

РОЛЬ АПОПТОЗА, ИНДУЦИРУЕМОГО ТЯЖЕЛЫМИ МЕТАЛЛАМИ, В РАЗВИТИИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Полякова В.С., Николаева Т.В., Сетко Н.П., Воронина Л.Г.

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Оренбург, e-mail:orenderma@yandex.ru

В работе представлен обзор литературных данных о клеточных сигнальных путях апоптоза. Представлены механизмы активации каскада каспаз посредством внутреннего митохондриального пути, внутреннего пути, опосредованного эндоплазматическим ретикуломом, и внешнего рецепторного пути активации. По данным литературы описаны механизмы активации апоптоза тяжелыми металлами. Установлено, что воздействие солей никеля активирует апоптоз по митохондриальному пути с транслокацией из митохондрий в цитоплазму клеток цитохрома С и AIF, с последующей активацией каспазы-9 и каспазы-3, увеличивает экспрессию мРНК проапоптотических белков Bax и Bak с одновременным уменьшением экспрессии мРНК белков, проявляющих антиапоптотическую активность Bcl-2, Bcl-XL и Mcl-1, активирует транскрипцию генов, кодирующих белки Fas, FasL и каспазы-8. Воздействие солей никеля приводит к активации сигнального пути, опосредованного эндоплазматическим ретикуломом. Активация апоптоза при воздействии солей свинца обусловлена увеличением генерации активных форм кислорода, изменением транскрипции апоптотических белков Bcl-2, Bax и каспазы-3, апоптоз возможен активацией как внешнего, так и внутреннего митохондриального путей апоптоза. Активация апоптоза при воздействии соединений шестивалентного хрома связывает с внутриклеточным увеличением активных форм кислорода, которые активируют апоптоз по p53-зависимому и p53-независимому внутреннему пути, при этом основным является p53-зависимое увеличение экспрессии проапоптотических белков. Активация апоптоза, сопровождающая экстернализацией аутоантигенов, при условии неэффективного удаления апоптотического материала, может способствовать разрушению аутоотолерантности.

Ключевые слова: апоптоз, тяжелые металлы, активация апоптоза.

THE ROLE OF APOPTOSIS INDUCED BY THE HEAVY METALS IN THE DEVELOPMENT OF AUTOIMMUNE DISEASES

Poljakova V.S., Nikolaeva T.V., Setko N.P., Voronina L.G.

Orenburg State Medical University, Orenburg, e-mail:orenderma@yandex.ru

The article provides an overview of published data on the cellular signaling pathways of apoptosis. The mechanism of activation of the caspase cascade through the inner mitochondrial, intrinsic pathway mediated by the endoplasmic reticulum and the external receptor pathway activation. Based on the literature, the mechanisms of activation of apoptosis by heavy metals were described. It is found that the effect of nickel salts activates apoptosis by mitochondrial translocation from mitochondria into the cytoplasm of cells cytochrome c and AIF, with subsequent activation of caspase-9 and caspase-3, increases mRNA expression of pro-apoptotic Bax and Bak proteins while reducing the mRNA expression of proteins exhibiting anti-apoptotic activity of Bcl-2, Bcl-XL and Mcl-1 activates transcription of genes encoding proteins Fas, FasL and caspase-8. Effects of nickel salts leading to activation of the signaling pathway mediated by the endoplasmic reticulum. Activation of apoptosis under the influence of salts of lead is due to the increased generation of reactive oxygen species, changes in the transcription of apoptotic proteins Bcl-2, Bax and caspase-3. Apoptosis is caused by activation of the outer and inner mitochondrial apoptosis pathways. Activation of apoptosis by compounds of hexavalent chromium is associated with increasing intracellular reactive oxygen species that activate apoptosis by p53-dependent and p53-independent internal path. Wherein the core is p53-dependent increase in the expression of pro-apoptotic proteins. Activation of apoptosis, accompanying of autoantigens externalization, provided inefficient removal of apoptotic material can promote autoimmunity.

Keywords: apoptosis, heavy metals, activation of apoptosis.

Организм человека находится в постоянном динамическом взаимодействии с окружающей средой, содержащей более 60 металлов и металлоидов [36]. Воздействие металлов на живые организмы оказывает влияние, в ряде случаев превосходящее

возможности фенотипической изменчивости или физиологической акклиматизации, но не генетической адаптации [6], и способствует возникновению хронических заболеваний [25], в том числе аутоиммунной природы [12, 20, 24].

На клеточном и организменном уровне металлы оказывают специфическое биологическое влияние, складывающееся из сложного взаимодействия с ДНК, белками и биомолекулами [13]. Общий механизм токсичности, обусловленной металлами, заключается в способности генерировать активные формы кислорода АФК и модулировать активность ферментов [33].

В работах отечественных и зарубежных учёных доказана возможность модуляции апоптоза окислительным стрессом [2, 30]. Индукция апоптоза при окислительном стрессе, вызванном ионами металлов, опосредована активацией NF-κB, p53 [1, 51], повреждением ДНК [35] с одновременным угнетением двухвалентными ионами Cd^{2+} , Ni^{2+} и Zn^{2+} активности гликозилаз, распознающих повреждения в геноме и участвующих в репарации ДНК [53]. Вместе с тем представляет интерес непосредственное влияние металлов на апоптотическую гибель клеток и механизмы, посредством которого реализуется апоптоз.

Апоптоз, основной механизм запрограммированной гибели клеток, имеющий фундаментальное значение для регуляции роста, дифференцировки тканей, поддержания гомеостаза и иммунологической толерантности [3, 28]. Известно, что функциональная активация каспаз играет решающую роль в процессе апоптозе клеток млекопитающих [14]. Эффекторные каспазы 3, 6 и 7 вызывают распад структур, необходимых для поддержания целостности клеточных и субклеточных компонентов [48]. При этом клетки подвергаются ряду хронологически упорядоченных морфологических изменений: уменьшение клетки в размерах, уплотнение её цитоплазмы, более компактное расположение органелл; конденсация хроматина, которая происходит под ядерной мембраной, по периферии, при этом образуются четко ограниченные плотные массы различной формы и размеров – два или несколько фрагментов будущих апоптотических телец; образование глубоких инвагинаций клеточной поверхности с образованием полостей, приводящих к фрагментации клетки и формированию окруженных мембраной апоптотических телец, состоящих из фрагментов цитоплазмы с плотно расположенными органеллами и компонентов ядра [28, 63]; фагоцитоз апоптотических телец, осуществляемый окружающими здоровыми клетками, чаще всего макрофагами [42].

Активация каспаз осуществляется с помощью трех известных апоптотических сигнальных путей: внутреннего пути, опосредованного митохондриями; внутреннего пути, опосредованного эндоплазматическим ретикулулом [17, 31], и внешнего рецептор-опосредованного пути.

Внешний путь активируется связыванием лигандов смерти с мембранными рецепторами смерти [38], к которым относятся рецептор TNF 1 типа (TNFR1), Fas-рецептор (CD95) и другие [37] с соответствующими лигандами – лигандом TNF и Fas-лигандом (FasL) [21]. Активация рецепторов смерти приводит к привлечению адапторных белков, включая TNF-рецептор-ассоциированный домен смерти (TRADD – TNF receptor-associated death domain) и Fas-ассоциированный домен смерти (FADD – Fas-associated death domain) [26]. Формирование комплекса лиганд-рецептор-адаптерный белок рассматривается как смерть-индуцирующий сигнальный комплекс (DISC-death-inducingsignalingcomplex), который инициирует сборку и активацию про-каспазы-8, которая инициирует каскад эффекторных каспаз [54].

Термин «внутренний путь» относится к инициации пути апоптоза в клетке в результате ряда внутренних раздражителей, например, генетических повреждений, окислительный стресс, и гипоксию [54]. Регуляция этого пути осуществляется группой белков, принадлежащих к семейству Bcl-2 [9]. Белки Bcl-2, Bcl-W, Bcl-XL, MCL-1 и Bfl-1 подавляют апоптоз, блокируя митохондриальное высвобождение цитохрома-с. Стимулируют апоптоз p53-зависимые проапоптотические белки Bik, Bcl-Xs, Bad, Bax, Bak, Bid, Bim и Hrk, увеличивающие проницаемость митохондрий и выход из них в цитоплазму цитохрома-с [9, 47]. Соотношение про- и анти-апоптотических белков определяет судьбу клетки [9]. Высвобождение в цитоплазму цитохрома-С приводит к активации каспазы-3 посредством образования апоптосомного комплекса, состоящего из цитохрома-с, Araf-1 (apoptoticproteaseactivatingfactor 1) и каспазы-9 [15, 16]. Модулировать апоптоз могут ряд высвобождаемых из митохондрий в цитоплазму белков: AIF (apoptosis inducing factor), Smac (second mitochondria-derived activator of caspase), DIABLO (direct IAP Binding protein with Lowp I) и другие [16]. Они связывают супрессоры апоптоза – белки семейства IAP (inhibitorofapoptosisprotein), которые в свою очередь способны ингибировать каспазы-3, -7 и -9 [41].

Внутренний путь, опосредованный эндоплазматическим ретикуломом, является у мышей каспаза-12-зависимым, у человека – каспаза-4-зависимым [29, 31, 50]. От поддержания гомеостаза эндоплазматической сети зависят ряд выполняемых ею жизненно важных функций. Дисгомеостаз при гипоксии, активации свободнорадикального окисления, недостатке глюкозы, нарушении синтеза белка и других состояниях, адапторный белок TRAF2 (TNF receptor associated factor 2) диссоциирует из прокаспазы-12 и запускает апоптоз, опосредованный эндоплазматическим ретикуломом [46, 50].

Как внутренние и внешний пути объединены активацией эффекторной каспазы-3. Каспаза-3 расщепляет ингибитор каспаза-активированной дезоксирибонуклеазы, которая

ответственна за ядерный апоптоз [52]. Возникающее в дальнейшем каспаза-зависимое расщепление протеинкиназ, белков цитоскелета, белков репарации ДНК и других приводят к типичным для апоптоза морфологическим изменениям [28, 63].

В ряде экспериментальных исследований установлен модулирующий эффект на процесс апоптотической гибели клеток таких металлов, как никель, хром, свинец и других [8, 17, 49].

В отдельных исследованиях показано, что одним из возможных молекулярных механизмов токсичности никеля является активация апоптоза [49, 58]. Показано, что воздействие солей никеля активирует апоптоз по митохондриальному пути с транслокацией из митохондрий в цитоплазму клеток цитохрома C и AIF, с последующей активацией каспазы-9 и каспазы-3 [47, 62]. Установлено, что введение животным хлорида никеля увеличивает экспрессию мРНК проапоптотических белков Bax и Bak с одновременным уменьшением экспрессии мРНК белков, проявляющих антиапоптотическую активность Bcl-2, Bcl-XL и Mcl-1 в клетках разных тканей [18, 49]. Результаты Zhao J. et al. (2009) предполагают, что металлические частицы никеля могут индуцировать Fas-опосредованный апоптоз в клеточной линии JB6 [62]. Guo H. et al. (2015) установили повышенные уровни транскрипции генов, кодирующих белки Fas, FasL и каспазы-8 при воздействии хлорида никеля [18]. Активированная каспаза-8 активирует каспазу-3, которая затем вызывает апоптоз [55]. Zhao J. et al. (2009) также сообщили, что частицы никеля могут увеличивать экспрессию Fas и каспазы-8 в клеточной линии JB6 [62]. Установлено также, что ацетат никеля может вызвать стресс эндоплазматического ретикулума и повышать экспрессию белка гомологичного C/EBP (CCAAT/enhancerbindingprotein) – CHOP (C/EBP homologous protein) в клеточных линиях NRK52E и Геп-1c1c7 [22], активируя сигнальный путь апоптоза, опосредованный эндоплазматическим ретикулумом.

Свинец оказывает многопрофильное токсическое действие, обусловленное генерацией активных форм кислорода [8], вызывающих повреждение клеточных биомолекул [27] и индуцирующих апоптоз [11, 57]. Участие генерации активных форм кислорода в процессе апоптоза обусловлено изменением транскрипции апоптотических белков в клетках [11, 27]. При воздействии ацетата свинца установлена активация внешнего и внутреннего путей апоптоза и значительное снижение жизнеспособности мышинных гепатоцитов [11]. Ряд исследователей установили, что при воздействии солями свинца происходит активация каспазы-3, обуславливающей апоптоз в различных типах клеток [5, 56]. Yuan G. et al. (2014) показали, что воздействие малых доз свинца вызывает апоптоз клеток печени и почек апоптоз, что, по мнению авторов, связано с повреждением митохондрий и изменением в уровнях апоптогенных белков, включая Bcl-2, Bax и каспазы-3 [60].

Активацию апоптоза при воздействии соединений шестивалентного хрома связывают с внутриклеточным увеличением активных форм кислорода [61], которые активируют апоптоз по p53-зависимому и p53-независимому внутреннему пути, при этом основным является p53-зависимое увеличение экспрессии проапоптотических белков [19, 61]. Механизмы p53-зависимого апоптотического пути при воздействии соединений шестивалентного хрома достаточно полно описаны, то о механизмах реализации p53-независимого пути известно немного. Hayashi et al. (2004), используя клеточную линию с нулевой мутацией гена p53, установили, что при обработке клеток соединением шестивалентного хрома наблюдались морфологические изменения ядер и фрагментация ДНК, кроме того, возрастал внутриклеточный уровень кальция и супероксид аниона, низкий потенциал митохондриальных мембран и высокая активность эффекторной каспазы-3. Важно отметить, что при возрастании внутриклеточного уровня кальция активируются нейтральные протеазы – кальпаины, способные в свою очередь активировать каспазу-3. Установлено, что индукции шестивалентным хромом апоптоза принимают участие кальций-кальпаин-зависимый путь и митохондриальный путь апоптоза. При этом установлено отсутствие экспрессии Fas, т.е. активации внешнего сигнального пути апоптоза [19].

Для поддержания аутоотолерантности и предотвращения аутоиммунных реакций важное значение имеет эффективное удаление апоптотических клеток [32, 34, 42], осуществляемое как профессиональными макрофагами, так и непрофессиональными фагоцитами (фибробластами, эндотелиальными и эпителиальными клетками) [42]. Известно, что в процессе апоптотической гибели клеточные аутоантигены перемещаются на поверхность апоптотических клеток [59]. Предполагается, что экстернализация аутоантигенов в условиях активации апоптоза приводит к перегруженности фагоцитарной системы и невозможности эффективного удаления апоптотического материала, что способствует разрушению аутоотолерантности [40, 43].

Исследования отдельных авторов свидетельствуют о взаимосвязи между апоптозом и возникновением аутоиммунного ответа посредством дисрегуляции апоптоза [39, 44, 45] или неэффективного удаления апоптотических клеток [28].

Ключевой характеристикой апоптоза является отсутствие воспалительной реакции при фагоцитозе апоптотических тел [4]. Это объясняется секрецией ингибированием моноцитами секреции провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-8, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, и TNF- α после фагоцитоза апоптотических клеток с одновременным увеличением секреции цитокинов, оказывающих противовоспалительные эффекты, таких как TGF-1 и ИЛ-10 [10, 23]. Нарушение утилизации

апоптотических клеток, в частности, при аутоиммунных заболеваниях, способствует секреции провоспалительных цитокинов [7].

Таким образом, тяжелые металлы способны активировать апоптоз различными сигнальными путями. Дисрегуляция апоптоза, сопровождающаяся избыточным образованием апоптотических клеток, экстернализацией аутоантигенов и их накоплением при избыточном апоптозе, в сочетании с дефектами утилизации апоптотического материала может участвовать в патогенезе аутоиммунных заболеваний.

Список литературы

1. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Часовских Н.Ю., Кайгородова Е.В., Старикова Е.Г., Стариков Ю.В., Радзивил Т.Т., Крат И.В. Роль редокс-зависимых сигнальных систем в регуляции апоптоза при окислительном стрессе // Цитология. – 2009. – Т. 51. – № 4. – С. 329–333.
2. Скулачёв В.П. Явления запрограммированной смерти. Митохондрии, клетки и органы: роль активных форм кислорода // Соровский образовательный журнал. – 2001. – Т. 7. – № 6. – Р. 4–10.
3. Ярилин А.А. Апоптоз. Природа феномена и его роль в целостном организме // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1998. – № 2. – С. 38–48.
4. A-Gonzalez N., Hidalgo A. Nuclear Receptors and Clearance of Apoptotic Cells: Stimulating the Macrophage's Appetite // Front. Immunol. – 2014. – Vol. 5. – Article 211.
5. Antonio A.M., Druse M.J. Antioxidants prevent ethanol-associated apoptosis in fetal rhombencephalic neurons // Brain Res. – 2008. – Vol. 1204. – P.16–23.
6. Bharathi R.V., Suresh A.J., Thirumal M., Kumudhaveni B. Analysis of Heavy Metal and Inorganic Element Content in Barringtonia acutangula Leaf // Ethnobotanical Leaflets. – 2010. – Vol. 14. – P. 856–863.
7. Biermann M.H., Veissi S., Maueröder C., Chaurio R., Berens C., Herrmann M., Munoz L.E. The role of dead cell clearance in the etiology and pathogenesis of systemic lupus erythematosus: dendritic cells as potential targets // Expert Rev. Clin. Immunol. – 2014. – Vol. 10. – № 9. – P. 1151–1164.
8. Bokara K.K., Brown E., McCormick R., Yallapragada P.R., Rajanna S., Bettaiya R. Lead-induced increase in antioxidant enzymes and lipid peroxidation products in developing rat brain // BioMetals. – 2008. – Vol. 21. – № 1. – P. 9–16.
9. Bowen A.R., Hanks A.N., Murphy K.J., Florell S.R., Grossman D. Proliferation, apoptosis, and survivin expression in keratinocytic neoplasms and hyperplasia // Am. J.

Dermatopathol. – 2004. – Vol. 26. – P. 177–181.

10. Byrne A., Reen D.J. Lipopolysaccharide induces rapid production of IL-10 by monocytes in the presence of apoptotic neutrophils // *J. Immunol.* – 2002. – Vol. 168. – P. 1968–1977.

11. Dewanjee S., Dua T.K., Khanra R., Das S., Barma S., Joardar S., Bhattacharjee N., Zia-Ul-Haq M., Jaafar H.Z. Water Spinach, *Ipomoea aquatica* (Convolvulaceae), Ameliorates Lead Toxicity by Inhibiting Oxidative Stress and Apoptosis // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10. – No. 10. – P. e0139831.

12. Dietert R.R., Piepenbrink M.S. Lead and immune function // *Crit. Rev. Toxicol.* – 2006. – Vol. 36. – No. 4. – P. 359–385.

13. Finney L.A., O'Halloran T.V. Transition metal speciation in the cell: insights from the chemistry of metal ion receptors // *Science.* – 2003. – Vol. 300. – № 5621. – P. 931–936.

14. Fritz J.H., Ferrero R.L., Philpott D.J., Girardin S.E. Nod-like proteins in immunity, inflammation and disease // *Nat. Immunol.* – 2006. – Vol. 7. – No. 12. – P. 1250–1257.

15. Gahl R.F., Dwivedi P., Tjandra N. Bcl-2 proteins bid and bax form a network to permeabilize the mitochondria at the onset of apoptosis // *Cell Death Dis.* – 2016. – Vol. 7. – No. 10. – P. e2424.

16. GarcíaSáez A.J., Villunger A. MOMP in the absence of BH3-only proteins // *Genes Dev.* – 2016. – Vol. 30. – No. 8. – P. 878–880.

17. Guo H., Chen L., Cui H., Peng X., Fang J., Zuo Z., Deng J., Wang X., Wu B. Research Advances on Pathways of Nickel-Induced Apoptosis // *Int. J. Mol. Sci.* – 2015. – Vol. 17. – P. E10.

18. Guo H., Deng H., Cui H., Peng X., Fang J., Zuo Z., Deng J., Wang X., Wu B., Chen K. Dietary NiCl₂ causes G2/M cell cycle arrest in the broiler's kidney // *Oncotarget.* – 2015. – Vol. 6. – P. 35964–35977.

19. Hayashi Y., Kondo T., Zhao Q.L., Ogawa R., Cui Z.G., Feril L.B. Jr., Teranishi H., Kasuya M. Signal transduction of p53-independent apoptotic pathway induced by hexavalent chromium in U937 cells // *Toxicology and Applied Pharmacology.* – 2004. – Vol. 197. – P. 96–106.

20. Hemdan N.Y., Emmrich F., Faber S., Lehmann J., Sack U. Alterations of TH1/TH2 reactivity by heavy metals: possible consequences include induction of autoimmune diseases // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2007. – Vol. 1109. – P. 129–137.

21. Hengartner M.O. Apoptosis: corralling the corpses // *Cell.* – 2001. – Vol. 104. – No. 3. – P. 325–328.

22. Hiramatsu N., Kasai A., Du S., Takeda M., Hayakawa K., Okamura M., Yao J., Kitamura M. Rapid, transient induction of ER stress in the liver and kidney after acute exposure to heavy metal: evidence from transgenic sensor mice // *FEBS Lett.* – 2007. – Vol. 581. – P. 2055–2059.

23. Huynh M.L., Fadok V.A., Henson P.M. Phosphatidylserine-dependent ingestion of apoptotic

cells promotes TGF-beta1 secretion and the resolution of inflammation // *J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 109. – P. 41–50.

24. Hybenova M., Hrda P., Prochazkova J., Stejskal V., Sterzl I. The role of environmental factors in autoimmune thyroiditis // *Neuroendocrinology Letters.* – 2010. – Vol. 31. – No. 3. – P. 283–289.

25. Jomova K., Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease // *Toxicol.* – 2011. – Vol. 283. – P. 65–87.

26. Kavuri S.M., Geserick P., Berg D., Dimitrova D.P., Feoktistova M., Siegmund D., Gollnick H., Neumann M., Wajant H., Leverkus M. Cellular FLICE-inhibitory protein (cFLIP) isoforms block CD95 – and TRAIL death receptor-induced gene induction irrespective of processing of caspase-8 or cFLIP in the death-inducing signaling complex // *J. Biol. Chem.* – 2011. – Vol. 286. – No. 19. – P. 16631–1646.

27. Khanra R., Dewanjee S., Dua T.K., Sahu R., Gangopadhyay M., De Feo V., Zia-Ul-Haq M. *Abroma augusta* L. (Malvaceae) leaf extract attenuates diabetes induced nephropathy and cardiomyopathy via inhibition of oxidative stress and inflammatory response // *J. Transl. Med.* – 2015. – Vol. 13. – P. 6.

28. Leventhal J.S., Ross M.J. LAPPing up dead cells to prevent lupus nephritis: a novel role for noncanonical autophagy in autoimmunity // *Kidney Int.* – 2016. – Vol. 90. – No. 2. – P. 238–239.

29. Liu L., Liu C., Lu Y., Liu L., Jiang Y. ER stress related factor ATF6 and caspase-12 trigger apoptosis in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* – 2015. – Vol. 8. – No. 6. – P. 6960–6966.

30. Logue S.E., Gustafsson A.B., Samali A., Gottlieb R.A. Ischemia/reperfusion injury at the intersection with cell death // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2005. – Vol. 38. – P. 21–33.

31. Logue S.E., Cleary P., Saveljeva S., Samali A. New directions in ER stress-induced cell death. Apoptosis // 2013. – Vol. 18. – P. 537–546.

32. Manfredi A.A., Covino C., Rovere-Querini P., Maueri N. Instructive influences of phagocytic clearance of dying cells on neutrophil extracellular trap generation // *Clin. Exp. Immunol.* – 2015. – Vol. 179. – P. 24–29.

33. Mitra J., Guerrero E.N., Hegde P.M., Wang H., Boldogh I., Rao K.S., Mitra S., Hegde M.L. New perspectives on oxidized genome damage and repair inhibition by pro-oxidant metals in neurological diseases // *Biomolecules.* – 2014. – Vol. 4. – No. 3. – P. 678–703.

34. Munoz L.E., Herrmann M., Berens C. Dying autologous cells as instructors of the immune system // *Clin. Exp. Immunol.* – 2015. – Vol. 179. – No. 1. – P. 1–4.

35. Naziroğlu M., Yoldaş N., Uzgur E.N., Kayan M. Role of contrast media on oxidative stress, Ca²⁺ signaling and apoptosis in kidney // *Journal of Membrane Biology.* – 2013. – Vol. 246. – No. 2.

P. 91–100.

36. Nuss P., Eckelman M.J. Life Cycle Assessment of Metals: A Scientific Synthesis // PLoS One. – 2014. – Vol. 9. – No. 7. – P. e101298.
37. O' Reilly E., Tirincsi A., Logue S.E., Szegezdi E. The Janus Face of Death Receptor Signaling during Tumor Immunoediting // Front. Immunol. – 2016. – Vol. 7. – P. 446.
38. Ozören N., El-Deiry W.S. Cell surface Death Receptor signaling in normal and cancer cells // Semin Cancer Biol. – 2003. – Vol. 13. – №2. – P. 135 – 147.
39. Peng Y., Martin D.A., Kenkel J., Zhang K., Ogden C.A., Elkon K.B. Innate and adaptive immune response to apoptotic cells // J. Autoimmun. – 2007. – Vol. 29. – P. 303–309.
40. Pieterse E., Hofstra J., Berden J., Herrmann M., Dieker J., van der Vlag J. Acetylated histones contribute to the immunostimulatory potential of neutrophil extracellular traps in systemic lupus erythematosus // Clin. Exp. Immunol. – 2015. – Vol. 179. – No. 1. – P. 68–74.
41. Raj D., Brash D.E., Grossman D. Keratinocyte apoptosis in epidermal development and disease // J. Invest. Dermatol. – 2006. – Vol. 126. – P. 243–257.
42. Ramirez-Ortiz Z.G., Pendergraft W.F. 3rd, Prasad A., Byrne M.H., Iram T., Blanchette C.J., Luster A.D., Hacohen N., El Khoury J., Means T.K. The scavenger receptor SCARF1 mediates the clearance of apoptotic cells and prevents autoimmunity // Nat. Immunol. – 2013. – Vol. 14. – No. 9. – P. 917–926.
43. Ramírez-Sandoval R., Luévano-Rodríguez N., Rodríguez-Rodríguez M., Pérez-Pérez M.E., Saldívar-Elias S., Gurrola-Carlos R., Avalos-Díaz E., Bollain-y-Goytia J.J., Herrera-Esparza R. An Animal Model Using Metallic Ions to Produce Autoimmune Nephritis // J. Immunol. Res. – 2015. – Vol. 2015. – P. 269610.
44. Ruiz-Arguelles A., Brito G.J., Reyes-Izquierdo P., Perez-Romano B., Sanchez-Sosa S. Apoptosis of melanocytes in vitiligo results from antibody penetration // J. Autoimmun. – 2007. – Vol. 29. – P. 281–286.
45. Salunga T.L., Cui Z.G., Shimoda S., Zheng H.C., Nomoto K., Kondo T., et al. Oxidative stress-induced apoptosis of bile duct cells in primary biliary cirrhosis // J. Autoimmun. – 2007. – Vol. 29. – P. 78–86.
46. Sano R., Reed J.C. ER stress-induced cell death mechanisms // Biochim. Biophys. Acta. – 2013. – Vol. 1833. – P. 3460–3470.
47. Siddiqui M.A., Ahamed M., Ahmad J., Majeed Khan M.A., Musarrat J., Al-Khedhairy A.A., Alrokayan S.A. Nickel oxide nanoparticles induce cytotoxicity, oxidative stress and apoptosis in cultured human cells that is abrogated by the dietary antioxidant curcumin // Food Chem. Toxicol. – 2012. – Vol. 50. – P. 641–647.
48. Slee E.A., Adrain C., Martin S.J. Executioner caspase-3, -6, and -7 perform distinct, non-

redundant roles during the demolition phase of apoptosis // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276. – P. 7320–7326.

49. Tang K., Guo H., Deng J., Cui H., Peng X., Fang J., Zuo Z., Wang X., Wu B., Li J., Yin S. Inhibitive effects of nickel chloride (NiCl₂) on thymocytes // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2015. – Vol. 164. – P. 242–252.

50. Urrea H., Dufey E., Lisbona F., Rojas-Rivera D., Hetz C. When ER stress reaches a dead end // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2013. – Vol. 1833. – No. 12. – P. 3507–3517.

51. Virzì G.M., Clementi A., de Cal M Brocca A., Day S., Pastori S., Bolin C., Vescovo G., Ronco C. Oxidative stress: dual pathway induction in cardiorenal syndrome type 1 pathogenesis // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2015. – P. 391790.

52. von Schwarzenberg K., Vollmar A.M. Targeting apoptosis pathways by natural compounds in cancer: marine compounds as lead structures and chemical tools for cancer therapy // *Cancer Lett.* – 2013. – Vol. 332. – No. 2. – P. 295–303.

53. Wang P., Guliaev A.B., Hang B. Metal inhibition of human n-methylpurine-DNA glycosylase activity in base excision repair // *Toxicol. Lett.* – 2006. – Vol. 166. – P. 237–247.

54. Wong R.S. Apoptosis in cancer: from pathogenesis to treatment // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* – 2011. – Vol. 30. – P. 87.

55. Yan Q., McDonald J.M., Zhou T., Song Y. Structural insight for the roles of fas death domain binding to FADD and oligomerization degree of the Fas-FADD complex in the death-inducing signaling complex formation: a computational study // *Proteins.* – 2013. – Vol. 81. – No. 3. – P. 377–385.

56. Yedjou C.G., Milner J.N., Howard C.B., Tchounwou P.B. Basic apoptotic mechanisms of lead toxicity in human leukemia (HL-60) cells // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2010. – Vol. 7. – No. 5. – P. 2008–2017.

57. Yedjou C.G., Tchounwou H.M., Tchounwou P.B. DNA Damage, Cell Cycle Arrest, and Apoptosis Induction Caused by Lead in Human Leukemia Cells // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2015. – Vol. 13. – No. 1. – P. ijerph13010056.

58. Yin S., Cui H., Peng X., Fang J., Zuo Z., Deng J., Wang X., Wu B., Guo H. Toxic effect of NiCl₂ on development of the bursa of Fabricius in broiler chickens // *Oncotarget.* – 2016. – Vol. 7. – P. 125–139.

59. Yu C., Chang C., Zhang J. Immunologic and genetic considerations of cutaneous lupus erythematosus: a comprehensive review // *J. Autoimmun.* – 2013. – Vol. 4. – P. 34–45.

60. Yuan G., Dai S., Yin Z., Lu H., Jia R., Xu J., Song X., Li L., Shu Y., Zhao X., et al. Sub-chronic lead and cadmium co-induce apoptosis protein expression in liver and kidney of rats // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* – 2014. – Vol. 7. – P. 2905–2914.

61. Zeng M., Xiao F., Zhong X., Jin F., Guan L., Wang A., Liu X., Zhong C. Reactive oxygen species play a central role in hexavalent chromium-induced apoptosis in Hep3B cells without the functional roles of p53 and caspase-3 // *Cell Physiol. Biochem.* – 2013. – Vol. 32. – No. 2. – P.279–290.
62. Zhao J., Bowman L., Zhang X., Shi X., Jiang B., Castranova V., Ding M. Metallic nickel nano- and fine particles induce JB6 cell apoptosis through a caspase-8/AIF mediated cytochrome c-independent pathway // *J. Nanobiotechnology.* – 2009. – Vol. 7. – P. 2.
63. Zirngibl M., Fürnrohr B.G., Janko C., Munoz L.E., Voll R.E., Gregory C.D., Schett G., Herrmann M. Loading of nuclear autoantigens prototypically recognized by systemic lupus erythematosus sera into late apoptotic vesicles requires intact microtubules and myosin light chain kinase activity // *Clin. Exp. Immunol.* – 2015. – Vol. 179. – No. 1. – P. 39–49.