

## АПОПТОЗ — УНИВЕРСАЛЬНЫЙ МЕХАНИЗМ ГИБЕЛИ И ВЫЖИВАНИЯ ПРИ ИШЕМИИ И РЕПЕРFUЗИИ. ПУТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

А. В. Саватеев, Т. Н. Саватеева-Любимова<sup>1</sup>

Клеточная гибель является главным элементом патогенеза ишемии-реперфузии, но баланс ее основных форм (некроз и апоптоз) в зоне повреждения ткани предопределяет объем потери клеток и скорость распространения патологического процесса, а также способности функционального восстановления поврежденных тканей и формируемых ими органов. Описаны механизмы запуска апоптоза в условиях ишемии-реперфузии. Обсуждается роль воспаления, как процесса, ограничивающего гибель клеток, и его зависимость от баланса некротической и апоптотической форм клеточной гибели в зоне ишемии-реперфузии. Предлагаются методы фармакологического воздействия на защитные способности клеток и баланс апоптоза и некроза в зоне ишемии-реперфузии для ограничения распространения клеточной гибели.

**Ключевые слова:** ишемия, реперфузия, некроз, апоптоз, цитофлавин

Ишемия-реперфузия (ИР) — комплексное повреждение ткани, лежащее в основе патогенеза критических состояний [16, 48] и протекающее в два этапа. На этапе ишемии из-за энергетического голода происходят выраженные нарушения клеточного метаболизма. На этапе реперфузии основное патогенетическое значение имеет развитие окислительного стресса. Общей реакцией организма на происходящие события является формирование воспаления, направленного на удаление нежизнеспособных клеток и их фрагментов, ограничение распространения клеточной гибели и восстановление ткани [6].

Главным элементом патогенеза ИР является клеточная гибель, наступающая в результате действия комплекса повреждающих факторов и существующая в двух основных принципиально различающихся формах — некроз и апоптоз [30]. Некроз, как правило, наблюдается в центре ишемизированной ткани, а апоптотические клетки — вокруг центра, в так называемой теневой области [5]. Первыми в очаге ишемии появляются некротические клетки. Наступление апоптоза в теневой области отстоит по времени на несколько дней. Степень тяжести патологического процесса при ИР обусловлена шириной зоны распространения клеточной гибели в поврежденной ткани [22, 37]. Последнее определяет необходимость ограничения зоны клеточной гибели на самом раннем этапе развития процесса [27]. Такая тактика базируется на концепции раннего спасения клеток, находящихся в теневой области, прежде чем они погибли от апоптоза или некроза при прогрессировании ишемии.

Морфологические признаки апоптоза на сегодняшний день хорошо известны и подробно описаны. Установлены также факторы, контролируемые этот процесс. Однако ряд вопросов запуска апоптоза остается малоизученным. Наиболее известны два механизма данного процесса — внешний (или рецепторный) и внутренний (или митохондриальный) [14]. Оба механизма замыкаются на активацию специфических цистеиновых протеаз (каспаз), которые осуществляют протеолитическую активацию или ингибирование различных внутриклеточных мишеней. Каспазы принято разделять на “инициаторы” (каспазы-8 и 9) и “эффекторы” (каспазы-3 и 7). Функция инициаторов — протеолитическая активация эффекторных каспаз, которые в свою очередь отвечают за конечные этапы программы апоптоза — от фрагментации ДНК до фагоцитоза апоптотических телец. Встречающийся в литературе термин “каспазный каскад” отражает последовательность активации каспаз-инициаторов и каспаз-эффекторов [21]. Активация внешнего (рецепторного) механизма апоптоза связана с рецепторами суперсемейства TNF $\alpha$ , так называемыми “рецепторами смерти” (death receptors). Более всего изучены следующие пары “рецептор-лиганд”: FasR-FasL (также известные как CD95R-CD95L), TNFR1-TNF $\alpha$ , DR3-Apo3L, DR4-Apo2L и DR5-TRAIL. Взаимодействие “рецептора смерти” со своим лигандом приводит к активации внутриклеточного домена рецептора и рекрутингу специальных адапторных молекул. Наиболее известны среди них FADD, Fas-Associated Death Domain и TRADD, TRAIL-Associated Death Domain. Адапторные молекулы взаимодействуют с прокаспазой-8, образуя комплекс DISC (Death Induced Signaling Complex), что приводит к активации иницирующей каспазы-8, которая в свою очередь активирует эффекторные каспазы-3 и 7 [21]. Внутренний (митохондриальный) механизм активируется в ответ на различные

<sup>1</sup> Лаборатория лекарственной токсикологии — (зав. — Т. Н. Саватеева-Любимова) Федеральное государственное учреждение науки “Институт токсикологии” Федерального медико-биологического агентства, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1.

стрессовые сигналы нерецепторной природы [25]. Активация внутреннего механизма запуска происходит при смещении баланса про- и антиапоптотических внутриклеточных регуляторов в сторону апоптоза. Проапоптотические белки семейства, среди которых наиболее изучены Bax, Bak, Bad и Bid, взаимодействуют с митохондриями, вызывая выход в цитозоль различных проапоптотических факторов [8, 20, 21, 31, 50]. Их действие уравнивается антиапоптотическими протеинами, такими как Bcl-2 и Bcl-Xl [51]. Выход проапоптотических факторов в цитозоль становится возможным благодаря активации специальных пор (mPTP) во внешней мембране митохондрий, состоящих из адениннуклеотидтранслоказы (ANT) и потенциал-зависимого анионного канала (VDAC). Среди таких проапоптотических факторов наиболее полно описаны цитохром С, AIF (Apoptosis Inducing Factor), Smac/DIABLO, EndoG (эндонуклеаза G) и HtrA2/Omi. Оказавшись в цитозоле, цитохром С участвует совместно с прокаспазой-9, молекулами APAF-1 и dATФ в формировании апоптосомы, необходимой для активации иницирующей каспазы-9 [13]. Активированная каспаза-9, в свою очередь, активирует эффекторные каспазы-3 и 7 [18]. Таким образом, внешний и внутренний механизмы апоптоза замыкаются на эффекторные каспазы-3 и 7. Иницирующие каспазы, наоборот, задействованы разные — во внешнем механизме это каспаза-8, а во внутреннем — каспаза-9. Тем не менее описано и взаимное усиление двух механизмов. Так, один из эффектов активированной каспазы-8 — это протеолиз проапоптотического белка Bid. В результате этой реакции образуется форма truncated Bid или tBid, который получает возможность встраиваться во внешнюю митохондриальную мембрану и таким образом способствовать выходу цитохрома С и других факторов в цитозоль, то есть реализовывать внутренний механизм запуска апоптоза [46]. Следует понимать, что оба механизма скорее всего работают одновременно или даже представляют собой единую систему активации и регуляции программы клеточной гибели с возможностью реагировать на различные стимулы внутри- и внеклеточной природы.

К механизмам, приводящим к клеточной гибели в условиях ИР, относятся дефицит энергии, ионный дисбаланс, накопление внутриклеточного кальция, снижение содержания ростковых факторов.

Главной “фабрикой” АТФ в клетке является дыхательная цепь митохондрий. Полное или частичное прекращение поступления кислорода в условиях ишемии приводит к разобщению окислительного фосфорилирования в митохондриях и уменьшению синтеза АТФ. Развивающийся дефицит глюкозы делает неэффективным и анаэробный гликолиз. Таким образом, наблюдается недостаточность обоих механизмов синтеза АТФ в клетке. Дефицит АТФ приводит к нарушению нормального функционирования различных регуляторов ионного баланса клетки, гарантирующих це-

лостность плазматических мембран, каковая в свою очередь является залогом успешного завершения апоптоза. Накопление внутриклеточного  $Ca^{2+}$  имеет отдельное патологическое значение из-за роли этого иона в стимулировании ряда катаболических процессов за счет активации серии  $Ca^{2+}$ -зависимых ферментов — протеаз, фосфолипаз, протеинкиназ, плазмогенов, гуанилатциклазы, NO-синтазы, эндонуклеаз. Кроме того,  $Ca^{2+}$  начинает накапливаться в матриксе митохондрий, где усиливает процессы окислительного фосфорилирования и, как следствие, продукцию свободных окислительных радикалов. Высокие концентрации  $Ca^{2+}$ , а также действие свободных окислительных радикалов и дефицит АТФ способствуют формированию мембранных пор проницаемости в митохондриях (PT поры), открытие которых связывают с высвобождением цитохрома С и других факторов из межмембранного пространства в цитозоль, что может способствовать реализации митохондриального механизма запуска апоптоза [7, 33, 34, 43, 49].

Таким образом, постепенно формируется порочная система, основными звеньями которой являются повышенная концентрация  $Ca^{2+}$ , образование PT пор в митохондриях, выход цитохрома С и других проапоптотических факторов в цитозоль, угнетение дыхательной цепи митохондрий и синтез АТФ, а также нарастание количества свободных окислительных радикалов и продуктов перекисного окисления. Это нарушение гомеостаза клетки до определенного момента может быть уравновешено действием антиоксидантной защиты, антиапоптотических белков семейства bcl-2, препятствующих формированию PT пор и выходу цитохрома С в цитозоль, и различных факторов выживаемости клетки [10, 51].

Еще одним фактором, предопределяющим жизнеспособность клеток в условиях ишемии, является уровень дефицита ростовых факторов, нарастающий в ткани. Особое значение в условиях ишемии приобретает фактор роста эндотелия сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF), так как VEGF необходим для неоваскуляризации [28, 38]. Ряд ростовых факторов (EGF, IGF, PDGF, FGF, VEGF, HGF и др.) взаимодействуют с различными классами тирозинкиназных рецепторов, система внутриклеточной медиации которых связана с действием фермента тирозинкиназы. На примере VEGF, одного из наиболее изученных ростовых факторов, можно видеть, каким образом тирозинкиназные рецепторы ростовых факторов регулируют выживание клетки, в частности, эндотелиоцитов. Свободный VEGF взаимодействует с рецепторами VEGFR1 и VEGFR2, расположенными на эндотелиальных клетках [42]. VEGFR2 “отвечает” за реализацию ангиогенных свойств VEGF, тогда как VEGFR1, скорее, представляет собой “рецептор-приманку”, связывающий свободный VEGF без реализации его эффектов. При взаимодействии VEGF и VEGFR2 происходит димеризация рецептора и запус-

кается каскад вторичных мессенджеров (Ras-Raf-Mek-Erk и PI3K/Akt/mTOR), который начинается с фосфорилирования тирозинкиназного домена рецептора, а заканчивается усилением транскрипции в ядре генов, отвечающих за пролиферацию эндотелиоцитов, их миграцию, выживание, прорастание в ткани и формирование сосудов, а также за синтез факторов, разрезающих внеклеточный матрикс. Помимо ключевой роли в регуляции ангиогенеза, VEGF является и мощным цитопротектором, благодаря своей способности ингибировать развитие апоптоза [39]. VEGF может оказывать действие на любые клетки, экспрессирующие на мембране VEGFR1 и VEGFR2, в том числе моноциты, макрофаги, тучные клетки, эозинофилы, дендритные клетки, мегакариоциты, лимфоциты, гематопоэтические клетки, альвеолярные клетки легких, нейроны.

Дефицит ростовых факторов сдвигает баланс про- и антиапоптотических систем клетки, в основе чего лежат и механизмы, запускаемые активированными рецепторами факторов роста. Одна из двух наиболее подробно описанных систем представляет собой киназный каскад — Ras-Raf-MEK-Erk. Этот механизм отвечает за передачу сигнала от любого тирозинкиназного рецептора, включая рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR), HER-2, фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR), фактора роста тромбоцитов (PDGFR), к ядру клетки [11, 26]. Первый этап этого каскада — активация ГТФазы Ras. Далее следует активация Raf-киназы (серинтреонинкиназы), которая фосфорилирует и активирует MEK1/2, которая, в свою очередь, фосфорилирует и активирует ERK1/2. Активированная ERK1/2 фосфорилирует различные мишени внутри ядра клетки, участвующие в регуляции многих клеточных процессов, направленных на поддержание ее жизнедеятельности [44]. Активация механизма Ras-Raf-MEK-Erk смещает баланс клетки в сторону выживаемости за счет усиления экспрессии соответствующих генов-регуляторов, а также за счет взаимодействия с про- и антиапоптотическими молекулами на разных этапах каскада. Так, активация Raf приводит к фосфорилированию и инактивации проапоптотического белка Bad, а также к активации антиапоптотического белка Bcl-2.

Следующий каскад (PI3K- Akt-m-TOR) также имеет большое значение для регуляции баланса выживаемости — гибели клетки [41]. Начинается он с активации PI3K при стимулировании тирозинкиназного рецептора, в частности, VEGFR. Активированная PI3K фосфорилирует фосфоинозитольные липиды, в результате чего образуются молекулы PI3-фосфаты. Эти липиды отвечают за рекрутинг Akt и ее активатора PDK к клеточной мембране. Когда обе молекулы оказываются на мембране, PDK фосфорилирует Akt и активирует ее. Это приводит к ингибированию взаимодействия проапоптотического белка Bad с антиапоптотическими белками и, как следствие, блокаде выхода цитохрома C

из митохондрий и реализации внутреннего механизма запуска апоптоза [12, 40] и внутреннего механизма апоптоза, запускающего каспазу-9, что препятствует формированию апоптосомы и активации эффекторных каспаз [25]; активирует IκB-киназу, усиливая, таким образом, функцию ядерного транскрипционного фактора NFκB. Активированная Akt IκB-киназа (IKK) фосфорилирует IκB, в результате чего этот ингибитор подвергается разрушению в протеосомах. Освобожденный NFκB мигрирует из цитоплазмы в ядро, где усиливает экспрессию различных генов, в том числе, кодирующих антиапоптотические регуляторы, например, ингибиторы апоптоза-1 и -2 (IAPs 1/2) [47]; активирует mTOR, основными мишенями которого являются компоненты системы трансляции клетки, включая те молекулы, которые отвечают за рекрутинг рибосом к матричной РНК. Кроме того, mTOR усиливает транскрипционную активность клетки, способствует прогрессу клеточного цикла и выживанию [32]. Akt активирует также Raf протеинкиназу, осуществляя мостик между параллельными механизмами — Ras-Raf-Mek-Erk и PI3K-Akt-mTOR [35]. Все вышечисленные факторы объединяет то, что в их основе лежат нормальные механизмы, участвующие в повседневной жизнедеятельности здоровых клеток.

В условиях ИР эти физиологические механизмы начинают формировать патологические порочные системы. Клетка испытывает стресс, и ее судьба — “погибнуть или выжить”, определяется балансом между патологическими факторами и защитными/репарационными механизмами, которые включают антиоксидантную систему, энергозависимые ионные транспортеры, антиапоптотические регуляторы, факторы репарации генома и др. Можно предположить, что при смещении этого равновесия в сторону клеточной гибели возникает еще один баланс — баланс вероятностей погибнуть от некроза или апоптоза. Этот баланс регулируется способностью клетки в сложившихся сложных обстоятельствах произвести определенную последовательность реакций, сохраняя при этом целостность плазматической мембраны, осмотическое давление и функциональные возможности органелл. С учетом того, что, как минимум, 50 % резервов АТФ клетки идет только на поддержание работы ионных насосов, обеспечивающих осмотическое давление и целостность мембраны, риск “сваливания” в некроз напрямую зависит от выраженности ишемии клетки. Этим и объясняется центробежное расположение апоптотических клеток вокруг некротического ядра. В эпицентре ишемического процесса дефицит энергии столь выражен, что стремительно развивающийся осмотический шок делает невозможным реализацию апоптоза, и клетка гибнет в результате некроза.

Известно, что воспаление вносит значительный вклад в патогенез ишемических повреждений ткани [24, 30]. За запуск и контроль воспалительных процес-

сов отвечает система врожденного иммунитета, основные компоненты которой включают белки системы комплемента, ТOLL-подобные рецепторы и натуральные антитела [23]. Все эти молекулы объединяет общий принцип — низко специфичное распознавание особых молекулярных последовательностей, характерных как для различных патогенов, так и для собственных измененных структур [9]. Основной биологической функцией воспаления на раннем этапе иммунного ответа является ограничение зоны повреждения ткани, необходимое для защиты интактных клеток от факторов, оказывающихся в межклеточном пространстве в результате некроза. Механизм этого ограничения сводится к своевременному удалению погибших от некроза или апоптоза клеток и их фрагментов [45]. Функцию удаления некротических и апоптотических клеток выполняют профессиональные (макрофаги и незрелые дендритные клетки) и непрофессиональные фагоциты (эндотелиальные клетки, фибробласты, гладкомышечные клетки, эпителиальные клетки) [19, 29]. Примечательно, что фагоцитоз погибших клеток создает опасность для живых, так как его интенсификация связана с усилением продукции свободных окислительных радикалов, способных повреждать клеточные мембраны. Поэтому важно, чтобы фагоцитоз был полным, быстрым и точным. Эти свойства фагоцитоза управляемы и зависят от многих факторов, продуцируемых в очаге ишемии-реперфузии. Набор таких факторов у апоптотических и некротических клеток различается [29].

Среди апоптотических клеток микровезикулы выполняют хемотаксические функции, обладают про- и противовоспалительными свойствами, промотируют управляемую клеточную гибель; лизофосфатидилхолины выполняют хемотаксические функции;  $H_2O_2$  промотирует управляемую клеточную гибель; тромбоспондин-1 повышает иммунную толерантность; аннексин-1 стимулирует захват клеток фагоцитами; рибосомальный протеин S19 димер — хемотаксический фактор.

Некротические клетки — HSP70, HSP90, gp96, кальретикулин, HMGB-1, мочева кислота, ДНК, ИЛ-6 — усиливают воспаление.

Факторы, выделяемые апоптотическими клетками, в основном направлены на привлечение макрофагов, усиление и контроль фагоцитоза. Выполнение этой программы имеет непосредственный противовоспалительный эффект [15, 29]. Одним из примеров является усиление синтеза TGF $\beta$  в ходе фагоцитоза апоптотических телец. Этот цитокин ингибирует фосфорилирование p38 MAPK и активацию NF $\kappa$ B, что затрагивает дальнейший синтез цитокинов и изменяет баланс про- и противовоспалительных регуляторов в сторону последних, а также уменьшает вовлеченность адаптивного иммунного ответа в процесс воспаления [17]. Контакт макрофагов с апоптотическими клетками приводит к подавлению провоспалительной активности первых.

Это можно трактовать как механизм, позволяющий регулировать баланс провоспалительных и противовоспалительных сил в очаге клеточного повреждения. Чем больше в очаге апоптотических клеток, тем выше вероятность их контакта с макрофагами, приводящего к снижению воспалительной активности последних. Некротические клетки, наоборот, усиливают воспалительную активность в очаге, то есть баланс некротических и апоптотических клеток может быть одним из факторов, влияющих на активность воспаления в очаге. Таким образом, преобладание апоптотической формы клеточной гибели над некротической в зоне ишемического поражения оказывает регуляторное действие на воспаление и является фактором защиты окружающих клеток от повреждающего действия воспалительного окружения.

Принципиально важно, что внешний и внутренний механизмы запуска позволяют активировать эту программу как по команде извне, так и в ответ на критические изменения внутри клетки. Это обстоятельство, а также то, что в нормальных условиях апоптотическая клетка исчезает бесследно для окружающих, превращает апоптоз в удобный инструмент для удаления неблагоприятных, опасных и ненужных клеток без ощутимых последствий для ткани и организма в целом. Тот факт, что, в отличие от некроза, апоптоз выполняет в организме регулирующие функции и присутствует в норме, позволил многим исследователям предположить, что расположение апоптотических клеток вокруг центра некроза является своего рода гарантией нераспространения последнего на интактные клетки. Если принять во внимание эту гипотезу, то любопытным становится феномен реперфузионного повреждения ткани, в результате которого можно наблюдать развитие апоптотической гибели клеток. Известно, что реперфузия восстанавливает подачу не только кислорода, но и энергетических субстратов для производства АТФ клетками, а апоптоз зависит от АТФ и потому его активация после реперфузии кажется логичной.

Снижение запасов АТФ клетки ниже критических величин в условиях ишемии может служить “точкой невозврата”, пройдя которую клетка неминуемо погибнет от некроза, т.к. энергетические резервы клетки быстро тают, а реализация программы апоптоза требует их затрат, поэтому “решение об инициации апоптоза” должно быть принято как можно раньше. В противном случае велик риск, что на каком-то этапе дефицит энергии достигнет критического значения, и клетка “свалится” в некроз, что повлечет за собой дальнейшее распространение клеточной гибели. Формулу “своевременного принятия решения”, при этом, можно выразить следующим образом — решение принято вовремя, если  $E_x - E_{ано} > E_k$ , где  $E_x$  — уровень клеточных резервов энергии в момент “принятия решения” о запуске апоптоза,  $E_k$  — критический уровень клеточных резервов энергии, при которых происходит “сваливание” клетки в некроз,  $E_{ано}$  — количество энер-

гии, необходимое для успешной реализации апоптоза, завершающегося фагоцитозом апоптотических телец.

Возможность помочь выжить потенциально жизнеспособным клеткам и нормально завершить программу апоптоза тем, которые уже претерпели необратимые изменения является необходимым компонентом комплексной фармакологической коррекции ИР и других состояний, характеризующихся схожим патогенезом.

В настоящий момент в терапии критических состояний большое значение придается применению препаратов, оказывающих цитопротекторное действие [5]. Главной целью их скорейшего назначения является своевременная коррекция энергетического и ионного дисбаланса (в первую очередь, кальциевого), от которых зависит целостность мембран клеток и отсроченное угнетение воспалительных процессов, развивающихся в ответ на повреждение ткани [36].

Одним из отечественных цитопротекторов является комплексный препарат цитофлавин, зарегистрированный в России и содержащий янтарную кислоту, никотинамид, рибоксин и рибофлавин [3]. Эффективность цитофлавина подтверждена в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях. В условиях различных критических состояний цитофлавин препятствовал резкому снижению уровня АТФ, помогал клетке осуществлять анаэробный гликолиз [5], подавлял чрезмерное перекисное окисление липидов, усиливал собственные антиоксидантные системы организма, стабилизировал клеточные мембраны [1, 4], и, как следствие, повышал защитные и, что важно, временные резервы клетки [2], уменьшал экспрессию Fas-рецепторов, предшествуя наступлению апоптоза ишемизированной клетки. Можно предположить, что таким образом клетка, ощущающая угрозу для своей жизни, снижает порог запуска апоптотической программы на случай, если стрессорное воздействие достигнет определенного критического уровня. Данный механизм защищает остальные клетки ткани от токсического воздействия продуктов некроза.

Фармакотерапевтическая эффективность цитофлавина показана при цереброваскулярной патологии, острых отравлениях нейротропными ядами, ишемической болезни сердца, дисфункции ЦНС при алкоголизме, в клинике неотложной хирургии. Применение препарата обеспечивает снижение летальности до 4,8 – 9,6 %, против 11,7 – 17,1 % у пациентов, не получивших препарат. Отмечено уменьшение в 1,7 раза длительности коматозного состояния, сокращение в 1,8 раза времени пребывания больного в отделении реанимации и интенсивной терапии, снижена в 2 раза частота развития вторичных осложнений [4]. Выраженный эффект препарата отмечен у больных с алкогольной зависимостью, установлено снижение патологического влечения к алкоголю уже к 5-му дню лечения, что проявилось улучшением интеллектуально-мнестических функций, увеличением объема активного внимания, повышением работоспособности

[2]. У пациентов с острой кишечной непроходимостью опухолевого генеза показано снижение (на 5,1 %) инфекционных осложнений, а летальность уменьшилась на 3,6 % в сравнении с пациентами, не получавшими препарат.

Экономическая целесообразность применения препарата обоснована методом фармакоэкономического анализа “заграта/эффективность” на примере острого нарушения мозгового кровообращения. Цитофлавин в остром периоде заболевания обеспечивал экономно денежных средств в размере 2222.8/2759.0 рублей (цены 2004/2008 гг.) на 1 больного, обуславливая меньшие затраты на одного больного за счет уменьшения стоимости лечения, а летальность снизилась почти в 2 раза (7,6 против 14,6 %) [3, 4].

Таким образом, своевременное назначение цитопротекторов, в том числе, цитофлавина, помогает клетке реализовать те защитные функции, которые присутствуют на всех уровнях — от клетки до организма в целом, и дает возможность осуществления фармакологического контроля за соотношением некротических и апоптотических клеток в зоне ишемии — реперфузии, что имеет большое практическое значение.

## ЛИТЕРАТУРА

1. М. Н. Бизенкова, Н. П. Чеснокова, М. Г. Романцов, Т. А. Невважай, *Клин. и эксперим. исследования*, № 4, 134 – 138 (2007).
2. А. М. Жирков, Б. В. Батоцыренов, В. П. Амагыров и др., *Клин. и эксперим. исследования*, № 4, 106 – 109 (2007).
3. А. Л. Коваленко, М. Н. Бизенкова, В. В. Бульон и др., *Новые технологии, методы диагностики, лечения и профилактики в здравоохранении*, 3(7), 79 – 83 (2006).
4. Е. В. Силина, С. А. Румянцева, *Вестн. интенсивной тер.*, № 2, 82 – 88 (2006).
5. В. И. Скворцова, Н. В. Ефремова, Н. В. Шамалов и др., *Качество жизни*, Медицина, № 2, 35 – 40 (2006).
6. D. P. Basile, K. Fredrich, Bh. Chelladurai, et al., *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, 294(4), 928 – 936 (2008).
7. Н. К. Baumgartner, J. V. Gerasimenko, Ch. Thorne, et al., *J. Biol. Chem.*, 284(31), 20796 – 20803 (2009).
8. Z. Ben-Ari, O. Pappo, Y. Cheporko, et al., *Liver transplantation*, 13(8), 1181 – 1188 (2007).
9. М. Е. Bianchi and J. Leukocyt., *Biol.*, 81(1), 1 – 5 (2007).
10. S. Biswas, A. S. Chida, I. Rahman, *Biochem. Pharmacol.*, 71(5), 551 – 564 (2006).
11. J.-X. Chen, H. Zeng, Q.-H. Tuo, H. Yu, et al., *Am. J. Physiol. HeartCirc. Physiol.*, 292(4), 1664 – 1674 (2007).
12. S. Claerhout, D. Decraene, A. Van Laethem, et al., *J. Invest Dermatol.*, 127(2), 429 – 438 (2007).
13. M. D'Amelio, E. Tino, F. Cecconi, *Pharmaceutical research*, 25(4), 740 – 751 (2008).
14. S. Elmore, *Toxicologic pathology*, 35(4), 495 – 516 (2007).
15. L.-P. Ewing and P. M. Henson, *Am. J. Pathology*, 171(1), 2 – 8 (2007).
16. P. Ferdinandy, R. Schulz, G. F. Baxter, *Pharmacol. Rev.*, 59(4), 418 – 458 (2007).
17. U. M. Fisher, R. Schulz, G. F. Baxter, *Pharmacol. Rev.*, 59(4), 418 – 458 (2007).
18. Zh. Gao, Y. Tian, J. Wang, et al., *J. Biol. Chem.*, 282(42), 30718 – 30727 (2007).

19. R. G. Giffard, R.-Q. Han, J. F. Emery, et al., *Anesthesiology*, **109**(2), 339 – 348 (2008).
20. M. B. Gill, K. Bockhorst, P. Narayana, J. R. Perez-Polo, *J. Neurosci. Res.*, **86**(16), 3584 – 3604 (2008).
21. A. B. Gustafsson and R. A. Gotlib, *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, **292**(2), 45 – 50 (2007).
22. E. K. Iliodromitis, A. Lazou, D. T. Kremastinos, *Vasc. Health Risk Manag.*, **3**(5), 629 – 637 (2007).
23. A. Iwata, V. Morgan-Stevenson, B. Schwartz, et al., *PLoS One*, **5**(2), 1 – 11 (2010).
24. H. R. Jang and H. Rabb, *Clin. Immunol.*, **130**(1), 41 – 50 (2009).
25. S.-Y. Jeong, A. Dasgupta, K. J. Jung, et al., *Virology*, **370**(2), 264 – 272 (2008).
26. M. R. Junttila, S.-P. Li, J. Westermarck, *The FASEB Journal*, **22**(4), 954 – 965 (2008).
27. Y. Junying, *Apoptosis*, **14**(4), 469 – 477 (2009).
28. A. F. Karamysheva, *Biochemistry (Moscow)*, **75**(7), 751 – 762 (2008).
29. D. V. Krysko and P. Vandenabeele, *Cell Death Differ.*, **15**(1), 29 – 38 (2008).
30. Sh. E. Lakhan, A. Kirchgessner, M. Hofer, *J. Translation Med.*, **7**(97), 1 – 11 (2009).
31. B. Levine, S. Sinha, G. Kroemer, *Autophagy*, **4**(5), 600 – 606 (2008).
32. J. LoPiccolo, G. M. Blumenthal, W. B. Bernstein, P. A. Dennis, *Drug Resist. Updat.*, **11**(1 – 2), 32 – 50 (2008).
33. C. Maack and B. O'Rourke, *Basic Res. Cardiol.*, **102**(5), 369 – 392 (2007).
34. C. A. Mannella, *Ann. NY Acad. Sci.*, № 1147, 171 – 179 (2008).
35. S. Merighi, A. Benini, P. Mirandola, et al., *Purinergic signal*, **2**(4), 627 – 632 (2006).
36. M. K. Misra, M. Sarwat, P. Bhakuni, et al., *Med. Sci. Monit.*, **15**(10) 209 – 219 (2009).
37. E. Murphy and C. Steenbergen, *Physiol. Rev.*, **88**(2), 581 – 609 (2008).
38. D. Navaratna, S. Guo, K. Arai, E. H. Lo, *Cell Adh. Migr.*, 2009, **3**(2), 216 – 223 (2009).
39. K. Nishijima, Y. S. Ng, L. Zhong, et al., *Am. J. Pathology*, **171**(1), 53 – 67 (2007).
40. N. Papadopoulo, I. Charalampopoulos, V. Anagnostopoulou, et al., *Mol. Cancer*, **7**(88), 1 – 13 (2008).
41. Ch. Shen, C. S. Lancaster, B. Shi, et al., *Mol. and cell biol.*, **27**(20), 7007 – 7017 (2007).
42. M. Shibuya, *J. Biochem. Mol. Biol.*, **39**(5), 469 – 478 (2006).
43. D. F. Suen, K. L. Norris, R. J. Youle, *Genes. Dev.*, **22**(12), 1577 – 1590 (2008).
44. M. V. Sundaram, *Wormbook*, № 11, 11 – 19 (2006).
45. J. M. Thurman, *Clin. Immunol.*, 2007, **123**(1), 7 – 13 (2007).
46. J. C. Timmer and G. S. Salvesen, *Cell. death and differrentiation*, **14**(1), 66 – 72 (2007).
47. Q. Tong, L. Zheng, L. Lin, et al., *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, **35**(4), 444 – 456 (2006).
48. K. B. Walsh, A. H. Toledo, F. A. Rivera-Chavez, et al., *Exp. Clin. Transplant.*, **7**(2), 78 – 93 (2009).
49. R. Yamaguchi and G. Perkins, *Biochem. Biophys. Acta*, **1787**(8), 963 – 972 (2009).
50. R. J. Youle, A. Strasser, *Nature reviews. Mol. Cell Biol.*, **9**(1), 47 – 59 (2008).
51. J. Zhang, *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, **1**(3), 242 – 253 (2008).

Поступила 22.09.10

## APOPTOSIS – UNIVERSAL MECHANISMS OF CELL DEATH AND SURVIVAL IN ISCHEMIA AND REPERFUSION: WAYS TO PHARMACOLOGICAL CONTROL

A. V. Savateev and T. N. Savateeva-Lyubimova

Institute of Toxicology, Ministry of Public Health of the, Russian Federation, ul. Bekhtereva 1, St. Petersburg, 192019, Russia

Cell death is the main element of ischemic-reperfusion states. The balance of main cell death forms (necrosis and apoptosis) in impaired tissues determines the extent of cellular loss and the rate of pathological process spreading, as well as the possibility of functional recovery. The review describes triggering mechanisms of apoptosis under the ischemia-reperfusion conditions, considers the role of inflammation in limiting the cell loss and its dependence on the balance of necrotic and apoptotic forms of cell death at the site of ischemia-reperfusion, and suggests potential methods for pharmacological correction of protective potency of the cell and the balance of cell death forms.

**Key words:** Ischemia, reperfusion, necrosis, apoptosis, cytoflavin