

failure in children in Europe 1991. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7; (Suppl 2): 36–48.

18. Furness P, Hall L, Shaw J et al. Glomerular expression of nephrin is decreased in acquired human nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1234–1237.

19. Jalanko H. Pathogenesis of proteinuria: lessons learned from nephrin and podocin. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 487–491.

20. Kestila M, Lenkkeri U, Mannikko M et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein-nephrin is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* 1998; 1: 575–582.

21. Lombardo F, Peruzzi L, Amore A et al. Association between genes conditioning low renin angiotensin system activity (RAS) and severe hypodysplastic congenital nephropathy. *World Congress of Nephrology. Abstract book Berlin 2003*; 268.

22. Schwarz K, Simons M, Reiser J et al. Podocin, a raft-associated

component of the glomerular slit diaphragm, interacts with CD2AP and nephrin. *J Clin Invest* 2001; 108: 1621–1629.

23. Tsygin A, Sergeeva T, Vosnesenskaya T et al. Growing incidence of focal and segmentary glomerulosclerosis as a cause of steroid-resistant nephrotic syndrome in Russian children. *Nephrology, Dialysis, Transplantation. Abstract book of World Congress of Nephrology. Berlin, 2003*; 259–260.

24. Utsunomija Y, Koda T, Kado T et al. Incidence of pediatric IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 511–515.

25. Ye J, Ding J, Huang J et al. Association analyses of glucocorticoid receptor gene polymorphisms with steroid-resistant in idiopathic nephrotic syndrome of children. *Abstract book of World Congress of Nephrology. Berlin, 2003*; 60.

26. Yoshikawa N, Tanaka R, Iijima K. Pathophysiology and treatment of IgA nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 446–457.

## Апоптоз – физиология и патология (Обзор литературы)

**С.С. Паунова**

**Российский государственный медицинский университет, Москва**

## Apoptosis – physiology and pathology

**S.S. Paunova**

*Ключевые слова: апоптоз, каспазы, митохондрии, семейство Bcl-2 протоонкогенов, Fas (C95, APO-1)-рецепторы, TNF-рецепторы.*

Апоптоз, или запрограммированная гибель клетки (ЗГК), является естественным физиологическим процессом, представляющим собой основной компонент эмбриогенеза, морфогенеза и роста тканей, необходимый для поддержания нормального тканевого гомеостаза. Наряду с этим известна роль апоптоза в ряде патологических состояний, таких, как злокачественные новообразования, синдром приобретенного иммунодефицита, некоторые нейродегенеративные и аутоиммунные заболевания, инфекционные процессы.

Апоптоз регулируется комплексом генетических, молекулярных, биохимических факторов, наиболее важными из которых являются рецепторы гибели клетки, каспазы, митохондрии, семейство Bcl-2 протоонкогенов, отдельные опухоль-подавляющие гены.

Изучение молекулярного механизма апоптоза и его регуляции способствует более глубокому и полному пониманию патофизиологии множества заболеваний, что, в свою очередь, необходимо для выработки новых подходов к лечению этих состояний.

Apoptosis (programmed cell death) occurs normally for maintenance of a tissue homeostasis and plays an important role in morphogenesis, embryogenesis and tissue growth.

On the other hand apoptosis may be involved in different pathological processes such as malignancy, infectious diseases and autoimmune disorders. Apoptosis is regulated by various mediators. Caspases, death receptors, mitochondria, Bcl-2 protooncogenes and tumor suppressor genes are considered to be the most important of them. Advances in apoptosis regulation research suggest new options for therapy of wide range of human pathologies.

Апоптоз, или запрограммированная гибель клетки (ЗГК), является естественным физиологическим процессом, представляющим собой основной компонент эмбриогенеза, морфогенеза и роста тканей. Он происходит в устаревших или поврежденных клетках и необходим для поддержания нормального тканевого гомеостаза. Наряду с этим известна существенная роль апоптоза в развитии ряда патологических состояний, таких, как злокачественные новообразования, син-

дром приобретенного иммунодефицита, некоторые нейродегенеративные и аутоиммунные заболевания, инфекционные процессы и пр. [41, 61, 78]. С 1885 года по настоящее время апоптоз представляет собой предмет всестороннего и тщательного изучения. В конце IX века Флеминг [24] впервые описал явление, названное «хроматолизом». В 1972 Kerr и Wyllie [45] предложили термин «apoptosis», используя греческое название «листопада». В последние годы этот процесс представляет

*Адрес для переписки: 119991, г. Москва, Ломоносовский просп., д. 2/62. Научный центр здоровья детей РАМН  
Телефон: 133-34-39. Паунова Светлана Стояновна*

интерес с позиций молекулярной биологии, биохимии и генетики.

Традиционно известно два пути гибели клеток: апоптоз и некроз. В противоположность последнему апоптоз происходит по определенному биохимическому и морфологическому стереотипу, независимо от причины, приводящей к началу этого процесса. В мембране клетки появляются пузырьки, затем сморщиваются органеллы и цитоплазма, происходит уплотнение хроматина ядра. Вслед за этим происходит фрагментация ДНК с образованием 180–200 частей, что является отличительным признаком апоптоза [8]. Образующиеся в результате этого фрагменты клетки («апоптозные тельца») стремительно поглощаются соседними клетками или местными макрофагами без воспаления и повреждения ткани [70, 71].

Если некроз всегда сопровождается высвобождением в окружающую ткань или в системный кровоток медиаторов воспаления, то апоптоз протекает без лейкоцитарной инфильтрации и перифокального воспаления [1, 2]. Согласно исследованиям В.С. Новикова с соавт. [4], существует ряд процессов, где клеточная гибель в основном происходит по типу апоптоза: устранение клеток в раннем онтогенезе, физиологическая инволюция и уравнивание митозов в зрелых тканях и клеточных популяциях, реализация процессов атрофии и регрессии гиперплазии, альтруистический суицид мутантных и пораженных вирусами клеток, клеточная гибель после слабого воздействия агентов, которые при массивном поражении могут вызывать некроз.

Механизм регуляции апоптоза очень тонкий и сложный. Несмотря на это, он представлен в полной мере у примитивных организмов и практически не менялся в процессе эволюции, что дает основание судить о фундаментальной физиологической роли апоптоза в выживании клетки. Впервые о генетической регуляции апоптоза стало известно из работ Steller H. и Ellis R. с соавт. по изучению круглого червя *Caenorhabditis elegans* [21, 77]. Были обнаружены 14 генов (CED 1–14), отвечающих за регуляцию запрограммированной клеточной смерти в процессе развития *C. Elegans*, два из которых (CED-3 и CED-4) регулировали синтез индукторов апоптоза, один (CED-9) отвечал за торможение апоптоза, и, как минимум, 6 генов кодировали белки, участвующие в поглощении апоптозных клеток. Процесс гибели клетки состоит из 4 отдельных стадий: начальной, эффекторной, стадии деградации и поглощения. Запуск и регуляция начальной фазы представляют собой очень сложный и запутанный механизм. Если проапоптозные сигналы преобладают над антиапоптозными, то клетка автоматически переходит в эффекторную стадию, в которой она «приговаривается» к смерти. Стадия деградации представляется типичными морфологическими и биохимическими изменениями, является неуправляемой и необратимой [77]. В конечной стадии активированные фагоциты поглощают апоптозные тельца [70]. Нарушение регуляции каждой фазы может привести к развитию патологического процесса.

Апоптоз регулируется комплексом биохимических, молекулярных, генетических факторов, большинство из которых полностью не изучено. В конечном счете ЗГК является результатом баланса про- и противапоптозных факторов. К наиболее важным регуляторам

этого процесса относятся рецепторы гибели клетки, каспазы, митохондрии, семейство Bcl-2 протоонкогенов, отдельные опухоль-подавляющие гены.

После получения сигнала к апоптозу в клетке происходит два последовательных «события»: первое – немедленное – в мембране (с участием рецепторов гибели) и второе – в течение нескольких часов, приводящее к уничтожению клетки, заключающееся в активизации каскада внутриклеточных протеаз (каспаз).

Рецепторы гибели расположены на поверхности клетки и служат сенсорами внеклеточных сигналов к апоптозу. Эти сигналы подаются рецептор-специфическими лигандами, которые могут быть сцеплены с мембраной или находиться в растворимой форме. Взаимодействие лиганд–рецептор мгновенно привлекает к зоне интереса молекулы, преобразующие сигнал к апоптозу. Рецепторами гибели являются Fas (C95, APO-1), TNF-R<sub>1</sub> (tumor necrosis factor receptor 1) и соответствующие им лиганды (Fas-лиганд и TNF- $\alpha$ ) [58].

Fas-рецепторы (Fas-R) присутствуют на множестве клеток, во время как FasL в основном расположены на Т-лимфоцитах. Основная функция Fas-регулируемого пути развития ЗГК заключается в завершении иммунного ответа посредством стимуляции делеции активированных зрелых Т-лимфоцитов. Это также необходимо для предупреждения воспаления в «иммунно-заинтересованных» тканях: глазах, мозге, гонадах и т. д., где экспрессия FasL также очень высока. Другой важной функцией указанного каскада является уничтожение клеток, инфицированных вирусом, или трансформированных клеток [59]. Мутации Fas-R или FasL вызывают пролиферацию лимфоидной ткани и развитие аутоиммунных заболеваний [19]. При связывании FasL и Fas-R происходит тримеризация рецепторов и накопление внутриклеточного домена смерти [58]. Это приводит к мобилизации цитоплазмического белка FADD (Fas-associated death domain), который в последующем активизирует каскад каспаз, что в конечном счете приводит к гибели клетки [11, 57]. Каждый элемент этого процесса очень жестко контролируется большим количеством соответствующих молекул [80, 86].

TNF- $\alpha$  представляет собой растворимый цитокин, синтезируемый активированными Т-лимфоцитами и макрофагами в ответ на воспаление и инфекцию [79]. После его связывания с TNF-рецепторами (TNF-R<sub>1</sub>) происходит практически то же самое, что и при связывании Fas-R и FasL [76], с той лишь разницей, что мобилизуется белок TRADD (TNF receptor-associated death domain) [38]. Это, в свою очередь, приводит к усилению транскрипции фактора NF- $\kappa$ B и активатора плазминогена-1 (AP-1) [39].

Помимо наиболее изученных Fas- и TNF-рецепторов в настоящее время обнаружен ряд других рецепторов гибели клеток: DR3 (death receptor 3), DR4, 5 и 6. Роль этих соединений в иммунной регуляции и механизме апоптоза продолжает изучаться [9].

Различные рецепторы гибели клетки активируют единую для всех тканей систему «казни» клетки – каскад каспаз, что в конечном итоге приводит к деградации клеток. Эти белки существуют в цитоплазме в виде проферментов с низкой каталитической активностью, но, будучи активированы один раз, они, как содержимое ящика Пандоры, вырываются на свободу

и играют основную роль в начальной и эффекторной стадии апоптоза [62]. Каспазы принадлежат к классу цистеиновых протеиназ, ранее известных как ICE (interleukin-1 $\beta$ -converting enzyme). По своей структуре они сходны с производной гена CED-3 у нематоды *C. Elegans* [25]. Каждая каспаза состоит из продомена и 2 субъединиц (большой ~20 kD и малой ~10 kD), которые после активации представляют собой тетрамер [68]. Каталитический отдел фермента имеет особую специфичность к субстрату, позволяющую ему разрывать связи как Asp-X пептида, так и, возможно, третичных структур субстрата.

В настоящее время известно 13 разновидностей каспаз у млекопитающих, 11 из которых имеют аналоги у человека [6]. Каспазы могут быть объединены в несколько групп по их специфичности к субстрату и функциям [40, 82]. Первую группу представляют «начальные» ферменты (каспазы 8, 9, 10), необходимые для начала и распространения сигнала клеточной гибели. Во вторую можно объединить аналоги CED-3 (каспазы 2, 3, 6, 7), которые вовлекаются в стремительный процесс расщепления структурных компонентов и элементов жизнеобеспечения клетки (например, PARP – поли-АДФ-рибоза-полимеразы), участвующих в регуляции межгенных взаимодействий, восстановлении ДНК и ядерной мембраны. Также к этой группе относится и ряд ферментов, участвующих в ДНК-фрагментации [13]. Третья категория каспаз (1, 4, 5 и 13), именуемые ICE-подобные, могут быть вовлечены в равной степени в процесс клеточной смерти и воспаления.

Подобно тромбо- и комплементообразованию, каскад каспаз действует по аутокаталитической схеме, приводя к значительному усилению начального сигнала к апоптозу. Этот процесс регулируется различными кофакторами (фактор-1 активации протеаз апоптоза – APAF-1), ингибиторами посттрансляционного уровня [50, 85], «белок-белок» взаимодействием [81].

Еще одна группа протеаз, участвующая в ЗГК, относится к семейству сериновых протеаз. Наиболее значимой из них является протеаза – «гранзим В». «Гранзим В-префорин путь» является основным действующим звеном экзоцитоза гранул и механизма апоптоза с привлечением цитотоксических Т-клеток и естественных киллеров и воздействием их на клетки-мишени ЗГК [30].

Важную роль в жизнедеятельности и гибели клетки играют митохондрии, которые являются важнейшими клеточными органеллами. Считается, что они появились путем эндосимбиоза эукариотов и фиолетовых бактерий около 2 миллиардов лет назад [55]. Митохондрии являются основным действующим лицом в апоптозе и располагаются на вершине каспазного каскада [88]. Механизм их действия заключается в следующем:

а) высвобождении специфических белков, таких, как цитохром С, которые активируют прокаспазу-9, связывая ее с APAF-1 (аналогом CED-4 у человека), тем самым запуская каспазный каскад [46, 50];

б) нарушении транспорта электронов, что является ранним этапом ЗГК;

в) изменении редокс-потенциала клетки.

Реализация перечисленных процессов начинается с уровня митохондриальной мембраны, когда происходит разрушение ее наружной части, набухание матрикса и последующая потеря митохондриального

трансмембранного потенциала (МТР) [65]. Несколько компонентов семейства Bcl-2, находящиеся на уровне мембраны митохондрий, могут функционировать как поры после гомо- или гетеродимеризации, регулируя тем самым МТР [7, 26, 88]. В исследованиях Kluck R.M. с соавт. и Kroemer G. [46, 47] было показано, что Bcl-2 напрямую или опосредованно препятствует высвобождению цитохрома С. Другой представитель семейства Bcl-2, индуцирующее смерть клетки соединение Вах, может вызывать разрушение мембраны митохондрии, направляя процесс по каспазо-независимому пути [29, 42].

Процесс клеточной пролиферации и выживания клеток поддерживается множеством протоонкогенов. Наиболее важные из них относятся к семейству Bcl-2. Принято выделять соединения, способствующие выживанию клетки (Bcl-2, Bcl-xl, Bag-1, Bik) и предрасполагающие к гибели клетки (Вах, Bak, Bad) [28, 84]. Bcl-2 является структурным и функциональным аналогом CED-9 [58] и кодирует синтез мембраноассоциированного белка, расположенного на митохондриальной и перинуклеарной мембранах [5, 17]. Роль этого соединения заключается в поддержании процессов клеточного выживания и пролиферации. Транслокация гена Bcl-2, приводящая к его гиперэкспрессии, впервые была описана при изучении В-клеточной лимфомы [16, 83] и объясняла, по мнению авторов, неблагоприятный прогноз некоторых форм рака [32, 56] и резистентность к химиотерапии [23, 74].

Особое значение в регуляции ЗГК придается опухоль-подавляющим генам.

Наиболее важным из них является p53. Его производная индуцирует клеточную гибель в качестве ответа на повреждение ДНК [52]. Мутации этого гена вплоть до его потери встречаются в большинстве случаев злокачественных новообразований у людей [66]. Активация p53 приводит или к апоптозу, или к остановке клеточного цикла [18]. Во втором случае происходит вовлечение в процесс множества регулирующих белков, таких, как ингибитор p21 циклин-зависимой киназы (Cdk) [33] и продукта гена ретинобластомы (Rb) [73]. Мутации указанных белков приводят к атипичному клеточному росту, например, развитию ретинобластомы у Rb-мутантных особей. Механизм влияния p53 на ЗГК до конца не ясен, однако предполагается его триггерное влияние на транскрипцию специфических генов [22, 35].

В последнее время большое внимание уделяется изучению апоптоза с точки зрения влияния его на различные патологические процессы. Как было сказано выше, снижение интенсивности клеточной гибели приводит к развитию злокачественных новообразований. При этом у большинства больных отмечается отсутствие или мутация гена p53 (в 40–50% опухолей человека), усиление экспрессии гена Bcl-2 и уменьшение экспрессии гена Вах. Транслокация указанных генов из 18-й хромосомы в 14-ю приводит к развитию неходжкинской лимфомы. Особенно важно то, что увеличение продукции белка Bcl-2 отмечается у больных, резистентных к химиотерапии, которая преимущественно направлена на стимуляцию апоптоза путем активации прокаспаз, ускорения фрагментации ДНК и подавления синтеза p53 [36].

Развитие инфекционного воспаления также связано с процессами торможения апоптоза. Существуют

данные о способности некоторых вирусов и микроорганизмов вырабатывать вещества, похожие на естественные ингибиторы процесса клеточной гибели. Так, аденовирус синтезирует белок, похожий на Bcl-2, хламидии влияют на поступление в цитозоль митохондриального цитохрома C, *Toxoplasma gondii*, проникая в клетку, делает ее устойчивой к различным медиаторам апоптоза и т. д. [60, 64].

Наряду с этим существует целый ряд патологических состояний, вызванных активизацией апоптоза. Повышенная предрасположенность к апоптозу лимфоцитов и усиление экспрессии Fas-L гранулоцитами выявлено у больных с системной красной волчанкой [3].

В результате быстрой гибели нейронов возникают болезни Альцгеймера и Паркинсона. При инфаркте миокарда или инсульте происходит лизис клеток вокруг очага ишемии, что приводит к расширению зоны поражения. Это объясняет положительный терапевтический эффект ингибиторов Bcl-2 или каспаз, позволяющих уменьшить объем поврежденных тканей [67].

В гепатоцитах, пораженных вирусом гепатита С, определяется повышенная экспрессия Fas, что приводит к их быстрой гибели под воздействием цитотоксических Т-лимфоцитов. Похожие изменения происходят в клетках щитовидной железы при тиреоидите Хашимото [69].

Большой интерес представляют данные о значении апоптоза в развитии различного рода нефропатий, прогрессирование которых характеризуется одной общей особенностью – клеточной пролиферацией с накоплением внеклеточного матрикса и последующим сморщиванием ткани. При этом компоненты матрикса влияют на чувствительность мезангия к различным индукторам апоптоза, что приводит к значительным потерям гломерулярных клеток и развитию гломерулосклероза [43, 44]. Однако недостаточность почечных функций определяется в первую очередь наличием тубулоинтерстициальных нарушений, а не гломерулосклерозом. Разрушение клеток канальцевого эпителия наряду с некрозом может происходить и путем апоптоза, который в ряде случаев является основной причиной развития острой почечной недостаточности [12, 34]. При этом гибель тубулярных эпителиоцитов может происходить по двум патогенетическим путям: FAS/FAS-L с передачей сигналов посредством JNK (c-Jun N-terminal kinase) и RANK/RANK-L (receptor activator of NFkB) с активацией каскада каспаз. В конечном счете происходит высвобождение цитохрома C и фрагментация ядра, что завершает процесс гибели клетки. Полученные результаты дают авторам основание предложить использование ингибиторов каспаз и блокаторов рецепторов к ангиотензину 2, ингибирующих апоптоз, в качестве эффективного метода лечения тубулоинтерстициальных нарушений, с целью уменьшения потери функционирующей паренхимы почки.

Одной из частых причин снижения функций почек является инфекция мочевой системы, нередко сочетающаяся с нарушениями уродинамики. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что оба процесса в равной степени могут влиять на интенсивность апоптоза в почечной паренхиме. В частности, пиелонефрит активизирует гибель клеток кортикального слоя почки, при котором происходит замедление роста органа [72]. При этом признаки деструкции ткани обнаруживаются

не только непосредственно в очаге инфекционного воспаления, но и в прилегающих зонах. Результаты экспериментальных исследований R. Chevalier с соавт. свидетельствуют о том, что хроническая обструкция мочеточника приводит к массивному апоптозу канальцев в результате подавления экспрессии Bcl-2 в тубулярных клетках независимо от возраста животных (новорожденные или взрослые) [15].

Особое внимание заслуживают результаты исследований El Mouedden M. с соавт., касающиеся изучения влияния традиционных методов терапии пиелонефрита на состояние паренхимы почек. Авторы обнаружили, что аминогликозиды, часто используемые для лечения воспаления в органах мочевой системы, даже в малых дозах, обладали выраженным проапоптозным действием, осложняя процесс репарации почечной ткани и увеличивая вероятность развития нефросклероза. Наиболее выраженными побочными действиями отличался гентамицин. Менее опасным с позиций стимуляции апоптоза оказался нетромицин [20].

Большинство исследователей в своих работах подчеркивают отрицательное влияние активизации апоптоза на течение патологических процессов в почечной паренхиме. Но иногда это явление может быть полезным, улучшая качество и продолжительность жизни больного. Lutz J. с соавт. выявили положительное влияние апоптоза на выживаемость почечного трансплантата у крыс. Животные, получавшие иммуносупрессивную терапию эверолимусом, не имели признаков хронической нефропатии аллотрансплантата благодаря антипролиферативному и проапоптозному действию препарата [53]. Результаты этих исследований открывают перспективы лечения посттрансплантационных больных на основе патофизиологии ЗГК.

Кроме генетически детерминированных медиаторов апоптоза, перечисленных выше, клетка может подвергаться действию других соединений, регулирующих этот процесс, например цитокинов (интерлейкинов 2, 4, 10) [27, 48], циркулирующих в крови или связанных с мембраной. Эти соединения способны запустить специфические взаимодействия лиганд–рецептор (Fas лиганд/Fas, TNF- $\alpha$ /TNF-R1).

Особая роль в регуляции процессов клеточной смерти принадлежит оксиду азота (NO). Известно, что NO обладает провоспалительным эффектом и действует на иммунную систему [51, 75, 87]. Результаты исследований ряда авторов свидетельствуют об участии оксида азота в ЗГК [10, 49]. Hortelano с соавт. показали, что NO усиливает потенциал мембраны митохондрий и изменяет химическую структуру цитохрома C. В результате этого происходит повреждение структуры цитохрома и высвобождение его из митохондрий, что, в свою очередь, активирует каспазу-3 [37].

*In vitro* показано разрушающее действие оксида азота на клеточную ДНК [63]. *In vivo* гистохимические исследования почек при тяжелой рефлюкс-нефропатии выявили значительное нарастание интенсивности апоптоза в проксимальных канальцах, где наиболее выражена была экспрессия iNOS [14]. Это свидетельствует о действии iNOS и провоспалительных цитокинов, вырабатываемых макрофагами, в качестве триггерного механизма развития апоптоза, что приводит к атрофии канальцев и потере функционирующей массы почеч-

ной паренхимы при РН.

С другой стороны, существует мнение об антиапоптозном эффекте оксида азота. Согласно этим исследованиям [54], оксид азота стабилизирует каспазы, препятствуя их активации и блокируя Fas-индуцированный путь развития ЗГК.

В заключение следует отметить, что изучение молекулярного механизма апоптоза и его регуляции способствует более глубокому и полному пониманию патофизиологии множества заболеваний, что, в свою очередь, необходимо для выработки новых подходов к лечению этих состояний. В ближайшее время будет возможно терапевтическое применение низкомолекулярных ингибиторов каспаз. Использование олигонуклеотидов – ингибиторов гена, отвечающего за выработку белка Bcl-2, находится в стадии клинических испытаний у онкологических больных [31, 67]. Несомненно, исследования в области патофизиологии апоптоза открывают широкие возможности для предупреждения, прогнозирования и лечения многих до сих пор трудно управляемых и порой безнадежных состояний.

### Литература

1. Галанкин В.Н., Токмаков А.М. Проблемы воспаления с позиций теории и практики. М.: УДН, 1991: 1–120.
2. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. СПб, 1999: 1–618.
3. Мохиль-Дейн А.Х., Белишклина Н.Н., Петрова У.Н. и др. Исследование уровня апоптоза и экспрессии Fas и Fas-L в лейкоцитах периферической крови у детей, больных системной красной волчанкой. *Вопр. биол. мед. и фармац. химии* 2003; 2: 28–32.
4. Новиков В.С. (ред.). Программированная клеточная гибель. СПб: Наука, 1996: 1–276.
5. Adams J.M., Cory S. The Bcl-2 protein family: Arbiters of cell survival [review]. *Science* 1998; 281: 1322–1326.
6. Alnemri E.S., Livingston D.J., Nicholson D.W. et al. Human ICE/CED-3 protease nomenclature [letter]. *Cell* 1996; 87: 171.
7. Antonsson B., Conti F., Ciavatta A. et al. Inhibition of Bax channel-forming activity by Bcl-2. *Science* 1997; 277: 370–372.
8. Arends M.J., Morris R.G., Wyllie A.H. Apoptosis. The role of the endonuclease. *Am J Pathol* 1990; 136: 593–608.
9. Ashkenazi A., Dixit V.M. Death receptors: Signaling and modulation. *Science* 1998; 281: 1305–1308.
10. Bauer G. Reactive oxygen and nitrogen species: Efficient, selective, and interactive signals during intercellular induction of apoptosis. *Anticancer Res* 2000; 20: 4115–4139.
11. Boldin M.P., Goncharov T.M., Goltsev Y.V., Wallach D. Involvement of MACH, a novel MORT1/FADD-interacting protease, in Fas/APO-1 and TNF receptor-induced cell death. *Cell* 1996; 85: 803–815.
12. Bonegio R., Lieberthal W. Role of apoptosis in the pathogenesis of acute renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002 May; 11 (3): 301–308.
13. Bossy W.E., Neumeyer D.D., Green D.R. Mitochondrial cytochrome C release in apoptosis occurs upstream of DEVD-specific caspase activation and independently of mitochondrial transmembrane depolarization. *EMBO J* 1998; 17: 37–49.
14. Cbertin B., Rolle U., Farkas, Puri P. The role of nitric oxide in reflux nephropathy. *Pediatr Surg Int* 2002; 18: 630–634.
15. Chevalier R.L., Smith C.D., Wolstenholme J., Kraevski S., Reed J.C. Chronic ureteral obstruction in the rat suppresses renal tubular Bcl-2 and stimulates apoptosis. *Exp Nephrol* 2000 Mar-Apr; 8 (2): 115–122.
16. Cleary M.L., Smith S.D., Sklar J. Cloning and structural analysis of cDNAs for bcl-2 and a hybrid bcl-2/immunoglobulin transcript resulting from the t(14; 18) translocation. *Cell* 1986; 47: 19–28.
17. Crompton M. Mitochondrial intermembrane junctional complexes and their role in cell death. *J Physiol* 2000; 529 Pt 1: 11–21.
18. Di Leonardo A., Linke S.P., Clarkin K., Wabl G.M. DNA damage triggers a prolonged p53-dependent G1 arrest and long-term induction of Cipl in normal human fibroblasts. *Genes Dev* 1994; 8: 2540–2551.
19. Drappa J., Vaishnav A.K., Sullivan K.E. et al. Fas gene mutations in the Canale-Smith syndrome, an inherited lymphoproliferative disorder associated with autoimmunity. *N Engl J Med* 1996; 335: 1643–1649.
20. El Mouedden M., Guy Laurent G., Mingot-Leclercq M.-P. et al. Apoptosis in renal proximal tubules of rats treated with low doses of aminoglycosides. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2000 March; 44 (3): 665–675.
21. Ellis R.E., Jacobson D.M., Horvitz H.R. Genes required for the engulfment of cell corpses during programmed cell death in *Caenorhabditis elegans*. *Genetics* 1991; 129: 79–94.
22. Evan G., Littlewood T. A matter of life and cell death. *Science* 1998; 281: 1317–1322.
23. Fisher T.C., Milner A.E., Gregory C.D. et al. Bcl-2 modulation of apoptosis induced by anticancer drugs: Resistance to thymidylate stress is independent of classical resistance pathways. *Cancer Res* 1993; 53: 3321–3326.
24. Flemming W. Ueber die Bildung von Richtungsfiguren in Sa'ugethier-eiern beim Untergang Graaf'scher Follikel [German]. *Archiv fur Anatomic und Physiologic* 1885; 221–244.
25. Fraser A., Evan G. A license to kill. *Cell* 1996; 85: 781–784.
26. Gajewski T.F., Thompson C.B. Apoptosis meets signal transduction: Elimination of a BAD influence [comment]. *Cell* 1996; 87: 589–592.
27. Georgescu L., Vakkalanka R.K., Elkon K.B., Crow M.K. Interleukin-10 promotes activation-induced cell death of SLE lymphocytes mediated by Fas ligand. *J Clin Invest* 1997; 100: 2622–2633.
28. Green D., Kroemer G. The central executioners of apoptosis: Caspases or mitochondria? *Trends Cell Biol* 1998; 8: 267–271.
29. Green D.R., Reed J.C. Mitochondria and apoptosis. *Science* 1998; 281: 1309–1312.
30. Greenberg A.H. Activation of apoptosis pathways by granzyme B. *Cell Death Differ* 1996; 3: 269–274.
31. Grodzicky T., Elkon K.B. Apoptosis: a case where too much or too little can lead to autoimmunity. *The Mount Sinai J Med* 2002; 69 (4): 208–219.
32. Hague A., Moorgben M., Hicks D. et al. BCL-2 expression in human colorectal adenomas and carcinomas. *Oncogene* 1994; 9: 3367–3370.
33. Hansen R., Oren M. p53; from inductive signal to cellular effect. *Curr Opin Genet Dev* 1997; 7: 46–51.
34. Hauser P., Oberbauer R. Tubular apoptosis in the pathophysiology of renal disease. *Wein Klin Wochenschr* 2002 Aug 30; 114 (15–16): 671–677.
35. Heimbroke D.C., Oliff A. Therapeutic intervention and signaling. *Curr Opin Cell Biol* 1998; 10: 284–288.
36. Hersey P., Zhang X.D. Overcoming resistance of cancer cells to apoptosis. *J Cell Physiol* 2003 Jul; 196 (1): 9–18.
37. Hortelano S., Alvarez A.M., Bosca L. Nitric oxide induces tyrosine nitration and release of cytochrome C preceding an increase of mitochondrial transmembrane potential in macrophages. *FASEB J* 1999; 13: 2311–2317.
38. Hsu H., Xiong J., Goeddel D.V. The TNF receptor 1-associated protein TRADD signals cell death and NF-kappa B activation. *Cell* 1995; 81: 495–504.
39. Hsu H., Shu H.B., Pan M.G., Goeddel D.V. TRADD-TRAF2 and TRADD-FADD interactions define two distinct TNF receptor 1 signal transduction pathways. *Cell* 1996; 84: 299–308.
40. Humke E.W., Ni J., Dixit V.M. ERICE, a novel FLICE-activatable caspase. *J Biol Chem* 1998; 273: 15702–15707.
41. Israels L., Israels E. Apoptosis. *The Oncologist* Aug 1999; 4 (4): 332–339.
42. Jurgensmeier J.M., Xie Z., Deveraux Q. et al. Bax directly induces release of cytochrome c from isolated mitochondria. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 4997–5002.
43. Kashibara N., Sugiyama H., Makino H. Mechanism for induction of apoptosis and glomerular diseases. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (suppl 1): 52–54.
44. Kashibara N., Sugiyama H., Makino H. Implication of apoptosis in progression of renal disease. *Contrib Nephrol* 2003; 139: 156–172.
45. Kerr J.F., Wyllie A.H., Currie A.R. Apoptosis: A basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972; 26: 239–257.
46. Kluck R.M., Bossy-Wetzel E., Green D.R., Neumeyer D.D. The release of cytochrome C from mitochondria: A primary site for Bcl-2 regulation of apoptosis. *Science* 1997; 275: 1132–1136.
47. Kroemer G. The protooncogene Bcl-2 and its role in regulating apoptosis. *Nat Med* 1997; 3: 614–620.
48. Leon L.R., Kozak W., Kluger M.J. Role of IL-10 in inflammation. Studies using cytokine knockout mice. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 856: 69–75.
49. Li J., Billiar T.R. The role of nitric oxide in apoptosis. *Semin*

Perinatol 2000; 24: 46–50.

50. *Li P, Nijhawan D, Budibardjo I* et al. Cytochrome C and dATP-dependent formation of Apaf-1/caspase-9 complex initiates an apoptotic protease cascade. *Cell* 1997; 91: 479–489.

51. *Liaudet L, Soriano F.G, Szabo C*. Biology of nitric oxide signaling. *Crit Care Med* 2000; 28 (Suppl): N37–N52.

52. *Lowe S.W, Schmitt E.M, Smith S.W* et al. p53 is required for radiation-induced apoptosis in mouse thymocytes. *Nature* 1993; 362: 847–849.

53. *Lutz J, Zou H, Antus B, Heemanu U*. Apoptosis and treatment of chronic allograft nephropathy with everolimus. *Transplantation* 2003 Aug 15; 76 (3): 508–515.

54. *Mannick J.B, Hausladen A, Liu L* et al. Fas-induced caspase denitrosylation. *Science* 1999; 284: 651–654.

55. *Margulis L*. Archaeal-eubacterial mergers in the origin of Eukarya: Phylogenetic classification of life. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 1071–1076.

56. *McDonnell T.J, Troncoso P, Brisbay S.M* et al. Expression of the protooncogene bcl-2 in the prostate and its association with emergence of androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res* 1992; 52: 6940–6944.

57. *Muzio M, Stockwell B.R, Stennicke H.R* et al. An induced proximity model for caspase-8 activation. *J Biol Chem* 1998; 273: 2926–2930.

58. *Nagata S, Golstein P*. The Fas death factor. *Science* 1995; 267:1449–1456.

59. *Nagata S*. Apoptosis by death factor. *Cell* 1997; 88: 355–365.

60. *Nash P.B, Purner M.B, Leon R.P, Clarke P, Duke R.C, Curiel T.J*. *Toxoplasma gondii*-Infected Cells Are Resistant to Multiple Inducers of Apoptosis. *J Immunol* Feb 160, 1998: 1824–1830.

61. *Nicholson D.W, Thornberry N.A*. Apoptosis. Life and death decisions. *Science* 2003 Jan 10; 299 (5604): 214–215.

62. *Nicholson D.W, Thornberry N.A*. Caspases: Killer proteases. *Trends Biochem Sci* 1997; 22: 299–306.

63. *Nitsch D.D, Ghilardi N, Mubl H* et al. Apoptosis and expression of inducible nitric oxide synthase are mutually exclusive in renal mesangial cells. *Am J Pathol* 1997; 150: 889–900.

64. *Perfettini J.L, Gissot M, Souque P, Ojcius D.M*. Modulation of apoptosis during infection with Chlamydia. *Methods Enzymol* 2002; 358: 334–344.

65. *Petit P.X, Susin S.A, Zamzami N* et al. Mitochondria and programmed cell death: Back to the future. *FEES Lett* 1996; 396: 7–13.

66. *Pomerantz J, Schreiber A.N, Liegeois N.J* et al. The Ink4a tumor suppressor gene product, p19Arf, interacts with MDM2 and neutralizes MDM2's inhibition of p53. *Cell* 1998; 92: 713–723.

67. *Reed J.C*. Bcl-2 family proteins. *Oncogene* 1998; 17: 3225–3226.

68. *Rotonda J, Nicholson D.W, Fazil K.M* et al. The three-dimensional structure of apopain/ CPP32, a key mediator of apoptosis. *Nat Struct Biol* 1996; 3: 619–625.

69. *Salmaso C, Olive D, Pesce G, Bagnasco M*. Costimulatory molecules and autoimmune thyroid diseases. *Autoimmunity* 2002 May; 35 (3): 159–167.

70. *Savill J, Fadok V, Henson P, Haslett C*. Phagocyte recognition of cells undergoing apoptosis [review]. *Immunol Today* 1993; 14: 131–136.

71. *Savill J, Fadok V*. Corpse clearance defines the meaning of cell death. *Nature* 2000; 407: 784–788.

72. *Sertacbius E, Sundelin B, Eklof A.C* et al. Pyelonephritis provokes growth retardation and apoptosis in infant rat renal cortex. *Kidney Int*

1997 Jun; 51 (6): 1855–1862.

73. *Sherr C.J*. Cancer cell cycles. *Science* 1996; 274: 1672–1677.

74. *Simonian P.L, Grillo D.A, Nunez G*. Bcl-2 and Bel-XL can differentially block chemotherapy-induced cell death. *Blood* 1997; 90: 1208–1216.

75. *Singh V.K, Mehrotra S, Narayan P* et al. Modulation of autoimmune diseases by nitric oxide. *Immunol Res* 2000; 22: 1–19.

76. *Smith C.A, Farrar T, Goodwin R.G*. The TNF receptor superfamily of cellular and viral proteins: Activation, costimulation, and death. *Cell* 1994; 76: 959–962.

77. *Steller H*. Mechanisms and genes of cellular suicide. *Science* 1995; 267: 1445–1449.

78. *Strasser A, Huang D.C, Vaux D.L*. The role of the bcl-2/ced-9 gene family in cancer and general implications of defects in cell death control for tumorigenesis and resistance to chemotherapy. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1333: F151–F178.

79. *Tartaglia L.A, Goeddel D.V*. Two TNF receptors. *Immunol Today* 1992; 13: 151–153.

80. *Thome M, Schneider P, Hofmann K* et al. Viral FLICE-inhibitory proteins (FLIPs) prevent apoptosis induced by death receptors. *Nature* 1997; 386: 517–521.

81. *Thornberry N.A, Lazebnik Y*. Caspases: Enemies within. *Science* 1998; 281: 1312–1316.

82. *Thornberry N.A, Rano T.A, Peterson E.P* et al. A combinatorial approach defines specificities of members of the caspase family and granzyme B. Functional relationships established for key mediators of apoptosis. *J Biol Chem* 1997; 272: 17907–17911.

83. *Tsujimoto Y, Gorham J, Cossman J* et al. The t(14; 18) chromosome translocations involved in B-cell neoplasms result from mistakes in VDJ joining. *Science* 1985; 229: 1390–1393.

84. *Tsujimoto Y, Shimizu S*. Bcl-2 family: Life-or-death switch. *FEES Lett* 2000; 466: 6–10.

85. *Uren A.G, Coulson E.J, Vaux D.L*. Conservation of baculovirus inhibitor of apoptosis repeat proteins (BIRPs) in viruses, nematodes, vertebrates and yeasts. *Trends Biochem Sci* 1998; 23: 159–162.

86. *Yang X, Khosravi F.R, Chang H.Y, Baltimore D*. Daxx, a novel Fas-binding protein that activates INK and apoptosis. *Cell* 1997; 89: 1067–1076.

87. *Zamora R, Vodovotz Y, Billiar T.R*. Inducible nitric oxide synthase and inflammatory diseases. *Mol Med* 2000; 6: 347–373.

88. *Zamzami N, Susin S.A, Marchetti P* et al. Mitochondrial control of nuclear apoptosis. *J Exp Med* 1996; 183: 1533–1544.