

Обзорная статья

УДК 616.8-00

doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-4-10-21

**МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ
ГИБЕЛИ НЕЙРОНОВ ПРИ ОСТРЫХ НАРУШЕНИЯХ
МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ**

***В.А. Кудрявцева¹, Е.А. Кузьмин¹, А.В. Моисеева¹, М.С. Обельчакова¹, П.А. Сеницына¹,
Г.А. Пьявченко¹, Н.Л. Карташкина¹, А.Г. Алексеев², А.М. Голубев³,
М.А. Затолокина^{2,4}, С.Л. Кузнецов¹***

¹Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия

²Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева, Орел, Россия

³Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В.А. Неговского, Москва, Россия

⁴Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

Автор, ответственный за переписку: Геннадий Александрович Пьявченко, gennadii.piavchenko@staff.sechenov.ru

Резюме. Острые нарушения мозгового кровообращения характеризуются различными изменениями клеток мозга, зачастую приводящими к их массовой гибели. В данном обзоре представлен перечень маркеров, связанных с разными видами клеточной смерти и возникающих при острых нарушениях мозгового кровообращения, и определено значение этих маркеров в диагностике геморрагического и ишемического инсульта.

Острое нарушение мозгового кровообращения является одним из наиболее обсуждаемых вопросов современной реаниматологии и медицины, так как это тяжелое состояние, приводящее к инсульту и последующей гибели пациента, при отсутствии оперативной помощи. Однако быстрое лечение и диагностирование инсульта затруднено вследствие недостаточной изученности морфологических признаков и биомаркеров, позволяющих достоверно определить характер повреждения. Необходим глубокий анализ и систематизация имеющейся по указанной теме информации.

Цель обзора: выявить соответствие молекулярных механизмов клеточной гибели при острых нарушениях мозгового кровообращения и их морфологических проявлений.

Материал и методы. Всего было отобрано 50 наиболее релевантных источников информации. Отбор источников осуществлялся в базах данных медицинских и биологических публикаций PubMed, Scopus, Web of Science, РИНЦ, а также были задействованы фундаментальные работы научной литературы по рассматриваемой теме.

Результаты. Были определены и проанализированы главные механизмы клеточной смерти при инсульте, рассмотрены морфологические и гистологические особенности наблюдаемых процессов, их структурные проявления. Кроме того, были перечислены наиболее часто выявляемые молекулярные маркеры, специфические для каждого типа клеточной гибели.

Заключение. Изучение молекулярных путей и процессов клеточной реорганизации, характерных для различных типов гибели клеток, а также соответствующих им биологических маркеров имеет важное диагностическое значение при выявлении нарушений мозгового кровообращения. Определение типичных для данного состояния морфологических и молекулярных маркеров позволит оперативно диагностировать инсульт и минимизировать его негативные последствия.

Ключевые слова: инсульт, клеточная гибель, молекулярные маркеры, апоптоз, некроз, ферроптоз, партанатоз, сармоптоз, аутолиз, аутофагия, онкоз, эксайтотоксическая гибель

© Кудрявцева В.А., Кузьмин Е.А., Моисеева А.В., Обельчакова М.С.,
Сеницына П.А., Пьявченко Г.А., Карташкина Н.Л., Алексеев А.Г.,
Голубев А.М., Затолокина М.А., Кузнецов С.Л., 2022

Review article

MOLECULAR AND MORPHOLOGICAL MARKERS OF NEURONAL DEATH IN ACUTE CEREBRAL CIRCULATION DISORDERS

*V.A. Kudryavtseva¹, E.A. Kuzmin¹, A.V. Moiseeva¹, M.S. Obelchakova¹, P.A. Sinitsyna¹,
G.A. Piavchenko¹, N.L. Kartashkina¹, A.G. Alekseev², A.M. Golubev³,
M.A. Zatolokina^{2,4}, S.L. Kuznetsov¹*

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

²I.S. Turgenev Orel State University, Orel, Russia

³V.A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Moscow, Russia

⁴Kursk State Medical University, Kursk, Russia

Corresponding author: Gennadii A. Piavchenko, gennadii.piavchenko@staff.sechenov.ru

Resume. Acute cerebral circulatory disorders are characterised by various changes in brain cells, often leading to mass death. This review presents a list of markers associated with different types of cell death occurring in acute cerebral circulation disorders and identifies the importance of these markers in the diagnosis of haemorrhagic and ischaemic stroke.

Acute cerebral circulation disorder is one of the most debated issues in modern resuscitation and medicine, as it is a severe condition leading to stroke and subsequent patient death, if not treated promptly. However, rapid treatment and diagnosis of stroke is difficult due to the lack of study of morphological signs and biomarkers to reliably determine the nature of the injury. An in-depth analysis and systematization of the available information on this topic is needed.

Purpose of the review: to reveal the correspondence between the molecular mechanisms of cell death in acute disorders of cerebral circulation and their morphological manifestations.

Material and Methods. A total of 50 most relevant sources of information were selected. The sources were selected from the databases of medical and biological publications PubMed, Scopus, Web of Science, RSCI, and fundamental works of scientific literature on the considered topic were involved.

Results. The main mechanisms of cell death in stroke were identified and analyzed, the morphological and histological features of the observed processes and their structural manifestations were reviewed. Besides, the most frequently detected molecular markers specific for each type of cell death were listed.

Conclusion. The study of molecular pathways and cellular reorganization processes characteristic of different types of cell death as well as their corresponding biological markers is of important diagnostic value in the detection of cerebral circulatory disorders. Determination of morphological and molecular markers typical for this condition will allow a prompt diagnosis of stroke and minimization of its negative consequences.

Keywords: stroke, cell death, molecular markers, apoptosis, necrosis, ferroptosis, parthanatos, sarnoptosis, autolysis, autophagy, oncosis, excitotoxic death

Инсульт является одной из ведущих причин смерти. Вследствие инсульта ежегодно умирает 7 млн человек во всем мире [1]. Вероятность возникновения данного заболевания увеличивается с возрастом: так, в 45–55 лет риск возникновения инсульта составляет 0,001 %, а в более зрелом возрасте эта вероятность достигает 0,03 % [2]. Инсульты характеризуются тем, что их «терапевтическое окно» очень мало, а именно – 4,5 часа [3]. Также немаловажным фактором является точность постановки диагноза. Приблизительно у 30 % пациентов, у которых изначально подозревался инсульт, в конечном итоге диагностируется заболевание, не связанное с инсультом. Более того, около 50 % случаев инсульта пропускаются врачами [4]. Помимо обнаружения инсульта необходимо

определить его тип, так как лечение разных типов инсультов отличается. Причиной инсульта может являться: гипоксия, ишемия и инфаркт головного мозга. Вследствие нарушения аэробных процессов в нервной ткани происходит поражение нейронов по причине их локальной гибели. К морфологическим проявлениям ишемических повреждений нейронов относятся: гомогенизация цитоплазмы, качественные изменения ядер, образование клеток-теней, хроматолиз, перемещение ядра к центру клетки и его набухание, перемещение ядрышка к периферии ядра, перичеселлюлярный отек. Биомаркерами могут служить белки, липиды, РНК и другие компоненты клеток, высвобождающиеся при смерти клеток. Технологии, применяемые в современной медицине, позволяют

получать данные генома, эпи-генома, транскриптома, протеома и анализировать их для дифференцировки этиологии. Мультикомпонентный биохимический анализ позволяет точно и быстро поставить диагноз и приступить к лечению. В этом обзоре описаны основные изученные маркеры инсульта и современные данные по их диагностическому значению.

ОСНОВНЫЕ ВИДЫ КЛЕТОЧНОЙ ГИБЕЛИ

Основными типами клеточной гибели при инсультах служат *апоптоз* и *некроз*. Они характеризуются разными молекулярными механизмами, что также отражается на морфологическом уровне. Помимо апоптоза и некроза в настоящее время известно множество разновидностей переходных и специфических форм клеточной гибели, характерных как для всех клеток организма, так и для определенных дифферонов. Многие из них являются комбинацией программируемой гибели с разными стартовыми сигналами и некрозом. Поэтому, особенно морфологически, эти разновидности идентичны некрозу. В свою очередь, молекулярные маркеры будут различны.

Обращает внимание многообразие молекулярных маркеров. Биологические маркеры при инсультах можно разделить на группы: маркеры повреждения тканей головного мозга, маркеры воспаления, маркеры гемостаза, прочие маркеры [5]. К основным маркерам повреждения головного мозга относят: S100bB (S-100 кальций-связывающего белка B), GFAP (глиальный фибриллярный кислый белок), T-tau (тау-белок), NSE (нейрон-специфическая эналаза), NMDA-R (НМДА-рецептор), MPB (основной белок миелина), BDNF (Фактор роста нервов типа B). По наличию этих маркеров можно судить о разрушении нервных клеток и циркуляции продуктов их метаболизма в кровотоке. К маркерам воспаления относятся: IL-6, предварительное определение которого, независимо от этиологии инсульта, может помочь предсказать функциональный исход после IV-тромболиза, независимо от выраженности симптомов и осложнений инсульта; IL-1b, TNF- α (фактор некроза опухоли), вырабатываемые активированной микроглией в состоянии M1 [6], cFn (клеточный фибронектин), VCAM 1 (молекула адгезии сосудистых клеток 1), MMP9 (Матриксная металлопротеиназа 9), ApoC1, ApoC III, которые совместно с параоксоназой-1 могут быть полезны как для диагностики ишемического инсульта, так и для дифференциации между ишемическим и геморрагическим инсультами, благодаря их связи с холестерином

липопротеинов высокой плотности (HDL-C) и сывороточным амилоидом А [7]. Группа маркеров воспалительного процесса взаимосвязана с патологиями сосудов крупного и среднего диаметра. К маркерам гемостаза относятся: DD (D-димер), vWF (фактор фон Виллебранда), высокий уровень которого связан с повышенным риском первого инсульта, рецидива инсульта или смертности, связанной с инсультом, что подтверждают обширные эпидемиологические данные [8], PAI-1, высокий уровень которого также отмечается у пациентов с ишемической болезнью [9]. Маркеры этой фракции сигнализируют о тромбозе. К прочим маркерам относятся: NT-proBNP, BNP (мозговой натрийуретический пептид), NDKA (нуклеозиддифосфаткиназа), PARK 7, RBP4 (ретинол-связывающий белок 4), CASP3 (каспаза 3).

Апоптоз

Является регулируемым процессом программируемой клеточной смерти, из-за которого клетка распадается на апоптотические тельца, которые ограничены плазматической мембраной. В данном процессе морфологические изменения проходят некоторые фазы. Для старта каждой фазы имеется специальная генетическая программа. Программы воплощаются через генную индукцию, синтез сигнальных молекул и оканчиваются активацией эндонуклеаз [10]. Основные морфологические изменения, а именно: конденсация хроматина, фрагментация ядра, уплотнение клетки и блеббинг (появление выпячиваний клеточной поверхности, характеризующихся различной структурой и формой) [11] – проявляются на более поздних этапах, в то время как начальная фаза морфологически не характеризуется [12], так как ее действие связано с активностью индукторов апоптоза (белки p53, Rb) и внутриклеточных факторов [13].

К основным морфологическим изменениям относят: конденсацию хроматина, фрагментацию ядра, уплотнение клетки и блеббинг, которому предшествует набухание митохондрий, происходящее во время попадания из межклеточного пространства белков в цитоплазму, что, в свою очередь, приводит к некоторому уплотнению органелл, однако они сохраняют свою целостность на всех стадиях [10]. В ходе этого процесса во многих случаях образуются апоптотические тельца, а клеточное содержимое обычно не изливается, что, как предполагается, сводит к минимуму возникновение иммунологических реакций [14]. К молекулярным маркерам апоптоза относят: Caspase-3, Toll-like receptors (TLRs), death receptors (TNFR1), inflammasomes (the NLRP3 inflammasome), внутриклеточное

определение нуклеиновых кислот (например, вирусной ДНК), apoptotic caspases (caspase-8, caspase-10, caspase-3, caspase-6, caspase-7, and caspase-9), LC3-II (microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3).

Нарушение местного кровообращения и развитие гипоксии приводит к невозможности синтезировать нужное количество энергии и формированию некроза. В отличие от программируемой клеточной гибели при некрозе не происходит конденсации хромосом [15, 16].

Некроз

Некроз – тип смерти клетки, проявляющийся ее набуханием с последующим выходом внутриклеточного содержимого во внеклеточное пространство. Хотя в процесс деградации вовлечены разрывы ДНК, однако при некрозе, в отличие от апоптоза, не происходит конденсации хромосом. Из-за этих различий патологические признаки некроза можно отличить от признаков апоптоза.

Главные морфологические признаки некроза не появляются в момент возникновения, а несколько позже – через несколько часов и даже суток после гибели клеток. На ранних стадиях наблюдается карioreксис, после появляются пикнотичные, а потом и полностью лизированные ядра [17]. Кариолизис характеризует переход от некробиоза к собственно некрозу и хорошо обнаруживается при окраске гематоксилин-эозином. Распавшиеся ядра не будут окрашиваться гематоксилином из-за распада нуклеиновых кислот. Также на ультраструктурном уровне наблюдается набухание митохондрий, митофагия, распад полисом, перемещение рибосом от поверхности цистерн, лизис гранул гликогена [18].

В других органеллах проходят данные изменения:

- *в митохондриях*: разбухание, уменьшение плотности гранул матрикса, образование в матриксе агрегатов неправильной формы, отложение солей кальция;

- *в цитоплазматической сети*: разбухание, фрагментация и распад мембранных структур;

- *в полисомах и рибосомах*: распад полисом, перемещение рибосом от поверхности цистерн, понижение четкости контуров и размеров, а также количества рибосом;

- *в лизосомах*: агрегация мелких плотных гранул матрикса и просветление, разрыв мембран;

- *в цитоплазматическом матриксе*: лизис гранул гликогена, снижение активности ферментов [11].

Молекулярными маркерами некроза являются: serine-threonine kinases, полиубиквитиновая система (преимущественно связи K63 и M1), HBGH1, S100-белки,

АТФ, HSP90. Для вторичного некроза и фагоцитоза после апоптоза характерны DFNA5 белок; caspase-3; caspase-1/1.

Ферроптоз

Одним из распространенных типов клеточной смерти является ферроптоз, возникающий при нарушении баланса свободного железа и вследствие неконтролируемого перекрестного окисления липидов, накопления свободных форм кислорода. Этот процесс приводит к нарушению структуры и функций плазматических мембран и некротической гибели клетки. Этиологическими факторами перехода к ферроптозу служат недостаток глутатионпероксидазы 4 (GPx4), необходимой для восстановления токсичных перекисей липидов [19, 20]. В свою очередь, мозг является высокочувствительным к изменениям баланса железа органом. Ферроптоз ассоциирован с рядом нейродегенеративных заболеваний [21].

При ишемическом инсульте нейроны переходят к ферроптозу из-за так называемой «железной перегрузки», вследствие повреждения гематоэнцефалического барьера. Ферритин, отдающий трехвалентное железо, приводит к вышеописанным процессам и гибели клеток.

Для ферроптоза характерно уменьшение числа митохондрий в клетке, уплотнение и (или) разрушение их крист и разрыв внешней мембраны, а также увеличение плотности внутренних мембран – «усыхание» митохондрий [22, 23].

Молекулярными маркерами ферроптоза могут служить: TFRC-рецепторы, ACSL4 – участвующие в перекисном окислении липидов, erastin, RSL3, GPX4, индукция экспрессии: PTGS2, CHAC1, NFE2L2; мутированный белок KRAS (KRASG12D), High mobility group box 1 (HMGB1), NCOA4.

На знании молекулярных механизмов ферроптоза основана разрабатываемая нейропротективная терапия с использованием специфических ингибиторов [24]. Такая терапия позволяет ослабить повреждение тканей в постинсультных состояниях [25].

Партанатоз

Представляет собой тип регулируемого некроза, который зависит от активности поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP) [26]. Ключевыми особенностями партанатоза являются: независимость от каспаз [27]; деполяризация мембраны митохондрий и вторичное производство ROS [28]; наличие тесной связи с кальциевой сигнализацией [29]; независимость от цитопротекторного эффекта Bcl-2 [30]; синергизм между PARP и PARP1 в регуляции клеточной смерти [31].

Морфологические маркеры аналогичны некрозу. К молекулярным маркерам партанатоза следит относительно PARP-1 (гиперактивация PARP-1), накопление PAR, ядерную транслокацию митохондриального белка AIF и крупномасштабные расщепления ДНК, poly (ADP-ribose) glycohydrolase (PARG).

При апоптозе основными медиаторами являются каспазы 3, 6 и 8, но в случае пироптоза главным медиатором является каспаза-1, а каспазы 3, 6 и 8 остаются незадействованными. После нарушения целостности мембраны в клетку устремляются ионы и вода, в результате чего клетка набухает и подвергается лизису, высвобождая наружу свое содержимое. Также при пироптозе не происходит нарушения целостности мембраны митохондрий и высвобождения цитохрома С [32].

Имеются отличия и в поражении ДНК клетки. Так, при апоптозе участки между нуклеосомами расщепляют ДНКазы, а при пироптозе вместо этого происходит активация каспазо-1-зависимой нуклеазы, что приводит к конденсации хромосом. Целостность ядра при этом сохраняется.

Молекулярными маркерами пироптоза служат: poly(ADP-ribose) polymerases (PARP), gasdermin D (GSDMD) – цитозольный белок, содержащий специфический сайт расщепления воспалительных каспаз (caspase-1, caspase-4, caspase-5 and caspase-11), gasdermin E (GSDME), RIPK3, MLKL, ZBP1, ESCRT machinery, инфламмосомы [состоят из семейства нуклеотид-связывающих олигомеризационных (NOD)-подобных рецепторов (NLR): NLRP1, NLRP3 и NLRC4 – и пириновых белков].

Сармоптоз

Валлеровская дегенерация, или сармоптоз, является наиболее изученным механизмом смерти нейронов, который связан с аксонотомией. Это почти универсальная, неапоптотическая дегенерация всех аксональных структур дистальнее места повреждения, обычно в течение 1–2 дней. Стоит отметить, время смерти и выживаемость клетки после повреждения аксона зависит как от места расположения клетки, так и от ее типа: например, ганглиозные клетки сетчатки (ГКС) погибают уже через 2–3 недели после повреждения зрительного нерва, в то время как сенсорные и двигательные нейроны выживают после повреждения седалищного нерва.

Морфологические особенности сармоптоза таковы. Сначала происходит аксональная реакция, в ходе которой от центра перикариона начинается хроматоллиз с дальнейшим набуханием цитоплазмы и сдвигом

ядра к периферии клетки. В зависимости от множества различных факторов эта стадия может перейти либо в репаративную, либо в дегенеративную стадию, морфологические изменения при которой также подразделяются на периаксональную сегментарную дегенерацию и сармоптоз. Ключевое отличие этих двух типов дегенерации заключается в вовлеченности аксона в процесс дегенерации: так, при периаксональной сегментарной дегенерации повреждения происходят преимущественно в миелиновой оболочке, практически не затрагивая сам аксон, в то время как при сармоптозе аксон распадается одновременно с миелиновой оболочкой [33].

Микроскопические изменения при сармоптозе, в основном, заключаются в набухании аксонов с уплотнением миелиновой оболочки: так, при окраске гематоксилином и эозином наблюдаются опустошенные, увеличенные в объемах аксоны, у которых уплотнен наружный контур. Изменения аксонов на субмикроскопическом уровне заключаются в отслаивании от миелиновой оболочки и набухании аксопалзмы, а также в разрушении органелл и цитоскелета с образованием в нем гранулярного материала разной плотности [34].

Молекулярные маркеры сармоптоза: wallerian degeneration slow (Wlds) – мутантный слитый белок, предшественники NAD, mitochondrial toxins CCCP и rotenone, SARM1 (или экспрессия конститутивно активной формы, лишенной NH₂-концевого домена ARM), TLR 7 и 9. Блокировка wild-type NAD synthesizing enzyme (NMNAT2).

Аутолиз может происходить, если кальций-зависимые ферменты начинают разрушать мембрану путем лизоса, высвобождая катепсины (ДНКазы, липазы) и активные формы кислорода, а также протоны, что повышает кислотность внутриклеточной среды.

Насколько та или иная клетка подвержена аутолизу, и как он может проявляться морфологически, зависит от многих факторов, в том числе и от типа клетки. Так, у астроцитов глии аутолиз происходит позже, и его проявлениями являются набухание цитоплазмы и фрагментация отростков. Под световым микроскопом первые проявления аутолиза в мозговой ткани могут быть обнаружены примерно через 10–12 ч. Олигодендроглиоциты являются наиболее устойчивыми к аутолизу, так как они бедны ферментами лизосом. В данном случае аутолиз проявляется в побледнении и последующих гиперхромазии и сморщивании ядра при окраске. Но наиболее медленно аутолиз протекает в нервных волокнах – первые

его проявления в виде набухания либо уплотнения миелиновых оболочек происходят только через 1,5 суток после смерти. Из-за того что клетки нервной ткани содержат малое количество ферментов лизосом, их иммуногистохимическое исследование возможно спустя достаточно продолжительное время после смерти [35].

К молекулярным маркерам аутолиза относят: heat shock protein 70 (Hsp70); Bax; tBid; lysosomal p53; DNA damage-regulated autophagy modulator 1 (DRAM1); lysosomal membrane protein Lamp2.

Аутофагия

Аутофагия является прижизненной деградацией измененного метаболитами содержимого цитоплазмы для поддержания клеточного и энергетического гомеостаза благодаря лизосомам [36]. Аутофагией называется программируемая гибель всей клетки или отдельных ее частей. Чрезмерно усиленная аутофагия приводит к клеточной смерти [37–42], а ее недостаточность приводит к накоплению метаболитов, которые запускают процесс старения и дегенеративные процессы в нервной ткани. Особенно этот процесс важен для долгоживущих клеток нервной ткани, так как нарушения аутофагии могут провоцировать различные заболевания. Так, например, при накоплении в клетках агрегатов неправильно свернутого бета-амилоида развивается болезнь Альцгеймера.

Для аутофагии определяют ряд специфических морфологических признаков. К примеру, в ранней стадии наблюдается формирование множества аутофагосом, уменьшение митохондрий и площади эндоплазматического ретикулума, увеличение аппарата Гольджи, может происходить усиленный эндоцитоз. Для более поздних стадий аутофагии характерно увеличение количества аутофагосом, многие из которых содержат включения липидов. Иногда конденсируется ядро, однако это происходит не всегда [43].

Молекулярными маркерами аутофагии служат: PI3-kinase VPS34; GABARAP; Gate-16; LC3 (Atg8-proteins); p62; optineurin; LIR-domain protein NDF2; (KFERQ)/KFERQ-like motif; Hsp70; LAMP2A; Beclin 1. В свою очередь, для аутолиза характерны: Atg13; Atg14; Beclin-1; hyperactivation of the Na⁺-K⁺-ATPase (гиперактивация Na⁺-K⁺-АТФазы).

Онкоз

Вид гибели, связанный с прогрессированием гипоксической альтерации клеток [44]. В онкозе выделяют пять последовательных фаз: внутриклеточный ацидоз, вследствие накопления лактата; декомпенсация работы Na⁺/K⁺, начало гидратации клетки за счет

устремления воды из внеклеточного пространства по градиенту ионов внутрь клетки; гидратация митохондрий и их увеличение в размерах; разрыв митохондриальных мембран, мембран ЭПР и комплекса Гольджи; разрыв кариолеммы и плазмалеммы в связи с нарастающей гидратацией. Погибшие клетки удаляются фагоцитозом [45].

На светооптическом уровне морфологически онкоз проявляется разбуханием клетки и ее органелл. Морфологические изменения клетки при онкозе могут включать агрегацию хроматина при отсутствии уплотнений хроматиновых телец, разрушение лизосом, а также разбухание и разрушение митохондрий.

К молекулярным маркерам онкоза относятся: Caspase-8 (каспаза-8); glial fibrillary acidic protein (GFAP), caspase-3; NMDA-рецепторы, повышение уровня различных протеаз и фосфолипаз.

Эксайтотоксическая гибель

Эксайтотоксическая гибель нейронов является нетипичной формой гибели клеток, которая может возникать в связи с избыточной либо слишком длительной активацией рецепторов глутамата, который является основным возбуждающим нейромедиатором. При этом типе гибели клеток наблюдается как апоптоз, так и некроз, а в некоторых условиях также аутофагия [46, 47]. К основным ранним биомаркерам относятся глутамат и аспартат.

На клеточном уровне энергетический дефицит приводит к выраженной деполяризации клеточных мембран, что способствует повреждению ионных насосов, массивному высвобождению глутамата и аспартата, которые приводят к снижению тормозного влияния.

Помимо морфологических и молекулярных маркеров инсульта выделяют генетические. Различные гены могут предиктировать степень развития инсульта. Изучение генома и транскриптома у больных с ишемическим инсультом позволило определить зависимость между активностью некоторых генов и развитием заболевания. Генетические маркеры можно подразделить на 2 группы: моногенные и полигенные. В настоящее время известен ряд моногенных расстройств, являющихся предикторами к развитию ишемического инсульта. Доказана зависимость со следующими генетическими маркерами: NOTCH3, HTRA1, TRESX1, COL4A1/A2, α-GAL A, HBB, FBN1, CBS, NF1, MTL1. Наиболее важная роль принадлежит гену NOTCH3. Варианты NOTCH3, изменяющие цистеин, значительно повышают риск развития инсульта у пожилых людей [48]. Также доказано влияние мутации гена HTRA1

на развитие инсульта и деменции. Этот ген активен в гладкомышечных клетках и необходим для синтеза протеазы, а его мутация наследуется по аутосомно-доминантному механизму. Как выяснилось, продукты генов NOTCH3 и HTRA1 связаны и играют совместную роль в развитии патологического процесса. Предполагалось, что с развитием ишемического инсульта связаны два гена PDE4D и ALOX5AP. Было выявлено, что ген ALOX5AP, ответственный за синтез регулятора 5-липоксигеназы, который катализирует окисление арахидоновой кислоты, имеет зависимость с ишемическим инсультом. Метаанализ 2019 г., проведенный Jing-Hui Zheng, Gui-Lan Ning и др., опроверг связь полиморфизма гена ALOX5AP и ишемического инсульта [50]. Аналогично была опровергнута роль PDE4D. Обнаружение этих генов может обратить внимание специалиста на склонность пациента к развитию более глубокого патологического процесса при развитии инсульта, что станет причиной для назначения протективной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании изученных данных можно сделать вывод о наличии большого количества биологических маркеров разного химического состава и функционального значения, предположительно связанных с процессами нарушения мозгового кровообращения, инсульта и клеточной гибели. В качестве потенциальных маркеров могут выступать компоненты клеток, относящиеся ко всем классам химических веществ и выделяемые при повреждении и гибели клеток. В зависимости от типа клеточной гибели: апоптоз, некроз, ферроптоз, онкоз, аутофагия и др. – изменяются наиболее часто выявляемые вещества-маркеры, что дает возможность проведения дифференциальной диагностики заболеваний пациентов.

Полученные данные свидетельствуют о возможности применения нейрональных биомаркеров клеточной гибели в клинической практике, в частности, при рассмотрении заболевания с позиций персонализированной медицины, поскольку клеточные и молекулярные маркеры являются свидетелями индивидуальных вариантов повреждения нейронов.

К сожалению, не всегда очевидна прямая зависимость наличия того или иного фактора от варианта инсульта, в связи с чем ценность многих потенциальных молекулярных и морфологических маркеров, определяемых при инсульте, клинически не подтверждена.

Таким образом, для выявления четких корреляций между биологическим маркером и патологическим

состоянием, связанным с нарушением мозгового кровообращения, необходимо провести дополнительные исследования.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Strong K., Mathers C., Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the world // *Lancet Neurol.* 2007. No. 6 (2). P. 182–187. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70031-5.
2. Love S., Perry A., Ironside J., Budka H. *Greenfield's Neuropathology – Two Volume Set.* CRC Press; 2018. 1988 p.
3. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / M.G. Lansberg, M.J. O'Donnell, P. Khatri [et al.] // *Chest.* 2012. No. 141 (Suppl. 2). P. e601S-e636S. doi: 10.1378/chest.11-2302.
4. Wang R., Wei Y., Teng J. Levels of Plasma N-terminal Pro-brain Natriuretic Peptide and D-dimer on the Prognosis of Patients with Acute Cerebral Infarction // *Pak J Med Sci.* 2018. No. 34 (4). P. 855–858. doi: 10.12669/pjms.344.14513.
5. Katan M., Elkind M. The potential role of blood biomarkers in patients with ischemic stroke: An expert opinion // *Clin Transl Neurosci.* 2018. No. 2 (1). P. 13. doi: 10.1177/2514183x18768050.
6. Qingqing W., Chengmei L. The Role of Alpha-Lipoic Acid in the Pathomechanism of Acute Ischemic Stroke // *Cell Physiol Biochem.* 2018. No. 48 (1). P. 42–53. doi: 10.1159/000491661.
7. Apolipoprotein A-I and Paraoxonase-1 Are Potential Blood Biomarkers for Ischemic Stroke Diagnosis / K.B. Walsh, K. Hart, S. Roll [et al.] // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016. No. 25 (6). P. 1360–1365. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.02.027.
8. Tsai C.F., Thomas B., Sudlow C. Epidemiology of stroke and its subtypes in Chinese vs white populations: a systematic review // *Neurology.* 2013. No. 81 (3). P. 264–272. doi: 10.1212/WNL.0b013e31829bfe3.
9. The Role of PAI-1 4G/5G Promoter Polymorphism and Its Levels in the Development of Ischemic Stroke in Young Indian Population / Suhail Mohammad, B. Arijit, Mohammed A. Saleh [et al.] // *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017. No. 23 (8). P. 1071–1076. doi: 10.1177/1076029617705728.
10. Лушников Е.Ф., Абросимов А.Ю. Гибель клетки (апоптоз). М.: Медицина; 2001: 189.
11. Horky M., Kotala V., Anton M. Nucleolus and apoptosis // *Ann NY Acad Sci.* 2002. No. 973. P. 258–264. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04645.x.
12. Hengarten O.M. The biochemistry of apoptosis // *Nature.* 2000. No. 407 (6805). P. 770–776. doi: 10.1038/35037710.
13. Матвеева Н.Ю. Апоптоз: морфологические особенности и молекулярные механизмы // *Тихоокеанский мед. журн.* 2003. No. 4. P. 12–16.
14. Crowley L.C., Marfell B.J., Waterhouse N.J. Detection of DNA fragmentation in apoptotic cells by TUNEL // *Cold Spring Harb Protoc.* 2016. No. 10. doi: 10.1101/pdb.prot087221.

15. Chan F.K., Luz N.F., Moriwaki K. Programmed necrosis in the cross talk of cell death and inflammation // *Annu Rev Immunol.* 2015. No. 33. P. 79–106. doi: 10.1146/annurev-immunol-032414-112248.
16. In situ detection of fragmented DNA (TUNEL assay) to discriminate among apoptosis, necrosis and auto cell death: A cautionary note / B. Grasl-Kraupp, B. Ruttkay-Nedecy, H. Koudelka [et al.] // *Hepatology.* 1995. No. 21 (5). P. 1465–1468. doi: 10.1002/hep.1840210534.
17. Деев Р.В., Билялов А.И., Жамеписов Т.М. Современные представления о клеточной гибели // *Гены и клетки.* 2018. № 13 (1). С. 6–19. doi: 10.23868/201805001.
18. Lipid peroxidation-dependent cell death regulated by GPx4 and ferroptosis / H. Imai, M. Matsuoka, T. Kumagai [et al.] // *Curr Top Microbiol Immunol.* 2017. No. 403. P. 143–170. doi: 10.1007/82_2016_508.
19. In-silico studies for comparative analysis of glutathione peroxidase isozymes in *Homo sapiens* / S. Kumar, K. Bhadhadhara, S. Govil [et al.] // *Int J Pharma Bio Sci.* 2014. No. 5 (4). P. 352–363.
20. Toppo S., Vanin S., Bosello V., Tosatto S.C. Evolutionary and structural insights into the multifaceted glutathione peroxidase (Gpx) superfamily // *Antioxid Redox Signal.* 2008. No. 10 (9). P. 1501–1514. doi: 10.1089/ars.2008.2057.
21. Ferroptosis Mechanisms Involved in Neurodegenerative Diseases / C.O. Reichert [et al.] // *Int J Mol Sci.* 2020. No. 21 (22). P. E8765. doi: 10.3390/ijms21228765.
22. Role of mitochondria in Ferroptosis / M. Gao, J. Yi., J. Zhu [et al.] // *Mol Cell.* 2019. No. 73 (2). P. 354–63. doi: 10.1016/j.molcel.2018.10.042.
23. Mitochondrial rescue prevents glutathione peroxidase-dependent ferroptosis / A. Jelinek, L. Heyder, M. Daude [et al.] // *Free Radic Biol Med.* 2018. No. 117. P. 45–57. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.01.019.
24. Inhibiting ferroptosis: A novel approach for stroke therapeutics / Y. Jin, Y. Zhuang, M. Liu [et al.] // *Drug Discov Today.* 2021. No. 26 (4). P. 916–930. doi: 10.1016/j.drudis.2020.12.020.
25. Inhibition of neuronal ferroptosis in the acute phase of intracerebral hemorrhage shows long-term cerebroprotective effects // B. Chen, Z. Chen, M. Liu [et al.] // *Brain Res Bull.* 2019. No. 153. P. 122–132. doi: 10.1016/j.brainresbull.2019.08.013.
26. Fatokun A.A., Dawson V.L., Dawson T.M. Parthanatos: mitochondrial-linked mechanisms and therapeutic opportunities // *Br J Pharmacol.* 2014. No. 171 (8). P. 2000–2016. doi: 10.1111/bph.12416.
27. Peroxynitrite-induced thymocyte apoptosis: the role of caspases and poly (ADP-ribose) synthetase (PARS) activation / L. Virag, G.S. Scott, S. Cuzzocrea [et al.] // *Immunology.* 1998. No. 94 (3). P. 345–355. doi: 10.1046/j.1365-2567.1998.00534.x.
28. Virag L., Szabo C., Salzman A.L. Poly(ADP-ribose) synthetase activation mediates mitochondrial injury during oxidant-induced cell death // *J Immunol.* 1998. No. 161 (7). P. 3753–3759.
29. Requirement of intracellular calcium mobilization for peroxynitrite-induced poly(ADP-ribose) synthetase activation and cytotoxicity / L. Virag, D.S. Scott, P. Antal-Szalmás [et al.] // *Mol Pharmacol.* 1999. No. 56 (4). P. 824–833.
30. Virag L., Szabo C. BCL-2 protects peroxynitrite-treated thymocytes from poly(ADP-ribose) synthetase (PARS)-independent apoptotic but not from PARS-mediated necrotic cell death // *Free Radic Biol Med.* 2000. No. 29 (8). P. 704–713. doi: 10.1016/s0891-5849(00)00359-2.
31. Dual role of poly(ADP-ribose) glycohydrolase in the regulation of cell death in oxidatively stressed A549 cells / K. Erdelyi, P. Bai, I. Kovács [et al.] // *FASEB J.* 2009. No. 23 (10). P. 3553–3563. doi: 10.1096/fj.09-133264.
32. Toll-like receptors modulate adult hippocampal neurogenesis / A. Rolls, R. Shechter, A. London [et al.] // *Nat. Cell Biol.* 2007. No. 9 (9). P. 1081–2008. doi: 10.1038/ncb1629.
33. Жаботинский Ю.М. Нормальная и патологическая морфология нейрона. Л.: Медицина, 1965. 323 с.
34. Туманский В.А., Евсеев А.В. Морфологическая характеристика ретроградного разрушения (ретроградной дегенерации) нейронов головного мозга при посттравматической энцефалопатии // *Патология.* 2008. С. 24–28.
35. Шай А.Н. Морфология аутолиза нервной ткани и его влияние на результаты выявления β-APP белка при черепно-мозговой травме // *Судебная медицина.* 2018. № S1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/morfologiya-autoliza-nervnoy-tkani-i-ego-vliyanie-na-rezultaty-vyyavleniya-app-belka-pri-cherepno-mozgovoy-travme>.
36. Kuballa P., Nolte W.N., Castoreno A.B., Xavier R.J. Autophagy and the immune system // *Ann Rev Immunol.* 2012. No. 30. P. 611–646. doi: 10.1146/annurev-immunol-020711-074948.
37. Molecular definition of cellular death subroutines: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2012 / L. Galluzzi, I. Vitale, J.M. Abrams [et al.] // *Cell Death Different.* 2012. No. 19 (1). P. 107–120. doi: 10.1038/cdd.2011.96.
38. Green D.R. The end and after: how dying cells impact the living organism // *Immunity.* 2011. No. 35 (4). P. 441–444. doi: 10.1016/j.immuni.2011.10.003.
39. Rubinsztein D.C., Marino G., Kroemer G. Autophagy and aging // *Cell.* 2011. No. 146 (5). P. 682–695. doi: 10.1016/j.cell.2011.07.030.
40. PAMPs and DAMPs: signal Os that spur autophagy and immunity / D. Tang, R. Kang, C.B. Coyne [et al.] // *Immunol Rev.* 2012. No. 249 (1). P. 158–175. doi: 10.1111/j.1600-065X.2012.01146.x.
41. Walsh C.M., Edinger A.L. The complex interplay between autophagy, apoptosis and necrotic signals promotes T-cell homeostasis // *Immunol Rev.* 2010. No. 236 (1). P. 95–109. doi: 10.1111/j.1600-065X.2010.00919.x.
42. Zelenay S., Reis e Sousa C. Adaptive immunity after cell death // *Trends Immunol.* 2013. No. 34 (7). P. 329–335. doi: 10.1016/j.it.2013.03.005.

43. Okada H., Mak T.W. Pathways of apoptotic and non-apoptotic death in tumor cells // *Nat Rev Cancer*. 2004. No. 4 (8). P. 592–603. doi: 10.1038/nrc1412.

44. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009 / G. Kroemer, L. Galluzzi, P. Vandenabeele [et al.] // *Cell Death Differ*. 2009. No. 16 (1). P. 3–11. doi: 10.1038/cdd.2008.150.

45. Clinical implications of apoptosis in ischemic myocardium / T.M. Scarabelli, R. Knight, A. Stephanou [et al.] // *Current problems in cardiology*. 2006. No. 31 (3). P. 181–264. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2005.11.002.

46. Excitotoxicity: Bridge to various triggers in neurodegenerative disorders / A. Mehta, M. Prabhakar, P. Kumar [et al.] // *Eur J Pharmacol*. 2013. No. 698 (1-3). P. 6–18. doi: 10.1016/j.ejphar.2012.10.032.

47. Vincent P., Mulle C. Kainate receptors in epilepsy and excitotoxicity // *Neuroscience*. 2009. No. 158 (1). P. 309–323. doi: 10.1016/j.neuroscience.2008.02.066.

48. Cysteine-Altering NOTCH3 Variants Are a Risk Factor for Stroke in the Elderly Population / R.J. Hack, J.W. Rutten, T.N. Person [et al.] // *Stroke*. 2020. No. 51 (12). P. 3562–3569. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030343.

49. Loss of the serine protease HTRA1 impairs smooth muscle cells maturation / R. Klose, A. Prinz, F. Tetzlaff [et al.] // *Sci Rep*. 2019. No. 9 (1). P. 18224. doi: 10.1038/s41598-019-54807-6.

50. Lack of association between ALOX5AP genetic polymorphisms and risk of ischemic stroke: evidence from meta-analyses / J.H. Zheng, G.L. Ning, W.H. Xu [et al.] // *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019. Vol. 15. P. 357–367. doi: 10.2147/NDT.S182674.

REFERENCES

1. Strong K., Mathers C., Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the world. *Lancet Neurol*. 2007;6(2):182–187. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70031-5.

2. Love S., Perry A., Ironside J., Budka H. Greenfield's Neuropathology - Two Volume Set. CRC Press; 2018. 1988 p.

3. Lansberg M.G., O'Donnell M.J., Khatri P. et al. Anti-thrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2):e601S-e636S. doi: 10.1378/chest.11-2302.

4. Wang R., Wei Y., Teng J. Levels of Plasma N-terminal Pro-brain Natriuretic Peptide and D-dimer on the Prognosis of Patients with Acute Cerebral Infarction. *Pak J Med Sci*. 2018;34(4):855–858. doi: 10.12669/pjms.344.14513.

5. Katan M., Elkind M. The potential role of blood biomarkers in patients with ischemic stroke: An expert opinion. *Clin Transl Neurosci*. 2018;2(1):13. doi: 10.1177/2514183x18768050.

6. Qingqing W., Chengmei L. The Role of Alpha-Lipoic Acid in the Pathomechanism of Acute Ischemic Stroke. *Cell Physiol Biochem*. 2018;48(1):42–53. doi: 10.1159/000491661.

7. Walsh K.B., Hart K., Roll S. et al. Apolipoprotein A-I and Paraoxonase-1 Are Potential Blood Biomarkers for Ischemic Stroke Diagnosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25(6):1360–1365. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.02.027.

8. Tsai C.F., Thomas B., Sudlow C. Epidemiology of stroke and its subtypes in Chinese vs white populations: a systematic review. *Neurology*. 2013;81(3):264–272. doi: 10.1212/WNL.0b013e31829bfe3.

9. Mohammad Suhail, Arijit B., Saleh Mohammed A., Madhuri B., Renu S. The Role of PAI-1 4G/5G Promoter Polymorphism and Its Levels in the Development of Ischemic Stroke in Young Indian Population. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017;23(8):1071–1076. doi: 10.1177/1076029617705728.

10. Lushnikov E.F., Abrosimov A.Y. Cell death (apoptosis). Moscow; Medicine, 2001. 189 p. (In Russ.).

11. Horky M., Kotala V., Anton M. Nucleolus and apoptosis. *Ann NY Acad Sci*. 2002;973:258–264. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04645.x.

12. Hengarten O.M. The biochemistry of apoptosis. *Nature*. 2000;407(6805):770–776. doi: 10.1038/35037710.

13. Matveeva N. Y. Apoptosis: morphological features and molecular mechanisms. *Tikhookeansk med zhurn. = Pacific Med Journal*. 2003;4:1–16. (In Russ.).

14. Crowley L.C., Marfell B.J., Waterhouse N.J. Detection of DNA fragmentation in apoptotic cells by TUNEL. *Cold Spring Harb Protoc*. 2016;10. doi: 10.1101/pdb.prot087221.

15. Chan F.K., Luz N.F., Moriwaki K. Programmed necrosis in the cross talk of cell death and inflammation. *Annu Rev Immunol*. 2015;33:79–106. doi: 10.1146/annurev-immunol-032414-112248. PMID: 25493335.

16. Grasl-Kraupp B., Ruttkay-Nedecy B., Koudelka H., Bukowska K., Bursch W., Schulte-Hermann R. In situ detection of fragmented DNA (TUNEL assay) to discriminate among apoptosis, necrosis and auto cell death: A cautionary note. *Hepatology*. 1995;21(5):1465–1468. doi: 10.1002/hep.1840210534.

17. Deev R.B., Bilyalov A.I., Zhamepisov T.M. Modern concepts of cell death. *Geny i kletki = Genes and cells*. 2018;13(1):6–19. doi: 10.23868/201805001. (In Russ.).

18. Imai H., Matsuoka M., Kumagai T., Sakamoto T., Koumura T. Lipid peroxidation-dependent cell death regulated by GPx4 and ferroptosis. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2017;403:143–170. doi: 10.1007/82_2016_508.

19. Kumar S., Bhadhadhara K., Govil S., Mathur N., Pathak A.N. In-silico studies for comparative analysis of glutathione peroxidase isozymes in Homo sapiens. *Int J Pharma Bio Sci*. 2014;5(4):352–363.

20. Toppo S., Vanin S., Bosello V., Tosatto S.C. Evolutionary and structural insights into the multifaceted glutathione peroxidase (Gpx) superfamily. *Antioxid Redox Signal*. 2008;10(9):1501–14. doi: 10.1089/ars.2008.2057.

21. Reichert C.O., de Freitas F.A., Sampaio-Silva J., Rokita-Rosa L., Barros P de L., Levy D. Ferroptosis Mechanisms Involved in Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21(22):E8765. doi: 10.3390/ijms21228765.

22. Gao M., Yi J., Zhu J. et al. Role of mitochondria in Ferroptosis. *Mol Cell*. 2019;73(2):354–63. doi: 10.1016/j.molcel.2018.10.042.
23. Jelinek A., Heyder L., Daude M. et al. Mitochondrial rescue prevents glutathione peroxidase-dependent ferroptosis. *Free Radic Biol Med*. 2018;117:45–57. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.01.019.
24. Jin Y., Zhuang Y., Liu M., Che J., Dong X. Inhibiting ferroptosis: A novel approach for stroke therapeutics. *Drug Discov Today*. 2021;26(4):916–930. doi: 10.1016/j.drudis.2020.12.020.
25. Chen B., Chen Z., Liu M., Gao X., Cheng Y., Wei Y. Inhibition of neuronal ferroptosis in the acute phase of intracerebral hemorrhage shows long-term cerebroprotective effects. *Brain Res Bull*. 2019;153:122–132. doi: 10.1016/j.brainresbull.2019.08.013.
26. Fatokun A.A., Dawson V.L., Dawson T.M. Parthanatos: mitochondrial-linked mechanisms and therapeutic opportunities. *Br J Pharmacol*. 2014;171(8):2000–2016. doi: 10.1111/bph.12416.
27. Virag L., Scott G.S., Cuzzocrea S., Marmer D., Salzman A.L., Szabó S. Peroxynitrite-induced thymocyte apoptosis: the role of caspases and poly (ADP-ribose) synthetase (PARS) activation. *Immunology*. 1998;94(3):345–355. doi: 10.1046/j.1365-2567.1998.00534.x.
28. Virag L., Szabo C., Salzman A.L. Poly(ADP-ribose) synthetase activation mediates mitochondrial injury during oxidant-induced cell death. *J Immunol*. 1998;161(7):3753–3759.
29. Virag L., Scott D.S., Antal-Szalmás P., O'Connor M., Ohshima H., Szabó C. Requirement of intracellular calcium mobilization for peroxynitrite-induced poly(ADP-ribose) synthetase activation and cytotoxicity. *Mol Pharmacol*. 1999;56(4):824–833.
30. Virag L., Szabo C. BCL-2 protects peroxynitrite-treated thymocytes from poly(ADP-ribose) synthase (PARS)-independent apoptotic but not from PARS-mediated necrotic cell death. *Free Radic Biol Med*. 2000;29(8):704–713. doi: 10.1016/s0891-5849(00)00359-2.
31. Erdelyi K., Bai P., Kovács I. et al. Dual role of poly(ADP-ribose) glycohydrolase in the regulation of cell death in oxidatively stressed A549 cells. *FASEB J*. 2009;23(10):3553–3563. doi: 10.1096/fj.09-133264.
32. Rolls A., Shechter R., London A. et al. Toll-like receptors modulate adult hippocampal neurogenesis. *Nat Cell Biol*. 2007;9(9):1081–2008. doi: 10.1038/ncb1629.
33. Zhabotinsky Y.M. Normal and pathological morphology of a neuron. Leningrad; Medicine, 1965. 323 p. (In Russ.).
34. Tumansky V.A., Evseev A.V. Morphological characterization of retrograde destruction (retrograde degeneration) of brain neurons in post-anime encephalopathy. *Patologiya = Pathologia*. 2008:24–28. (In Russ.).
35. Shai A. N. Morphology of autolysis of nervous tissue and its impact on the results of β -app protein detection in craniocerebral trauma. *Sudebnaya meditsina = Forensic medicine*. 2018;S1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/morfologiya-autoliza-nervnoy-tkani-i-ego-vliyanie-na-rezultaty-vyyavleniya-app-belka-pri-cherepno-mozgovoy-travme>. (In Russ.).
36. Kuballa P., Nolte W.N., Castoreno A.B., Xavier R.J. Autophagy and the immune system. *Ann Rev Immunol*. 2012;30:611–646. doi: 10.1146/annurev-immunol-020711-074948.
37. Galluzzi L., Vitale I., Abrams J.M. et al. Molecular definition of cellular death subroutines: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2012. *Cell Death Differ*. 2012;19(1):107–120. doi: 10.1038/cdd.2011.96.
38. Green D.R. The end and after: how dying cells impact the living organism. *Immunity*. 2011;35(4):441–444. doi: 10.1016/j.immuni.2011.10.003.
39. Rubinsztein D.C., Marino G., Kroemer G. Autophagy and aging. *Cell*. 2011;146(5):682–695. doi: 10.1016/j.cell.2011.07.030.
40. Tang D., Kang R., Coyne C.B., Zeh H.J., Lotze M.T. PAMPs and DAMPs: signal Os that spur autophagy and immunity. *Immunol Rev*. 2012;249(1):158–175. doi: 10.1111/j.1600-065X.2012.01146.x.
41. Walsh C.M., Edinger A.L. The complex interplay between autophagy, apoptosis and necrotic signals promotes T-cell homeostasis. *Immunol Rev*. 2010;236(1):95–109. doi: 10.1111/j.1600-065X.2010.00919.x.
42. Zelenay S., Reis e Sousa C. Adaptive immunity after cell death. *Trends Immunol*. 2013;34(7):329–335. doi: 10.1016/j.it.2013.03.005.
43. Okada H., Mak T.W. Pathways of apoptotic and non-apoptotic death in tumor cells. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(8):592–603. doi: 10.1038/nrc1412.
44. Kroemer G., Galluzzi L., Vandenabeele P. et al. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009. *Cell Death Differ*. 2009;16(1):3–11. doi: 10.1038/cdd.2008.150.
45. Scarabelli T.M., Knight R., Stephanou A. et al. Clinical implications of apoptosis in ischemic myocardium. *Current problems in cardiology*. 2006;31(3):181–264. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2005.11.002.
46. Mehta A., Prabhakar M., Kumar P., Deshmukh R., Sharma P.L. Excitotoxicity: Bridge to various triggers in neurodegenerative disorders. *Eur J Pharmacol*. 2013;698(1-3):6–18. doi: 10.1016/j.ejphar.2012.10.032.
47. Vincent P., Mülle C. Kainate receptors in epilepsy and excitotoxicity. *Neuroscience*. 2009;158(1):309–323. doi: 10.1016/j.neuroscience.2008.02.066.
48. Hack R.J., Rutten J.W., Person T.N. et al. Cysteine-Altering NOTCH3 Variants Are a Risk Factor for Stroke in the Elderly Population. *Stroke*. 2020;51(12):3562–3569. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030343.
49. Klose R., Prinz A., Tetzlaff F. et al. Loss of the serine protease HTRA1 impairs smooth muscle cells maturation. *Sci Rep*. 2019;9(1):18224. doi: 10.1038/s41598-019-54807-6.
50. Zheng J.H., Ning G.L., Xu W.H., Wu X.C., Ma X.C. Lack of association between ALOX5AP genetic polymorphisms and risk of ischemic stroke: evidence from meta-analyses. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:357–367. doi: 10.2147/NDT.S182674.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация об авторах

Варвара Алексеевна Кудрявцева – лаборант кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, студент Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7343-7655>, kudryavtseva_v_a@student.sechenov.ru

Егор Александрович Кузьмин – лаборант кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, студент, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4098-1125>, kuzmin_e_a_1@staff.sechenov.ru

Александра Викторовна Моисеева – студентка, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6665-5419>, moiseeva_a_v@student.sechenov.ru

Мария Сергеевна Обельчакова – студентка, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8406-9774>, obelchakova_m_s@student.sechenov.ru

Полина Алексеевна Синицына – студентка, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2161-4285>, sinitsyna_p_a@student.sechenov.ru

Геннадий Александрович Пьявченко – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7782-3468>, gennadii.piavchenko@staff.sechenov.ru

Наталья Леоновна Карташкина – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4648-9027>, kartashkina_n_l@staff.sechenov.ru

Александр Геннадьевич Алексеев – кандидат медицинских наук, доцент, декан лечебного факультета медицинского института, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, Орловский государственный университет имени И. С. Тургенева, Орел, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5158-3424>, sanderlexx@yandex.ru

Аркадий Михайлович Голубев – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией патологии клетки при критических состояниях, Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В. А. Неговского, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3165-0378>, arkadygolubev@mail.ru

Мария Алексеевна Затолокина – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии, Орловский государственный университет имени И. С. Тургенева, Орел; профессор кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9553-1597>, marika1212@mail.ru

Сергей Львович Кузнецов – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0704-1660>, kuznetsov_s_l@staff.sechenov.ru

Статья поступила в редакцию 23.08.2022; одобрена после рецензирования 13.11.2022; принята к публикации 06.12.2022.

The authors declare no conflicts of interests.

Information about the authors

Varvara A. Kudryavtseva – Laboratory assistant of the Department of Histology, Cytology and Embryology, student of I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7343-7655>, kudryavtseva_v_a@student.sechenov.ru

Egor A. Kuzmin – Laboratory Assistant of the Department of Histology, Cytology and Embryology, student, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4098-1125>, kuzmin_e_a_1@staff.sechenov.ru

Alexandra V. Moiseeva – student, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6665-5419>, moiseeva_a_v@student.sechenov.ru

Maria S. Obelchakova – student, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8406-9774>, obelchakova_m_s@student.sechenov.ru

Polina A. Sinitsyna – student, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2161-4285>, sinitsyna_p_a@student.sechenov.ru

Gennady A. Piavchenko – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Histology, Cytology and Embryology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7782-3468>, gennadii.piavchenko@staff.sechenov.ru

Natalia L. Kartashkina – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Histology, Cytology and Embryology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4648-9027>, kartashkina_n_l@staff.sechenov.ru

Alexander G. Alekseev – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Dean of the Medical Faculty of the Medical Institute, Associate Professor of the Department of Histology, Cytology and Embryology, I.S. Turgenev Orel State University, Orel, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5158-3424>, sanderlexx@yandex.ru

Arkady M. Golubev – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Cell Pathology in Critical Conditions, V.A. Negovsky Research Institute of General Resuscitation, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3165-0378>, arkadygolubev@mail.ru

Maria A. Zatolokina – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Histology, Cytology and Embryology, I.S. Turgenev Orel State University, Orel; Professor of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9553-1597>, marika1212@mail.ru

Sergey L. Kuznetsov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Histology, Cytology and Embryology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0704-1660>, kuznetsov_s_l@staff.sechenov.ru

The article was submitted 23.08.2022; approved after reviewing 13.11.2022; accepted for publication 06.12.2022.