

Регуляторная роль белка p53 в функциональной активности центральной нервной системы: обзор

В.Н. Котов, М.Г. Костяева, С.С. Ибадуллаева, И.Б. Ганьшин, О.С. Ходорович, Т.Т. Валиев² А.Ф. Карташева

¹Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия;

²НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Белок p53 является одним из наиболее популярных объектов исследований среди учёных. За последние 40 лет с момента его открытия было написано более 100 тыс. научных работ, и их число продолжает неуклонно расти. Повышенный интерес к данному белку среди врачей обусловлен участием p53 в развитии злокачественных новообразований — социально значимой группы заболеваний XXI века. Белок p53 является супрессором опухолевого роста. В норме при воздействии повреждающих факторов он способствует репарации ДНК или апоптозу, в зависимости от повреждения, что в свою очередь препятствует накоплению клеток с мутантной ДНК. Когда p53 мутирует, он теряет свою функцию, а это приводит к аномальной пролиферации клеток и прогрессированию опухоли.

Роль p53 не ограничивается только участием в канцерогенезе. Другой не менее важной и интересной функцией является участие данного белка в регуляции деятельности центральной нервной системы, однако роль его в этом неоднозначна. С одной стороны, p53 участвует в эмбриогенезе нервной ткани и способствует дифференцировке нейральных стволовых клеток, с другой стороны, он может оказывать и повреждающее действие на нейроны.

В обзоре представлены современные данные о структуре и функции главного регулятора генома человека — белка p53 — и его гомологов p63 и p73. Рассмотрено участие данных белков в запрограммированной клеточной гибели и в канцерогенезе. Отдельное внимание уделено роли белков семейства p53 в функционировании клеток центральной нервной системы и нейропротекции.

Ключевые слова: p53; апоптоз; канцерогенез; опухоли; нейропротекция; нейродегенеративные заболевания.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Котов В.Н., Костяева М.Г., Ибадуллаева С.С., Ганьшин И.Б., Ходорович О.С., Карташева А.Ф. Регуляторная роль белка p53 в функциональной активности центральной нервной системы: обзор // Морфология. 2023. Т. 161, № 4. С. XX–XX. DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.629463>

Рукопись получена: 27.03.2024 Рукопись одобрена: 24.05.2024 Опубликовано online: 18.06.2024

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International

© Эко-Вектор, 2023

Regulatory role of protein p53 in the functional activity of the central nervous system: A review

Vladislav N. Kotov, Margarita G. Kostyaeva, Svetlana S. Ibadullaeva, Igor B. Ganshin, Olga S. Khodorovich, Timur T. Valiev², Alla F. Kartasheva

¹Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia;

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

ABSTRACT

Protein p53 is one of the most popular research objects among scientists. Over the past 40 years since its discovery, more than 100 thousand scientific works have been written and their number continues to grow steadily. The increased interest in this protein among doctors is due to the participation of p53 in the development of malignant tumors — a socially significant group of diseases of the 21st century. Protein p53

is a tumor suppressor. Normally, when exposed to damaging factors, this protein promotes DNA repair or apoptosis, depending on the damage, which in turn prevents the accumulation of cells with mutant DNA. When p53 mutates, it loses its function, leading to abnormal cell proliferation and tumor progression. The role of p53 is not limited to participation in carcinogenesis. Another, no less important and interesting function is the participation of this protein in the regulation of the activity of the central nervous system, but its role is ambiguous. On the one hand, p53 is involved in the embryogenesis of nervous tissue and promotes the differentiation of neural stem cells; on the other hand, p53 can also have a damaging effect on neurons. The literature review presents current data on the structure and function of the main regulator of the human genome, the p53 protein, and its homologues p63 and p73. The participation of these proteins in programmed cell death and carcinogenesis is considered. Special attention is paid to the role of proteins of the p53 family in the functioning of cells of the central nervous system and neuroprotection.

Keywords: p53; apoptosis; cancerogenesis; tumors; neuroprotection; neurodegenerative diseases.

TO CITE THIS ARTICLE:

Kotov VN, Kostyaeva MG, Ibadullaeva SS, Ganshin IB, Khodorovich OS, Kartasheva AF. Regulatory role of protein p53 in the functional activity of the central nervous system: A review. *Morphology*. 2023;161(4):XX–XX. DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.629463>

Received: 27.03.2024 Accepted: 27.05.2024 Published: 18.06.2024

Article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 International License
© Eco-Vector, 2023

ВВЕДЕНИЕ

Белок p53 является наиболее важным регулятором клеточного цикла. Впервые он был описан в 1979 году как компонент комплекса с большим Т-антигеном полиомавируса SV40 (вирус обезьян № 40) [1]. В конце XX века были открыты наиболее значимые функции p53: регуляция клеточного цикла, запуск апоптоза, влияние на метаболизм и фертильность. Установлена значимая роль данного белка в канцерогенезе [2], однако многое до сих пор остаётся неясным: например, участие в развитии аутоиммунных, аутовоспалительных и ряда других соматических заболеваний [3]. Нередко p53 называют «стражем генома», и этот синоним абсолютно оправдан, так как данный белок защищает организм от неконтролируемой пролиферации мутантных клеток путём регуляции апоптоза и, как следствие, снижает риск развития онкологических заболеваний [4, 5]. Также p53 принимает участие в нейропротекции, регулируя транскрипцию группы генов, участвующих в синаптической функции нейронов.

С каждым годом продолжительность жизни только растёт, следовательно, перед современной медициной стоит вопрос о продлении активного долголетия. Важной составляющей высокого качества жизни является ментальное здоровье, что поддерживается благодаря адекватному функционированию нейронов ЦНС. В связи с этим необходимо понимать возможные механизмы старения и гибели нейронов, а также возможные механизмы предотвращения данного процесса [6, 7].

СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ БЕЛКА P53

Белок p53 является продуктом гена *TP53* (англ. tumor protein 53). Данный ген состоит из 393 аминокислотных остатков. У человека *TP53* содержит 11 экзонов и локализован на коротком плече 17-й хромосомы (17p13.1) [8].

Название белка отражает его примерную молекулярную массу — 53 кДа, определённую методом электрофореза белков в полиакриламидном геле. Экспрессия и структура p53 относительно постоянны и консервативны у млекопитающих и других организмов [1].

Полипептидная цепь p53 состоит из пяти доменов: N-концевого трансактивационного, ДНК-связывающего, олигомеризационного, C-концевого регуляторного и домена, богатого пролином [9] (рис. 1). Белок p53 может подвергаться посттрансляционным изменениям и, как следствие, проявлять различные свойства [10].

При нормальных условиях p53 находится в клетке в латентной форме и обладает слабой транскрипционной активностью. Различные стрессовые воздействия и внутриклеточные повреждения, главным образом повреждения ДНК, способствуют переходу белка в «стрессовую» конформацию [11]. Такая форма p53 более стабильна и содержится в клетке в значительно большем количестве. Классическими результатами активации p53 являются ингибирование клеточного цикла, старение, репарация ДНК и апоптоз [12].

В здоровых клетках концентрация p53 поддерживается на низком уровне, что крайне важно для жизнедеятельности нормальных клеток организма. Это происходит в основном благодаря первичному отрицательному регулятору-белку mdm2 (mouse double minute 2), который является основной убиквитинлигазой (E3) для p53, регулируя его стабильность путём непосредственной сборки полиубиквитиновых цепей на p53 и таким образом направляя его на протеасомную деградацию [13].

Существуют различные механизмы, с помощью которых mdm2 может блокировать активность p53. С одной стороны, mdm2 стимулирует деградацию p53, способствуя перемещению p53 из ядра в цитоплазму и катализируя его убиквитинирование и, как следствие, протеасомную деградацию. С другой стороны, mdm2 блокирует активность интактного p53, ингибируя трансактивационный домен p53 [14].

Мыши с нулевым mdm2 демонстрируют раннюю эмбриональную летальность, что указывает на важную роль нормальной активности p53 во время нормального эмбрионального развития [15].

Активность mdm2 регулируется путём активации киназ, таких как atm, atg и их субстратов chk2 и chk1, индуцированных повреждением ДНК, что приводит к фосфорилированию mdm2 и, как следствие, к ингибированию взаимодействия mdm2 с p53 [16].

ГОМОЛОГИ БЕЛКА P53

В семейство белков p53, помимо самого p53, также входят его гомологи: p63 и p73. Белок p63 был впервые описан в 1998 году [17]. Он кодируется соответствующим геном *TP63*, расположенным в локусе 3q27. Белок p73 впервые клонирован в 1997 году. За синтез данного белка отвечает ген, расположенный в локусе 1p36 [18].

Все три члена семейства p53 очень похожи и имеют высокую гомологию как на геномном, так и на белковом уровнях. Каждый из них содержит N-концевой трансактивационный домен (TAD); центральный ДНК-связывающий домен (DBD), с помощью которого они регулируют как общие, так и различные транскрипционные мишени; и домен олигомеризации (OD) [19, 20].

Несмотря на то, что функции p63 и p73 во многом схожи с функциями p53 в плане регуляции онкогенеза, при отсутствии стресса наиболее важной ролью этих членов семейства p53 является регуляция дифференцировки и развития клеток. Действительно, и p63, и p73 проявляют различные и уникальные биологические функции: p63 играет важную роль в развитии и дифференцировке клеток плоского эпителия и его производных, а p73 — критическую роль в дифференцировке нейронов и развитии нервной системы и системы органов чувств [21, 22]. Это подтверждается тем, что у мышей с дефицитом p63 развиваются тяжёлые патологии развития конечностей, наблюдается отсутствие кожи, волос, зубов, молочных желёз, слёзных и слюнных желёз, а при дефиците p73 возникают сложные дефекты развития нейронов [23].

ВЛИЯНИЕ БЕЛКА P53 НА ПРОЦЕССЫ АПОПТОЗА

Апоптоз — это форма запрограммированной гибели повреждённых клеток, которая приводит к их упорядоченному и эффективному удалению [24].

Термин «апоптоз» происходит от греческих слов *αλο* и *πτοσις*, означающих «опадение», и относится к опадению листьев с деревьев осенью. В отличие от синонимичного ему некроза, апоптозом обозначается процесс, когда клетка под действием определённых сигналов «выбирает путь» к самоуничтожению [25].

Гипотеза о том, что p53 может индуцировать апоптоз, была подтверждена экспериментами, в которых p53 дикого типа принудительно экспрессировался в клетках эритробластного лейкоза, клеточной линии рака толстой кишки и клеточной линии лимфомы Беркитта [26].

Механизм апоптоза сложен и включает в себя множество сигнальных путей. Данный процесс может быть запущен в клетке через каспазопосредованные внешние или внутренние пути. Оба пути взаимосвязаны и приводят к активации эффекторных апоптотических каспаз, что способствует морфологическим и биохимическим клеточным изменениям, характерным для апоптоза [11].

Внешний апоптотический путь (зависимый от рецептора смерти) инициируется взаимодействием рецепторов смерти (TNF-R) с соответствующими лигандами семейства белка TNF [27]. Далее происходит взаимодействие с соответствующими внутриклеточными адаптерами: FADD (Fas-associated DD-protein) или TRADD (TNFR1-associated DD-protein) и прокаспазой-8/10, что в свою очередь приводит к образованию так называемого сигнального комплекса, индуцирующего смерть (DISC). DISC увеличивает активацию эффекторных каспаз и способствует разрушению основных клеточных структур [28] (рис. 2).

Внутренний апоптотический или митохондриальный путь опосредован внутриклеточными сигналами в ответ на различные стрессовые условия, такие как гипоксия, окислительный стресс, серьёзные генетические нарушения [29].

Ключевым моментом митохондриального пути апоптоза является повышение проницаемости наружной мембраны митохондрии (mitochondrial membrane outer permeability, MOMP), что приводит к выходу в цитозоль белков, которые обычно находятся в межмембранном пространстве. Эти белки включают так называемые апоптогенные факторы, такие как цитохром С, который играет решающую роль в активации митохондриально-зависимой гибели в цитозоле [30].

Цитохром С связывается с цитозольным фактором активации протеазы апоптоза-1 (Araf-1) и вызывает образование комплекса, называемого апоптосомой, активируя прокаспазу-9. Далее происходит активация нижестоящих эффекторных каспаз-3, 6 и 7, которые приводят к расщеплению клеточных субстратов, обуславливая апоптотическую гибель клеток [31] (рис. 3).

Помимо внутреннего и внешнего пути активации апоптоза существует дополнительный путь, который включает Т-клеточную опосредованную цитотоксичность и перфорин-гранзим-зависимую гибель клетки. Путь перфорин/гранзим индуцирует апоптоз или через гранзим В, или через гранзим А. Внешний, внутренний и гранзимный пути В сходятся на одной и той же точке выполнения. Данный путь инициируется расщеплением каспазы-3 и приводит к фрагментации ДНК, деградации цитоскелетных и ядерных белков, сшиванию белков, образованию апоптотических тел, экспрессии лигандов для рецепторов фагоцитарных клеток и, наконец, к поглощению фагоцитарными клетками. Путь гранзима А активирует параллельный, независимый от каспазы путь гибели клеток через повреждение одноцепочечной ДНК [32].

Контроль и регуляция митохондриального пути апоптоза происходят через членов семейства белков Bcl-2 [33].

В 2003 году был открыт ген *Puma*, продукт данного гена принадлежит к подгруппе Bcl-2-Only семейства белков Bcl-2.28 [34]. Он является одним из главных регуляторов активности белка p53 наряду с *mdm2* и важным медиатором p53-зависимого и независимого апоптоза. При нормальных условиях *Puma* экспрессируется на низком уровне, но как только организм подвергается стрессу, его экспрессия резко возрастает. Свое основное действие ген *Puma* оказывает в митохондриях, где может образовывать комплексы с членами семейства Bcl-2, устраняя эффекты, вызванные антиапоптотическими факторами, путём образования комплекса, ингибирующего взаимодействие с проапоптотическими белками [35].

Белок Noxa также участвует в реализации p53-индуцированного апоптоза. Данный белок локализуется в митохондриях и взаимодействует с антиапоптотическими членами семейства Bcl-2, что приводит к активации каспазы-9 [36].

Апоптоз крайне важен в нормальной физиологии человека, по значимости он стоит в одном ряду с митозом. Апоптоз также критически важен для развития нервной системы, заживления ран, функционирования иммунной системы, процессов старения. Одна из теорий заключается в том, что окислительный стресс играет основную роль в патофизиологии возрастного апоптоза посредством накопленного повреждения митохондриальной ДНК свободными радикалами [37].

Все вышеперечисленные механизмы контролируются белком p53 и при нарушении его адекватного функционирования в ряде случаев можно столкнуться с нарушениями апоптоза. Некоторые состояния характеризуются недостаточным апоптозом, при других нозологиях возникает избыточный апоптоз [38].

Главным примером недостаточного апоптоза являются онкологические заболевания. В данной ситуации нарушение контроля клеточного цикла обуславливает бесконтрольную пролиферацию клеток и накопление мутаций, что в свою очередь приводит к персистенции опухолевого клона. Данный механизм играет ключевую роль в развитии ряда опухолей [24].

Избыточный апоптоз также является патологическим состоянием, которое сопровождается усиленной гибелью клеток. Чрезмерная апоптотическая активность может нарушить функционирование многих тканей с ограниченным регенеративным потенциалом [39].

РОЛЬ БЕЛКА P53 В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ

С момента открытия p53 в 1979 году были проведены обширные исследования, которые установили ключевую роль данного белка в подавлении опухолевого роста [40]. Как было сказано выше, основная функция p53 состоит в предотвращении накопления изменений ДНК, которые могут привести к возникновению рака, путём остановки клеточного цикла, репарации ДНК или, если повреждение значительное, путём апоптоза [41].

Помимо влияния на клеточный цикл и апоптоз p53 способен воздействовать на метаболизм опухолевых клеток, нарушая его [42].

Известно, что в белок p53 регулирует гликолиз, пентозофосфатный путь, митохондриальное окислительное фосфорилирование, метаболизм липидов и нуклеотидов и, что важно, реакцию клеток на окислительный стресс [43]. В отличие от большинства клеток, которые зависят от окислительного фосфорилирования для обеспечения энергии, опухолевые клетки в основном используют гликолиз даже при наличии достаточной оксигенации. Это явление (гликолиз в аэробных условиях) называется эффектом Варбурга [44]. Дикий тип p53 усиливает окислительное фосфорилирование и подавляет гликолиз. Кроме того, p53 блокирует внутриклеточное поглощение глюкозы, ингибируя экспрессию GLUT1 и GLUT4 (белков-переносчиков глюкозы), а также снижает активность фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (G6PD), играющего важную роль в иницировании пентозо-фосфатного пути (PPP), который является альтернативным путём гликолиза и часто используется опухолевыми клетками [45]. Мутантный p53, наоборот, стимулирует гликолиз, действуя различными способами. Прежде всего он активирует GLUT1 и GLUT4, способствуя быстрому поглощению глюкозы опухолевыми клетками [46].

Опухолевые клетки нуждаются в синтезе жирных кислот (ЖК) с целью быстрого производства клеточных мембран и внутриклеточной передачи сигналов. Сообщалось, что дикий тип p53 стимулирует β -окисление ЖК в митохондриях и останавливает биосинтез ЖК, тем самым блокируя образование новой фосфорно-липидной мембраны для поддержки быстрого роста и деления опухолевых клеток [47].

В отличие от других генов, вовлечённых в процесс развития опухолей, большинство изменений в гене *TP53*, обнаруженных в раковых клетках, являются точечными мутациями в ДНК-связывающем домене [48].

Помимо потери функций онкосупрессора wild-type (дикого типа), некоторые мутантные формы p53 (mutp53) могут приобретать новые онкогенные свойства по типу усиления функции (gain-of-function) [49]. Это означает, что mutp53 может способствовать инвазии опухоли, метастазированию, химиорезистентности и воспалению. Например, сообщалось [49], что mutp53 может изменять секретом раковых клеток и, следовательно, модулировать характеристики микроокружения опухоли.

Активность GOF mutp53 была впервые продемонстрирована в 1993 году, когда стало известно, что эктопическая экспрессия R175H или R273H mutp53 наделяет p53-нулевые клетки повышенным ростом колоний на мягком агаре и способностью образовывать опухоли ксенотрансплантата у мышей [50].

Тонкий баланс между выживанием и гибелью клеток жизненно важен для роста и развития организма.

РОЛЬ БЕЛКА P53 В ФУНКЦИОНИРОВАНИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

В исследованиях на мышах показано, что p53 образуется повсеместно в ткани головного мозга на ранних этапах эмбриогенеза [51]. К середине пренатального развития, по мере дифференцировки клеток нервной системы, экспрессия p53 становится менее однородной. В большом количестве экспрессия p53 наблюдается в нейроэпителиальной ткани желудочков головного мозга, мозжечке и среднем мозге и снижается в области корковой пластинки головного мозга [52].

Первоначально у гомозиготных $p53^{-/-}$ мышей не было обнаружено каких-либо нарушений в эмбриогенезе, однако позже выяснилось, что около 8–23% мышей с нулевым уровнем p53 демонстрировали экзэнцефалию, нарушение закрытия нервной трубки в области среднего мозга с последующим разрастанием нервной ткани наружу за счёт выворота нервной пластинки. Эти наблюдения показывают, что p53, а также его гомологи p63 и p73 играют важную роль в закрытии нервной трубки, миграции и дифференцировке клеток нервной системы [53].

Важную роль в развитии и функционировании головного мозга играют нейральные стволовые клетки (NSC). В зубчатой извилине гиппокампа взрослых млекопитающих непрерывно рождаются новые нейроны [54]. В возрасте 2 мес зубчатая извилина взрослых мышей производит в среднем примерно один новый нейрон гранулярных клеток на 1700 существующих нейрональных гранулярных клеток в день [55].

Белок p53 играет важную роль в регуляции дифференцировки NSC. При исследовании мозга $p53^{-/-}$ мышей H. Liu с соавт. [56] показали гораздо более высокие концентрации маркёров нейронов TuJ1, MAP2 и NeuN, но более низкие — астроцитов GFAP, чем у мышей дикого типа. Это в свою очередь позволяет предположить, что дефицит p53 способствует дифференцировке нейронов, но ингибирует дифференцировку астроцитов на данной стадии развития [56]. Кроме того, в клетках $p53^{-/-}$ усиливалась как ГАМКергическая, так и глутаматергическая дифференцировка [57].

Таким образом, прямая инактивация p53 большим Т-антигеном SV40 или генетическая абляция p53 в плюрипотентных стволовых клетках обеспечивают нейронную дифференцировку, в то время как активация p53 ингибирует нервную дифференцировку [58].

Другие исследования демонстрируют, что p53 может способствовать дифференцировке нейронов. Гиперэкспрессия p53 дикого типа усиливает опосредованную фактором роста нервной ткани (neuron growth factor, NGF) дифференцировку нейронов в клетках нейрональной линии PC12 [59]. Авторы работы [60] также предполагают, что p53 напрямую взаимодействует с рецептором TrkA (нейротрофной рецепторной тирозинкиназой) и активирует его, стимулируя ERK-зависимую дифференцировку нейронов. С использованием нервных стволовых клеток человека продемонстрировано, что дефицит p53 приводит к замедлению пролиферации NSC вследствие увеличения длительности фазы G2 [61].

Хорошо известно, что болезни нервной системы оказывают значимое влияние на качество и продолжительность жизни населения. В исследовании [62] установлено, что p53 способствует усилению апоптотического повреждения нейронов у пациентов с церебральной ишемией. P53-опосредованный апоптоз является распространённым механизмом гибели клеток, который может быть вызван окислительным стрессом или повреждением ДНК. Он активируется в области ишемии головного мозга и способствует апоптозу нейронов. Дефицит p53 или применение его ингибиторов могут значительно уменьшить повреждение головного мозга.

Опосредованный белком p53 апоптоз нервных клеток происходит при участии сигнального пути Notch1. В развивающемся мозге сигналы Notch участвуют в сохранении нервных клеток-предшественников в стабильном состоянии, частично за счёт ингибирования нейрогенеза. Кроме того, Notch может ингибировать рост В-клеток, прерывать клеточный цикл и индуцировать апоптоз. Активная форма Notch1 может повышать уровень ядерного P53, способствуя транскрипции генов апоптоза [17].

J. Zhao и соавт. в своём исследовании показали, что p53 усугубляет ишемическое повреждение головного мозга, ингибируя путь mTOR (mammalian target of rapamycin) как *in vitro*, так и *in vivo* [63]. При внутримозговом кровоизлиянии повреждение нейронов происходит чаще всего путём ферроптоза [64].

Ферроптоз (термин впервые использован в 2012 году) — особый тип регулируемой клеточной гибели [59]. Он вызывается повышением уровней железозависимых токсичных липидных активных форм кислорода, особенно когда окисление мембранных полиненасыщенных ЖК не может осуществляться из-за инактивации липид-гидропероксида глутатиона пероксидазы 4 [65].

В 2015 году L. Jiang с соавт. впервые показали связь p53 с регуляцией ферроптоза [67]. Однако данный белок может играть двоякую роль: усиливать ферроптоз за счёт ингибирования экспрессии SLC7A11 или стимулирования экспрессии SAT1 и GLS2 и подавлять ферроптоз посредством ингибирования активности DPP4 или индукции экспрессии CDKN1A/p21 [67].

Хорошо известно, что p53 вовлечён в нейродегенерацию. Нейродегенеративные заболевания характеризуются прогрессирующей потерей количества и снижением функции нейронов в головном или спинном мозге. Наиболее распространёнными нейродегенеративными расстройствами являются амилоидозы, тауопатии и протеинопатии ДНК-связывающего белка 43 (TDP-43) [68].

Значительное повышение уровня и активности p53 было обнаружено в гистологическом исследовании ткани ЦНС пациентов с нейродегенеративными заболеваниями, такими как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз и болезнь Хантингтона [69]. Известно, что гиппокамп отвечает за функции памяти, обучения и пространственной информации [70]. Проведено большое количество исследований, показавших взаимосвязь гиппокампа с болезнью Альцгеймера. S.A. Small с соавт. показали, что у пациентов с болезнью Альцгеймера наблюдаются нарушения памяти эмоциональных событий, что видно по взаимосвязи миндалевидного тела с гиппокампом, при этом в миндалевидном теле отмечены повреждения, характерные для атрофии, бляшек и клубков [73].

В 2019 году L.B. Li с соавт. обнаружили, что у мышей с высоким содержанием железа в рационе наблюдается потеря нейронов в результате апоптоза, аутофагии и ферроптоза, и это приводит к развитию нейродегенеративных заболеваний [74].

Однако повреждающее действие p53 на нейроны в контексте нейродегенеративных заболеваний не так однозначно: с одной стороны, этот белок может активировать транскрипцию определённых генов, которые стимулируют апоптоз; с другой стороны, он может оказывать и нейропротекторное действие.

Одним из ярких примеров нейродегенеративных заболеваний является упомянутая выше болезнь Альцгеймера. Это распространённое заболевание, поражающее центральную нервную систему и сопровождающееся прогрессирующей потерей памяти, деменцией и необратимыми личностными изменениями вследствие накопления аномальных белков в нейронах или паренхиме головного

мозга, таких как бета-амилоид (Аβ), тау-белок и тельца Леви [75]. На тканевом уровне характерными особенностями болезни Альцгеймера являются диффузная атрофия коры головного мозга, массовая потеря синапсов и чрезмерное фосфорилирование скопления тау-белка в нейронах [76].

В патогенезе болезни Альцгеймера важное место уделяется так называемой амилоидной гипотезе. В её основе лежит накопление пептидов Аβ в процессе старения и образование фибрилл Аβ, что в конечном итоге приводит к образованию старческих бляшек. В ряде случаев (около 1%) болезнь Альцгеймера ассоциирована с мутациями в генах, таких как *APP* (amyloid-precursor protein), *PS1* (presenilin 1), *PS2* (presenilin 2), которые кодируют метаболизм Аβ. Однако это гипотеза не является единственной: по данным позитронно-эмиссионной томографии, более значимо накопление тау-белка. При болезни Альцгеймера данный белок подвергается гиперфосфорилированию, что приводит к образованию нейрофибриллярных клубочков, которые дестабилизируют микротрубочки и могут вызывать нейродегенеративные изменения в головном мозге. Процессы гиперфосфорилирования тау-белка происходят вследствие окислительного стресса — избыточного воздействия активных форм кислорода (АФК) и неадекватного функционирования антиоксидантных систем организма [77].

Белок p53 может защищать нейроны от гибели, активируя антиоксидантные системы, такие как супероксиддисмутаза марганца (MnSOD). MnSOD ассоциирована с митохондриальной дисфункцией, а основным активатор пентозофосфатного пути TIGAR (TP53-Induced Glycolysis and Apoptosis Regulator) является p53-индуцированным регулятором гликолиза и апоптоза. В мышинных моделях болезни Альцгеймера с мутациями в генах *APP* и *PS1* первичные нейроны демонстрировали снижение активности MnSOD (данный процесс был индуцирован p53). Этот факт подтверждает участие белка p53 в развитии болезни Альцгеймера через регуляцию генов, кодирующих синтез антиоксидантов [78].

Одним из основных компонентов борьбы с АФК является вышеупомянутый пентозофосфатный путь. Белок p53 активирует TIGAR. Известно, что экспрессия TIGAR обратно коррелирует с выраженностью проявлений деменции у пациентов с болезнью Альцгеймера. Полагают также, что дисрегуляция передачи сигналов p53 в головном мозге при данной патологии может способствовать ингибированию TIGAR. В результате повышенного окислительного стресса происходит активация провоспалительного фенотипа путём активации соответствующих генов. Кроме того, при чрезмерном воздействии окислительного стресса происходит активация проапоптотических генов — мишеней p53 [79]. Однако нейродегенеративные изменения в головном мозге при болезни Альцгеймера — результат не однократного острого повреждения, а следствие хронических субтоксических воздействий АФК, приводящих к прогрессирующей потере компенсаторных механизмов, таких как p53-индуцированный антиоксидантный ответ [79].

В патогенезе болезни Альцгеймера и ряда других нейродегенеративных заболеваний важную роль играет активность каспазы-2. Данный фермент необходим для и Аβ — индуцированной или вызванной депривацией NGF гибели нейронов. Предполагают, что активация каспазы-2 происходит при участии комплекса, состоящего из двух адапторных белков: PIDD (p53-inducible protein with a death domain) and RAIDD (receptor-interacting protein-associated ICH-1/CED-3 homologous protein with a DD) [80]. Однако роль данных активаторов в развитии болезни Альцгеймера недостаточно изучена. В отличие от высоких значений каспазы-2 концентрация RAIDD не увеличивается в лобной коре и мозжечке головного мозга при данном заболевании. Изучение нейронов без экспрессии PIDD1, обработанных Аβ, продемонстрировало, что активность каспазы-2 и гибель нейронов зависят от экспрессии RAIDD. В экспериментальной модели нейродегенеративных заболеваний на мышах продемонстрировано, что генетическая абляция каспазы-2 у мышей с такими заболеваниями предотвращала когнитивные и двигательные дисфункции [81].

Другим крайне актуальным нейродегенеративным заболеванием ЦНС, в развитии которого принимает участие p53, является болезнь Паркинсона. Заболевание связано с прогрессирующей деградацией дофаминергических нейронов в чёрной субстанции четверохолмия среднего мозга и уменьшением количества дофамина в полосатом теле [82]. В патогенезе болезни Паркинсона большую роль играют митохондриальная дисфункция и окислительное повреждение дофаминергических нейронов. Ткань головного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона содержит большое количество продуктов перекисного окисления липидов, карбонилирования белков, а также продукты окисления ДНК и РНК.

Известно также, что нейродегенеративные заболевания характеризуются накоплением аномальных белков и повреждённых митохондрий — это происходит вследствие нарушения процессов аутофагии. Белок p53 является основным регулятором процессов аутофагии, он оказывает транскрипционные воздействия на широкий спектр нижележащих генов-мишеней и регулирует пути mTOR. Клеточные модели болезни Паркинсона демонстрируют высокие уровни активности p53. Активация этого белка индуцирует нейродегенерацию через различные пути гибели клеток, включая

митохондриальную дисфункцию, продукцию АФК, аномальную агрегацию белков и нарушение процессов аутофагии [83].

Одной из самых частых причин инвалидности в современном обществе являются острые нарушения мозгового кровоснабжения (инсульты), и здесь важная роль также принадлежит белку p53. Чаще всего встречается нарушение мозгового кровообращения в результате тромбоза мозговых артерий, что приводит к резкому прекращению или значимому уменьшению кровоснабжения соответствующей зоны головного мозга. Вследствие этого резко снижается поступление кислорода и глюкозы в клетки мозга, что приводит к быстрому истощению АТФ, митохондриальной дисфункции и окислительному стрессу. Формируется зона — ишемическое ядро, где возникают необратимые изменения и нейроны подвергаются некрозу. Вокруг этого ядра формируется так называемая ишемическая полутень, где изменения обратимы и нейроны подвергаются апоптозу [84]. Несмотря на то, что механизмы, которые отвечают за гибель нейронов после инсульта, очень сложные и связаны с различными молекулярными каскадами, имеются данные, доказывающие ключевую роль p53-индуцированных сигнальных путей в нейронах при инсульте. Белок p53 быстро накапливается в зоне, прилежащей к очагу некроза, и активирует апоптотический путь гибели нейронов. После начала ишемии p53 подвергается фосфорилированию, которое освобождает его от ингибирующего влияния mdm2. Далее происходит активация проапоптотических белков и запускается митохондриальный путь апоптоза. Внешний путь также запускается белком p53 через активацию FAS-лиганда. Следовательно, фармакологическое ингибирование p53 может минимизировать прогрессирование ишемического повреждения нейронов. Так например, пифитрин-μ проявляет антиапоптотическую активность, ингибируя ассоциацию p53 с митохондриями, снижая его сродство к апоптотическим белкам BCL-xL и Bcl-2 [85].

В экспериментах на крысах продемонстрировано, что важную роль в гибели нейронов после ишемии головного мозга играет каспаза-2. Установлено, что внутрижелудочковое введение ингибитора каспазы-2 перед ишемией увеличивало количество здоровых нейронов гиппокампа CA1 [81].

P. Merlo с соавт. [89] в своей работе показали, что p53 является нейропротектором в модели таупатии *in vivo*. Они исследовали модель таупатии мухи-дрозофилы, основанную на экспрессии человеческого тау-белка, несущего мутацию R406W, которая обнаруживается у пациентов с семейной формой таупатии — лобно-височной деменции с паркинсонизмом, связанной с 17-й хромосомой. Удаление p53 у тау-трансгенных мух значительно увеличивало реактивацию клеточного цикла, что измерялось по реэкспрессии пролиферирующего клеточного ядерного антигена (PCNA) в нейронах. Для определения дополнительного влияния дефицита p53 на функционирование ЦНС была проведена оценка локомоторной функции. Обнаружено, что дефект опорно-двигательного аппарата, присутствующий у тау-трансгенных мух, по данным измерения скорости ходьбы, значительно ухудшался при удалении p53. Важно отметить, что удаление p53 не повлияло на экспрессию тау-белка. Вместе эти результаты подтверждают нейропротекторную роль p53 в модели таупатии [86].

Необходимо отметить, что морфофункциональные изменения нейронов могут возникать после черепно-мозговой травмы или моделирования хирургических вмешательств в области головы и шеи [73, 87]. I.V. Kastyro с соавт. в своём исследовании показали, что проведение септопластики у лабораторных крыс приводит к увеличению количества p53-позитивных нейронов в области гиппокампа и, как следствие, к запуску процессов апоптоза в нервных клетках [92].

Действительно, хорошо известно, что стрессорные воздействия различного генеза могут приводить к нарушению функционального состояния нейронов, что впоследствии обуславливает их морфофункциональные изменения [7, 89]. Наиболее чувствительной к негативному воздействию стресса зоной головного мозга является гиппокамп [90].

Нейроны, которые подверглись стрессорному воздействию, как было сказано выше, имеют характерные морфологические изменения: к ним относятся базофильная реакция при окрашивании, сморщивание ядра и сегментирование хроматина, усыхание цитоплазмы. Такие нейроны даже получили специальное название — «тёмные» [91]. Однако имеются данные, показывающие, что «темные нейроны» могут восстанавливать свое нормальное морфофункциональное состояние при определённых условиях [92]. Высказывается предположение, что в тёмных нейронах может экспрессироваться и белок p53 [93].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Белок p53 является уникальной молекулой. С момента первого его описания в литературе выяснено, что p53 участвует в патогенезе большого количества соматических заболеваний. Наиболее весомая роль данному белку отводится в развитии онкологических заболеваний, так как p53 служит главным регулятором апоптоза и процесса запрограммированной клеточной гибели. Ген *TP53* является

наиболее часто мутирующим геном в онкогенезе. Помимо регуляции запрограммированной клеточной гибели, p53 воздействует на опухолевые клетки и путём регуляции их метаболизма, в частности таких процессов, как гликолиз, обмен липидов и нуклеотидов. Однако только участием в развитии онкологических заболеваний функция данного белка не ограничивается.

Другой не менее значимой функцией p53 является участие в функционировании клеток ЦНС. В экспериментах на мышах было показано, что во внутриутробном периоде белок отвечает за развитие различных структур головного мозга, а в постнатальном периоде p53 регулирует дифференцировку NSC. При участии сигнального пути Notch1 происходит p53-зависимый апоптоз нейронов в зоне ишемии головного мозга. Известно также, что p53 принимает участие в ферроптозе. Таким образом, можно сказать, что p53 является важным регулятором развития и функционирования нервной ткани.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ/

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы.

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли равный существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: В.Н. Котов, М.Г. Костяева, Т.Т. Валиев - концепция и дизайн статьи, сбор и обработка материала, написание и редактирование текста рукописи; С.С. Ибадуллаева, И.Б. Ганшин, О.С. Ходорович, А.Ф. Карташева – концепция и дизайн статьи, редактирование текста рукописи.

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.. V.N. Kotov, M.G. Kostyaeva, T.T. Valiev - concept and design of the study, collection and processing of data, writing and editing the article; S.S. Ibadullaeva, I.B. Ganshin, O.S. Khodorovich, A.F. Kartasheva - concept and design of the study, editing the article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lane D.P., Crawford L.V. T antigen is bound to a host protein in SV40-transformed cells // Nature. 1979. Vol. 278, N 5701. P. 261–263. doi: 10.1038/278261a0
2. Hassin O., Oren M. Drugging p53 in cancer: one protein, many targets // Nat Rev Drug Discov. 2023. Vol. 22, N 2. P. 127–144. doi: 10.1038/s41573-022-00571-8
3. Zierhut C. p53 and innate immune signaling in development and cancer: insights from a hematologic model of genome instability // Cancer Res. 2023. Vol. 83, N 17. P. 2807–2808. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-23-1855
4. Firestein G.S., Echeverri F., Yeo M., et al. Somatic mutations in the p53 tumor suppressor gene in rheumatoid arthritis synovium // Proc Natl Acad Sci U S A. 1997. Vol. 94, N 20. P. 10895–10900. doi: 10.1073/pnas.94.20.10895
5. Yamanishi Y., Boyle D.L., Rosengren S., et al. Regional analysis of p53 mutations in rheumatoid arthritis synovium // Proc Natl Acad Sci U S A. 2002. Vol. 99, N 15. P. 10025–10030. doi: 10.1073/pnas.152333199
6. Костяева М.Г., Попадюк В.И., Кастыро И.В., и др. Значение моделирования септопластики у крыс как фактора хирургического стресса в экспрессии белка p53 и его функциональной роли в пирамидных нейронах гиппокампа // Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. 2023. Т. 29, № 2. С. 58–68. EDN: XQMJIH doi: 10.33848/foliorl23103825-2023-29-2-58-68

7. Drozdova G., Kastyro I., Khamidulin G., et al. The effect of stress on the formation of p53-positive and dark neurons in the hippocampus in a model of septoplasty in rats // *Journal of Clinical Physiology and Pathology*. 2022. Vol. 1, N 1. P. 35–45.
8. Donehower L.A., Soussi T., Korkut A., et al. Integrated analysis of TP53 gene and pathway alterations in The Cancer Genome Atlas // *Cell Rep*. 2019. Vol. 28, N 5. P. 1370–1384. Corrected and republished from: *Cell Rep*. 2019. Vol. 28, N 11. P. 3010. doi: 10.1016/j.celrep.2019.07.001
9. Vousden K.H., Prives C. Blinded by the light: the growing complexity of p53 // *Cell*. 2009. Vol. 137, N 3. P. 413–431. doi: 10.1016/j.cell.2009.04.037
10. Levine A.J., Hu W., Feng Z. The P53 pathway: what questions remain to be explored? // *Cell Death Differ*. 2006. Vol. 13, N 6. P. 1027–1036. doi: 10.1038/sj.cdd.4401910
11. Aubrey B.J., Kelly G.L., Janic A., et al. How does p53 induce apoptosis and how does this relate to p53-mediated tumour suppression? // *Cell Death Differ*. 2018. Vol. 25, N 1. P. 104–113. doi: 10.1038/cdd.2017.169
12. Williams A.B., Schumacher B. p53 in the DNA-damage-repair process // *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016. Vol. 6, N 5. P. a026070. doi: 10.1101/cshperspect.a026070
13. Bieging K.T., Mello S.S., Attardi L.D. Unravelling mechanisms of p53-mediated tumour suppression // *Nat Rev Cancer*. 2014. Vol. 14, N 5. P. 359–370. doi: 10.1038/nrc3711
14. Sciort R. MDM2 Amplified sarcomas: a literature review // *Diagnostics (Basel)*. 2021. Vol. 11, N 3. P. 496. doi: 10.3390/diagnostics11030496
15. Montes de Oca Luna R., Wagner D.S., Lozano G. Rescue of early embryonic lethality in mdm2-deficient mice by deletion of p53 // *Nature*. 1995. Vol. 378, N 6553. P. 203–206. doi: 10.1038/378203a0
16. Momand J., Wu H.H., Dasgupta G. MDM2 — master regulator of the p53 tumor suppressor protein // *Gene*. 2000. Vol. 242(1-2). P. 15–29. doi: 10.1016/S0378-1119(99)00487-4
17. Yang A., Kaghad M., Wang Y., et al. p63, a p53 homolog at 3q27-29, encodes multiple products with transactivating, death-inducing, and dominant-negative activities // *Mol Cell*. 1998. Vol. 2, N 3. P. 305–316. doi: 10.1016/S1097-2765(00)80275-0
18. Kaghad M., Bonnet H., Yang A., et al. Monoallelically expressed gene related to p53 at 1p36, a region frequently deleted in neuroblastoma and other human cancers // *Cell*. 1997. Vol. 90, N 4. P. 809–819. doi: 10.1016/S0092-8674(00)80540-1
19. Leong C.O., Vidnovic N., DeYoung M.P., et al. The p63/p73 network mediates chemosensitivity to cisplatin in a biologically defined subset of primary breast cancers // *J Clin Invest*. 2007. Vol. 117, N 5. P. 1370–1380. doi: 10.1172/JCI30866
20. Levrero M., De Laurenzi V., Costanzo A., et al. The p53/p63/p73 family of transcription factors: overlapping and distinct functions // *J Cell Sci*. 2000. Vol. 113 (Pt 10). P. 1661–1670. doi: 10.1242/jcs.113.10.1661
21. Костяева М.Г., Драгунова С.Г., Шилин С.С., и др. Моделирование ринохирургических вмешательств у крыс: экспрессия белка p53 и формирование темных нейронов в гиппокампе. *Head and Neck / Голова и шея. Российское издание. Журнал Общероссийской общественной организации «Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи»*. 2022. Т. 10, № S2S2. С. 28–34. EDN: AMZRKJ DOI: 10.25792/HN.2022.10.2.S2.28-34
22. Kostyaeva M.G., Kastyro I.V., Yunusov T.Yu., et al. Protein p53 expression and dark neurons in rat hippocampus after experimental septoplasty simulation // *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2022. Vol. 37, N 1. P. 19–24. doi: 10.3103/S0891416822010037
23. Mills A.A., Zheng B., Wang X.J., et al. p63 is a p53 homologue required for limb and epidermal morphogenesis // *Nature*. 1999. Vol. 398, N 6729. P. 708–713. doi: 10.1038/19531
24. Pistrutto G., Trisciuoglio D., Ceci C., et al. Apoptosis as anticancer mechanism: function and dysfunction of its modulators and targeted therapeutic strategies // *Aging (Albany NY)*. 2016. Vol. 8, N 4. P. 603–619. doi: 10.18632/aging.100934
25. Kerr J.F., Harmon B.V. Programmed Cell Death and Apoptosis In: *Apoptosis: the molecular basis of cell death*. Tomei L.D., Cope F.O., editors. Vol. 3. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1991. P. 5–29.
26. 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
27. Wong R.S. Apoptosis in cancer: from pathogenesis to treatment // *J Exp Clin Cancer Res*. 2011. Vol. 30, N 1. P. 87. doi: 10.1186/1756-9966-30-87
28. Guicciardi M.E., Gores G.J. Life and death by death receptors // *FASEB J*. 2009. Vol. 23, N 6. P. 1625–1637. doi: 10.1096/fj.08-111005

29. Boatright K.M., Salvesen G.S. Mechanisms of caspase activation // *Curr Opin Cell Biol*. 2003. Vol. 15, N 6. P. 725–731. doi: 10.1016/j.ceb.2003.10.009
30. Kroemer G., Galluzzi L., Brenner C. Mitochondrial membrane permeabilization in cell death // *Physiol Rev*. 2007. Vol. 87, N 1. P. 99–163. doi: 10.1152/physrev.00013.2006
31. Danial N.N., Korsmeyer S.J. Cell death: critical control points // *Cell*. 2004. Vol. 116, N 2. P. 205–219. doi: 10.1016/s0092-8674(04)00046-7
32. Slee E.A., Adrain C., Martin S.J. Serial killers: ordering caspase activation events in apoptosis // *Cell Death Differ*. 1999. Vol. 6, N 11. P. 1067–1074. doi: 10.1038/sj.cdd.4400601
33. Martinvalet D., Zhu P., Lieberman J. Granzyme A induces caspase-independent mitochondrial damage, a required first step for apoptosis // *Immunity*. 2005. Vol. 22, N 3. P. 355–370. doi: 10.1016/j.immuni.2005.02.004
34. Cory S, Adams JM. The Bcl2 family: regulators of the cellular life-or-death switch. *Nat Rev Cancer*. 2002;2:647–56doi: 10.1042/bst0290684
35. Yu J., Zhang L. No PUMA, no death: implications for p53-dependent apoptosis // *Cancer Cell*. 2003. Vol. 4, N 4. P. 248–249. doi: 10.1016/s1535-6108(03)00249-6
36. Liu F.T., Newland A.C., Jia L. Bax conformational change is a crucial step for PUMA-mediated apoptosis in human leukemia // *Biochem Biophys Res Commun*. 2003. Vol. 310, N 3. P. 956–962. doi: 10.1016/j.bbrc.2003.09.109
37. Oda E., Ohki R., Murasawa H., et al. Noxa, a BH3-only member of the Bcl-2 family and candidate mediator of p53-induced apoptosis // *Science*. 2000. Vol. 288, N 5468. P. 1053–1058. doi: 10.1126/science.288.5468.1053
38. Harman D. Role of free radicals in aging and disease // *Ann N Y Acad Sci*. 1992. Vol. 673. P. 126–141. doi: 10.1111/j.1749-6632.1992.tb27444.x
39. D'Arcy M.S. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy // *Cell Biol Int*. 2019. Vol. 43, N 6. P. 582–592. doi: 10.1002/cbin.11137
40. Burns T.F., El-Deiry W.S. The p53 pathway and apoptosis // *J Cell Physiol*. 1999. Vol. 181, N 2. P. 231–239. doi: 10.1002/(SICI)1097-4652(199911)181:2<231::AID-JCP5>3.0.CO;2-L
41. Carson D.A., Lois A. Cancer progression and p53 // *Lancet*. 1995. Vol. 346, N 8981. P. 1009–1011. doi: 10.1016/s0140-6736(95)91693-8
42. Zhang C., Liu J., Xu D., et al. Gain-of-function mutant p53 in cancer progression and therapy // *J Mol Cell Biol*. 2020. Vol. 12, N 9. P. 674–687. doi: 10.1093/jmcb/mjaa040
43. Chen L.L., Wang W.J. p53 regulates lipid metabolism in cancer // *Int J Biol Macromol*. 2021. Vol. 192. P. 45–54. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.09.188
44. Liu Y., Gu W. The complexity of p53-mediated metabolic regulation in tumor suppression // *Semin Cancer Biol*. 2022. Vol. 85. P. 4–32. doi: 10.1016/j.semcancer.2021.03.010
45. Liberti M.V., Locasale J.W. The Warburg effect: how does it benefit cancer cells? // *Trends Biochem Sci*. 2016. Vol. 41, N 3. P. 211–218. Corrected and republished from: *Trends Biochem Sci*. 2016 Mar. Vol. 41, N 3. P. 287. doi: 10.1016/j.tibs.2015.12.001
46. Schwartzenberg-Bar-Yoseph F., Armoni M., Karnieli E. The tumor suppressor p53 down-regulates glucose transporters GLUT1 and GLUT4 gene expression // *Cancer Res*. 2004. Vol. 64, N 7. P. 2627–2633. doi: 10.1158/0008-5472.can-03-0846
47. Xi Y., Zhang Y., Pan J., et al. Triptolide dysregulates glucose uptake via inhibition of IKK β -NF- κ B pathway by p53 activation in cardiomyocytes // *Toxicol Lett*. 2020. Vol. 318. P. 1–11. doi: 10.1016/j.toxlet.2019.10.001
48. Yu G., Luo H., Zhang N., et al. Loss of p53 sensitizes cells to palmitic acid-induced apoptosis by reactive oxygen species accumulation // *Int J Mol Sci*. 2019. Vol. 20, N 24. P. 6268. doi: 10.3390/ijms20246268
49. Sabapathy K., Lane D.P. Therapeutic targeting of p53: all mutants are equal, but some mutants are more equal than others // *Nat Rev Clin Oncol*. 2018. Vol. 15, N 1. P. 13–30. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.151
50. Armstrong J.F., Kaufman M.H., Harrison D.J., Clarke A.R. High-frequency developmental abnormalities in p53-deficient mice // *Curr Biol*. 1995. Vol. 5, N 8. P. 931–936. doi: 10.1016/s0960-9822(95)00183-7
51. Кастыро И.В., Костяева М.Г., Северин А.Е., и др. Критерии стрессорных реакций при моделировании септопластики у крыс: параметры вариабельности сердечного ритма // *Head and Neck / Голова и шея. Российское издание. Журнал Общероссийской общественной организации «Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи»*. 2022. Т. 10, № S2S1. С. 5–7. EDN: WYBQRG doi: 10.25792/HN.2022.10.2.S1.5-7
52. Dittmer D., Pati S., Zambetti G., et al. Gain of function mutations in p53 // *Nat Genet*. 1993. Vol. 4, N 1. P. 42–46. doi: 10.1038/ng0593-42

53. Miller F.D., Kaplan D.R. To die or not to die: neurons and p63 // *Cell Cycle*. 2007. Vol. 6, N 3. P. 312–317. doi: 10.4161/cc.6.3.3795
54. Torshin V.I., Kastyro I.V., Reshetov I.V., et al. The Relationship between p53-positive neurons and dark neurons in the hippocampus of rats after surgical interventions on the nasal septum // *Dokl Biochem Biophys*. 2022. Vol. 502, N 1. P. 30–35. doi: 10.1134/S1607672922010094
55. Kempermann G., Kuhn H.G., Gage F.H. Genetic influence on neurogenesis in the dentate gyrus of adult mice // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997. Vol. 94, N 19. P. 10409–10414. doi: 10.1073/pnas.94.19.10409
56. Liu H., Jia D., Li A., et al. p53 regulates neural stem cell proliferation and differentiation via BMP-Smad1 signaling and Id1 // *Stem Cells Dev*. 2013. Vol. 22, N 6. P. 913–927. doi: 10.1089/scd.2012.0370
57. Forsberg K., Wuttke A., Quadrato G., et al. The tumor suppressor p53 fine-tunes reactive oxygen species levels and neurogenesis via PI3 kinase signaling // *J Neurosci*. 2013. Vol. 33, N 36. P. 14318–14330. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1056-13.2013
58. Liu Z., Zhang C., Skamagki M., et al. Elevated p53 activities restrict differentiation potential of microRNA-deficient pluripotent stem cells // *Stem Cell Reports*. 2017. Vol. 9, N 5. P. 1604–1617. doi: 10.1016/j.stemcr.2017.10.006
59. Liu Y., Chen Y., Lu X., et al. SCYL1BP1 modulates neurite outgrowth and regeneration by regulating the Mdm2/p53 pathway // *Mol Biol Cell*. 2012. Vol. 23, N 23. P. 4506–4514. doi: 10.1091/mbc.E12-05-0362
60. Stavridis M.P., Lunn J.S., Collins B.J., Storey K.G. A discrete period of FGF-induced Erk1/2 signalling is required for vertebrate neural specification // *Development*. 2007. Vol. 134, N 16. P. 2889–2894. doi: 10.1242/dev.02858
61. Marin Navarro A., Pronk R.J., van der Geest A.T., et al. p53 controls genomic stability and temporal differentiation of human neural stem cells and affects neural organization in human brain organoids // *Cell Death Dis*. 2020. Vol. 11, N 1. P. 52. doi: 10.1038/s41419-019-2208-7
62. Culmsee C., Mattson M.P. p53 in neuronal apoptosis // *Biochem Biophys Res Commun*. 2005. Vol. 331, N 3. P. 761–777. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.03.149
63. Zhao J., Dong Y., Chen X., et al. p53 inhibition protects against neuronal ischemia/reperfusion injury by the p53/PRAS40/mTOR pathway // *Oxid Med Cell Longev*. 2021. Vol. 2021. P. 4729465. doi: 10.1155/2021/4729465
64. Xiao Z., Shen D., Lan T., et al. Reduction of lactoferrin aggravates neuronal ferroptosis after intracerebral hemorrhagic stroke in hyperglycemic mice // *Redox Biol*. 2022. Vol. 50. P. 102256. doi: 10.1016/j.redox.2022.102256
65. Dixon S.J., Lemberg K.M., Lamprecht M.R., et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death // *Cell*. 2012. Vol. 149, N 5. P. 1060–1072. doi: 10.1016/j.cell.2012.03.042
66. Granger D.N., Kvietys P.R. Reperfusion injury and reactive oxygen species: the evolution of a concept // *Redox Biol*. 2015. Vol. 6. P. 524–551. doi: 10.1016/j.redox.2015.08.020
67. Jiang L., Kon N., Li T., et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression // *Nature*. 2015. Vol. 520, N 7545. P. 57–62. doi: 10.1038/nature14344
68. Maor-Nof M., Shipony Z., Lopez-Gonzalez R., et al. p53 is a central regulator driving neurodegeneration caused by C9orf72 poly(PR) // *Cell*. 2021. Vol. 184, N 3. P. 689–708. doi: 10.1016/j.cell.2020.12.025
69. Xu S., Li X., Wang Y. Regulation of the p53-mediated ferroptosis signaling pathway in cerebral ischemia stroke (Review) // *Exp Ther Med*. 2023. Vol. 25, N 3. P. 113. doi: 10.3892/etm.2023.11812
70. Драгунова С.Г., Косырева Т.Ф., Северин А.Е., и др. Эффект моделирования синус-лифтинга и септопластики на изменения симпатической и парасимпатической нервных систем у крыс // *Head and Neck / Голова и шея. Российское издание. Журнал Общероссийской общественной организации «Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи»*. 2021. Т. 9, № 3. С. 43–49. EDN: KBQHML doi: 10.25792/HN.2021.9.3.43-49
71. Kastyro I.V., Mikhalskaia P.V., Khamidulin G.V., et al. Expression of the P53 protein and morphological changes in neurons in the pyramidal layer of the hippocampus after simulation of surgical interventions in the nasal cavity in rats // *Cell Physiol Biochem*. 2023. Vol. 57, N 1. P. 23–33. doi: 10.33594/000000605
72. Dugger B.N., Dickson D.W. Pathology of neurodegenerative diseases // *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2017. Vol. 9, N 7. P. a028035. doi: 10.1101/cshperspect.a028035
73. Small S.A., Perera G.M., DeLaPaz R., et al. Differential regional dysfunction of the hippocampal formation among elderly with memory decline and Alzheimer's disease // *Ann Neurol*. 1999. Vol. 45, N 4. P. 466–472. doi: 10.1002/1531-8249(199904)45:4<466::AID-ANA8>3.0.CO;2-Q

74. Li L.B., Chai R., Zhang S., et al. Iron exposure and the cellular mechanisms linked to neuron degeneration in adult mice // *Cells*. 2019. Vol. 8, N 2. P. 198. doi: 10.3390/cells8020198
75. Talebi M., Talebi M., Kakouri E., et al. Tantalizing role of p53 molecular pathways and its coherent medications in neurodegenerative diseases // *Int J Biol Macromol*. 2021. Vol. 172. P. 93–103. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.01.042
76. Qi Y., Cheng X., Jing H., et al. Effect of *Alpinia oxyphylla*-*Schisandra chinensis* herb pair on inflammation and apoptosis in Alzheimer's disease mice model // *J Ethnopharmacol*. 2019. Vol. 237. P. 28–38. doi: 10.1016/j.jep.2019.03.029
77. Scheltens P., De Strooper B., Kivipelto M., et al. Alzheimer's disease // *Lancet*. 2021. Vol. 397, N 10284. P. 1577–1590. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32205-4
78. Li H., Zhang Z., Li H., et al. New insights into the roles of p53 in central nervous system diseases // *Int J Neuropsychopharmacol*. 2023. Vol. 26, N 7. P. 465–473. doi: 10.1093/ijnp/pyad030
79. Abate G., Frisoni G.B., Bourdon J.C., et al. The pleiotropic role of p53 in functional/dysfunctional neurons: focus on pathogenesis and diagnosis of Alzheimer's disease // *Alzheimers Res Ther*. 2020. Vol. 12, N 1. P. 160. doi: 10.1186/s13195-020-00732-0
80. E.M., Jean Y.Y., Goldstein R.L., et al. Neuronal caspase 2 activity and function requires RAIDD, but not PIDD // *Biochem J*. 2012. Vol. 444, N 3. P. 591–599. doi: 10.1042/BJ20111588
81. Volik P.I., Kopeina G.S., Zhivotovsky B., Zamaraev A.V. Total recall: the role of PIDDosome components in neurodegeneration // *Trends Mol Med*. 2023. Vol. 29, N 12. P. 996–1013. doi: 10.1016/j.molmed.2023.08.008
82. Raza C., Anjum R., AUTHOR_ERROR Shakeel NUA. Parkinson's disease: mechanisms, translational models and management strategies // *Life Sci*. 2019. Vol. 226. P. 77–90. doi: 10.1016/j.lfs.2019.03.057
83. Luo Q., Sun W., Wang Y.F., et al. Association of p53 with neurodegeneration in Parkinson's disease // *Parkinsons Dis*. 2022. Vol. 2022. P. 6600944. doi: 10.1155/2022/6600944
84. Campbell B.C.V., Khatri P. Stroke // *Lancet*. 2020. Vol. 396, N 10244. P. 129–142. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31179-X
85. Almeida A., Sánchez-Morán I., Rodríguez C. Mitochondrial-nuclear p53 trafficking controls neuronal susceptibility in stroke // *IUBMB Life*. 2021. Vol. 73, N 3. P. 582–591. doi: 10.1002/iub.2453
86. Ashraf A., So P.W. Spotlight on ferroptosis: iron-dependent cell death in Alzheimer's disease // *Front Aging Neurosci*. 2020. Vol. 12. P. 196. doi: 10.3389/fnagi.2020.00196
87. Kostyaeva M., Dragunova S, Zindovic N., et al. Pathological changes in traumatization of upper jaw under the conditions of sinus lifting simulation in rats // *Journal of Clinical Physiology and Pathology (JCPP)*. 2023. Vol. 2, N 1. P. 4–10. Chkadua T, Visaitova Z, Ibragimova K Complex rehabilitation of patients with defects and deformities of the maxillofacial region using the method of autografting of adipose tissue. *Otorhinolaryngology, Head and Neck Pathology (ORLHNP)*. 2023; 2 (2): 32-35
88. Merlo P., Frost B., Peng S., et al. p53 prevents neurodegeneration by regulating synaptic genes // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014. Vol. 111, N 50. P. 18055–18060. doi: 10.1073/pnas.1419083111
89. Кастыро И.В., Хамидулин Г.В., Дьяченко Ю.Е., и др. Исследование экспрессии белка p53 и образования темных нейронов в гиппокампе у крыс при моделировании септопластики // *Российская ринология*. 2023. Т. 31, № 1. С. 27–36. EDN: KYBRDQ doi: 10.17116/rosrino20233101127
90. Haider S., Naqvi F., Batool Z., et al. Decreased hippocampal 5-HT and DA levels following sub-chronic exposure to noise stress: impairment in both spatial and recognition memory in male rats // *Sci Pharm*. 2012. Vol. 80, N 4. P. 1001–1011. doi: 10.3797/scipharm.1207-15
91. Kastyro I.V., Reshetov I.V., Khamidulin G.V., et al. Influence of surgical trauma in the nasal cavity on the expression of p53 protein in the hippocampus of rats // *Dokl Biochem Biophys*. 2021. Vol. 497, N 1. P. 99–103. doi: 10.1134/S160767292102006X
92. Csordás A., Mázló M., Gallyas F. Recovery versus death of "dark" (compacted) neurons in non-impaired parenchymal environment: light and electron microscopic observations // *Acta Neuropathol*. 2003. Vol. 106, N 1. P. 37–49. doi: 10.1007/s00401-003-0694-1
93. Кастыро И.В., Костяева М.Г., Королев А.Г., и др. Влияние моделирования септопластики и хирургического повреждения верхней челюсти на изменения норадренергической системы гиппокампальной формации // *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2023. Т. 29, № 2. С. 24–35. EDN: EVRJWG doi: 10.33848/foliolr23103825-2023-29-2-24-35

1. Lane DP, Crawford LV. T antigen is bound to a host protein in SV40-transformed cells. *Nature*. 1979;278(5701):261–263. doi: 10.1038/278261a0
2. Hassin O, Oren M. Drugging p53 in cancer: one protein, many targets. *Nat Rev Drug Discov*. 2023;22(2):127–144. doi: 10.1038/s41573-022-00571-8
3. Zierhut C. p53 and innate immune signaling in development and cancer: insights from a hematologic model of genome instability. *Cancer Res*. 2023;83(17):2807–2808. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-23-1855
4. Firestein GS, Echeverri F, Yeo M, Zvaifler NJ, Green DR. Somatic mutations in the p53 tumor suppressor gene in rheumatoid arthritis synovium. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(20):10895–10900. doi: 10.1073/pnas.94.20.10895
5. Yamanishi Y, Boyle DL, Rosengren S, Green DR, Zvaifler NJ, Firestein GS. Regional analysis of p53 mutations in rheumatoid arthritis synovium. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(15):10025–10030. doi: 10.1073/pnas.152333199
6. Kostyaeva MG, Popadyuk VI, Kastyro IV, et al. Significance of simulation of septoplasty in rats as a factor of surgical stress in p53 protein expression and its functional role in hippocampal pyramidal neurons. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2023;29(2):58-68. EDN: XQMJIH doi: 10.33848/foliorl23103825-2023-29-2-58-68
7. Drozdova G, Kastyro I, Khamidulin G, et al. The effect of stress on the formation of p53-positive and dark neurons in the hippocampus in a model of septoplasty in rats. *Journal of Clinical Physiology and Pathology*. 2022;1(1):35–45.
8. Donehower LA, Soussi T, Korkut A, et al. Integrated analysis of TP53 gene and pathway alterations in the cancer genome atlas. *Cell Rep*. 2019;28(5):1370–1384.e5. Corrected and republished from: *Cell Rep*. 2019 Sep 10;28(11):3010. doi: 10.1016/j.celrep.2019.07.001
9. Vousden KH, Prives C. Blinded by the light: the growing complexity of p53. *Cell*. 2009;137(3):413–431. doi: 10.1016/j.cell.2009.04.037
10. Levine AJ, Hu W, Feng Z. The P53 pathway: what questions remain to be explored? *Cell Death Differ*. 2006;13(6):1027–1036. doi: 10.1038/sj.cdd.4401910
11. Aubrey BJ, Kelly GL, Janic A, Herold MJ, Strasser A. How does p53 induce apoptosis and how does this relate to p53-mediated tumour suppression? *Cell Death Differ*. 2018;25(1):104–113. doi: 10.1038/cdd.2017.169
12. Williams AB, Schumacher B. p53 in the DNA-damage-repair process. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016;6(5):a026070. doi: 10.1101/cshperspect.a026070
13. Bieganski KT, Mello SS, Attardi LD. Unravelling mechanisms of p53-mediated tumour suppression. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(5):359–370. doi: 10.1038/nrc3711
14. Sciot R. MDM2 amplified sarcomas: a literature review. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(3):496. doi: 10.3390/diagnostics11030496
15. Montes de Oca Luna R, Wagner DS, Lozano G. Rescue of early embryonic lethality in mdm2-deficient mice by deletion of p53. *Nature*. 1995;378(6553):203–206. doi: 10.1038/378203a0
16. Momand J, Wu HH, Dasgupta G. MDM2 — master regulator of the p53 tumor suppressor protein. *Gene*. 2000;242(1-2):15–29. doi: 10.1016/s0378-1119(99)00487-4
17. Yang A, Kaghad M, Wang Y, et al. p63, a p53 homolog at 3q27-29, encodes multiple products with transactivating, death-inducing, and dominant-negative activities. *Mol Cell*. 1998;2(3):305–316. doi: 10.1016/s1097-2765(00)80275-0
18. Kaghad M, Bonnet H, Yang A, et al. Monoallelically expressed gene related to p53 at 1p36, a region frequently deleted in neuroblastoma and other human cancers. *Cell*. 1997;90(4):809–819. doi: 10.1016/s0092-8674(00)80540-1
19. Leong CO, Vidnovic N, DeYoung MP, Sgroi D, Ellisen LW. The p63/p73 network mediates chemosensitivity to cisplatin in a biologically defined subset of primary breast cancers. *J Clin Invest*. 2007;117(5):1370–1380. doi: 10.1172/JCI30866
20. Levrero M, De Laurenzi V, Costanzo A, Gong J, Wang JY, Melino G. The p53/p63/p73 family of transcription factors: overlapping and distinct functions. *J Cell Sci*. 2000;113 (Pt 10):1661–1670. doi: 10.1242/jcs.113.10.1661
21. Kostyaeva MG, Dragunova SG, Shilin SS, et al. Modeling of rhinosurgical procedure in rats: expression of p53 protein and formation of dark neurons in the hippocampus. *Head and neck. Russian Journal*. 2022;10(S2S2):28–34. EDN: AMZRKJ DOI: 10.25792/HN.2022.10.2.S2.28-34
22. Kostyaeva MG, Kastyro IV, Yunusov TYu, et al. Protein p53 expression and dark neurons in rat hippocampus after experimental septoplasty simulation. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2022;37(1):19–24. doi: 10.3103/S0891416822010037

23. Mills AA, Zheng B, Wang XJ, Vogel H, Roop DR, Bradley A. p63 is a p53 homologue required for limb and epidermal morphogenesis. *Nature*. 1999;398(6729):708–713. doi: 10.1038/19531
24. Pistritto G, Trisciuglio D, Ceci C, Garufi A, D'Orazi G. Apoptosis as anticancer mechanism: function and dysfunction of its modulators and targeted therapeutic strategies. *Aging (Albany NY)*. 2016;8(4):603–619. doi: 10.18632/aging.100934.
25. Kerr JF, Harmon BV. In: *Apoptosis: the molecular basis of cell death*. Tomei LD, Cope FO, editors. Vol. 3. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1991. P. 5–29.
26. 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
27. Wong RS. Apoptosis in cancer: from pathogenesis to treatment. *J Exp Clin Cancer Res*. 2011;30(1):87. doi: 10.1186/1756-9966-30-87
28. Guicciardi ME, Gores GJ. Life and death by death receptors. *FASEB J*. 2009;23(6):1625–1637. doi: 10.1096/fj.08-111005
29. Boatright KM, Salvesen GS. Mechanisms of caspase activation. *Curr Opin Cell Biol*. 2003;15(6):725–731. doi: 10.1016/j.ceb.2003.10.009
30. Kroemer G, Galluzzi L, Brenner C. Mitochondrial membrane permeabilization in cell death. *Physiol Rev*. 2007;87(1):99–163. doi: 10.1152/physrev.00013.2006
31. Danial NN, Korsmeyer SJ. Cell death: critical control points. *Cell*. 2004;116(2):205–219. doi: 10.1016/s0092-8674(04)00046-7
32. Slee EA, Adrain C, Martin SJ. Serial killers: ordering caspase activation events in apoptosis. *Cell Death Differ*. 1999;6(11):1067–1074. doi: 10.1038/sj.cdd.4400601
33. Martinvalet D, Zhu P, Lieberman J. Granzyme A induces caspase-independent mitochondrial damage, a required first step for apoptosis. *Immunity*. 2005;22(3):355–370. doi: 10.1016/j.immuni.2005.02.004
34. Cory S, Adams JM. The Bcl2 family: regulators of the cellular life-or-death switch. *Nat Rev Cancer*. 2002;2:647–56.)
35. Yu J, Zhang L. No PUMA, no death: implications for p53-dependent apoptosis. *Cancer Cell*. 2003;4(4):248–249. doi: 10.1016/s1535-6108(03)00249-6
36. Liu FT, Newland AC, Jia L. Bax conformational change is a crucial step for PUMA-mediated apoptosis in human leukemia. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;310(3):956–962. doi: 10.1016/j.bbrc.2003.09.109
37. Oda E, Ohki R, Murasawa H, et al. Noxa, a BH3-only member of the Bcl-2 family and candidate mediator of p53-induced apoptosis. *Science*. 2000;288(5468):1053–1058. doi: 10.1126/science.288.5468.1053
38. Harman D. Role of free radicals in aging and disease. *Ann N Y Acad Sci*. 1992;673:126–141. doi: 10.1111/j.1749-6632.1992.tb27444.x
39. D'Arcy MS. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. *Cell Biol Int*. 2019;43(6):582–592. doi: 10.1002/cbin.11137
40. Burns TF, El-Deiry WS. The p53 pathway and apoptosis. *J Cell Physiol*. 1999;181(2):231–239. doi: 10.1002/(SICI)1097-4652(199911)181:2<231::AID-JCP5>3.0.CO;2-L
41. Carson DA, Lois A. Cancer progression and p53. *Lancet*. 1995;346(8981):1009–1011. doi: 10.1016/s0140-6736(95)91693-8
42. Zhang C, Liu J, Xu D, Zhang T, Hu W, Feng Z. Gain-of-function mutant p53 in cancer progression and therapy. *J Mol Cell Biol*. 2020;12(9):674–687. doi: 10.1093/jmcb/mjaa040
43. Chen LL, Wang WJ. p53 regulates lipid metabolism in cancer. *Int J Biol Macromol*. 2021;192:45–54. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.09.188
44. Liu Y, Gu W. The complexity of p53-mediated metabolic regulation in tumor suppression. *Semin Cancer Biol*. 2022;85:4–32. doi: 10.1016/j.semcancer.2021.03.010
45. Liberti MV, Locasale JW. The Warburg effect: how does it benefit cancer cells? *Trends Biochem Sci*. 2016;41(3):211–218. Corrected and republished from: *Trends Biochem Sci*. 2016;41(3):287. doi: 10.1016/j.tibs.2015.12.001
46. 46. Schwartzenberg-Bar-Yoseph F, Armoni M, Karnieli E. The tumor suppressor p53 down-regulates glucose transporters GLUT1 and GLUT4 gene expression. *Cancer Res*. 2004;64(7):2627–2633. doi: 10.1158/0008-5472.can-03-0846
47. Xi Y, Zhang Y, Pan J, et al. Triptolide dysregulates glucose uptake via inhibition of IKK β -NF- κ B pathway by p53 activation in cardiomyocytes. *Toxicol Lett*. 2020;318:1–11. doi: 10.1016/j.toxlet.2019.10.001

48. Yu G, Luo H, Zhang N, et al. Loss of p53 sensitizes cells to palmitic acid-induced apoptosis by reactive oxygen species accumulation. *Int J Mol Sci.* 2019;20(24):6268. doi: 10.3390/ijms20246268
49. Sabapathy K, Lane DP. Therapeutic targeting of p53: all mutants are equal, but some mutants are more equal than others. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(1):13–30. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.151
50. Armstrong JF, Kaufman MH, Harrison DJ, Clarke AR. High-frequency developmental abnormalities in p53-deficient mice. *Curr Biol.* 1995;5(8):931–936. doi: 10.1016/s0960-9822(95)00183-7
51. Kastyro IV, Kostyaeva MG, Severin' AE. Criteria for stress reactions in simulation of septoplasty in rats: parameters of heart rate variability. *Head and neck. Russian Journal.* 2022;10(S2S1):5–7. EDN: WYBQRG doi: 10.25792/HN.2022.10.2.S1.5-7
52. Dittmer D, Pati S, Zambetti G, et al. Gain of function mutations in p53. *Nat Genet.* 1993;4(1):42–46. doi: 10.1038/ng0593-42
53. Miller FD, Kaplan DR. To die or not to die: neurons and p53. *Cell Cycle.* 2007;6(3):312–317. doi: 10.4161/cc.6.3.3795
54. Torshin VI, Kastyro IV, Reshetov IV, et al. The relationship between p53-positive neurons and dark neurons in the hippocampus of rats after surgical interventions on the nasal septum. *Dokl Biochem Biophys.* 2022;502(1):30–35. doi: 10.1134/S1607672922010094
55. Kempermann G, Kuhn HG, Gage FH. Genetic influence on neurogenesis in the dentate gyrus of adult mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94(19):10409–10414. doi: 10.1073/pnas.94.19.10409
56. Liu H, Jia D, Li A, et al. p53 regulates neural stem cell proliferation and differentiation via BMP-Smad1 signaling and Id1. *Stem Cells Dev.* 2013;22(6):913–927. doi: 10.1089/scd.2012.0370
57. Forsberg K, Wuttke A, Quadrato G, Chumakov PM, Wizenmann A, Di Giovanni S. The tumor suppressor p53 fine-tunes reactive oxygen species levels and neurogenesis via PI3 kinase signaling. *J Neurosci.* 2013;33(36):14318–14330. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1056-13.2013
58. Liu Z, Zhang C, Skamagki M, et al. Elevated p53 activities restrict differentiation potential of microrna-deficient pluripotent stem cells. *Stem Cell Reports.* 2017;9(5):1604–1617. doi: 10.1016/j.stemcr.2017.10.006
59. Liu Y, Chen Y, Lu X, et al. SCYL1BP1 modulates neurite outgrowth and regeneration by regulating the Mdm2/p53 pathway. *Mol Biol Cell.* 2012;23(23):4506–4514. doi: 10.1091/mbc.E12-05-0362
60. Stavridis MP, Lunn JS, Collins BJ, Storey KG. A discrete period of FGF-induced Erk1/2 signalling is required for vertebrate neural specification. *Development.* 2007;134(16):2889–2894. doi: 10.1242/dev.02858
61. Marin Navarro Navarro A, Pronk RJ, van der Geest AT, et al. p53 controls genomic stability and temporal differentiation of human neural stem cells and affects neural organization in human brain organoids. *Cell Death Dis.* 2020;11(1):52. doi: 10.1038/s41419-019-2208-7
62. Culmsee C, Mattson MP. p53 in neuronal apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;331(3):761–777. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.03.149
63. Zhao J, Dong Y, Chen X, et al. p53 Inhibition protects against neuronal ischemia/reperfusion injury by the p53/PRAS40/mTOR pathway. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:4729465. doi: 10.1155/2021/4729465
64. Xiao Z, Shen D, Lan T, et al. Reduction of lactoferrin aggravates neuronal ferroptosis after intracerebral hemorrhagic stroke in hyperglycemic mice. *Redox Biol.* 2022;50:102256. doi: 10.1016/j.redox.2022.102256
65. Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell.* 2012;149(5):1060–1072. doi: 10.1016/j.cell.2012.03.042
66. Granger DN, Kvietys PR. Reperfusion injury and reactive oxygen species: The evolution of a concept. *Redox Biol.* 2015;6:524–551. doi: 10.1016/j.redox.2015.08.020
67. Jiang L, Kon N, Li T, et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression. *Nature.* 2015;520(7545):57–62. doi: 10.1038/nature14344
68. Maor-Nof M, Shipony Z, Lopez-Gonzalez R, et al. p53 is a central regulator driving neurodegeneration caused by C9orf72 poly(PR). *Cell.* 2021;184(3):689–708.e20. doi: 10.1016/j.cell.2020.12.025
69. Xu S, Li X, Wang Y. Regulation of the p53 mediated ferroptosis signaling pathway in cerebral ischemia stroke (Review). *Exp Ther Med.* 2023;25(3):113. doi: 10.3892/etm.2023.11812
70. Dragunova SG, Kosyreva TF, Severin AE. The effect of simulating sinus lifting and septoplasty on changes in the sympathetic and parasympathetic nervous systems in rats. *Head and neck. Russian Journal.* 2021;9(3):43–49. EDN: KBQHML doi: 10.25792/HN.2021.9.3.43-49

71. Kastyro IV, Mikhalskaia PV, Khamidulin GV, et al. Expression of the P53 protein and morphological changes in neurons in the pyramidal layer of the hippocampus after simulation of surgical interventions in the nasal cavity in rats. *Cell Physiol Biochem*. 2023;57(1):23–33. doi: 10.33594/00000605
72. Dugger BN, Dickson DW. Pathology of neurodegenerative diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2017;9(7):a028035. doi: 10.1101/cshperspect.a028035
73. Small SA, Perera GM, DeLaPaz R, Mayeux R, Stern Y. Differential regional dysfunction of the hippocampal formation among elderly with memory decline and Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1999;45(4):466–472. doi: 10.1002/1531-8249(199904)45:4<466::AID-ANA8>3.0.CO;2-Q
74. Li LB, Chai R, Zhang S, et al. Iron exposure and the cellular mechanisms linked to neuron degeneration in adult mice. *Cells*. 2019;8(2):198. doi: 10.3390/cells8020198
75. Talebi M, Talebi M, Kakouri E, et al. Tantalizing role of p53 molecular pathways and its coherent medications in neurodegenerative diseases. *Int J Biol Macromol*. 2021;172:93–103. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.01.042
76. Qi Y, Cheng X, Jing H, et al. Effect of *Alpinia oxyphylla*-*Schisandra chinensis* herb pair on inflammation and apoptosis in Alzheimer's disease mice model. *J Ethnopharmacol*. 2019;237:28–38. doi: 10.1016/j.jep.2019.03.029
77. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2021;397(10284):1577–1590. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32205-4
78. Li H, Zhang Z, Li H, Pan X, Wang Y. New insights into the roles of p53 in central nervous system diseases. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2023;26(7):465–473. doi: 10.1093/ijnp/pyad030
79. Abate G, Frisoni GB, Bourdon JC, Piccirella S, Memo M, Uberti D. The pleiotropic role of p53 in functional/dysfunctional neurons: focus on pathogenesis and diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2020;12(1):160. doi: 10.1186/s13195-020-00732-0
80. Ribe EM, Jean YY, Goldstein RL, et al. Neuronal caspase 2 activity and function requires RAIDD, but not PIDD. *Biochem J*. 2012;444(3):591–599. doi: 10.1042/BJ20111588
81. Volik PI, Kopeina GS, Zhivotovsky B, Zamaraev AV. Total recall: the role of PIDDosome components in neurodegeneration. *Trends Mol Med*. 2023;29(12):996–1013. doi: 10.1016/j.molmed.2023.08.008
82. Raza C, Anjum R, Shakeel NUA. Parkinson's disease: mechanisms, translational models and management strategies. *Life Sci*. 2019;226:77–90. doi: 10.1016/j.lfs.2019.03.057
83. Luo Q, Q, Sun W, Wang YF, Li J, Li DW. Association of p53 with neurodegeneration in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*. 2022;2022:6600944. doi: 10.1155/2022/6600944
84. Campbell BCV, Khatri P. Stroke. *Lancet*. 2020;396(10244):129–142. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31179-X
85. Almeida A, Sánchez-Morán I, Rodríguez C. Mitochondrial-nuclear p53 trafficking controls neuronal susceptibility in stroke. *IUBMB Life*. 2021;73(3):582–591. doi: 10.1002/iub.2453
86. Ashraf A, So PW. Spotlight on ferroptosis: iron-dependent cell death in Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*. 2020;12:196. doi: 10.3389/fnagi.2020.00196
87. Kostyaeva M, Dragunova S, Zindovic N, et al. Pathological changes in traumatization of upper jaw under the conditions of sinus lifting simulation in rats. *Journal of Clinical Physiology and Pathology (JCPP)*. 2023;2(1):4–10. Chkadua T, Visaitova Z, Ibragimova K Complex rehabilitation of patients with defects and deformities of the maxillofacial region using the method of autografting of adipose tissue. *Otorhinolaryngology, Head and Neck Pathology (ORLHNP)*. 2023; 2 (2): 32-35
88. Merlo P, Frost B, Peng S, Yang YJ, Park PJ, Feany M. p53 prevents neurodegeneration by regulating synaptic genes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(50):18055–18060. doi: 10.1073/pnas.1419083111
89. Kastyro IV, Hamidulin GV, Dyachenko YuE, et al. Analysis of p53 protein expression and formation of dark neurons in the hippocampus of rats during septoplasty modeling. *Russian Rhinology*. 2023;31(1):27–36. EDN: KYBRDQ doi: 10.17116/rosrino20233101127
90. Haider S, Naqvi F, Batool Z, et al. Decreased hippocampal 5-HT and DA levels following sub-chronic exposure to noise stress: impairment in both spatial and recognition memory in male rats. *Sci Pharm*. 2012;80(4):1001–1011. doi: 10.3797/scipharm.1207-15
91. Kastyro IV, Reshetov IV, Khamidulin GV, et al. Influence of surgical trauma in the nasal cavity on the expression of p53 protein in the hippocampus of rats. *Dokl Biochem Biophys*. 2021;497(1):99–103. doi: 10.1134/S160767292102006X

92. Csordás A, Mázló M, Gallyas F. Recovery versus death of "dark" (compacted) neurons in non-impaired parenchymal environment: light and electron microscopic observations. *Acta Neuropathol.* 2003;106(1):37–49. doi: 10.1007/s00401-003-0694-1
93. Kastyro IV, Kostyaeva MG, Korolev AG. Influence of simulation of septoplasty and surgical injury of the upper jaw on changes in the noradrenergic system of the hippocampal formation. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae.* 2023;29(2):24–35. EDN: EVRJWG
doi: 10.33848/foliorl23103825-2023-29-2-24-35

ОБ АВТОРАХ/ AUTHORS' INFO

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author	
* Котов Владислав Николаевич ; адрес: Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ORCID: 0000-0001-8416-8238; e-mail: fnkc.vladislav@gmail.com	* Vladislav N. Kotov ; address: 6 Miklouho-Maklaya street, 117198 Moscow, Russia; ORCID: 0000-0001-8416-8238; e-mail: fnkc.vladislav@gmail.com
Соавторы:	
Маргарита Гурьевна Костяева , канд. ветеринар. наук, доцент; ORCID: 0000-0001-5182-0373; eLibrary SPIN: e-mail: kostyaeva.71@mail.ru	Margarita G. Kostyaeva , Cand. Sci. (Veterinary); ORCID: 0000-0001-5182-0373; eLibrary SPIN: e-mail: kostyaeva.71@mail.ru
Светлана Сулеймановна Ибадуллаева ; ORCID: eLibrary SPIN: e-mail: ibadullayeva00@gmail.com	Svetlana S. Ibadullaeva ; ORCID: eLibrary SPIN: e-mail: ibadullayeva00@gmail.com
Ганшин Игорь Борисович , д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0001-5766-9416; eLibrary SPIN: e-mail: gibdoc@yandex.ru	Igor B. Ganshin , MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0001-5766-9416; eLibrary SPIN: e-mail: gibdoc@yandex.ru
Ходорович Ольга Сергеевна , д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-6014-4597; eLibrary SPIN: e-mail: khodorovich-o@mail.ru	Olga S. Khodorovich , MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0002-6014-4597; eLibrary SPIN: e-mail: khodorovich-o@mail.ru
Карташева Алла Федоровна , д-р мед. наук, профессор; ORCID: eLibrary SPIN: e-mail: khodorovich-o@mail.ru	Alla F. Kartasheva , MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: eLibrary SPIN: e-mail: khodorovich-o@mail.ru
Валиев Тимур Теймуразович , д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-1469-2365 eLibrary SPIN: e-mail: timurvaliev@mail.ru	Timur T. Valiev , MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0002-1469-2365 eLibrary SPIN: e-mail: timurvaliev@mail.ru

РИСУНКИ

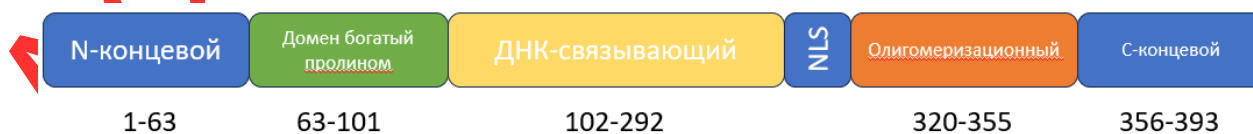


Рис. 1. Схема строения p 53 (NLS — последовательность ядерной локализации).

Fig. 1. Scheme of p 53 structure (NLS — nuclear localization sequence).

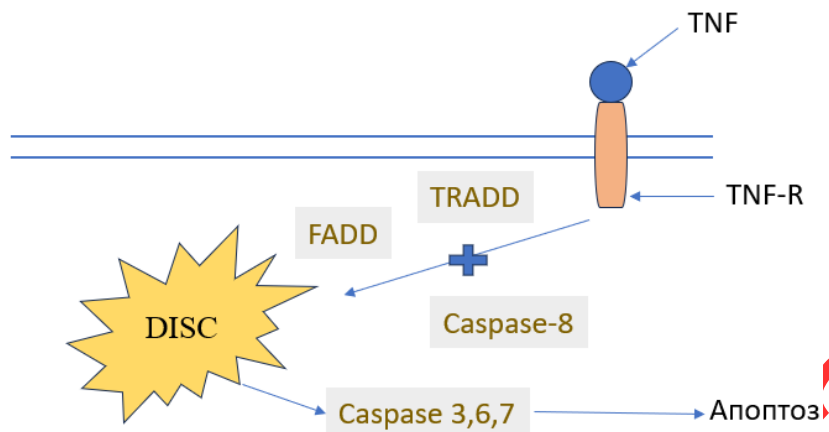


Рис. 2. Внешний (TNF-зависимый) путь апоптоза. FADD — Fas-associated DD-protein, TRADD — TNFR1-associated DD-protein, TNF — tumor necrosis factor, DISC — death-inducing signaling complex.

Fig. 2. Extrinsic (TNF-dependent) apoptotic pathway. FADD — Fas-associated DD-protein, TRADD — TNFR1-associated DD-protein, TNF — tumor necrosis factor, DISC — death-inducing signaling complex.

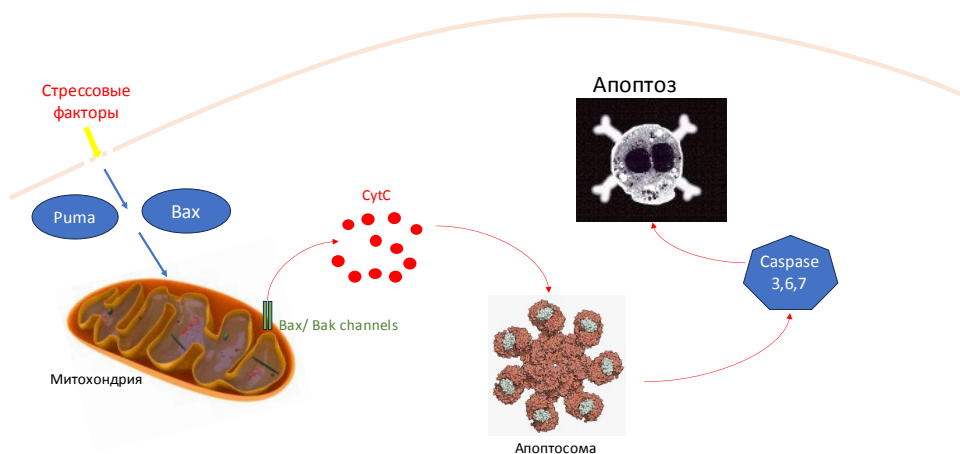


Рис. 3. Митохондриальный (внутренний) путь апоптоза.

Fig. 3. Mitochondrial (intrinsic) apoptotic pathway.