

Бажанова Е.Д.¹, Козлова Ю.О.¹, Анисимов В.Н.², Суханов Д.С.³, Теплый Д.Л.⁴

Пути апоптоза нейронов и функциональные возможности коры головного мозга при старении — роль некоторых препаратов (ангиоген, цитофлавин, пирацетам)

¹ — Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН», 194223, Санкт-Петербург

² — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург

³ — «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», 191015, Санкт-Петербург

⁴ — Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Астраханский государственный университет», 414056, Астрахань

Цель исследования — изучение механизма апоптоза нейронов сенсомоторной коры головного мозга при старении и связанных со структурными изменениями нарушений функции коры, исследование роли экзогенных нейрометаболитов (сукцинат-содержащих препаратов «ангиоген» и «цитофлавин» и ноотропного препарата «пирацетам») в регуляции гибели нейронов у старых животных. **Методика.** Исследованы молодые и старые трансгенные мыши HER2/peu (ускоренно стареющие мыши), контроль — мыши дикого типа FVB. Определяли уровень апоптоза нейронов сенсомоторной зоны коры головного мозга (TUNEL), экспрессию антиапоптотических белков Bcl-2, Mcl-1 и проапоптотических белков caspase-3, p53 (Western blotting). **Результаты и обсуждение.** Выявлено, что «ангиоген», «цитофлавин», «пирацетам» оказывают выраженный нейропротективный эффект на нейроны сенсомоторной коры старых мышей разных генетических линий (FVB, HER2). Изученные препараты участвуют в регуляции апоптоза нейронов, воздействуя на p53-зависимый сигнальный путь апоптоза, с активацией caspase-3. Участие этих препаратов в регуляции апоптоза нейронов зависит от различного морфофункционального и биохимического статуса клеток, что определяется генетической линией — сверхэкспрессия HER2 значительно изменяет протекание биохимических процессов и активацию сигнальных каскадов в клетках.

Ключевые слова: ангиоген; цитофлавин; пирацетам; апоптоз; старение; нейроны; сенсомоторная кора; трансгенные мыши HER2/peu.

Для цитирования: Бажанова Е.Д., Козлова Ю.О., Анисимов В.Н., Суханов Д.С., Теплый Д.Л. Пути апоптоза нейронов и функциональные возможности коры головного мозга при старении — роль некоторых препаратов (ангиоген, цитофлавин, пирацетам). *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2016; 60(2): 13–19.

Для корреспонденции: Бажанова Елена Давыдовна, доктор биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. сравнительной биохимии клеточных функций, ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук», e-mail: bazhanovae@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 20.02.16

Bazhanova E.D.¹, Kozlova Yu.O.¹, Anisimov V.N.², Sukhanov D.S.³, Teply D.L.⁴

Pathways of neuronal apoptosis and functionality of the brain cortex during aging — the role of some drugs (angiogen, cytoflavin, piracetam)

¹ — Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, 194223, St.-Petersburg, Russia

² — N.N. Petrov Research Institute of Oncology, 197758, St.-Petersburg, Russia

³ — Northwestern State Medical Mechnikov University, 191015, St.-Petersburg, Russia

⁴ — Astrakhan State University, 414056, Astrakhan, Russia

Decrease of cognitive capabilities, behavior change in aging is associated with age-dependent loss of brain neurons. An important issue in this situation is creation of a new therapeutic strategy for neurodegeneration associated with aging. The aim of work was to investigate mechanism of neuronal apoptosis in brain sensorimotor cortex during aging and the dysfunction of cortex, which associated with structural changes, and to investigate role of exogenous neurometabolites (succinate-containing

drugs: angiogen and cytoflavin, nootropic drug piracetam) in the regulation of neuronal cell death in old animals. **Materials and methods.** We investigated young and old transgenic mice HER2/neu, control — wild-type mice FVB. We detected the neuron apoptosis levels in sensorimotor cortex (TUNEL), the expression of anti-apoptotic proteins Bcl-2, Mcl-1 and pro-apoptotic protein caspase-3, p53 (Western blotting). **Results and discussion.** It was revealed that angiogen, cytoflavin, piracetam have marked neuroprotective effect on neurons of sensorimotor cortex of aged mice FVB and HER2. Studied products are involved in regulation of neuronal apoptosis by acting on p53 signaling pathway with caspase-3 activation. Involvement of these drugs in regulating of neuronal apoptosis depends on various morphofunctional and biochemical status of cells, as determined by genetic line — HER2 overexpression significantly alters biochemical processes and activation of signaling cascades in cells.

Keywords: angiogen; cytoflavin; piracetam; apoptosis; aging; neurons; sensorimotor cortex; transgenic mice HER2/neu.

For citation: Bazhanova E.D., Kozlova Yu.O., Anisimov V.N., Sukhanov D.S., Teply D.L. Pathways of neuronal apoptosis and functionality of the brain cortex during aging — the role of some drugs (angiogen, cytoflavin, piracetam). *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2016; 60 (2): 13–19. (in Russ).

For correspondence: Elena D. Bazhanova, Doctor of Biological Science, Leading Researcher, Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Group Molecular mechanisms of neuronal function regulation, 194223, St. Petersburg, Russia. E-mail: bazhanovae@mail.ru

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

Funding. The study had not sponsorship.

Received 20.02.16

Введение

Старение — это закономерно наступающий этап онтогенеза, характеризующийся нарастающим расстройством функций организма и значительными структурными нарушениями в органах и тканях. Важной причиной морфологических изменений является апоптоз. В первую очередь это апоптоз клеток нервной системы, поскольку гибель нейронов приводит к морфофункциональным нарушениям и дисрегуляции нервной ткани и органов-мишеней. Характерным признаком старения является снижение когнитивных возможностей, памяти, изменение поведения [1]. Причиной этого, возможно, является показанное многими авторами увеличение количества нейронов, подвергшихся апоптозу, при этом возрастает синтез апоптоз-ассоциированных молекул, в том числе caspase-3 [2]. В настоящее время доказана роль оксидативного стресса в инициации и реализации нейродегенеративных изменений, в том числе связанных с возрастом [3, 4]. Таким образом, особое значение имеют все клеточные процессы и субстраты, связанные с кислородом, — биохимические каскады, обеспечивающие дыхание клетки, митохондриальная активность и т.д. Показано, что митохондриальная дисфункция играет ведущую роль в развитии возрастной патологии, нейродегенеративных состояний, в частности, апоптоза нейронов [1,5]. Актуальным вопросом в такой ситуации является создание новой терапевтической стратегии для связанных со старением нейродегенеративных процессов.

Целью исследования было изучение сигнальных каскадов апоптоза нейронов коры головного мозга при старении и связанные со структурными изменениями возраст-зависимые нарушения функции коры, а также исследование роли экзогенных нейрометаболитов (сукцинат-содержащих препаратов «ангиоген» и «цитофлавин» и ноотропного препарата «пирacetам») в регуляции гибели нейронов старых животных.

Методика

Эксперимент проведен на трансгенных мышцах HER2/neu (ускоренно стареющие мыши с повышенным уровнем канцерогенеза) молодых и старых (2 и 10 мес), полученных из Italian National Research Center for Aging, разведение поддерживается в НИИ онкологии им. Петрова (Санкт-Петербург), контроль — мыши дикого типа FVB (2 и 18 мес.). Препараты вводили ежедневно внутривентриально один раз в сутки в течение 10 дней в следующих дозах: ангиоген и цитофлавин по 1,4 мл/кг, пирacetам — 5 мл/1 кг. Дозы препаратов рассчитывали, исходя из действующих терапевтических доз, контрольным животным каждой линии и каждого возраста водили соответствующий объем растворителя — 5% глюкозы.

Уровень апоптоза нейронов сенсомоторной зоны коры головного мозга определяли с помощью TUNEL (нерадиоактивное мечение биотином, выявление диаминобензидином) с использованием терминальной дезоксирибонуклеотидил-трансферазы для выяв-

ления разрывов ДНК (кит для TUNEL Sileks, Россия). Изображения срезов получены с помощью микроскопа PFM (WPI, USA) и цветной видеокамеры camera DIC-E (WPI, USA), Leica DFC 300 FX (Германия), разрешение 1392x1040 пикселей (увеличение x40). Для оценки интенсивности уровня апоптоза использовали программу VideoTest Software. Экспрессию апоптоз-ассоциированных молекул в нейронах коры выявляли методом Western blotting с антителами к антиапоптотическим белкам Bcl-2 и Mcl-1 (Abcam) и проапоптотическим белкам caspase-3 (Cell Signaling) и p53 (Abcam), с последующей денситометрией (ImageJ). В качестве контроля количества белка был сделан Western blotting с антителами к GAPDH (Abcam).

Для статистических расчетов использовали программу Microsoft Excel 2003 ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Ранее в наших экспериментах было показано, что для старых животных дикого типа характерно снижение локомоторной активности, исследовательского поведения, и повышение тревожности, по сравнению с молодыми животными (тест Открытое поле, Suok-тест). У мышей HER2 моторные функции и ориентировочно-исследовательское поведение были ниже по сравнению с диким типом, и не обнаружено изменений при старении. По своему психоэмоциональному статусу трансгенные мыши не показали значительных различий с животными дикого типа, включая возрастную динамику, молодые мыши были достаточно психологически устойчивы, и наблюдалось повышение напряжения вегетативной системы, тревожности на поздних этапах онтогенеза [6].

Ежедневное введение в течение 10 сут «ангиогена», «цитофлавина» и «пирацетама» улучшает локомоторные функции, психоэмоциональное состояние, снижает напряженность вегетативной системы, степень тревожности и устойчивость к стрессу. Механизмом подобного изменения функциональных возможностей может быть способность экзогенной янтарной кислоты (в нашем эксперименте это «ангиоген» и цитофлавин) усиливать насыщение тканей кислородом, что приводит к активации метаболизма в нейронах [5]. Так, ангиоген улучшает локомоторные функции животных, основную активность и ориентационно-исследовательское поведение во всех изученных группах (мыши FVB, HER2, молодые и старые). Кроме того, ангиоген улучшает поведенческую активность, регистрируемую в Suok-тесте, у трансгенных мышей обоих возрастов. Цитофлавин и пирацетам также оказывают позитивное действие на поведенческую активность и ориентационно-исследова-

тельское поведение, но в более ограниченном объеме — только у старых мышей FVB (цитофлавин) или трансгенных мышей HER2 с повышенным канцерогенезом (пирацетам). Цитофлавин повышает основную активность у старых мышей FVB, а пирацетам — у старых мышей HER2. Кроме того, выявлено, что цитофлавин несколько снижает основную активность у старых, а пирацетам у молодых трансгенных животных, ангиоген и пирацетам снижают поведенческую активность у мышей FVB обоих возрастов, а цитофлавин — у молодых мышей FVB [6].

Причиной изменения функциональной активности коры головного мозга могут быть морфологические изменения нейронов, связанные со старением. У молодых мышей обеих линий количество гибнущих нейронов сенсомоторной коры было незначительным (рис. 1). При старении наблюдается повышение уровня апоптоза у мышей дикого типа, но не у трансгенных животных. Введение ангиогена снижает возраст-зависимый апоптоз у старых мышей FVB при некотором повышении его в группе молодых животных; у трансгенных мышей ангиоген индуцирует клеточную гибель независимо от возраста, что имеет позитивное клиническое значение, поскольку низкий уровень апоптоза у данной линии мышей приводит к канцерогенезу. Цитофлавин также несколько повышает уровень апоптоза нейронов у молодых и снижает его у старых мышей дикого типа, при этом индуцирует апоптоз у старых мышей HER2. По данным литературы, введение дериватов янтарной кислоты предупреждает потерю нейронов и астроцитов коры мозга и паравентрикулярного ядра, оказывая нейропротективный эффект [7]. Вероятно, входящая в состав цитофлавина и ангиогена янтарная кислота стабилизирует тканевое дыхание, улучшая метаболизм нейронов [8]. Пирацетам не влияет на клеточную гибель нейронов у молодых мышей дикого типа, действуя аналогично ангиогену у старых мышей дикого типа (ингибирование) и у мышей HER2 обоих возрастов (индукция). По некоторым данным, пирацетам стабилизирует мембраны митохондрий и, таким образом, улучшает синтез АТФ [9]. Ингибирующее действие препаратов на уровень апоптоза у старых мышей FVB является положительным эффектом, поскольку снижается риск возраст-зависимой нейродегенерации (рис. 1). Данные, полученные в нашем эксперименте, указывают на то, что участие изученных препаратов в регуляции апоптоза нейронов зависит от различного морфофункционального и биохимического статуса клеток, что определяется генетической линией — сверхэкспрессия HER2 значительно изменяет протекание биохимических процессов и активацию сигнальных каскадов в клетках.

Данные литературы, свидетельствующие о влиянии изучаемых метаболитов на регуляцию апоптоза, крайне немногочисленны. В нашем эксперименте показано, что у мышей дикого типа при старении происходит индукция апоптоза нейронов коры головного мозга посредством внешнерецепторного пути с активацией CD95 (Fas) и, далее, caspase-8. Эти результаты подтверждаются и другими авторами. Так, ранее показано, что уровень Fas и FasL возрастает при старении [10], кроме того, есть данные, что стареющие эндотелиальные клетки подвергаются TNF- α -опосредованной клеточной смерти, при этом выявлена сверхэкспрессия FAS-рецептора [11]. Митохондриальная дисфункция, наблюдаемая при старении, вызывает потерю нейронов путем апоптоза через TNF-зависимый путь, с активацией caspase-8 [12].

У молодых трансгенных животных низкий уровень экспрессии данных проапоптотических белков не изменяется при старении, что соответствует динамике апоптоза нейронов [6]. Ранее мы показали, что введение ангиогена, цитофлавина и пирацетама приводит к сверхэкспрессии CD95 и caspase-8 в нейронах сенсомоторной коры головного мозга молодых мышей FVB, при этом при действии первых 2 препаратов наблюдается индукция апоптоза нейронов [6, 13]. Не обнаружено изменений в уровне синтеза caspase-8

в коре старых мышей FVB, хотя экспрессия CD95 повышается после инъекций ангиогена и цитофлавина. Активация внешнерецепторного пути показана у старых трансгенных животных, получавших ангиоген и цитофлавин, а у молодых — после введения всех препаратов.

Как известно, проапоптотический белок p53 активирует апоптоз при повреждении ДНК, что определяет его роль в инициации клеточной гибели при старении. Зависимость клеточного контроля стабильности генома от p53 была впервые показана в опытах по индукции генной амплификации супрессорами p53 [14]. В реализации клеточной смерти по p53-зависимому каскаду участвует также эффекторная caspase-3, в связи с чем изменения синтеза данных белков в эксперименте будут рассмотрены вместе. Синтез p53 в нейронах коры молодых и старых мышей обеих линий невысок, как и caspase-3. Исключение представляет группа старых мышей FVB, у которых наблюдается значительное повышение синтеза caspase-3, что соответствует повышенному уровню апоптоза (рис. 1).

Обнаружено, что ангиоген, цитофлавин и пирацетам активируют апоптоз нейронов коры по p53-зависимому пути, с активацией caspase-3, во всех группах исследуемых животных. Повышение уровня апоптоза

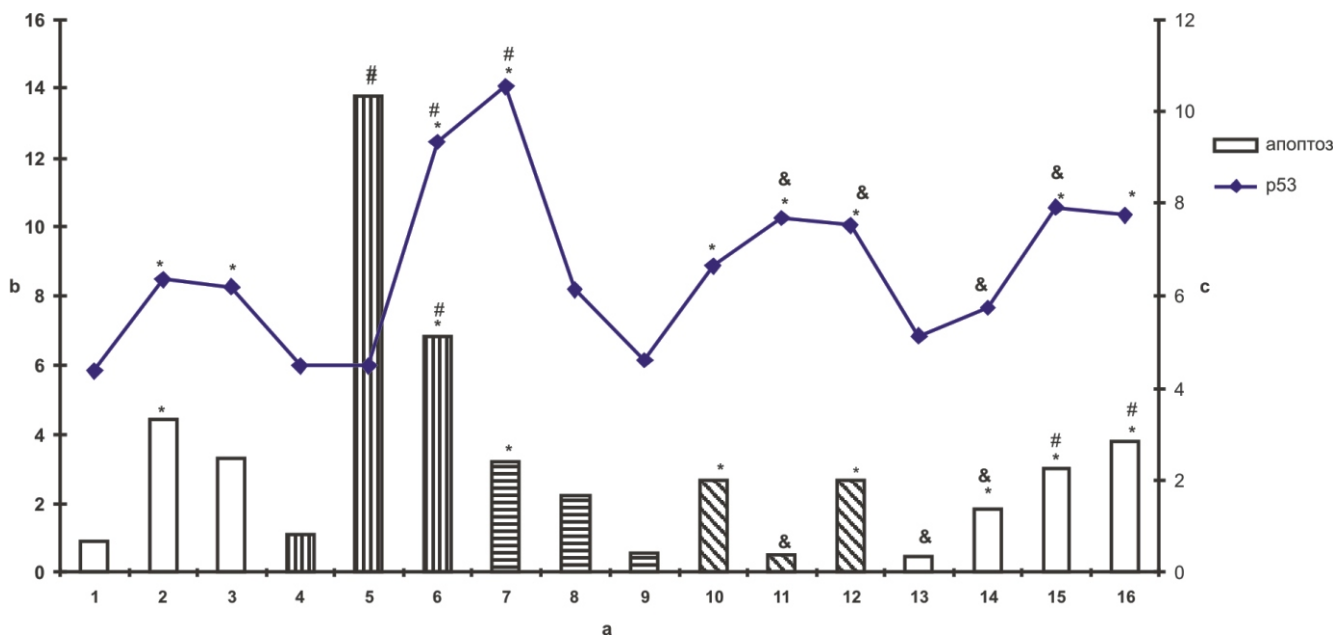


Рис. 1. Влияние препаратов ангиоген, цитофлавин и пирацетам на уровень апоптоза и экспрессию p53 в сенсомоторной зоне коры головного мозга у мышей дикого типа (линия FVB) и трансгенных мышей HER2 разного возраста: ось a — группы экспериментальных животных, ось b — уровень апоптоза, усл.ед., ось c — экспрессия p53, оптическая плотность, усл. ед.; * — статистически значимые различия по сравнению с контрольными животными того же возраста; # — значимость по сравнению с молодыми животными той же группы; & — значимость различий по сравнению с аналогичной группой FVB; к — контроль, ц — группа животных, получавших цитофлавин, п — группа животных, получавших пирацетам, м — молодые мыши, с — старые мыши; 1 — кFBVm, 2 — аFBVm, 3 — цFBVm, 4 — пFBVm, 5 — кFBVc, 6 — аFBVc, 7 — цFBVm, 8 — пFBVm, 9 — кHER2м, 10 — аHER2м, 11 — цHER2м, 12 — пHER2м, 13 — кHER2с, 14 — аHER2с, 15 — цHER2с, 16 — пHER2с.

у молодых мышей FVB было незначительным, в отличие от группы старых животных. Исключение представляет группа молодых мышей дикого типа, получавших пирацетам, и группа молодых трансгенных мышей, получавших цитофлавин, где не было обнаружено повышения уровня апоптоза нейронов (рис. 1, 2). При введении изучаемых препаратов наблюдается сверхэкспрессия *p53* и *caspase-3*, что сопровождается увеличе-

нием доли нейронов, подвергшихся апоптозу, в сенсомоторной коре головного мозга. Нужно отметить, что пирацетам действовал наименее эффективно у мышей дикого типа (рис. 1, 2).

Была изучена экспрессия антиапоптотических белков *Mcl-1* и *Bcl-2*, обеспечивающих клеточное выживание [15, 16]. У мышей обеих линий синтез *Mcl-1* и *Bcl-2* в нейронах коры не высок, независимо от воз-

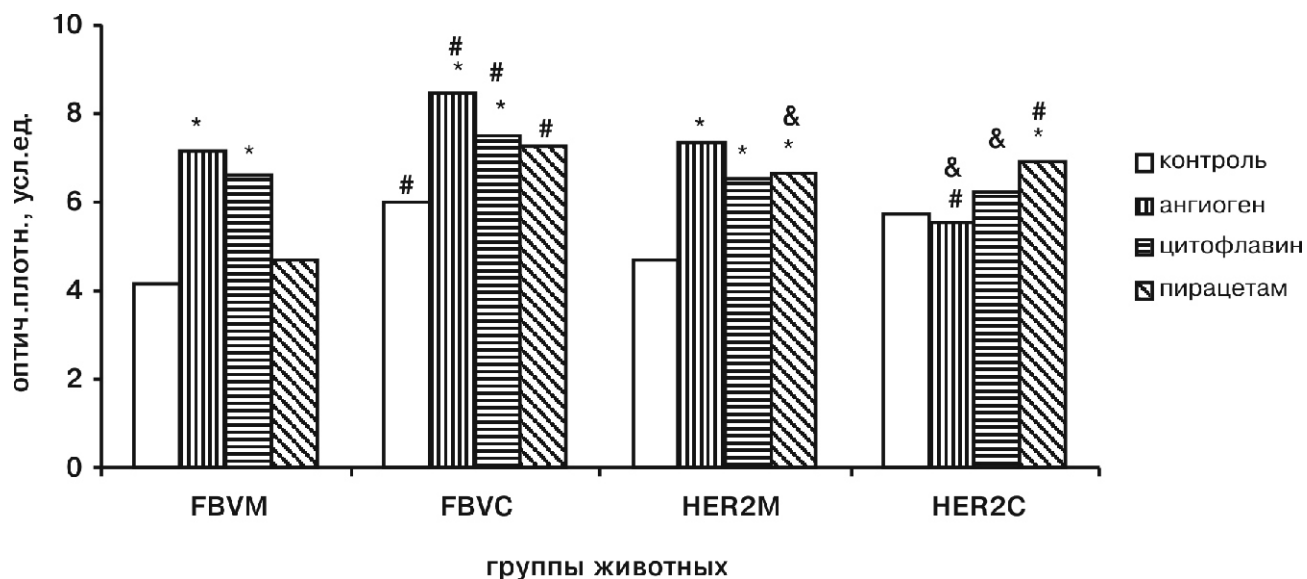


Рис. 2. Влияние препаратов ангиоген, цитофлавин и пирацетам на экспрессию *caspase-3* в нейронах сенсомоторной зоны коры головного мозга у мышей дикого типа (линия FVB) и трансгенных мышей HER2 разного возраста: ось а — группы экспериментальных животных, ось b — оптическая плотность, далее см. обозначения к рис. 1.

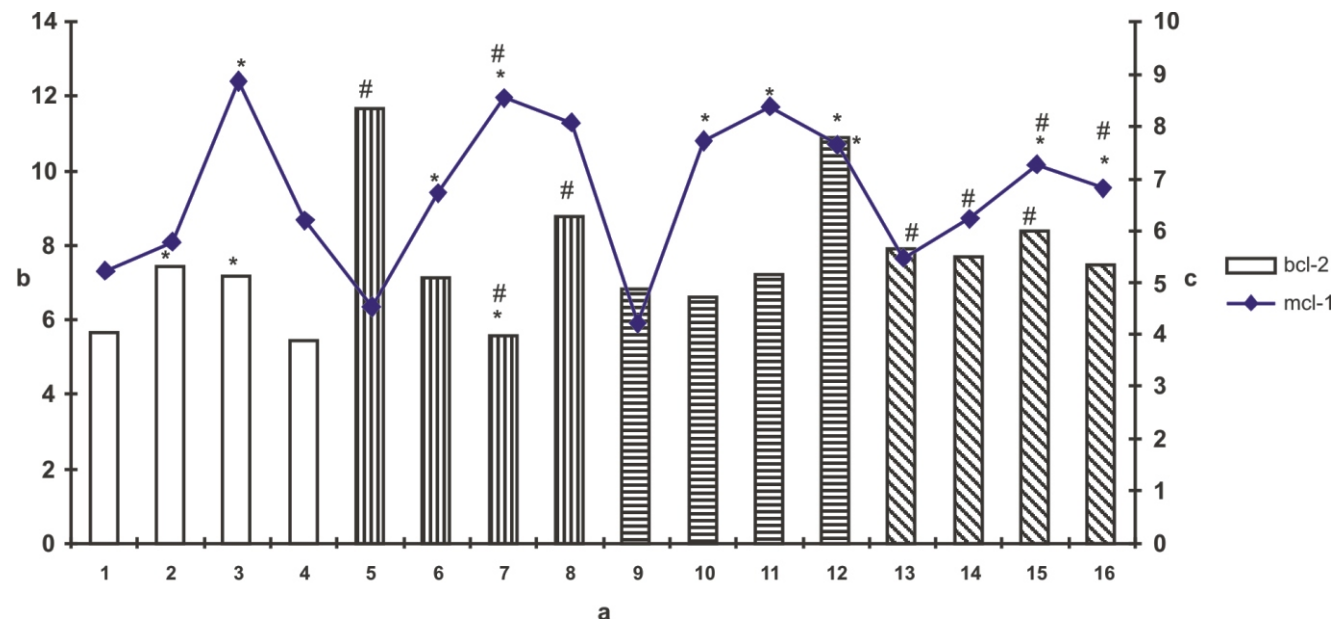


Рис. 3. Влияние препаратов ангиоген, цитофлавин и пирацетам на экспрессию *Mcl-1* и *Bcl-2* в нейронах сенсомоторной зоны коры головного мозга у мышей дикого типа (линия FVB) и трансгенных мышей HER2 разного возраста: ось а — группы экспериментальных животных, ось b — экспрессия *Bcl-2*, оптическая плотность, усл.ед., ось c — экспрессия *Mcl-1*, оптическая плотность, усл.ед.; далее см. обозначения к рис. 1.

раста. Данные об экспрессии этих белков при старении противоречивы, отдельные авторы сообщают о снижении экспрессии Mcl-1 [16] и Bcl-2 при старении [17]. Только в одной группе — у мышей дикого типа наблюдается повышение синтеза Bcl-2 при старении, что, вероятно, обусловлено интенсификацией нейронального апоптоза. В данном эксперименте наблюдалось усиление экспрессии Mcl-1 в группах животных, получавших цитофлавин (все группы), ангиоген и пирарцетам во всех группах мышей, кроме молодых мышей дикого типа. Экспрессия Bcl-2 не коррелирует однозначно с уровнем клеточной гибели. Так, сверхэкспрессия Bcl-2 отмечена в группах молодых мышей FVB, получавших ангиоген и цитофлавин, и в группе молодых мышей HER2, получавших пирарцетам, возможно, как реакция на интенсификацию апоптоза. Нет изменений в синтезе Bcl-2 в нейронах старых мышей HER2, возможно, это способствует повышению уровня апоптоза нейронов при действии изучаемых нейрометаболитов. Снижение экспрессии Bcl-2 наблюдается у старых мышей FVB при введении всех изученных препаратов (рис. 3), однако действие Mcl-1 достаточно сильно для супрессии апоптотических процессов в коре головного мозга старых мышей дикого типа.

Таким образом, изученные нейрометаболиты (ангиоген, цитофлавин, пирарцетам) оказывают выраженный нейропротективный эффект на нейроны сенсомоторной коры старых мышей разных генетических линий (FVB, HER2). Данные препараты участвуют в регуляции апоптоза нейронов, воздействуя на внешнерецепторный и р53-зависимый сигнальные пути апоптоза, а также на каспазный каскад (caspase-8, -3). Можно отметить, что антиапоптотический белок Mcl-1 принимает более активное участие в подавлении апоптоза нейронов, чем Bcl-2, уровень синтеза которого не коррелирует с динамикой апоптоза нейронов в различных группах животных.

References

1. Xia W.W., Zheng X., Pan Q., Wei H.P., Ruan D.H., Wang H. et al. The distribution of caspase-3 positive apoptotic cells in 18 months old SD rat's brainstem compared with that in 3 months rat. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2014; 45(6); 928-32.
2. Volchegorskii I.A., Rassokhina L.M., Miroshnichenko I.Y. Cerebroprotective effects of emoxipin, reamberin, and mexidol in alloxan diabetes. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2013; 155(1); 56-64. (in Russian)
3. Lana D., Melani A., Pugliese A.M., Cipriani S., Nosi D., Pedata F. et al. The neuron-astrocyte-microglia triad in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion: protective effect of dipyrindamole. *Front Aging Neurosci.* 2014; 6; 322; 1-17.
4. Yang W.P., Xu Y., Guo W.W., Liu H.Z., Hu B.H. Modulation of Mcl-1 expression reduces age-related cochlear degeneration. *Neurobiol. of Aging.* 2013; 34(11); 2647-58.
5. Leuner K., Schulz K., Schutt T., Pantel J., Prvulovic D., Rhein V. et al. Peripheral mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease: focus on lymphocytes. *Molecular Neurobiol.* 2012; 46; 194-204.
6. Bazhanova E.D., Anisimov V.N., Sukhanov D.S., Teply D.L. Comparative study of influence of drugs that improve brain metabolism (angiogen, cytoflavin) on neuron apoptosis and function of cerebral cortex during aging in experiment. *Exp. Clin. Pharmacol.* 2015; 78(2); 58-64. (in Russian)
7. Tang X.L., Liu J.X., Li P., Dong W., Li L., Zheng Y.Q. et al. Protective effect of succinic acid on primary cardiomyocyte hypoxia/reoxygenation injury. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 2013; 21; 3742-6.
8. Kamppa N., Makela K.M., Lyytikainen L.P., Peltonen N., Hautamaki J., Seppala I. et al. Vascular cell adhesion molecule 1, soluble Fas and hepatocyte growth factor as predictors of mortality in nonagenarians: the Vitality 90+ study. *Exp. Gerontol.* 2013; 48(11); 1167-72.
9. Doll D.N., Rellick S.L., Barr T.L., Ren X., Simpkins J.W. Rapid mitochondrial dysfunction mediates TNF-alpha-induced neurotoxicity. *J. Neurochemistry.* 2015; 132(4); 443-51.
10. Podda M.V., Leone L., Barbati S.A., Mastrodonato A., Li Puma D.D., Piacentini R. et al. Extremely low-frequency electromagnetic fields enhance the survival of newborn neurons in the mouse hippocampus. *European J. Neuroscience.* 2014; 39(6); 893-903.
11. Dorszewska J. Cell biology of normal brain aging: synaptic plasticity-cell death. *Aging Clinical and Experimental Research.* 2013; 25(1); 25-34.
12. Calvo M., Sanz-Blasco S., Caballero E., Villalobos C., Nunez L. Susceptibility to excitotoxicity in aged hippocampal cultures and neuroprotection by non-steroidal anti-inflammatory drugs: role of mitochondrial calcium. *J. Neurochemistry.* 2015; 132(4); 403-17.
13. Bazhanova E.D., Kozlova Yu.O., Anisimov V.N., Sukhanov D.S., Teply D.L. Influence of cytoflavin and piracetam on neuron apoptosis of sensomotor cortex and locomotor and psychoemotional status in aged mice. *J. Evol. Bioch. Physiol.* 2016; 52(1); 58-66.
14. Yin Y., Tainisky M.A., Bischoff F.Z., Strong L.C., Wahl G.M. Wild-type p53 restores cell cycle control and inhibits gene amplification in cells with mutant p53 alleles. *Cell.* 1992; 709(6); 937-48.
15. Jeon H., Boo Y.C. Senescent endothelial cells are prone to TNF- α -induced cell death due to expression of FAS receptor. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2013; 438(2); 277-82.
16. Lazarev V.V., Khelimskaia I.A., Tsypin L.E., Mikhail'son V.A., Popova T.G. Oxygenation state of brain in children upon reamberin infusion during post-anesthesia recovery. *Eksp. Klin. Farmakol.* 2012; 75(2); 38-41.
17. Choi M.S., Nakamura T., Cho S.J., Han X.3., Holland E.A., Qu J. et al. Transnitrosylation from DJ-1 to PTEN attenuates neuronal cell death in parkinson's disease models. *J. Neurosci.* 2014; 34(45); 15123-31.

Сведения об авторах:

Козлова Юлия Олеговна, аспирант ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» Российской академии наук

Анисимов Владимир Николаевич, доктор биол. наук, проф., член-кор. РАН, зав. лаб. канцерогенеза и старения ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

Суханов Дмитрий Сергеевич, доктор мед. наук, доцент каф. фтизиопульмонологии и торакальной хирургии «Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова»

Теплый Давид Львович, доктор биол. наук, акад. РАЕН, проф., зав. каф. физиологии и морфологии человека и животных «Астраханского государственного университета»