

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КЛЕТОЧНОЙ ГИБЕЛИ

Р.В. Деев<sup>1,2</sup>, А.И. Билялов<sup>3</sup>, Т.М. Жампеисов<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Рязанский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, Рязань, Россия

<sup>2</sup> Институт Стволовых Клеток Человека, Москва, Россия

<sup>3</sup> Казанский (Приволжский) Федеральный университет, Казань, Россия

<sup>4</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

### Modern ideas about cell death

R.V. Deev<sup>1,2</sup>, A.I. Bilyalov<sup>3</sup>, T.M. Zhampeisov<sup>4</sup>

<sup>1</sup> I.P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

<sup>2</sup> Human Stem Cells Institute, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Kazan Federal University, Kazan, Russia

<sup>4</sup> S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg, Russia

e-mail: romdey@gmail.com

Клеточная гибель является важным звеном нормального (физиологического) и патологического гистогенеза. В последние два десятилетия знания о процессах непрограммируемой и запрограммированной клеточной гибели существенно обогатились. Функционирует международный Номенклатурный комитет по клеточной гибели (Nomenclature Committee on Cell Death, NCCD), который регулярно обновляет сведения о рекомендованной в этой области терминологии и механизмах развития того или иного вида гибели, однако общего принципа классификации клеточной гибели пока не выработано. В настоящем обзоре предложен принцип разделения, согласно которому к механизмам, участвующим в физиологическом гистогенезе, следует отнести корнификацию, внешний путь апоптоза, аноиксис, макроаутофагию и лизосомальную гибель клеток. К механизмам, участвующим в патологическом гистогенезе следует отнести: внутренний путь апоптоза, некроптоз, пироптоз, нетоз, митотическую катастрофу, партанатоз, энтоз, митохондриально-опосредованную гибель, ферроптоз, иммуногенную гибель клеток, некроз и онкоз.

**Ключевые слова:** клеточная гибель, гистогенез, международный номенклатурный комитет по клеточной гибели, NCCD, некроз, апоптоз, аутофагия.

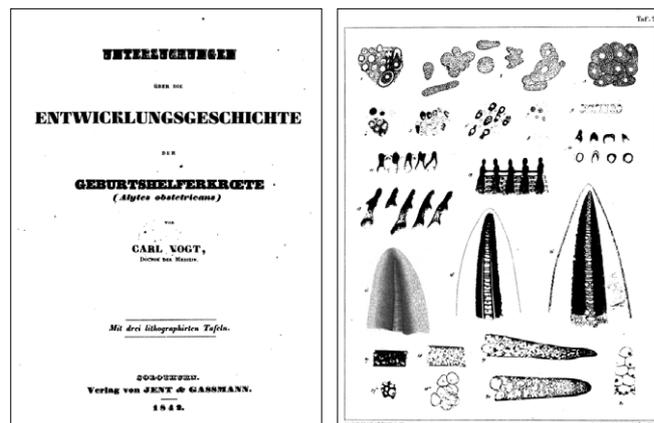
### Введение

Согласно разработанному отечественными гистологами учению о структурных основах гистогенеза, ключевыми его этапами являются: пролиферация, миграция, рост, дифференцировка, специализация и гибель клеток [1, 2]. Очевидно, что гибель клеток, так же как и их жизнедеятельность, играют важную роль в полноценном развитии и функционировании тканей и организма в целом. Известной иллюстрацией этого положения может служить эмбриональное развитие: формирование тканей в растущем зародыше происходит не только за счет роста и деления клеток, но и за счет удаления «лишних»; так происходит при развитии ЦНС (нейроны), почки (клетки пронефроса и мезонефроса), зуба (энамелобласты) и др. Регулярная гибель и смена поколений клеток характерна и для цито-, и гистофизиологии во взрослом состоянии. Считается, что человеческий организм состоит из  $10^{13-14}$  клеток, значимое количество из которых ежедневно погибает при физиологических процессах [3].

Явление клеточной гибели начало вызывать интерес ученых и исследователей фактически с момента утверждения клеточной теории (1838), а первое его описание относится к 1842 году и принадлежит немецкому естествоиспытателю и врачу Карлу Фогту [4, 5]. Он изучил процесс резорбции хорды и замещение ее хрящевой тканью при формировании позвоночного столба у жабы-повитухи (*Alytes obstetricans*) (рис. 1).

Cell death is an important part of normal (physiological) and pathological histogenesis. In the past two decades, our knowledge of the processes of non-programmed and programmed cell death significantly enriched. The International Nomenclature Committee on Cell Death is constantly working, it regularly updates information on the terminology and development mechanisms recommended for this or that type of death, but the general principle of classification of cell death has not yet been worked out. In this review, the principle of separation according to which the mechanisms involved in physiological histogenesis include the rooting, the external pathway of apoptosis, anoikis, macroautophagy and lysosome-dependent cell death. The mechanisms involved in pathological histogenesis include: the internal pathway of apoptosis, necroptosis, pyroptosis, netosis, mitotic catastrophe, partanatos, entosis, mitochondrial-driven necrosis, ferroptosis, immunogenic cell death, necrosis and oncosis.

**Keywords:** cell death, histogenesis, international nomenclature committee on cell death, NCCD, necrosis, apoptosis, autophagy.



**Рис. 1.** Титульный лист и рисунки монографии К. Фогта «Untersuchungen über die Entwicklungsgeschichte der Geburtshelferkröte (*Alytes obstetricans*)» («Исследование истории развития жабы-повитухи») (1842)

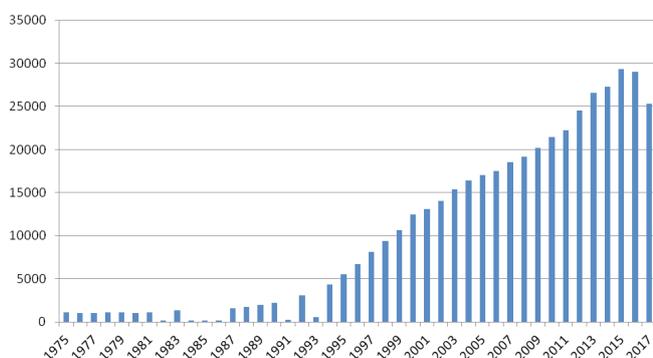
Поскольку в XIX веке специфическая терминология еще не была выработана, то К. Фогт использовал понятие “Absorption” (поглощение). В дальнейшем применялись обозначения «гистолиз» и жировая (вакуолярная) дегенерация (А. Вайсман, 1860), в частности, для описания метаморфоза личинок и куколок мух. Представители школы И.И. Мечникова связывали

утрату части мышечных волокон поперечно-полосатой мышечной ткани в ходе онтогенеза позвоночных с деятельностью фагоцитов [5].

Медицинскому значению клеточной гибели (некробиоза — в терминологии той эпохи) уделил внимание Р. Вирхов (1858) в своей знаменитой «Целлюлярной патологии» (лекция №15) — «Vorlesungen über Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologischer und pathologischer Gewebelehre» [6].

На протяжении долгих лет основным видом гибели клеток и тканей считался некроз (непрограммируемый вид гибели), а после описания первых запрограммированных путей индивидуальной гибели также апоптоз и аутофагия. Позднее, благодаря техническому прогрессу и неоспоримой важности вопроса, исследователи начали находить новые виды клеточной смерти, о чем свидетельствует бурный рост количества научных работ, прямо или косвенно посвященных данной теме. После вручения Нобелевских премий по физиологии или медицине в 2002 году за исследования в области генетической регуляции развития органов и за достижения в исследованиях программируемой клеточной смерти (вручена С. Бреннеру, Дж. Салстону и Р. Хорвицу), а также и в 2016 году японскому специалисту Ё. Осуми (Yoshinori Ohsumi) за открытие аутофагии, процесс исследования механизмов гибели продолжает нарастать (рис. 2).

Накопление знаний (см. рис. 2) в области клеточной гибели привело к организации Номенклатурного комитета по клеточной гибели (The Nomenclature Committee on Cell Death, NCCD), который уже пятикратно — в 2005, 2009, 2012, 2015 и 2018 годах — выпускал рекомендации по номенклатуре и классификации этого общебиологического явления и одновременно этапа нормального (физиологического) и патологического гистогенеза [7–11].



**Рис. 2.** Количество научных публикаций по запросу «cell death» в библиотеке PubMed

Важным элементом нового пересмотра Номенклатуры клеточной гибели (2018) стало введение понятия «сенесцентные» или стареющие клетки, которое ранее использовалось в научной периодике, но не имело «официального» статуса. Под клеточным старением в настоящем контексте подразумеваются конкретные морфофункциональные изменения, развивающиеся как в результате естественного старения организма (и вероятно они являются одним из его проявлений), так и под воздействием неблагоприятных факторов окружающей среды, влияния патогенов, включая некоторые лекарственные средства. «Сенесцентные» клетки вне зависимости от их гистогенетической принадлежности и стадии дифференцировки характеризуются рядом особенностей: уплощение, внутриклеточная вакуолизация, увеличение ядерно-цитоплазматического соотношения,

изменение активности и структуры хроматина. Биохимически в них могут быть зарегистрированы: увеличение активности лизосомальной галактозидазы  $\beta 1$ , интенсивное дефосфорилирование целой группы белков, сниженная активность циклинзависимых киназ, отсутствие экспрессии *Ki-67* и закономерное угнетение пролиферативной активности, повреждение теломер и др. В целом стадия «сенесцентной» клетки рассматривается как переходное состояние от нормы к одному из вариантов гибели, а также уязвимым с точки зрения канцерогенеза этапом жизненного цикла клетки [11].

### Классификации клеточной гибели

Существуют значительные сложности в разработке рациональной классификации всех видов клеточной гибели. В мире используется подход, связанный со структурными различиями при реализации различных сценариев гибели. Согласно этой (морфологической) классификации все варианты гибели могут быть разделены на три группы: 1) гибель, проявляющаяся уменьшением объема цитоплазмы, кариопикнозом, кариорексисом, вакуолизацией цитоплазмы с органеллами, и фагоцитозом образованных вакуолей соседними клетками или профессиональными фагоцитами, что характерно для апоптоза; 2) тотальная цитоплазматическая вакуолизация с лизосомальным уничтожением образованных вакуолей и их содержимого или фагоцитозом, что характерно для аутофагии; 3) гибель клетки, не сопровождающаяся выше описанными изменениями с последующим удалением погибших клеток без участия лизосом и фагоцитов [11]. Неточность критериев и, вероятно, сложность дифференцировки всего многообразия видов гибели по морфологическим критериям делают ее применение весьма ограниченным. В этой связи Номенклатурный комитет в 2018 фактически просто перечисляет разнообразные виды, условно подразделив их на две группы: основные (major cell death subroutines) и нелетальные для клеток процессы (клеточное старение, митотическая катастрофа, терминальная дифференцировка).

Вместе с тем, классификационные подходы в данной области могут базироваться и на разделении всех вариантов на непрограммируемые (некроз, онкоз, эриптоз) и программируемые (запрограммированные) виды. Детализировать данный подход позволяет уточнение по биохимическому механизму реализации гибели, с помощью внутриклеточных ферментов каспаз (каспаз-зависимые) или без участия ферментов этой группы — каспаз-независимые.

Представляется целесообразным для удобства обсуждения наиболее значимых видов гибели разделить их по участию в нормальном (физиологическом) или патологическом гистогенезе (рис. 3). Данное разделение не всегда может быть проведено однозначно для того или иного вида клеточной гибели, поскольку ряд механизмов может быть реализован как в ходе естественного онтогенеза, так и вовлечен в патоморфогенез при тех или иных патологических состояниях.

## I. Виды клеточной гибели, реализующиеся в ходе нормального (физиологического) гистогенеза

### 1. Корнификация

Корнификация — каспаз-зависимый вид клеточной гибели, который характерен для кератиноцитов, одновременно представляющий собой терминальный этап их дифференцировки, в результате которого формируется роговой слой, состоящий из погибших клеток, содержащих



Рис. 3. Классификация видов клеточной гибели

специфические белки (кератин, лорикрин, инволюкрин) и липиды (включая жирные кислоты и церамиды).

В новом пересмотре Номенклатуры (2018) введена позиция т.н. терминальной дифференцировки для таких вариантов гибели, которые являются закономерным и естественным исходом реализации генетической информации при конкретном цито- и гистогенезе. Помимо корнификации в эту группу предложено отнести гибель в результате терминальной дифференцировки клеток эритробластического дифферона (эриптоз), мегакариоцитов, гранулоцитов, клеток хрусталика, сперматозоидов [11].

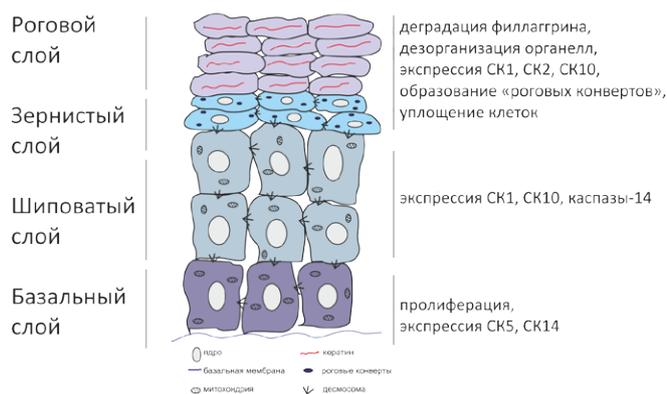
Впервые корнификация как самостоятельный вид клеточной гибели была упомянута в работах Б. Крически и С. Гласса в 1947 году (США). Сигнал о начале дифференцировки кератиноцит получает после того, как теряет контакт с базальной мембраной, т.е. когда происходит потеря связи  $\beta 1$ -интегринов с базальной мембраной [12]. В ответ на это активируется ген *rb3*, который совместно с транскрипционными факторами меняет профиль экспрессии, отвечающей за синтез кератина [13]. Вместо цитокератина (СК) 5 и СК14, вырабатываемых пролиферирующими базальными кератиноцитами, начинается синтез СК1 и СК10, что происходит в шиповатом слое эпидермиса [14, 15].

В зернистом слое кератиноциты продолжают синтез СК1 и СК10 (рис. 4). Происходит экспрессия кластера генов *EDC*, в результате которой вырабатываются такие белки как лорикрин и инволюкрин, которые сшиваются транскляминазой, локализованной на клеточной

мембране [16]. Белки образуют нерастворимые структуры — «роговые конверты», располагающиеся ближе к клеточной поверхности, что приводит к уплотнению клетки (см. рис. 4). *EDC* кодирует и профилаггрин, который дефосфорилируется и протеолизуется при помощи каспазы-14 и образует мономеры филаггрина уже в роговом слое кожи [17]. Мономерный филаггрин связывается с СК1 и 10 и другими промежуточными филаментами эпителиального цитоскелета; таким образом, происходит сшивка активного подвижного цитоскелета в неподвижный конгломерат, что приводит к коллапсу и уплощению клеток с образованием чешуек. Сам механизм соединения филаггрина с СК1 и СК10 остается неизвестным [18].

Деградация нуклеиновых кислот, ядра и клеточных органелл происходит при переходе из шиповатого в зернистый слой, однако точный механизм этого явления остается неизвестным. Исследователи предполагают, что главную роль в разрушении ДНК играет ген *DNase1L2*. Это пока что единственный известный ген эндонуклеазы, который транскрипционно активируется во время терминальной дифференцировки кератиноцитов у млекопитающих.

Высказывают предположение о том, что совместно с процессом корнификации запускается и апоптоз, особенностью которого является отсутствие вакуолизации в связи с радикальными специфическими изменениями в цитоплазме при корнификации [18]. Показано, что при избыточном УФ-облучении (фотостарение кожи) индуцируются повреждения ДНК и тем самым активизируется внутренний путь апоптоза. Происходит



**Рис. 4.** Схема развития кератиноцитов

повреждение мембраны митохондрий, высвобождение цитохрома-С, что приводит к активации каспазы-3 (-6, -7). Повреждение ДНК УФО приводит к повышению уровня p53, что в свою очередь является альтернативным путем запуска апоптоза. Апоптоз в данном случае не заканчивается фагоцитозом в связи с локализацией в бессосудистой ткани на поверхности тела.

Описан целый ряд патологических состояний, при которых нарушены процессы кератинизации [19]. Гиперкератоз — повышенная кератинизация эпителия, в чьем гистогенезе ороговевание является естественным терминальным этапом (ихтиоз, атопический дерматит, псориаз); ороговевание эпителиев, в чьем нормальном гистогенезе нет этапа кератинизации — слизистая оболочка полости рта, пищевода (лейкоплакия), но фенотипически он проявляется в связи с очевидным гистогенетическим родством; ороговевание в злокачественных опухолях из эпителиев эктодермального типа (плоскоклеточный рак пищевода, рак легкого).

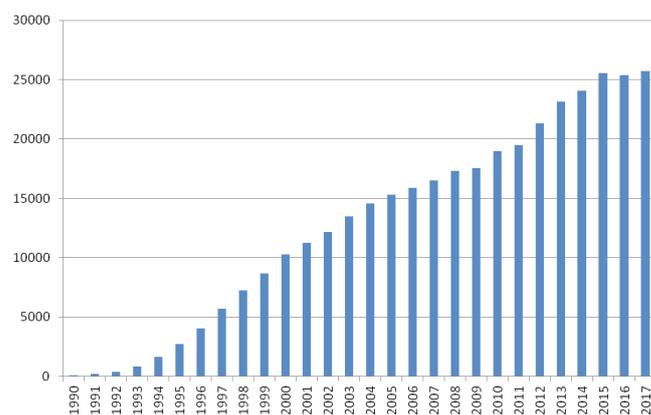
Нарушения процессов кератинизации связаны с такими заболеваниями как синдром Папийона-Лефевра (эктодермальная дисплазия с ладонно-подошвенной кератодермией и ранним парадонтозом), синдром Нетертона (ихтиозоформная эритродермия с врожденным атопическим дерматитом).

## 2. Апоптоз. Внешний путь.

Апоптоз — регулируемый процесс запрограммированной клеточной гибели, в результате которого клетка фрагментируется на отдельные апоптотические тельца, ограниченные плазмалеммой. Апоптотические тельца фагоцитируются макрофагами либо соседними клетками без развития воспалительной реакции, такой процесс называется эффероцитоз. Этому виду клеточной гибели посвящена чрезвычайно обширная библиография, поэтому мы ограничимся лишь кратким изложением основных событий апоптоза.

Впервые термин «апоптоз» употреблен в работах Дж. Керра, Э. Уайли и А. Керри в 1972 году (Великобритания). В своих экспериментах Дж. Керр вызывал атрофию печени у крыс путем частичной перевязки портальной вены, наблюдая при этом последовательное развитие гибели гепатоцитов, которую он первоначально назвал отсроченным некрозом, а несколько позднее апоптозом. С момента открытия этого вида гибели, количество исследований на эту тему выросло многократно и продолжает расти (рис. 5).

Выделяют два пути развития апоптоза: внешний — осуществляемый через поверхностные рецепторы клеточной гибели и внутренний — через цепь митохондриальных реакций [20]. Первый чаще всего



**Рис. 5.** Количество научных публикаций по запросу «apoptosis» в библиотеке PubMed

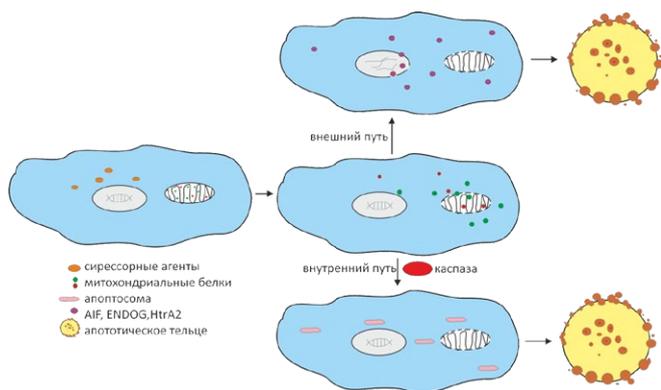
идентифицируется при физиологическом гистогенезе тканей, а второй связан с повреждением митохондрий при патологических состояниях.

Внешний путь апоптоза (рецептор-зависимый путь, внешний апоптоз) связан с двумя видами поверхностных рецепторов клетки (т.н. «рецепторы смерти»). Первый вид — специализированные рецепторы гибели клетки Fas, TNFR1 (Tumor necrosis factor receptor 1, рецептор фактора некроза опухолей 1 типа) и второй вид — неспециализированные рецепторы, активация которых может индуцировать гибель клетки при некоторых условиях — UNC5A-D, DCC.

Запуск этого процесса происходит благодаря связыванию лигандов FASL и TNFSF10 с рецепторами. После связывания лиганда с рецептором его цитоплазматические «хвосты» организуют сборку гибель-индуцирующего сигнального комплекса (death-inducing signaling complex, DISC) включающего: cIAPs, FADD, cFLIPs, прокаспазу-8 (-10). DISC активирует каспазы-8 (-10). Необходимо отметить, что белки cFLIPs и cIAPs, являясь ингибиторами каспазы-8, могут до определенного момента предотвратить гибель клетки и обеспечить её выживание. Далее либо активируется каспаза-3, либо каспаза-8 опосредует расщепление белка BID и образуется белок tBID, который изменяет конформацию белка Bax. Данный белок образует поры во внешней мембране митохондрий. По этим каналам в цитозоль выходят цитохром С и другие проапоптотические белки, которые активируют каспазу-9, а далее активируется и каспаза-3. Эффекторные каспазы участвуют в разрушении клеточных структур (гидролиз ядерной мембраны, цитоскелета, инактивация белков, блокирующих апоптоз) (рис. 6). Это приводит к фрагментации клетки на отдельные апоптотические тельца, и их последующему фагоцитозу [21].

*Неспециализированные рецепторы.* В данном случае причиной инициации является низкий уровень или отсутствие лиганда рецептора (UNC5A-D / Netrin — 1). Рецептор UNC5A-D реагирует на это путем инициации сборки комплекса: PP2A и DAPK1. Белок PP2A опосредовано дефосфорилирует DAPK1, чем активирует данный белок. Затем белок DAPK1 может выступить посредником прямой активации каспазного каскада, либо пойти путем расщепления белка BID. К сожалению, роль данной группы рецепторов в апоптозе изучена менее детально.

Апоптоз играет важную роль в развитии клеток, тканей и организма в целом. Одной из главных функций апоптоза в многоклеточном организме является поддержание клеточного гомеостаза, то есть постоянства клеточных популяций в пределах тканей и органов. При этом обеспечивается правильное соотношение



**Рис. 6.** Схема развития апоптоза: 1 путь — внешний; 2 путь — внутренний

численности клеток различных видов, удаление генетически дефектных клеток. Во взрослом организме программируемая клеточная гибель, уравновешивая митотическое деление, обеспечивает обновление тканей путём поддержания сбалансированной численности клеток [22]. Проведены расчеты, согласно которым в организме взрослого человека в результате апоптоза погибает ежедневно порядка  $50-70 \times 10^9$  клеток. Суммарная масса клеток, которые на протяжении 1 года жизни подвергаются разрушению, эквивалентна массе тела человека [23].

### 3. Аноикис

Аноикис — это специфический тип апоптоза (частный случай апоптоза), характеризующиеся гибелью клетки вследствие нарушения ее интегрин-опосредованного контакта с внеклеточным матриксом либо нарушения контакта друг с другом [24].

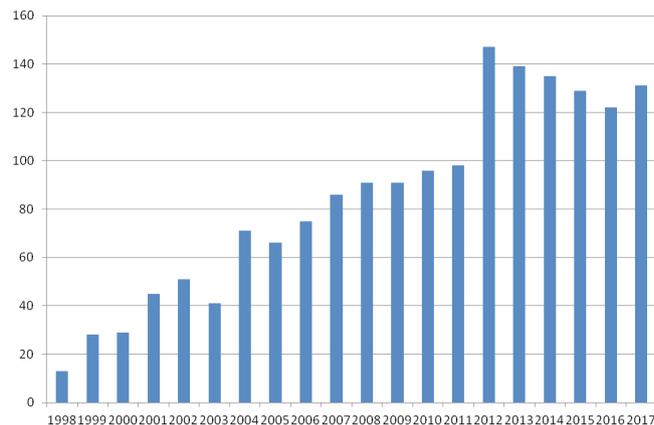
Впервые аноикис был упомянут в трудах М. Шварца и С. Фриша в 1994 (США), но лишь в 2001 году были описаны первые данные о механизме развития аноикиса, изучение этого вида гибели продолжается (рис. 7).

Белки интегрины воспринимают механические воздействия и преобразуют их во внутриклеточные сигналы. На клетках человека описано не менее 24 видов интегринов, обеспечивающих адгезию к матриксу, причем в разных видах тканей интегрин-опосредованное поддержание баланса между пролиферацией, дифференцировкой и запуском апоптоза может быть различным, а внутриклеточные молекулярные каскады вследствие нарушения адгезии весьма разнообразными [25]. Активация аноикиса в разных клетках происходит вследствие разных причин. Единственное что объединяет их — это участие ВНЗ-белков. Именно они были идентифицированы как контролеры аноикиса. Эпителиальные и эндотелиальные клетки оказались больше подвержены аноикису [26], чем, например, фибробласты, это может объясняться тем, что фибробласты в физиологических условиях являются подвижными клетками.

Существуют два пути развития аноикиса: внешний и внутренний.

Внешний путь аноикиса осуществляется путем активации «рецепторов смерти» TNFR или Fas, согласно вышеописанной схеме для апоптоза.

Внутренний путь запускается и инициируется семейством белков Bcl-2 (Bid — Bcl-2-interacting domain и Vim — Bcl-2-interacting mediator of cell death), в результате их воздействия изменяется проницаемость



**Рис. 7.** Количество научных публикаций по запросу «anoikis» в библиотеке PubMed

наружной мембраны митохондрий, высвобождается цитохром C, который в свою очередь активирует каспазы-3 (-6, -7). Далее процесс разворачивается согласно схеме внутреннего каспаз-зависимого пути. Кроме этого, каспаза-3 расщепляет ядерный фермент PARP-1, который отвечает за репарацию поврежденной ДНК.

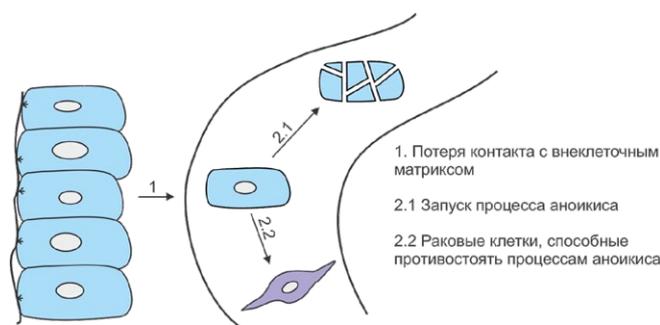
Описано, что интегрины играют существенную роль в подавлении апоптоза и аноикиса в клетках путем выявления анти- и проапоптотических сигналов от компонентов внеклеточного матрикса [27].

Причиной отнесения аноикиса к группе вариантов клеточной гибели, характерной для нормального гистогенеза, является то обстоятельство, что это одна из естественных форм защиты тканей при их развитии от озлокачествления. Вместе с тем, некоторые опухолевые клетки не подвергаются аноикису [28]. Механизмы, с помощью которых раковые клетки избегают аноикиса до сих пор остаются неизвестными. Последние данные свидетельствуют о том, что белок TrkВ может быть использован опухолевыми клетками вместе с его лигандом BDNF для активации фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) сигнального каскада, с помощью которого появляется способность противостоять аноикису [29]. Большинство авторов сходятся во мнении, что изучение механизмов противостояния клеток аноикису и способов препятствования данным процессам в значительной степени облегчит борьбу с миграцией опухолевых клеток и образованием метастазов (рис. 8). Также важным и недооцененным феноменом в настоящем контексте является блокировка аноикиса при т.н. «эпителио-мезенхимальных переходах», когда для реализации предполагаемого гистогенетического процесса фиксированные эпителиальные клетки переходят к блуждающему «образу жизни» по принципу клеток-производных мезенхимы, что, как правило, не сопровождается истинными признаками дифференцировки — выработкой специфических (преимущественно экспортных) белков.

### 4. Аутофагия

Аутофагическая гибель — это вид клеточной гибели, при котором происходит деградация органелл и цитоплазматического материала клетки, осуществляющаяся при участии внутриклеточных мембранных структур, путём активации аутофагосом и активного функционирования лизосом.

Этот вид гибели описан почти одновременно с апоптозом как альтернативный вариант программируемой гибели клетки. Термин аутофагия ввел в 1963 г. лауреат Нобелевской премии Х. де Дюв (Бельгия). Он впервые



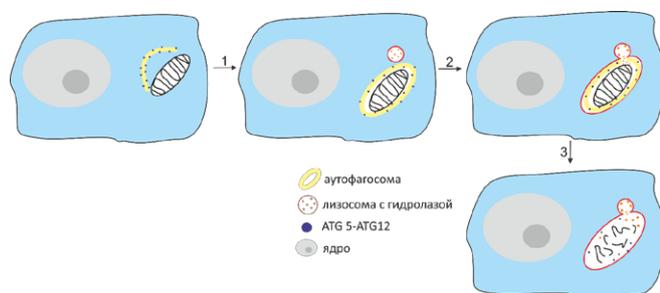
**Рис. 8.** Схема развития аноиксиса

описал этот процесс как образование одно- и двумембранных везикул (аутофагосом), содержащих фрагменты цитоплазмы и органеллы. В 2016 году решение Нобелевского комитета отметить исследования Ё. Осуми привело к некоторой активизации исследований в этой области (рис. 9).

Причиной запуска аутофагической гибели клеток могут являться различного вида клеточные «стрессы», такие как: повреждение ДНК, цитозольная перегрузка кальцием, ионизирующие излучения, действие активных форм кислорода и др.

Различают три формы аутофагии: макроаутофагия, микроаутофагия и шаперон-опосредованная аутофагия [30, 31].

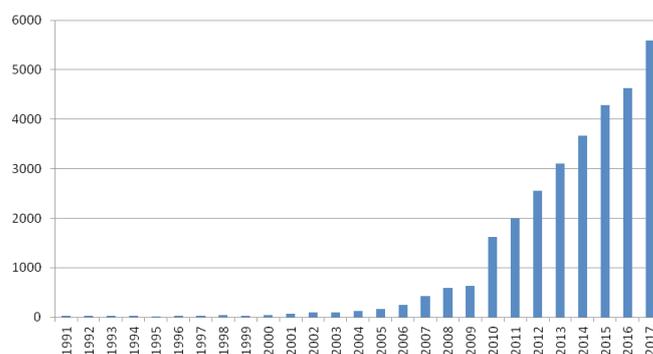
Макроаутофагия — форма гибели, при которой происходит удаление поврежденных органелл и неиспользованных белков [32]. Основным регулятором молекулярного механизма является киназа mTOR, запускающая образование аутофагосом. Снижение активности mTOR, приводит к активации мультипротеинового комплекса (PI3K, Vps34, Beclin 1, Ambra 1). Этот комплекс негативно регулируется Bcl-2. Vps34 производит фосфатидилинозитол-3-фосфат — молекулярный сигнал для сборки аутофагосомных комплексов (ATG5, ATG7, ATG12). Данный комплекс распознаёт материал, подлежащий удалению, и способствуют его упаковке в аутофагосому, внутри которой под влиянием кислых гидролаз происходит расщепление клеточной органеллы. Если последствия клеточного стресса достигают критического уровня, то клетка полностью расщепляет содержимое цитозоля, что приводит к гибели (рис. 10).



**Рис. 10.** Схема развития макроаутофагии: 1 — при «стрессовых» ситуациях начинается сборка аутофагосом; 2 — слияние аутофагосомы с лизосомой; 3 — лизис органеллы

Микроаутофагия предполагает непосредственный процесс помещения цитоплазматического материала в лизосому путем инвагинации [33]. Клетка при этом сохраняет свою жизнеспособность.

Шаперон-опосредованная аутофагия — сложный и специфический путь, который делает возможным



**Рис. 9.** Количество научных публикаций по запросу «autophagy» в библиотеке PubMed

выборочное уничтожение поврежденных белков путем распознавания их hsc70-containing комплексом [34]. При шаперон-опосредованной аутофагии не происходит тотального поглощения органелл или избирательного распознавания субстрата. Белки цитоплазмы, которые содержат конкретные пентапептидные мотивы, распознаются комплексом белков-шаперонов и направляются к лизосомной мембране, где они взаимодействуют с трансмембранными протеинами лизосом, погружаются внутрь и расщепляются.

Данный вид клеточной гибели — это один из способов избавления клеток от «ненужных» органелл, а также и организма от «ненужных» клеток. Особенно важна аутофагия в процессе эмбриогенеза [35]. Генетическая блокировка механизмов аутофагии в ходе эмбрионального развития приводит к формированию множественных пороков развития или потере организмом жизнеспособности.

Иногда благодаря аутофагии клетка может восполнить недостаток питательных веществ и энергии и вернуться к нормальной жизнедеятельности (например, при длительном голодании). В случае избыточной интенсификации процессов аутофагии клетки разрушаются, а их место во многих случаях занимает соединительная ткань. Большую (хотя и не до конца понятную) роль нарушения аутофагии играют в развитии миопатий и нейродегенеративных болезней. При болезни Альцгеймера в отростках нейронов пораженных участков мозга наблюдается накопление незрелых аутофагосом, которые не транспортируются к телу клетки и не сливаются с лизосомами. Мутантные хантингтин и  $\alpha$ -синуклеин — белки, накопление которых в нейронах вызывает, соответственно, болезнь Хантингтона и болезнь Паркинсона — утилизируются при помощи шаперон-зависимой аутофагии, и активация этого процесса предотвращает образование их агрегатов в нейронах [36].

Вместе с тем, Номенклатурный комитет (2018) призывает с осторожностью использовать этот термин в контексте клеточной гибели, вероятно, это допустимо только в тех случаях, когда речь не идет об компенсаторно-адаптационных изменениях в клетке в ответ на экстремальные (стрессорные) факторы, а когда процесс действительно завершился гибелью клетки.

### 5. Клеточная гибель, зависящая от лизосом

Недавно выделенный Номенклатурным комитетом подвид клеточной гибели (2018), отличающийся биохимическим каскадом от аутофагии и реализующийся в связи с повышением проницаемости лизосомальных мембран, выходом в цитоплазму повреждающих органеллы катепсинов и, в ряде случаев, активирующих каспазы и белок проницаемости внешней

митохондриальной мембраны (mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP) [11].

Факторы повышения проницаемости лизосомальной мембраны не идентифицированы в должной степени, однако уже ясно, что существенная роль в этом процессе принадлежит активным формам кислорода. Изучается ряд других агентов, способных повредить плазмалемму.

Процесс лизосоно-зависимой гибели был описан при уменьшении объема молочной железы после лактации [37], при физиологической атрофии половых желез [38], нейродегенерации [38, 39] и других процессах.

## II. Формы клеточной гибели, реализующиеся в ходе патологического гистогенеза, патологических гистофизиологических процессов

### 6. Внутренний путь апоптоза

Внутренний путь апоптоза (митохондриальный путь или внутренний апоптоз) развивается из-за множества внутриклеточных «стрессов» клетки: повреждения ДНК, воздействия активных форм кислорода, цитозольной перегрузке  $Ca^{2+}$  и др. Перечисленные факторы, прежде всего, влияют на митохондрии, а точнее на их мембраны: либо нарушается их целостность (в первую очередь наружной митохондриальной мембраны), либо происходит открытие высокопроницаемых ионных каналов (в связи с гиперэкспрессией *Bcl2*). В зависимости от того, какие белки являются основными эффекторами в развитии последующего каскада реакций, различают каспаз-зависимый и каспаз-независимый путь внутреннего апоптоза [23].

Каспаз-зависимый путь связан с цитохромом С, DIABLO и HtrA2. Показано, что основную роль в инициации процесса выполняет цитохром С, который, выходя в цитозоль вместе с белками APAF1 (Apoptotic protease activating factor 1) и дАТФ, образует апоптосому — комплекс, последовательно активирующий внутриклеточные каспазы-3 и -9, разрушающих внутриклеточные структуры.

Благодаря DIABLO и HtrA2 (high-temperature requirement (factor) protein A) уменьшается активность белка IAP (Inhibitor of apoptosis proteins) — ингибитора апоптоза, что позволяет беспрепятственно проходить процессам запрограммированной клеточной гибели.

Белки каспаз-независимого пути — это AIF (Apoptosis inducing factor), EndoG (endonuclease G) и HtrA2. Первые два попадают непосредственно в ядро, в результате чего происходит конденсация хроматина и фрагментация ДНК. Белок HtrA2 разрушает некоторые структуры клетки, в частности фрагменты цитоскелета [40].

Разрушенные органеллы компартментализируются и формируют апоптотические тельца (см. рис. 6), которые в последующем фагоцитируются.

Помимо рецептор-опосредованного и митохондриального путей индукции апоптоза имеются и иные индукторы его развития. В частности, цитотоксические Т-лимфоциты, элиминируя поврежденные клетки, секретируют встраивающиеся в мембрану белки перфорины. Через каналы, образованные ими, в клетку-жертву поступают сериновые протеазы (гранзим-В), запускающие программу апоптоза.

### 7. Некроз

Некроз — вид гибели клеток, протекающий с морфологическими проявлениями аналогичными некрозу, но при этом индуцированный внешними или

внутренними по отношению к клетке причинами через посредство «рецепторов смерти», а также TLR (Toll-like receptor) и некоторых других. Первое упоминание некроптоза как самостоятельного вида гибели было опубликовано в работах К. Тенга и А. Дегтерева в 2005 году (США).

Индукция некроптоза изучена более детально на основе взаимодействия специфического лиганда с TNFR1. TNF, взаимодействуя с рецептором, запускает образование первого комплекса белков, включающего TNFR-ассоциированный домен гибели, белок клеточного ингибитора апоптоза (Cellular Inhibitor of apoptosis protein 1, CIAP), CYLD, белок RIP1 (Ribosome inactivating proteins) [41]. Далее молекулярная маршрутизация процесса может реализовываться двумя путями.

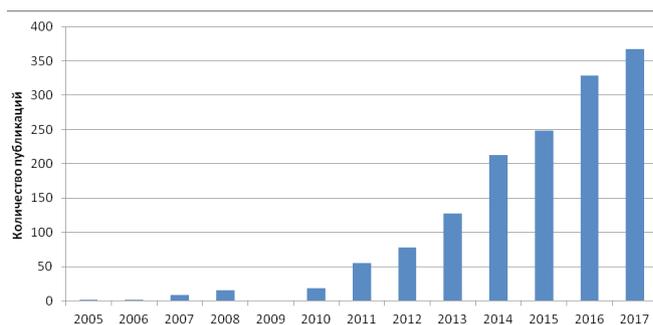


Рис. 11. Количество научных публикаций по запросу «necroptosis» в библиотеке PubMed

Первый путь включает в себя деубиквитинизирование RIP1 при помощи CYLD и образование комплекса Iа (RIP1, FADD (Fas-associated protein with death domain), каспаза-8). Затем при отсутствии активизации ингибиторов, например, zVAD, запускается апоптоз [42].

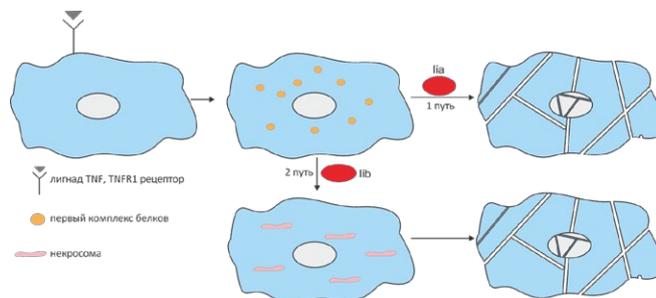


Рис. 12. Схема развития некроптоза

Второй путь заключается в полиубиквитинизировании RIP1 при помощи белка CIAP, что приводит к активации ядерного фактора NF- $\kappa$ B и образованию комплекса IIb (MLKL, RIP3, RIP1, FADD, каспаза-8). Это возможно только при дезактивации Nec-1 (ингибитор RIP1). Далее каспаза-8 ингибируется zVAD, что позволяет образоваться некрсоме — комплексу белков (MLKL, RIP3), напоминающих микрофиламенты (рис. 12). Предполагают, что некросома участвует в дыхательном взрыве в митохондриях, генерации активных форм кислорода, увеличении проницаемости лизосом для ферментов, что необратимо повреждает клеточные органеллы и приводит ее к гибели [43]. В отличие от апоптоза, при этом варианте гибели не происходит фрагментации ДНК. Кроме того, некроптоз сопровождается выраженным воспалительным ответом.

Некроптоз вовлечен в патологические процессы многих видов острого повреждения тканей, в том

числе инфаркта миокарда, инсульта, механической травмы, ишемии. Кроме того, отмечено, что некроптоз вносит свой вклад в патоморфогенез таких состояний, как атеросклероз, панкреатит, нейродегенеративные заболевания и некоторые виды рака. Исследователи предполагают, что если удастся детально разобрать механизмы порообразования белками MLKL, то можно будет создать лечебные препараты, которые блокировали бы процесс некроптоза, сопровождающий многие болезни, напрямую связанные с воспалением [44].

### 8. Пироптоз

Пироптоз — это запрограммированный провоспалительный вид гибели лейкоцитов, прежде всего моноцитов и (или) макрофагов, который индуцируется протеазой каспазой-1, или другими каспазами [45].

Впервые пироптоз как самостоятельный вид клеточной гибели был упомянут в работах Б. Куксона и М. Бреннана в 2000 году (США), при изучении «особой смерти» макрофагов, которая была вызвана *Salmonella typhimurium*; к сегодняшнему дню ежегодное число исследований этого механизма гибели превышает две сотни (рис. 13).

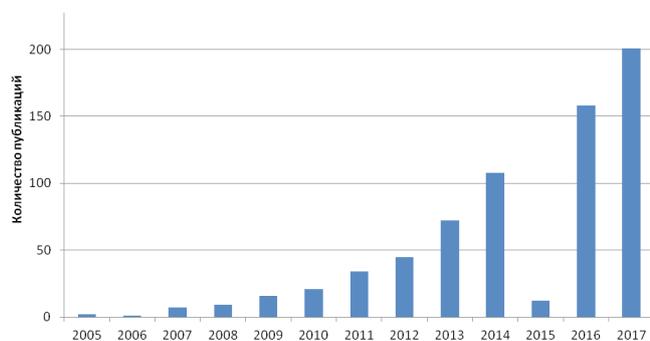


Рис. 13. Количество научных публикаций по запросу «pyroptosis» в библиотеке PubMed

Известно, что инициация пироптоза происходит при попадании в цитоплазму агентов бактериального происхождения, например, флагеллина (бактериальный белок, который самоорганизовывающийся в полые цилиндрические структуры и способный связываться с рецептором TLR5). TLRs — белковые рецепторы к антигенам, включающие более чем 20 подсемейств (NOD1, NOD2, NLRP1, NLRP2, NLRP3, NLRC4 и др.) [46, 47]. При связывании с ними инициируется выработка провоспалительных цитокинов: TNF,  $INF\alpha/\beta$ , IL-6, -8, -12, а прежде всего IL-1 $\beta$ , -18 [48]. NLRP1, NLRP2, NLRP3, NLRC4 участвуют в формировании белковых комплексов — инфламмасом, которые в свою очередь активируют каспазу-1, которая будет собираться в активную форму из двух гетеродимеров [49–53].

Под воздействием каспазы-1 происходит образование пор (путем расщепления ингибитора белка GSDMD (Gasdermin D), чей фрагмент GSDMD-N встраивается в мембрану с формированием перфораций в плазматической мембране диаметром до 10–14 нм, которое приводит к осмотическому набуханию клетки и лизису. Также происходит фрагментация ДНК активированными эндонуклеазами. Цитокины, высвобождающиеся из погибающей клетки, активируют макрофаги, Т-лимфоциты, NK-клетки (рис. 14). Таким образом, погибающая клетка становится фактором мобилизации и аттракции новых лейкоцитов, необходимых для эффективной борьбы с инфекционным агентом.

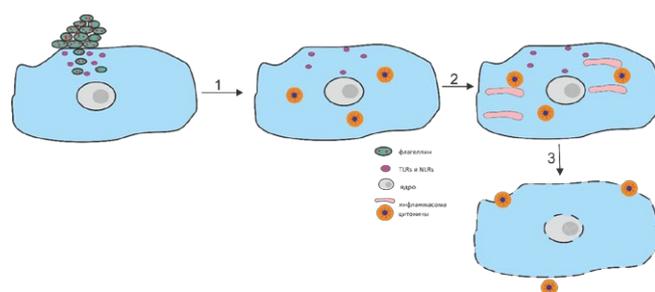


Рис. 14. Схема развития пироптоза: 1 — процесс запускается попаданием флагеллина в цитоплазму, происходит связывание с белками семейства TLRs и NLRs, инициируют продукцию воспалительных цитокинов; 2 — олигомеризации белков семейства NLRs приводит к образованию инфламмасом, происходит активация каспазы-1; 3 — Образование пор в плазматической мембране обеспечивает рассеивание клеточного ионного градиента, что приводит к изменению цитоскелета, осмотическому набуханию клетки и лизису

### 9. Нетоз

Нетоз (англ. NETosis) — это своеобразный вид клеточной гибели, описанный для нейтрофилов, а также эозинофилов, тучных клеток и базофилов, особенностью которого является выброс деконденсированного хроматина, связанного с гистоновыми белками и внутриклеточными гранулами с образованием т.н. «нейтрофильных ловушек» (сам термин — это производное от сокращения «нейтрофильные внеклеточные ловушки» — neutrophil extracellular traps, NET) [54].

NET были открыты группой ученых во главе с Ульрике Ричардом и Фолькмоно Бринкманом (2004, США) при изучении механизмов защитных функций нейтрофилов в очаге воспаления в случаях дизентерии и аппендицита [55], в дальнейшем линейка состояний, при которых выявлен нетоз существенно расширилась (рис. 15).

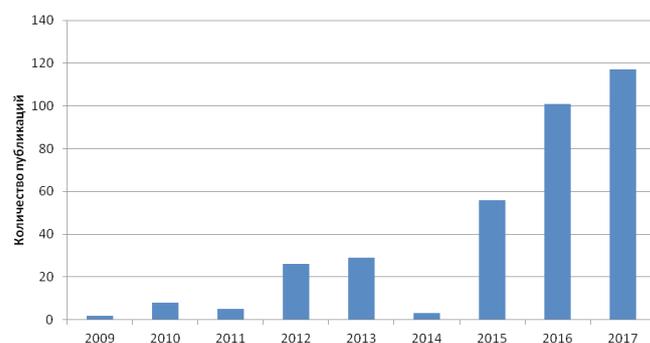


Рис. 15. Количество научных публикаций по запросу «netosis» в библиотеке PubMed

Последовательность событий, приводящих к нетозу, запускается под воздействием двух факторов: патологического (инфекционного) агента либо аутоантигенов при посредстве TLR. Первым этапом является активация нейтрофила путём связывания триггерного агента с TLR, что в свою очередь активирует ферментный комплекс NADPH-оксидазы. Параллельно этому процессу становится активной протеинкиназа C, осуществляющая фосфорилирование белков, тем самым участвуя в сигнальной передаче. Данный комплекс запускает т.н. «дыхательный взрыв» — процесс образования активных форм кислорода. Они в свою очередь индуцируют набор ферментов (PAD-4), благодаря которым в ядре происходит превращение аргинина в цитруллин, что приводит к деконденсации

хроматина. Перинуклеарное пространство нейтрофилов расширяется, и затем ядерная мембрана разрушается с формированием пузырьков в их составе, содержащее ядра выходит в цитозоль. Далее происходит их растворение и гистоны и антимикробные белки гранул (нейтрофильная эластаза, кателпсин G, миелопероксидаза, лактоферрин и др.) распределяются внутри клетки. Следующий этап — экструзия содержимого цитоплазмы. В дезинтеграции и разрыве клеточной мембраны участвуют серин-треониновые протеинкиназы. Считается, что выход содержимого клетки происходит в результате повышения осмотического давления из-за быстрого поступления воды через разрывы в мембране, благодаря чему деконденсированный хроматин с встроенными в него белками взрывообразно выбрасывается из клетки наружу, сама клетка при этом погибает (рис. 16).

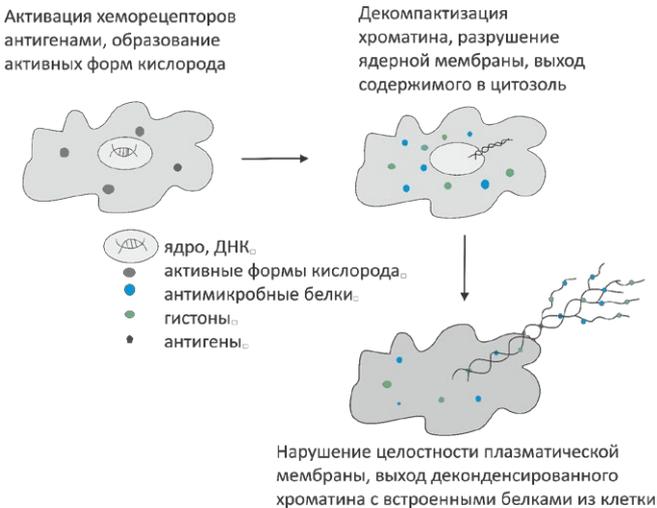


Рис. 16. Схема развития нетоза

Вышедшие в межклеточное пространство компоненты образуют своеобразную сеть для бактерий, состоящую из деконденсированного хроматина, гистонов, противомикробных белков [56, 57]. Бактерии, попавшие в NET, задерживаются и погибают под действием пептидов, содержащихся в гранулах нейтрофилов [58].

Установлено, что не всегда формирование внеклеточных ловушек нейтрофилами и эозинофилами заканчивается их гибелью, так при образовании сетей из митохондриальной ДНК (такие сети не содержат гистоновых белков) жизнеспособность лейкоцита сохраняется [59, 60].

Такой механизм внеклеточной бактерицидности, лежащий в основе нефагоцитарного типа тканевой резистентности, играет важную роль в демаркации патологического очага и уничтожении грамположительных и грамотрицательных бактерий, микобактерий, грибов и паразитов-эукариот. Эффективны ли NET в отношении вирусов, пока не ясно [61, 62].

Показано, что иерсинии, сальмонеллы и другие факультативные внутриклеточные паразиты в результате частичного (или полного) обезвреживания продуктами такой секреции нейтрофилов быстро подвергаются завершённому фагоцитозу макрофагами. Они утрачивают способность к размножению в макрофагах [63, 64]. Нетоз описан при различных заболеваниях, включая аппендицит [65], бактериальный вагиноз, малярию [66], кожный лейшманиоз [67], бактериальную дизентерию [68], отиты [69], пневмонию [70, 71] и бронхолегочный аспергиллез [72] и др. Неспособность клеток формировать NET приводит к сепсису и другим инфекционным

осложнениям, что, в частности, характерно для новорожденных, обладающих в сравнении с взрослыми повышенной чувствительностью к инфекционным заболеваниям, вызываемым условно-патогенной микрофлорой [73]. Установлено, что при нарушении регуляции формирования и удаления NET образуются аутоантитела к ДНК, гистонам, эластазе и другим белкам нейтрофилов крови [74], однако роль нетоза при аутоиммунных заболеваниях до конца неясна и остается объектом изучения.

В настоящее время (2018) предложено вынести этот вид гибели в отдельную группу ROS-зависимых форм (от англ. Reactive Oxygen Species, ROS — активные формы кислорода).

## 10. Митотическая катастрофа

Митотическая катастрофа — это гибель клетки в результате грубых нарушений митоза, таких как отставание хромосом в мета- и анафазе, К-митозы (нарушена организация веретена деления и выстраивание хромосом в виде метафазной пластинки), мультиполюсные и многогрупповые мета- и анафазы.

Впервые этот тип гибели был описан у дрожжей с мутацией, обуславливающей повышенную чувствительность клеток к изменению температуры (Nurse Russell, 1986) и позднее — в работах Л. Мольца (1989), а в дальнейшем большого числа авторов (рис. 17). Основанием для выделения митотической катастрофы в отдельный вид гибели клеток послужили данные экспериментов по определению клоногенности облученных опухолевых клеток с заблокированным апоптозом. Оказалось, что блокада апоптоза не может повысить выживаемость клеток и способность к колониеобразованию после облучения, причем наблюдалась обратная корреляция между этими показателями.

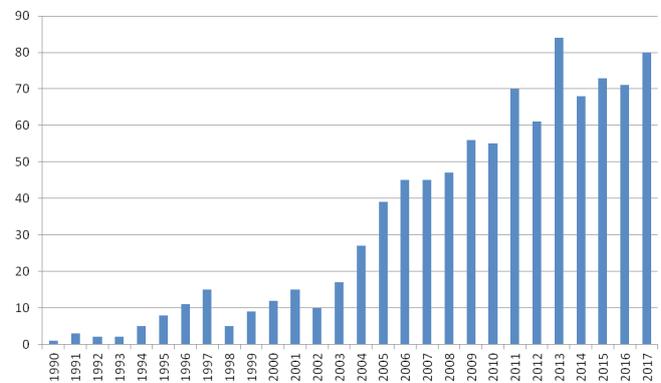


Рис. 17. Количество научных публикаций по запросу «mitotic catastrophe» в библиотеке PubMed

Причинными факторами нарушения протекания митоза могут быть две группы воздействия на клетку: 1) экзогенное воздействие, влияющее на протекание S-фазы, сегрегацию хромосом, сборку нитей веретена деления и др.; 2) внутренние причины, приводящие к нарушению плоидности, нарушению экспрессии факторов репликации ДНК и др.

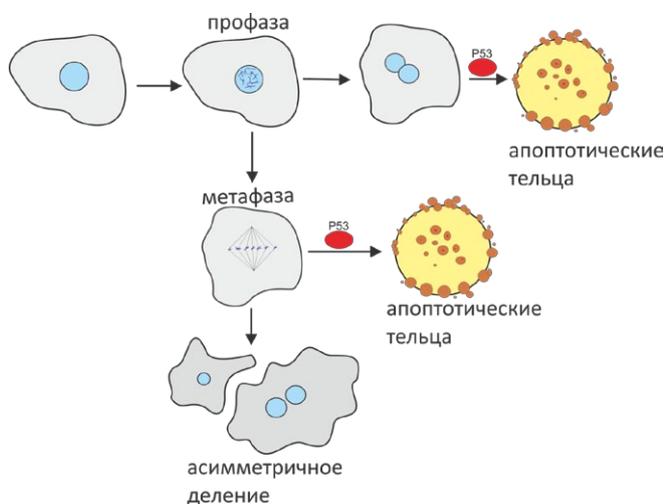
Молекулярный механизм митотической катастрофы на данный момент известен только в общих чертах и требует более детального изучения. Ключевую роль в развитии этого процесса играют гены *chk1*, *chk2*, *atm*, *atr*, *p53*, *p73*, *p21*. Суть механизма митотической катастрофы заключается в следующем: в процессе митоза клетка проходит так называемые контрольные точки «check points», в которых происходит контроль над правильным выполнением программ деления. В контрольной точке перед G1 фазой

определяется возможность клетки к дупликации ДНК и клеточному делению. В случае нарушения или невозможности дальнейшего протекания митоза могут быть реализованы несколько путей развития событий [75]. Первый развивается при выходе клетки из митоза и фиксации G1 фазы, что приводит к гибели клетки в присутствии белка p53 или через S-фазу (эндорепликацию) при его отсутствии.

Второй протекает при нарушении перехода от метафазы к анафазе; если в процессе участвует белок p53, то запускается апоптоз, в противном случае образуются нестабильные мульти- и моноядерные полиплоидные клетки, которые гибнут путём апоптоза или некроза.

Каскад апоптоза запускается в данных случаях путем активации каспазы-2 (функциональный аналог каспазы-8). В активации самого белка p53 главную роль играет белок Mdm2, который блокирует трансаKTивационный домен p53, одновременно способствует экспорту p53 из ядра в системы протеасомной деградации [76–78].

Завершается митотическая катастрофа образованием апоптотических телец (рис. 18).



**Рис. 18.** Схема реализации событий митотической катастрофы

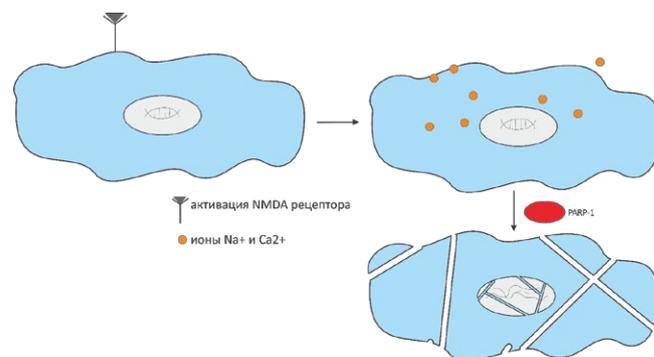
Нарушение программы реализации митотической катастрофы может существенно повлиять на хромосомный набор клеток. Если в тетраплоидной клетке, возникшей в результате нарушения сегрегации хромосом, неактивны механизмы, ведущие к апоптозу или действующие в пункте проверки G1-фазы, то такая клетка может пройти очередной клеточный цикл и митоз. Как известно, деление полиплоидных клеток часто сопровождается многополюсностью веретена, в результате чего после сегрегации хромосом могут возникать анеуплоидные клетки. Анеуплоидия может вести в свою очередь к отсутствию пунктов контроля пролиферации и нарушению механизмов гибели клеток. Клоны потомков таких клеток могут служить основой для трансформации клеток и роста опухолей [79].

Очевидно, что биологическая суть митотической катастрофы заключается в защите от анеуплоидизации и от запуска одного из сценариев канцерогенеза. Уклонение от митотической катастрофы является одним из фундаментальных механизмов опухолевой прогрессии. В связи с тем, что нередко непрохождение «check points» не сопровождается гибелью клетки, Номенклатурный комитет рекомендует рассматривать этот механизм как форму гибели только когда гибель вызвана реализацией внутреннего пути апоптоза, индуцированного митотической катастрофой.

## 11. Партанатоз

Партанатоз — вид клеточной гибели, который зависит от фермента PARP-1 (Poly (ADP-ribose) polymerase) и не поддается ингибированию антиапоптотическими агентами, например IAPs (Inhibitors of apoptosis proteins) [80].

Впервые термин «партанатоз» употребляется в работах Т. Доусон и С. Андраби в 2008 году (США) при изучении патологических случаев сверхактивации ядерного белка PARP-1 при инсульте и нейродегенеративных заболеваниях.



**Рис. 19.** Схема развития партанатоза

Инициация партанатоза связана с каким-либо повреждением ДНК. Одним из вариантов может быть активация NMDA (N-methyl-D-aspartate) рецептора. Он находится в непосредственном контакте с малоселективным катионным каналом, и активация рецептора приводит к открытию канала. В связи с этим в цитозоле увеличивается концентрация ионов Na<sup>+</sup> и Ca<sup>2+</sup>, что активирует фермент — нейрональную синтазу оксида азота, который участвует в образовании пероксинитритов (ONOO<sup>-</sup>) как в центральной, так и в периферической нервной системе [81]. Чрезмерный синтез пероксинитритов вызывает разрывы нитей ДНК и активацию фермента PARP-1, что приводит к образованию полимера PAR (Poly-ADP-ribose). Чрезмерная активация PARP-1 приводит к 10–500-кратному увеличению формирования PAR полимера, что затрудняет протекание биохимических процессов в клетке [82]. Важно отметить, что для активации фермента PARP-1 требуется НАД<sup>+</sup>, который так же участвует в энергообеспечении клетки (гликолиз, цикл Кребса). Его использование приводит к истощению ресурсов клетки в виде НАД<sup>+</sup> и тем самым способствует гибели. Полимер PAR, который в основном образуется в ядре, способен перемещаться в цитозоль, а затем и в митохондрии, где связывается с апоптоз инициирующим фактором (AIF) и способствует его транслокации в ядро. Этот фактор, попадая в ядро, вызывает конденсацию хроматина и активирует эндонуклеазы (EndoG), которые также участвуют во фрагментации ДНК, таким образом наступает клеточная гибель [83] (рис. 19).

В связи с вышеизложенным каскадом молекулярных событий Номенклатурный комитет предлагает определять партанатоз как вариант программируемой клеточной гибели, инициированной гиперактивацией PARP-1, реализуемой в виде энергетической катастрофы, связанной с повреждением ДНК.

Партанатоз удалось детектировать при таких состояниях как гипоксия, оксидативный стресс, воспаление, гипогликемия.

## 12. Энтоз («клеточный каннибализм»)

Энтоз — это вид клеточной гибели, характеризующийся интернализацией одной клетки в другую (не являющуюся фагоцитом) [84]. Впервые это явление как

самостоятельный вид клеточной гибели, был описан Майклом Оверхознером в 2007 году (США) при изучении аноиксиса. К сегодняшнему дню установлено, что энтоз может развиваться как в нормальных, так и в опухолевых тканях, причем как между клетками одной гистогенетической принадлежности (гомологический энтоз), так и между клетками различной гистогенетической принадлежности (гетерологический энтоз). Важно отметить, что интернализированная клетка не всегда погибает, в ряде случаев она имеет возможность выйти обратно в межклеточное пространство.

К сожалению, молекулярный механизм энтоза известен на данный момент только в общих чертах и требует более детального изучения. Ключевую роль в развитии этого процесса в эпителиальных тканях играет разрыв интегринах связей клетки с внеклеточным матриксом и приобретение таким образом возможности перемещаться (включая перестройку миозиновых белков цитоскелета). Для интернализации клетка активирует актин-миозиновый комплекс и вдавливается в полость другой клетки, причем по современным воззрениям речь идет именно о проникновении в другую клетку, а не о фагоцитозе. В этом межклеточном взаимодействии формируется химическая связь между клетками при помощи белков семейства интегринов. Судьба инвазирующей клетки была изучена при интернализации опухолевых клеток молочной железы в здоровые; в 70% случаев при этом активируются лизосомальные ферменты и клетка погибает [85].

Процессами энтоза, как правило, пользуются опухолевые клетки для защиты от иммунной системы, при этом большая часть здоровых клеток погибает [86]. Еще одним аспектом энтоза в трансформированных клетках является то, что интернализированные клетки могут размножаться [11, 87] (для раковых клеток — митотический энтоз) [88]. В настоящий момент продолжается активное изучение данного феномена; он уже описан в процессе утилизации сперматозоидов в клетках Сертоли у некоторых животных [89], проветных клеток эндометрия при вращении трофобласта [90] и др., что подтверждает понимание того, что данное клеточное событие является не просто лабораторным артефактом при постановке экспериментов *in vitro*. Следует отметить, что данный феномен является одним из наиболее интересных во всей клеточной биологии и, вероятно, должен стать важнейшим для изучения гистофизиологии нормальных и трансформированных тканей.

### **13. Некроз, связанный с повышенной митохондриальной проницаемостью (MPT-опосредованный некроз)**

Форма запрограммированной клеточной гибели, развивающаяся в ответ на сильный окислительный стресс и цитозольную перегрузку  $Ca^{2+}$ , морфологически проявляющийся признаками гидропической и баллонной дистрофии с последующим некрозом по типу онкоза [11]. Развитие этих изменений связано с нарушением функционирования протеинового комплекса, обеспечивающего проницаемость внутренней и внешней митохондриальных мембран — «regmeability transition pore complex» (PTPC), в частности, циклофилин D (CypD, пептидилпролилпептидаза F), не исключено, что это не единственный белок, одновременно влияющий на проницаемость мембраны и способный вызвать гибель клетки.

Среди причин, нарушающих работу порового комплекса проницаемости выделяют: воздействие про- и антиапоптотических белков семейства Bcl2 (BAX, BAK, BID, Bcl2, Bcl XL); белок DRP1, повышающий проницаемость в ответ на хроническую  $\beta$ -адренэргическую стимуляцию; p53 при его физическом взаимодействии с CypD.

Вовлечение этого вида гибели в патоморфогенез заболеваний пока показано на нескольких моделях, в частности — ишемического инсульта у мышей. Его значение для человека пока изучается.

### **14. Митоптоз**

Митоптоз — полиморфологическая форма гибели митохондрий, которая может повлечь за собой и смерть всей клетки путем апоптоза (внутренний путь за счет массивированного высвобождения митохондриальных субстратов) [90]. На данный механизм обратил внимание отечественный ученый В.П. Скулачев (1999), он же изучил морфологическую картину явления [91, 92]. Считается, что митоптоз — это механизм утилизации митохондрий, в которых продукция активных форм кислорода превысила физиологический уровень.

Является ли этот механизм клеточной гибели оригинальным или лишь одной из масок MPT-опосредованного некроза, на сегодняшний день не ясно в полной мере, однако Номенклатурный комитет пока не рассматривает митоптоз как отдельную дефиницию в своем реестре. Возможно это связано и с тем, что гибель клетки осуществляется известным сценарием апоптоза.

### **15. Ферроптоз**

Ферроптоз — недавно описанная форма запрограммированной клеточной гибели, осуществляемая посредством Fe-зависимой генерации активных форм кислорода под контролем GPX4 (глутатионпероксидаза 4); может быть ингибирована хелаторами железа и липофильными антиоксидантами [11].

Этот вид гибели был открыт и описан в 2016 году. Показано, что его индукторами могут быть т.н. малые молекулы эрастин, RSL3, FIN56. Один из раскрытых молекулярных механизмов связан с тем, что при воздействии эрастина, ингибируется работа цистеин-глутаматного антипортера, обменивающего внеклеточный L-цистеин на внутриклеточный L-глутамат. В результате этого количество внутриклеточного цистеина резко снижается, это вызывает дефицит глутатиона, синтезируемого из цистеина. Истощение запаса глутатиона приводит к гибели клетки, что было показано в том числе при экспериментальном нокауте гена глутатионпероксидазы [93].

Морфологически для ферроптоза характерно уменьшение числа митохондрий в клетке, уплотнение и (или) разрушение их крист и разрыв внешней мембраны.

По-видимому, значение этой формы связано с канцерогенезом, обусловленном нарушением работы p53. Так же показана индукция ферроптоза при аминокислотном голодании с дефицитом глутамина и транспортного белка трансферрина.

### **16. Иммуногенная клеточная гибель**

Номенклатурный комитет определяет данную группу состояний, как своеобразный функциональный вид клеточной гибели, опосредуемый эндо- и экзогенными антигенами (вирусная инфекция, результат лучевой индукции, лекарственной индукции), приводящими к высвобождению молекулярных фрагментов, ассоциированных с повреждениями (Damage-associated molecular patterns, DAMPs), которые индуцируют иммунную (воспалительную) реакцию, то есть гибель в результате изменений в клетке, достаточных для адаптивного иммунного ответа в иммунокомпетентных организмах [11].

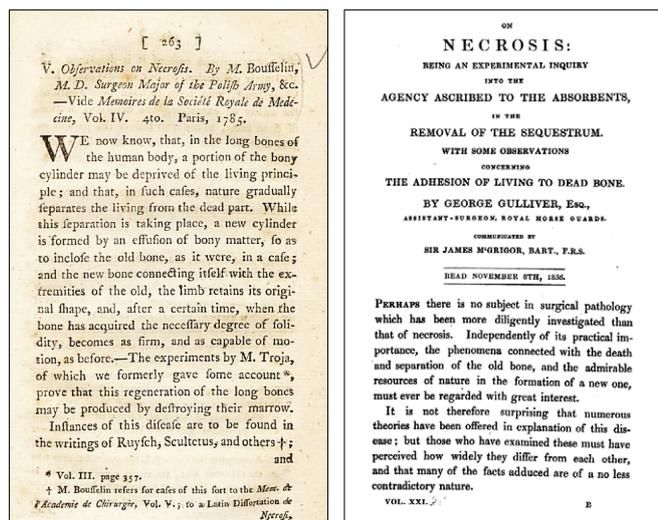
На сегодня выявлено уже шесть DAMPs, способных индуцировать иммунологически опосредованную гибель: кальретикулин, внеклеточный АТФ, ядерный

негистоновый белок амфотерин, интерферон 1, опухолевые нуклеиновые кислоты и аннексин А1. Чаще всего под воздействием этих веществ запускаются специфические внутриклеточные каскады, приводящие к экспрессии на поверхности клеток молекул группы "eat-me" («съешь меня») или "find-me" («найди меня») для макрофагов и дендритных клеток, которые и опосредуют их уничтожение.

### 17. Некроз

Некроз — патологическое состояние, характеризующееся необратимыми изменениями в ткани с разрушением образующих её клеток при условии сохранения жизнеспособности организма, он сопровождается прекращением их функционирования. Необходимо помнить, что морфологические проявления некроза на светооптическом уровне — кариопикноз, кариорексис, кариолизис, аутолиз — проявляются существенно позже (несколько десятков часов и даже суток) наступления собственно гибели клетки или ткани.

Знания о некротической гибели начали накапливаться достаточно давно, а сам термин восходит ко временам Галена. Вероятно, впервые системный макроскопический анализ некроза тканей, в частности при остемиелите с образованием секвестральных коробок был принят в 1785 и 1838 годах (рис. 20).



**Рис. 20.** Первые страницы старейших европейских статей об изучении некроза: «Observation on Necrosis» (1785) [94] и «On Necrosis: being an experimental inquiry into the agency ascribed to the absorbents, in the removal of the sequestrum. With some observations concerning the adhesion of living to dead bone» (1836, 1838) [95]

Тема некроза освящена в обширной патоморфологической литературе, в связи с чем в настоящем обзоре мы ограничимся лишь кратким изложением общих сведений.

Считается, что для инициации данного вида гибели требуется воздействие экстремальных и интенсивных факторов, воздействующих на живую систему (клетку или ткань), в течение времени, достаточном для формирования необратимых изменений, прежде всего нарушения целостности мембранных структур клетки — плазмалеммы, мембран митохондрий, кариолеммы; разрыв мембран считается абсолютным и достоверным признаком некроза. Вместе с тем, необходимо учитывать, что в связи с недавним открытием систем репарации клеточной мембраны [96, 97], данный ультраструктурный признак уже не кажется столь однозначным.

Как известно, патоморфологическая классификация некроза базируется на причинности (первичный, вторичный и (или) прямой и непрямой) и содержания воды в некротических массах (сухой, влажный). Некротизированные клетки или ткани подвергается аутолизу — разрушению под действием внутриклеточных протеолитических ферментов. Так же происходит конденсация хроматина в очерченные массы, деградация цитоплазматических структур, разрушение мембран и дезинтеграция клетки. На более поздней стадии некроза хроматин из ядра исчезает в результате кариолизиса. Некроз обычно сопровождается развитием воспаления (чаще экссудативного) [98].

В последнее время может быть отмечена тенденция к поиску в некротической гибели разнообразных, генетически контролируемых звеньев [99], что вероятно, может быть следствием более тонкой дифференцировки новых (редких) видов клеточной гибели (например, некроптоза и др.).

### 18. Онкоз («ишемическая гибель клетки»)

В качестве отдельного подвида гибели от внешних причин может быть выделен особый вид гибели, связанный с прогрессированием гипоксической альтерации клеток — онкоз. Морфологически он проявляется, выявляемой на светооптическом уровне т.н. «зернистой дистрофией» — состоянием отека и резкого увеличения в размерах митохондрий; гидрорической и баллонной дистрофией с последующем разрывом плазмалеммы и гибелью. Считается, что термин «онкоз» был внесен в медицинский терминологический обиход фон Реклингаузеном в 1910 году [100].

Принято выделять 5 последовательных фаз онкоза, реализуемых при продолжающимся кислородном голодании. 1 — внутриклеточный ацидоз вследствие накопления лактата из-за активации гликолиза; 2 — декомпенсация работы  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы вследствие недостатка энергопродукции и начало гидратации клетки за счет устремления воды из внеклеточного пространства по градиенту ионов внутрь клетки; 3 — гидратация митохондрий и их увеличение в размерах; 4 — разрыв митохондриальных мембран, мембран ЭПР и комплекса Гольджи; 5 — разрыв кариолеммы и плазмалеммы на фоне нарастающей гидратации. Погибшие клетки удаляются путем фагоцитоза на фоне воспалительной реакции [101].

### Заключение

Таким образом, современные представления о различных механизмах гибели в организме в ходе физиологического и патологического гистогенеза существенно обогатились за крайние два десятилетия; в последние годы изучение клеточной гибели становится одной из наиболее бурно развивающихся областей науки. Понимание механизмов клеточной гибели даёт нам возможность не только понять причины возникновения многих болезней, в том числе и злокачественных опухолей, но и научиться управлять ими и бороться с ними. В связи с этим представляется чрезвычайно важным внесение знаний об этом явлении в систематические курсы цитологии, гистологии, эмбриологии и патологии, преподаваемые в медицинских вузах, причем первые ограниченные попытки к таким новшествам в образовательных курсах уже были предприняты [102, 103].

Кроме того, перед гистологами и эмбриологами открываются новые широкие горизонты для исследований и интерпретаций явлений, наблюдаемых при исследовании гистогенеза тех или иных тканей, заживлении повреждений.

## ЛИТЕРАТУРА:

1. Кнорре А.Г. Эмбриональный гистогенез (морфологические очерки). Л.: Медицина, 1981.
2. Данилов Р.К. Общие принципы клеточной организации, развития и классификации тканей. В кн.: Руководство по гистологии. «-е изд. СПб.: «СпецЛит», 2011. Т. 1: 98–123.
3. Животовский Б.А. Программируемая клеточная гибель – медицине. Химия и жизнь 2014; 5: 1–2.
4. Clarke P.G., Clarke S. Nineteenth century research on naturally occurring cell death and related phenomena. *Anat. Embryol. Dev.* 1996; 193(2): 81–99.
5. Clarke P.G., Clarke S. Nineteenth century research on cell death. *Exp. Oncol.* 2012; 34(3): 139–45.
6. Virchow R.L. Vorlesungen über Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologischer und pathologischer Gewebelehre. Berlin: Verlag August Hirschwald. 1858.
7. Kroemer G.R., El-Deiry W., Golstein P. et al. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death. *Cell Death Differ.* 2005; 12(2): 1463–7.
8. Kroemer G.R., Galluzzi L., Vandenabeele P. et al. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death. *Cell Death Differ.* 2009; 16(1): 3–11.
9. Galluzzi L.A., Vitale I., Abrams J. et al. Molecular definitions of cell death subroutines: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2012. *Cell Death Differ.* 2012; 19(1): 107–20.
10. Galluzzi L.A., Bravo-San Pedro J., Vitale I. et al. Essential versus accessory aspects of cell death: recommendations of the NCCD 2015. *Cell Death Differ.* 2015; 22(1): 58–73.
11. Galluzzi L.A., Vitale I., Aaronson S. et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ.* 2018; 25(3): 486–541.
12. Levy L.T., Broad S., Diekmann D., et al. Beta1 integrins regulate keratinocyte adhesion and differentiation by distinct mechanisms. *Mol. Biol. Cell.* 2000; 11(2): 453–66.
13. Koster M.L., Roop D. Mechanisms regulating epithelial stratification. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2007; 23: 93–113.
14. Candi E.T., Schmidt R. The cornified envelope: a model of cell death in the skin. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2005; 6(4): 328–40.
15. Gan S.Q., McBride O., Ilder W. et al. Organization, structure, and polymorphisms of the human proflaggrin gene. *Biochemistry* 1990; 29(40): 9432–40.
16. Ovaere P.E., Lippens S., Vandenabeele P. et al. The emerging roles of serine protease cascades in the epidermis. *Trends in Biochem. Sci.* 2009; 34(9): 453–63.
17. Sandilands A.S., Sutherland C., Irvine A. et al. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease. *J. Cell Sci.* 2009; 122(9): 1285–94.
18. Qin J.Z., Chaturvedi V., Denning M. et al. Regulation of apoptosis by p53 in UV-irradiated human epidermis, psoriatic plaques and senescent keratinocytes. *Oncogene* 2002; 21(19): 2991–3002.
19. Eckhart L.R., Lippens S., Tschachler E. et al. Cell death by cornification. *Biochim. Biophys. Acta* 2013; 1833(12): 3471–80.
20. Vaux D.T. Apoptosis Timeline. *Cell Death and Diff.* 2002; 9: 35–54.
21. Lockshin R.E., Zakeri Z. When cells die II: A comprehensive evaluation of apoptosis and programmed cell death. John Wiley & Sons. 2004; 23–8.
22. Lu Q.E., Rounds S. Focal adhesion kinase and endothelial cell apoptosis. *Microvasc. Res.* 2012; 83(1): 56–63.
23. Chen G.G., Lai P. Apoptosis in carcinogenesis and chemotherapy. *Apoptosis in cancer.* Springer. 2009.
24. Frisch S.M., Francis H. Disruption of epithelial cell-matrix interactions induces apoptosis. *J. Cell Biol.* 1994; 124(4): 619–26.
25. Gilmore A.P., Anolik S. *Cell Death and Diff.* 2005; 12: 1473–7.
26. Mawji I.A., Simpson C., Hurren R. et al. Critical role for Fas-associated death domain-like interleukin-1-converting enzyme-like inhibitory protein in anikis resistance and distant tumor formation. *J. Nat. Cancer Inst.* 2009; 99(10): 811–22.
27. Khwaja A.E., Rodriguez-Viciana P., Wennstrom S. et al. Matrix adhesion and Ras transformation both activate a phosphoinositide 3-OH kinase and protein kinase B/Akt cellular survival pathway. *EMBO J.* 1997; 16(10): 2783–93.
28. Gobe G.R., Rubin M., Williams G., et al. Apoptosis and expression of Bcl-2, Bcl-XL, and Bax in renal cell carcinomas. *Cancer Invest.* 2002; 20(3): 324–32.
29. Willingham S.B. The CD47-signal regulatory protein alpha (SIRPα) interaction is a therapeutic target for human solid tumors. *PNAS USA* 2012; 23(1): 45–67.
30. Lee J.D., Giordano S., Zhang J. et al. Autophagy, mitochondria and oxidative stress: cross-talk and redox signalling. *Biochem. J.* 2012; 441(2): 523–40.
31. Mizushima N.Y., Ohsumi Y., Yoshimori T. et al. Autophagosome formation in mammalian cells. *Cell Struct. Funct.* 2002; 27(6): 421–9.
32. Levine B.B., Mizushima N., Virgin H. et al. Autophagy in immunity and inflammation. *Nature* 2011; 469(7330): 323–35.
33. Česen M.H., Pegan K., Spes A., et al. Lysosomal pathways to cell death and their therapeutic applications. *Exp. Cell Res.* 2012; 318(11): 1245–50.
34. Scherz P.J., Huisken J., Sahai-Hernandez P. et al. High-speed imaging of developing heart valves reveals interplay of morphogenesis and function. *Dev.* 2008; 135(6): 1179–87.
35. Homma K.S. Autophagy as a Regulated Pathway of Cellular Degradation. *Science* 2011; 290(5497): 1717–21.
36. Huang J.K., Klionsky D. Autophagy and human disease. *Cell Cycle* 2007; 6(15): 1837–49.
37. Aits S.R., Jaattela M. Lysosomal cell death at a glance. *J. Cell Sci.* 2013; 126(9): 1905–12.
38. Gomez-Sintes R.R., Ledesma M., Boya P. Lysosomal cell death mechanisms in aging. *Ageing Res. Rev.* 2016; 32: 150–68.
39. Serrano-Puebla A.E., Boya P. Lysosomal membrane permeabilization in cell death: new evidence and implications for health and disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2016; 1371(1): 30–44.
40. Borregaard J.B., Cowland J. Granules of the human neutrophilic polymorphonuclear leukocyte. *Blood* 1997; 89(4): 3503–10.
41. Teng X.M., Degterev A., Jagtap P. Structure-activity relationship study of novel necroptosis inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005; 15(22): 5039–44.
42. Linkermann A.W., Green D. Necroptosis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370(5): 455–65.
43. Fulda S.U. The mechanism of necroptosis in normal and cancer cells. *Cancer Biol. Ther.* 2013; 14(11): 999–1004.
44. Zhou W., Yuan J. Necroptosis in health and diseases. *Seminars in cell & developmental biol.* 2014; 35: 14–23.
45. Shi J., Gao W., Shao F. Pyroptosis: Gasdermin-mediated programmed necrotic cell death. *Trends Biochem. Sci.* 2017; 42(4): 245–54.
46. Kawai T.R., Akira S. TLR signaling. *Cell Death and Diff.* 2006; 13(5): 816–25.
47. Franchi L.G., Warner N., Viani K. et al. Function of Nod like receptors in microbial recognition and host defense. *Immunol.* 2009; 227 (1): 106–28.
48. Rolls A., Shechter R., London A. et al. Toll-like receptors modulate adult hippocampal neurogenesis. *Nat. Cell Biol.* 2007; 9(9): 1081–2008.
49. Kufer T.A. Sensing of bacteria: NOD a lonely job. *Current Opinion in Microbiol.* 2007; 10(1): 62–9.
50. Bergsbaken T.L., Fink S., Cookson B. Pyroptosis: host cell death and inflammation. *Nat. Rev. Microbiol.* 2009; 7: 99–109.
51. Hofmann K.L., Bucher P., Tschopp J. The CARD domain: a new apoptotic signalling motif. *Trends Biochem. Sci.* 1997; 22(5): 155–6.
52. Yamin T.T., Ayala J., Miller D. Activation of the native 45-kDa precursor form of interleukin-1 converting enzyme. *J. Biol. Chem.* 1996; 271(22): 13273–82.
53. Martinon F.B., Burns K., Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol. Cell.* 2009; 10(2): 417–26.
54. Barczyk M.R., Carracedo S., Gullberg D. Integrins. *Cell Tissue Res.* 2010; 339(1): 269–80.
55. Brinkmann V.R., Reichard U., Goosmann C. et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* 2004; 303(5663): 1532–5.
56. Bainton D.F. Distinct granule populations in human neutrophils and lysosomal organelles identified by immuno-electron microscopy. *Immunol. Methods* 1999; 232(2): 153–68.
57. Borregaard J.B., Cowland J. Granules of the human neutrophilic polymorphonuclear leukocyte. *Blood* 1997; 89(4): 3503–10.
58. Weirauch Y.B., Drujan D., Shapiro S. et al. Neutrophil elastase targets virulence factors of enterobacteria. *Nature* 2002; 417(6884): 91–100.
59. Gabriel C.E., McMaster W., Girard D. et al. Leishmania donovani promastigotes evade the antimicrobial activity of neutrophil extracellular traps. *J. Immunol.* 2010; 185(7): 4319–27.
60. Zhang Q.R., Itagaki K., Hauser C. Mitochondrial DNA is released by shock and activates neutrophils via p38 map kinase. *Shock* 2010; 34(1): 55–9.
61. Köckritz-Blickwede M.K., Goldmann O., Thulin P. et al. Phagocytosis-independent antimicrobial activity of mast cells by means of extracellular traps formation. *Blood* 2008; 111(6): 3070–80.
62. Köckritz-Blickwede M.K., Nizet V. Innate immunity turned inside-out: antimicrobial defense by phagocyte extracellular traps. *Med.* 2009; 87(8): 775–83.
63. Silva M.T. When two is better than one: macrophages and neutrophils work in concert in innate immunity as complementary and cooperative partners of a myeloid phagocyte system. *Biol.* 2010; 87(1): 1–14.
64. Isakova L.M., Plekhova N. To the development of ideas of anti-infective resistance. *Epidemiol and IFN* 2002; 1: 11–5.
65. Brinkmann V.Y., Reichard U., Goosmann C. et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science.* 2004; 303(5663): 1532–5.
66. Baker V.S., Imade G., Molta N. et al. Cytokine associated neutrophil extracellular traps and antinuclear antibodies in Plasmodium falciparum infected children under six years of age. *Malar J.* 2008; 7: 1–41.
67. Guimaraes-Costa A.B., Nascimento M., Froment G. et al. Leishmania amazonensis promastigotes induce and are killed by neutrophil extracellular traps. *PNAS* 2009; 106(16): 6748–53.
68. Hong W.I., Juneau R., Pang B. et al. Survival bacterial biofilms within neutrophil extracellular traps promotes nontypeable Haemophilus influenzae persistence in the chinchilla model otitis media. *J. Innate. Immun.* 2009; 1(3): 215–24.

69. Gupta A.K., Joshi M., Philippova M. et al. Activated endothelial cells induce neutrophil extracellular traps and are susceptible to NETosis-mediated cell death. *FEBS Lett.* 2010; 584(14): 3193–7.
70. Mizgerd J.P. Mechanisms of disease acute lower respiratory tract infection. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358(7): 716–27.
71. Wartha F., Beiter K., Albiger B. et al. Capsule and D-alanylated lipoteichoic acids protect *Streptococcus pneumoniae* against neutrophil extracellular traps. *Cell Microbiol.* 2007; 9(5): 1162–71.
72. Bianchi M.D., Hakkim A., Brinkmann V. et al. Restoration of NET formation by gene therapy in CGD controls aspergillosis. *Blood* 2009; 114(13): 2619–22.
73. Yost C.C., Cody M., Harris E. et al. Impaired neutrophil extracellular trap (NET) formation: a novel innate immune deficiency of human neonates. *Blood* 2009; 113(25): 6419–27.
74. Hakkim A.S., Furnrohr B., Amann K. et al. Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis. *PNAS USA* 2010; 107(21): 9813–18.
75. Castedo M.K., Perfettini J., Roumier T. Cell death by mitotic catastrophe: a molecular definition. *Oncogene* 2004; 23(16): 2825–37.
76. Wu X.P., Bayle J., Olson D. et al. The p53-mdm-2 autoregulatory feedback loop. *Genes Dev.* 1993; 7(5): 1126–32.
77. Momand J.S., Zambetti G., Olson D. In search of the functions of normal p53 protein. *Cell* 1992; 69(6): 1237–45.
78. Canman C.S. Replication checkpoint: preventing mitotic catastrophe. *Curr. Biol.* 2001; 11(4): 121–4.
79. Zhivotovsky B.A., Kroemer G. Apoptosis and genomic instability. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2004; 5(9): 752–762.
80. Fatokun A.S., Dawson V., Dawson T. Mitochondrial-linked mechanisms and therapeutic opportunities. *Br. J. Pharmacol.* 2014; 171(8): 2000–16.
81. Andrabi S.D., Dawson T., Dawson V. Mitochondrial and nuclear cross talk in cell death: parthanatos. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2008; 1147: 233–412.
82. Venderova K.A., Park D. Programmed cell death in Parkinson's disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2012; 2(8): 714–43.
83. Wang Y.K., Dawson V., Dawson T. Poly(ADP-ribose) signals to mitochondrial AIF: a key event in parthanatos. *Exp. Neurol.* 2009; 218(2): 193–202.
84. Janssen M.C., Aniek K., Rene H. Entosis: aneuploidy by invasion. *Nature Cell Biology* 2011; 13(3): 199–201.
85. Overholtzer L.A., Michael J., Arnaud A. et al. A Nonapoptotic Cell Death Process, Entosis, that Occurs by Cell-in-Cell Invasion. *Cell.* 2007; 131(5): 966–79.
86. Kroemer G.E., Perfettini J. Entosis, a key player in cancer cell competition. *Cell Res.* 2014; 24(11): 1280–1.
87. Li Y., Sun X., Dey S. Entosis allows timely elimination of the luminal epithelial barrier for embryo implantation. *Cell Rep.* 2015; 11(3): 358–65.
88. Durgan J.J., Tseng Y., Hamann J. et al. Mitosis can drive cell cannibalism through entosis. *Elife* 2017; 6: 145–76.
89. Ahmed N.P., Yang P., Huang Y. et al. Entosis acts as a novel way within Sertoli cells to eliminate spermatozoa in seminiferous tubule. *Front Physiol.* 2017; 8: 361.
90. Jaganmohan R.J., Marek J. Mitoptosis, a Novel Mitochondrial Death Mechanism Leading Predominantly to Activation of Autophagy. *Hepat Mon.* 2012; 12(8): 6159.
91. Skulachev V.P. Mitochondrial physiology and pathology; concepts of programmed death of organelles, cells and organisms. *Mol. Aspects Med.* 1999; 20(3): 139–84.
92. Skulachev V.P. Mitochondria in the programmed death phenomena: a principle of biology: "it is better to die than to be wrong". *IUBM Life.* 2000; 49(5): 365–73.
93. Jose Pedro F.A., Manuela S., Bettina P. Inactivation of the ferroptosis regulator Gpx4 triggers acute renal failure in mice. *Nature Cell Biology* 2014; 16(12): 1382–90.
94. Bouffelin M. Observation on Necrosis. *Vide Memoires de La Societe Royale de Medicine* 1985; 4: 263.
95. Gulliver G.G. On Necrosis being an experimental inquiry into the agency ascribed to the absorbents, in the removal of the sequestrum. *Med. Chir. Trans.* 1838; 21: 1–19.
96. Doherty K.R., McNally E.M. Repairing the tears: dysferlin in muscle membrane repair. *Trends Mol. Med.* 2003; 9(8): 327–30.
97. Bansal D., Campbell K.P. Dysferlin and the plasma membrane repair in muscular dystrophy. *Trends Cell Biol.* 2004; 14(4): 206–13.
98. Vanden B.T., Linkermann A., Jouan-Lanhouet S. Regulated necrosis the expanding network of non-apoptotic cell death pathways. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2014; 15(2): 135–47.
99. Ковалева О.В., Шитова М.С., Зборовская И.Б. Аутофагия: клеточная гибель или способ выживания? *Клиническая онкогематология* 2014; 7(2): 103–13.
100. Majno G., Joris I. Apoptosis, oncosis, and necrosis. An overview of cell death. *Am. J. Pathol.* 1995; 146(1): 3–15.
101. 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.
102. Никитин А.Ф., Адроева Е.Я., Захаркив Ю.Ф. и др. Биология клетки: учебное пособие. СПб.: СпецЛит, 2014.
103. Цыган В.Н., Камилова Т.А., Скальный А.В. и др. Патология физиологии клетки. СПб.: Элби-СПб, 2014.

Поступила: 11.04.2018