

УДК 616-091.818

АПОПТОЗ КАК ФАКТОР ОРГАНИЗАЦИИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ

С.С. Едранов

Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Ключевые слова: апоптоз, некроз, повреждение, регенерация.

Обзор литературы, посвященный механизмам запрограммированной гибели клетки – апоптозу. Рассматриваются морфология апоптоза и некроза, факторы, активирующие и подавляющие эти процессы, роль апоптоза и некроза в воспалительных реакциях и регенерации.

Апоптоз – генетически запрограммированная естественная гибель клеток. Как основной механизм поддержания гистогенетического постоянства, апоптоз влияет на отбор и элиминацию устаревших или избыточно образованных клеток, сокращает их содержание до физиологической нормы [4, 7, 11]. Апоптоз также участвует в механизмах патологической реорганизации клеток в результате цитотоксических эффектов, травмы и воспаления.

В настоящей работе рассмотрены основные пути вовлечения апоптоза в посттравматическую дегенерацию клеток и его значение в организации репаративных процессов.

Механизмы и факторы апоптоза

Развитие апоптоза включает начальную, обратимую, фазу и конечную, в ходе которой разворачиваются основные морфофункциональные изменения [3]. Для начальных и промежуточных этапов апоптоза характерно большое разнообразие молекулярных процессов. Терминальная фаза, определяющая морфологическую картину, обусловлена общими процессами и является необратимой. Каждая фаза апоптоза запускается соответствующей генетической программой, которая реализуется через генную индукцию, синтез сигнальных молекул и завершается активацией эндонуклеаз [5, 9].

Начальные признаки апоптоза заключаются в конденсации хроматина, фрагментации ядра, уплотнении клетки и образовании цитоплазматических выпячиваний. Эти события ведут к уплотнению органелл, которые, однако, сохраняют свою целостность на всех стадиях апоптоза [24]. Наиболее значительные структурные преобразования обнаруживаются в митохондриях. Последние меняют форму, сморщиваются, их внутренняя структура дезорганизуется. При этом кристы меняют свою обычную конфигурацию. На завершающей фазе апоптоза, при фрагментации клетки, кристы почти не определяются, а степень уплотнения митохондрии достигает максимума. Описаны случаи внутриядерного расположения митохондрий в апоптотической клетке [6, 22]. Механизмы перемещения этих органелл в ядро неизвестны. Предполагается, что этим

самым обеспечивается доставка к поврежденной ДНК каспазозависимых активаторов апоптоза, а также переходу в митохондрии ядерных белков, вызывающих открытие пор во внутренней митохондриальной мембране [1, 8].

Финальная стадия апоптоза характеризуется разрушением ДНК, фрагментацией ядра и распадом клетки на окруженные мембраной плотные фрагменты – апоптотные (остаточные) тельца сферической, овоидной или неправильной пузырчатой формы (рис. 1). Одни апоптотные тельца содержат фрагменты ядра, другие – только цитоплазму. Поэтому выявляются они как эозинотельца с включением базофильного мелкогранулярного материала [2]. В дальнейшем апоптотные тельца элиминируются макрофагами. Следует подчеркнуть, что на протяжении всех стадий апоптоза лизосомы погибающих клеток инактивированы [3, 6]. При этом макрофаги не индуцируют воспалительной реакции.

Факторы, вызывающие и/или подавляющие апоптоз, действуют на транскрипцию генов, усиливают или ослабляют общие и специфические функции клетки. Теперь уже выделено немало разновидностей апоптоза и сделаны попытки обобщить их под видом «апоптоидных форм». Однако и в эти формы трудно укладывается апоптоз без участия ядра: «классическая» физиологическая смерть имеет его в качестве главной мишени. Молекулярные сценарии апоптоза запускаются в цитозоле или мембранных органеллах клетки, но реализуются исключительно в ядре через репрессию генов и необратимую межнуклеосомную фрагментацию ДНК. Расщепление ДНК катализирует $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -зависимая эндонуклеаза, которая работает на линкерных участках макромолекулы, поэтому хроматин не подвергается полному лизису, а лишь фрагментируется [10]. Длительность этой стадии варьирует у разных типов клеток и равняется в среднем 6–12 часов (после действия индуцирующего стимула) [13, 15]. Распад ДНК происходит не одномоментно, а складывается из последовательных этапов разделения молекулы по уровням сложности ее матричной организации. Сначала формируются крупные фрагменты ДНК, содержащие 250–300 тысяч пар нуклеотидов. Микроскопически этот этап определяется как конденсация хроматина с образованием выпячиваний ядерной мембраны. Затем формируются фрагменты из 30–50 тысяч пар нуклеотидов. На последнем этапе происходит расщепление ДНК в участках сцепления нуклеосом и образование окончательных фрагментов из 180–190 пар нуклеотидов [24]. Отметим, что

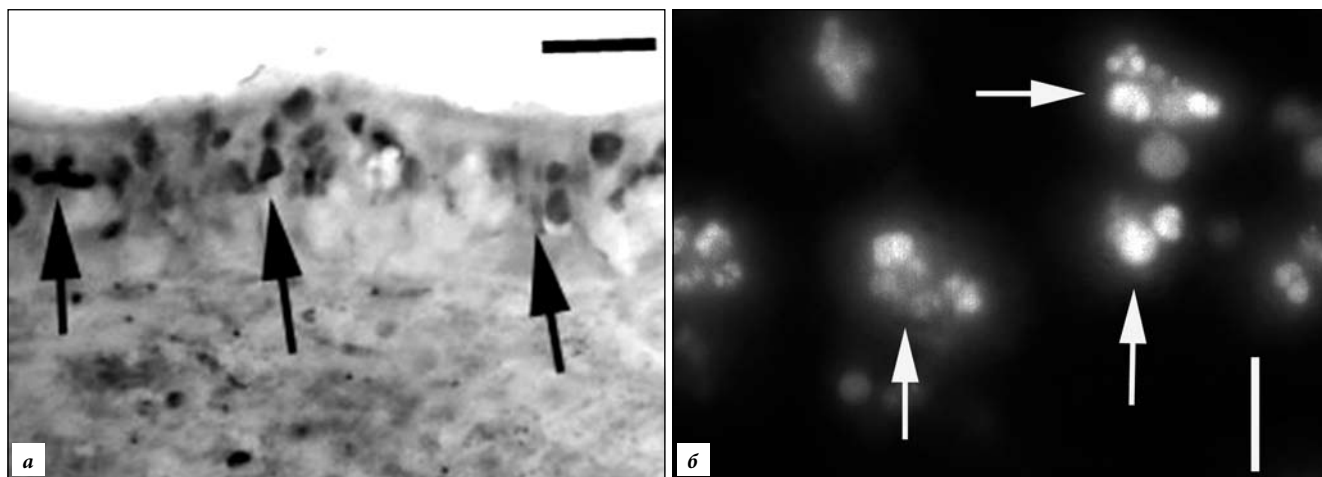


Рис. 1. TUNEL-позитивные клетки слизистой оболочки максиллярной пазухи крысы при односторонней перерезке верхнечелюстного нерва:

а – скопление TUNEL-иммунореактивных эпителиоцитов (стрелки); *б* – ядра клеток собственной пластинки слизистой оболочки с признаками апоптотической деструкции (стрелки) маркируются как интенсивно флуоресцирующие точки, которые сливаются в однородные конгломераты, смещающиеся к периферии ядра. Масштаб: *а* – 50 мкм; *б* – 10 мкм.

некоторые ингибиторы топоизомеразы II индуцируют апоптоз, вызывая формирование крупных фрагментов ДНК без нарушения межнуклеосомных связей [12].

Таким образом, апоптоз развивается в результате взаимодействия различных трофических факторов и инициируется генной индукцией, меняющей метаболические условия ближайшего микроокружения [19].

Молекулярные факторы апоптоза в условиях воспаления

Как известно, воспалительную реакцию вызывают продукты поврежденных клеток. На основе подобного обновления (репарации) на клеточном и внутриклеточном уровнях обеспечивается возможность обширного диапазона приспособительных реакций и функциональной активности в меняющихся условиях среды, а также восстановление и компенсация функций, нарушенных в результате действия различных патогенных факторов [12, 14]. Физиологическая регенерация не связана с действием какого-либо повреждающего фактора и осуществляется с помощью апоптоза [7].

Около десяти лет назад на цитоплазматической мембране был открыт первый специализированный рецептор для индукции апоптоза - Fas-рецептор, также называемый CD95 или APO-1. Fas/APO-1 представлен практически на всех клеточных мембранах [16–18]. Этот растворимый белок связывается с рецептором Fas и ингибирует Fas-опосредованный апоптоз [26]. При связывании лиганда с рецептором происходит образование комплекса DISC (Death-Inducing Signaling Complex), в результате чего активируется каспаза-8 [8]. При экспрессии Fas может провоцировать клетки с Fas-рецепторами к апоптозу и тем самым вызывать диффузные поражения ткани.

Апоптоз зависит от баланса трофических веществ (нейротрофический фактор мозга, фактор роста нервов, нейротрофин-3 и нейротрофин-4), которые активируют рецепторы внутриклеточных тирозинкиназ

(А-, В- и С-подтипов) и оказывают цитопротективное влияние [21, 23]. Однако все трофины при взаимодействии с рецептором p75NTR запускают механизмы клеточной смерти [24]. Необратимую активацию этого процесса опосредуют проапоптотические ферменты – каспазы [25]. Связывание трофинов с p75NTR неизбежно стимулирует активность каспазы-3 и каспазы-9, что приводит к фрагментации ДНК и протеолизу субклеточных органелл. По этой причине p75NTR часто называют «рецептором смерти» [27]. В аппарате Гольджи экспрессируется дополнительный индуктор апоптоза – каспаза-2, расщепляющая белок гольджин-160. Аппарат Гольджи является также основным местом синтеза ганглиозида GM3 [17]. При индукции апоптоза GM3 переходит в митохондрии, где вызывает открытие мембранных пор, способствуя выходу апоптогенных факторов в цитоплазму [17].

Апоптоз, вызванный каспазами, развивается за счет накопления свободных радикалов, и прежде всего дериватов монооксида азота и ингибирования тканевых окислительных систем [7, 9, 30]. Избыточная продукция нитроксида в цитоплазме также стимулирует локальное образование супероксидных ионов, формирующих первичное звено цитотоксического эффекта, и указывает на участие оксида азота в регуляторной связи между энергетическим статусом клетки и запуском ее апоптотической гибели [6].

Описанные механизмы активации апоптоза будут неполными без учета комплексного действия молекулярных факторов, запускающих и ингибирующих его при экзогенном повреждении. В настоящее время они выделены и охарактеризованы как целое семейство генов Bcl-2 и p53, регулирующих пролиферацию и апоптотическую гибель соответственно [24].

Ген Bcl-2 (B-cell lymphoma/leukemia-2) впервые выявлен при исследовании транслокации, характерной для фолликулярных лимфом, и в настоящее время является предметом активного изучения [24, 28].

Он служит интегральным мембранным протеином, локализован в ядерной оболочке, гладком эндоплазматическом ретикулуме (на цитозольной стороне), в мембране митохондрий [26, 29]. Митохондрия – ключевая мишень для анти- и проапоптотических сигналов. Так, большая часть белка Bcl-2 своими гидрофобными основаниями прикрепляется к наружной мембране митохондрий. Происходит это в местах сближения внутренней и наружной мембран, где физиологически существуют пермеабиллизационные поры, называемые мегаканалами с диаметром до 2 нм [1, 16]. Митохондрии, в которых образовались большие поры (>2,9 нм), освобождают протеазу AIF, способную активировать каспазо-3-подобную протеазу. Появление AIF, а также цитохрома С в цитоплазме является одним из факторов, запускающих апоптоз [20]. Происходящее при этом повышение проницаемости мембран митохондрий имеет еще одно следствие – падение трансмембранного потенциала, которое обусловлено увеличением проницаемости внутренней мембраны вследствие образования гигантских пор. К образованию пор может приводить действие церамидов, оксида азота, каспаз, амфипатических пептидов, жирных кислот [28].

В настоящее время сложилась целостная концепция, рассматривающая процесс программированной гибели как результат активации генетической программы самоуничтожения клеток при непосредственном воздействии на белок p53 [5, 7, 10, 21]. Возникшие повреждения в геноме индуцируют ответ со стороны клетки, который включает в себя три типа реакций: 1) задержка прохождения по циклу; 2) репарация ДНК; 3) гибель клетки по механизму апоптоза. Все эти три реакции находятся под «патронажем» гена p53, относящегося к семейству генов-супрессоров опухолевого роста [19].

Белок p53 является конститутивным белком, функционально активным в виде тетрамера. Содержание его в клетке благодаря высокой скорости распада невелико, время жизни белка не превышает 2 часов. По некоторым данным, полупериод жизни составляет 5–20 мин. Предполагается, что ген p53 не обязателен для выполнения нормальных клеточных функций, в то же время он чрезвычайно важен при стрессовых ситуациях, связанных с возникновением повреждений. За это его называют хранителем генома [7, 8, 9]. Перемещение p53 из цитоплазмы в ядро после повреждения ДНК ослабляет трансляционную репрессию. Предполагается, что подъем уровня p53 до апоптотического достигается либо путем дальнейшей модификации активированной формы, либо за счет формирования сигнала, увеличивающего активность белка выше порогового уровня [24].

Альтернативный выбор между генетическими программами апоптоза и антиапоптотической защиты определяет недостаточность трофического обеспечения, что также влияет на механизмы некротических и репаративных реакций. Учитывая, насколько сложным с точки зрения патофизиологии является процесс гибели

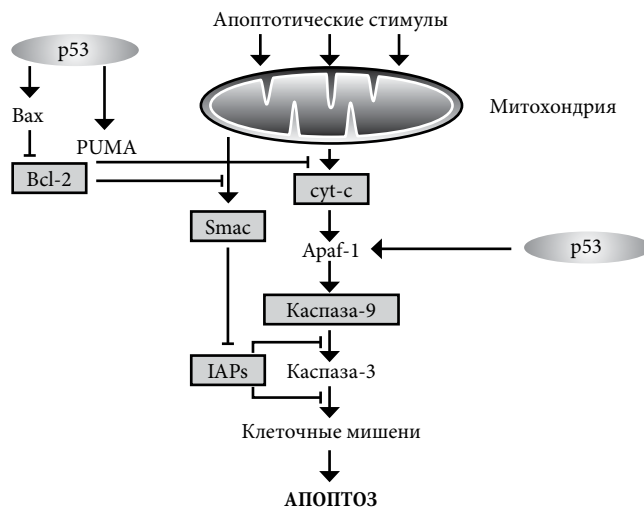


Рис. 2. Последовательность взаимодействия молекулярных факторов при запуске и инаktivации апоптоза [7, 19, 24]:

Цитохромом С (cyt-c) выходит в цитозоль, связывается с адаптерным белком Apaf-1 (apoptotic protease activating factor-1) и напрямую активирует каспазы 9 и 3. Далее в действие вступает Ca^{2+}/Mg^{2+} -зависимая эндонуклеаза, и процесс перемещается в ядро, где формируются эффекторные звенья апоптоза. Белок p53 ингибирует гены протеинов семейства Bcl-2 и активирует гены белков семейства Вах. Длительно сохраняющий высокую активность p53 начинает стимулировать гены, запускающие апоптоз (Вах, каспаза 9), одновременно ингибирует антиапоптотические гены и вызывает повышение проницаемости митохондриальной мембраны через экспрессию Smac (митохондриальный белок, потенцирующий апоптоз через активацию каспаз и блокирование Bcl-2). PUMA – активатор апоптоза (p53 upregulated modulator of apoptosis). Митохондриальные поры закрывает белок Bcl-2, тем самым препятствует выходу цитохрома С в цитозоль. IAPs – группа белков, ингибирующих апоптоз (inhibitor apoptosis proteins).

клеток, включающий самые разные биохимические механизмы, есть основания полагать, что воздействие на эти механизмы может дополнительно влиять на выживаемость различных клеточных элементов.

Таким образом, развитие апоптоза определяется балансом сдерживающих и активирующих факторов, (рис. 2). Важно подчеркнуть, что идентификация экспрессии Bcl-2 и p53 при иммуноцитохимических исследованиях коррелирует с чувствительностью клетки к апоптозу: в процессе селекции они экспрессируются на низком уровне, а после созревания их экспрессия меняется и зависит от степени воздействия повреждающего агента. Этот факт дает возможность диагностировать локализации Bcl-2 и p53 и тем самым достоверно оценивать готовность к вступлению клетки в апоптоз.

Межклеточные мессенджеры в регуляции репаративных процессов и апоптоза

Пути генетической регуляции апоптоза допускают возможность развития процесса в клетках, лишенных ядра, в условиях блокады синтеза белка, а также в изолированных ядрах, находящихся вне клеток. В связи с этим события в ядре рассматриваются как важнейшие, но необязательные условия для реализации апоптоза [27]. На основании последних исследований можно утверждать, что отдельные компартменты клетки автономны в отношении апоптоза, а его эффекторы конституционно экспрессированы в каждой клетке, при

этом контроль над их активностью может осуществляться с помощью внутри- и межклеточных сигналов и дисфункции трофического обеспечения [15, 21].

Смерть клетки происходит через определенный промежуток времени. Так, процесс травматического повреждения наступает в течение минут, а воспаление и апоптоз занимают часы и дни [4]. Цитопротекцию определяют как непрерывную адаптацию клетки к новым функциональным условиям. Она включает разнообразные механизмы, направленные против факторов агрессии, в то время как репарация характеризуется постоянными процессами регенерации в случаях физиологических и патологических повреждений [7, 22]. Трофическая функция определяет пролиферацию, миграцию, дифференциацию и выживание. Абсолютная сторона процесса определяет механизмы, вызывающие активацию ДНК и проявляющиеся усилением репаративного белкового синтеза. С другой стороны, механизмы, инициирующие преимущественную активацию процессов в мембранах, цитозоле и цитоплазматических органеллах, блокируют клеточную смерть и параллельно индуцируют появление репаративных молекул и межклеточных мессенджеров. Описанные процессы преимущественно контролируются трофическими факторами и трофноподобными молекулами, а относительные связаны с блокаторами ионных каналов, агонистами и антагонистами определенных рецепторов, ловушками свободных радикалов и хелаторами металлов [21]. Все эти защитные механизмы могут быть естественными или фармакологически активированными. Они переплетены между собой и вместе вызывают комплекс процессов, направленных на сохранение и регенерацию ткани.

В настоящее время совершенно ясно, что список механизмов клеточной смерти не является полным. Термин «активная клеточная смерть» был предложен для обозначения варианта, при котором активируются внутриклеточные механизмы, в то время как термин «пассивная клеточная смерть» призван сменить устаревшее понятие «некроз» [21, 27]. Некроз может быть вызван почти всеми патологическими воздействиями (включая физические, химические и биологические). Последовательность событий здесь всегда сходна: осмозис, вызванный клеточным отеком, приводит к пассивной смерти поврежденной клетки. Одним из вторичных его эффектов является воспаление, вызываемое высвобождаемым клеточным содержимым и сопровождающееся выработкой цитокинов. При травматическом поражении или деафферентации, а также при многих медленнотекущих дегенеративных заболеваниях некроз является пусковым моментом образования свободных радикалов и многочисленных процессов, приводящих к апоптотическому повреждению. В случае некроза высвобождение клеточного содержимого оказывает мощное провоспалительное влияние. Однако имеются доказательства, что воспалительные клетки и медиаторы могут успешно участвовать в процессах восстановления и выздоровления.

Трофические и ростковые факторы влияют на жизнедеятельность клеток, регулируют воздействие на этот вид клеточной смерти, формируя, таким образом, важнейший протекторный механизм.

Цитокины, факторы роста и их рецепторы – трансмиттеры межклеточных взаимодействий. Они представляют собой эндогенные полипептиды, являются идеальными претендентами на роль корректоров повреждений, так как обладают нейротропными, репаративными и пролиферативными свойствами [11]. Впервые они описаны как низкомолекулярные факторы, обуславливающие взаимодействие клеток иммунной системы. Эти медиаторы, секретируемые лимфоцитами и моноцитами, были соответственно названы лимфокинами и монокинами [21]. Рецепторами для цитокинов являются трансмембранные белки, лишенные протеинкиназной активности. Они способны приобретать эту активность путем взаимодействия с цитоплазматическими протеинтирозинкиназами Src-семейства [7]. Через эти протеинкиназы цитокины осуществляют свои регуляторные функции.

Биологические эффекты цитокинов зависят от уровня их секреции и экспрессии соответствующих рецепторов на клетках-мишенях. Важно подчеркнуть, что биологический эффект не является свойством цитокина, а определяется характером рецептора. Большинство цитокинов секретируется не постоянно, а в ответ на воздействие антигенных, митогенных или других стимулов [5, 23]. Получены данные о существовании ингибиторов, способных снижать активность определенных цитокинов [4]. Если влияние цитокинов на дифференцировку и пролиферацию клеток изучено довольно хорошо, то данные о действии цитокинов на апоптоз появились совсем недавно. По мнению ряда авторов, роль цитокинов в регуляции апоптоза далеко не однозначна: эффект зависит от вида цитокина и от типа клеток, на которые он воздействует [12].

Наиболее активными участниками апоптоза являются факторы роста, причем среди них есть как его индукторы, так и ингибиторы [14]. Эти факторы, подобно гормонам, обладают широким спектром биологического воздействия на клетки: стимулируют или ингибируют митогенез, дифференцировку, изменяют подвижность клеток и структуру цитоскелета [22]. В отличие от классических гормонов факторы роста продуцируются неспециализированными клетками и обладают, как цитокины, эндокринным, паракринным и аутокринным действием [27]. Кроме того, существует еще один способ действия факторов роста, который получил название интракринного взаимодействия. Факторы роста при этом не секретируются и не нуждаются в поверхностных рецепторах. Они остаются внутри клетки и действуют как внутриклеточные мессенджеры, регулируя клеточные функции [29]. К таким факторам относятся интерлейкин-1, основной и кислый фактор роста фибробластов, тромбоцитарный фактор роста [7].

Рецепторы факторов роста – крупные трансмембранные гликопротеины, состоящие из трех основных

доменов: внеклеточного лигандосвязывающего, короткого трансмембранного и обширного цитоплазматического тирозинкиназного [19, 21]. Связывание фактора роста с рецептором вызывает его димеризацию или олигомеризацию и резкое усиление тирозинкиназной активности, направленной, прежде всего, на фосфорилирование тирозиновых остатков самого рецептора, а затем и других белковых субстратов [27]. При этом фосфотирозиновые участки рецептора становятся активными центрами для доменов многих сигнальных белков. Связываясь с рецепторами, они активируются и могут запускать работу сигнальных путей апоптоза [14].

Итак, апоптоз активируется внутренними и внешними стимулами. Оба сигнала прямо или косвенно ведут к активации каспаз. Механизмы клеточной смерти имеют четкие различия. Наиболее значимым является временной аспект: апоптоз в отличие от некроза длится дольше и может протекать годами. Тем не менее гибель клеток иногда имеет одновременно черты двух процессов. Явления разрывов мембран, фрагментации ДНК, характеризующие соответственно некроз и апоптоз, описывались иногда в одних и тех же клетках. Взаимоотношения патофизиологических механизмов и типов клеточной смерти могут быть кратко суммированы следующим образом: травма или иное повреждение могут приводить и к некрозу, и к апоптозу, в то время как альтерация сигнальной функции трофических факторов индуцирует только апоптоз. Наиболее проблемными остаются сведения о времени наступления программированной гибели клеток от начала действия индуцирующего стимула и о динамике апоптоза в период восстановления после травмы. Дискутируется также вопрос о зависимости этого процесса от характера самого повреждающего фактора: нарушения иннервации, трофической поддержки или травмы. А вместе с тем решение этих проблем остается радикальной задачей в разработке средств избирательного управления апоптозом на всех этапах клеточной смерти и репарации поврежденной ткани.

References

1. Bakeeva L.E. The ultrastructure of mitochondria under apoptosis, *Citologija*. 2003. Vol. 45, No. 9. p. 847–848.
2. Domnina L.V., Ivanova O.Ju., Fetisova E.A. et al. The marginal blebbing as an early manifestation of apoptosis induced by TNE, *Citologija*. 2003. Vol. 45, No. 9. P. 870–871.
3. Kalinichenko S.G., Matveeva N.Ju. The morphological characteristics of apoptosis and its role in neurogenesis, *Morfologija*. 2007. Vol. 131, No. 2. P. 16–28.
4. Lushnikov E.F., Abrosimov A.Ju. Cell death (apoptosis). M.: Medicina, 2001. 190 p.
5. Matveeva N.Ju. The apoptosis and nitric oxide in the development of retinal neurons. Vladivostok: Medicina DV, 2006. 215 p.
6. Matveeva N.Ju., Kalinichenko S.G., Puwin I.I., Motavkin P.A. The role of nitric oxide in apoptosis of human fetal retinal neurons, *Morfologija*. 2006. Vol. 123, No. 1. P. 40–49.
7. Palcev M.A. The molecular basis of apoptosis, *Vestnik RAMN*. 2002. Vol. 12, No. 1. P. 13–21.
8. Filchenkov A.A. Caspases: regulators of apoptosis and other cellular functions, *Biohimija*. 2003. No. 68. P. 453–466.
9. Jarilin A.A. Apoptoz. The nature of the phenomenon and its role in the whole organism, *Pat. fiziol*. 1998. No. 2. P. 38–48.
10. Chae I.H., Park K.W., Kim H.S., Oh B.H. Nitric oxide-induced apoptosis is mediated by Bax/Bcl-2 gene expression, transition of cytochrome c, and activation of caspase-3 in rat vascular smooth muscle cells, *Clin. Chim. Acta*. 2004. Vol. 341. P. 83–91.
11. Chung E.Y., Kim S.J., Ma X.J. Regulation of cytokine production during phagocytosis of apoptotic cells, *Cell Res*. 2006. Vol. 16. P. 154–161.
12. Cohen J.J. Apoptosis: the physiologic pathway of cell death, *Hosp. Pract*. 1993. Vol. 28. P. 35–43.
13. Ferri K. Apoptosis control in syncytia induced by thy HIV type 1-envelope glycoprotein complex, role of mitochondria and caspase, *J. Exp. Med*. 2000. Vol. 192. P. 1081–1092.
14. Hengarten O.M. The biochemistry of apoptosis, *Nature*. 2000. Vol. 407. P. 770–775.
15. Ho P.K., Hawkins C.J. Mammalian initiator apoptotic caspases, *FEBS J*. 2005. Vol. 272. P. 5436–5453.
16. Horky M., Kotala V., Anton M. et al. Nucleolus and apoptosis, *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 2002. Vol. 973. P. 258–264.
17. Ju E.J., Kwak D.H., Lee D.H. et al. Pathophysiological implication of ganglioside GM3 in early mouse embryonic development through apoptosis, *Arch. Pharm. Res*. 2005. Vol. 28. P. 1057–1064.
18. Kuida K., Haydar T., Kuan C. et al. Reduced apoptosis and cytochrome c-mediated caspase activation in mice lacking caspase 9, *Cell*. 1998. Vol. 94. P. 352–357.
19. Meier P., Finch A., Evan G. Apoptosis in development, *Nature*. 2000. Vol. 407. P. 796–801.
20. Moll U.M., Zaika A. Nuclear and mitochondrial apoptotic pathways of p53, *FEBS Lett*. 2001. Vol. 493. P. 65–69.
21. Muresanu D.F. Neurotrophic factors. Bucuresti: Libripres, 2003. 464 p.
22. Neary J.T., Zimmermann H. Trophic functions of nucleotides in the central nervous system, *Trends Neurosci*. 2009. Vol. 32. P. 189–198.
23. Niidome T., Morimoto N., Iijima S. et al. Mechanisms of cell death of neural progenitor cells caused by trophic support deprivation, *Eur. J. Pharmacol*. 2006. Vol. 548. P. 1–8.
24. Oppenheim R.W. Programmed cell death, *Fundamental Neuroscience / Zigmond M.J., Bloom F.E., Roberts J.L. et al. eds. San Diego: Academic, 1999. P. 581–609.*
25. Perecko T., Drabikova K., Rackova L. et al. Molecular targets of the natural antioxidant pterostilbene: effect on protein kinase C, caspase-3 and apoptosis in human neutrophils in vitro, *Neuroendocrinol. Lett*. 2010. Vol. 28. P. 34–38.
26. Skulachev V.P., Bakeeva L.E., Chernyak B.V. et al. Thread-grain transition of mitochondrial reticulum as a step of mitoptosis and apoptosis, *Mol. Cell Biochem*. 2004. Vol. 256–257. P. 341–358.
27. Slovir R. Apoptosis: a guide for perplexed, *Trends Pharmacol. Sci*. 2002. Vol. 23. P. 19–24.
28. Van Delft M.F., Huang D.C. How the Bcl-2 family of proteins interact to regulate apoptosis, *Cell Res*. 2006. Vol. 16. P. 203–213.
29. Yan N., Shi Y. Mechanisms of apoptosis through structural biology, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol*. 2005. Vol. 21. P. 35–56.
30. Zhang J., Dawson V.L., Dawson T.M., and Snyder S.H. Nitric oxide activation of poly (ADP-ribose) synthetase in neurotoxicity, *Science*. 1994. Vol. 263. P. 687–689.

Поступила в редакцию 08.04.2011.

APOPTOSIS AS FACTOR OF POST-INJURY INFLAMMATION

S.S. Edranov

Vladivostok State Medical University (2 Ostryakova Av. Vladivostok 690950 Russian Federation)

Summary – The paper presents overview of literature dedicated to the mechanisms of programmed cell death (apoptosis) and considers morphology of apoptosis and necrosis, factors known to activate and suppress these processes, and role of apoptosis and necrosis in inducing inflammatory responses and regeneration.

Key words: apoptosis, necrosis, lesion, regeneration.

Pacific Medical Journal, 2012, No. 2, p. 100–104.