DOI: https://doi.org/10.17816/gc569246

Семейство каспаз: молекулярные основы взаимодействия при апоптозе и пироптозе

В.В. Шишкина[1, 2], И.П. Мошуров[3], О.А. Герасимова[1], Л.Н. Антакова[1], Т.В. Самойленко[1], Н.В. Коротких[3], Е.С. Горюшкина[1, 3], П.Ю. Андреев[3], Д.А. Атякшин[1, 4]

[1] Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия;

[2] Ошский государственный университет, Ош, Кыргызстан;

[3] Воронежский областной клинический онкологический диспансер, Воронеж, Россия;

[4] Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Каспазы, как апоптотические, так и воспалительные, играют значимую роль в развитии и поддержании гомеостаза организма. За последние годы появилось большое количество публикаций о перекрёстных взаимодействиях разных видов каспаз. Например, активацию интерлейкина-1β инициируют и каспаза-1, и каспаза-8. Запрограммированная клеточная гибель запускается не только в ответ на воздействие негативных факторов внешней и внутренней среды организма. Она является условием и залогом физиологического развития, функционирования клеток и организма в целом. Каспазы, активно участвующие в этом процессе, выполняют сложную функцию по регулированию гомеостаза клеток. Показано участие каспаз в развитии адаптационных процессов, связанных с изменениями условий окружающей среды, в том числе микрогравитацией.

Физиологические функции каспаз могут быть установлены путём анализа фенотипа нокаутированных лабораторных животных, чаще мышей. Например, с помощью этого метода устанавливается роль каспаз в патогенезе различных заболеваний: онкологических, аутоиммунных, инфекционных и др. Многие исследователи рассматривают возможность использования их в качестве терапевтических мишеней.

В целом тема каспаз, их функций и роли очень обширна. В данном обзоре мы обратили внимание лишь на некоторые аспекты воздействия каспаз при различных видах клеточной гибели.

Ключевые слова: каспазы; апоптоз; воспаление; пироптоз; COVID-19; патология лёгких; микрогравитация.

Как цитировать:
Шишкина В.В., Мошуров И.П., Герасимова О.А., Антакова Л.Н., Самойленко Т.В., Коротких Н.В., Горюшкина Е.С., Андреев П.Ю., Атякшин Д.А. Семейство каспаз: молекулярные основы взаимодействия при апоптозе и пироптозе // Гены и клетки. 2024. Т. 19, № 1. С. 153–168. DOI: https://doi.org/10.17816/gc569246

Рукопись получена: 11.09.2023 **Рукопись одобрена:** 28.10.2023 **Опубликована online:** 10.02.2024

ЭКО•ВЕКТОР

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2024

DOI: https://doi.org/10.17816/gc569246

The caspase family: molecular bases of interaction in apoptosis and pyroptosis

Viktoria V. Shishkina[1, 2], Ivan P. Moshurov[3], Olga A. Gerasimova[1], Lyubov N. Antakova[1], Tatiana V. Samoilenko[1], Nataliya V. Korotkih[3], Elena S. Gorushkina[1, 3], Pavel Yu. Andreev[3], Dmitri A. Atiakshin[1, 4]

[1] N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia;

[2] Osh State University, Osh, Kyrgyzstan;

[3] Voronezh Regional Clinical Oncological Dispensary, Voronezh, Russia;

[4] Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

ABSTRACT

Both apoptotic and inflammatory caspases play a significant role in developing and maintaining an organism's homeostasis. Recently, various studies have described various cross-interactions among various caspases. For instance, interleukin-1β activation is initiated by caspase-1 and caspase-8. Programmed cell death is launched not exclusively by internal and external factors to serve as a foundation for physiological development and realization of cellular and organism functions. The caspases involved in this process provide a complicated function related to cell homeostasis regulation. Caspases also participate in adaptation processes associated with changing environmental conditions, including microgravity.

Phenotypical analysis of knockdown laboratory animals can reveal the physiological functions of caspases, giving preference to mice. For instance, this approach allows us to determine the role of caspases in the pathogenesis of different pathologic conditions, such as malignancies and autoimmune and infectious diseases. Caspases are considered by a wide spectrum of authors as therapeutic targets.

In general, the topic of caspases and their functions is very broad. In this review, we only discuss some aspects of the impact of caspases on various types of cell death.

Keywords: caspases; apoptosis; inflammation; pyroptosis; COVID-19; lung pathology; microgravity.

To cite this article:

Shishkina VV, Moshurov IP, Gerasimova OA, Antakova LN, Samoilenko TV, Korotkih NV, Gorushkina ES, Andreev PYu, Atiakshin DA. The caspase family: molecular bases of interaction in apoptosis and pyroptosis. *Genes & cells.* 2024;19(1):153–168. DOI: https://doi.org/10.17816/gc569246

Received: 11.09.2023 **Accepted:** 28.10.2023 **Published online:** 10.02.2024

ECO•VECTOR

Article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 International License
© Eco-Vector, 2024

ВВЕДЕНИЕ. ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КАСПАЗАХ

Каспазы образуют семейство внутриклеточных протеаз, которые расщепляют пептидные связи, расположенные после аспартата [1, 2]. Функции каспаз зависят от строения, а именно от размера и структуры доменов. С учётом строения домена и основных функций члены семейства каспаз классифицируются на апоптотические (каспаза-3, -6, -7, -8 и -9) и воспалительные (каспаза-1, -4, -5, -12 у человека и каспаза-1, -11, -12 у мышей) [3]. Каспазы, участвующие в апоптозе, в свою очередь подразделяются на каспазы-инициаторы (каспаза-2, -8, -9, -10) и каспазы-эффекторы (каспаза-3, -6 и -7) [3, 4].

Функция инициирующих каспаз заключается в запуске процесса апоптоза путём активации эффекторных каспаз. Каспаза-2 имеет доменные структуры, схожие с воспалительными каспазами, но функционально она связана с участием в регуляции клеточного цикла, развитии апоптоза в ответ на повреждение ДНК, другие внутренние и внешние стимулы. Показано участие каспазы-2 в качестве опухолевого супрессора при различных онкологических заболеваниях [5]. Этот фермент также способен запускать апоптоз посредством расщепления Bid (проапоптотический цитозольный белок, относится к семейству апоптотических белков Bcl-2), что приводит к повышению проницаемости внешней мембраны митохондрий и активации эффекторных каспаз [5]. Таким образом, каспаза-2 проявляет апоптотические и неапоптотические функции в зависимости от контекста развивающихся в организме физиологических или патологических процессов.

Каспаза-12 описывается в качестве каспазы-инициатора, ключевой молекулы в развитии стресса эндоплазматического ретикулума и прямого активатора каспазы-9 независимо от высвобождения цитохрома С из митохондрий и образования апоптосом [6, 7]. Встречаются данные о негативной регуляции воспалительных реакций каспазой-12 путём ингибирования активации каспазы-1 в комплексах инфламмасом (тем самым она модулирует продукцию IL-1β и IL-18 [8, 9]). Роль каспазы-12 во врождённых иммунных реакциях против патогенов неясна и несколько противоречива — возможно, из-за разнообразия патогенов и типов тканей/клеток, которые использовались для её изучения [10].

Каспазы синтезируются в виде неактивных проформ (зимогенов, или прокаспаз), состоящих из аминоконцевого домена переменного размера, за которым последовательно следуют большие и малые каталитические субъединицы ~20 и ~10 кДа. Вместе они образуют протеазный домен (рис. 1) [1].

Каспаза-8 и каспаза-10 содержат тандемные домены смерти DED (death effector domain), необходимые для связывания с адаптерными белками во время лигирования рецептора смерти [1]. Каспаза-1, -2, -4, -5 и -9 содержат домен активации и рекрутирования каспазы CARD (caspase activation and recruitment domain), который распознаётся по сходству последовательностей и считается доменом взаимодействия с белками, необходимым для сборки активационных комплексов, таких как апоптосома, инфламмасома, ПИДДосома [2, 3].

Переход каспазы в активную протеазу происходит путём формирования конформационных изменений, вызванных димеризацией, что приводит к протеолитическому удалению линкерных областей, разделяющих продомен, большие и малые каталитические субъединицы с их последующей ассоциацией в гетеродимер [1]. Два гетеродимера образуют тетрамер с двумя каталитическими центрами, работающими независимо [11]. Активные формы — тетрамеры — содержат по две субъединицы (p10–p20). Эффекторные каспазы-3, -6, -7 не имеют расширенного аминоконцевого продомена и требуют расщепления каспазами-инициаторами для их активации [11, 12].

АКТИВАЦИЯ КАСПАЗ ПРИ АПОПТОЗЕ

Апоптоз — это строго регулируемый механизм гибели клеток, позволяющий удалять нежелательные, повреждённые или инфицированные клетки [13], а также клетки, которые завершили свой жизненный

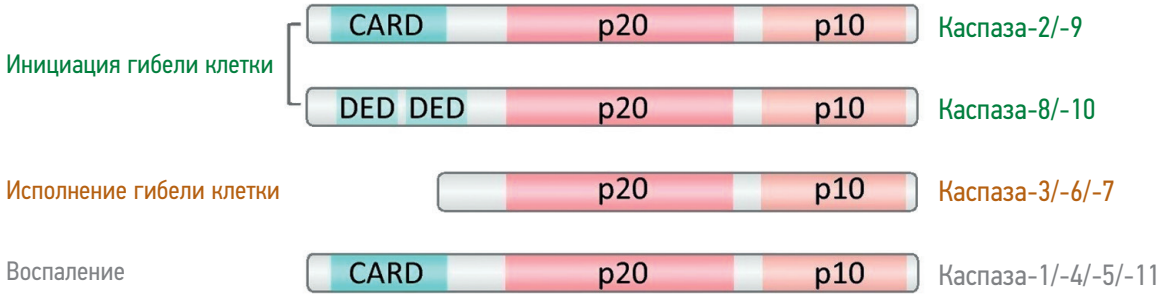

Рис. 1. Схема строения каспаз [1]. DED (death effector domain) — домен эффектора смерти, CARD (caspase activation and recruitment domain) — домен активации и рекрутирования каспазы.
Fig. 1. Caspase structure diagram [1]. DED — death effector domain, CARD — caspase activation and recruitment domain.

цикл. Впервые морфологические изменения, характерные для апоптотической гибели клеток, были описаны немецким учёным Карлом Фогтом в 1842 году. Анатом Вальтер Флеминг спустя 43 года предложил детальное описание смерти клеток как физиологического явления. Однако только в 1972 году группа учёных смогла отличить апоптоз от травматической гибели клеток с помощью электронного микроскопа. Термин «апоптоз» был предложен для обозначения механизма контролируемого удаления клеток, который, как предположили исследователи, играет дополнительную, но противоположную митозу роль в регуляции популяций клеток животных [14, 15]. В настоящее время описаны внешний каспаза-зависимый (с участием рецепторов клеточной гибели) и внутренний (с участием митохондрий) пути развития и регуляции апоптоза [16–18], в реализации которых участвуют различные каспазы (рис. 2) [18]. Митохондриальный путь развития апоптоза может быть запущен также без участия каспаз, например за счёт сигнальных путей, с участием белка p53, активирующего белки Bax и Bak (проапоптотические белки семейства Bcl-2) [19].

Внешний путь активируется в ответ на внеклеточные сигналы (гипоксия, поражение физическими или химическими агентами и т.п.). Посредством рецепторов клеточной гибели могут быть активированы инициирующие каспазы-8 и каспазы-10 [11, 16–20]. Эти рецепторы относятся в основном к суперсемейству рецепторов факторов некроза опухолей (TNFR) и включают в себя рецепторы Fas (CD95 или АПО-1), TNFR1 (p55, CD120A) и дополнительные рецепторы CARI, DR3, DR4, DR5 [11, 20]. Они взаимодействуют со своими лигандами (например, FasL, TNF-α) на поверхности клетки. Это приводит к мультимеризации рецептора смерти и образованию сигнального комплекса, индуцирующего смерть (DISC) [11, 20]. Комплекс содержит несколько молекул-адаптеров, специфичных для каждого типа рецепторов. Для рецепторов типа Fas адаптером является Fas-ассоциированный домен смерти (FADD), для TNFR1 — ассоциированный домен смерти (TRADD), которые взаимодействуют с про-каспазой-8 [2, 20]. Прокаспазы-8 и прокаспазы-10 рекрутируются в DISC посредством взаимодействий DED [21].

В работе K. Schleich и соавт. [17] продемонстрировано, что активация прокаспазы-8 обусловлена цепями DED на DISC. Цепь DED также включает c-FLIP и прокаспазу-10, концентрация которых в 10 раз меньше по сравнению с концентрацией прокаспазы-8. Цепь DED формируется из доменов смерти вышеперечисленных белков. Короткие изоформы c-FLIP могут ингибировать CD95-индуцированную гибель клеток при сверхэкспрессии (вероятно, путём образования неактивных гетеродимеров с прокаспазой-8). Авторы выявили, что скорости диссоциации/ассоциации прокаспазы-8 определяют стабильность цепи и, следовательно, её длину. Кроме того, математическое моделирование показало, что связывание прокаспазы-8 с DISC может стать менее стабильным с увеличением длины цепи DED, что приведет к её обрыву. Таким образом, можно предположить, что обрыв цепей основан не на действии одного конкретного белка DED, а скорее на нестабильности более длинных цепей [17].

Прокаспаза-10 является гомологом прокаспазы-8 с аналогичной молекулярной архитектурой [17]. Подобно прокаспазе-8, она содержит тандем DED, за которым следуют большие и малые каталитические субъединицы [17]. Предполагается, что прокаспаза-10 также активируется на DISC посредством гомодимеризации [17]. Каспаза-10 человека в некоторой степени разделяет субстратную специфичность с каспазой-8 и, возможно, способствует внешнему апоптозу в первичных Т-клетках [22], но точная роль этой каспазы в апоптозе, управляемом рецептором смерти у человека и других видов, обладающих каспазой-10, остаётся предметом споров [23, 24]. После активации рецептора Fas каспаза-10 вызывает диссоциацию каспазы-8 с DISC, тем самым способствуя выживанию клеток [23].

Осуществление внешнего пути апоптоза, управляемого рецепторами смерти, происходит по двум различным путям. В иммунокомпетентных клетках (например, тимоцитах и зрелых лимфоцитах) активированная каспаза-8 приводит к протеолитическому созреванию эффекторных каспазы-3 и каспазы-7 [25]. После этого развивается апоптоз, который не может быть ингибирован сверхэкспрессией антиапоптотических белков Bcl-2, или удалением обоих белков Bax и Bak1, или потерей Bid [19]. Каспаза-3 в конечном итоге осуществляет апоптоз путём расщепления ингибитора каспазоактивируемой ДНКазы. Это приводит к активации каспазоактивируемой ДНКазы (CAD) с последующей фрагментацией ДНК [4, 25].

В других клетках (например, гепатоцитах, β-клетках поджелудочной железы и большинстве опухолевых клеток) активация каспазы-3 и каспазы-7 сдерживается ингибитором белка апоптоза, связанного с Х-хромосомой (XIAP) [26]. Внешний апоптоз реализуется путём протеолитического расщепления Bid каспазой-8 [27]. Это приводит к выработке усечённого вида Bid (tBid), который перемещается к наружной мембране митохондрий (НММ) [27]. tBid приводит к активации регуляторов проницаемости наружной мембраны Bax и Bak [2, 11, 18, 28]. Проницаемость НММ повышается, и из митохондрий высвобождается цитохром С [19], который связывается с активирующим фактором 1 апоптотической пептидазы (Apaf-1), дАТФ (дезоксиаденозин трифосфатом) и прокаспазой-9, образующими супрамолекулярный комплекс — апоптосому. Это приводит к активации каспазы-9, которая затем активирует каспазу-3, -6 и -7 [15, 20, 29, 30]. Последние каспазы ответственны за разрушение клеток при внутреннем и внешнем пути апоптоза в клетках млекопитающих [19, 29, 30] (см. рис. 2).

Внутренний путь регуляции апоптоза инициируется различными изменениями микроокружения

клеток ткани, повреждением ДНК, стрессом эндоплазматического ретикулума, перегрузкой клеток активными формами кислорода, гипоксическим стрессом и т.п. Критическим этапом внутреннего апоптоза является необратимая и широко распространённая увеличенная проницаемость НММ. Далее развитие апоптоза происходит уже по известному сценарию: выход из митохондрии цитохрома С, образование апоптосомы и активация эффекторных каспаз [19, 29, 30].

Оба пути апоптоза приводят к фрагментации ДНК и ядра, образованию апоптотических телец и их быстрому фагоцитозу [31].

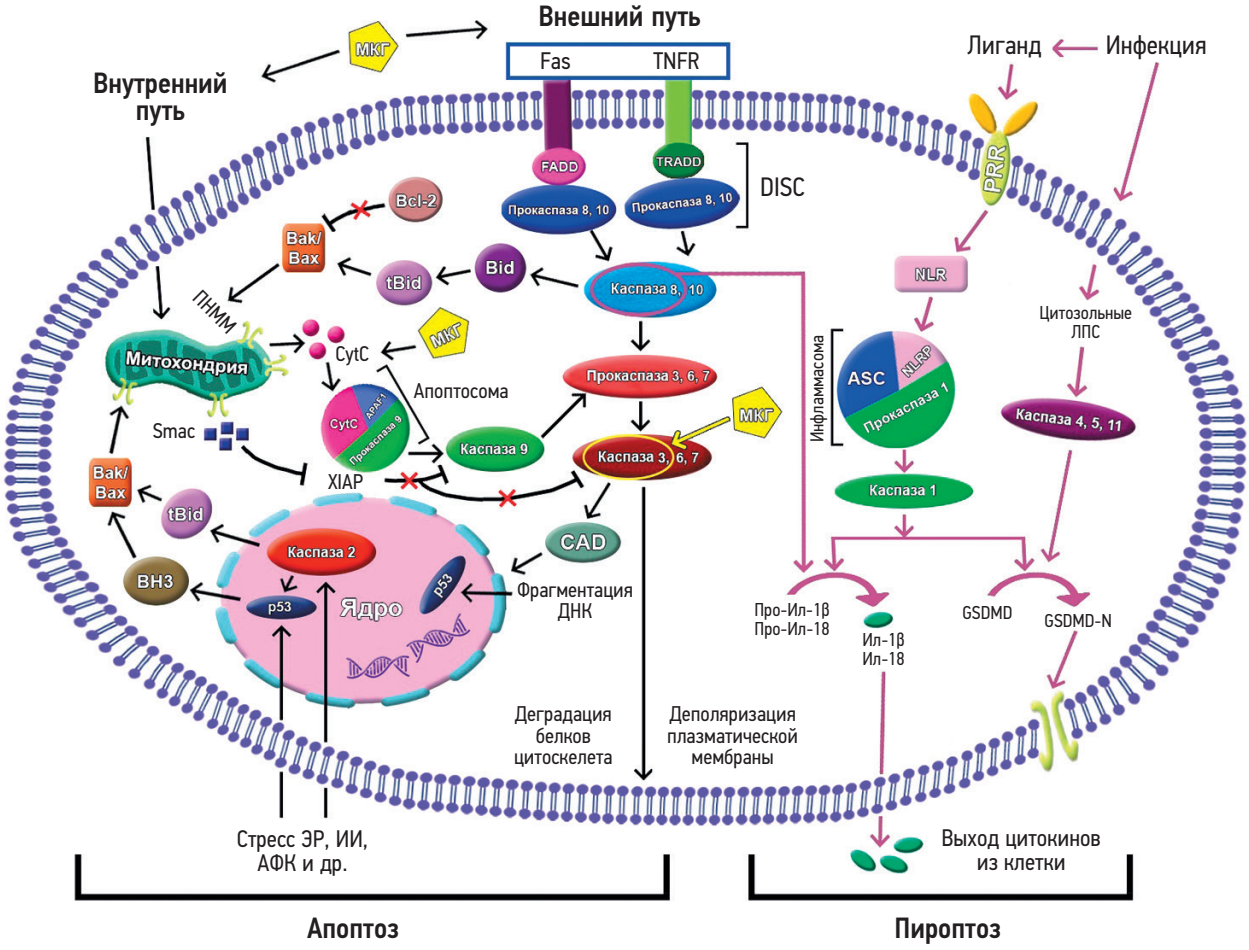

Рис. 2. Активация каспаз при апоптозе и пироптозе (авторская схема, модифицированная по [16]). Стрелками показана активация каскадных реакций, перечёркнутыми стрелками — ингибирование. Описание каскада реакций дано в тексте. Здесь: АФК — активные формы кислорода; ИИ — ионизирующее излучение; Ил — интерлейкин; ЛПС — липополисахариды; МКГ — микрогравитация; ПНММ — проницаемость наружной мембраны митохондрий; ЭР —эндоплазматический ретикулум; TNFR — суперсемейство рецепторов факторов некроза опухолей; Fas — поверхностные клеточные рецепторы смерти (CD95 или АПО-1); FADD — Fas-ассоциированный домен смерти; TRADD — TNFR1-ассоциированный домен смерти; DISC — сигнальный комплекс, индуцирующий смерть; Bid, tBid, Bak, Bax, BH3 — проапоптотические белки семейства Bcl-2; Bcl-2 — антиапоптотические белки, регулирующие Bak, Bax; CAD — ДНКаза, активированная каспазой; XIAP — ингибитор белка апоптоза, связанного с Х-хромосомой; CytC — цитохром С; Smac — второй митохондриальный активатор каспаз; APAF1 — активирующий фактор 1 апоптотической пептидазы; PRR — рецепторов распознавания образов; NLR, NLRP — Nod-подобные рецепторы; ASC — адаптерный белок (апоптоз-ассоциированный Speck-подобный белок, содержащий CARD); GSDMD — гасдермин D; GSDMD-N — активированный N-домен гасдермина D.

Fig. 2. Activation of caspases during apoptosis and pyroptosis (modified author's scheme according to [16]). The arrows indicate the activation of cascade reactions. The crossed out arrow indicates inhibition. A description of the reaction cascade is given in the text. Here: АФК — reactive oxygen species (ROS); ИИ — ionizing radiation; Ил — interleukin; ЛПС — lipopolysaccharides; МКГ — microgravity; ПНММ — mitochondrial outer membrane permeabilization; ЭР — endoplasmic reticulum; TNFR — tumor necrosis factor receptor; Fas — is a death receptor on the surface of cells (CD95 or APO-1); FADD — FAS-associated death domain protein; TRADD — tumor necrosis factor receptor type 1-associated DEATH domain protein; DISC — death-inducing signaling complex; Bid, tBid, Bak, Bax, BH3 — proapoptotic proteins of the Bcl-2 family; Bcl-2 — anti-apoptotic proteins regulating Bak, Bax; CAD — caspase-activated DNase; XIAP — X-linked inhibitor of apoptosis protein; CytC — cytochrome C; Smac — second mitochondria-derived activator of caspase; APAF1 — apoptotic protease activating factor 1; PRRs — pattern recognition receptors; NLR, NLRP — Nod-like receptor; ASC — apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD; GSDMD — gasdermin D; GSDMD-N — activated gasdermin D N-domain.

DOI: https://doi.org/10.17816/gc569246

АКТИВАЦИЯ КАСПАЗ ПРИ ВОСПАЛЕНИИ

Воспалительные каспазы играют центральную роль во врождённом иммунном ответе и способствуют пироптозу, иммунологически активной, провоспалительной форме гибели клеток для обеспечения первой линии защиты от вторжения патогенных микроорганизмов [27].

Каспаза-1 продуцируется в виде неактивной прокаспазы в покоящихся клетках. Только после клеточной стимуляции посредством включения рецепторов распознавания образов (PRR, pattern-recognition receptor) каспаза-1 активируется путём образования цитозольного комплекса, называемого воспалительной инфламмасомой [1, 32]. Формирования инфламмасомы для активации других воспалительных каспаз (-4, -5 и -11) не требуется. Они действуют как прямые рецепторы для распознавания молекул, кодируемых патогенами, таких как липополисахариды (ЛПС), и подвергаются самоолигомеризации и аутоактивации [27]. Каспаза-4 и каспаза-11 могут участвовать в неканонической активации инфламмасом в ответ на грамотрицательные бактериальные патогены с последующим развитием воспалительных реакций и гибели клеток [33, 34]. Путь активации каспазы-11 был назван «неканонической инфламмасомой каспазы-11», чтобы противопоставить его каноническим инфламмасомам, активирующим каспазу-1 (NLRP3, NLRC4, AIM2 и т.д.) [35].

Образование инфламмасомы напоминает образование апоптосомы и лучше всего изучено для нуклеотид-связывающего домена белков, богатых лейцином и содержащих повторы Nod-подобных рецепторов (NLR). Эти рецепторы относятся к семейству PRR [36]. В покоящейся клетке мономеры NLR удерживаются в неактивной форме до тех пор, пока внешний или внутренний стимул не будет способствовать их сборке. Мономеры NLR взаимодействуют через свои домены и связываются с адаптерным белком ASC (сокр. от англ. apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, апоптоз-ассоциированный Speck-подобный белок, содержащий CARD) [36]. Активированная каспаза-1 в свою очередь расщепляет проинтерлейкин-1β (про-ИЛ-1β) и проинтерлейкин-18 (про-ИЛ-18) (см. рис. 2). Активированные воспалительные каспазы катализируют протеолитическое расщепление цитозольного белка гасдермина D (GSDMD), который способствует образованию мембранных пор и лизису клеток [1, 19].

В ответ на различные инфекции воспалительные каспазы-1, -4, -5 и -11 индуцируют пироптоз клеток врождённого иммунитета, макрофагов и моноцитов [27]. Пироптоз — это форма регулируемой клеточной гибели, вызванная нарушениями внеклеточного или внутриклеточного гомеостаза, имеющая морфологические особенности [37]: специфическую форму конденсации хроматина и фрагментации ДНК, которая отличается от её апоптотического аналога; а также образование пор (1–2 мкм в диаметре) в плазматической мембране, инициирующих набухание клеток и осмотический лизис, что приводит к разрыву плазматической мембраны [37]. Пироптоз связан с секрецией ИЛ-1β и ИЛ-18 и опосредует сильные провоспалительные эффекты [38].

Липополисахарид-индуцированный пироптоз включает взаимодействие ЛПС (или его липидной части) с CARD (каспаза-11, -4 и -5), формируя высокоспецифичное связывание, которое приводит к олигомеризации каспазы и последующей активации GSDMD [19]. Каспаза-4 и каспаза-11 участвуют в иммунном ответе макрофагов и нейтрофилов на появление грамотрицательных и грамположительных бактерий [39].

Исторически сложилось так, что каспазы были связаны с индукцией апоптоза, гомеостатического и нелитического вида регулируемой гибели клеток, который поддерживает скоординированное разрушение и удаление старых и повреждённых клеток [25]. Каспаза-8 регулирует пути апоптоза и некроптоза путём расщепления остатка D-аспарагина 324 протеинкиназы 1 (RIP, RIP1 или RIPK1). При сниженной активации или ингибировании каспазы-8 передача сигналов о гибели клеток смещается в сторону некроптоза [40]. Кроме того, были раскрыты механизмы, посредством которых воспалительные каспазы способствуют пироптозу, другому основному способу гибели литических клеток, связанному с секрецией воспалительных цитокинов ИЛ-1β и ИЛ-18 [41]. Полученные за последние три десятилетия данные свидетельствуют о том, что нарушение активации каспаз является механизмом развития аутоиммунных заболеваний, аутовоспаления, инфекционных и онкологических патологий [41].

ПЕРЕКРЁСТНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ КАСПАЗ

Каспазы, как апоптотические, так и воспалительные, играют значительную роль в развитии и поддержании гомеостаза организма. В последние годы появились сообщения о перекрёстных взаимодействиях апоптотических и воспалительных каспаз. Например, апоптотическая каспаза-8 проявляет активность также в качестве воспалительной каспазы, активируя про-ИЛ-1β [42]. Эта каспаза регулирует секрецию ИЛ-1β, регулируя прайминг и активацию канонических и неканонических путей воспаления (с вовлечением в процесс каспазы-1 и без неё) [42, 43], или активацию альтернативного пути воспаления через инфламмасому NLRP3 в моноцитах человека [42]. В различных исследованиях отмечена роль каспазы-8 в синтезе ИЛ-1β и гибели клеток-хозяев при бактериальных и грибковых инфекциях [37, 42, 44, 45]. Кроме того, некоторые исследования показали, что каспаза-8 имеет тот же сайт расщепления GSDMD, что и каспаза-1 [46]. Мутантная каспаза-8 (C362S) без ферментативной

активности может индуцировать агрегацию адаптерного белка ASC, тем самым активируя каспазу-1 и индуцируя созревание и секрецию провоспалительных факторов, таких как ИЛ-1β и ИЛ-18 [46]. Активированная каспаза-8 может расщеплять гасдермин D и E, вызывая пироптоз. Имеются данные о том, что каспаза-8 способна опосредовать переключение между различными видами гибели клеток: апоптоз, пироптоз, некроптоз [46]. Каспаза-3 и каспаза-7 способны расщеплять GSDMD и тем самым способствовать развитию пироптоза [47]. В исследовании [48] показано, что активированная каспазой-1 каспаза-7 замедляет развитие пироптоза, опосредованного образованием пор в плазматической мембране клеток, посредством GSDMD при экструзии эпителиальных клеток кишечника в ответ на инфекцию. Авторы предполагают, что каспаза-7 способствует устранению части пор путём активации фермента кислой сфингомиелиназы (ASM — acid sphingomyelinase) и выработки керамида, который в свою очередь восстанавливает повреждения клеточной мембраны [48]. Таким образом, роль каспазы-7 зависит от ряда факторов: природы инфицирующего патогена, состояния иммунной системы, типа модели исследования.

Отмечено также, что макрофаги с дефицитом каспазы-1 индуцируют апоптоз, опосредованный каспазой-8, в ответ на агонисты NLRP3 и AIM2 [1]. Среди пациентов с прогрессирующим рассеянным склерозом активированная каспаза-3 была обнаружена в GSDMD-иммунопозитивной пироптотической микроглии и макрофагах в пределах демиелинизирующих поражений [49]. Очевидно, каспаза-3 способствует опосредованному GSDMD-пироптозу. Подавление экспрессии каспазы-3, -7, -1 или GSDMD предотвращало разрыв плазматической мембраны во время пироптоза [49]. Фармакологическое и опосредованное малой интерферирующей РНК ингибирование каспазы-1 снижает активацию каспазы-3 и каспазы-7 при пироптозе [49].

K. Tsuchiya с соавт. [50] сообщают, что каспаза-1 индуцировала апоптоз в макрофагах с дефицитом GSDMD путём вовлечения каспазы-3 ниже по каскаду реакций, включающих расщепление Bid и активацию апоптосомы по внутреннему пути апоптоза.

УЧАСТИЕ КАСПАЗ В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

Запрограммированная клеточная гибель запускается не только в ответ на воздействие негативных факторов внешней и внутренней среды организма. Она является условием и залогом физиологического развития, функционирования клеток и организма в целом. Каспазы, являющиеся активными участниками этого процесса, выполняют сложную функцию по регулированию гомеостаза клеток.

Физиологические функции каспаз могут быть установлены путём анализа фенотипа нокаутированных лабораторных животных, чаще мышей. Исследования показали, что у мутантных мышей каспаза-1–/– в модели колоректального рака отмечается усиление образования опухолей [32]. При этом наблюдается увеличение пролиферации эпителиальных клеток толстого кишечника на ранних стадиях опухолевого процесса и снижение апоптоза в опухолях на поздних стадиях [32].

Ингибирование каспазы-1 приводит к улучшению состояния пациентов с различной патологией. Так, F. Bassil и соавт. продемонстрировали нейропротективный эффект препарата, ингибирующего каспазу-1 при эпилепсии [51]. Исследования ингибирования каспазы-1 показали эффективность данного подхода в лечении животных с диабетической нефропатией [52].

При остром инсульте каспаза-1, активируясь, в основном опосредует пироптоз и нарушение целостности гематоэнцефалического барьера через литическую гибель клеток и высвобождение воспалительных цитокинов [53]. В настоящее время доказано, что ингибирование каспазы-1 эффективно для снижения частоты геморрагической трансформации, а также для ослабления отёка головного мозга и вторичных повреждений во время острого инсульта. Однако механизмы повреждения гематоэнцефалического барьера, опосредованные активацией каспазы-1 при инсульте, всё ещё остаются недостаточно определёнными [53]. C. Zhang с соавт. установили, что ингибирующее воздействие на путь Nrf2-NLRP3 каспазы-1 может оказывать нейропротекторные эффекты при лечении болезни Паркинсона [54].

В ряде исследований показано: высокие уровни белка каспазы-1 в сыворотке крови пациентов являются независимым прогностическим маркёром степени тяжести черепно-мозговых травм и неблагоприятных исходов, что указывает на возможность использования этого фермента в качестве биомаркёра и/или терапевтической мишени [55, 56].

Каспаза-2 является важным регулятором стабильности генома и поддержания нормальной плоидности. Активность протеазы противодействует геномной нестабильности и началу развития опухолевого процесса при недостаточности цитокинеза и в клетках с дополнительными центросомами путём расщепления репрессора p53, который индуцирует остановку клеточного цикла [57–59]. Другие данные свидетельствуют о том, что каспаза-2 предотвращает накопление митотически аберрантных клеток, таких как клетки с анеуплоидией, посредством своей функции апоптоза, а дефицит каспазы-2 у мышей приводит к накоплению клеток с анеуплоидией в костном мозге пожилых нокаутированных мышей [58]. Каспаза-2 участвует главным образом во внутреннем пути апоптоза в ответ на различные стимулы, связанные с нестабильностью генома [59].

Дегрануляция тучных клеток может индуцировать апоптоз путём активации цитозольных проапоптотических соединений (например, серглицина

и серглицин-связанных протеаз), приводящих к активации каспазы-3 [60]. Тучные клетки представляют собой иммунокомпетентные клетки миелоидного происхождения с богатым секретомом биологически активных веществ, позволяющих реализовывать широкую палитру как физиологических, так и патологических эффектов [61, 62].

G. Garcia-Faroldi и соавт. [63] показали, что активная каспаза-3 может содержаться в секреторных компартментах жизнеспособных тучных клеток.

Данные о неканонической функции каспазы-3 демонстрируют её способность регулировать экспрессию рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) через воздействие на процессы транскрипции [64]. Так, расщеплённая каспаза-3 действует как фактор транскрипции, напрямую связываясь с ДНК, что в свою очередь усиливает ангиогенез за счёт увеличения экспрессии проангиогенных генов и активации путей, способствующих развитию эндотелиальных клеток. Ингибирование каспазы-3 повышает эффективность химиотерапии и уменьшает спонтанное развитие опухоли [64], что также предотвращает активацию гасдермина E (GSDME) и гибель обработанных глюкозой клеток почечных канальцев [64, 65]. В частности, по данным работ [64, 65], удаление GSDME напрямую ингибировало вторичный некроз и фиброгенез. Эти данные подчёркивают новую, неапоптотическую роль каспазы-3 и предполагают, что активированная каспаза-3 может быть инновационной терапевтической мишенью при онкологических заболеваниях.

Неканонический путь пироптоза инициируется ЛПС грамотрицательных бактерий и проводит к активации каспазы-4/каспазы-5 у человека и каспазы-11 у грызунов [66, 67]. Данный путь является эффективным для создания иммунного ответа против различных бактерий, однако чрезмерная активация приводит к сепсису [66–69].

В работе M. Jiang и соавт. [46] установлено, что каспаза-8 активируется и локализуется в ядре клеток некоторых опухолей человека, таких как меланома и рак предстательной железы. Она может способствовать подвижности клеток и активности кальпаина в неапоптотических условиях, что связано с ростом и инвазией опухоли, ангиогенезом и метастазированием, резистентностью к лечению и неблагоприятными клиническими исходами. Ингибирование каспазы-8 может предотвращать апоптоз, но не выработку цитокинов. Таким образом, в некоторых опухолях мутации гена каспазы-8 способны устранять её протеазную активность, тем самым перенастраивая передачу сигналов TRAIL на воспаление, а не приводя к апоптозу. Авторами сделан вывод, что высокая экспрессия каспазы-8 в опухоли может предотвращать типичный эндогенный апоптоз и индуцировать митоз, способствующий прогрессированию рака [46].

Каспаза-8 участвует в регуляции гомеостаза Т-клеток с фенотипом FOXP3+CD4+ в зависимости от вида инфекции, который является решающим во время иммунных реакций [70]. Гомозиготная мутация в каспазе-8 (R248W) ингибирует отрицательный отбор аутореактивных Т-клеток с фенотипом CD4+/CD8+ и предотвращает удаление периферических Т-клеток через сигнальный путь FAS/FAS-L [2]. Это приводит к возникновению аутоиммунного лимфопролиферативного синдрома, который характеризуется спленомегалией, липоаденопатией и аутоиммунитетом; устойчивостью к FAS-опосредованному апоптозу; а также накоплением Т-клеток с фенотипом CD3+B220+CD4– и CD8– [2]. Периферические Т-клетки мышей tCasp8–/– (мыши с мутацией каспазы-8, специфичной для Т-клеточной линии, полученные путём скрещивания мутантных мышей Casp-$8^{fl3\text{-}4/wt}$ с трансгенными мышами LckCre (фон C57BL/6) [2]) демонстрировали значительное снижение уровней CD8+ и в меньшей степени — популяций CD4+, что приводило к ослаблению противовирусного иммунитета [2].

В работе [71] показано участие каспазы-1 и каспазы-8 в дифференцировке CD4+ лимфоцитов в Th1 и Th17 через рецепторы PRR. Полученный из Т-клеток ИЛ-1β поддерживал дифференцировку Th1 в сценарии, который включает активацию каспазы-1 через инфламмасому NLRP3. В то же время выделенный из Т-клеток ИЛ-1β способствует NLRP3-зависимой активации каспазы-8 клеток Th17. Кроме того, авторами отмечена независимая от инфламмасомы функция каспазы-1 в дифференцировке Th17.

УЧАСТИЕ КАСПАЗ В ПАТОГЕНЕЗЕ COVID-19 И ПАТОЛОГИИ ЛЁГКИХ

Всестороннее изучение патогенеза COVID-19 не обошло и каспазы. В работе [39] показано, что каспаза-4 человека и её гомолог у мыши, каспаза-11, активируются при инфекциях SARS-CoV-2, а экспрессия гена каспазы-4 (*CASP4*) коррелирует с тяжестью инфекции SARS-CoV-2 у человека [39]. Мыши линии Casp11–/–, инфицированные SARS-CoV-2, были защищены от серьёзной потери веса и патологии лёгких, включая повреждение кровеносных сосудов, по сравнению с мышами дикого типа и мышами, у которых отсутствовал эффектор каспазы GSDMD (Gsdmd–/–), при этом титры вируса были одинаковыми независимо от нокаута *CASP11* [39]. Уровни ИЛ-1β, ИЛ-6 и CXCL1, а также функции нейтрофилов были снижены в лёгких мышей Casp11–/– [39]. Кроме того, лёгкие мышей Casp11–/– меньше накапливали фактор фон Виллебранда, маркёра повреждения эндотелия, но больше экспрессировали Крюппель-подобный фактор (KLF2) [39]. В целом результаты демонстрируют, что каспаза-4/-11 способствует развитию воспаления и коагулопатии, вызванных SARS-CoV-2, в значительной степени независимо от GSDMD. Это определяет каспазу-4/-11 как перспективную лекарственную мишень для лечения и профилактики тяжёлого COVID-19 [39].

Эксперименты на культуре клеток выявили незначительную роль канонического компонента инфламмасомы каспазы-1 в инфекции SARS-CoV-2 [39]. Каспаза-11 слабо экспрессируется покоящимися клетками, но индуцируется бактериальной инфекцией и несколькими цитокинами. Эта каспаза также регулирует функции актинового механизма, влияя на везикулярный транспорт и миграцию клеток. Хотя возможно, что снижение инфильтрации нейтрофилов в заражённых SARS-CoV-2 лёгких мышей Casp11–/– обусловлено снижением уровней цитокинов и хемокинов [39]. Кроме того, возможно, что избыточная экспрессия каспазы-4/каспазы-11 может служить более ранним биомаркёром, чем те, которые в настоящее время доступны для прогнозирования тяжёлого течения COVID-19, цитокинового шторма и тромбоза [39]. В этой же работе приведены данные секвенирования РНК каспазы-4 и каспазы-5 в мазках из носоглотки, взятых у пациентов с SARS-CoV-2 и здоровых доноров. Результаты анализа показали, что РНК каспазы-4 высоко экспрессируется в дыхательных путях пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, и что уровни экспрессии увеличиваются с тяжестью заболевания. Экспрессия РНК каспазы-5 также была повышена в инфицированных образцах [39].

Похожие результаты получены при изучении экспрессии каспазы-3 у пациентов с COVID-19: отмечено статистически значимое её увеличение по сравнению с группой контроля [72, 73].

В работе P. Yildiz Gulhan и соавт. показано, что уровни белка каспазы-3 в сыворотке крови человека и экспрессия гена каспазы-3 в клетках крови человека имели статистически значимые различия в группах пациентов с разной тяжестью течения COVID-19 [74]. Каспаза-3 может быть использована в качестве индикатора для оценки степени повреждения клеток, вызванного инфекцией SARS-CoV-2, и в качестве биомаркёра для прогнозирования тяжести течения заболевания, а также для выбора наиболее надёжной стратегии лечения с оценкой её успешности [74].

В этом аспекте интересно проследить роль каспаз в патогенезе других заболеваний лёгких. В модели грамотрицательной пневмонии на мышах делеция каспазы-2 и каспазы-11, ортолога каспазы-4 у мышей, приводила к уменьшению проявлений воспаления лёгких, инфильтрации иммунных клеток и повреждения лёгких [75]. Всё большее число данных свидетельствует о том, что цистеиновые протеазы каспаза-3, -8 и -9 играют важную роль в развитии и течении хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) [76–78].

В опубликованной литературе показано, что у пациентов с ХОБЛ наблюдается увеличение количества апоптотических CD4+ Т-клеток как в тканях лёгкого, так и в периферической крови [76]. Выдвинуто предположение, что апоптоз в данном случае опосредуется рецептором внешнего пути и активацией каспазы-8 [76, 79]. Повышенные уровни белка p53 (регуляторного белка клеточного цикла) могут стимулировать индукцию каспазы-8, приводящую к апоптозу клеток эпителия бронхов при ХОБЛ [78]. Высказано также предположение о значительном увеличении концентрации белков рецептора смерти (Fas) в плазме крови пациентов с ХОБЛ [78]. Предполагается, что в случае патогенеза ХОБЛ каспаза-3, -8, -9 играют решающую роль в апоптозе [78].

ОСОБЕННОСТИ РЕГУЛЯЦИИ АКТИВНОСТИ КАСПАЗ В УСЛОВИЯХ ИЗМЕНЁННОЙ ГРАВИТАЦИИ

В настоящее время активно изучается роль каспаз в развитии адаптационных процессов в условиях микрогравитации [80–85]. Исследования на грызунах, проведённые с использованием модели разгрузки задних конечностей, показали более высокие значения миоядерного и остеоцитарного апоптоза во время развития мышечной атрофии и потери костной массы [80]. Авторы предполагают, что уменьшенные нагрузки устраняют сигналы, которые поддерживают жизнеспособность остеоцитов, тем самым приводя к развитию апоптоза этих клеток [80]. Апоптотические остеоциты в свою очередь становятся маяками для рекрутирования остеокластов в своё микроокружение, и, как следствие, происходит увеличение резорбции кости и потери костной массы [80].

Показано, что нарушения в нормальном, здоровом микробиоме животного могут быть связаны с дисфункциональной апоптотической гибелью клеток микробиома кишечника в условиях микрогравитации [81]. Показано также, что смоделированная невесомость вызывает апоптотическое повреждение слизистого барьера кишки крыс, что сопровождается изменениями состава микробиома [81].

В других работах установлено, что воздействие реальных или имитируемых условий микрогравитации может индуцировать каспазу-3 в клетках тимуса мышей и в клеточной культуре В-лимфобластов (HMy2.CIR), причём после полёта эффекты сохраняются до недели [82, 83]. Эндотелиальные клетки (например, коронарных артерий) также подвержены апоптозу в условиях микрогравитации, что может способствовать ухудшению функции сердечно-сосудистой системы в полёте. В результате изучения нейрохимического состава мотонейронов спинного мозга у мышей-самцов C57BL/6 после 30-дневного космического полёта на биоспутнике «Бион-М №1» выявлено повышение экспрессии каспазы-3 мотонейронами сегментов Т3–Т5 [84]. В совокупности эти результаты указывают на то, что для обеспечения постоянного здоровья и благополучия членов экипажа во время длительных космических полётов необходимо более глубокое понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе вызванного микрогравитацией апоптоза [80–85].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Роль каспаз не ограничивается только развитием программируемой гибели клеток или воспаления. Каспазы участвуют в развитии разных патологических процессов в организме млекопитающих, играя как положительную, так и отрицательную роль. Важно отметить, что ни один из этих путей не работает в одиночку. Наконец, некоторые регуляторы молекулярных механизмов клеточной гибели участвуют в заболеваниях человека и представляют собой перспективные терапевтические мишени. Многие авторы, основываясь на результатах собственных исследований, предлагают ингибировать различные каспазы для предотвращения развития или снижения тяжести патологического процесса. При этом почти не учитываются процессы, в которых снижение экспрессии или активности каспаз может привести к запуску или обострению другого заболевания, в частности онкологического. Следовательно, лучшее понимание физиологических аспектов передачи сигналов апоптоза клеток — залог появления более эффективных препаратов в персонифицированной медицине.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. В.В. Шишкина — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; И.П. Мошуров — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи; О.А. Герасимова — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста статьи, подготовка иллюстраций; Л.Н. Антакова — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; Т.В. Самойленко — сбор и анализ литературных источников; Н.В. Коротких — сбор и анализ литературных источников; Е.С. Горюшкина — сбор и анализ литературных источников; П.Ю. Андреев — сбор и анализ литературных источников, подготовка иллюстраций; Д.А. Атякшин — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. V.V. Shishkina — literature review, collection and analysis of literary sources, writing the text and editing the article; I.P. Moshurov — literature review, collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the text of the article; O.A. Gerasimova — literature review, collection and analysis of literary sources, writing of the text of the article, preparation of the illustrations; L.N. Antakova — literature review, collection and analysis of literary sources, writing the text and editing the article; T.V. Samoilenko — collection and analysis of literary sources; N.V. Korotkih — collection and analysis of literary sources; E.S. Gorushkina — collection and analysis of literary sources; P.Yu. Andreev — collection and analysis of literary sources, preparation of the illustrations; D.A. Atiakshin — literature review, collection and analysis of literary sources, writing the text and editing the article. All authors have made a significant contribution to the research and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Van Opdenbosch N., Lamkanfi M. Caspases in cell death, inflammation, and disease // Immunity. 2019. Vol. 50, N 6. P. 1352–1364. doi: 10.1016/j.immuni. 2019.05.020

2. Mandal R., Barrón J.C., Kostova I., et al. Caspase-8: the double-edged sword // Biochim Biophys Acta Rev Cancer. 2020. Vol. 1873, N 2. P. 188357. doi: 10.1016/j.bbcan.2020.188357

3. Sahoo G., Samal D., Khandayataray P., Murthy M.K. A review on caspases: key regulators of biological activities and apoptosis // Mol Neurobiol. 2023. Vol. 60, N 10. P. 5805–5837. doi: 10.1007/s12035-023-03433-5

4. Eskandari E., Eaves C.J. Paradoxical roles of caspase-3 in regulating cell survival, proliferation, and tumorigenesis // J Cell Biol. 2022. Vol. 221, N 6. P. e202201159. doi: 10.1083/jcb.202201159

5. Zhao Y, Dhani S, Zhivotovsky B. Unveiling caspase-2 regulation by non-coding RNAs // Cell Death Dis. 2022. Vol. 13, N 9. P. 834. doi: 10.1038/s41419-022-05270-1

6. Di Sano F., Ferraro E., Tufi R., et al. Endoplasmic reticulum stress induces apoptosis by an apoptosome-dependent but caspase 12-independent mechanism // J Biol Chem. 2006. Vol. 281, N 5. P. 2693–2700. doi: 10.1074/jbc.M509110200

7. Szegezdi E., Fitzgerald U., Samali A. Caspase-12 and ER-stress-mediated apoptosis: the story so far // Ann N Y Acad Sci. 2003. Vol. 1010. P. 186–194. doi: 10.1196/annals.1299.032

8. Liu L., Chen M., Lin K., et al. Inhibiting caspase-12 mediated inflammasome activation protects against oxygen-glucose deprivation injury in primary astrocytes // Int J Med Sci. 2020. Vol. 17, N 13. P. 1936–1945. doi: 10.7150/ijms.44330

9. García de la Cadena S., Massieu L. Caspases and their role in inflammation and ischemic neuronal death. Focus on caspase-12 // Apoptosis. 2016. Vol. 21, N 7. P. 763–777. doi: 10.1007/s10495-016-1247-0

10. Zhang X., Xu J., Marshall B., et al. The role of caspase-12 in retinal bystander cell death and innate immune responses against

MCMV retinitis // Int J Mol Sci. 2021. Vol. 22, N 15. P. 8135. doi: 10.3390/ijms22158135
11. Дятлова А.С., Дудков А.В., Линькова Н.С., Хавинсон В.Х. Молекулярные маркеры каспаза-зависимого и митохондриального апоптоза: роль в развитии патологии и в процессах клеточного старения // Успехи современной биологии. 2018. Т. 138, № 2. С. 126–137. doi: 10.7868/S0042132418020023 EDN XMRNSH
12. Shrestha S., Clark A.C. Evolution of the folding landscape of effector caspases // J Biol Chem. 2021. Vol. 297, N 5. P. 101249. doi: 10.1016/j.jbc.2021.101249
13. Бабаев М.Ш., Гусейнова Н.Т., Мамедова Р.Ф. Значение апоптоза и механизмы гибели клеток // Евразийский союз ученых. 2019. № 2-3. С. 25–28. doi: 10.31618/ESU.2413-9335.2019.3.59.25-28 EDN: UBSMAT
14. 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. Vol. 26, N 4. P. 239–257. doi: 10.1038/bjc.1972.33
15. Деев Р.В., Билялов А.И., Жампеисов Т.М. Современные представления о клеточной гибели // Гены и Клетки. 2018. Т. 13, № 1. С. 6–19. doi: 10.23868/201805001 EDN: YNQDVJ
16. Yanumula A., Cusick J.K. Biochemistry, Extrinsic pathway of apoptosis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
17. Schleich K., Buchbinder J.H., Pietkiewicz S., et al. Molecular architecture of the DED chains at the DISC: regulation of procaspase-8 activation by short DED proteins c-FLIP and procaspase-8 prodomain // Cell Death Differ. 2016. Vol. 23, N 4. P. 681–694. doi: 10.1038/cdd.2015.137
18. Beroske L., Van den Wyngaert T., Stroobants S., et al. Molecular imaging of apoptosis: the case of caspase-3 radiotracers // Int J Mol Sci. 2021. Vol. 22, N 8. P. 3948. doi: 10.3390/ijms22083948
19. Galluzzi L., Vitale I., Aaronson S.A., et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018 // Cell Death Differ. 2018. Vol. 25, N 3. P. 486–541. doi: 10.1038/s41418-017-0012-4
20. Zamaraev A.V., Kopeina G.S., Prokhorova E.A., et al. Post-translational modification of caspases: the other side of apoptosis regulation // Trends Cell Biol. 2017. Vol. 27, N 5. P. 322–339. doi: 10.1016/j.tcb.2017.01.003
21. Valmiki M.G., Ramos J.W. Death effector domain-containing proteins // Cell Mol Life Sci. 2009. Vol. 66, N 5. P. 814–830. doi: 10.1007/s00018-008-8489-0
22. Han J.H., Tweedell R.E., Kanneganti T.D. Evaluation of caspase activation to assess innate immune cell death // J Vis Exp. 2023. N 191. P. 10.3791/64308. doi: 10.3791/64308
23. Horn S., Hughes M.A., Schilling R., et al. Caspase-10 negatively regulates caspase-8-mediated cell death, switching the response to CD95L in favor of NF-κB activation and cell survival // Cell Rep. 2017. Vol. 19, N 4. P. 785–797. doi: 10.1016/j.celrep.2017.04.010
24. Tanzer M.C., Khan N., Rickard J.A., et al. Combination of IAP antagonist and IFNγ activates novel caspase-10- and RIPK1-dependent cell death pathways // Cell Death Differ. 2017. Vol. 24, N 3. P. 481–491. doi: 10.1038/cdd.2016.147
25. Ramirez M.L.G., Salvesen G.S. A primer on caspase mechanisms // Semin Cell Dev Biol. 2018. Vol. 82. P. 79–85. doi: 10.1016/j.semcdb.2018.01.002
26. Jost P.J., Grabow S., Gray D., et al. XIAP discriminates between type I and type II FAS-induced apoptosis // Nature. 2009. Vol. 460, N 7258. P. 1035–1039. doi: 10.1038/nature08229
27. Kesavardhana S., Malireddi R.K.S., Kanneganti T.D. Caspases in cell death, inflammation, and pyroptosis // Annu Rev Immunol. 2020. Vol. 38. P. 567–595. doi: 10.1146/annurev-immunol-073119-095439
28. Czabotar P.E., Lessene G., Strasser A., Adams J.M. Control of apoptosis by the BCL-2 protein family: implications for physiology and therapy // Nat Rev Mol Cell Biol. 2014. Vol. 15, N 1. P. 49–63. doi: 10.1038/nrm3722
29. Kuida K. Caspase-9 // Int J Biochem Cell Biol. 2000. Vol. 32, N 2. P. 121–124. doi: 10.1016/s1357-2725(99)00024-2
30. McComb S., Chan P.K., Guinot A., et al. Efficient apoptosis requires feedback amplification of upstream apoptotic signals by effector caspase-3 or -7 // Sci Adv. 2019. Vol. 5, N 7. P. eaau9433. doi: 10.1126/sciadv.aau9433
31. Dhani S., Zhao Y., Zhivotovsky B. A long way to go: caspase inhibitors in clinical use // Cell Death Dis. 2021. Vol. 12, N 10. P. 949. doi: 10.1038/s41419-021-04240-3
32. Hu B., Elinav E., Huber S., et al. Inflammation-induced tumorigenesis in the colon is regulated by caspase-1 and NLRC4 // Proc Natl Acad Sci USA. 2010. Vol. 107, N 50. P. 21635–21640. doi: 10.1073/pnas.1016814108
33. Casson C.N., Yu. J., Reyes V.M., et al. Human caspase-4 mediates noncanonical inflammasome activation against gram-negative bacterial pathogens // Proc Natl Acad Sci U S A. 2015. Vol. 112, N 21. P. 6688–6693. doi: 10.1073/pnas.1421699112
34. Гаранина Е.Е., Мартынова Е.В., Иванов К.Я., и др. Инфламмасомы: роль в патогенезе заболеваний и терапевтический потенциал // Ученые записки Казанского университета. Серия: Естественные науки. 2020. Т. 162, № 1. С. 80–111. doi: 10.26907/2542-064X.2020.1.80-111 EDN: CFDRQF
35. Oh C., Verma A., Aachoui Y. Caspase-11 non-canonical Inflammasomes in the lung // Front Immunol. 2020. Vol. 11. P. 1895. doi: 10.3389/fimmu.2020.01895
36. de Souza J.G., Starobinas N., Ibañez O.C.M. Unknown/enigmatic functions of extracellular ASC // Immunology. 2021. Vol. 163, N 4. P. 377–388. doi: 10.1111/imm.13375
37. Yu P., Zhang X., Liu N., et al. Pyroptosis: mechanisms and diseases // Signal Transduct Target Ther. 2021. Vol. 6, N 1. P. 128. doi: 10.1038/s41392-021-00507-5
38. Hsu S.K., Li C.Y., Lin I.L., et al. Inflammation-related pyroptosis, a novel programmed cell death pathway, and its crosstalk with immune therapy in cancer treatment // Theranostics. 2021. Vol. 11, N 18. P. 8813–8835. doi: 10.7150/thno.62521
39. Eltobgy M.M., Zani A., Kenney A.D., et al. Caspase-4/11 exacerbates disease severity in SARS-CoV-2 infection by promoting inflammation and immunothrombosis // Proc Natl Acad Sci USA. 2022. Vol. 119, N 21. P. e2202012119. doi: 10.1073/pnas.2202012119
40. Zhang X., Dowling J.P., Zhang J. RIPK1 can mediate apoptosis in addition to necroptosis during embryonic development // Cell Death Dis. 2019. Vol. 10, N 3. P. 245. doi: 10.1038/s41419-019-1490-8
41. Kist M., Vucic D. Cell death pathways: intricate connections and disease implications // EMBO J. 2021. Vol. 40, N 5. P. e106700. doi: 10.15252/embj.2020106700
42. Place D.E., Lee S., Kanneganti T.D. PANoptosis in microbial infection // Curr Opin Microbiol. 2021. Vol. 59. P. 42–49. doi: 10.1016/j.mib.2020.07.012
43. Orning P., Lien E. Multiple roles of caspase-8 in cell death, inflammation, and innate immunity // J Leukoc Biol. 2021. Vol. 109, N 1. P. 121–141. doi: 10.1002/JLB.3MR0420-305R

44. Ketelut-Carneiro N., Ghosh S., Levitz S.M., et al. A dectin-1-caspase-8 pathway licenses canonical caspase-1 inflammasome activation and interleukin-1β release in response to a pathogenic fungus // J Infect Dis. 2018. Vol. 217, N 2. P. 329–339. doi: 10.1093/infdis/jix568
45. Orning P., Weng D., Starheim K., et al. Pathogen blockade of TAK1 triggers caspase-8-dependent cleavage of gasdermin D and cell death // Science. 2018. Vol. 362, N 6418. P. 1064–1069. doi: 10.1126/science.aau2818
46. Jiang M., Qi L., Li L., et al. Caspase-8: a key protein of cross-talk signal way in "PANoptosis" in cancer // Int J Cancer. 2021. Vol. 149, N 7. P. 1408–1420. doi: 10.1002/ijc.33698
47. Li H., Wang X., Yu L., et al. Duck gasdermin E is a substrate of caspase-3/-7 and an executioner of pyroptosis // Front Immunol. 2023. Vol. 13. P. 1078526. doi: 10.3389/fimmu.2022.1078526
48. Nozaki K., Maltez V.I., Rayamajhi M., et al. Caspase-7 activates ASM to repair gasdermin and perforin pores // Nature. 2022. Vol. 606, N 7916. P. 960–967. doi: 10.1038/s41586-022-04825-8
49. McKenzie B.A., Fernandes J.P., Doan M.A.L., et al. Activation of the executioner caspases-3 and -7 promotes microglial pyroptosis in models of multiple sclerosis // J Neuroinflammation. 2020. Vol. 17, N 1. P. 253. doi: 10.1186/s12974-020-01902-5
50. Tsuchiya K., Nakajima S., Hosojima S., et al. Caspase-1 initiates apoptosis in the absence of gasdermin D // Nat Commun. 2019. Vol. 10, N 1. P. 2091. doi: 10.1038/s41467-019-09753-2
51. Bassil F., Fernagut P.O., Bezard E., et al. Reducing C-terminal truncation mitigates synucleinopathy and neurodegeneration in a transgenic model of multiple system atrophy // Proc Natl Acad Sci USA. 2016. Vol. 113, N 34. P. 9593–9598. doi: 10.1073/pnas.1609291113
52. Wen S., Deng F., Li L., et al. VX-765 ameliorates renal injury and fibrosis in diabetes by regulating caspase-1-mediated pyroptosis and inflammation // J Diabetes Investig. 2022. Vol. 13, N 1. P. 22–33. doi: 10.1111/jdi.13660
53. Ye X., Song G., Huang S., et al. Caspase-1: a promising target for preserving blood-brain barrier integrity in acute stroke // Front Mol Neurosci. 2022. Vol. 15. P. 856372. doi: 10.3389/fnmol.2022.856372
54. Zhang C., Zhao M., Wang B., et al. The Nrf2-NLRP3-caspase-1 axis mediates the neuroprotective effects of Celastrol in Parkinson's disease // Redox Biol. 2021. Vol. 47. P. 102134. doi: 10.1016/j.redox.2021.102134
55. Pérez-Bárcena J., Rodríguez Pilar J., Salazar O., et al. Serum caspase-1 as an independent prognostic factor in traumatic brain injured patients // Neurocrit Care. 2022. Vol. 36, N 2. P. 527–535. doi: 10.1007/s12028-021-01340-y
56. Tovar A., Gomez A., Serrano A., et al. Role of caspase-1 as a biomarker of ocular surface damage // Am J Ophthalmol. 2022. Vol. 239. P. 74–83. doi: 10.1016/j.ajo.2022.01.020
57. Kopeina G.S., Zhivotovsky B. Caspase-2 as a master regulator of genomic stability // Trends Cell Biol. 2021. Vol. 31, N 9. P. 712–720. doi: 10.1016/j.tcb.2021.03.002
58. Lim Y., Dorstyn L., Kumar S. The p53-caspase-2 axis in the cell cycle and DNA damage response // Exp Mol Med. 2021. Vol. 53, N 4. P. 517-527. doi: 10.1038/s12276-021-00590-2
59. Vigneswara V., Ahmed Z. The role of caspase-2 in regulating cell fate // Cells. 2020. Vol. 9, N 5. P. 1259. doi: 10.3390/cells9051259
60. Melo F.R., Wernersson S., Pejler G. Induction of mast cell apoptosis by a novel secretory granule-mediated pathway // Methods Mol Biol. 2015. Vol. 1220. P. 325–337. doi: 10.1007/978-1-4939-1568-2_20
61. Ribatti D. The staining of mast cells: a historical overview // Int Arch Allergy Immunol. 2018. Vol. 176, N 1. P. 55–60. doi: 10.1159/000487538
62. Atiakshin D., Kostin A., Volodkin A., et al. Mast cells as a potential target of molecular hydrogen in regulating the local tissue microenvironment // Pharmaceuticals (Basel). 2023. Vol. 16, N 6. P. 817. doi: 10.3390/ph16060817
63. Garcia-Faroldi G., Melo F.R., Rönnberg E., et al. Active caspase-3 is stored within secretory compartments of viable mast cells // J Immunol. 2013. Vol. 191, N 3. P. 1445–1452. doi: 10.4049/jimmunol.1300216
64. Wen S., Wang Z.H., Zhang C.X., et al. Caspase-3 promotes diabetic kidney disease through gasdermin E-mediated progression to secondary necrosis during apoptosis // Diabetes Metab Syndr Obes. 2020. Vol. 13. P. 313–323. doi: 10.2147/DMSO.S242136
65. Bernard A., Chevrier S., Beltjens F., et al. Cleaved caspase-3 transcriptionally regulates angiogenesis-promoting chemotherapy resistance // Cancer Res. 2019. Vol. 79, N 23. P. 5958–5970. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-0840
66. Wang X., Li Z., Bai Y., et al. A small molecule binding HMGB1 inhibits caspase-11-mediated lethality in sepsis // Cell Death Dis. 2021. Vol. 12, N 4. P. 402. doi: 10.1038/s41419-021-03652-5
67. Eren E., Planès R., Bagayoko S., et al. Irgm2 and Gate-16 cooperatively dampen Gram-negative bacteria-induced caspase-11 response // EMBO Rep. 2020. Vol. 21, N 11. P. e50829. doi: 10.15252/embr.202050829
68. Yang H., Liu H., Zeng Q., et al. Inhibition of HMGB1/RAGE-mediated endocytosis by HMGB1 antagonist box A, anti-HMGB1 antibodies, and cholinergic agonists suppresses inflammation // Mol Med. 2019. Vol. 25, N 1. P. 13. doi: 10.1186/s10020-019-0081-6
69. Pereira L.M.N., Assis P.A., de Araújo N.M., et al. Caspase-8 mediates inflammation and disease in rodent malaria // Nat Commun. 2020. Vol. 11, N 1. P. 4596. Corrected and republished from: Nat Commun. 2020. Vol. 11, N 1. P. 5673. doi: 10.1038/s41467-020-18295-x
70. Teh C.E., Preston S.P., Robbins A.K., et al. Caspase-8 has dual roles in regulatory T cell homeostasis balancing immunity to infection and collateral inflammatory damage // Sci Immunol. 2022. Vol. 7, N 69. P. eabn8041. doi: 10.1126/sciimmunol.abn8041
71. Linder A., Hornung V. Inflammasomes in T cells // J Mol Biol. 2022. Vol. 434, N 4. P. 167275. doi: 10.1016/j.jmb.2021.167275
72. Magro C.M., Mulvey J., Kubiak J., et al. Severe COVID-19: a multifaceted viral vasculopathy syndrome // Ann Diagn Pathol. 2021. Vol. 50. P. 151645. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2020.151645
73. Karabulut Uzuncakmak S., Dirican E., Naldan M.E., et al. Investigation of CYP2E1 and caspase-3 gene expressions in COVID-19 patients // Gene Rep. 2022. Vol. 26. P. 101497. doi: 10.1016/j.genrep.2022.101497
74. Yildiz Gulhan P., Eroz R., Ataoglu O., et al. The evaluation of both the expression and serum protein levels of caspase-3 gene in patients with different degrees of SARS-CoV2 infection // J Med Virol. 2022. Vol. 94, N 3. P. 897–905. doi: 10.1002/jmv.27362
75. Gonzalez-Juarbe N., Bradley K.M., Riegler A.N., et al. Bacterial pore-forming toxins promote the activation of caspases in parallel to necroptosis to enhance alarmin release and inflammation during pneumonia // Sci Rep. 2018. Vol. 8, N 1. P. 5846. doi: 10.1038/s41598-018-24210-8
76. Ju J. An increased proportion of apoptosis in $CD4^+$ T lymphocytes isolated from the peripheral blood in patients with

stable chronic obstructive pulmonary disease // Tuberc Respir Dis (Seoul). 2018. Vol. 81, N 2. P. 132–137. Corrected and republished from: Tuberc Respir Dis (Seoul). 2018. Vol. 81, N 4. P. 351. doi: 10.4046/trd.2017.0079

77. Soodaeva S., Kubysheva N., Klimanov I., et al. The differences in the levels of oxidative status marker and soluble CD95 in patients with moderate to severe COPD during an exacerbation and a stable period // Oxid Med Cell Longev. 2021. Vol. 2021. P. 2105406. doi: 10.1155/2021/2105406

78. Song Q., Chen P., Liu X.M. The role of cigarette smoke-induced pulmonary vascular endothelial cell apoptosis in COPD // Respir Res. 2021. Vol. 22, N 1. P. 39. doi: 10.1186/s12931-021-01630-1

79. Feng Y., Li M., Yangzhong X., et al. Pyroptosis in inflammation-related respiratory disease // J Physiol Biochem. 2022. Vol. 78, N 4. P. 721–737. doi: 10.1007/s13105-022-00909-1

80. Baran R., Wehland M., Schulz H., et al. Microgravity-related changes in bone density and treatment options: a systematic review // Int J Mol Sci. 2022. Vol. 23, N 15. P. 8650. doi: 10.3390/ijms23158650

81. Vroom M.M., Troncoso-Garcia A., Duscher A.A., Foster J.S. Modeled microgravity alters apoptotic gene expression and caspase activity in the squid-vibrio symbiosis // BMC Microbiol. 2022. Vol. 22, N 1. P. 202. doi: 10.1186/s12866-022-02614-x

82. Novoselova E.G., Lunin S.M., Khrenov M.O., et al. Changes in immune cell signalling, apoptosis and stress response functions in mice returned from the BION-M1 mission in space // Immunobiology. 2015. Vol. 220, N 4. P. 500–509. doi: 10.1016/j.imbio.2014.10.021

83. Dang B., Yang Y., Zhang E., et al. Simulated microgravity increases heavy ion radiation-induced apoptosis in human B lymphoblasts // Life Sci. 2014. Vol. 97, N 2. P. 123–128. doi: 10.1016/j.lfs.2013.12.008

84. Porseva V.V., Shilkin V.V., Strelkov A.A., et al. Changes in the neurochemical composition of motor neurons of the spinal cord in mice under conditions of space flight // Bull Exp Biol Med. 2017. Vol. 162, N 3. P. 336–339. doi: 10.1007/s10517-017-3609-1

85. Prasad B., Grimm D., Strauch S.M., et al. Influence of microgravity on apoptosis in cells, tissues, and other systems in vivo and in vitro // Int J Mol Sci. 2020. Vol. 21, N 24. P. 9373. doi: 10.3390/ijms21249373

REFERENCES

1. Van Opdenbosch N, Lamkanfi M. Caspases in cell death, inflammation, and disease. *Immunity*. 2019;50(6):1352–1364. doi: 10.1016/j.immuni.2019.05.020

2. Mandal R, Barrón JC, Kostova I, et al. Caspase-8: the double-edged sword. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2020;1873(2):188357. doi: 10.1016/j.bbcan.2020.188357

3. Sahoo G, Samal D, Khandayataray P, Murthy MK. A review on caspases: key regulators of biological activities and apoptosis. *Mol Neurobiol*. 2023;60(10):5805–5837. doi: 10.1007/s12035-023-03433-5

4. Eskandari E, Eaves CJ. Paradoxical roles of caspase-3 in regulating cell survival, proliferation, and tumorigenesis. *J Cell Biol*. 2022;221(6):e202201159. doi: 10.1083/jcb.202201159

5. Zhao Y, Dhani S, Zhivotovsky B. Unveiling caspase-2 regulation by non-coding RNAs. *Cell Death Dis*. 2022;13(9):834. doi: 10.1038/s41419-022-05270-1

6. Di Sano F, Ferraro E, Tufi R, et al. Endoplasmic reticulum stress induces apoptosis by an apoptosome-dependent but caspase 12-independent mechanism. *J Biol Chem*. 2006;281(5):2693–2700. doi: 10.1074/jbc.M509110200

7. Szegezdi E, Fitzgerald U, Samali A. Caspase-12 and ER-stress-mediated apoptosis: the story so far. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;1010:186–194. doi: 10.1196/annals.1299.032

8. Liu L, Chen M, Lin K, et al. Inhibiting caspase-12 mediated inflammasome activation protects against oxygen-glucose deprivation injury in primary astrocytes. *Int J Med Sci*. 2020;17(13):1936–1945. doi: 10.7150/ijms.44330

9. García de la Cadena S, Massieu L. Caspases and their role in inflammation and ischemic neuronal death. Focus on caspase-12. *Apoptosis*. 2016;21(7):763–777. doi: 10.1007/s10495-016-1247-0

10. Zhang X, Xu J, Marshall B, et al. The role of caspase-12 in retinal bystander cell death and innate immune responses against MCMV retinitis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(15):8135. doi: 10.3390/ijms22158135

11. Djatlova AS, Dudkov AV, Lin'kova NS, Havinson VH. Molecular markers of caspase-dependent and mitochondrial apoptosis: the role of pathology and cell senescence. *Uspekhi sovremennoi biologii*. 2018;138(2):126–137. EDN: XMRNSH doi: 10.7868/S0042132418020023

12. Shrestha S, Clark AC. Evolution of the folding landscape of effector caspases. *J Biol Chem*. 2021;297(5):101249. doi: 10.1016/j.jbc.2021.101249

13. Babaev MSh, Gusejnova NT, Mamedova RF. Znachenie apoptoza i mehanizmy gibeli kletok. *Eurasian Union of Scientists*. 2019;2-3:25–28. (In Russ). EDN: UBSMAT doi: 10.31618/ESU.2413-9335.2019.3.59.25-28

14. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer*. 1972;26(4):239–257. doi: 10.1038/bjc.1972.33

15. Deyev RV, Bilyalov AI, Zhampeisov TM. Modern ideas about cell death. *Genes & cells*. 2018;13(1):6–19. EDN: YNQDVJ doi: 10.23868/201805001

16. Yanumula A, Cusick JK. *Biochemistry, extrinsic pathway of apoptosis*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. PMID: 32809646.

17. Schleich K, Buchbinder JH, Pietkiewicz S, et al. Molecular architecture of the DED chains at the DISC: regulation of procaspase-8 activation by short DED proteins c-FLIP and procaspase-8 prodomain. *Cell Death Differ*. 2016;23(4):681–694. doi: 10.1038/cdd.2015.137

18. Beroske L, Van den Wyngaert T, Stroobants S, et al. Molecular imaging of apoptosis: the case of caspase-3 radiotracers. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8):3948. doi: 10.3390/ijms22083948

19. Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ*. 2018;25(3):486–541. doi: 10.1038/s41418-017-0012-4

20. Zamaraev AV, Kopeina GS, Prokhorova EA, et al. Post-translational modification of caspases: the other side of apoptosis regulation. *Trends Cell Biol*. 2017;27(5):322–339. doi: 10.1016/j.tcb.2017.01.003

21. Valmiki MG, Ramos JW. Death effector domain-containing proteins. *Cell Mol Life Sci*. 2009;66(5):814–830. doi: 10.1007/s00018-008-8489-0

22. Han JH, Tweedell RE, Kanneganti TD. Evaluation of caspase activation to assess innate immune cell death. *J Vis Exp*. 2023;(191):10.3791/64308. doi: 10.3791/64308

23. Horn S, Hughes MA, Schilling R, et al. Caspase-10 negatively regulates caspase-8-mediated cell death, switching the response to CD95L in favor of NF-κB activation and cell survival. *Cell Rep*. 2017;19(4):785–797. doi: 10.1016/j.celrep.2017.04.010
24. Tanzer MC, Khan N, Rickard JA, et al. Combination of IAP antagonist and IFNγ activates novel caspase-10- and RIPK1-dependent cell death pathways. *Cell Death Differ*. 2017;24(3):481–491. doi: 10.1038/cdd.2016.147
25. Ramirez MLG, Salvesen GS. A primer on caspase mechanisms. *Semin Cell Dev Biol*. 2018;82:79–85. doi: 10.1016/j.semcdb.2018.01.002
26. Jost PJ, Grabow S, Gray D, et al. XIAP discriminates between type I and type II FAS-induced apoptosis. *Nature*. 2009;460(7258):1035–1039. doi: 10.1038/nature08229
27. Kesavardhana S, Malireddi RKS, Kanneganti TD. Caspases in cell death, inflammation, and pyroptosis. *Annu Rev Immunol*. 2020;38:567–595. doi: 10.1146/annurev-immunol-073119-095439
28. Czabotar PE, Lessene G, Strasser A, Adams JM. Control of apoptosis by the BCL-2 protein family: implications for physiology and therapy. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15(1):49–63. doi: 10.1038/nrm3722
29. Kuida K. Caspase-9. *Int J Biochem Cell Biol*. 2000;32(2):121–124. doi: 10.1016/s1357-2725(99)00024-2
30. McComb S, Chan PK, Guinot A, et al. Efficient apoptosis requires feedback amplification of upstream apoptotic signals by effector caspase-3 or -7. *Sci Adv*. 2019;5(7):eaau9433. doi: 10.1126/sciadv.aau9433
31. Dhani S, Zhao Y, Zhivotovsky B. A long way to go: caspase inhibitors in clinical use. *Cell Death Dis*. 2021;12(10):949. doi: 10.1038/s41419-021-04240-3
32. Hu B, Elinav E, Huber S, et al. Inflammation-induced tumorigenesis in the colon is regulated by caspase-1 and NLRC4. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(50):21635–21640. doi: 10.1073/pnas.1016814108
33. Casson CN, Yu J, Reyes VM, et al. Human caspase-4 mediates noncanonical inflammasome activation against gram-negative bacterial pathogens. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(21):6688–6693. doi: 10.1073/pnas.1421699112
34. Garanina EE, Martynova EV, Ivanov KY, et al. Inflammasomes: role in disease pathogenesis and therapeutic potential. *Uchenye zapiski kazanskogo universiteta. Seriya estestvennye nauki.* 2020;162(1):80–111. EDN: CFDRQF doi: 10.26907/2542-064X.2020.1.80-111
35. Oh C, Verma A, Aachoui Y. Caspase-11 Non-canonical Inflammasomes in the Lung. *Front Immunol*. 2020;11:1895. doi: 10.3389/fimmu.2020.01895
36. De Souza JG, Starobinas N, Ibañez OCM. Unknown/enigmatic functions of extracellular ASC. *Immunology*. 2021;163(4):377–388. doi: 10.1111/imm.13375
37. Yu P, Zhang X, Liu N, et al. Pyroptosis: mechanisms and diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):128. doi: 10.1038/s41392-021-00507-5
38. Hsu SK, Li CY, Lin IL, et al. Inflammation-related pyroptosis, a novel programmed cell death pathway, and its crosstalk with immune therapy in cancer treatment. *Theranostics*. 2021;11(18):8813–8835. doi: 10.7150/thno.62521
39. Eltobgy MM, Zani A, Kenney AD, et al. Caspase-4/11 exacerbates disease severity in SARS-CoV-2 infection by promoting inflammation and immunothrombosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022;119(21):e2202012119. doi: 10.1073/pnas.2202012119
40. Zhang X, Dowling JP, Zhang J. RIPK1 can mediate apoptosis in addition to necroptosis during embryonic development. *Cell Death Dis*. 2019;10(3):245. doi: 10.1038/s41419-019-1490-8
41. Kist M, Vucic D. Cell death pathways: intricate connections and disease implications. *EMBO J*. 2021;40(5):e106700. doi: 10.15252/embj.2020106700
42. Place DE, Lee S, Kanneganti TD. PANoptosis in microbial infection. *Curr Opin Microbiol*. 2021;59:42–49. doi: 10.1016/j.mib.2020.07.012
43. Orning P, Lien E. Multiple roles of caspase-8 in cell death, inflammation, and innate immunity. *J Leukoc Biol*. 2021;109(1):121–141. doi: 10.1002/JLB.3MR0420-305R
44. Ketelut-Carneiro N, Ghosh S, Levitz SM, et al. A dectin-1-caspase-8 pathway licenses canonical caspase-1 inflammasome activation and interleukin-1β release in response to a pathogenic fungus. *J Infect Dis*. 2018;217(2):329–339. doi: 10.1093/infdis/jix568
45. Orning P, Weng D, Starheim K, et al. Pathogen blockade of TAK1 triggers caspase-8-dependent cleavage of gasdermin D and cell death. *Science*. 2018;362(6418):1064–1069. doi: 10.1126/science.aau2818
46. Jiang M, Qi L, Li L, et al. Caspase-8: a key protein of cross-talk signal way in "PANoptosis" in cancer. *Int J Cancer*. 2021;149(7):1408–1420. doi: 10.1002/ijc.33698
47. Li H, Wang X, Yu L, et al. Duck gasdermin E is a substrate of caspase-3/-7 and an executioner of pyroptosis. *Front Immunol*. 2023;13:1078526. doi: 10.3389/fimmu.2022.1078526
48. Nozaki K, Maltez VI, Rayamajhi M, et al. Caspase-7 activates ASM to repair gasdermin and perforin pores. *Nature*. 2022;606(7916):960–967. doi: 10.1038/s41586-022-04825-8
49. McKenzie BA, Fernandes JP, Doan MAL, et al. Activation of the executioner caspases-3 and -7 promotes microglial pyroptosis in models of multiple sclerosis. *J Neuroinflammation*. 2020;17(1):253. doi: 10.1186/s12974-020-01902-5
50. Tsuchiya K, Nakajima S, Hosojima S, et al. Caspase-1 initiates apoptosis in the absence of gasdermin D. *Nat Commun*. 2019;10(1):2091. doi: 10.1038/s41467-019-09753-2
51. Bassil F, Fernagut PO, Bezard E, et al. Reducing C-terminal truncation mitigates synucleinopathy and neurodegeneration in a transgenic model of multiple system atrophy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016;113(34):9593–9598. doi: 10.1073/pnas.1609291113
52. Wen S, Deng F, Li L, et al. VX-765 ameliorates renal injury and fibrosis in diabetes by regulating caspase-1-mediated pyroptosis and inflammation. *J Diabetes Investig*. 2022;13(1):22–33. doi: 10.1111/jdi.13660
53. Ye X, Song G, Huang S, et al. Caspase-1: a promising target for preserving blood-brain barrier integrity in acute stroke. *Front Mol Neurosci*. 2022;15:856372. doi: 10.3389/fnmol.2022.856372
54. Zhang C, Zhao M, Wang B, et al. The Nrf2-NLRP3-caspase-1 axis mediates the neuroprotective effects of Celastrol in Parkinson's disease. *Redox Biol*. 2021;47:102134. doi: 10.3389/fnmol.2022.856372
55. Pérez-Bárcena J, Rodríguez Pilar J, Salazar O, et al. Serum caspase-1 as an independent prognostic factor in traumatic brain injured patients. *Neurocrit Care*. 2022;36(2):527–535. doi: 10.1007/s12028-021-01340-y
56. Tovar A, Gomez A, Serrano A, et al. Role of caspase-1 as a biomarker of ocular surface damage. *Am J Ophthalmol*. 2022;239:74–83. doi: 10.1016/j.ajo.2022.01.020
57. Kopeina GS, Zhivotovsky B. Caspase-2 as a master regulator of genomic stability. *Trends Cell Biol*. 2021;31(9):712–720. doi: 10.1016/j.tcb.2021.03.002

58. Lim Y, Dorstyn L, Kumar S. The p53-caspase-2 axis in the cell cycle and DNA damage response. *Exp Mol Med*. 2021;53(4):517–527. doi: 10.1038/s12276-021-00590-2
59. Vigneswara V, Ahmed Z. The role of caspase-2 in regulating cell fate. *Cells*. 2020;9(5):1259. doi: 10.3390/cells9051259
60. Melo FR, Wernersson S, Pejler G. Induction of mast cell apoptosis by a novel secretory granule-mediated pathway. *Methods Mol Biol*. 2015;1220:325–337. doi: 10.1007/978-1-4939-1568-2_20
61. Ribatti D. The staining of mast cells: a historical overview. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;176(1):55–60. doi: 10.1159/000487538
62. Atiakshin D, Kostin A, Volodkin A, et al. Mast cells as a potential target of molecular hydrogen in regulating the local tissue microenvironment. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(6):817. doi: 10.3390/ph16060817
63. Garcia-Faroldi G, Melo FR, Rönnberg E, et al. Active caspase-3 is stored within secretory compartments of viable mast cells. *J Immunol*. 2013;191(3):1445–1452. doi: 10.4049/jimmunol.1300216
64. Wen S, Wang ZH, Zhang CX, et al. Caspase-3 promotes diabetic kidney disease through gasdermin E-mediated progression to secondary necrosis during apoptosis. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:313–323. doi: 10.2147/DMSO.S242136
65. Bernard A, Chevrier S, Beltjens F, et al. Cleaved caspase-3 transcriptionally regulates angiogenesis-promoting chemotherapy resistance. *Cancer Res*. 2019;79(23):5958–5970. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-0840
66. Wang X, Li Z, Bai Y, et al. A small molecule binding HMGB1 inhibits caspase-11-mediated lethality in sepsis. *Cell Death Dis*. 2021;12(4):402. doi: 10.1038/s41419-021-03652-5
67. Eren E, Planès R, Bagayoko S, et al. Irgm2 and Gate-16 cooperatively dampen Gram-negative bacteria-induced caspase-11 response. *EMBO Rep*. 2020;21(11):e50829. doi: 10.15252/embr.202050829
68. Yang H, Liu H, Zeng Q, et al. Inhibition of HMGB1/RAGE-mediated endocytosis by HMGB1 antagonist box A, anti-HMGB1 antibodies, and cholinergic agonists suppresses inflammation. *Mol Med*. 2019;25(1):13. doi: 10.1186/s10020-019-0081-6
69. Pereira LMN, Assis PA, de Araújo NM, et al. Caspase-8 mediates inflammation and disease in rodent malaria. *Nat Commun*. 2020;11(1):4596. Corrected and republished from: *Nat Commun*. 2020;11(1):5673. doi: 10.1038/s41467-020-18295-x
70. Teh CE, Preston SP, Robbins AK, et al. Caspase-8 has dual roles in regulatory T cell homeostasis balancing immunity to infection and collateral inflammatory damage. *Sci Immunol*. 2022;7(69):eabn8041. doi: 10.1126/sciimmunol.abn8041
71. Linder A, Hornung V. Inflammasomes in T cells. *J Mol Biol*. 2022;434(4):167275. doi: 10.1016/j.jmb.2021.167275
72. Magro CM, Mulvey J, Kubiak J, et al. Severe COVID-19: a multifaceted viral vasculopathy syndrome. *Ann Diagn Pathol*. 2021;50:151645. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2020.151645
73. Karabulut Uzuncakmak S, Dirican E, Naldan ME, et al. Investigation of CYP2E1 and caspase-3 gene expressions in COVID-19 patients. *Gene Rep*. 2022;26:101497. doi: 10.1016/j.genrep.2022.101497
74. Yildiz Gulhan P, Eroz R, Ataoglu O, et al. The evaluation of both the expression and serum protein levels of caspase-3 gene in patients with different degrees of SARS-CoV2 infection. *J Med Virol*. 2022;94(3):897–905. doi: 10.1002/jmv.27362
75. Gonzalez-Juarbe N, Bradley KM, Riegler AN, et al. Bacterial pore-forming toxins promote the activation of caspases in parallel to necroptosis to enhance alarmin release and inflammation during pneumonia. *Sci Rep*. 2018;8(1):5846. doi: 10.1038/s41598-018-24210-8
76. Ju J. An increased proportion of apoptosis in $CD4^+$ T lymphocytes isolated from the peripheral blood in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2018;81(2):132–137. Corrected and republished from: *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2018;81(4):351. doi: 10.4046/trd.2017.0079
77. Soodaeva S, Kubysheva N, Klimanov I, et al. The differences in the levels of oxidative status marker and soluble CD95 in patients with moderate to severe COPD during an exacerbation and a stable period. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:2105406. doi: 10.1155/2021/2105406
78. Song Q, Chen P, Liu XM. The role of cigarette smoke-induced pulmonary vascular endothelial cell apoptosis in COPD. *Respir Res*. 2021;22(1):39. doi: 10.1186/s12931-021-01630-1
79. Feng Y, Li M, Yangzhong X, et al. Pyroptosis in inflammation-related respiratory disease. *J Physiol Biochem*. 2022;78(4):721–737. doi: 10.1007/s13105-022-00909-1
80. Baran R, Wehland M, Schulz H, et al. Microgravity-related changes in bone density and treatment options: a systematic review. *Int J Mol Sci*. 2022;23(15):8650. doi: 10.3390/ijms23158650
81. Vroom MM, Troncoso-Garcia A, Duscher AA, Foster JS. Modeled microgravity alters apoptotic gene expression and caspase activity in the squid-vibrio symbiosis. *BMC Microbiol*. 2022;22(1):202. doi: 10.1186/s12866-022-02614-x
82. Novoselova EG, Lunin SM, Khrenov MO, et al. Changes in immune cell signalling, apoptosis and stress response functions in mice returned from the BION-M1 mission in space. *Immunobiology*. 2015;220(4):500–509. doi: 10.1016/j.imbio.2014.10.021
83. Dang B, Yang Y, Zhang E. et al. Simulated microgravity increases heavy ion radiation-induced apoptosis in human B lymphoblasts. *Life Sci*. 2014;97(2):123–128. doi: 10.1016/j.lfs.2013.12.008
84. Porseva VV, Shilkin VV, Strelkov AA. et al. Changes in the neurochemical composition of motor neurons of the spinal cord in mice under conditions of space flight. *Bull Exp Biol Med*. 2017;162(3):336–339. doi: 10.1007/s10517-017-3609-1
85. Prasad B, Grimm D, Strauch SM, et al. Influence of microgravity on apoptosis in cells, tissues, and other systems in vivo and in vitro. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9373. doi: 10.3390/ijms21249373

ОБ АВТОРАХ

*** Шишкина Виктория Викторовна,** канд. мед. наук, доцент;
адрес: Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10;
ORCID: 0000-0001-9185-4578;
eLibrary SPIN: 9339-7794;
e-mail: v.v.4128069@yandex.ru

AUTHORS' INFO

*** Viktoria V. Shishkina,** MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor;
address: 10 Studencheskay street, 394036 Voronezh, Russia;
ORCID: 0000-0001-9185-4578;
eLibrary SPIN: 9339-7794;
e-mail: v.v.4128069@yandex.ru

Мошуров Иван Петрович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-1333-5638;
eLibrary SPIN: 6907-2629;
e-mail: moshurov@vokod.vrn.ru

Герасимова Ольга Андреевна, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0001-8662-5279;
eLibrary SPIN: 3509-3856;
e-mail: stavro7@mail.ru

Антакова Любовь Николаевна, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0001-5212-1005;
eLibrary SPIN: 3936-3381;
e-mail: tsvn@bk.ru

Самойленко Татьяна Валерьевна;
ORCID: 0000-0001-9990-535X;
eLibrary SPIN: 8023-5924;
e-mail: antailkka@mail.ru

Коротких Наталия Викторовна, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0002-0308-513X;
eLibrary SPIN: 2212-6667;
e-mail: kornat78@mail.ru

Горюшкина Елена Сергеевна;
ORCID: 0000-0003-4813-8466;
eLibrary SPIN: 1378-7608;
e-mail: goruskinaalt@mail.ru

Андреев Павел Юрьевич;
ORCID: 0000-0002-4123-9347;
eLibrary SPIN: 1222-2565;
e-mail: pawelandrejew@yandex.ru

Атякшин Дмитрий Андреевич, д-р мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0002-8347-4556;
eLibrary SPIN: 3830-8152;
e-mail: atyakshin-da@rudn.ru

Ivan P. Moshurov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0003-1333-5638;
eLibrary SPIN: 6907-2629;
e-mail: moshurov@vokod.vrn.ru

Olga A. Gerasimova, Cand. Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0001-8662-5279;
eLibrary SPIN: 3509-3856;
e-mail: stavro7@mail.ru

Lyubov N. Antakova, Cand. Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0001-5212-1005;
eLibrary SPIN: 3936-3381;
e-mail: tsvn@bk.ru

Tatiana V. Samoilenko;
ORCID: 0000-0001-9990-535X;
eLibrary SPIN: 8023-5924;
e-mail: antailkka@mail.ru

Nataliya V. Korotkih, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor;
ORCID: 0000-0002-0308-513X;
eLibrary SPIN: 2212-6667;
e-mail: kornat78@mail.ru

Elena S. Gorushkina;
ORCID: 0000-0003-4813-8466;
eLibrary SPIN: 1378-7608;
e-mail: goruskinaalt@mail.ru

Pavel Yu. Andreev;
ORCID: 0000-0002-4123-9347;
eLibrary SPIN: 1222-2565;
e-mail: pawelandrejew@yandex.ru

Dmitri A. Atiakshin, MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor;
ORCID: 0000-0002-8347-4556;
eLibrary SPIN: 3830-8152;
e-mail: atyakshin-da@rudn.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author