

© Коллектив авторов, 2022

УДК 616.8-092

Луговая А.В.<sup>1,1</sup>, Эмануэль В.С.<sup>1</sup>, Иванов А.М.<sup>2</sup>, Артемова А.В.<sup>1</sup>, Семенова Е.В.<sup>1</sup>, Семенова В.В.<sup>1</sup>

## Современные представления о роли митофагии в патогенезе острого ишемического инсульта

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, Санкт-Петербург, Россия, ул. Льва Толстого, д. 6-8;<sup>2</sup>ФГБ военное образовательное учреждение ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО России, 194044, Санкт-Петербург, Россия, ул. Академика Лебедева, д. 6

Проблема ранней диагностики, профилактики и прогнозирования исхода острого ишемического инсульта (ИИ) по-прежнему актуальна. Особый интерес исследователей вызывает нейрональная гибель, осуществляемая по механизму аутофагии и митофагии (селективной аутофагии), активация которых отмечается после ишемической атаки. Результаты модельных экспериментов на животных показывают центральное вовлечение митохондриальной дисфункции в повреждение нейронов и клеток микроглии при остром ИИ. В то же время данные литературы, касающиеся роли митофагии в патогенезе острого ИИ, противоречивы и освещены недостаточно. Цель обзора – анализ современной литературы, посвященной экспериментальному изучению молекулярных механизмов митофагии и ее роли в патогенезе острого ИИ. При подготовке обзора использованы международные и отечественные базы данных: Scopus, Web of Science, Springer, РИНЦ. Анализ данных литературы позволил охарактеризовать ключевые митохондриальные белки, участвующие в сигнальных каскадах митофагии при остром ИИ, показал, что митофагия при остром ИИ играет двойственную роль, и ее участие в патогенезе данного заболевания неоднозначно. Обсуждаются результаты экспериментальных методов фармакологического модулирования защитной (базовой) митофагии в моделях острого ИИ.

**Ключевые слова:** острый ишемический инсульт; аутофагия; аутофагосома; митофагия; рецепторы митофагии; митохондриальная динамика; митохондриальный потенциал; NLRP3-инфламмосома; постишемическое нейровоспаление

**Для цитирования:** Луговая А.В., Эмануэль В. С., Иванов А.М., Артемова А.В., Семенова Е.В., Семенова В.В. Современные представления о роли митофагии в патогенезе острого ишемического инсульта. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2022; 66 (2): 80-90.

DOI: 10.25557/0031-2991.2022.02.80-90

**Участие авторов:** концепция и дизайн – Луговая А.В., Эмануэль В.С.; работа с научными базами данных – Эмануэль В.С., Артемова А.В.; обработка литературного материала – Семенова Е.В., Семенова В.В.; написание текста – Луговая А.В.; редактирование – Иванов А.М. Обсуждение окончательной версии статьи – все авторы.

**Для корреспонденции:** Луговая Анна Владимировна, e-mail: lugovaya2710spb@icloud.com

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 01.04.2022

Принята к печати 31.03.2022

Опубликована 27.05.2022

Lugovaya A.V.<sup>1</sup>, Emanuel V.S.<sup>1</sup>, Ivanov A.M.<sup>2</sup>, Artemova A.V.<sup>1</sup>, Semenova E.V.<sup>1</sup>, Semenova V.V.<sup>1</sup>

## Current views on the role of autophagy in the pathogenesis of acute ischemic stroke

<sup>1</sup>I.P. Pavlov University,

L'va Tolstogo St. 6–8, Saint Petersburg 197022, Russian Federation;

<sup>2</sup>S.M. Kirov Military Medical Academy,

Academika Lebedeva St. 6, Saint Petersburg 194044, Russian Federation

Acute ischemic stroke (IS) is an urgent medical and social challenge. Despite extensive studying the causes for acute cerebrovascular ischemia, the issues of early diagnosis, prevention, and prediction of IS outcome is still relevant. Elucidation of molecular mechanisms operating in the penumbra is of a great clinical interest for development of new diagnostic and therapeutic strategies. Of particular interest is neuronal death through autophagy and mitophagy (selective autophagy) noted to be activated after an ischemic attack. Experiments on animal models have shown that mitochondrial dysfunction is centrally involved in damage to neurons and microglial cells in acute IS. However, reports on the role of mitophagy in the pathogenesis of acute IS are inconsistent and scarce. The aim of this review was to analyze current experimental studies on molecular mechanisms and the patho-

genetic role of mitophagy in modeled acute IS. The reviewed literature was obtained from international and Russian databases, including Scopus, Web of Science, Springer, and Russian Science Citation Index. This review characterizes the key mitochondrial proteins involved in signaling cascades of mitophagy in acute IS and shows that mitophagy plays a dual, Janus-faced role in the IS pathogenesis. Ineffective mitophagy contributes to the activation of NLRP3-inflammation in acute IS, while the pharmacological induction of basic mitophagy blocks the activation of NLRP3-inflammasome. The authors presented results of experimental pharmacological modulation of protective (basic) mitophagy in models of acute IS. The most promising strategy is to target signaling cascades that suppress NLRP3 inflammation and proteins inducing basic neuroprotective mitophagy. This review shows that mitophagy is actively involved in various stages of the pathogenesis of acute IS. Mitophagy is a promising therapeutic target provided it is properly modulated. However, clear understanding of the factors influencing the balance between basic (protective) and activated (pathological) mitophagy has not yet been achieved, and this issue requires further study.

**Keywords:** acute ischemic stroke; autophagy; autophagosome; mitophagy; mitophagy receptors; mitochondrial dynamics; mitochondrial potential; NLRP3-inflammasome; postischemic neuroinflammation

**For citation:** Lugovaya A.V., Emanuel V.S., Ivanov A.M., Artemova A.V., Semenova E.V., Semenova V.V. Current views on the role of autophagy in the pathogenesis of acute ischemic stroke. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental' naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2022; 66(2): 80-90. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2022.02.80-90

**Author's contribution:** concept and design – Lugovaya A.V.; working with scientific databases – Emanuel V.S., Artemova A.V.; processing of literary material – Semenova E.V., Semenova V.V.; writing the text – Lugovaya A.V.; editing – Ivanov A.M. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

**For correspondence:** Anna V. Lugovaya, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics with a Course in Molecular Medicine, Specialist of Clinical Laboratory Diagnostics, clinic of the Department of Laboratory Diagnostics, Pavlov University; L'va Tolstogo street 6-8, Saint Petersburg, 197022, Russian Federation, e-mail: lugovaya2710spb@icloud.com

**Financing.** The study was not sponsored.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Information about the authors:**

Lugovaya A.V., <https://orcid.org/0000-0002-7690-9064>

Ivanov. A.M., <https://orcid.org/0000-0002-8899-7524>

Semenova E.V., <https://orcid.org/0000-0003-1086-3304>

Received 01.04.2022

Accepted 31.03.2022

Published 27.05.2022

## Введение

Острый ишемический инсульт (ИИ) представляет собой важную медицинскую и социальную проблему, так как занимает в мире одно из ведущих мест среди основных причин смертности, пожизненной или длительной утраты трудоспособности среди взрослого населения [1, 2].

В последние годы все большую актуальность приобретает изучение роли аутофагии в патогенезе заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) [3--5]. Аутофагия или ПКС II (программируемая клеточная гибель II типа), является процессом, ответственным за «контроль качества» клеточного белка, и играет важную роль в поддержании аксонального гомеостаза в нейронах. Важность аутофагии в гомеостазе нейронов была продемонстрирована N. Mizushima и соавторами в 2006 г. при таргетировании генов аутофагии Atg5 и Atg7 у мышей. Поражение со стороны ЦНС характеризовалось когнитивными дисфункциями, двига-

тельными нарушениями и накоплением убиквитин-позитивных включений в нейронах [6, 7].

Согласно данным литературы, недостаточная аутофагия является причиной многих нейродегенеративных заболеваний. В свою очередь чрезмерная активация аутофагии также губительна для нейронов головного мозга, в частности, при остром ИИ [8, 9].

Известно, что некроз, апоптоз и аутофагия являются основными механизмами гибели нейронов после острого ИИ [10–13]. Особый интерес исследователей вызывает нейрональная гибель, осуществляемая по механизму аутофагии, усиление которой отмечается после острого ишемического поражения ткани головного мозга [14–16]. В модельных экспериментах на животных установлено, что аутофагия, как и апоптоз, активируется в пенумбре [17]. Считается, что поврежденные апоптозом и аутофагией нейроны можно восстановить в отличие от нейронов, погибших по ме-

ханизму некроза, локализующихся в зоне ишемического ядра и не подлежащих регенерации [17, 18]. По мнению ученых, модуляция аутофагического процесса в пенумбре, воздействие на отдельные этапы аутофагии, а также таргетирование конкретных аутофагических белков, задействованных в нейрональной гибели, может способствовать индукции процессов регенерации нейронов и разработке новых методов лечения острого ИИ [18, 19].

В зависимости от маршрута доставки клеточного груза к лизосомам выделяют три типа аутофагии: макроаутофагия, микроаутофагия и опосредованная шаперонами аутофагия.

Также выделяют селективную и неселективную аутофагию [20, 21]. Когда случайно выбранная часть цитоплазмы вместе с содержащимися в ней включениями подвергается лизосомальной переработке говорят о неселективной аутофагии. Она используется для поддержания баланса между количеством и размером отдельных компонентов цитоплазмы и ответственна за общий оборот цитозольного материала. Селективная аутофагия специфически нацелена на белковые агрегаты и отдельные органеллы [20, 22]. При этом виде аутофагии деградации подвергаются определенные органеллы, например, эндоплазматическая сеть (ретикулофагия), рибосомы (рибофагия), пероксисомы (пексофагия) или митохондрии (митофагия) [23]. Важнейшей функцией митофагии является селективная деградация стареющих или поврежденных митохондрий [24].

Термин «митофагия» впервые предложен J.J. Lemasters в 2005 г. Ученый описал деполяризованные митохондрии, поглощенные везикулами, содержащими ключевой биомаркер аутофагии белок LC3 [25]. Это явление было обнаружено в клеточной культуре крысиных гепатоцитов, подверженных сывороточному голоданию. Впоследствии было установлено, что описанные группой ученых везикулы являлись аутофагосомами — органеллами с двойной мембраной, которые формируются в процессе аутофагии [26].

Установлено, что митохондрии центрально вовлечены в повреждение нейронов и клеток микроглии при остром ИИ [18]. Как известно, митохондрии являются основными внутриклеточными источниками активных форм кислорода (АФК), чрезмерная выработка которых может вызвать деполяризацию митохондрий, повышение проницаемости митохондриальной мембраны, снижение митохондриального потенциала и способствовать запуску митохондриально-опосредованного апоптоза и митофагии [27, 28]. К факторам, индуцирующим избыточную генерацию митохондриальных АФК относятся окислительный стресс,

гипоксия, глутаматная эксайтотоксичность и накопление ионов  $Ca^{2+}$ , играющие центральную роль в патогенезе острого ИИ. Следует подчеркнуть, что избыточное количество АФК, генерируемое в основном НАДФН-оксидазами, является ответом на нарушение целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) после ишемической атаки. Установлено, что биологическая антиоксидантная активация может ингибировать не только апоптоз за счет увеличения экспрессии белка Bcl-2, но и активированную ишемическим повреждением митофагию, а также способствовать выживанию и регенерации нейронов за счет увеличения продукции нейротрофических факторов NGF (nerve growth factor — фактор роста нервов) и BDNF (brain derived neurotrophic factor — мозговой нейротрофический фактор) [29].

Ключевые белки макроаутофагии LC3 (биомаркер формирования активных аутофагосом), Beclin-1 (важнейший белок стадии инициации аутофагии) и адаптерный белок p62 (регулятор аутофагии, участвующий в формировании аутофагосом) находятся в тесном взаимодействии с митохондриальными белками и участвуют в индукции конститутивной митофагии. Полноценное связывание липидированной формы белка LC3 (LC3-II) и p62 имеет значение для нормального протекания митофагии [30]. Порог, при котором митофагия выполняет защитную функцию при инсульте посредством контроля качества митохондрий, требует рассмотрения. Показано, что умеренное открытие МРТР (mitochondrial permeability transition pore — митохондриальной поры повышенной проницаемости) и снижение митохондриального потенциала инициирует базовую митофагию, являющуюся физиологическим процессом, который необходим для удаления поврежденных дисфункциональных митохондрий [29].

Результаты модельных экспериментов на животных показали, что острый ИИ сопровождается чрезмерным открытием МРТР и вовлечением большого количества митохондрий в генерацию АФК [17, 31]. Данное явление рассматривается как компенсаторный механизм, срабатывающий в ответ на ишемическую атаку, но, вследствие нарушения баланса в генерации жизненно важных в условиях стресса молекулярных соединений, приводит к запуску митохондриально-опосредованного апоптоза и митофагии нейронов. При значительном снижении уровня клеточного АТФ происходит некротическая гибель нейронов [31, 32]. В экспериментальной модели острого ИИ показано, что акцепторы АФК напрямую активируют цитозольный LC3-I, а во внешней митохондриальной мембране регистрируется скопление аутофагического

белка-адаптера p62, что свидетельствует об активном участии митофагии в патогенезе острого ИИ [29, 33]. С другой стороны, при индукции митофагии рапамицином в модели церебральной ишемии у крыс отмечалось восстановление функции митохондрий за счет рекрутирования p62 в поврежденные митохондрии [34]. Было установлено, что улучшение митохондриальной функции происходило за счет резкого уменьшения содержания малонового диальдегида, восстановления уровня АТФ и митохондриального потенциала [29, 34]. Таким образом, данные литературы о роли митофагии в патогенезе острого ИИ противоречивы, что свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения данной проблемы.

Открытие МРПТ приводит к деполяризации митохондрий, потере потенциала митохондриальной мембраны и запуску апоптоза или, в случае слишком распространенного открытия МРПТ – некроза. Показано, что на этапе реперфузионной фазы острого ИИ ингибирование открытия МРПТ в пределах постишемического интервала уменьшает объем инфаркта [18]. Это свидетельствует о том, что регулирование открытия МРПТ, направленное на предотвращение коллапса потенциала митохондриальной мембраны, может оказывать нейропротективное действие при инсульте [17].

В экспериментальной модели окклюзии средней мозговой артерии крыс установлено, что сразу после ишемической атаки происходит резкая активация митофагии, затем она постепенно ингибируется, а через 24 ч от начала острого ИИ происходит полная блокада митофагии. Морфологически на данном этапе в зоне поражения выявляется скопление митохондрий с грубыми структурными нарушениями, клеточным отеком и ядерным пикнозом [18]. Следует подчеркнуть, что блокада митофагии является фармакологически обратимой. В эксперименте с использованием лабораторных животных показано, что метиленовый синий (липофильное соединение, обладающее нейропротективным действием) способен индуцировать базовую (защитную) митофагию через 36-48 ч от начала заболевания [31]. Этот препарат легко проникает через ГЭБ, накапливается в митохондриальном матриксе и нормализует мембранный потенциал митохондрий, способствуя индукции базовой (защитной) митофагии и ингибированию усиленного апоптоза нейронов, обеспечивая нейропротективный эффект [18, 31]. Другим препаратом, нормализующим митохондриальный потенциал и восстанавливающим функции митохондрий в пенумбре является антиоксидант ресвератрол. Установлено, что данный препарат повышает активность СОД (супероксиддисмутазы),

нормализует окислительно-восстановительный баланс и способствует значительному ослаблению апоптоза нейронов, что приводит к уменьшению объема инфаркта головного мозга и неврологического дефицита у мышей с кардиоэмболическим патогенетическим вариантом острого ИИ [29].

Таким образом, при фармакологической индукции базовой (защитной) митофагии наблюдается выраженный нейропротективный эффект, который, согласно данным литературы, четко ассоциирован с временным фактором: чем раньше будет индуцирована митофагия, тем лучше будет исход заболевания, проявляющийся в уменьшении очага поражения и неврологического дефицита [31].

По мнению ученых, нейропротективный эффект митофагии объясняется тем, что, функционируя на базовом уровне, она обеспечивает «контроль качества» митохондрий, осуществляя избирательную элиминацию поврежденных органелл, не затрагивая при этом нормально функционирующие митохондрии [18]. Эти данные, полученные в экспериментальных исследованиях по моделированию острого ИИ с использованием лабораторных животных, позволяют многим авторам рассматривать митофагию как защитный механизм при церебральной ишемии [18, 28, 29].

**Белки, регулирующие митофагию, и их участие в патогенезе острого ИИ.** Открытие рецепторов митофагии – митохондриальных белков PINK1, PARKIN, NIX, BNIP3 и FUNDC1, принимающих непосредственное участие в сигнальном каскаде митофагии, помогло продвинуться в понимании ее молекулярных механизмов и роли в патогенезе острого ИИ. Как было сказано выше, при индукции митофагии эти белки взаимодействуют с ключевыми белками макроаутофагии LC3, Beclin-1 и адаптерным белком p62.

В настоящий момент известны два основных сигнальных пути митофагии, реализуемых митохондриальными белками:

1. PARKIN-зависимый путь или PINK1–PARKIN – опосредованный сигнальный каскад.
2. PARKIN-независимый путь, включающий NIX/BNIP3– и FUNDC1–опосредованные сигнальные каскады [29].

Белок PARKIN (кодируется геном *PARK2*) относится к семейству E3 убиквитин-лигаз [22]. Совместно с другими белками он участвует в регуляции аутофагии и известен как супрессор опухолевого роста [35]. Белок PINK1 (PTEN–induced kinase 1) кодируется PTEN-индуцированной киназой 1, которая содержит аминокислотную последовательность, нацеленную на митохондрии (MTS–mitochondrial targeting sequence).



В здоровых клетках PINK1 импортируется в митохондрии и расщепляется ромбоид-подобным белком, ассоциированным с презенилином (PARL— presenilin-associated rhomboid-like protein), который локализуется на внутренней мембране митохондрий [29]. Результаты большинства модельных экспериментов на животных показали, что PINK1 экспрессируется на наружной мембране старых или поврежденных митохондрий, где он распознается и убиквитинируется белком PARKIN. Затем убиквитинированный PINK1 связывается с адаптерным белком p62, транспортируется в аутофагосому и утилизируется в процессе p62–опосредованной митофагии. Мутации белков PINK1 и PARKIN приводят к нарушению взаимодействия LC3-II и p62, скоплению этих белков в лизосомах и развитию целого ряда нейродегенеративных заболеваний: болезнь Ниманна–Пика (лизосомные болезни накопления), болезнь Леви, боковой амиотрофический склероз [20, 22].

Протеины PINK1 и PARKIN участвуют в регуляции динамики митохондрий. Совместно с другими белками, они контролируют митохондриальное слияние и деление, обеспечивают целостность и функциональность сохранности митохондрий [18].

Слияние и деление митохондрий являются важнейшими составляющими динамики этих органелл. Главным регулятором процесса слияния является белок Opa1 (optic atrophy protein 1 – белок оптической атрофии 1), получивший свое название в связи с тем, что у животных, с дефектом гена этого белка развивается атрофия зрительного нерва [36, 37]. В клетках млекопитающих существует восемь изоформ белка Opa1 [38]. Дефект этого белка приводит к серьезным нарушениям структуры крист митохондрий [39]. Следует подчеркнуть, что для нормального функционирования белка OPA1 требуется присутствие белков митофузинов 1 и 2 (Mfn1 и Mfn2 – mitofusins 1 and 2), которые представляют собой связанные с динамином ГТФазы (dynamine-related GTPases) [40]. ГТФазы – это большое семейство гидролазных ферментов, которые связываются с нуклеотидом гуанозинтрифосфатом (ГТФ) и гидролизуют его до гуанозиндифосфата (ГДФ). Установлено, что Mfn2 представляет собой рецептор для белка PARKIN и в случае повреждения митохондрий способствует транслокации PARKIN из цитозоля в митохондрии с целью индукции митофагии, которая обеспечивает элиминацию поврежденных органелл [41].

Процесс деления митохондрий строго регулируется, и клетка всегда поддерживает тонкий баланс между их слиянием и делением. Контроль митохондриального деления осуществляется, главным образом, со стороны цитозоля. Основными регуляторами митохон-

дриального деления являются адапторный белок Fis1 (mitochondrial fission protein 1 – белок митохондриального деления 1) и белок DRP1 (dynamine-related protein 1 – связанный с динамином белок 1), являющийся представителем большого семейства динаминподобных ГТФаз [42, 43].

Белки BNIP3 и NIX являются членами семейства белка Bcl-2 [18]. Как известно, семейство Bcl-2 включает как противоапоптотические белки Bcl-2 и Bcl-xL, так и проапоптотические белки Bax, Bim, Bik и Bak [44, 45]. Эти протеины являются регуляторами митохондриального пути запуска апоптоза, играющего важную роль в гибели нейронов при церебральной ишемии. Установлено, что избыток противоапоптотических белков семейства Bcl-2 защищает ткань мозга от ишемии [46]. BNIP3 и NIX являются гомологичными белками (более 55% идентичности аминокислотных последовательностей), что объясняет сходство выполняемых ими функций в регуляции митофагии [47]. Эти белки интегрируют сигналы, предназначенные для реализации апоптоза и митофагии в клеточных доменах, и при определенных условиях могут увеличивать генерацию АФК, способствуя активации митофагии [18]. BNIP3 и NIX конкурируют за связывание с белком Bcl-2, что может приводить к диссоциации комплекса Bcl-2–Beclin-1 с высвобождением инициатора аутофагии белка Beclin-1 и немедленной активацией митофагии [47]. Известно, что Beclin-1 необходим для нормального протекания митофагии. Установлено, что взаимодействие Beclin-1 – PARKIN необходимо для транслокации последнего в митохондрии и индукции базовой PARKIN – зависимой митофагии [18, 28].

Сверхэкспрессия белка BNIP3 может стимулироваться фактором HIF-1 $\alpha$  (Hypoxia inducible factor 1 $\alpha$  – фактор 1 $\alpha$ , индуцируемый гипоксией) [49]. В экспериментальных исследованиях с использованием различных моделей церебральной ишемии у лабораторных животных выявлена повышенная экспрессия белка BNIP3 в нейронах коры больших полушарий головного мозга в условиях гипоксии [29]. Установлено, что при дефиците кислорода BNIP3 ингибирует активацию проапоптотических белков семейства Bcl-2 и активирует митофагию [28]. Впервые, механизмы митофагии, индуцированные гипоксией были исследованы в эксперименте на грызунах вида *Spalax ehrenbergi* (палестинский слепыш), которые демонстрируют наибольшую выживаемость в условиях кислородного голодания по сравнению с другими видами грызунов [49]. Было установлено, что толерантность к гипоксии у *Spalax ehrenbergi* обусловлена BNIP3–регулируемой митофагией. Авторы высказывают предположе-

ние о нейропротективной функции BNIP3-опосредованной митофагии [50].

Рецептор митофагии NIX является белком внешней митохондриальной мембраны и связывается с белком LC3, участвующим в образовании аутофагосом *in vitro* и *in vivo* [35]. Существует мнение, что белок NIX играет более важную роль в регуляции митофагии по сравнению с протеином BNIP3 [47]. В экспериментальных исследованиях показано, что у мышей с нокаутом гена белка NIX наблюдается тяжелая форма острого ИИ с обширным поражением паренхимы головного мозга [18]. Напротив, сверхэкспрессия NIX ингибирует каспазу-3, что способствует значительному уменьшению апоптоза нейронов и уменьшению объема инфаркта мозга у мышей в модели окклюзии средней мозговой артерии [29].

FUNDC1 (Fun14 domain-containing protein 1) представляет собой белок наружной мембраны митохондрий. Он играет важную роль в индукции митофагии, особенно в условиях гипоксии [29, 48]. Кроме того, этот протеин участвует в регуляции митохондриальной динамики посредством взаимодействия с белками DRP1 и OPA1 [47]. FUNDC1 содержит LC3-взаимодействующий регион LIR (LC3-interaction region), который позволяет ему напрямую связываться с белком LC3, индуцируя митофагию [18]. Показано, что FUNDC1-опосредованная митофагия не зависит от других белков-рецепторов митофагии (BNIP3 и NIX) [47]. Установлено, что при остром ИИ, в условиях стресса, вызванного гипоксией, белок FUNDC1 фосфорилируется по участку, содержащему аминокислоту Ser-17 (серин-17), и взаимодействует с белком LC3, способствуя митофагии [35]. В экспериментальных исследованиях с использованием лабораторных животных показано, что FUNDC1-опосредованная митофагия активируется при остром инфаркте миокарда, ингибируя апоптоз кардиомиоцитов и уменьшая зону инфаркта. При этом регистрируется селективное удаление поврежденных митохондрий, что, по мнению авторов, свидетельствует о защитной роли митофагии [18, 29].

Для эффективной митофагии необходимо нормальное функционирование митохондриальной динамики, сбалансированная работа процессов митохондриального деления и слияния. Одной из главных целей слияния митохондрий является обмен содержимым их матрикса (в основном генетическим материалом) [51]. Кроме того, процесс слияния обеспечивает гетерогенность состава митохондриальной популяции, предотвращая тем самым потерю важных компонентов митохондрий. Нарушение процесса митохондри-

ального слияния приводит к накоплению популяции митохондрий, лишенных нуклеотидов мтДНК (митохондриальной ДНК) и, вследствие этого, имеющих дефект дыхательной функции [29].

Процесс деления участвует в «контроле качества» митохондрий, обеспечивая отделение поврежденных компонентов от здоровой митохондриальной сети с их последующей митофагией и деградацией.

Таким образом, морфология митохондрий поддерживается динамическим равновесием между факторами слияния (продуктами белков Opa1 и Mfn2) и факторами деления (продуктами белков DRP1 и Fis1), обеспечивая нормальное функционирование базовой митофагии, которая в свою очередь контролирует митохондриальный гомеостаз [18, 29].

**Нарушение митохондриальной динамики в патогенезе острого ИИ. Роль митофагии.** В экспериментальных исследованиях с использованием лабораторных животных установлено, что при остром ИИ происходит нарушение динамики митохондрий, проявляющееся в усилении митохондриального деления и уменьшении активности процессов слияния. В нейронах головного мозга мышей выявляется снижение содержания белков Opa1 и Mfn2, обеспечивающих механизм митохондриального слияния, и повышение уровня белков митохондриального деления DRP1 и Fis1 [29].

На этом фоне отмечается активированная ишемическим повреждением митофагия и митохондриально-опосредованный апоптоз, осуществляющие совместную деструкцию нейронов [28, 29]. Интересно, что применение ингибитора митохондриального деления MDIVI-1 (mitochondrial division inhibitor 1), подавляющего активность белка DRP1, приводило к блокаде активированной митофагии и митохондриально-опосредованного апоптоза, но не влияло на уровень экспрессии липидированной формы LC3-II (маркера активных аутофагосом) и p62 в пирамидных нейронах гиппокампа у крыс [52]. По мнению авторов это означает, что ингибирование сверхэкспрессии DRP1 подавляет патологически активированную митофагию и митохондриально-опосредованный апоптоз, но при этом не влияет на базовую неселективную аутофагию (макроаутофагию), обеспечивая нейропротективный эффект. Об этом свидетельствует уменьшение зоны ишемического повреждения у крыс.

В другом экспериментальном исследовании в качестве ингибиторов митохондриального деления использовали MDIVI-1 и миРНК (малые интерферирующие РНК). Результаты продемонстрировали подавление митофагии и митохондриально-опосредованного апоптоза, однако ингибирования рецепторно-опо-

средованного апоптоза пирамидных нейронов не наблюдалось, что приводило к увеличению объема очага поражения и усилению неврологического дефицита у крыс [53].

Противоречивые данные литературы могут быть объяснены использованием разных экспериментальных моделей острого ИИ и разными условиями проведения исследований. В первом случае крыс подвергали 10-минутной тяжелой глобальной ишемии с использованием модели окклюзии 4 сосудов 4-VO (four-vessel occlusion) [52]. В другом исследовании использовали экспериментальную модель окклюзии средней мозговой артерии крыс [53]. Следует подчеркнуть, что оба экспериментальных исследования ставили своей целью подавление вызванного ишемией усиленного митохондриального деления с ингибированием белка DRP1.

Считается, что белок DRP1 может быть потенциальной терапевтической мишенью в терапии острого ИИ [43].

По мнению ряда авторов, стратегия регулирования митофагии путем модулирования митохондриальной динамики является перспективным направлением в разработке новых методов лечения церебральной ишемии, однако ввиду противоречивых результатов исследований требует дальнейшего изучения [47, 49, 52].

Основные сигнальные пути, вовлеченные в митофагию при остром ИИ, представлены на рисунке.

При гипоксии ткани головного мозга повышается уровень экспрессии митохондриальных белков Bnip3 и NIX, конкурирующих за связывание с белком Bcl-2. В результате связывания одного из этих белков с Bcl-2 происходит высвобождение инициатора аутофагии Beclin-1 из комплекса Beclin-1–Bcl-2 с дальнейшей ин-



Рис. Схематическое изображение основных сигнальных путей, вовлеченных в митофагию при остром ИИ.

**Примечание.** Список обозначений и сокращений, использованных в схеме: 1) HIF-1α – фактор 1α, индуцируемый гипоксией; 2) Bnip3 – является членом семейства Bcl-2, относится к белкам-рецепторам митофагии; 3) NIX – является членом семейства Bcl-2, относится к белкам-рецепторам митофагии; 4) Beclin-1 – белок, инициирующий аутофагию; 5) Bcl-2 – белок, ингибирующий апоптоз; 6) АФК – активные формы кислорода; 7) ΔΨ – мембранный потенциал митохондрий; 8) PARKIN – белок, инициирующий митофагию; 9) PINK1 – белок, инициирующий митофагию; 10) Opa1 – белок оптической атрофии 1, регулирующий митохондриальное слияние; 11) Mfn – белок митофузин, регулирующий митохондриальное слияние. 12) DRP1 – белок, регулирующий митохондриальное деление 13) Fis1 – белок митохондриального деления.

Fig. Schematic representation of the main signaling pathways involved in mitophagy in acute IS.

**Note.** List of symbols and abbreviations used in the scheme: 1) HIF-1α, hypoxia-induced factor 1α; 2) Bnip3 -- is a member of the Bcl-2 family, belongs to mitophagy receptor proteins; 3) NIX - is a member of the Bcl-2 family, belongs to mitophagy receptor proteins; 4) Beclin-1, a protein initiating autophagy; 5) Bcl-2, protein that inhibits apoptosis; 6) ROS -- reactive oxygen species; 7) ΔΨ – membrane potential of mitochondria; 8) PARKIN, mitophagy-initiating protein; 9) PINK1, protein initiating mitophagy; 10) Opa1, optic atrophy protein 1, which regulates mitochondrial fusion; 11) Mfn, mitofusin protein regulating mitochondrial fusion; 12) DRP1 is a protein that regulates mitochondrial division; 13) Fis1 is a mitochondrial division protein.



дукцией митофагии [48]. Постишемическая реперфузия способствует повышенной генерации АФК, приводящей к снижению мембранного потенциала митохондрий, транслокации митохондриального белка PARKIN из цитозоля к поврежденным митохондриям и индукции PINK1-PARKIN—опосредованной митофагии [29]. Как показано на **рисунке**, при острой церебральной ишемии происходит нарушение митохондриальной динамики, характеризующееся снижением содержания белков Opa1 и Mfn, обеспечивающих механизм митохондриального слияния, и повышением белков митохондриального деления DRP1 и Fis1. Эти события приводят к нарушению баланса между процессами митохондриального деления и слияния и, как следствие, усилению митофагии.

Анализ данных литературы показывает, что митофагия и митохондриальная динамика связаны между собой и нарушение их взаимодействия играет важную роль в патогенезе острого ИИ. [18, 28]. Процессы слияния и деления митохондрий имеют важное значение для нормального протекания митофагии. Недостаточное удаление поврежденных митохондрий или чрезмерная деградация нормально функционирующих митохондрий могут привести к гибели клеток. В связи с этим, процесс митофагии должен быть четко сбалансирован и ограничиваться элиминацией только дисфункциональных органелл.

**Роль митофагии в регуляции NLRP3-опосредованного воспаления.** Постишемическое нейровоспаление является критическим патофизиологическим процессом в рамках всей схемы церебральной ишемии, охватывающей раннее повреждение и период восстановления тканей. Продолжают накапливаться доказательства, свидетельствующие о важной роли NLRP3-опосредованного воспаления в патогенезе острого ИИ [53–55].

NLRP-воспалительные реакции реализуются инфламмосомами (inflammasomes) —мультипротеиновыми олигомерными комплексами. Инфламмосома является молекулярной платформой, которая обеспечивает активацию каспазы-1, созревание и секрецию провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-18, способствует гибели инфицированных макрофагов по механизму пироптоза, обеспечивая защиту организма от инфекционных агентов, и, таким образом, играет важную роль в реакциях врожденного иммунитета [56].

NOD-подобные рецепторы выполняют функцию цитозольных сенсоров, которые реагируют на «сигналы опасности», представляющие собой следующие молекулярные паттерны: PAMP (pathogen-associated molecular patterns), DAMP (damage-associated molecular patterns), TAMP (tumor associated molecular patterns)

и SAMP (self associated molecular patterns) [54]. DAMP — молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждениями, имеют важное патогенетическое значение при остром ИИ, поскольку образуются при деструкции ткани головного мозга [56]. «Сигналы опасности» по одиночке или в комбинации стимулируют активацию инфламмосомы [53].

Показано, что недостаточная митофагия играет существенную роль в активации NLRP3-опосредованного воспаления в микроглии при остром ИИ [29, 31]. Базовая митофагия сдерживает воспалительную активность за счет уменьшения выработки АФК, являющихся не только важнейшими участниками ишемического каскада, но и триггерами NLRP3-воспаления [57]. Подавление активации NLRP3-воспаления митофагия реализует через удаление поврежденных митохондрий, высвобождающих мтАФК (митохондриальных АФК) и мтДНК (митохондриальные ДНК), выступающих в роли «сигналов опасности» при остром ИИ [56]. Фармакологическое ингибирование митофагии приводит к накоплению АФК-продуцирующих митохондрий и, как следствие, к усилению активации NLRP3-воспаления [54].

Результаты модельных экспериментов на животных показали, что недостаточная PARKIN—зависимая митофагия приводит к митохондриальной дисфункции и активации NLRP3-опосредованного воспаления [29, 28].

Особый интерес вызывают недавно опубликованные отчеты, сообщающие что NF- $\kappa$ B — ключевой активатор NLRP3-воспаления, может сдерживать активацию NLRP3-инфламмосомы за счет индукции р62-зависимой митофагии, предотвращая, тем самым, чрезмерное тканевое повреждение при остром ИИ [58]. Показано, что путь NF- $\kappa$ B→р62→митофагия представляет собой макрофагальную внутреннюю регуляторную «петлю безопасности», через которую NF- $\kappa$ B ограничивает свою собственную активность, стимулирующую воспаление, и, тем самым, предупреждает избыточный воспалительный ответ, который может быть губителен для макроорганизма. Установлено, что только белок-адаптер р62 распознает митохондрии, которые были повреждены агонистами NLRP3 [58, 59]. Поврежденные митохондрии высвобождают «сигналы опасности», которые распознаются белком р62, удаляющим дисфункциональные митохондрии посредством р62—опосредованной митофагии [57, 60]. Недавно было показано, что противовоспалительный модуль «NF- $\kappa$ B→р62» предотвращает чрезмерную активацию каспазы-1 и, как следствие, гиперпродукцию IL-1 $\beta$  и IL-18, приводящую к гибели макрофагов и неконтролируемому накоплению нейтрофилов [58, 60].



Следовательно, недавно обнаруженный сигнальный путь NF-κB→p62→митофагия способствует пониманию, казалось бы, противоречивого факта того, что активация NF-κB, инициирующая транскрипцию генов ключевых медиаторов воспаления, в то же время обеспечивает защиту от чрезмерного воспалительного ответа [58]. В 2016 г. Z. Zhong и соавт., одними из первых описавшие этот сигнальный путь, сформулировали понятие «Selflimiting inflammation» (самоограничивающееся воспаление) [59].

### Заключение

Настоящий обзор демонстрирует накопленные к моменту его публикации литературные данные, подтверждающие актуальность изучения роли митофагии в патогенезе острого ИИ. Фактический материал по исследованию сигнальных путей митофагии, участвующих в патохимических реакциях ишемического каскада, постоянно пополняется новыми результатами экспериментальных исследований, свидетельствуя о том, что дальнейшее изучение данной проблемы является перспективным направлением.

Принимая во внимание многочисленные механизмы, с помощью которых митофагия влияет на отдельные этапы патогенеза острого ИИ, целесообразно рассмотрение возможных путей ее модуляции с целью воздействия на наиболее значимые мишени сигнальных каскадов митофагии. В качестве подобных мишеней могут выступать рецепторы, участвующие в митофагии, белки, регулирующие митохондриальную динамику. Кроме того, по мнению ряда авторов, в качестве одной из стратегий потенциальных методов терапии острого ИИ может рассматриваться ингибирование NLRP3-воспаления путем модулирования p62-зависимой митофагии [58, 57].

Проведенный анализ литературы показывает, что митофагия при остром ИИ играет двойственную роль, и ее участие в патогенезе данного заболевания неоднозначно. Не вызывает сомнений тот факт, что дальнейшее изучение механизмов митофагии, реализуемых при остром ИИ, будет способствовать более глубокому пониманию патогенеза данного заболевания.

### Литература

(п.п. 3–16; 18–34; 36–60 см. References)

1. Баранова Е.В. Маркеры воспаления у больных с различными типами мозговых инсультов. *Международный неврологический журнал*. 2014; 5(67): 45-8.
2. Баринов Э.Ф., Евтушенко С.К., Максименко Т.Л., Баранова М.Э., Твердохлеб Т.А., Евтушенко И.С. Механизмы регуляции воспаления в ишемизированном мозге (научный обзор). *Международный неврологический журнал*. 2013; 8(62): 13-21.

17. Ключник Т.П., Отман И.Н., Чуканова А.С., Надарейшвили Г.Г., Гулиева М.Ш., Гусев Е.И. Динамика маркеров апоптоза в остром периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2018; 118(9): 26-31.
35. Пархитко А.А., Фаворова О.О., Хенске Э.П. Аутофагия: механизмы, регуляция и роль в развитии опухолей. *Биохимия*. 2013; 78(4): 466–80.

### References

1. Baranova Ye.V. Markers of inflammation in patients with different types of cerebral strokes. *Mezhdunarodnyy neurologicheskiy zhurnal*. 2014; 5(67): 45-8. (In Russian)
2. Barinov E.F., Yevtushenko S.K., Maksimenko T.L., Baranova M.E., Tverdokhlebl T.A., Yevtushenko I.S. Mechanisms of regulation of inflammation in the ischemic brain (scientific review). *Mezhdunarodnyy neurologicheskiy zhurnal*. 2013; 8(62): 13-21. (In Russian)
3. Pupyshv A.B., Korolenko T.A., Tikhonova M.A. A therapeutic target for inhibition of neurodegeneration: autophagy. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2017; 47(9): 1109–27. <https://doi.org/10.1007/s11055-017-0519-7>
4. Rui Y.-N., Le W. Selective role of autophagy in neuronal function and neurodegenerative diseases. *Neuroscience Bulletin*. 2015; (31): 379–81. <https://doi.org/10.1007/s12264-015-1551-7>
5. Son J.H., Shim J.H., Kim K.-H., Ha J.-Y. and Han J.Y. Neuronal autophagy and neurodegenerative diseases. *Experimental and Molecular Medicine*. 2012; 44(2): 89-98. <https://doi.org/10.3858/emmm.2012.44.2.031>
6. Caberlotto L. and Nguyen T.P. A systems biology investigation of neurodegenerative dementia reveals a pivotal role of autophagy. *BMC Systems Biology*. 2014; 8, Article 65: 1-15. <https://doi.org/10.1186/1752-0509-8-65>
7. Pierzynowska K., Gaffke L., Zuzanna Cyske Z., Puchalski M., Rintz E., Bartkowski M. et al. Autophagy stimulation as a promising approach in treatment of neurodegenerative diseases. *Metabolic Brain Disease*. 2018; 33: 989–1008. <https://doi.org/10.1007/s11011-018-0214-6>
8. Ham O., Le S., Lee C., Lee C.Y., Park J.-H., Lee J., et al. Let-7b suppresses apoptosis and autophagy of human mesenchymal stem cells transplanted into ischemia/reperfusion injured heart 7by targeting caspase-3. *Stem Cell Research and Therapy*. 2015; 6(147): 1-13. <https://doi.org/10.1186/s13287-015-0134-x>
9. Hassanpour M., Rezabakhsh A., Pezeshkian M., Rahbarghazi R., Nouri M. Distinct role of autophagy on angiogenesis: highlights on the effect of autophagy in endothelial lineage and progenitor cells. *Stem Cell Research and Therapy*. 2018; 9(305): 1-16. <https://doi.org/10.1186/s13287-018-1060-5>
10. Carmichael S.T. Targets for neural repair therapies after stroke. *Stroke*. 2010; 41(10): 124-6.
11. Gandolfi M., Nicola Smania N., Antonio Vella A., Picelli A., Chirumbolo S. Assessed and Emerging Biomarkers in Stroke and Training-Mediated Stroke Recovery: State of the Art. *Neural Plasticity*. 2017; 2017: Article ID 1389475: 1-15. <https://doi.org/10.1155/2017/1389475>
12. Goodall M.L., Fitzwalter B.E., Zahedi S., Wu M., Rodriguez D., Mulcahy-Levy J.M., et al. The Autophagy Machinery Controls Cell Death Switching between Apoptosis and Necroptosis. *Developmental Cell*. 2016; 37: 337–49. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2016.04.018>

13. Nikolettou V., Markaki M., Palikaras K., Tavernarakis N. Crosstalk between apoptosis, necrosis and autophagy. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2013; 1833(12): 3448–59. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2013.06.001>
14. Hu C., Zhao L., Wu D., Li L. Modulating autophagy in mesenchymal stem cells effectively protects against hypoxia- or ischemia-induced injury. *Stem Cell Research and Therapy*. 2019; 10: 120. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1225-x>
15. Huang Q., Zhong W., Hu Z., Tang X. A review of the role of cav-1 in neuropathology and neural recovery after ischemic stroke. *Journal of Neuroinflammation*. 2018; 15(348): 1–16. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1387-y>
16. Li W., Zhang X., Zhuang H., Chen H., Chen Y., Tian W., et al. MicroRNA-137 Is a novel hypoxia-responsive microRNA that inhibits mitophagy via regulation of two mitophagy receptors FUNDC1 and NIX. *Journal of Biological Chemistry*. 2016; 289(15): 10691–701.
17. Klushnik T.P., Otman I.N., Chukanova A.S., Nadareishvili G.G., Guliyeva M.S., Gusev E.I. The dynamics of markers of apoptosis in the acute period of ischemic stroke. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvyypuski*. 2018; 118(9): 26–31. (in Russian)
18. Tang Y.C., Tian H.X., Yi T., Chen H.B. The critical roles of mitophagy in cerebral ischemia. *Protein Cell*. 2016; 7(10): 699–713.
19. Berretta A., Yu-Chieh Tzeng Y.C., Clarkson A.N. Post-stroke recovery: the role of activity-dependent release of brain-derived neurotrophic factor. *Journal Expert Review of Neurotherapeutics*. 2014; 14:11. <https://doi.org/10.1586/14737175.2014.969242>
20. Jungverdorben J., Till A., Brüstle O. Induced pluripotent stem cell-based modeling of neurodegenerative diseases: a focus on autophagy. *Journal of Molecular Medicine*. 2017; 95(7): 705–18. <https://doi.org/10.1007/s00109-017-1533-5>
21. Parzych K.R., Klionsky D.J. An overview of autophagy: morphology, mechanism, and regulation. *Antioxid Redox Signal*. 2014; 20: 460–73.
22. Rui Y.-N., Le W. Selective role of autophagy in neuronal function and neurodegenerative diseases. *Neuroscience Bulletin*. 2015; 31(4): 379–81. <https://doi.org/10.1007/s12264-015-1551-7>
23. Dunn W.A. Jr., Cregg J.M., Kiel A.K.W., Klei I.J., Oky M., Sakai Y., et al. The Selective Autophagy of Peroxisomes. *Autophagy*. 2005; 1(2): 75–83.
24. Shu S., Pei L. and Lu Y. Promising targets of cell death signaling of NR2B receptor subunit in stroke pathogenesis. *Regenerative Medicine Research*. 2014; 2(8): 1–6. <https://doi.org/10.1186/2050-490X-2-8>
25. Lemasters J.J. Selective mitochondrial autophagy, or mitophagy, as a targeted defense against oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging. *Rejuvenation Res*. 2005; 8:3–5.
26. Park J., Lee S.B., Lee S., Kim Y., Song S., Kim S., et al. Mitochondrial dysfunction in Drosophila PINK1 mutants is complemented by parkin. *Nature*. 2006; 441: 1157–61.
27. Zhu J., Dagda R.K., Chu C.T. Monitoring mitophagy in neuronal cell cultures. *Methods Mol. Biol*. 2011; 793: 325–39.
28. Zhang X., Yuan Y., Jiang L., Zhang J., Gao J., Shen Z., et al. Endoplasmic reticulum stress induced by tunicamycin and thapsigargin protects against transient ischemic brain injury: involvement of PARK2-dependent mitophagy. *Autophagy*. 2014; 10: 1801–13.
29. Guan R., Zou W., Dai X., Yu X., Liu H., Chen O.T., et al. Mitophagy, a potential therapeutic target for stroke. *Journal of Biomedical Science*. 2018; 25: 87. <https://doi.org/10.1186/s12929-018-0487-4>
30. Rui Y.-N., Le W. Selective role of autophagy in neuronal function and neurodegenerative diseases. *Neuroscience Bulletin*. 2015; 31(4): 379–81. <https://doi.org/10.1007/s12264-015-1551-7>
31. Di Y., He Y., Zhao T., Huang X., Wu K.W., Liu S.H., et al. Methylene Blue Reduces Acute Cerebral Ischemic Injury via the Induction of Mitophagy. *Mol. Med*. 2015; 21: 420–9.
32. Gong Z., Pan J., Shen Q., Li M., Peng Y. Mitochondrial dysfunction induces NLRP3 inflammasome activation during cerebral ischemia/reperfusion injury. *J. Neuroinflammation*. 2018; 15: 242. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1282-6>
33. Bjorkoy G., Lamark T., Brech A., Outzen H., Perander M., Overvatn A., et al. 62/SQSTM1 forms protein aggregates degraded by autophagy and has a protective effect on huntingtin-induced cell death. *J. Cell. Biol*. 2005; 171(4): 603–14.
34. Urbaneck T., Kuczmik W., Basta-Kaim A., Gabryel B. Rapamycin induces protective autophagy in vascular endothelial cells exposed to oxygen-glucose deprivation. *Brain Research*. 2014; 1553: 1–11.
35. Parkhitko A.A., Favorova O.O., Henske E.P. Autophagy: mechanisms, regulation and its role in tumorigenesis. *Biokhimiya*. 2013; 78(4): 466–80. (in Russian)
36. Delettre C., Griffioen J.M., Kaplan J., Dollfus H., Lorenz B., Faivre L., et al. Mutation spectrum and splicing variants in the OPA1 gene. *Hum Genet*. 2001; 109: 584–91. <https://doi.org/10.1007/s00439-001-0633-y>
37. Aung T., Ocaka L., Ebenezer N.D., Morris A.G., Krawczak M., Thiselton D.L., et al. A major marker for normal tension glaucoma: association with polymorphisms in the OPA1 gene. *Hum Genet*. 2002; 110: 52–6. <https://doi.org/10.1007/s00439-001-0645-7>
38. Olichon A., Elachouri G., Baricault L., Delettre C., Belenguer P., Lenaers G. OPA1 alternate splicing uncouples an evolutionary conserved function in mitochondrial fusion from a vertebrate restricted function in apoptosis. *Cell Death Differ*. 2007; 4: 682–92.
39. Griparic L., van der Wel N.N., Orozco I.J., Peters P.J., van der Blik A.M. Loss of the intermembrane space protein Mgm1/OPA1 induces swelling and localized constrictions along the lengths of mitochondria. *J. Biol. Chem*. 2004; 279: 18792–8.
40. Cipolat S., Martins de Brito, O., Dal Zilio B., Scorrano L. (2004) OPA1 requires mitofusin 1 to promote mitochondrial fusion. *Proc. Natl. Acad. Sci*. 2004; 45: 15927–32.
41. Zhu J., Dagda R.K., Chu C.T. Monitoring mitophagy in neuronal cell cultures. *Methods Mol. Biol*. 2011; 793: 325–39.
42. Zuo W., Zhang S., Xia C.Y., Guo X.F., He W.B., Chen N.H. Mitochondria autophagy is induced after hypoxic/ischemic stress in a Drp1 dependent manner: the role of inhibition of Drp1 in ischemic brain damage. *Neuropharmacology*. 2014; 8: 103–15.
43. Zuo W., Yang P.F., Chen J., Zhang Z., Chen N.H. Drp1, a potential therapeutic target for brain ischemic stroke. *Br. J. Pharmacol*. 2016; 173: 1665–77.
44. Goodall M.L., Fitzwalter B.E., Zahedi S., Wu M., Rodriguez D., Mulcahy-Levy J.M., et al. The Autophagy Machinery Controls Cell Death Switching between Apoptosis and Necroptosis. *Developmental Cell*. 2016; 37(4): 337–49. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2016.04.018>
45. Nikolettou V., Markaki M., Palikaras K., Tavernarakis N. Crosstalk between apoptosis, necrosis and autophagy. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2013; 1833(12): 3448–59. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2013.06.001>
46. Zhang W., Meng A. MicroRNA-124 expression in the brains of rats during early cerebral ischemia and reperfusion injury is associated with cell apoptosis involving STAT3. *Exp. Ther. Med*. 2019; 17(4): 2870–6.
47. Li W., Zhang X., Zhuang H., Chen H., Chen Y., Tian W., et al. MicroRNA-137 Is a Novel Hypoxia-responsive MicroRNA That Inhibits Mitophagy via Regulation of Two Mitophagy Receptors FUNDC1 and NIX. *Journal of Biological Chemistry*. 2016; 289(15): 10691–701.

48. Lu N., Li X., Tan R., An J., Cai Z., Hu X., et al. HIF-1 $\alpha$ /Beclin1-Mediated Autophagy Is Involved in Neuroprotection Induced by Hypoxic Preconditioning. *J. Mol. Neurosci.* 2018; 66(2): 238–50. <https://doi.org/10.1007/s12031-018-1162-7>
49. Band M., Joel A., Hernandez A., Avivi A. Hypoxia-induced BNIP3 expression and mitophagy: in vivo comparison of the rat and the hypoxia-tolerant mole rat, *Spalax ehrenbergi*. *FASEB J.* 2009; 23(7): 2327–35.
50. Yuan Y., Zheng Y., Zhang X., Chen Y., Wu X., Wu J., et al. BNIP3L/NIX-mediated mitophagy protects against ischemic brain injury independent of PARK2. *Autophagy.* 2017; 13(10): 1754–66.
51. Frey T.G., Mannella C.A. The internal structure of mitochondria. *Trends Biochem. Sci.* 2000; 7: 319–24.
52. Zuo W., Yang P.F., Chen J., Zhang Z., Chen N.H. Drp-1, a potential therapeutic target for brain ischaemic stroke. *Br J Pharmacol.* 2016; 173(10): 1665–77.
53. Zhou K., Shi L., Wang Y., Chen S., Zhang J. Recent Advances of the NLRP3 Inflammasome in Central Nervous System Disorders. *Journal of Immunology Research.* 2016; Article ID 9238290. <https://doi.org/10.1155/2016/9238290>
54. Gong Z., Pan J., Shen Q., Li M., Peng Y. Mitochondrial dysfunction induces NLRP3 inflammasome activation during cerebral ischemia/reperfusion injury. *Journal of Neuroinflammation.* 2018; 15(242): 1–17. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1282-6>
55. Liu T., Tang Q., Liu K., Xie W., Liu X., Wang H., et al. TRIM11 Suppresses AIM2 Inflammasome by Degrading AIM2 via p62-Dependent Selective Autophagy. *Cell Reports.* 2016; (16): 1988–2002.
56. Sun Q., Fan J., Billiar T.R., Scott M.J. Inflammasome and Autophagy Regulation: A Two-way Street. *Mol. Med.* 2017; 23: 188–95.
57. Cordero M.D., De Miguel M., Moreno Fernández A.M., López I.C., Maraver J.G., Cotán D., et al. Mitochondrial dysfunction and mitophagy activation in blood mononuclear cells of fibromyalgia patients: implications in the pathogenesis of the disease. *Arthritis Research and Therapy.* 2010; 12(R17). <https://doi.org/arthritiss-research.com/content/12/1/R17>
58. Zhong Z., Umemura A., Sanchez-Lopez E., Liang S., Shalpour S., Wong J., et al. NF- $\kappa$ B Restricts Inflammasome Activation via Elimination of Damaged Mitochondria. *Cell.* 2016; 164: 896–910.
59. Lepelley A., Ghosh S. Clean Up after Yourself. *Molecular Cell.* 2016; 61: 644–5.
60. Bjorkoy G., Lamark T., Brech A., Outzen H., Perander M., Øvervatn A., et al. 62/SQSTM1 forms protein aggregates degraded by autophagy and has a protective effect on huntingtin-induced cell death. *J. Cell. Biol.* 2005; 171(4): 603–14.

#### Сведения об авторах:

**Луговая Анна Владимировна**, канд. мед. наук, ассистент каф. клин. лаб. диагностики с курсом молекулярной медицины, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, e-mail: lugovaya2710spb@icloud.com;

**Эмануэль Владимир Сергеевич**, клинический ординатор каф. неврологии и мануальной медицины факультета последипломного образования, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, e-mail: Vladimir.emmanuel@yandex.ru;

**Иванов Андрей Михайлович**, доктор мед. наук., проф., член-корреспондент РАН, зав. каф. клинической биохимии и лабораторной диагностики ВМА им. С.М. Кирова МО РФ, гл. специалист по клин.-лаб. диагностике МО РФ, e-mail: iamvma@mail.com;

**Артемова Анастасия Витальевна**, ассистент каф. неврологии и мануальной медицины факультета последипломного образования, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, врач невролог отделения неврологии Ленинградской областной клинической больницы, e-mail: nastya-093@mail.ru;

**Семенова Екатерина Валерьевна**, клинический ординатор каф. клин.-лаб. диагностики с курсом молекулярной медицины, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, e-mail: katemelnikova@mail.ru;

**Семенова Варвара Владимировна**, клинический ординатор, каф. клин.-лаб. диагностики с курсом молекулярной медицины, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, e-mail: varya-semenova@mail.ru