



Молекулярные и морфологические маркеры гибели нейронов при острых нарушениях мозгового кровообращения

В.А. Кудрявцева¹, Е.А. Кузьмин¹, А.В. Моисеева¹, М.С. Обельчакова¹, П.А. Сеницына¹, Т.И. Филистович², Н.Л. Карташкина¹, Г.А. Пьявченко^{1,3,✉}, А.М. Голубев³, С.Л. Кузнецов¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет)

ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

² УО «Гродненский государственный медицинский университет»

ул. Горького, д. 80, г. Гродно, 230009, Республика Беларусь

³ ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» –
Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В.А. Неговского
ул. Петровка, д. 25, стр. 2, г. Москва, 107031, Россия

Аннотация

Острое нарушение мозгового кровообращения является одним из наиболее обсуждаемых вопросов современной реаниматологии и неврологии, так как это тяжелое состояние, приводящее к инвалидизации или смерти пациента при отсутствии немедленно оказанной медицинской помощи. В этом обзоре рассматриваются общие и частные биологические маркеры инсульта, генетические признаки инсульта и современные данные по их диагностическому значению. Анализируются основные механизмы гибели клеток ткани головного мозга при инсульте, такие как апоптоз, некроз, ферроптоз, партанатоз, сармоптоз, аутолиз, аутофагия, онкоз, эксайтотоксическая гибель, рассматриваются морфологические особенности наблюдаемых процессов, их структурные проявления. Для каждого типа гибели клеток в нервной ткани обсуждаются наиболее часто выявляемые молекулярные маркеры: специфические киназы, Толл-подобные рецепторы в случае апоптоза; серин-треониновые протеинкиназы, компоненты полиубиквитинового системы, выявляемые при некрозе; рецепторы трансферрина 1, типичные для ферроптоза; поли(АДФ-рибоза)-полимераза, активность которой возрастает при партанатозе; белок медленной Валлеровской дегенерации, накапливающийся в ходе сармоптоза; а также другие биомаркеры, характерные как для отдельных типов гибели нервных клеток, так и для общепатологических процессов, затрагивающих головной мозг.

Ключевые слова: инсульт; клеточная гибель; апоптоз; некроз; ферроптоз; партанатоз; сармоптоз; аутолиз; аутофагия; онкоз; эксайтотоксическая гибель

Рубрики MeSH:

МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ РАССТРОЙСТВА – ПАТОЛОГИЯ

МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ РАССТРОЙСТВА – ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

БИОМАРКЕРЫ – АНАЛИЗ

КЛЕТКИ СМЕРТЬ

НЕЙРОНЫ – ПАТОЛОГИЯ

Для цитирования: Кудрявцева В.А., Кузьмин Е.А., Моисеева А.В., Обельчакова М.С., Сеницына П.А., Филистович Т.И., Карташкина Н.Л., Пьявченко Г.А., Голубев А.М., Кузнецов С.Л. Молекулярные и морфологические маркеры гибели нейронов при острых нарушениях мозгового кровообращения. Сеченовский вестник. 2022; 13(4): 18–32. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.4.18-32>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Пьявченко Геннадий Александрович, канд. мед. наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Россия

Тел.: +7 (953) 614-40-40

E-mail: gennadii.piavchenko@staff.sechenov.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-65-00096¹

Поступила: 15.08.2022

Принята: 29.09.2022

Дата печати: 28.11.2022

Molecular and morphological markers of neuronal death in acute cerebrovascular accidents

Varvara A. Kudryavtseva¹, Egor A. Kuzmin¹, Aleksandra V. Moiseeva¹, Mariia S. Obelchakova¹, Polina A. Sinitsina¹, Tatiana I. Filistovich², Natalia L. Kartashkina¹, Gennadii A. Piavchenko^{1,3,✉}, Arkady M. Golubev³, Sergey L. Kuznetsov¹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

² Grodno State Medical University

80, Gorkogo str., Grodno, 230009, Republic of Belarus

³ Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,

V.A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology

25, bld. 2, Petrovka str., Moscow, 107031, Russia

Abstract

Acute cerebral circulation disorder is one of the most discussed issues in modern intensive care and neurology, as it is a severe condition, leading to disability or death of the patient, in the absence of immediate medical care. This review discusses general and specific biological markers of stroke, genetic markers of stroke, and current data on their diagnostic significance. The main mechanisms of brain tissue cell death in stroke, such as apoptosis, necrosis, ferroptosis, parthanatosis, sarmoptosis, autolysis, autophagy, oncosis, excitotoxic death are analyzed; the morphological features of the observed processes and their structural manifestations are reviewed. For each type of cell death in nervous tissue, the most frequently detected molecular markers are discussed: specific kinases, Toll-like receptors in the case of apoptosis; serine-threonine protein kinases, components of the polyubiquitin system detected in necrosis; transferrin 1 receptors, typical for ferroptosis; poly(ADP-ribose)-polymerase, whose activity increases in parthanatosis; slow Wallerian degeneration protein that accumulates during sarmoptosis; and other biomarkers characteristic of both individual types of nerve cell death and general pathological processes affecting the brain.

Keywords: stroke; cell death; apoptosis; necrosis; ferroptosis; parthanatosis; sarmoptosis; autolysis; autophagy; oncosis; excitotoxic death

MeSH terms:

CEREBROVASCULAR DISORDERS – PATHOLOGY

CEREBROVASCULAR DISORDERS – PHYSIOPATHOLOGY

BIOMARKERS – ANALYSIS

CELL DEATH

NEURONS – PATHOLOGY

For citation: Kudryavtseva V.A., Kuzmin E.A., Moiseeva A.V., Obelchakova M.S., Sinitsina P.A., Filistovich T.I., Kartashkina N.L., Piavchenko G.A., Golubev A.M., Kuznetsov S.L. Molecular and morphological markers of neuronal death in acute cerebrovascular accidents. Sechenov Medical Journal. 2022; 13(4): 18–32. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.4.18-32>

CONTACT INFORMATION:

Gennadii A. Piavchenko, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Histology, Cytology and Embryology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Tel.: +7 (953) 614-40-40

E-mail: gennadii.piavchenko@staff.sechenov.ru

¹ Российский научный фонд. <https://rscf.ru/project/22-65-00096/>

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was supported by the Russian Science Foundation № 22-65-00096

Received: 15.08.2022

Accepted: 29.09.2022

Date of publication: 28.11.2022

Список сокращений:

CASP – caspase, каспаза

S100B – S-100 calcium binding protein B, S-100 кальций-связывающий белок B

TLR – Toll-like receptor, Толл-подобный рецептор

NLR – NOD-like-receptor, NOD-подобный рецептор

HSP – heat shock protein, белок теплового шока

PARP – Poly (ADP-ribose) polymerase, поли(АДФ-рибоза)-полимераза

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ	HIGHLIGHTS
Морфологические и молекулярные биомаркеры различных типов клеточной гибели ассоциированы с разными механизмами развития инсульта.	Morphological and molecular biomarkers of various types of cell death are associated with different mechanisms of stroke development.
Для некротического типа гибели нейронов при нарушениях мозгового кровообращения характерны полиубиквитиновый механизм активации с последующей индукцией серин-треонин протеинкиназ.	The necrotic type of neuronal death during cerebral circulatory disorders is characterized by a polyubiquitin activation mechanism followed by induction of serine-threonine protein kinases.
Апоптотический тип гибели нейронов в ходе развития инсульта характеризуется активацией опухолевого белка 53, индукторов апоптоза и клеточных факторов.	Apoptotic type of neuronal death in stroke development is characterized by activation of tumor protein 53, apoptosis inducers, and cellular factors.
Гибель клеток нервной ткани посредством ферроптоза сопровождается нарушением баланса свободного железа и накоплением свободных форм кислорода.	Nerve tissue cell death by ferroptosis is accompanied by an imbalance of free iron and accumulation of free oxygen forms.
Путь активации программируемой клеточной гибели некротического типа, пироптоза, характеризуется нарушением целостности цитолеммы в результате активации каспазы-1.	The activation pathway of programmed necrotic cell death, pyroptosis, is characterized by disruption of cytollemal integrity as a result of caspase-1 activation.
Наиболее изученным механизмом гибели нейронов является Валлеровская дегенерация, типичным маркером которой является аксонотомия.	The most studied mechanism of neuronal death is Wallerian degeneration, a typical marker of which is axonotomy.
Прогрессирующая гипоксическая альтерация нейронов индуцирует гибель клеток путем онкоза, характерными биомаркерами которого являются глиальный фибриллярный кислый белок, а также N-метил-D-аспаратный-рецептор.	Progressive hypoxic alteration of neurons induces cell death by oncosis, the characteristic biomarkers of which are glial fibrillary acidic protein as well as N-methyl-D-aspartate receptor.

Инсульт является одной из ведущих причин смерти, вследствие него ежегодно умирает 7 миллионов человек во всем мире [1]. Вероятность возникновения данного заболевания увеличивается с возрастом: так, в 45–55 лет она составляет 0,001%, а в более старших возрастных группах достигает 0,03% [2].

Терапевтическое окно при инсульте очень мало и составляет около 4,5 часа от начала заболевания [3]. Около 5% случаев инсульта пропускаются, а приблизительно у 30% пациентов с подозрением на инсульт в конечном счете диагностируется другое заболевание [4]. Помимо диагностики собственно инсульта необходимо определить его тип для подбора оптимального лечения. Причиной как ишемического, так и геморрагического инсульта могут являться гипоксия, ишемия и инфаркт головного мозга [5, 6].

Вследствие нарушения аэробных процессов в нервной ткани происходит повреждение нейронов и их локальная гибель [7, 8]. К морфологическим проявлениям ишемических повреждений нейронов относятся: гомогенизация цитоплазмы, деформация и сморщивание ядер, кариоцитоллиз с образованием клеток-теней, хроматолиз, смещение ядра от периферии к центру клетки и его набухание, смещение ядрышка к периферии ядра, перичеселлюлярный отек [9]. Биомаркерами могут служить белки, липиды, рибонуклеиновая кислота и другие компоненты клеток, высвобождающиеся при их гибели.

Технологии, применяемые в современной медицине, позволяют получать данные генома, эпигенома, транскриптома, протеома и анализировать их для дифференцировки этиологии нарушений мозгового кровообращения.

Цель обзора – выявление молекулярных механизмов клеточной гибели при острых нарушениях мозгового кровообращения и их морфологических проявлений. Поиск источников осуществлялся в российских и зарубежных базах данных, в том числе были изучены фундаментальные работы научной литературы по рассматриваемой теме. Отобраны наиболее релевантные источники информации.

Общие характеристики видов клеточной гибели и биологических маркеров при инсультах

Основными типами клеточной гибели нейронов при инсультах служат *апоптоз* и *некроз*. Эти процессы регулируются разными молекулярными механизмами, что приводит к различным изменениям на морфологическом уровне. Кроме перечисленных форм на данный момент выявлено множество переходных и специфических разновидностей гибели клетки, характерных как для всего организма, так и для определенных клеточных линий. Многие механизмы клеточной гибели представляют собой комбинацию процессов программируемой гибели с разными стартовыми сигналами и некроза, в связи с чем морфологические изменения при упомянутых механизмах идентичны некрозу, но молекулярные маркеры будут различны в зависимости от типа гибели нейрональных клеток.

Биологические маркеры при инсультах можно разделить на группы: маркеры повреждения тканей головного мозга, маркеры воспаления, маркеры гемостаза, прочие маркеры [10].

Основными маркерами повреждения головного мозга являются: S100B (S-100 calcium-binding protein, S-100 кальций-связывающий белок B), GFAP (glial fibrillary acidic protein, глиальный фибриллярный кислый белок), T-tau (total-tau protein, общий тау-белок), NSE (neuron-specific enolase, нейрон-специфическая энлаза), NMDA-R (N-methyl-D-aspartate receptor, N-метил-D-аспартатный-рецептор), MBP (myelin basic protein, основной белок миелина), BDNF (B-type neurotrophic growth factor, мозговой нейротрофический фактор мозга). По наличию этих маркеров можно судить о разрушении нервных клеток и циркуляции продуктов их метаболизма в кровотоке.

К маркерам воспаления относятся: IL-6 (interleukin 6, интерлейкин 6), определение которого, независимо от этиологии инсульта, выраженности симптомов и наличия осложнений, может помочь предсказать функциональный исход после внутривенного тромболитика; IL-1b (interleukin 1 beta, интерлейкин 1 бета), TNF- α (tumor necrosis factor-alpha, фактор некроза опухоли альфа), вырабатываемые активированной микроглией в фенотипе M1 [11]; cFn (cellular fibronectin, клеточный фибронектин), VCAM 1 (vascular cell adhesion molecule 1, моле-

кула адгезии сосудистых клеток 1), MMP9 (matrix metalloproteinase 9, матриксная металлопротеиназа 9), ApoC-I (apolipoprotein C-I, аполипопротеин C-I), ApoC-III (apolipoprotein C-III, аполипопротеин C-III). ApoC-I и ApoC-III совместно с параоксоназой-1 могут быть использованы как для ишемического инсульта, так и для дифференциации между ишемическим и геморрагическим инсультами благодаря их связи с холестерином липопротеинов высокой плотности и сывороточным амилоидом А [12]. Группа маркеров воспалительного процесса взаимосвязана с патологией сосудов среднего и крупного диаметра.

Маркеры гемостаза включают в себя: D-димер, VWF (von Willebrand factor, фактор фон Виллебранда), высокий уровень которого ассоциирован с повышенным риском первого инсульта, рецидива и смертности, связанной с инсультом, что подтверждают обширные эпидемиологические данные [13], а также PAI-I (plasminogen activator inhibitor-1, ингибитор активатора плазминогена-1), высокий уровень которого отмечается у пациентов с ишемическим инсультом [14, 15].

Другими биологическими маркерами, выявляемыми при инсульте, служат: NT-proBNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, N-концевой прогормон натрийуретического пептида мозга), BNP (brain natriuretic peptide, мозговой натрийуретический пептид), NDKA (nucleoside diphosphate kinase A, нуклеозиддифосфат киназа A), PARK 7 (Parkinson disease protein 7, белок 7 болезни Паркинсона), RBP4 (retinol binding protein 4, ретинол-связывающий белок 4), CASP-3 (caspase 3, каспаза 3) [16–19].

Особенности морфологических характеристик и биологических маркеров при разных видах гибели нейронов

Апоптоз

Апоптоз – термин, используемый для описания процесса регулируемой программируемой клеточной гибели, в ходе которого происходит распад нейрона на отдельные апоптотические тельца, ограниченные плазмалеммой. Указанный процесс характеризуется сложностью и стадийностью наблюдаемых морфологических изменений.

Каждая стадия запускается отдельной генетической программой, реализуемой посредством генной индукции синтеза сигнальных молекул и активации эндонуклеаз [20]. Основные морфологические изменения на ранних стадиях не выражены и связаны с активностью индукторов апоптоза TRP53 (transformation-related protein 53, опухолевый белок 53, pRb – retinoblastoma protein, белок ретинобластомы) и внутриклеточных факторов [21–23], в то время как конденсация хроматина, фрагментация ядра, уплотнение клетки и блеббинг (появление выпячиваний клеточной поверхности, характеризующихся различной структурой и формой) проявляются на более

поздних стадиях [24]. Таким образом, к основным морфологическим изменениям нейрона при апоптозе относят: конденсацию хроматина, фрагментацию ядра, уплотнение клетки и блеббинг, которому предшествует набухание митохондрий, происходящее в результате проникновения белков межклеточного пространства в цитоплазму. Блеббинг, в свою очередь, является причиной уплотнения органелл, которые, тем не менее, сохраняют целостность своих структур на всех стадиях апоптоза. В результате описанного процесса во многих случаях образуются апоптотические тельца, а содержимое клетки обычно не выходит наружу, что, как предполагается, сводит к минимуму возникновение иммунологических реакций [24].

К молекулярным маркерам апоптоза в нервной ткани относят: CASP-3; TLRs (Toll-like receptors, Толл-подобные рецепторы); так называемые рецепторы смерти – TNFR1 (tumor necrosis factor receptor 1, рецептор фактора некроза опухоли 1); инфламасомы – NLRP3 (NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3, инфламасома пиринового домена 3 семейства NLR); внутриклеточное определение нуклеиновых кислот (например, вирусной ДНК, РНК); апоптотические – CASP: 8, 10, 3, 6, 7, 9; MAP1LC3-II (microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3, микротрубочки – ассоциированные белки 1A/1B с легкой цепью 3B) [25, 26].

Некроз

Некроз – тип смерти клетки, проявляющийся ее набуханием с последующим выходом содержимого клетки во внеклеточное пространство. Хотя в процесс дегенерации вовлечены разрывы ДНК, однако при некрозе, в отличие от апоптоза, не происходит конденсации хромосом, что позволяет дифференцировать патологические признаки каждого из этих двух типов клеточной гибели. Важным аспектом проявления морфологических признаков некроза нейрона является их временная задержка относительно гибели клеток, заключающаяся в том, что отсроченные эффекты некроза могут наблюдаться спустя несколько суток после клеточной смерти. На ранних стадиях наблюдается кариорексис, после появляются пикнотичные, а потом и полностью лизированные ядра [27]. Кариолизис характеризует переход от некробиоза к собственно некрозу и хорошо обнаруживается при окраске гематоксилин-эозином [28]. Распавшиеся ядра не будут окрашиваться гематоксилином из-за распада нуклеиновых кислот. Также на ультраструктурном уровне наблюдается набухание митохондрий, митофагия, диссоциация полисом, их открепление от цистерн, уменьшение количества гранул гликогена [20, 29]. Органеллы нейронов в состоянии некроза претерпевают ряд изменений:

- для митохондрий характерно набухание, снижение плотности гранул и возникновение агрегатов

неправильной формы в матриксе, а также отложение кальциевых солей;

- в цитоплазматической сети наблюдается набухание, нарушение строения, дезорганизация и распад мембранных структур;

- к основным изменениям рибосом относят: диссоциацию полисом, отделение рибосом от мембранных структур, снижение четкости контуров, уменьшение размеров и количества рибосом;

- в лизосомах происходит агрегация мелких гранул и просветление матрикса, возможен разрыв мембран;

- в цитоплазматическом матриксе исчезают гранулы гликогена, снижается ферментативная активность [27].

Молекулярными маркерами некроза в нервной ткани являются: серин-треонин протеинкиназы, полиубиквитиновая система (преимущественно связи K63 и M1), S100B, АТФ (аденозинтрифосфат), HSP90 (heat shock protein 90, белок теплового шока 90). Для вторичного некроза и фагоцитоза после апоптоза характерны – DFNA5 protein (non-syndromic hearing impairment protein 5, несиндромный белок 5 нарушения слуха); CASP-3, CASP-1/1 [30, 31].

Ферроптоз

Одним из распространенных типов клеточной смерти является ферроптоз, возникающий при нарушении баланса свободного железа и вследствие неконтролируемого перекисного окисления липидов, накопления свободных форм кислорода. Этот процесс приводит к нарушению структуры и функций плазматических мембран и некротической гибели нейрональной клетки. Этиологическим фактором перехода к ферроптозу служит недостаток GPx4 (Glutathione peroxidase 4, глутатионпероксидаза 4), необходимой для восстановления токсичных перекисей липидов [32, 33]. В свою очередь, мозг является высокочувствительным к изменениям баланса железа органом. Ферроптоз ассоциирован с рядом нейродегенеративных заболеваний [34]. При ишемическом инсульте нейроны переходят к ферроптозу из-за перегрузки железом вследствие повреждения гематоэнцефалического барьера. Ферритин, отдающий трехвалентное железо, приводит к вышеописанным процессам и гибели клеток.

Типичными морфологическими проявлениями ферроптоза в нервной ткани считают снижение количества митохондрий, уплотнение и (или) дезорганизацию крист митохондрий, разрыв их внешней мембраны, а также увеличение плотности внутренних мембран – «усыхание» митохондрий [35, 36]. Молекулярными маркерами нейронального ферроптоза могут служить: TFRC-рецепторы (transferrin receptor protein 1, рецептор трансферрина 1) и ACSL4 (long-chain-fatty-acid-CoA ligase 4, CoA-лигаза 4 длинноцепочечных жирных кислот),

участвующие в перекисном окислении липидов; эрастин; RSL3 (RAS-selective lethal, RAS-селективный летальный белок); GPx4 (Glutathione peroxidase 4, глутатионпероксидаза 4); индукция экспрессии: PTGS2 (prostaglandin-endoperoxide synthase 2, простагландин-эндопероксид-синтаза 2), CHAC1 (Chac glutathione specific gamma-glutamylcyclotransferase 1, глутатионспецифическая гамма-глутамилцикло-трансфераза ChaC); NFE2L2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, ядерный фактор эритроид 2, связанный с фактором 2); мутированный белок KRAS (Kirsten rat sarcoma virus, вирус саркомы крыс Кирстен), HMGB1 (high mobility group Box 1 protein, белок Box 1 группы высокой подвижности), NCOA4 (nuclear receptor coactivator 4, коактиватор ядерных рецепторов 4) [37, 38].

На выявлении молекулярных механизмов ферроптоза нейрона основана разрабатываемая нейропротективная терапия с использованием специфических ингибиторов [39], которая позволяет ослабить повреждение тканей в постинсультных состояниях [40].

Партанатоз

Представляет собой тип регулируемого некроза, который зависит от активности PARP (Poly (ADP-ribose) polymerase, поли(АДФ-рибоза)-полимераза) [41]. Ключевыми особенностями нейронального партанатоза являются: независимость от каспаз [42]; деполяризация мембраны митохондрий и вторичное производство активных форм кислорода [43]; наличие тесной связи с кальциевой сигнализацией [44]; независимость от цитопротекторного эффекта гена Bcl-2 (B-cell lymphoma 2 gene, ген В-клеточной лимфомы 2) [45]; синергизм между PARG (Poly (ADP-ribose) glycohydrolase, поли (АДФ-рибоза) гликогидролаза) и PARP-1 в регуляции клеточной смерти [46].

Морфологические маркеры партанатоза нейронов аналогичны некрозу. К молекулярным маркерам относятся: гиперактивация PARP-1, накопление PAR (Poly (ADP-ribose, поли(АДФ-рибоза), ядерная транслокация митохондриального белка AIF (Apoptosis inducing factor, апоптоз индуцирующий фактор) и крупномасштабные расщепления ДНК, PARG [31, 47].

Пироптоз

Это подвид программируемой клеточной гибели некротического типа, характеризующийся нарушением целостности цитолеммы в результате активации CASP-1 и быстрым высвобождением внутриклеточных компонентов во внеклеточную среду.

В нервной ткани при апоптозе основными медиаторами являются CASP-3, 6 и 8, но в случае пироптоза главным медиатором является CASP-1, а CASP-3, 6 и 8 остаются незадействованными. После нарушения целостности клеточной мембраны в нейрон

устремляются ионы и вода, в результате чего клетка набухает и подвергается лизису, высвобождая наружу свое содержимое. При пироптозе не происходит нарушения целостности мембраны митохондрий и высвобождения цитохрома С [48].

Имеются отличия и в поражении ДНК нервной клетки. Так, при апоптозе участки между нуклеосомами расщепляют ДНКазы, а при пироптозе вместо этого происходит активация каспазо-1-зависимой нуклеазы, что приводит к конденсации хромосом. Целостность ядра при этом сохраняется [49]. Молекулярными маркерами пироптоза нервной ткани служат: PARP – полимеразы – цитозольные белки, содержащие специфический сайт расщепления воспалительных каспаз (CASP-1, CASP-4, CASP-5, CASP-11); GSDMD (Gasdermin D, гасдермин D); RIPK3 (receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 3, рецептор-взаимодействующая серин/треонин-протеинкиназа 3); MLKL (mixed lineage kinase domain like pseudokinase, домен смешанной киназы, подобной псевдокиназе); ZBP1 (Z-DNA-binding protein 1, Z-ДНК-связывающий белок 1); ESCRT machinery (endosomal sorting complexes required for transport, эндосомальные сортировочные комплексы, необходимые для транспортировки); инфламасомы (NLRP3 и пириновые белки) [50].

Сармоптоз

Валлеровская дегенерация, или сармоптоз, является наиболее изученным механизмом смерти нейронов, который связан с аксонотомией. Это почти универсальная, неапоптотическая дегенерация всех аксональных структур дистальнее места повреждения, развивающаяся обычно в течение 1–2 дней после иницирующего воздействия. Стоит отметить, что время смерти и выживаемость клетки после повреждения аксона зависят как от места расположения клетки, так и от ее типа: например, ганглиозные клетки сетчатки погибают уже через 2–3 недели после повреждения зрительного нерва, в то время как сенсорные и двигательные нейроны выживают после повреждения седалищного нерва.

Морфологические особенности сармоптоза: сначала происходит аксональная реакция, в ходе которой от центра перикариона начинается хроматолиз с дальнейшим набуханием цитоплазмы и сдвигом ядра к периферии клетки. В зависимости от множества различных факторов эта стадия может перейти либо в репаративную, либо в дегенеративную стадию, морфологические изменения при которой также подразделяются на периаксональную сегментарную дегенерацию и сармоптоз. Ключевое отличие этих двух типов дегенерации нейронов заключается в вовлеченности аксона в процесс дегенерации; так, при периаксональной сегментарной дегенерации повреждения происходят преимущественно в миелиновой оболочке, практически не затрагивая сам

аксон, в то время как при сармоптозе аксон распадается одновременно с миелиновой оболочкой [51]. Микроскопические изменения при сармоптозе в основном заключаются в набухании аксонов с уплотнением миелиновой оболочки: так, при окраске гематоксилином и эозином наблюдаются опустошенные, увеличенные в объемах аксоны, у которых уплотнен наружный контур. Изменения аксонов на субмикроскопическом уровне заключаются в отслаивании от миелиновой оболочки и набухании аксоплазмы, а также в разрушении органелл и цитоскелета с образованием в нем гранулярного материала разной плотности [52]. Молекулярные маркеры сармоптоза нейронов включают в себя: WldS белок (slow Wallerian degeneration, белок медленной Валлеровской дегенерации), мутантный слитый белок, предшественник NAD (никотинамидадениндинуклеотид), митохондриальные токсины: CCCP (Carbonyl Cyanide Chlorophenylhydrazone, митохондриальный токсин карбонилцианид м-хлорфенилгидразон) и ротенон, SARM1 (Sterile alpha and Toll/interleukin receptor (TIR) motif containing 1, стерильный альфа-и TIR-мотив, содержащий белок 1), TLR-7 и TLR-9, NMNAT2 (wild-type NAD synthesizing enzyme, никотинамид мононуклеотид аденилтрансфераза 2, дикий тип) [53, 54].

Аутолиз

Аутолиз может происходить, если кальций-зависимые ферменты начинают разрушать мембрану нейрона путем лизиса, высвобождая катепсины (ДНКазы, липазы) и активные формы кислорода, а также протоны, что повышает кислотность внутриклеточной среды.

То, насколько та или иная клетка нервной ткани подвержена аутолизу и как он может проявляться морфологически, зависит от многих факторов, в том числе и от типа клетки. Например, у астроцитов глии аутолиз развивается медленно относительно нейронов и его проявлениями являются набухание цитоплазмы и фрагментация отростков. Под световым микроскопом первые проявления аутолиза в мозговой ткани могут быть обнаружены примерно через 10–12 ч. Олигодендроглиоциты являются наиболее устойчивыми к аутолизу, так как они бедны ферментами лизосом. В данном случае аутолиз проявляется в побледнении и последующих гиперхроматизации и сморщивании ядра при окраске. Но наиболее медленно аутолиз протекает в нервных волокнах – первые его проявления в виде набухания либо уплотнения миелиновых оболочек происходят только через 1,5 суток после смерти. Из-за того что клетки нервной ткани содержат малое количество ферментов лизосом, их иммуногистохимическое исследование возможно спустя достаточно продолжительное время после смерти [55].

К молекулярным маркерам аутолиза относят: HSP70; Bax (Bcl-2-like protein 4, bcl-2-подобный

белок 4); лизосомальный TRP53; DRAM1 (DNA damage-regulated autophagy modulator 1, модулятор аутофагии, регулируемой повреждением ДНК 1); ATG13 (Autophagy-related protein 13, связанный с аутофагией белок 13); ATG14 (Autophagy-related protein 14, связанный с аутофагией белок 14), гиперактивация $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ азы; beclin-1 (беклин-1) [55, 56].

Аутофагия

Для аутофагии характерна прижизненная деградация метаболически измененного содержимого цитоплазмы с помощью лизосом в целях поддержания клеточного и энергетического гомеостаза [57]. В ходе аутофагии может осуществляться программируемая гибель как всего нейрона, так и его отдельных частей. Чрезмерно интенсивная аутофагия является причиной клеточной гибели [58], а недостаточная активность процессов аутофагии способствует накоплению метаболитов, ассоциированных со старением и дегенерацией нервной ткани. В частности, этот процесс важен для долгоживущих клеток нервной ткани, так как нарушения аутофагии могут провоцировать различные заболевания. Так, например, при накоплении в клетках агрегатов неправильно свернутого бета-амилоида развивается болезнь Альцгеймера.

Процесс аутофагии характеризуется рядом типичных для нервных клеток морфологических проявлений: на ранних стадиях происходит формирование большого количества аутофагосом, снижается число митохондрий и уменьшается площадь мембранных структур эндоплазматического ретикула, аппарат Гольджи увеличивается в размерах, возможен усиленный эндоцитоз. В дальнейшем наблюдается нарастание числа аутофагосом, многие из которых содержат включения липидов. Возможна конденсация ядра, однако это происходит не всегда [59].

Молекулярными маркерами аутофагии служат: PI3Ks (phosphoinositide 3-kinases, фосфоинозитид-3-киназы); GABARAP (gamma-aminobutyric acid receptor-associated protein, гамма-аминомасляный кислотный рецептор-ассоциированный белок); MAP1LC3 (microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3, микротрубочки – ассоциированные белки 1A/1B с легкой цепью 3B); Atg8-protein (Autophagy-related protein 8, связанный с аутофагией белок 8); p62 (белок p62); оптиневрин; LILRB1 (Leukocyte immunoglobulin-like receptor subfamily B member 1, подсемейство лейкоцитарных иммуноглобулиноподобных рецепторов B); HSP90; LAMP2A (lysosomal-associated membrane protein 2, лизосом-ассоциированный мембранный белок 2); beclin-1 (беклин-1) [60–62].

Онкоз

Вид гибели, связанный с прогрессированием гипоксической альтерации нейрональных клеток [63]. В онкозе нейрона выделяют пять последовательных

фаз: 1) внутриклеточный ацидоз, являющийся результатом накопления лактата вследствие активации гликолиза; 2) декомпенсация работы $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPазы}$ и начальный этап нарушения осмотического равновесия в клетке за счет поступления воды во внутриклеточное пространство из внеклеточной среды по градиенту концентрации ионов; 3) гидратация митохондрий и их набухание; 4) разрыв мембранных структур митохондрий, эндоплазматического ретикула, комплекса Гольджи, кариолеммы и плазмалеммы в связи с прогрессирующей гидратацией; 5) фагоцитоз погибших нейронов [64]. На светооптическом уровне в ходе онкоза в нервной ткани наблюдаются морфологические изменения клеток и отдельных органелл, их набухание, а также агрегация хроматина в отсутствие заметных уплотнений хроматиновых телец, дезорганизация лизосом и нарушение структурной целостности митохондрий вследствие их набухания.

К молекулярным маркерам онкоза относятся: CASP-8; CASP-3; GFAP (glial fibrillary acidic protein, глиальный фибриллярный кислый белок); NMDA-R (N-methyl-D-aspartate receptor, N-метил-D-аспаратный-рецептор), повышение уровня различных протеаз и фосфолипаз [65, 66].

Эксайтотоксическая гибель

Является одной из нетипичных форм гибели нервных клеток [63], возникающей в связи с избыточной или чрезмерно продолжительной активацией рецепторов глутамата – основного возбуждающего нейромедиатора. Для этого механизма гибели клеток нервной ткани типично наличие признаков некроза, апоптоза и при определенных условиях аутофагии [67, 68]. К основным ранним биомаркерам относятся глутамат и аспартат. На уровне клеточной организации дефицит энергии при нарушении мозгового кровообращения приводит к выраженной мембранной деполяризации, что провоцирует повреждение ионных насосов, инициирующее массивное высвобождение глутамата и аспартата, которые вызывают снижение тормозного влияния.

Ограничения использования маркеров инсульта в клинической практике

К сожалению, не всегда очевидна прямая зависимость наличия того или иного фактора при разных видах инсульта, в связи с чем ценность многих потенциальных молекулярных и морфологических маркеров, определяемых при инсульте, пока клинически не подтверждена. Так, например, белок S100B, будучи одним из наиболее значимых молекулярных маркеров некроза нервных клеток, может также выявляться и при других типах клеточной гибели – апоптозе и эксайтотоксической гибели, что затрудняет определение преобладающего механизма развития инсульта [69].

Кроме того, диагностика ишемических повреждений головного мозга имеет ряд ограничений. В частности, при рассмотрении такого маркера апоптоза, как CASP-3, можно заметить, что его прогностическая ценность в качестве маркера повреждения нейронов невелика. Так, в последних исследованиях неоднократно указывается, что CASP-3 может выступать маркером различных патологий. Причем в настоящее время большое количество работ посвящено прогностической ценности этого маркера в онкологии [70]. Так, установлено, что CASP-3 является потенциальным прогностическим маркером для пациентов с раком предстательной железы и колоректальным раком. Аналогичная тенденция прослеживается и в отношении молекулярного маркера некроза K63, который также связывают с развитием злокачественных новообразований, преимущественно немелкоклеточной карциномы легкого [71].

В дополнение к этому такой маркер апоптоза, как TNFR1, помимо диагностической значимости при ишемических повреждениях головного мозга, сейчас активно исследуется с целью выявления прогрессирования хронической болезни почек [72].

Таким образом, в связи с рядом ограничений диагностика нарушений мозгового кровообращения с применением молекулярных и морфологических маркеров не получила широкого распространения в практической медицине на данный момент. Однако обнаружение этих маркеров может обратить внимание специалиста на склонность пациента к развитию более глубокого патологического процесса при инсульте, что может стать предпосылкой для назначения протективной терапии, подобранной индивидуально для конкретного пациента. Такой подход соответствует Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины, развитие которой является одним из важных направлений развития клинической медицины.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании изученных данных можно сделать вывод о наличии большого количества биологических маркеров разного химического состава и функционального значения, ассоциированных с процессами нарушения мозгового кровообращения, инсульта и клеточной гибели в нервной ткани. В качестве потенциальных маркеров могут выступать компоненты клеток, относящиеся ко всем классам химических веществ и выделяемые при повреждении и гибели нейронов. В зависимости от типа клеточной гибели: апоптоз, некроз, ферроптоз, парганатоз, пироптоз, сармоптоз, аутолиз, онкоз, аутофагия, эксайтотоксическая гибель – изменяются наиболее часто выявляемые вещества-маркеры, что дает возможность проведения дифференциальной диагностики заболеваний пациентов. Полученные данные свидетельствуют о возможности применения клинически значимых

нейрональных биомаркеров клеточной гибели в практической медицине, в частности, при рассмотрении заболевания с позиций персонализированной медицины, поскольку клеточные и молекулярные маркеры являются свидетелями индивидуальных вариантов гибели нейронов. Этот диагностический метод

ВКЛАД АВТОРОВ

В.А. Кудрявцева, Е.А. Кузьмин, А.В. Моисеева, М.С. Обельчакова и П.А. Синицина изучили литературные источники, провели анализ данных литературы и подготовили их краткое описание. Н.Л. Карташкіна и Г.А. Пьявченко написали текст обзора. Т.И. Филистович, А.М. Голубев и С.Л. Кузнецов осуществляли общее редактирование текста статьи. Все авторы утвердили окончательную версию статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 1 Strong K., Mathers C., Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the world. *Lancet Neurol.* 2007; 6(2): 182–187. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70031-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70031-5). PMID: 17239805.
- 2 Love S., Perry A., Ironside J., Budka H. *Greenfield's Neuropathology – Two Volume Set.* CRC Press; 2018: 1988. ISBN: 9781498721288.
- 3 Lansberg M.G., O'Donnell M.J., Khatri P., et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141(2 Suppl): e601S–e636S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2302>. PMID: 22315273.
- 4 Saini V., Guada L., Yavagal D.R. Global epidemiology of stroke and access to acute ischemic stroke interventions. *Neurology.* 2021; 97(20 Suppl 2): S6–S16. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000012781>. PMID: 34785599.
- 5 Ушаков И.Б. Гипоксические механизмы комбинированных воздействий. Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты. М.: Истоки; 2004: 297–397. ISBN: 5-88242-282-5.
- 6 Antipov V.V., Fedorov V.P., Kordenko A.N., Ushakov I.B. Modification of radiation changes in the hemato-encephalic barrier using exogenous hypoxia. *Med Radiol (Mosk).* 1987; 32(7): 53–57. PMID: 3613924.
- 7 Акулинин В.А., Семченко В.В., Степанов С.С., Беличенко П.В. Структурные изменения дендритных шипиков пирамидных нейронов слоя III сенсомоторной коры большого мозга крыс в отдаленном постишемическом периоде. *Морфология.* 2002; 122(5): 39–44. PMID: 12530305.
- 8 Семченко В.В., Степанов С.С., Никель А.Э., Акулинин В.А. Постишемическая реорганизация дендроархитектоники сектора СА3 гиппокампа белых крыс с высокой судорожной готовностью мозга. *Морфология.* 2000; 118(6): 25–30. <https://doi.org/10.1023/a:1012325228747>. PMID: 11210456.
- 9 Martin L.J. Neuronal cell death in nervous system development, disease, and injury (Review). *Int J Mol Med.* 2001; 7(5): 455–478. <https://doi.org/10.3892/ijmm.7.5.455>. PMID: 11295106.
- 10 Katan M., Elkind M. The potential role of blood biomarkers in patients with ischemic stroke: An expert opinion. *Clin Transl Neurosci.* 2018; 2(1): 13. <http://dx.doi.org/10.1177/2514183X18768050>

ограничен небольшим количеством биологических маркеров, достоверно коррелирующих с типом патологического состояния нарушения мозгового кровообращения, в связи с чем необходимо провести дополнительные исследования для выявления новых, клинически ценных маркеров инсульта.

AUTHOR CONTRIBUTION

Varvara A. Kudryavtseva, Egor A. Kuzmin, Aleksandra V. Moiseeva, Mariia S. Obelchakova and Polina A. Sinitsina studied the literary sources, analyzed the literature data and prepared a brief description of it. Natalia L. Kartashkina and Gennadii A. Piavchenko wrote the text of the review. Tatiana I. Filistovich, Arkady M. Golubev and Sergey L. Kuznetsov carried out general editing of the text of the article. All authors approved the final version of the article.

- 1 Strong K., Mathers C., Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the world. *Lancet Neurol.* 2007; 6 (2): 182–187. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70031-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70031-5). PMID: 17239805.
- 2 Love S., Perry A., Ironside J., Budka H. *Greenfield's Neuropathology – Two Volume Set.* CRC Press; 2018: 1988. ISBN: 9781498721288.
- 3 Lansberg M.G., O'Donnell M.J., Khatri P., et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141(2 Suppl): e601S–e636S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2302>. PMID: 22315273.
- 4 Saini V., Guada L., Yavagal D.R. Global epidemiology of stroke and access to acute ischemic stroke interventions. *Neurology.* 2021; 97(20 Suppl 2): S6–S16. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000012781>. PMID: 34785599.
- 5 Ushakov I.B. Hypoxic mechanisms of combined effects. Problems of hypoxia: molecular, physiological and medical aspects. Moscow: Istoki, 2004: 297–397 (In Russian). ISBN: 5-88242-282-5.
- 6 Antipov V.V., Fedorov V.P., Kordenko A.N., Ushakov I.B. Modification of radiation changes in the hemato-encephalic barrier using exogenous hypoxia. *Med Radiol (Mosk).* 1987; 32(7): 53–57. PMID: 3613924.
- 7 Akulinin V.A., Semchenko V.V., Stepanov S.S., Belichenko P.V. Structural changes in dendritic spines of the pyramidal neurons of layer III of the rat sensory-motor cortex during remote post-ischemic period. *Morphology.* 2002; 122(5): 39–44 (In Russian). PMID: 12530305.
- 8 Semchenko V.V., Stepanov S.S., Nikel' A.Eh., Akulinin V.A. Post-ischemic reorganization of the dendroarchitectonics of field CA3 of the hippocampus of white rats with high levels of convulsive readiness of the brain. *Morphology.* 2000; 118(6): 25–30 (In Russian). <https://doi.org/10.1023/a:1012325228747>. PMID: 11210456.
- 9 Martin L.J. Neuronal cell death in nervous system development, disease, and injury (Review). *Int J Mol Med.* 2001; 7(5): 455–478. <https://doi.org/10.3892/ijmm.7.5.455>. PMID: 11295106.
- 10 Katan M., Elkind M. The potential role of blood biomarkers in patients with ischemic stroke: An expert opinion. *Clin Transl Neurosci.* 2018; 2(1): 13. <http://dx.doi.org/10.1177/2514183X18768050>

- 11 *Qingqing W., Chengmei L.* The role of alpha-lipoic acid in the pathomechanism of acute ischemic stroke. *Cell Physiol Biochem.* 2018; 48(1): 42–53. <https://doi.org/10.1159/000491661>. PMID: 29996116.
- 12 *Walsh K.B., Hart K., Roll S., et al.* Apolipoprotein A-I and Paraoxonase-1 are potential blood biomarkers for ischemic stroke diagnosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016; 25(6): 1360–1365. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.02.027>. PMID: 26994915.
- 13 *Tobin W.O., Kinsella J.A., Kavanagh G.F., et al.* Profile of von Willebrand factor antigen and von Willebrand factor propeptide in an overall TIA and ischaemic stroke population and amongst subtypes. *J Neurol Sci.* 2017; 375: 404–410. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.02.045>. PMID: 28320178.
- 14 *Tsai C.F., Thomas B., Sudlow C.* Epidemiology of stroke and its subtypes in Chinese vs white populations: a systematic review. *Neurology.* 2013; 81(3): 264–272. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e31829bfe3>. PMID: 23858408.
- 15 *Suhail M., Arijit B., Saleh Mohammed A., et al.* The role of PAI-1 4G/5G promoter polymorphism and its levels in the development of ischemic stroke in young Indian population. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017; 23(8): 1071–1076. <https://doi.org/10.1177/1076029617705728>. PMID: 28460568.
- 16 *Bustamante A., Lopez-Cancio E., Pich S., et al.* Blood biomarkers for the early diagnosis of stroke: the stroke-chip study. *Stroke.* 2017; 48(9): 2419–2425. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.117.017076>. PMID: 28716979.
- 17 *Mingina T., Zhao M.* Role of PARK7 and NDKA in stroke management: a review of PARK7 and NDKA as stroke biomarkers. *Biomark Med.* 2018; 12(5): 419–425. <https://doi.org/10.2217/bmm-2018-0013>. PMID: 29697269.
- 18 *Montaner J., Mendioroz M., Ribó M., et al.* A panel of biomarkers including caspase-3 and D-dimer may differentiate acute stroke from stroke-mimicking conditions in the emergency department. *J Intern Med.* 2011; 270: 166–174. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2010.02329.x>. PMID: 21198992.
- 19 *Misra S., Kumar A., Kumar P., et al.* Blood-based protein biomarkers for stroke differentiation: A systematic review. *Proteomics Clin Appl.* 2017; 11 (9–10). <https://doi.org/10.1002/prca.201700007>. PMID: 28452132.
- 20 *Лушников Е.Ф., Абросимов А.Ю.* Гибель клетки (апоптоз). М.: Медицина; 2001: 189 с. ISBN 5-225-04424-7.
- 21 *Horky M., Kotala V., Anton M.* Nucleolus and apoptosis. *Ann NY Acad Sci.* 2002; 973: 258–264. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04645.x>. PMID: 12485873.
- 22 *Hengarten O.M.* The biochemistry of apoptosis. *Nature.* 2000; 407(6805): 770–776. <https://doi.org/10.1038/35037710>. PMID: 11048727.
- 23 *Матвеева Н.Ю.* Апоптоз: морфологические особенности и молекулярные механизмы. Тихоокеанский медицинский журнал. 2003; 4: 12–16. EDN: HPMMQH
- 24 *Fricker M., Tolkovsky A.M., Borutaite V., et al.* Neuronal Cell Death. *Physiol Rev.* 2018; 98(2): 813–880. <https://doi.org/10.1152/physrev.00011.2017>. PMID: 3613924.
- 25 *Glushakova O.Y., Glushakov A.A., Wijesinghe D.S., et al.* Prospective clinical biomarkers of caspase-mediated apoptosis associated with neuronal and neurovascular damage following stroke and other severe brain injuries: Implications for chronic neurodegeneration. *Brain Circ.* 2017; 3(2): 87–108. https://doi.org/10.4103/bc.bc_27_16. PMID: 30276309.
- 11 *Qingqing W., Chengmei L.* The role of alpha-lipoic acid in the pathomechanism of acute ischemic stroke. *Cell Physiol Biochem.* 2018; 48(1): 42–53. <https://doi.org/10.1159/000491661>. PMID: 29996116.
- 12 *Walsh K.B., Hart K., Roll S., et al.* Apolipoprotein A-I and Paraoxonase-1 are potential blood biomarkers for ischemic stroke diagnosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016; 25(6): 1360–1365. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.02.027>. PMID: 26994915.
- 13 *Tobin W.O., Kinsella J.A., Kavanagh G.F., et al.* Profile of von Willebrand factor antigen and von Willebrand factor propeptide in an overall TIA and ischaemic stroke population and amongst subtypes. *J Neurol Sci.* 2017; 375: 404–410. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.02.045>. PMID: 28320178.
- 14 *Tsai C.F., Thomas B., Sudlow C.* Epidemiology of stroke and its subtypes in Chinese vs white populations: a systematic review. *Neurology.* 2013; 81(3): 264–272. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e31829bfe3>. PMID: 23858408.
- 15 *Suhail M., Arijit B., Saleh Mohammed A., et al.* The role of PAI-1 4G/5G promoter polymorphism and its levels in the development of ischemic stroke in young Indian population. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017; 23(8): 1071–1076. <https://doi.org/10.1177/1076029617705728>. PMID: 28460568.
- 16 *Bustamante A., Lopez-Cancio E., Pich S., et al.* Blood biomarkers for the early diagnosis of stroke: the stroke-chip study. *Stroke.* 2017; 48(9): 2419–2425. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.117.017076>. PMID: 28716979.
- 17 *Mingina T., Zhao M.* Role of PARK7 and NDKA in stroke management: a review of PARK7 and NDKA as stroke biomarkers. *Biomark Med.* 2018; 12(5): 419–425. <https://doi.org/10.2217/bmm-2018-0013>. PMID: 29697269.
- 18 *Montaner J., Mendioroz M., Ribó M., et al.* A panel of biomarkers including caspase-3 and D-dimer may differentiate acute stroke from stroke-mimicking conditions in the emergency department. *J Intern Med.* 2011; 270: 166–174. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2010.02329.x>. PMID: 21198992.
- 19 *Misra S., Kumar A., Kumar P., et al.* Blood-based protein biomarkers for stroke differentiation: A systematic review. *Proteomics Clin Appl.* 2017; 11 (9–10). <https://doi.org/10.1002/prca.201700007>. PMID: 28452132.
- 20 *Lushnikov E.F., Abrosimov A.YU.* Cell death (apoptosis). Moscow: Medicine; 2001: 189 p. (In Russian). ISBN 5-225-04424-7.
- 21 *Horky M., Kotala V., Anton M.* Nucleolus and apoptosis. *Ann NY Acad Sci.* 2002; 973: 258–264. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04645.x>. PMID: 12485873.
- 22 *Hengarten O.M.* The biochemistry of apoptosis. *Nature.* 2000; 407(6805): 770–776. <https://doi.org/10.1038/35037710>. PMID: 11048727.
- 23 *Matveeva N.YU.* Apoptosis: morphological features and molecular mechanisms. *Pacific Medical Journal.* 2003; 4: 12–16 (In Russian). EDN: HPMMQH
- 24 *Fricker M., Tolkovsky A.M., Borutaite V., et al.* Neuronal Cell Death. *Physiol Rev.* 2018; 98(2): 813–880. <https://doi.org/10.1152/physrev.00011.2017>. PMID: 3613924.
- 25 *Glushakova O.Y., Glushakov A.A., Wijesinghe D.S., et al.* Prospective clinical biomarkers of caspase-mediated apoptosis associated with neuronal and neurovascular damage following stroke and other severe brain injuries: Implications for chronic neurodegeneration. *Brain Circ.* 2017; 3(2): 87–108. https://doi.org/10.4103/bc.bc_27_16. PMID: 30276309.

- 26 Yamano K., Youle R.J. Two different axes CALCOCO2-RB1CC1 and OPTN-ATG9A initiate PRKN-mediated mitophagy. *Autophagy*. 2020; 16(11): 2105–2107. <https://doi.org/10.1080/1548627.2020.1815457>. PMID: 32892694.
- 27 Crowley L.C., Marfell B.J., Waterhouse N.J. Detection of DNA fragmentation in apoptotic cells by TUNEL. *Cold Spring Harb Protoc*. 2016(10). <https://doi.org/10.1101/pdb.prot087221>. PMID: 27698233.
- 28 Grasl-Kraupp B., Ruttkay-Nedecky B., Koudelka H., et al. In situ detection of fragmented DNA (TUNEL assay) to discriminate among apoptosis, necrosis and auto cell death: A cautionary note. *Hepatology*. 1995; 21(5): 1465–1468. <https://doi.org/10.1002/hep.1840210534>. PMID: 7737654.
- 29 Деев Р.В., Билялов А.И., Жамеписов Т.М. Современные представления о клеточной гибели. Гены и клетки. 2018; 13(1): 6–19. <https://dx.doi.org/10.23868/201805001>
- 30 Li Y.Q., Peng J.J., Peng J., Luo X.J. The deafness gene GSDME: its involvement in cell apoptosis, secondary necrosis, and cancers. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2019; 392(9): 1043–1048. <https://doi.org/10.1007/s00210-019-01674-7>. PMID: 31230091.
- 31 Xie W., Zhou P., Sun Y., et al. Protective effects and target network analysis of Ginsenoside Rg1 in cerebral ischemia and reperfusion injury: A comprehensive overview of experimental studies. *Cells*. 2018; 7(12): 270. <https://doi.org/10.3390/cells7120270>. PMID: 30545139.
- 32 Bogolepov N.N., Matveeva T.S., Dovedova E.L., Vorob'eva T.V. Changes in nerve cell ultrastructure in hypoxia. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 1972; 72(12): 1819–1827. PMID: 4350145.
- 33 Imai H., Matsuoka M., Kumagai T., et al. Lipid peroxidation-dependent cell death regulated by GPx4 and ferroptosis. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2017; 403: 143–170. https://doi.org/10.1007/82_2016_508. PMID: 28204974.
- 34 Reichert C.O., de Freitas F.A., Sampaio-Silva J., et al. Ferroptosis mechanisms involved in neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(22): E8765. <https://doi.org/10.3390/ijms21228765>. PMID: 33233496.
- 35 Gao M., Yi J., Zhu J., et al. Role of mitochondria in ferroptosis. *Mol Cell*. 2019; 73(2): 354–363. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2018.10.042>. PMID: 30581146.
- 36 Jelinek A., Heyder L., Daude M., et al. Mitochondrial rescue prevents glutathione peroxidase-dependent ferroptosis. *Free Radic Biol Med*. 2018; 117: 45–57. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.01.019>. PMID: 29378335.
- 37 Cui Y., Zhang Y., Zhao X., et al. ACSL4 exacerbates ischemic stroke by promoting ferroptosis-induced brain injury and neuroinflammation. *Brain Behav Immun*. 2021; 93: 312–321. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.01.003>. PMID: 33444733.
- 38 Cui Y., Zhang Z., Zhou X., et al. Microglia and macrophage exhibit attenuated inflammatory response and ferroptosis resistance after RSL3 stimulation via increasing Nrf2 expression. *J Neuroinflammation*. 2021; 18(1): 249. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02231-x>. PMID: 34717678.
- 39 Jin Y., Zhuang Y., Liu M., et al. Inhibiting ferroptosis: A novel approach for stroke therapeutics. *Drug Discov Today*. 2021; 26(4): 916–930. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.12.020>. PMID: 33412287.
- 40 Chen B., Chen Z., Liu M., et al. Inhibition of neuronal ferroptosis in the acute phase of intracerebral hemorrhage shows long-term cerebroprotective effects. *Brain Res Bull*. 2019; 153: 122–132. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2019.08.013>. PMID: 31442590.
- 26 Yamano K., Youle R.J. Two different axes CALCOCO2-RB1CC1 and OPTN-ATG9A initiate PRKN-mediated mitophagy. *Autophagy*. 2020; 16(11): 2105–2107. <https://doi.org/10.1080/1548627.2020.1815457>. PMID: 32892694.
- 27 Crowley L.C., Marfell B.J., Waterhouse N.J. Detection of DNA fragmentation in apoptotic cells by TUNEL. *Cold Spring Harb Protoc*. 2016(10). <https://doi.org/10.1101/pdb.prot087221>. PMID: 27698233.
- 28 Grasl-Kraupp B., Ruttkay-Nedecky B., Koudelka H., et al. In situ detection of fragmented DNA (TUNEL assay) to discriminate among apoptosis, necrosis and auto cell death: A cautionary note. *Hepatology*. 1995; 21(5): 1465–1468. <https://doi.org/10.1002/hep.1840210534>. PMID: 7737654.
- 29 Deev R.V., Bilyalov A.I., Zhamepisov T.M. Modern concepts of cell death. Genes and cells. 2018; 13(1): 6–19 (In Russian). <https://dx.doi.org/10.23868/201805001>
- 30 Li Y.Q., Peng J.J., Peng J., Luo X.J. The deafness gene GSDME: its involvement in cell apoptosis, secondary necrosis, and cancers. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2019; 392(9): 1043–1048. <https://doi.org/10.1007/s00210-019-01674-7>. PMID: 31230091.
- 31 Xie W., Zhou P., Sun Y., et al. Protective effects and target network analysis of Ginsenoside Rg1 in cerebral ischemia and reperfusion injury: A comprehensive overview of experimental studies. *Cells*. 2018; 7(12): 270. <https://doi.org/10.3390/cells7120270>. PMID: 30545139.
- 32 Bogolepov N.N., Matveeva T.S., Dovedova E.L., Vorob'eva T.V. Changes in nerve cell ultrastructure in hypoxia. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 1972; 72(12): 1819–1827. PMID: 4350145.
- 33 Imai H., Matsuoka M., Kumagai T., et al. Lipid peroxidation-dependent cell death regulated by GPx4 and ferroptosis. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2017; 403: 143–170. https://doi.org/10.1007/82_2016_508. PMID: 28204974.
- 34 Reichert C.O., de Freitas F.A., Sampaio-Silva J., et al. Ferroptosis mechanisms involved in neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(22): E8765. <https://doi.org/10.3390/ijms21228765>. PMID: 33233496.
- 35 Gao M., Yi J., Zhu J., et al. Role of mitochondria in ferroptosis. *Mol Cell*. 2019; 73(2): 354–363. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2018.10.042>. PMID: 30581146.
- 36 Jelinek A., Heyder L., Daude M., et al. Mitochondrial rescue prevents glutathione peroxidase-dependent ferroptosis. *Free Radic Biol Med*. 2018; 117: 45–57. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.01.019>. PMID: 29378335.
- 37 Cui Y., Zhang Y., Zhao X., et al. ACSL4 exacerbates ischemic stroke by promoting ferroptosis-induced brain injury and neuroinflammation. *Brain Behav Immun*. 2021; 93: 312–321. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.01.003>. PMID: 33444733.
- 38 Cui Y., Zhang Z., Zhou X., et al. Microglia and macrophage exhibit attenuated inflammatory response and ferroptosis resistance after RSL3 stimulation via increasing Nrf2 expression. *J Neuroinflammation*. 2021; 18(1): 249. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02231-x>. PMID: 34717678.
- 39 Jin Y., Zhuang Y., Liu M., et al. Inhibiting ferroptosis: A novel approach for stroke therapeutics. *Drug Discov Today*. 2021; 26(4): 916–930. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.12.020>. PMID: 33412287.
- 40 Chen B., Chen Z., Liu M., et al. Inhibition of neuronal ferroptosis in the acute phase of intracerebral hemorrhage shows long-term cerebroprotective effects. *Brain Res Bull*. 2019; 153: 122–132. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2019.08.013>. PMID: 31442590.

- 41 Fatokun A.A., Dawson V.L., Dawson T.M. Parthanatos: mitochondrial-linked mechanisms and therapeutic opportunities. *Br J Pharmacol.* 2014; 171(8): 2000–2016. <https://doi.org/10.1111/bph.12416>. PMID: 24684389.
- 42 Virag L., Scott G.S., Cuzzocrea S., et al. Peroxynitrite-induced thymocyte apoptosis: the role of caspases and poly (ADP-ribose) synthetase (PARS) activation. *Immunology.* 1998; 94(3): 345–355. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2567.1998.00534.x>. PMID: 9767416.
- 43 Virag L., Szabo C., Salzman A.L. Poly(ADP-ribose) synthetase activation mediates mitochondrial injury during oxidant-induced cell death. *J Immunol.* 1998; 161(7): 3753–3759. PMID: 9759901.
- 44 Virag L., Scott D.S., Antal-Szalmás P., et al. Requirement of intracellular calcium mobilization for peroxynitrite-induced poly(ADP-ribose) synthetase activation and cytotoxicity. *Mol Pharmacol.* 1999; 56(4): 824–833. PMID: 10496967.
- 45 Virag L., Szabo C. BCL-2 protects peroxynitrite-treated thymocytes from poly(ADP-ribose) synthase (PARS)-independent apoptotic but not from PARS-mediated necrotic cell death. *Free Radic Biol Med.* 2000; 29(8): 704–713. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(00\)00359-2](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(00)00359-2). PMID: 11053771.
- 46 Erdelyi K., Bai P., Kovács I., et al. Dual role of poly(ADP-ribose) glycohydrolase in the regulation of cell death in oxidatively stressed A549 cells. *FASEB J.* 2009; 23(10): 3553–3563. <https://doi.org/10.1096/fj.09-133264>. PMID: 19571039.
- 47 Batnasan E., Xie S., Zhang Q., Li Y. Observation of parthanatos involvement in diminished ovarian reserve patients and melatonin's protective function through inhibiting ADP-Ribose (PAR) expression and preventing AIF translocation into the nucleus. *Reprod Sci.* 2020; 27(1): 75–86. <https://doi.org/10.1007/s43032-019-00005-8>. PMID: 32046374.
- 48 Rolls A., Shechter R., London A., et al. Toll-like receptors modulate adult hippocampal neurogenesis. *Nat. Cell Biol.* 2007; 9(9): 1081–2008. <https://doi.org/10.1038/ncb1629>. PMID: 17704767.
- 49 McKenzie B.A., Mamik M.K., Saito L.B., et al. Caspase-1 inhibition prevents glial inflammasome activation and pyroptosis in models of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018; 115(26): E6065–E6074. <https://doi.org/10.1073/pnas.1722041115>. PMID: 29895691.
- 50 Zheng M., Kanneganti T.D. The regulation of the ZBP1-NLRP3 inflammasome and its implications in pyroptosis, apoptosis, and necroptosis (PANoptosis). *Immunol Rev.* 2020; 297(1): 26–38. <https://doi.org/10.1111/imr.12909>. PMID: 32729116.
- 51 Жаботинский Ю.М. Нормальная и патологическая морфология нейрона. Л.: Медицина; 1965: 323.
- 52 Туманский В.А., Евсеев А.В. Морфологическая характеристика ретроградного разрушения (ретроградной дегенерации) нейронов головного мозга при посттравматической энцефалопатии. *Патология.* 2008; 24–28.
- 53 Summers D.W., Gibson D.A., DiAntonio A., Milbrandt J. SARM1-specific motifs in the TIR domain enable NAD⁺ loss and regulate injury-induced SARM1 activation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016; 113(41): E6271–E6280. <https://doi.org/10.1073/pnas.1601506113>. PMID: 27671644.
- 54 DiAntonio A. Axon degeneration: mechanistic insights lead to therapeutic opportunities for the prevention and treatment of peripheral neuropathy. *Pain.* 2019; 160 Suppl 1(Suppl 1): S17–S22. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001528>. PMID: 31008845.
- 41 Fatokun A.A., Dawson V.L., Dawson T.M. Parthanatos: mitochondrial-linked mechanisms and therapeutic opportunities. *Br J Pharmacol.* 2014; 171(8): 2000–2016. <https://doi.org/10.1111/bph.12416>. PMID: 24684389.
- 42 Virag L., Scott G.S., Cuzzocrea S., et al. Peroxynitrite-induced thymocyte apoptosis: the role of caspases and poly (ADP-ribose) synthetase (PARS) activation. *Immunology.* 1998; 94(3): 345–355. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2567.1998.00534.x>. PMID: 9767416.
- 43 Virag L., Szabo C., Salzman A.L. Poly(ADP-ribose) synthetase activation mediates mitochondrial injury during oxidant-induced cell death. *J Immunol.* 1998; 161(7): 3753–3759. PMID: 9759901.
- 44 Virag L., Scott D.S., Antal-Szalmás P., et al. Requirement of intracellular calcium mobilization for peroxynitrite-induced poly(ADP-ribose) synthetase activation and cytotoxicity. *Mol Pharmacol.* 1999; 56(4): 824–833. PMID: 10496967.
- 45 Virag L., Szabo C. BCL-2 protects peroxynitrite-treated thymocytes from poly(ADP-ribose) synthase (PARS)-independent apoptotic but not from PARS-mediated necrotic cell death. *Free Radic Biol Med.* 2000; 29(8): 704–713. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(00\)00359-2](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(00)00359-2). PMID: 11053771.
- 46 Erdelyi K., Bai P., Kovács I., et al. Dual role of poly(ADP-ribose) glycohydrolase in the regulation of cell death in oxidatively stressed A549 cells. *FASEB J.* 2009; 23(10): 3553–3563. <https://doi.org/10.1096/fj.09-133264>. PMID: 19571039.
- 47 Batnasan E., Xie S., Zhang Q., Li Y. Observation of parthanatos involvement in diminished ovarian reserve patients and melatonin's protective function through inhibiting ADP-Ribose (PAR) expression and preventing AIF translocation into the nucleus. *Reprod Sci.* 2020; 27(1): 75–86. <https://doi.org/10.1007/s43032-019-00005-8>. PMID: 32046374.
- 48 Rolls A., Shechter R., London A., et al. Toll-like receptors modulate adult hippocampal neurogenesis. *Nat. Cell Biol.* 2007; 9(9): 1081–2008. <https://doi.org/10.1038/ncb1629>. PMID: 17704767.
- 49 McKenzie B.A., Mamik M.K., Saito L.B., et al. Caspase-1 inhibition prevents glial inflammasome activation and pyroptosis in models of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018; 115(26): E6065–E6074. <https://doi.org/10.1073/pnas.1722041115>. PMID: 29895691.
- 50 Zheng M., Kanneganti T.D. The regulation of the ZBP1-NLRP3 inflammasome and its implications in pyroptosis, apoptosis, and necroptosis (PANoptosis). *Immunol Rev.* 2020; 297(1): 26–38. <https://doi.org/10.1111/imr.12909>. PMID: 32729116.
- 51 Zhabotinskii YU.M. Normal and pathological neuron morphology. Leningrad: Meditsina; 1965: 323 (In Russian).
- 52 Tumanskii V.A., Evseev A.V. Morphological characteristics of retrograde destruction (retrograde degeneration) of brain neurons in postresuscitation encephalopathy. *Pathology.* 2008; 24–28 (In Russian).
- 53 Summers D.W., Gibson D.A., DiAntonio A., Milbrandt J. SARM1-specific motifs in the TIR domain enable NAD⁺ loss and regulate injury-induced SARM1 activation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016; 113(41): E6271–E6280. <https://doi.org/10.1073/pnas.1601506113>. PMID: 27671644.
- 54 DiAntonio A. Axon degeneration: mechanistic insights lead to therapeutic opportunities for the prevention and treatment of peripheral neuropathy. *Pain.* 2019; 160 Suppl 1(Suppl 1): S17–S22. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001528>. PMID: 31008845.

- 55 Jensen K., WuWong D.J., Wong S., et al. Pharmacological inhibition of Bax-induced cell death: Bax-inhibiting peptides and small compounds inhibiting Bax. *Exp Biol Med* (Maywood). 2019; 244(8): 621–629. <https://doi.org/10.1177/1535370219833624>. PMID: 30836793.
- 56 Zhang R., Varela M., Forn-Cuní G., et al. Deficiency in the autophagy modulator Dram1 exacerbates pyroptotic cell death of Mycobacteria-infected macrophages. *Cell Death Dis.* 2020; 11(4): 277. <https://doi.org/10.1177/1535370219833624>. PMID: 32332700.
- 57 Kuballa P., Nolte W.N., Castoreno A.B., Xavier R.J. Autophagy and the immune system. *Ann Rev Immunol.* 2012; 30: 611–646. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-020711-074948>. PMID: 22449030.
- 58 Galluzzi L., Vitale I., Abrams J.M., et al. Molecular definition of cellular death subroutines: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2012. *Cell Death Differ.* 2012; 19(1): 107–120. <https://doi.org/10.1038/cdd.2011.96>. PMID: 21760595.
- 59 Okada H., Mak T.W. Pathways of apoptotic and non-apoptotic death in tumor cells. *Nat Rev Cancer.* 2004; 4(8): 592–603. <https://doi.org/10.1038/nrc1412>. PMID: 15286739.
- 60 Agrotis A., Pengo N., Burden J.J., Ketteler R. Redundancy of human ATG4 protease isoforms in autophagy and LC3/GABARAP processing revealed in cells. *Autophagy.* 2019; 15(6): 976–997. <https://doi.org/10.1080/15548627.2019.1569925>. PMID: 30661429.
- 61 Mathew B., Chennakesavalu M., Sharma M., et al. Autophagy and post-ischemic conditioning in retinal ischemia. *Autophagy.* 2021; 17(6): 1479–1499. <https://doi.org/10.1080/15548627.2020.1767371>. PMID: 32452260.
- 62 Johansen T., Lamark T. Selective Autophagy: ATG8 Family Proteins, LIR Motifs and Cargo Receptors. *J Mol Biol.* 2020; 432(1): 80–103. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.07.016>. PMID: 31310766.
- 63 Kroemer G., Galluzzi L., Vandenabeele P., et al. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009. *Cell Death Differ.* 2009; 16(1): 3–11. <https://doi.org/10.1038/cdd.2008.150>. PMID: 18846107.
- 64 Scarabelli T.M., Knight R., Stephanou A., et al. Clinical implications of apoptosis in ischemic myocardium. *Current problems in cardiology.* 2006; 31 (3): 181–264. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2005.11.002>. PMID: 16503249.
- 65 Wei S., Low S.W., Poore C.P., et al. Comparison of Anti-oncotic effect of TRPM4 blocking antibody in neuron, astrocyte and vascular endothelial cell under hypoxia. *Front Cell Dev Biol.* 2020; 8: 562584. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.562584>. PMID: 33195194.
- 66 Lopina O.D., Tverskoi A.M., Klimanova E.A., et al. Ouabain-induced cell death and survival. Role of $\alpha 1$ -Na,K-ATPase-mediated signaling and $[Na^+]_i/[K^+]_i$ -dependent gene expression. *Front Physiol.* 2020; 11: 1060. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.01060>. PMID: 33013454.
- 67 Mehta A., Prabhakar M., Kumar P., et al. Excitotoxicity: Bridge to various triggers in neurodegenerative disorders. *Eur J Pharmacol.* 2013; 698(1–3): 6–18. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.10.032>. PMID: 23123057.
- 68 Vincent P., Mulle C. Kainate receptors in epilepsy and excitotoxicity. *Neuroscience.* 2009; 158(1): 309–323. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.02.066>. PMID: 18400404.
- 69 Gonzalez L.L., Garrie K., Turner M.D. Role of S100 proteins in health and disease. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2020; 1867(6): 118677. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2020.118677>. PMID: 32057918.
- 55 Jensen K., WuWong D.J., Wong S., et al. Pharmacological inhibition of Bax-induced cell death: Bax-inhibiting peptides and small compounds inhibiting Bax. *Exp Biol Med* (Maywood). 2019; 244(8): 621–629. <https://doi.org/10.1177/1535370219833624>. PMID: 30836793.
- 56 Zhang R., Varela M., Forn-Cuní G., et al. Deficiency in the autophagy modulator Dram1 exacerbates pyroptotic cell death of Mycobacteria-infected macrophages. *Cell Death Dis.* 2020; 11(4): 277. <https://doi.org/10.1177/1535370219833624>. PMID: 32332700.
- 57 Kuballa P., Nolte W.N., Castoreno A.B., Xavier R.J. Autophagy and the immune system. *Ann Rev Immunol.* 2012; 30: 611–646. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-020711-074948>. PMID: 22449030.
- 58 Galluzzi L., Vitale I., Abrams J.M., et al. Molecular definition of cellular death subroutines: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2012. *Cell Death Differ.* 2012; 19(1): 107–120. <https://doi.org/10.1038/cdd.2011.96>. PMID: 21760595.
- 59 Okada H., Mak T.W. Pathways of apoptotic and non-apoptotic death in tumor cells. *Nat Rev Cancer.* 2004; 4(8): 592–603. <https://doi.org/10.1038/nrc1412>. PMID: 15286739.
- 60 Agrotis A., Pengo N., Burden J.J., Ketteler R. Redundancy of human ATG4 protease isoforms in autophagy and LC3/GABARAP processing revealed in cells. *Autophagy.* 2019; 15(6): 976–997. <https://doi.org/10.1080/15548627.2019.1569925>. PMID: 30661429.
- 61 Mathew B., Chennakesavalu M., Sharma M., et al. Autophagy and post-ischemic conditioning in retinal ischemia. *Autophagy.* 2021; 17(6): 1479–1499. <https://doi.org/10.1080/15548627.2020.1767371>. PMID: 32452260.
- 62 Johansen T., Lamark T. Selective Autophagy: ATG8 Family Proteins, LIR Motifs and Cargo Receptors. *J Mol Biol.* 2020; 432(1): 80–103. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.07.016>. PMID: 31310766.
- 63 Kroemer G., Galluzzi L., Vandenabeele P., et al. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009. *Cell Death Differ.* 2009; 16(1): 3–11. <https://doi.org/10.1038/cdd.2008.150>. PMID: 18846107.
- 64 Scarabelli T.M., Knight R., Stephanou A., et al. Clinical implications of apoptosis in ischemic myocardium. *Current problems in cardiology.* 2006; 31 (3): 181–264. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2005.11.002>. PMID: 16503249.
- 65 Wei S., Low S.W., Poore C.P., et al. Comparison of Anti-oncotic effect of TRPM4 blocking antibody in neuron, astrocyte and vascular endothelial cell under hypoxia. *Front Cell Dev Biol.* 2020; 8: 562584. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.562584>. PMID: 33195194.
- 66 Lopina O.D., Tverskoi A.M., Klimanova E.A., et al. Ouabain-induced cell death and survival. Role of $\alpha 1$ -Na,K-ATPase-mediated signaling and $[Na^+]_i/[K^+]_i$ -dependent gene expression. *Front Physiol.* 2020; 11: 1060. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.01060>. PMID: 33013454.
- 67 Mehta A., Prabhakar M., Kumar P., et al. Excitotoxicity: Bridge to various triggers in neurodegenerative disorders. *Eur J Pharmacol.* 2013; 698(1–3): 6–18. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.10.032>. PMID: 23123057.
- 68 Vincent P., Mulle C. Kainate receptors in epilepsy and excitotoxicity. *Neuroscience.* 2009; 158(1): 309–323. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.02.066>. PMID: 18400404.
- 69 Gonzalez L.L., Garrie K., Turner M.D. Role of S100 proteins in health and disease. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2020; 1867(6): 118677. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2020.118677>. PMID: 32057918.

- 70 Acar V., Couto Fernandez F.L., Buscariolo F.F., et al. Immunohistochemical evaluation of PARP and Caspase-3 as prognostic markers in prostate carcinomas. Clin Med Res. 2021; 19(4): 183–191. <https://doi.org/10.3121/cmr.2021.1607>. PMID: 34933951.
- 71 Wang G., Long J., Gao Y., et al. SETDB1-mediated methylation of Akt promotes its K63-linked ubiquitination and activation leading to tumorigenesis. Nat Cell Biol. 2019; 21(2): 214–225. <https://doi.org/10.1038/s41556-018-0266-1>. PMID: 30692626.
- 72 Chen T.K., Coca S.G., Estrella M.M., et al., CKD Biomarkers Consortium (BioCon). Longitudinal TNFR1 and TNFR2 and Kidney Outcomes: Results from AASK and VA NEPHRON-D. J Am Soc Nephrol. 2022; 33(5): 996–1010. <https://doi.org/10.1681/ASN.2021060735>. PMID: 35314457.
- 70 Acar V., Couto Fernandez F.L., Buscariolo F.F., et al. Immunohistochemical evaluation of PARP and Caspase-3 as prognostic markers in prostate carcinomas. Clin Med Res. 2021; 19(4): 183–191. <https://doi.org/10.3121/cmr.2021.1607>. PMID: 34933951.
- 71 Wang G., Long J., Gao Y., et al. SETDB1-mediated methylation of Akt promotes its K63-linked ubiquitination and activation leading to tumorigenesis. Nat Cell Biol. 2019; 21(2): 214–225. <https://doi.org/10.1038/s41556-018-0266-1>. PMID: 30692626.
- 72 Chen T.K., Coca S.G., Estrella M.M., et al., CKD Biomarkers Consortium (BioCon). Longitudinal TNFR1 and TNFR2 and Kidney Outcomes: Results from AASK and VA NEPHRON-D. J Am Soc Nephrol. 2022; 33(5): 996–1010. <https://doi.org/10.1681/ASN.2021060735>. PMID: 35314457.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Кудрявцева Варвара Алексеевна, студентка Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7343-7655>

Кузьмин Егор Александрович, студент Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4098-1125>

Моисеева Александра Викторовна, студентка Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6665-5419>

Обельчакова Мария Сергеевна, студентка Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8406-9774>

Синицына Полина Алексеевна, студентка Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2161-4285>

Филистович Татьяна Иосифовна, ассистент кафедры патологической физиологии им. Д.А. Маслакова УО «Гродненский государственный медицинский университет».
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1248-1481>

Карташкина Наталия Леоновна, канд. мед. наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4648-9027>

Varvara A. Kudryavtseva, student, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7343-7655>

Egor A. Kuzmin, student, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4098-1125>

Aleksandra V. Moiseeva, student, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6665-5419>

Mariia S. Obelchakova, student, F.F. Erisman Institute of Public Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8406-9774>

Polina A. Sinitsina, student, F.F. Erisman Institute of Public Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2161-4285>

Tatiana I. Filistovich, Assistant Professor, Pathological Physiology Department named after D.A. Maslakov, Grodno State Medical University.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1248-1481>

Natalia L. Kartashkina, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Histology, Cytology and Embryology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4648-9027>

Пьявченко Геннадий Александрович✉, канд. мед. наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7782-3468>

Голубев Аркадий Михайлович, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией патологии клетки при критических состояниях Научно-исследовательского института общей реаниматологии имени В.А. Неговского ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии».

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3165-0378>

Кузнецов Сергей Львович, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0704-1660>

Gennadii A. Piavchenko✉, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Histology, Cytology and Embryology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7782-3468>

Arkady M. Golubev, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Head of the Laboratory of Cell Pathology in Critical Conditions, V.A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3165-0378>

Sergey L. Kuznetsov, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Corresponding member of the RAS, Head of the Histology, Cytology and Embryology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0704-1660>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author