушение функций нервной системы при нейродегенерации. При этом отсутствие апоптоза в других тканях считают одной из главных причин канцерогенеза. Поэтому изучение механизмов апоптоза в нервной ткани является актуальным, а исследования в этом направлении – перспективными. В работе рассмотрено современное состояние вопроса о механизмах апоптоза при физиологической и репаративной регенерации в нервной ткани и сетчатке, онкогенезе, а также при старении нейронов в условиях ишемии.

Ключевые слова: апоптоз, нейрон, нейродегенерация, иммуноциты, стволовые клетки, репаративная регенерация.

THE ROLE APOPTOSIS IN VIOLATION OF FUNCTIONS NEURONS

Reva I.V.^{1;1,2;2}, Yamamoto T.², Odintsova I.A.³, Martynenko S.G.^{1;1,2}, Totorkulov R.I.⁴, Nikolaenko G.A.^{1;1,2}, Lemeshko T.N.^{1;1,2}, Indik M.V.^{1;2}, Schmelev M.E.^{1;1,2}, Vershinina S.S.^{1;1,2}, Baldaev S.N.^{1;1,2}, Albrandt K.F.^{1,1}, Reva G.V.^{1,1;1,2}

¹Far Eastern Federal University (^{1,1}Engineering School FEFU; ^{1,2}Biomedicine School FEFU), Vladivostok, e-mail: RevaGal@yandex.ru;

²International Medical Research Center (IMERC), Niigata, e-mail: avers2@yandex.ru;

³Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg;

⁴Medical center FEFU, Vladivostok

At the present stage, actively discussed the role of apoptosis in the development of the pathology of the nervous system in neurodegenerative diseases. On the one hand, recognized as a positive and protective role of programmed death of neurons and glia in early ontogeny, inducing the formation of neuronal connections in the cerebral cortex and the retina, in the prevention of carcinogenesis in the postnatal period, and on the other - it is marked by the negative impact of dysfunction at neurodegeneration. The absence of apoptosis in other tissues is considered one of the major causes of carcinogenesis. Therefore, the study of apoptosis mechanisms in the nervous tissue is relevant, but research in this field – promising. The paper considers the present state of the mechanisms of apoptosis in physiological and reparative regeneration in the nervous tissue and the retina, tumorigenesis, aging and neurons in ischemia.

Keywords: apoptosis, neuron, neurodegeneration, immunocytes, stem cells, reparative regeneration.

Актуальность. Гибель нейрона – кардинальная проблема неврологии и психотерапии [6, 12, 13]. Общепризнано, что запрограммированная смерть нейрона – ключевой фактор патогенеза нейродегенеративных заболеваний и повреждений висцеральных органов и ЦНС [3, 7, 10, 30, 77]. Понимание некоторых механизмов апоптоза нейрона при различных заболеваниях ЦНС стало возможным благодаря достижениям фундаментальных

теоретических дисциплин [2, 5, 9], хотя патогенез нейродегенеративных процессов по-прежнему остается неизвестным, что является непреодолимым препятствием в разработке методов этиотропного и патогенетически обоснованного консервативного лечения [21,29]. На сегодняшний день нет эффективного лечения, способного приостановить или замедлить болезнь Паркинсона (БП), болезнь Альцгеймера (БА), нейродегенеративные процессы в сетчатке. Острые ишемии мозга на 60 % имеют неблагоприятный исход, на 35 % сопровождаются инвалидизацией, и только 5 % случаев заканчивается выздоровлением [68]. Среди нервных болезней болезнь Паркинсона (БП) признана вторым наиболее распространенным нейродегенеративным расстройством и характеризуется медленной прогрессирующей дегенерацией дофаминергических нейронов в черной субстанции [20]. Несмотря на интенсивные исследования, механизмы, участвующие в потере нейронов, до сих пор полностью не изучены, однако, денатурация белков, окислительный стресс, эксайтотоксичность и воспаление играют важную роль в прогрессировании патологии, как и возрастные изменения, связанные с хронической ишемией нейронов [19, 31, 52]. Нейровоспаление может иметь большее значение в патогенезе БП, чем предполагалось ранее, учитывая каскад событий, который приводит к гибели нейронов. Необходимость поиска новых стратегий патогенетически обоснованного противодействия нейродегенеративному прогрессированию путем воздействия на ключевые механизмы патогенеза этих заболеваний становится все более очевидной.

Результаты последних исследований свидетельствуют о том, насколько важную роль в развитии этих заболеваний играет апоптоз, при этом широко обсуждаются не только особенности и биологическая роль апоптоза, но и возможные генетические, иммунные и биохимические его механизмы [23, 24, 33].

Апоптоз имеет место, как в клетках неповреждённых нормальных тканей, так и в тканях с наличием патологического процесса [8, 11, 15]. Примером физиологического апоптоза нейронов мозга служит их гибель в процессе эмбриогенеза [36]. Роль апоптоза в развивающихся структурах глаза человека изучена в меньшей степени, однако она становится все более значимой при травме, нейродегенеративных заболеваниях, новообразованиях, глаукоме, при этом нейротрофические факторы (НТ) являются эффективными для снижения этих процессов и предотвращения гибели фоторецепторных клеток в животных моделях [33, 70]. Pelikánová T.K. (2016) отметила одними из главных причин диабетической ретинопатии и, как следствие, слепоты, процессы апоптоза в сетчатке, пролиферацию и гипертрофию ретинальной нейроглии [63]. К сожалению, количество работ, проведённых на материале мозга и сетчатки человека, остаётся ограниченным [47, 65, 66], корреляционный анализ апоптоза в сетчатке и мозге практически отсутствует. Основная

часть исследований выполнена на материале нервной ткани животных и на культурах различных клеток нейральной сетчатки [33, 51,55,56], молекулярно-генетические исследования в большей степени проводятся на насекомых с последующей экстраполяцией на геном клеток человека [77]. Изучение и расшифровка механизмов апоптоза является одной из наиболее актуальных проблем современной медицинской науки, что определило направление и **цель** нашего исследования – анализ роли апоптоза в нейродегенерации нервной ткани мозга и сенсорных систем.

Материал и методы. В работе проведён анализ и обсуждение результатов собственных исследований и данных доступной современной литературы.

Результаты исследования и их обсуждение. Сочетанные поражения зрительных структур и головного мозга отмечены многими клиницистами. Gondré-Lewis MC, Gboluaje T, Reid SN, (2015), считают, что глаукома – это не только глазные заболевания, а патология, связанная с дегенерацией в результате апоптоза мозговых структур [38]. Их данные подтверждаются исследованиями Vodopivec I, Oakley DH, Perugino CA, Venna N, (2016), установившими выраженные изолированные нарушения сетчатки разной степени с ретинопатией на фоне инфаркта мозга и отложениями в корковых нейронах кальция [72]. Wang J, Li T, Sabel BA, Chen Z, Wen H, Li J, (2016) отметили, что глаукома – это не только проявление глазной патологии, это результат апоптической дегенерации структур мозга [73]. Ghassemi F, Bazvand F, Hosseini SS (2016) считают, что диагностика аномалии зрительного нерва у детей требует тщательного офтальмологического обследования и соответствующим дополнительным анализом. По их мнению, хотя МРТ является ценной в плане диагностики патологии центральной нервной системы, сопутствующие аномалии зрительного нерва могут не проявить себя [37]. На связь поражения мозга и органа зрения указывают и Blokhuis C, Demirkaya N, Cohen S, Wit FW, (2016), которые наблюдали у ВИЧ-инфицированных детей снижение фовеальной и общей нейроретинальной толщины, связанных с повреждением микроструктур белого вещества мозга, функционально проявляющихся снижением фракционной анизотропии и повышением радиальной диффузии [25]. Weiss AH, Kelly JP, Phillips JO. (2016) выявили горизонтальный нистагм у детей с синдромом Дауна в отсутствие косоглазия, считая, что глазодвигательные отклонения – результат сочетанных функциональных аномалий мозжечка и нисходящих связей к органу зрения [77]. Merciesca K, Cain J, Hansen T, (2016) заняты поиском доказательств, что глаукома связана с нарушениями в структуре мелких мозговых сосудов, основываясь на разных функциональных характеристиках церебральных сосудов при первичной открытоугольной форме глаукомы [57]. Такого же мнения придерживается Ortiz-Perez S, Andorra M, Sanchez-Dalmau B (2016), в результате мониторинга

заболеваемости рассеянным склерозом (РС), выявившие пациентов с высоким риском прогрессирования инвалидности и установившие связи между аномалиями зрительных полей и когнитивных нарушений. Согласно их данным, шестьдесят два процента пациентов показали дефекты поля зрения, связанные с уменьшением мозговой паренхимы [60].

Известно, что в популяции нейронов, начиная с ранней стадии развития нервной системы, и в течение всего онтогенеза имеет место массовая гибель клеток, достигающая 25–75 % всей популяции, и, по мнению Paparone S, Severini C, Ciotti MT, с соавторами (2016) изменения, происходящие в тонком равновесии между апоптозом и выживанием клеток, регулирует судьбу нейронов во время развития нервной системы и гомеостаза в зрелом возрасте [62]. Запрограммированная гибель клеток наблюдается как в центральной, так и в периферической нервной системе, при этом мозг, в среднем, теряет 0,1 % нейронов [41]. У человека ежегодно погибает около 10 миллионов нервных клеток [44]. Известно, что старение клеток приводит к катабиозу и смерти клеток [1]. Qi Z, Qi S, Gui L, Shen L, Feng Z. (2016) отмечают, что хотя нейродегенеративные процессы характеризуются прогрессирующей дегенерацией и гибелью нейронов в головном мозге, а в патогенез неврологических расстройств вовлечен оксидативный стресс, патологический механизм на современном этапе остается необъясненным [64]. Было установлено, что белки, опосредующие митохондриальное деление, приводят к дегенерации клеток Пуркинье мозжечка у мышей, что имеет важное значение для понимания апоптоза, но механизмы, лежащие в основе антиапоптоза нейронов, остаются невыясненными [35, 84].

Роль морфологических исследований в офтальмологии неуклонно возрастает не только в связи с расширением круга хирургических вмешательств, но и для получения возможности более обоснованного выбора консервативных методов лечения на основе клеточных технологий. В частности, YeG, TaoL, MaC, WenD, YuL с соавторами (2016) сделан вывод, что стволовые клетки крови (ССК-8) способны защитить нейроны в префронтальной коре благодаря регулированию экспрессии генов bcl-2, Вах и Каспазы-3 в модели на животных на фоне воздействия морфина [81]. Aliaghaei A, Gardaneh M, Maghsoudi N, Salehinejad P, Gharib E. (2016) показано, что мезенхимальные стволовые клетки из пуповинной крови замедляют развитие болезни Паркинсона через индукцию дофаминергических нейронов [20]. Что же касается механизмов хромосомных поломок в нейронах мозга и фоторецепторных клетках, закономерностей рождения нейронов, клеточной пролиферации и её механизмов на субклеточном, биохимическом, молекулярно-генетическом уровнях, они нашли своё концептуальное оформление в молекулярно-биологических исследованиях последних лет [1-14]. Аналитический анализ литературы по этому вопросу за последнее десятилетие показал эволюцию представлений о процессах

физиологической пролиферации и гибели клеток мозга и сетчатки, несколько изменил классические представления по морфологии и функции мозговых нейронов и структур глаза [11, 40]. Полученные данные свидетельствуют, что, несмотря на то, что сегодня совершенно очевидно, что многие болезни вызваны именно нарушением нормального хода гибели клеток, механизмы апоптоза изучены явно недостаточно [42, 45]. Выделяют две группы нарушений: первая связана с замедлением апоптоза, вторая, напротив, вызвана ускорением этого процесса [32]. К первой группе относятся опухолевые, аутоиммунные заболевания, вирусные инфекции, бронхиальная астма и шизофрения [14, 18, 35, 60, 66, 67]. Ко второй группе относятся СПИД, болезнь Альцгеймера и Паркинсона, синдром Дауна, анемия, инфаркты и инсульты, лучевая болезнь [27, 68, 73, 82]. Koeva YA, Sivkov ST, Grozlekova LS. (2015) относят шизофрению к группе заболеваний мозга, в патогенезе которых одно из ключевых мест занимает апоптоз [49]. Также известно, что диабет у матери и приём противосудорожных препаратов во время беременности приводят к гипоплазии зрительного нерва. Патогенез заключается в растяжении сетчатки и разрежении пигментного эпителия в области кольца склеры в месте её соединения с решётчатой пластинкой [37]. Развивающиеся ганглионарные клетки сетчатки могут быть подвергнуты ретроградной дегенерации в плодный период, происходит остановка дифференцировки клеток, отсутствие формирующихся отростков [37]. Имеются предположения о ретроградной дегенерации аксонов при дисплазии хиазмы в определённые сроки развития, в связи с чем образуется значительно меньшее количество ткани зрительного нерва, чем может вместить склеральное кольцо. Несмотря на данную аномалию, глаз в целом имеет нормальное строение [39]. С помощью электронной микроскопии установлены сочетанные пороки развития ЦНС с аплазией зрительного нерва и хиазмы [38, 72]. Отмечено наличие недифференцированных ганглионаров без признаков образования выростов, формирующих аксоны, при этом отмечено уменьшение межклеточных пространств, что имеет важное значение для формирования путей роста аксонов [74]. Пигментная макулодистрофия также является результатом нарушения механизмов апоптоза в сетчатке [37]. К этой группе патологий апоптоза можно отнести нарушение морфогенеза хрусталика, развития сосудистого стекловидного тела, обратное развитие зрачковой мембраны, сосудистой капсулы хрусталика, а также формирования дренажной зоны угла глаза [57]. В целом можно представить огромный перечень заболеваний зрительной системы, связанных с нарушением программы гибели клеток, ещё большее количество представляет патология, связанная с нарушением механизмов апоптоза в нервной ткани [37].

Существует мнение, что роль апоптоза в эволюции заключается в регуляции численности клеток и установлению определённых взаимоотношений между отдельными

клетками в целостном организме [45, 74]. Апоптоз может быть включён множеством внутренних и внешних факторов, или сигналов и направлен на освобождение от старых или наработанных в избытке клеток, а также от клеток с нарушениями дифференцировки и повреждением генетического вещества, в том числе и при вирусном заражении. Апоптоз – активная самодеструкция (а не дистрофия, как перед некрозом) клеток без характерной для некроза воспалительной реакцией [9].

Морфологические признаки апоптоза достаточно изучены, заключаются в сморщивании клеток, конденсации и фрагментации ядра, разрушении цитоскелета, и буллёзном выпячивании клеточной мембраны [16]. Отмечена особенность апоптоза: умирающая клетка сохраняет целостность своей мембраны до полного завершения процесса, и только после этого разрушение её оболочки является пусковым сигналом для расположенных вблизи фагоцитов к поглощению оставшихся фрагментов и завершению процессов клеточной деградации [4]. Окончание процесса характеризуется тем, что разрушающиеся клетки, не подвергшиеся немедленному фагоцитозу, превращаются в мелкие, связанные с мембраной фрагменты, называемые апоптическими телами [2]. Также для апоптоза характерно то, что фагоцитозапоптозирующих клеток происходит без развития воспалительной реакции и замещения утраченных клеток соединительной тканью [15]. Апоптоз не только по морфологическим признакам существенно отличается от некроза, но и имеет ряд специфических особенностей [2, 16, 54]. Факторами, инициирующими апоптоз, являются возрастание экспрессии генов – индукторов апоптоза (или угнетение генов-ингибиторов) либо повышенное поступление кальция внутрь клетки [75]. Клеточная мембрана при этом остается сохранной. Несмотря на внешнюю сохранность мембраны митохондрий, нарушаются окислительно-восстановительные процессы в основном за счет блокирования I митохондриального комплекса [26]. Результатом описанных выше процессов является возрастание синтеза протеаз, которые начинают постепенно расщеплять внутриклеточные структуры. От мембраны клетки отщепляются небольшие везикулы, наполненные содержимым цитоплазмы (митохондрий, рибосомы и др.), окруженные мембранным липидным бислоем. Клетка, соответственно, уменьшается в объеме и сморщивается. Отщепившиеся везикулы поглощаются соседними клетками. Ядро сморщивается на завершающих стадиях процесса, хроматин частично конденсируется, что говорит о сохранной активности ряда участков ДНК. Оставшиеся от клетки элементы фагоцитируются тканевыми макрофагами без развития воспалительной реакции и формирования соединительной ткани [57]. Конечное дифференцирование, по мнению ряда авторов, является, по-видимому, одной из форм апоптоза [20].

Принято считать, что утрата клетками способности к апоптозу является основой в

развитии многих патологических процессов, включая канцерогенез и неконтролируемую пролиферацию, что диктует решение вопросов управления механизмами индукции и ингибирования апоптоза [28].

В связи с тем, что регуляция апоптоза остаётся малоизученной, необходимо проведение дальнейших исследований закономерностей апоптоза в физиологической и репаративной регенерации [24]. Дифференцировка при нормальной пролиферации является стохастическим процессом, т.е. стволовые клетки и клетки-предшественники осуществляют заложенную в их геном дифференцировочную программу автоматически при единственном условии – выживании, для чего необходимо воздействие на них антиапоптотических факторов [83]. Мнение о том, что самыми мощными антиапоптотическими стимулами для нормального размножения клеток являются ростовые факторы, наиболее активно участвующие в апоптозе [19], мы не поддерживаем, в связи с тем, что нами установлены процессы апоптоза в нервной ткани при закладке глаза и мозга у эмбриона, начиная с 3-х недель, когда ростовые факторы проявляют наивысшую активность. Более правильным утверждением следует считать, что большинство ростовых факторов, участвующих в пролиферации, могут препятствовать апоптозу. При этом диапазон их действия широк, не ограничивается только клетками-предшественниками и пролиферирующими элементами, но простирается и на зрелые элементы, своим антиапоптотическим воздействием обеспечивая не только их выживание, но и возможность дифференцировки и нормального функционирования. По мнению Jonston N.V., некоторые ростовые факторы оказывают амбивалентное действие в зависимости от воспринимающих их клеток мишеней [20, 45].

Действие большинства ростовых факторов происходит через специфические рецепторы или FAS-R и реализуется через семью генов BCL-2, индукция апоптоза также может быть обусловлена увеличением эндогенного уровня глюкокортикоидов – мощного проапоптотического фактора. FAS, также называемый CD95 или APO-1, является членом семьи рецепторов к TNF (туморо-некротический фактор) и широко распространён среди клеток разных видов, в том числе и некоторых опухолевых клеток. Связывание рецептора FAS с FAS лигандом (FAS-L) индуцирует апоптоз в клетках, его экспрессирующих [43]. Следует отметить, что для системы Fas/Fas-L не известны другие функции, кроме как индукция апоптоза. Человеческий Fas состоит из 325 аминокислотных остатков и относится к мембранным белкам 1 типа. Т.е. в его структуре можно выделить внеклеточный, трансмембранный и цитоплазматический домены. Гомология аминокислотной последовательности среди рецепторов семейства ФНО высока. Примерно 80 аминокислотных остатков образуют домен смерти (DD), который вовлекается в белок-белковое взаимодействие с цитоплазматическими белками, генерируя сигнал смерти. Ген

Fas у человека локализован в длинном плече хромосомы 10 и состоит из 9 экзонов. Fas-L существует в двух формах – растворимой, отщепляемой от клетки с помощью металлопротеиназы и нерастворимой или мембраносвязанной. Подобно другим лигандам рецепторов семейства ФНО, Fas-L-гомотример, связывается с 3-мя молекулами Fas. При связывании лиганда с рецептором происходит олигомеризация цитоплазматических белков: DD (домен смерти), относящийся к рецептору, адапторного белка-FADD (Fas-ассоциированный домен смерти), содержащий DED-эффекторный домен смерти и – прокаспазы-8. В результате этого процесса происходит активация апоптоз-специфической протеазы и развиваются характерные для апоптоза процессы [9]. Эти данные явились основанием для создания гипотезы, согласно которой опухолевые клетки могут отражать иммунную атаку, убивая цитотоксические Т-лимфоциты и NK-клетки [79]. При этом экспрессия FAS бывает снижена или нарушается механизм реализации поступающих с этих рецепторов проапоптотических сигналов. При экспрессии FAS на опухолевых клетках его растворимая форма может попадать в циркуляцию, провоцируя клетки с FAS рецептором к апоптозу и тем самым вызывая мультиорганные поражения, часто наблюдаемые у онкологических больных [35]. Наиболее хорошо изученным механизмом подавления апоптоза, лежащего в основе роста клеточной пролиферативной активности, является ауто- и паракринное повышение экспрессии ростовых факторов и рецепторов к ним. Именно это свойство, по мнению многих авторов, делает клетки опухолевого клона независимыми от микроокружения и лежит в основе их метастазирования [65]. По нашему мнению, клетки мигранты СКК, в отсутствие дифференцировочных факторов, в нормальных условиях вырабатываемые клетками ткани, но подвергшихся апоптозу, сохраняют свои стволовые свойства [78]. Разная степень их дифференцировки связана только с сохранностью окружающих зону малигнизации структурных элементов [66]. К наиболее серьёзным физиологическим ингибиторам апоптоза относятся ростовые факторы, экстрацеллюлярный матрикс, CD40-лиганд, нейтральные аминокислоты, цинк, эстрогены, андрогены. Механизм их действия неясен, его возможными путями могут быть снижение концентрации и активности эффекторов апоптоза до безвредного уровня, активация антиапоптотических факторов (например, гена BCL-2) [45]. По нашему мнению, активное участие в этом принимают базальные мембраны, способность гормонов проникать в ядро и влиять на экспрессию генома, а также свойства реституции кератиноцитов, регенераторный потенциал структур, истощение которого приводит к канцерогенезу [66]. С этих позиций становится понятным особое значение связей клеток с экстрацеллюлярным матриксом, необходимым для нормального функционирования фоторецепции. Молекулярно-генетические исследования последующего десятилетия показали, что в так называемую семью генов BCL-

2, картированных у человека на хромосоме 18, входят и другие гены, действие которых в отличие от самого гена BCL-2 связано со стимуляцией апоптоза. Активность генов этой семьи реализуется в сложном взаимодействии друг с другом и с другими генами, регулирующими апоптоз в ответ на различные внутри и внеклеточные сигналы и определяет в ряде случаев решение клетки начать апоптоз, вслед за чем происходит включение эффекторных механизмов. Общебиологическое фундаментальное значение апоптоза подтверждается широким распространением в природе аналогов ключевого для апоптоза гена BCL-2. К эффекторам апоптоза относят свободные радикалы кислорода, эндонуклеазы, цистеиновые и сериновые протеазы, другие ядерные белки. Действие каждого эффектора не уникально, апоптоз может происходить, например, в анаэробных условиях и при блокировании активного кислорода. Однако необходимо отметить, что при наличии столь сложных и консервативных путей генетической регуляции апоптоза, он может происходить в клетках, лишённых ядра, в условиях ареста белкового синтеза, а также в изолированных ядрах, находящихся вне клеток. Например, в развитии хрусталика происходит незавершенный апоптоз в нейроглиальных мигрантах, образующих задний сектор линзы. И, наоборот, при полном апоптозе может развиваться катаракта врождённого и приобретённого генеза. Эти данные позволяют предположить, что отдельные компартменты клетки автономны в отношении апоптоза, а эффекторы его конституционально экспрессированы в каждой клетке, при этом контроль за их активностью может осуществляться как с помощью внутри-, так и внеклеточных сигналов [26, 52], в том числе белков теплового шока, которые некоторые авторы относят к регуляторам апоптоза [67].

Проблема взаимоотношений репарации и апоптоза является интригующей по нескольким причинам. Во-первых, эти два процесса противоположно направлены в отношении повреждений ДНК; в процессе репарации устраняются возможные разрывы ДНК, а в апоптозе ДНК подвергается деградации. По-видимому, их конкуренция является особенностью преапоптической фазы клетки [3].

Полученные результаты привели к созданию модели апоптоза, по которой каждая клетка при своём рождении запрограммирована на самоуничтожение, условием её жизни является блокирование этой суицидальной программы, осуществляемое постоянно, или с небольшими интервалами [8, 75]. Другим механизмом поломки апоптоза в клетках является мутация в генах, контролирующей суицидальную программу. В ряду этих процессов находится хорошо изученная сверхэкспрессия гена BCL-2, тормозящего апоптоз, что лежит в основе развития опухолей. Онкогенная трансформация клетки часто сопровождается мутацией в гене P-53 и превращением его из индуктора в ингибитор апоптоза. Возникшие повреждения в геноме индуцируют ответ со стороны клетки, который включает в себя три

типа реакций: 1) задержку прохождения по циклу, 2) репарацию ДНК и 3) гибель клетки по механизму апоптоза. Все эти три реакции находятся под «патронажем» гена p53, относящегося к семейству генов супрессоров опухолевого роста [14].

На основе отсутствия активности в опухолевых клетках, была предположена роль гена p53, как хранителя генома. В клетке он существует в виде 3-х форм: латентной, активированной и апоптической. Может связывать собственную иРНК и, т.о., подавляя экспрессию на уровне трансляции. Мы предполагаем, что он на фоне онкогенеза находится в репрессивном состоянии, поэтому не проявляет активности и не имеет отношения к стабильности генома.

Апоптоз в развитии глаза играет важное значение, когда необходимо постепенное избавление от выполнивших своё назначение клеток, а активное фагоцитирование с развитием реакции воспаления может нарушить ретинальные функции [48]. Апоптоз активно включается в развитие той или иной морфофункциональной системы органа зрения. Наиболее ярко это можно продемонстрировать на примере созревания дренажной системы глаза, перестройки стекловидного тела, морфогенезе прозрачной роговицы.

На сегодняшний день, благодаря исследованиям на культурах нервной ткани, выявлен ряд веществ, способных активировать или замедлять развитие апоптоза [53]. Индукция апоптоза может осуществляться при воздействии как внешних, так и внутренних факторов, приводящих к возрастанию входа кальция внутрь клетки, а также к повышению экспрессии или развитию мутации генов-активаторов апоптоза.

Наиболее часто внешняя активация апоптоза осуществляется в результате развития эксайтотоксичности. Основой этого феномена является нарушение проницаемости ионотрофных рецепторов, регулирующих содержание калия, натрия, хлора и кальция во вне- и внутриклеточном пространстве в результате воздействия возбуждающих нейротрансмиттеров-аминокислот аспартата и глутамата. Результатом активации ионотрофных рецепторов (наиболее часто – рецепторов к N-метил-D-аспартату, NMDA-рецепторы) является повышенный вход кальция в клетку с последующей стимуляцией протеаз и разрушением клеточных структур [17, 22]. При значительном повышении уровня зольного кальция в клетке активируется фермент эндонуклеаза, способный фрагментировать ДНК. Увеличение содержания эндонуклеазы является обязательным маркером апоптоза, вначале которого отмечено увеличение цитоплазматического кальция и изменение рН цитоплазмы, запускающее синтез АТФ, начало фрагментации ДНК. Далее в ходе апоптоза активизируется ядерный фермент ПАРП (поли/АДФ-рибозил/полимераза), являющийся ферментом репарации ДНК. Считают, что ПАРП в комплексе с ДНК-лигазой препятствует расхождению концов разорванных нитей ДНК и способствует склеиванию разрывов.

Однако, при множественных повреждениях ДНК, этот защитный механизм, требующий большого количества энергии и наличия макроэргических связей, приводит к резкому истощению пула НАД и нарушению ресинтеза макроэргов. Имеющиеся в клетке запасы макроэргов быстро утилизируются в энергонезависимых процессах, и начинается необратимая в условиях энергодефицита деградация пуринов до конечного продукта мочевой кислоты. Этот процесс сопровождается также возрастанием перекисного окисления липидов и последующим развитием окислительного стресса [3, 4, 10]. В настоящее время большинство исследователей высказывают мнение о включении феномена эксайтотоксичности в патогенез поражения мозга при ишемии, церебральной дегенерации, а также, возможно, в патогенез вирусных и прионовых энцефалитов [31]. При вирусных энцефалитах возможна и прямая индукция апоптоза вирусными протеинами [30]. Молекулярные механизмы при этих заболеваниях пока недостаточно изучены. Предполагается, что нейроны под воздействием вирусных белков вырабатывают факторы, активирующие NMDA-рецепторы [9, 17]; таким образом, эксайтотоксичность в этом случае реализуется опосредованно. Важную роль в реализации апоптоза играют свойства цитоплазматических мембран, модулируя их чувствительности к проницаемости ионных каналов, особенно кальциевых. Причём функцию внутриклеточного посредника выполняют потоки очень малых количеств кальция, проходящие через внутриклеточные мембраны, поскольку более высокие концентрации губительны для клетки. Существенную роль в индукции или торможении апоптоза нервных клеток играют нейротрофические факторы. Так, доказано, что фактор роста нервов (ФРН) тормозит апоптоз при нейродегенеративных заболеваниях [29]. Wallach соавт. [12] указывают на то, что при воздействии ФРН на культуру клеток крысиной феохромоцитомы РС 12 возрастают экспрессия гена Bcl2, являющегося ингибитором апоптоза, степень и скорость дифференциации олигодендроглиальных клеток и одновременно уменьшается конденсация хроматина в клетках. Это свидетельствует о том, что ФРН реализует свое действие как непосредственно, так и через генетические механизмы индукции апоптоза. Сходное действие на апоптоз оказывают также мозговой нейротрофический фактор и инсулинзависимый фактор роста [54]. В противоположность этому такие цитокины, как человеческие интерфероны, а также фактор некроза опухоли (ФНО), предположительно оказывают стимулирующее апоптоз действие [24].

Биологическое значение программированной гибели клеток заключается в том, что результатом апоптоза является постепенное и медленное избавление от «ненужных» в функциональном отношении на данный момент клеток. При этом не развивается воспаление и не нарушается нормальное функционирование соседних клеток, а также не происходит

соединительнотканного замещения, что позволяет сохранить структурную целостность. Функциональные элементы клетки, находящейся в состоянии апоптоза, не разрушаются, а поглощаются другими клетками и могут использоваться дальше [62]. Особенно большую роль апоптоз играет в эмбриогенезе тканей глаза. Во всех клетках организма имеется чёткая информация о естественной продолжительности жизни. Есть клетки долгожители, которые возникнув на первых этапах зародыша, существуют практически до конца жизни данного организма, выполняя сугубо специфическую функцию. Однако в эмбриональный период жизни организма многие клетки возникают для того, чтобы выполнить определённую задачу и затем быстро исчезнуть. В эмбриогенезе у высших животных и человека функционируют особые гены, в норме контролирующие снижение функций и гибель клеток, происходящую в массовом масштабе в процессе морфогенеза.

В геноме любой клетки присутствуют гены, реагирующие на действие индукторов и ингибиторов апоптоза и, соответственно, являющиеся активаторами и блокаторами этого процесса. Геном, стимулирующим синтез внутриклеточных протеаз и вследствие этого индуцирующим апоптоз, является, p53 [12, 28]. Получены многочисленные данные, указывающие на то, что продукты генов p53, Rb (ретинобластомы), транскрипционных факторов семейства E2F, CDK являются базовыми для биохимических событий, контролирующих стабильность генома. Обнаружено, что в ответ на повреждение структуры ДНК и другие стрессовые для клетки воздействия быстро повышается продукция этих генов, что вызывает либо остановку клеточного цикла, либо апоптоз. Как нами сказано выше, по мнению многих авторов, роль p53 как хранителя генома и объясняет факт его частых изменений или полного отсутствия при онкопатологиях. По нашему мнению, репрессированный ген не работает в стволовых клетках, каковыми являются раковые клетки. Экспериментально доказано, что мутации и потеря гена p53 способствуют нестабильности и злокачественной трансформации астроцитов. По нашему мнению, не мутации этого гена имеют место в канцерогенезе, а не способность экспрессироваться в условиях отсутствия сигнальных молекул, соответствующих факторам дифференцировки [65]. Репрессия этого гена характерна для всех стволовых и прекурсорных клеток, каковыми и являются клетки любых опухолей [14]. Действие протеаз основано на медленном расщеплении субмембранных и цитоплазматических микрофиламентных и микротрубочных структур, а также на фрагментации ДНК. Большинство исследователей сходится во мнении, что апоптоз наступает в результате энзиматического распада хроматина в ядре клетки, при этом эндонуклеазы клетки начинают разрезать молекулу ДНК с образованием моно- и олигомеров. Нуклеазной атаке подвергаются не только эухроматиновые (генетически активные), но и спирализованные уплотнённые гетерохроматиновые участки ядра. Для того,

чтобы запустить этот процесс, клетка должна произвести ферменты нуклеазы с предшествующим усилением процессов транскрипции (биосинтез РНК) и трансляции (биосинтез белка) [79]. Имеются данные, что ингибиторы белкового синтеза предотвращают энзиматический распад хроматина и предотвращают или отсрочивают процесс апоптоза. Это приводит к формированию мембранных везикул, включающих в себя элементы внутриклеточного содержимого (митохондрии, рибосомы). Данный процесс осуществляется довольно медленно и отличается от неспецифического действия кальцийзависимых протеаз, заключающегося в тотальном разрушении белковых клеточных структур. Генами-активаторами апоптоза при заболеваниях нервной системы являются также *Bax*, *Bcl-xS*, *c-fos*, *c-jun* и *p75NGFR* [17]. Апоптоз в этом случае также вызывается активированными внутриклеточными протеазами. Антагонистами гена *p53* по действию на апоптоз, кроме гена *Bcl2*, локализованного на хромосоме 18, также являются гены *bcl-XL* и гены, кодирующие супероксиддисмутазу типов 1 и 2 (*СОД1* и *СОД2*) [6]. Впервые тормозящее действие протеина *Bcl2* было показано на предшественниках В-лимфоцитов, развитие которых зависит от интерлейкина-3 [27]. Активация *Bcl2* в эксперименте приводила к выживанию популяции клеток в отсутствие интерлейкина, в то время как контрольные, неактивированные клетки погибали. Сходные результаты получены на культурах клеток, развитие которых зависело от присутствия нейротрофических факторов [5]. Возможными механизмами действия протеина *Bcl2* являются ингибирование кальций-зависимых внутриклеточных протеаз, а также стабилизация клеточных мембран; это косвенно подтверждается тем, что данный белок встраивается во внутренней мембранный слой [16]. Согласно другим данным [15], протеин *Bcl2* инактивирует свободные радикалы, а также перекисное окисление липидов; данной способностью обладают также *СОД1* и *СОД2*.

Таким образом, апоптоз является не только результатом действия отдельной функциональной системы, включающей в себя гены-индукторы апоптоза (гены «клеточной смерти»), с реализацией через цитотоксические сигналы, цитотоксические рецепторы при сохранности специфических клеточных протеаз. Но и при этом реализуется следующий механизм умирания клетки: 1) поступление индукторного сигнала; 2) активация определенных генов (в первую очередь, *p53*) и синтез специфических протеаз-каспаз; 3) разрушение цитоскелета; формирование и отпочковывание везикул, окруженных мембраной; 5) фрагментация ДНК, затем сморщивание ядра; 6) образование на цитоплазматической мембране многочисленных вздутий – так называемый блеббинг; 7) поглощение везикул и остатков клетки соседними клетками и тканевыми макрофагами [61].

Триггерные факторы апоптоза нейронов ЦНС и сетчатки сегодня изучены недостаточно. Предполагаются влияние нейротропных, персистирующих внутриклеточно

вирусов; нарушение считывания генетической информации; воздействие индукторов апоптоза. Все эти факторы пока еще не получили достаточного подтверждения.

Общим для всех дегенеративных процессов в нервной ткани является снижение устойчивости нервных клеток к стимуляторам апоптоза – эксайтоаминокислотам, вирусным белкам или ионам кальция. Однако, цепь событий, приводящих к апоптозу, имеет существенные различия при разных заболеваниях [76]. Следует учитывать способность микроокружения нейронов, главным образом, нейроглии, поддерживать физиологические запросы нейронов для обеспечения их жизнеспособности и полноценной функции.

Естественная продолжительность жизни человека обусловлена количеством митозов, которое могут совершить клетки данного организма. Клетки эмбриона способны совершать до 50-ти митозов, у взрослого гораздо меньшее количество. Л. Хейфлик, лишая клетки ядра с помощью цитолазина, вводил в полученные цитопласты ядра различного возраста и установил, что молодая цитоплазма не увеличивает жизнь старого ядра, но молодое ядро удлинит жизнь цитоплазмы.

Наряду с исследованием патогенетических и морфологических особенностей можно ожидать прогресс в непосредственном поиске веществ, воздействующих тем или иным образом на гены-регуляторы апоптоза. Врачам офтальмологам и неврологам важно знать патофизиологические особенности апоптоза при различных дегенеративных заболеваниях и иметь представления о возможных путях терапии. Последнее особенно актуально, поскольку некоторые лекарственные средства могут угнетать или усиливать апоптоз и тем самым предотвратить прогрессирование болезни [67, 78]. Многообещающими являются подходы, связанные с регуляцией апоптоз-специфических генов и реализующиеся, в частности, в генной терапии – одной из самых перспективных областей современной медицины – при лечении заболеваний, вызванных нарушением функционирования отдельных генов. Идентификация морфологических и биохимических маркёров апоптоза должна в перспективе способствовать более глубокому пониманию механизмов патогенеза заболеваний, улучшению дифференциальной диагностики и созданию принципиально новых направлений терапии. Другой возможный путь вмешательства в механизмы апоптоза – изменение свойств наружных мембран клетки, ведь нарушение контактных взаимодействий ведёт к нарушению реституции, апоптозу и невозможности не только функционирования, но и дифференцировки [14, 80]. Клеточные мембраны играют одну из ключевых ролей в реализации клеточной смерти с помощью множества рецепторов, опосредующих запуск механизмов апоптоза или пролиферации [66].

Полученные нами данные свидетельствуют о важной роли NO-синтазы (NOS) в морфогенезе и апоптозе структур глаза и мозга, а также их васкуляризации в пре и

постнатальном морфогенезе. Это имеет прямое отношение к тому, что в солидных опухолях, сопровождающихся усиленным ростом микрососудов, выявлена высокая экспрессия NOS. Высокая активность всех трёх изоформ энзима обнаружена в опухолях мозга глиальной природы. Прогрессия этих опухолей ассоциирована с анаплазией и ангиогенезом в равной степени, что свидетельствует в пользу гипотезы о прямом участии гиперпродукции NO в онкогенезе. Поэтому не исключено, что фармакологическое ингибирование гиперпродукции окиси азота будет способствовать нормализации морфогенеза.

Поиск сигнальной молекулы, регулирующей программу гибели клетки у человека, аналогичного гену *reaper* мушки дрозофилы, должен увенчаться успехом с шансом получения Нобелевской премии, т.к. это позволит создать лекарственные препараты, регулирующие апоптоз. Это избавит человечество от многих болезней и поможет решить проблемы долголетия и старения. Требуют дальнейшего исследования вопросы начала апоптоза в формирующейся сетчатке, выявления связей процессов апоптоза с появлением и началом функционирования ретинальной сосудистой системы. Также морфологами должен быть решён вопрос, как протекает апоптоз: сопровождается ли гибель одних клеток пролиферацией других, или он происходит на фоне дифференцировки нейронов. Открытым остаётся вопрос о роли NO, как одного из регуляторов апоптоза и пролиферации в морфогенезе сетчатки. Единичные работы, выполненные на материале человека научной группой Рева Г.В. в период 1998–2016 гг., показали апоптоз индуцирующую роль NOS в формировании глазного бокала и васкуляризации сосудистой и сетчатой оболочки, а также в перестройке ретины в области жёлтого пятна и фовеального углубления [12-14, 37].

Роль апоптоза – генетически контролируемого процесса гибели нейронов – доказана для многих форм невропатологии, особенно для нейродегенеративных заболеваний (например, для болезней Паркинсона, Альцгеймера, старческой деменции, бокового амиотрофического склероза и др.) [34, 43,69]. Данные TaoX, XieL, DuanC с соавторами (2016), предположившими, что IRF3 может оказывать про-апоптотические функции нейронов после черепно-мозговой травмы, подтверждают нашу концепцию канцерогенеза на фоне постишемического или травматического апоптоза [71]. Zhao ZH, Deng B, Xu H, с соавторами (2016) показали, что сверхэкспрессия усиливает нейрональный апоптоз путем ингибирования TrkB и mTOR в условиях дефицита кислорода и глюкозы [84].

TamaiM. (2004) показаны не только корреляции между фенотипом и генотипом наследственных заболеваний сетчатки у японских пациентов, но и выявлена уникальная мутация в гене FSCN 2, присущая только японским пациентам [70]. Полученные данные об особенностях апоптоза при различных нейродегенеративных процессах дали возможность

разработки методов терапии с учетом новых данных об их патогенезе, что, тем не менее, не отвечает полностью запросам современной медицины и геронтологии и диктует высокую актуальность исследованиям в области нейрогеронтологии [50, 72, 74]. Прогресс в этом направлении может быть достигнут, главным образом, благодаря развитию исследований по смежным дисциплинам: нейрохимии, нейроиммунологии, нейрогенетики, нейробиологии, нейрофармакологии [39, 68].

Normando EM, Davis BM, De Groef L с соавторами (2016) при изучении патогенеза заболеваний глаз, связанных со старением, также показали, что гибель нейронов и их дисфункции регистрируются одновременно в центральной нервной системе и в сетчатке [37, 57, 59, 72, 74]. Известно, что симптомы болезни Паркинсона (БП) обычно проявляются только при утрате более 70 % дофаминергических нейронов, а окончательный диагноз БП может быть поставлен только при гистологическом исследовании при наличии нескольких биомаркеров. Одним из общих механизмов развития этих нарушений является апоптоз не только нейронов, но и нейроглии. Обнаружение апоптоза клеток сетчатки при БП, увеличение ганглиозных клеток и транзиторный отек ретинальных слоёв позволили по итогам этой модели продемонстрировать характерные гистологические нейродегенеративные изменения в черной субстанции и стриатуме на 60-е сутки, предполагая, что изменения сетчатки предшествуют «традиционным классическим» патологическим проявлениям ПД. В связи с этим, авторы предлагают использовать сетчатку как ранний биомаркер нейродегенерации в ротенон-индуцированной модели болезни Паркинсона [61]. Valez R, Steiner N, Engel M, (2016) отмечают, что болезнь Альцгеймера (БА), не смотря на то, что является одним из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний, нынешние терапевтические консервативные методы лечения являются неадекватными из-за сложного патогенеза заболевания [22]. Yahanda A.M., Bruner J.M., Donehower L.A. с соавторами (1995) [80], Liu L, Liu L, Shi J, Tan M, (2016) [51] установлено, что необратимая гибель астроцитов препятствует нейрональной регенерации и еще больше усугубляет повреждение головного мозга [51, 80]. Микро РНК были выявлены как участники прогрессирования многих заболеваний, включая рак и болезнь Альцгеймера. В частности, микроРНК была найдена, в связи с изучением захват-индуцированной гибели нейронов [29]. Причинами апоптоза также являются гипоксия нервной ткани любого типа, особенно действующая длительное время (например, при атеросклерозе церебральных сосудов, опухолях головного или спинного мозга, сдавливающих сосуды), внутриклеточный ацидоз (например, при значительной ишемии ткани мозга), избыточная генерация радикалов кислорода, липидов и других веществ в ткани мозга (например, в условиях гипоксии и/или гипероксигенации мозга, при отравлении нейротоксическими агентами). Описанные выше

механизмы повреждения нейрона тесно взаимосвязаны, они нередко потенцируют друг друга, образуя порочные круги (*circulus vitiosus*). Формирование таких порочных кругов — неспецифическая, стандартная реакция нейрона на разные патогенные воздействия.

Как усиление, так и ослабление апоптоза может играть ключевую роль в развитии многих патологических процессов. Повышение процессов апоптоза в процессе развития ЦНС плода может приводить к эффекту «минус ткань», что весьма часто несовместимо с жизнью и заканчивается внутриутробной гибелью плода, у взрослых – нарушением функции в соответствии со степенью нейродегенеративных процессов.

Работа выполнена при поддержке научного фонда ДВФУ, в рамках государственного задания 2014/36 от 03.02.2014 г. и Международного гранта ДВФУ (соглашение № 13-09-0602-м от 6 ноября 2013 г.).

Список литературы

1. Аббасова С.Г., Липкин В.М., Трапезникова Н.Н. и др. Система Fas-FasL в норме и при патологии // Вопросы биол. мед. и фарм. химии. – 1999. – Т.3. – С.3-16.
2. Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В. FAS/APO-1-молекула, опосредующая апоптоз // Гематол. и трансфузиол. – 1995. – Т. 40. – № 6. – С.35-39.
3. Белушкина Н.Н., Хасан Хамад Али, Северин С.Е. Молекулярные основы апоптоза // Вопросы биол. мед. и фарм. химии. – 1998. – Т. 4. – С. 15-23.
4. Дёмин С.Ю., Стефанов В.Н. Исследование хроматина и хромосом на препаратах дериватов интерфазных ядер, полученных путём удаления оболочек ядер // Цитология. – 2000. – Т. 42. – № 5. – С. 473-484.
5. Дмитриенко В.В. Идентификация опухолеспецифических молекулярных маркёров методами экспрессивной генетики // Эксперим. онкология. – 1999. – 21. – С. 97-103.
6. Зозуля Ю.А., Сенько Л.Н. Молекулярные механизмы онкогенеза глиом головного мозга // Украинский нейрохирургический ж. – 2000. – № 1 (9). – С. 1-14.
7. Коршунов А.М., Преображенская И.С. Программированная смерть клеток (апоптоз) // Неврологический ж. – 1998. – № 1. – С.1-12.
8. Лушников Е.Ф., Загребин В.М. Апоптоз клеток: морфология, биологическая роль, механизмы развития // Архив патол. – 1987. – Т. 49. – С.84-89.
9. Мошникова А.Б., Кротова К.Е., Галат В.В. и соавт. Апоптоз клеток L929 под действием фактора некроза опухолей // Цитология. – 2000. – Т. 42. – № 6. – С. 561-566.
10. Нестерова М.В., Чо-Чанг Ю.С., Северин Е.С. Роль антиапоптозных олигонуклеотидов в регуляции клеточных процессов // Вопросы биол. мед. и фарм. химии. – 1998. – Т. 4. – С. 3-14.

11. Погорелов В.М., Козинец Г.И. Морфология апоптоза при нормальном и патологическом гемопоэзе // Гематол. и трансфузиол. – 1995. – Т. 40. – № 5. – С.17-24.
12. Рева Г.В., Калинин И.О., Рева И.В., Рева Г.В., Ямамото Т.Т., Биткулова А.В., Калинин И.О., Пак О.И., Тоторкулов Р.И., Вершинина С.С., Шмелёв М.Е., Тясто В.А., Балдаев С.Н., Слажинская А.В., Гульков А.Н., Усов В.В., Рева И.В. Пластичность мозга в условиях канцерогенеза // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6; URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=23176>.
13. Рева И.В., Рева И.В., Рева Г.В., Ямамото Т.Т., Даниленко М.В., Рева Г.В., Даниленко М.В., Рева И.В., Рева Г.В., Ямамото Т.Т., Гульков А.Н., Даниленко М.В., Вершинина С.С., Шмелёв М.Е., Тясто В.А., Овчинникова Е.В., Балдаев С.Н. Старение и ишемия нейронов // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2-2; URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=22050> (дата обращения: 29.09.2016).
14. Рева И.В., Рева И.В., Рева И.В., Рева Г.В., Рева Г.В., Ямамото Т., Толмачёв В.Е., Толмачёв В.Е., Ким А.Р., Ким А.Р., Калинин О.Б., Калинин О.Б., Калинин И.О., Калинин И.О., Фисенко А.Ю., Фисенко А.Ю., Грахова Н.В., Грахова Н.В., Грахова Н.В. Апоптоз в канцерогенезе // Успехи современного естествознания. – 2015. – № 2. – С. 103-110.
15. Самосудова Н.В., Реутов В.П., Ларионова Н.П. Оксид азота, как модулятор контрастности основных элементов цитоскелета // Цитология. – 2000. – Т. 42. – № 1. – С. 65-73.
16. Уманский С.Р. Апоптоз: молекулярные и клеточные механизмы // Молекулярная биология. – 1996. – Т. 30. – Вып. 3. – С. 487-502.
17. Фильченков А.А. Цитокины суперсемейства ЭФР и онкогенез // Эксперим. онкология. – 1998. – 20 (2). – С. 83-108.
18. Ярилин А.А. Апоптоз и его место в иммунных процессах // Иммунология. – 1996. – Т. 6. – С. 10-23.
19. Agid Y. Aging, disease and nerve cell death // Bull. Acad. Natl. Med. 1995. Vol.179. No. 6, pp. 1193-1203.
20. Aliaghaei A., Gardaneh M., Maghsoudi N., Salehinejad P., Gharib E. Dopaminergic Induction of Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells by Conditioned Medium of Choroid Plexus Epithelial Cells Reduces Apomorphine-Induced Rotation in Parkinsonian Rats // Arch Iran Med. 2016. Aug;19(8):561-70. doi: 0161908/AIM.008.
21. Bahar E., Kim H., Yoon H. ER Stress-Mediated Signaling: Action Potential and Ca(2+) as Key Players // Int J Mol Sci. 2016. Sep. 15; 17(9). pii: E1558. doi: 10.3390/ijms17091558.
22. 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. Aug. 12; 6:31450. doi: 10.1038/srep31450.

23. Bazhanova E.D., Anisimov V.N. The role of STAT transcription factors in apoptosis regulation of hypothalamic neurons in aging in HER-2/neu transgenic mice and wild-type FVB/N mice // *Dokl Biochem Biophys*. 2016. May; 468(1):217-9. doi: 10.1134/S1607672916030169.

24. Bazhanova E.D. Apoptosis of the hypothalamus neurosecretory cells in stress and ageing: the role of immune modulators // *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova*.

25. Blokhuis C., Demirkaya N., Cohen S., Wit F.W., Scherpbier H.J., Reiss P., Abramoff M.D., Caan M.W., Majoie C.B., Verbraak F.D., Pajkrt D. The Eye as a Window to the Brain: Neuroretinal Thickness Is Associated With Microstructural White Matter Injury in HIV-Infected Children // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016. Jul. 1; 57(8):3864-71. doi: 10.1167/iovs.16-19716.

26. Bredesen N. Neuronal apoptosis: genetic and biochemical modulation // *Apoptosis 2: The molecular Basis of apoptosis in Disease*. 1994, pp. 397-421.

27. Cakir M., Colak A., Calikoglu C., Taspinar N., Sagsoz M.E., Kadioglu H.H., Hacimuftuoglu A., Seven S. Once the Light Touch to the Brain: Cytotoxic Effects of Low-Dose Gamma-Ray, Laser Light, and Visible Light on Rat Neuronal Cell Culture // *Eurasian J Med*. 2016. Jun; 48(2):76-83. doi: 10.5152/eurasianjmed.

28. Cafforio P., Romito A., Grizzuli M. Et al. Methods for assessing programmed cell death // *Resent. Prog. Med*. 1996. Vol. 87. No. 7-8, pp. 366-373.

29. Cai Q., Wang T., Yang W.J., Fen X. Protective mechanisms of microRNA-27a against oxygen-glucose deprivation-induced injuries in hippocampal neurons // *Neural Regen Res*. 2016. Aug.; 11(8):1285-92. doi: 10.4103/1673-5374.189194.

30. Cai P., Ye J., Zhu J., Liu D., Chen D., Wei X., Johnson N.R., Wang Z., Zhang H., Cao G., Xiao J., Ye J., Lin L. Inhibition of Endoplasmic Reticulum Stress is Involved in the Neuroprotective Effect of bFGF in the 6-OHDA-Induced Parkinson's Disease Model // *Aging Dis*. 2016. Jan. 17; 7(4):336-449. doi: 10.14336/AD.2016.0117.

31. 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. Sep. 2; 10:213. doi: 10.3389/fncel.2016.00213.

32. Elsen A., Krieger C. Pathogenetic mechanisms in sporadic amyotrophic lateral sclerosis // *Can. J. Sci*. 1993. Vol. 20. No. 4, pp. 286-296.

33. Fuller-Carter P.I., Carter K.W., Anderson D., Harvey A.R., Giles K.M., Rodger J. Integrated analyses of zebrafish miRNA and mRNA expression profiles identify miR-29b and miR-223 as

- potential regulators of optic nerve regeneration // *BMC Genomics*. 2015. Aug. 12; 16: 591. doi: 10.1186/s12864-015-1772-1.
34. Friedemann T., Ying Y., Wang W., Kramer E.R., Schumacher U., Fei J., Schröder S. Neuroprotective Effect of *Coptis chinensis* in MPP[Formula: see text] and MPTP-Induced Parkinson's Disease Models // *Am J Chin Med*. 2016;44(5):907-25. doi: 10.1142/S0192415X16500506.
35. 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. Sep. 13; 286: 12-20. doi: 10.1016/j.expneurol.2016.09.002.
36. 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. Sep. 23. doi: 10.18632/aging.101045.
37. Ghassemi F., Bazvand F., Hosseini S.S., Karkhaneh R., Ebrahimiadib N., Shekarchi B. Optic Nerve Aplasia: Case Report and Literature Review // *J Ophthalmic Vis Res*. 2015. Apr-Jun.;10 (2):187-92. doi: 10.4103/2008-322X.163779.
38. Gondré-Lewis M.C., Gboluaje T., Reid S.N., Lin S., Wang P., Green W., Diogo R., Fidélia-Lambert M.N., Herman M.M. The human brain and face: mechanisms of cranial, neurological and facial development revealed through malformations of holoprosencephaly, cyclopia and aberrations in chromosome 18 // *J Anat*. 2015. Sep.; 227(3):255-67. doi: 10.1111/joa.12343.
39. Hammes H.P., Federoff H.H.J., Brownlee M. Nerve growth factor prevents both neuroretinal programmed cell death and capillary pathology in experimental diabetes // *Mol. Med*. 1995.Vol. 1. No. 5, pp. 527-534.
40. He Q., Zou X., Duan D., Liu Y., Xu Q. Malignant transformation of bone marrow stromal cells induced by the brain glioma niche in rats // *Mol Cell Biochem*. 2016. Jan.; 412(1-2):1-10.
41. Hellström A., Ley D., Hansen-Pupp I., Hallberg B., Ramenghi L.A., Löfqvist C., Smith L.E., Hård A.L. Role of Insulinlike Growth Factor 1 in Fetal Development and in the Early Postnatal Life of Premature Infants // *Am J Perinatol*. 2016. Sep.; 33(11):1067-71. doi: 10.1055/s-0036-1586109. Epub 2016 Sep. 7.
42. Jia N., Sun Q., Su Q., Chen G. SIRT1-mediated deacetylation of PGC1 α attributes to the protection of curcumin against glutamate excitotoxicity in cortical neurons // *Biochem Biophys Res Commun*. 2016. Sep. 23; 478(3):1376-81. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.08.132.
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. Jul. 21; 63(2): 229-39. doi: 10.1016/j.molcel.2016.06.016.
44. Jonston N.V. Neuronal death in development, aging and disease // *Neurobiol/ aging*. 1994. Vol.15. No. 2, pp. 235-236.
45. Katon S., Mitsui Y., Kitani K. Et al. Nerve growth factor rescues PC12 cells from apoptosis by increasing amount of bcl-2 // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996. Vol. 229. No. 2, pp.653-657.
46. Kerr Y.F.R., Wyllie A.N., Currie A.R. Apoptosis // *Brit. J. Cancer*. 1972. Vol.26, pp. 239-257.
47. 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. Aug.; 40(4):559-67. doi: 10.5535/arm.2016.40.4.559.
48. King K.L., Cidlowski J.A. Cell cycle and apoptosis // *Annu. Rev. Biochem.* 1998. 60, pp. 601-617.
49. Koeva Y.A., Sivkov S.T., Grozlekova L.S. Experimental Investigations. Neurotrophic Factor Receptors trkB and trkC in Experimental Model of Lesion in Rat Brain Structures in Schizophrenia // *Folia Med (Plovdiv)*. 2015. Apr-Jun;57(2):111-5.
50. Lana D., Iovino L., Nosi D., Wenk G.L., Giovannini M.G. The neuron-astrocyte-microglia triad involvement in neuroinflammation mechanisms in the CA3 hippocampus of memory-impaired aged rats // *Exp Gerontol*. 2016 Oct; 83:71-88. doi: 10.1016/j.exger.2016.07.011.
51. 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. Aug. 11; 17(1):56. doi: 10.1186/s12868-016-0291-6.
52. 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. Sep 2; 10:201. doi: 10.3389/fncel.2016.00201.
53. Macaya A. Apoptosis in the nervous system // *Rev. Neurol*. 1996. Vol. 24. No. 135, pp. 1356-1360.
54. Magno G., Joris I. Apoptosis, oncogenesis, necrosis // *Amer. J. Pathol*. 1995. Vol. 146. No.1, pp.3-15.
55. Martí-Clúa J. Natural apoptosis in developing mice dopamine midbrain neurons and vermal Purkinje cells // *Folia Neuropathol*. 2016; 54(2):180-9.

56. 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. May 10; 11(5):e0155093. doi: 10.1371/journal.pone.0155093.
57. Mercieca K., Cain J., Hansen T., Steeples L., Watkins A., Spencer F., Jackson A. Primary Open Angle Glaucoma is Associated with MR Biomarkers of Cerebral Small Vessel Disease //Sci Rep. 2016. Feb. 29; 6: 22160. doi: 10.1038/srep22160.
58. Mo Z.T., Li W.N., Zhai Y.R., Gong Q.H. Icariin 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.
59. Normando E.M., Davis B.M., De Groef L., Nizari S., Turner L.A., Ravindran N., Pahlitzsch M., Brenton J., Malaguarnera G., Guo L., Somavarapu S., Cordeiro M.F. The retina as an early biomarker of neurodegeneration in a rotenone-induced model of Parkinson's disease: evidence for a neuroprotective effect of rosiglitazone in the eye and brain //Acta Neuropathol Commun. 2016. Aug. 18; 4(1):86. doi: 10.1186/s40478-016-0346-z.
60. Ortiz-Perez S., Andorra M., Sanchez-Dalmau B., Torres-Torres R., Calbet D., Lampert E.J., Alba-Arbalat S., Guerrero-Zamora A.M., Zubizarreta I., Sola-Valls N., Llufríu S., Sepúlveda M., Saiz A., Villoslada P., Martínez-Lapiscina E.H. Visual field impairment captures disease burden in multiple sclerosis //J Neurol. 2016. Apr.; 263(4):695-702. doi: 10.1007/s00415-016-8034-2
61. Pan H., Yin C., Dyke T.V. Apoptosis and cancer mechanisms // Cancer Surveys.1997. V. 29, pp.305-327.
62. 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. Aug. 1; 2: 16050. doi: 10.1038/cddiscovery.2016.50.
63. Pelikánová T. Diabetic retinopathy: pathogenesis and therapeutic implications // Vnitr Lek. 2016. Fall; 62(7-8):620-8.
64. 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. Sep.; 12(3):1959-1964.
65. Reva I.V., Reva G.V., Yamamoto T., Tolmachyov V.E. Mechanisms of carcinogenesis in human skin against the background of papillomavirus infection //Bull Exp Biol Med. 2014. Sep.;157(5):628-33. doi: 10.1007/s10517-014-2631-9.
66. Reva I.V., Reva G.V., Yamamoto T., Girya O.Y., Grakhova N.V., Maloman N.Y., Danilenko M.V. Distribution of antigen-presenting cells CD68 in papillomavirus infection in the skin //Bull Exp Biol Med. 2014. May.; 157(1):56-61. doi: 10.1007/s10517-014-2491-3.

67. Samali A., Catter T.G. Heat shock proteins regulator of stress response and apoptosis // Cell stress and Chaperones. 1998. Vol. 3, pp.228-236.
68. Sita G., Hrelia P., Tarozzi A., Morroni F. Isothiocyanates Are Promising Compounds against Oxidative Stress, Neuroinflammation and Cell Death that May Benefit Neurodegeneration in Parkinson's Disease //Int J Mol Sci. 2016. Sep. 1;17(9). pii: E1454. doi: 10.3390/ijms17091454.
69. Taheri M., Nemati S., Movafagh A., Saberi M., Mirfakhraie R., Eftekharian M.M., Arsang-Jang S., Rezagholizadeh A., Sayad A. TRAIL gene expression analysis in multiple sclerosis patients //Hum Antibodies. 2016. May. 20; 24(1-2):33-8. doi: 10.3233/HAB-160291.
70. Tamai M. Progress in pathogenesis and therapeutic research in retinitis pigmentosa and age-related macular degeneration // Nippon Ganka Gakkai Zasshi. 2004. Dec.;108(12):750-68; discussion 769.
71. 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. Jul. 22.
72. Vodopivec I., Oakley D.H., Perugino C.A., Venna N., Hedley-Whyte E.T., Stone J.H. A 44-year-old man with eye, kidney, and brain dysfunction //Ann Neurol. 2016. Apr.; 79(4):507-19. doi: 10.1002/ana.24583.
73. 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. Jul.; 11(7):1153-8. doi: 10.4103/1673-5374.187056.
74. Wang J., Li T., Sabel B.A., Chen Z., Wen H., Li J., Xie X., Yang D., Chen W., Wang N., Xian J., He H. Structural brain alterations in primary open angle glaucoma: a 3T MRI study // Sci Rep. 2016. Jan. 8;6:18969. doi: 10.1038/srep18969.
75. Wang J., Liu Z., Fang J., Chen Q., Du J., Xu L., Li G. Clinicopathologic features of embryonal tumor with multilayered rosettes and gene analysis on chromosome 19q13.42 // Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. 2015. Dec.; 44(12):889-94.
76. Waters C.M. Mechanisms of neuronal cells death. An overview //Mol. Chem. Neuropathol.1996. Vol. 28. No.1-3, pp. 145-151.
77. Weiss A.H., Kelly J.P., Phillips J.O. Infantile Nystagmus and Abnormalities of Conjugate Eye Movements in Down Syndrome //Invest Ophthalmol Vis Sci. 2016. Mar.; 57(3):1301-9. doi: 10.1167/iovs.15-18532.
78. 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. Jul. 21; 11(7):e0159632. doi: 10.1371/journal.pone.0159632.

79. Wu X., Liu L., Cheung K.W., Wang H., Lu X., Cheung A.K., Liu W., Huang X., Li Y., Chen Z.W., Chen S.M., Zhang T., Wu H., Chen Z. Brain Invasion by CD4⁺ T Cells Infected with a transmitted/Founder HIV-1_{BJZS7} During Acute Stage in Humanized Mice // *J Neuroimmune Pharmacol.* 2016. Feb. 2.
80. Xu Z., Lv X.A., Dai Q., Ge Y.Q., Xu J. Acute upregulation of neuronal mitochondrial type-1 cannabinoid receptor and its role in metabolic defects and neuronal apoptosis after TBI // *Mol Brain.* 2016. Aug. 2; 9(1):75. doi: 10.1186/s13041-016-0257-8.
81. Yahanda A.M., Bruner J.M., Donehower L.A. et al. Astrocytes derived from p53 deficient mice provide a multistep in vitro model for development of malignant gliomas // *Mol. Cell. Biol.* 1995. 15, pp. 4249-4253.
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. Sep. 19; 631:115-21. doi: 10.1016/j.neulet.2016.08.028.
83. Yildiz-Unal A., Korulu S. SpeedyRINGO Inhibits Calpain-Directed Apoptosis in Neurons // *J Alzheimers Dis.* 2016. Jul. 13; 53(2):743. doi: 10.3233/JAD-169003.
84. Yu T., Lin W. Small-molecule GSK-3 inhibitor rescued apoptosis and neurodegeneration in anesthetics-injured dorsal root ganglion neurons. *Biomed Pharmacother.* 2016. Sep. 23; 84:395-402. doi: 10.1016/j.biopha.2016.08.059.
85. 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.* 2016. Jul. 21.