

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

УДК 571.21:577.2.08

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА МЕХАНИЗМЫ И КЛАССИФИКАЦИЮ КЛЕТОЧНОЙ ГИБЕЛИ

И. А. Дворяшина^{1,2}, Ю. И. Великородная², А. Я. Почепцов², О. В. Федорова¹

¹Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра гистологии, эмбриологии, цитологии,

²ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены,
токсикологии и профпатологии» ФМБА России, Волгоград

В статье приводятся рекомендации номенклатурного комитета по клеточной гибели в отношении необратимой пермеабилзации клеточной мембраны или полной фрагментации клетки, а также регулируемой клеточной гибели, запрограммированной на генетическом уровне. Приводятся морфологические, биохимические и иммуногистохимические маркеры апоптоза, некроза, аутофагии и аноикиса.

Ключевые слова: клеточная гибель, апоптоз, некроз, аутофагия, аноикис.

A MODERN VIEW ON THE MECHANISMS AND CLASSIFICATION OF CELL DEATH

I. A. Dvoryashina^{1,2}, Yu. I. Velikorodnaya², A. Ya. Pocheptsov², O. V. Fedorova¹

¹ Volgograd State Medical University,
Department of histology, embryology, cytology

²FGUP «Research Institute of Hygiene, Toxicology and Occupational Pathology» FMBA of Russia, Volgograd

The article includes recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death on irreversible permeabilization of the cell membrane or complete fragmentation of cells as well as regulated cell death (a genetically regulated process). The article describes morphological, biochemical and immunohistochemical markers of apoptosis, necrosis, autophagy and anoikis.

Key words: cell death, apoptosis, necrosis, autophagy, anoikis.

Вопрос жизни и смерти клетки возник одним из первых в морфологии. Так в 1838 г. появилась работа нескольких ученых, включая Маттиаса Шлейдена, Теодора Шванна и Рудольфа Карла Вирхова, которая вытекла в так называемую «клеточную теорию». Спустя несколько десятилетий (в 1885 г.) Вальтер Флемминг впервые описал некоторые из морфологических особенностей, которые были в значительной степени использованы для определения апоптоза на протяжении последних четырех десятилетий [8].

Номенклатурный комитет по клеточной смерти (NCCD) рекомендует считать мертвыми клетки, которые демонстрируют либо необратимую пермеабилзацию плазматической мембраны или подверглись полной фрагментации [1].

Важно отметить, что случаи гибели клеток (рис.) могут быть разделены на две большие взаимоисключающие категории: «случайные» и «регулируемые».

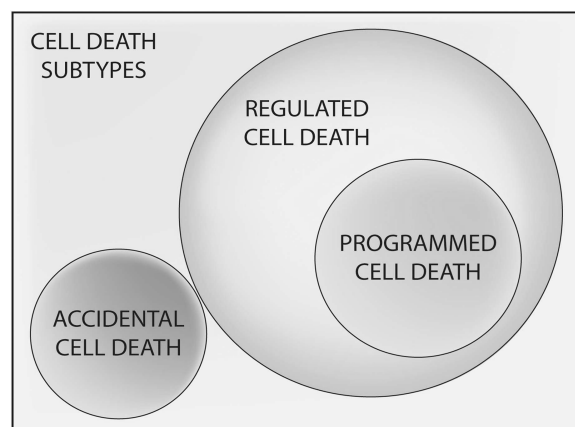


Рис. Типы клеточной смерти

Случайная гибель клеток (accidental cell death, ACD) обусловлена серьезными повреждениями, в том числе физическими (например, повышенной температурой

или высоким давлением), химическими (например, сильнодействующими детергентами или экстремальным изменением pH) и механическими (например, порез) стимулами; она (гибель) происходит практически немедленно и не чувствительна к фармакологическим или генетическим вмешательствам любого рода.

В то время как регулируемая гибель клеток (regulated cell death, RCD) включает генетически закодированный молекулярный механизм. Таким образом, ход RCD может быть изменен с помощью фармакологических или генетических вмешательств, направленных на ключевые компоненты такого механизма. При этом понятие RCD включает в себя все случаи физиологической гибели клеток (в ходе эмбрионального развития, поддержания клеточного гомеостаза и иммунных ответов), такие случаи RCD называют запрограммированной клеточной гибелью [3].

Ранние классификации клеточной гибели были чисто морфологическими, вследствие очевидных технических ограничений. В 1972 г. австралийский патолог Джон Ф. Керр вместе со своими шотландскими коллегами Эндрю Х. Уилли и Алистером Р. Карри ввели термин «апоптоз», чтобы обозначить форму клеточной гибели, которая характеризуется сморщиванием цитоплазмы, конденсацией хроматина, которое начинается у ядерной мембраны, с последующим вовлечением всего ядра, фрагментацией ядер, минимальными изменениями других органелл и своеобразный «подобный вскипанию» процесс, кульминацией которого является формирование нескольких дискретных телец, которые изначально сохраняют целостность плазматической мембраны (апоптотические тельца) [4]. Вскоре после этого была сформулирована первая классификация гибели клеток, которая провела различия между: I типом клеточной гибели (апоптоз), который проявляется с морфологическими особенностями, описанными выше; II типом гибели клеток (аутофагия) с характерной обширной вакуолизацией цитоплазмы и III типом клеточной гибели (некроз), который имеет отличные от апоптоза и аутофагии признаки. Такой «визуальный каталог» доминировал на поле научных исследований клеточной гибели в течение многих десятилетий [6].

Тем не менее, NCCD рассматривает его как упрощение и считает, что он вводит в заблуждение, по нескольким причинам. Так, последние исследования показали, что морфологические и функциональные аспекты клеточной гибели не обязательно связаны друг с другом. Например, некоторые типы апоптоза могут проявляться с некротическим внешним видом, также многие случаи RCD демонстрируют как апоптотические, так и некротические признаки [5].

В 2012 г. NCCD предложил отказаться от морфологического каталога оценки гибели клеток в пользу новой классификации, основанной на количественных биохимических параметрах [3].

С биохимической точки зрения, апоптоз определяется как каспаза-зависимый вариант RCD. Апоптоз

может быть инициирован внутриклеточными или внеклеточными раздражителями. Внутренний апоптоз критически зависит от пермеабилзации митохондриальной наружной мембраны, при которой запускается каскад реакций, активирующий каспазы 9 и 3 (Casp 9, Casp 3). Внешний апоптоз протекает вместе с активацией сигнального каскада с активацией CASP 8 и CASP 3.

Некроз же NCCD определяет как RCD, которая критически зависит от киназ RIPK1 и RIPK3. Следует отметить, что как RIPK1, так и RIPK3 регулируют активацию каспаз. То есть сигнальные каскады, ответственные за инициирование апоптоза и некроза, тесно взаимосвязаны. Что подтверждает ограниченную информационную ценность классификаций клеточной гибели исключительно на основе морфологии.

Также в понятие RCD входят аутофагия, аноикс. Аутофагия — процесс разрушения органелл клетки и переработки клеточных структур, который зачастую приводит к клеточной гибели. Морфологическим маркером аутофагии является вакуолизация клеток, биохимическим — активация фосфоинозитид-3 киназы [7]. Аноикс — один из видов RCD, свойственный эпителиальным тканям, вызванный отделением клеток от субстрата, соответственно данный вид RCD имеет специфический морфологический признак. Пусковым механизмом аноикса является активация киназы JNK [2].

Таким образом, основываясь исключительно на морфологическом исследовании микропрепарата, нельзя однозначно сказать, какой тип RCD произошел в конкретном случае, и изменения в поврежденной ткани стоит определить как некротические. Однозначно определить, подверглись клетки некрозу или апоптозу, можно, используя методы иммуногистохимического исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Galluzzi L., Bravo-San Pedro J. M., Vitale I., Aaronson S. A., et al. Essential versus accessory aspects of cell death: recommendations of the NCCD 2015 // *Cell Death and Differentiation*. — 2015. — Vol. 22. — P. 58—73.
2. Jiao Zhang, Ling Guo, Xia Zhou, Fengyun Dong, Liquan Li, Zuowang Cheng, Yinghua Xu, Jiyong Liang, Qi Xie, and Ju Liu. Dihydroartemisinin induces endothelial cell anoikis through the activation of the JNK signaling pathway // *Oncol Lett*. — 2016. — Sep; Vol. 12 (3). — P. 1896—1900.
3. Galluzzi L., Vitale I., Abrams J. M., Alnemri E. S., Baehrecke E. H., Blagosklonny M. V., et al. Molecular definitions of cell death subroutines: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death // *Cell Death Differ*. — 2012. — Vol. 19. — P. 107—120.
4. 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. — P. 239—257.
5. Kroemer G., Galluzzi L., Vandenabeele P., Abrams J., Alnemri E. S., Baehrecke E. H., et al. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009 // *Cell Death Differ*. — 2009. — Vol. 16. — P. 3—11.
6. Антошкин О. Н., Загребин В. Л., Волотова Е. В., Куркин Д. В., Бакулин Д. А., Федорова О. В., Терентьев А. В.,

Егорова А. С. Протеинопатия и апоптоз нейронов головного мозга при экспериментальной нейродегенерации у крыс // Вестник ВолгГМУ. — 2015. — № 1 (53). — С. 122—124.

7. Ковалева О. В., Шитова М. С., Зборовская И. Б. Аутофагия: клеточная гибель или способ выживания? // Клиническая онкогематология. — 2014. — Т. 7, № 2. — С. 103—113.

8. Манских В. Н. Пути гибели клеток и их биологическое значение // Цитология. — 2007. — Т. 49, № 11. — С. 909—915.

Контактная информация

Дворяшина Ирина Александровна — ассистент кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии, Волгоградский государственный медицинский университет, младший научный сотрудник лаборатории патоморфологии, ФГУП Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии и профпатологии ФМБА России, e-mail: germionna@yandex.ru