

DOI: 10.15825/1995-1191-2022-1-72-88

ПРОГРАММИРУЕМАЯ ГИБЕЛЬ КЛЕТОК И ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ

Н.А. Онищенко, З.З. Гоникова, А.О. Никольская, Л.А. Кирсанова, В.И. Севастьянов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Гибель клеток печени является наиболее критическим состоянием, которое предопределяет формирование в ней таких патологических состояний, как воспаление, фиброз и клеточная трансформация. Проведен анализ результатов исследований об участии различных типов программируемой гибели клеток (ПГК) в патогенезе заболеваний печени. Рассмотрено три основных типа ПГК (аутофагия, апоптоз, некроз) и пять дополнительных, пока недостаточно изученных ПГК – некроптоз, ферроптоз, пироптоз, партанатоз и энтоз, наблюдаемых в печени при различных острых и хронических заболеваниях. Установлено одновременное участие нескольких ПГК в развитии какой-либо одной патологии и одного типа ПГК в разных патологиях. Этот факт свидетельствует о существовании перекрестной регуляции метаболизма в клетках печени с различным уровнем повреждения при формировании основного доминирующего типа ПГК. Имеющиеся результаты указывают на возможность ослабления (коррекции) функциональных и морфологических проявлений ПГК в органе путем контролируемого блокирования эффекторных путей ПГК, а также направленной индукции в клетках печени аутофагии, антиапоптотических и антинекротических механизмов.

Ключевые слова: программируемая гибель клеток, аутофагия, апоптоз, некроз, заболевания печени.

PROGRAMMED CELL DEATH AND LIVER DISEASES

N.A. Onishchenko, Z.Z. Gonikova, A.O. Nikolskaya, L.A. Kirsanova, V.I. Sevastianov

Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

Cell death represents the most critical pathologic entity in liver disease, which dictates pathologic consequences such as inflammation, fibrosis, and cell transformation. We analyzed the conclusions of studies on the involvement of different types of programmed cell death (PCD) in the pathogenesis of liver diseases. Three main forms of PCD (autophagy, apoptosis, necrosis) and five additional, still insufficiently studied PCD – necroptosis, ferroptosis, pyroptosis, partanatos and entosis – observed in the liver in various acute and chronic diseases are considered. The involvement of several PCD at once in the development of any one pathology and one type of PCD in different pathologies was established. This indicates the existence of cross-regulation of metabolism in the liver cells with different levels of damage in the formation of the main dominant type of PCD. Available results indicate the possibility of attenuation (correction) of functional and morphological manifestations of PCD in the organ by controlled blocking of effector-mediated PCD pathways, as well as targeted induction of autophagy, anti-apoptotic and anti-necrotic mechanisms in liver cells.

Keywords: programmed cell death, autophagy, apoptosis, necrosis, liver diseases.

Изучение молекулярных механизмов развития заболеваний с целью повышения эффективности их лечения стало основным направлением современной медицинской науки. Развитие представлений об активном участии в процессах адаптации, морфогенеза и клеточного гомеостаза эволюционно сложившегося механизма регуляции жизнедеятельности клеток –

программируемой гибели клеток (ПГК) способствовало расширенному изучению роли ПГК в формировании патологических процессов в организме [1–4]. Настоящий обзор посвящен оценке роли различных типов ПГК в патогенезе острых и хронических заболеваний печени, а также обоснованию возможных путей их коррекции.

Для корреспонденции: Гоникова Залина Залимгериевна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (966) 188-33-33. E-mail: zalina3392@gmail.com

Corresponding author: Zalina Gonikova. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (966) 188-33-33. E-mail: zalina3393@gmail.com

1. РАЗЛИЧНЫЕ ТИПЫ ПГК, АКТИВИРУЮЩИЕСЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

Гибель клеток является критической стадией при заболеваниях печени, предопределяющей появление и прогрессирование таких патологических состояний печени, как воспаление, фиброз и клеточная трансформация [5]. Большинство из описанных механизмов гибели клеток, за исключением прямого физического или химического разрушения, опосредовано эволюционно выработанными механизмами и поэтому относятся к типу программируемой гибели клеток. В зависимости от характера повреждающего воздействия и механизмов инициации процесса гибели выделяют 3 основных, наиболее изученных типа ПГК (аутофагия, апоптоз, некроз) и 5 типов дополнительных, пока недостаточно изученных ПГК (некроптоз, пироптоз, ферроптоз, партанатоз, энтоз) (табл. 1).

Эти различные типы ПГК могут проявляться и одновременно сосуществовать в гепатоцитах, холангиоцитах или непаренхиматозных клетках печени. Степень выраженности и участия каждого типа ПГК зависят от этиологии и стадии патологического процесса, а также от степени перекрестного воздействия на них других типов ПГК. Важно отметить также, что среди всех перечисленных типов ПГК аутофагия и апоптоз занимают особое место, так как на ранних этапах их развития процесс гибели клеток может быть остановлен и даже предотвращен. Это означает, что аутофагия и апоптоз могут служить механизмами для осуществления терапевтических регуляторных (регенерационных) воздействий.

1.1. Аутофагия и аутофагическая гибель клеток

Аутофагия – это процесс прижизненной внутриклеточной деградации и утилизации изменен-

ного содержимого цитоплазмы путем образования аутофагосомы. Аутофагия играет ключевую роль в процессах адаптации и выживания клеток [7], так как обеспечивает краткосрочное поддержание клеточного и энергетического гомеостаза [8–10] за счет высвобождения в цитоплазму питательных и энергоемких субстанций и их последующей утилизации. Именно поэтому некоторые авторы [11] предлагают рассматривать аутофагию как способ «преимущественно запрограммированного выживания» клеток, в связи с тем что при активации аутофагия реализует защитные, а не цитотоксические эффекты [12]. В результате воздействия стресса измененные белки цитоплазмы, поврежденных митохондрий, эндоплазматического ретикулума, пероксисомы транслицируются к мембранам органелл, где формируют белковый комплекс, участвующий в образовании аутофагосомы с двойной мембраной. Формирование аутофагосомы ($D = 0,3–1,0$ мкм) происходит при участии белков LC3П, Vps 34, Beclin-1, Atg4 – Atg12/Atg16L1 и др. Последующее образование аутофаголизосомы происходит путем слияния аутофагосомы с лизосомами [13]. В аутофаголизосоме осуществляется деградация (гидролиз) измененных белков и высвобождение в цитоплазму питательных и энергоемких субстанций, способных поддержать жизнеобеспечение этих клеток [10, 11, 13]. При избыточной деградации измененных белков в клетках предотвратить аутофагическую гибель их можно лишь путем ингибирования аутофагии [14].

Аутофагия играет важную роль в защите печени от воздействия токсических факторов, в частности при алкогольной болезни печени [15–17] и при токсическом воздействии фармпрепаратов [18, 19]. Функция аутофагии при этих воздействиях состоит в ослаблении окислительного стресса, в торможении избыточного накопления в клетках измененных белков и поврежденных органелл [20, 21]. Показано, что

Таблица 1

Характеристика различных типов ПГК [4–6]
Characteristics of various types of PCD [4–6]

Типы ПГК печени	Механизм действия	Эффекторы (маркеры)	Морфология клеток	Заболевания печени
1. Аутофагия	Последовательное образование в цитоплазме фагофоры, аутофагосомы, аутофаголизосомы	LC3-II, ULK1, Atg12, Atg4, GABA-RAP	Вакуолизация цитоплазмы клеток, образование аутофагосомы, аутофаголизосомы	Токсические воздействия, вирусные гепатиты, алкогольная болезнь печени
2. Апоптоз (деградация отмирающих клеток путем фагоцитоза без воспаления)	Каспаза-зависимый (рецепторный) и митохондриально-зависимый пути деградации ДНК, образование апоптосом	PS внешней мембраны, FAS/ TNFR-1, CASPs-3,7,8,9,10 BAX/BAK APAF-1	Уплотнение клетки, конденсация хроматина, фрагментация ядра, образование апоптотических телец	Холестатические, аутоиммунные заболевания, вирусные гепатиты, алкогольная болезнь, неалкогольный стеатогепатит, гепатокарцинома

Окончание табл. 1

Типы ПГК печени	Механизм действия	Эффекторы (маркеры)	Морфология клеток	Заболевания печени
3. Некроз, опосредованный повышением проницаемости митохондрий – МПП-некрроз (разрушение клеток и воспаление)	Генерация АФК (ROS) и RNS, накопление цитозольного Са в митохондриях (Mx)	CypD, BAX/BAK	Сморщивание и дезорганизация структуры цитоплазмы и Mx, уплотнение и фрагментация ядра, разрыв цитоплазматической мембраны, лизис клеток	Ишемия/реперфузионное повреждение, неалкогольная жировая болезнь, алкогольная болезнь
4. Некроптоз (некротоксическое разрушение клеток)	Активация FAS/TNFR-1, TLRs-3/4, ZBP-1; Ингибирование CASP-8, образование некротомом	RIPK-1, RIPK-3 MLKL	Лизис клеток из-за повышения проницаемости плазматических мембран	Токсичность препаратов, неалкогольный стеатогепатит, алкогольная болезнь, аутоиммунные заболевания
5. Ферроптоз (развивается при недостатке GSH в клетке)	Fe-катализируемое образование АФК, перекисное окисление липидов (ПОЛ)	GPX-4	Некротическая морфология, митохондрии деструктурированы, утрата крист, разрывы наружной мембраны	Токсичность препаратов, аутоиммунный гепатит, алкогольная болезнь, неалкогольный стеатогепатит
6. Пироптоз (сочетает признаки апоптоза, некроза и воспаления)	Удаление внутриклеточных патогенов (ЛПС и/или бактерии) путем образования инфламмосом	NLRP-1,-3; CASP-1, CASPs-4,-5,-11; GSDMD	Лизис клеток за счет образования пор в наружной мембране	Токсичность препаратов, холестаз, аутоиммунный и вирусные гепатиты, неалкогольный стеатогепатит, алкогольная болезнь
7. Партанатоз	Алкилирующее повреждение ДНК, воздействие АФК (ROS), RNS, гипоксии	PARP-1	Фрагментация ДНК, конденсация ядра	Токсичные препараты, гепатокарцинома
8. Энтоз	Исчезновение интегринальной сигнализации от матрикса; конкуренция раковых клеток	Myosin/ Rho A/ ROCK	Инвазия, поглощение одних клеток другими (клеточный канибализм)	Гепатокарцинома, прогрессирование фиброза

Примечание. APAF-1 – апоптотический протеаза-активирующий фактор-1; АФК (ROS) – активные формы кислорода; АФА (RNS) – активные формы азота/оксида азота; ПОЛ (LP) – перекисное окисление липидов; BAK – гомологичный антагонист киллерного белка BCL-2; BAX – BCL-2 ассоциированный X-белок; CASPs – каспазы; CypD – циклофилин D; Fas-TNF – лигандный TNF-рецептор гибели клетки, кодируемый геном FAS; TNFR-1 – TNF-лигандный рецептор гибели клетки-1; GABA-RAP – белок, участвующий в образовании аутофагосом; GPX-4 – глутатион-пероксидаза-4; GSH – глутатион; GSDMD – белок гасдермин D; LC3 – растворимый микротубулярно-ассоциированный белок 1A/1B – легкая цепь-3, который в аутофагосоме конъюгируется с фосфатидилэтанололамином с образованием LC3-II – маркера аутофагии; MLKL – смешанный линейно-зависимый киназный домен, подобный псевдокиназе; МПП-некрроз – некрроз, обусловленный повышением проницаемости мембран митохондрий (Mx); NLRP-1,-3 – NOD-подобный рецептор, содержащий пуриновый домен-1 и -3; PS – фосфатидилсерин (маркер апоптоза); PARP-1 – поли(АДФ-рибоза)-полимераза-1; RIPK-1,-3 – рецепторы взаимодействия протеинкиназы 1 и 3; Rho A/ROCK – Rho-ассоциированная протеинкиназа (ROCK); TLRs 3/4 – Толл-подобные рецепторы 3/4; TNFR-1 – TNF рецептор-1; ULK1 – белок с молекулярной массой 112-кДа, который при аутофагии участвует в фосфорилировании mTORC1 и AMPK; ZBP-1 – Z-ДНК связывающий белок.

Note. APAF1 – apoptotic protease activating factor 1; ROS – reactive oxygen species; RNS – reactive nitrogen species; LP – lipid peroxidation; BAK – Bcl-2 homologous antagonist killer; BAX – Bcl-2-associated X protein; CASPs – cysteine-dependent aspartate-directed proteases; CypD – Cyclophilin D; Fas TNF – ligand TNF cell death receptor encoded by the FAS gene; TNFR1 – Tumor necrosis factor receptor 1; GABA-RAP – Gamma-aminobutyric acid receptor-associated protein, encoded by the GABARAP gene, which takes part in autophagosome formation; GPX4 – Glutathione peroxidase 4; GSH – Glutathione; GSDMD – Gasdermin D; LC3 – soluble microtubular-associated protein 1A/1B – light chain-3, which is conjugated in the autophagosome with phosphatidylethanolamine to form LC3-II, an autophagy marker; MLKL – mixed lineage kinase domain like pseudokinase; mPT-driven necrosis – necrosis caused by increased mitochondrial (Mt) membrane permeability; NLRP1,-3 – NOD-like receptor (NLR) family, pyrin domain-containing proteins 1 and 3; PS – phosphatidylserine (marker of apoptosis); PARP-1 – Poly (ADP-ribose) polymerase 1; RIPK1,-3 – receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 1 and 3; Rho A/ROCK – Rho-associated protein kinase (ROCK); TLRs 3/4 – Toll-like receptors 3/4; TNFR1 – Tumor necrosis factor receptor 1; ULK1 – Unc-51 like autophagy activating kinase; ZBP1 – Z-DNA-binding protein.

торможение аутофагии путем удаления белков, участвующих в формировании аутофагосом (нокаут-гена Atg5), приводит к гибели клеток печени, воспалению и фиброзу при моделировании алкогольного стресса у мышей [22]. В то же время активация аутофагии путем удаления продуктов перекисного окисления липидов, капель липидов и агрегатов измененного белка – АМПК (АМФ – активируемая протеинкиназа) способствует защите митохондрий от апоптоза при моделировании алкогольной болезни [16, 23].

Установлено, что этанол индуцирует аутофагию через механизмы окислительного стресса, которые сопряжены с активацией АМПК (аденозинмонофосфат активируемая протеинкиназа) [AMP – activated protein-kinase] и супрессией пути mTORC-1 (мишень для рапамицинового комплекса-1 у млекопитающих) [mammalian target of rapamycin complex – 1] [17, 21]. Действительно, активация аутофагии путем применения рапамицина – ингибитора mTORC-1 пути – снижала алкогольное повреждение печени, тогда так ингибирование аутофагии с помощью хлорокина усугубляло повреждение [17]. Однократный прием алкоголя активирует аутофагию; при хроническом приеме и в высоких дозах алкоголь способен подавлять аутофагию [17, 21] и усиливать повреждение печени путем токсического воздействия.

Гибель клеток печени при токсическом воздействии ацетаминофена (парацетамола) – (АРАР) наступает не в результате их аутофагической гибели. В опытах на мышах показано, что активация аутофагии фактически защищает клетки печени от АРАР гибели, тогда как ингибирование аутофагии усугубляет токсичность АРАР [24–27]. Дисфункция митохондрий, продукты распада митохондриального белка, накопление активных форм кислорода АФК (ROS) и истощение АТФ (АТР) – все это способствует развитию некроза клеток, но одновременно служит катализатором инициации аутофагии при воздействии АРАР [18, 24]. Инициация аутофагии ограничивает генерацию АФК (ROS) поврежденными митохондриями, а образующие аутофагосомы создают барьер для расширения некроза. В результате наступившие изменения способствуют активации биогенеза митохондрий и регенерации печени [18, 19].

1.2. Апоптоз

Апоптоз, как и аутофагия, является активным участником процессов морфогенеза и регуляции количества клеток в организме, поддерживает клеточный гомеостаз и стимулирует процессы физиологической регенерации клеток [28]. Между тем запуск апоптоза происходит и при различных патологических состояниях, что приводит к гибели клеток, нежелательных для организма [29]. Гибель

клеток и их удаление при апоптозе осуществляется посредством фагоцитоза без воспаления. Образующиеся апоптотические клетки утилизируются соседними паренхиматозными и непаренхиматозными клетками, фибробластами, макрофагами и дендритными клетками [30, 31]. Медиаторы, выделяемые апоптотическими клетками, избирательно подавляют миграцию нейтрофилов [31, 32]. Одновременно происходит усиление хемотаксиса макрофагов, которые с помощью своих многочисленных рецепторов распознают появление на поверхности апоптотических клеток экспрессии фосфатидилсерина (PS), других окисленных липидов, являющихся маркерами раннего апоптоза, и быстро удаляют их.

Процесс развития апоптоза включает 3 фазы: сигнальная (фаза индукции), эффекторная (фаза реализации) и деградационная (фаза деструкции). Сигнальная фаза апоптоза может быть осуществлена посредством двух путей: внешнего (с участием рецепторов клеточной гибели – каспаза-зависимый путь) и внутреннего (с участием митохондрий) [5, 28]. Оба пути в итоге приводят к активации иницирующих каспаз (CASPs-8,-9,-10,-12) и последующей активации эффекторных каспаз (CASPs 3,6,7,14), что ведет к протеолизу, ядерной фрагментации и гибели апоптотических клеток путем фагоцитоза [28].

При внешнем каспаза-зависимом пути сигналом к активации апоптоза являются факторы внеклеточного микроокружения: гипоксия, ишемия/реперфузия, воздействия физическими и химическими агентами, нарушения сигналинга клеточного цикла и т. д. Эти факторы стимулируют трансмембранные рецепторы клеток двух типов: 1-й тип – TNF-лигандные рецепторы гибели (TNF-death receptors или DRs), такие как FAS (CD 95, APO-1), TNFR-1 (p55, CD 120A) и другие; 2-й тип – рецепторы распознавания образов – PRR (pattern recognition receptors) [12], к которым относятся Толл-подобные рецепторы (TLRs). TLRs входят в состав мультибелкового комплекса, содержащего рецептор-взаимодействующую протеинкиназу-1 (RIPK-1), клеточный ингибитор апоптоза 1 и 2 (сIAP-1 и сIAP-2) и некоторые другие белки [5], способные участвовать в предотвращении гибели клеток.

Процесс запуска апоптоза происходит путем взаимодействия специфического TNF-лигандного рецептора гибели со своим адаптером, который далее взаимодействует с эффекторами – прокаспазами, неактивными предшественниками, иницирующими каспазы [28]. В результате взаимодействия лиганда, рецептора, адаптера и прокаспаз формируются апоптосомы, в которых иницируются процессы клеточной гибели за счет аутолитической активации каспаз [33]. Сначала в апоптосомах активируются

инициирующие каспазы – CASPs-2,-8,-9,-10,-12, которые далее участвуют в активации эффекторных каспаз – CASPs-3,-7 и др. [5, 34], что приводит к протеолизу, ядерной фрагментации и гибели апоптотических клеток.

Внутренний, или митохондриальный, путь передачи апоптотического сигнала инициируется стрессорным или цитотоксическим повреждением ДНК, активирующим ядерный белок p53. Индукция p53 повышает активность регуляторных белков семейства Bcl-2: Bcl-2, BID (BH3 – взаимодействующий доменный агонист смерти) [BH3 – interacting domain death agonist] и tBID (BID, подвергшийся посттранскрипционной модификации) [BID after the post-transcriptional modification]. Эти активированные белки, перемещаясь в митохондрии, взаимодействуют с митохондриальным пулом проапоптотических белков – членов семейства Bcl-2: с Bcl-2 ассоциированным регулятором X-апоптоза- (BAX) и/или с антагонистом/киллером Bcl-2 (BAK) [12]. Такое взаимодействие приводит к конформационным изменениям митохондриальных белков, образованию пор в наружной мембране митохондрий и к высвобождению митохондриальных апоптотических компонентов – цитохрома C, прокаспаз-2, -3, -9 и фактора активации апоптотической пептидазы-1 (APAF-1), которые участвуют в формировании апоптосомы [35]. Далее, как и при внешнем пути передачи апоптотического сигнала, в апоптосоме происходит инициация прокаспазы-9, которая взаимодействует с эффекторной прокаспазой-3, активирует ее до каспазы-3 и запускает каспазный каскад эффекторной фазы апоптоза.

Апоптоз, являясь регулируемым процессом, может быть отменен в индукторной фазе (фаза обратимого апоптоза). Возможность отмены апоптоза регулируется многодоменным белком RIPK-1, который входит в состав мультибелкового комплекса трансмембранных рецепторов 2-го типа (см. выше). RIPK-1 оказывает прямое влияние на результат активации TNF-рецепторов смерти 1-го типа и приводит пораженную клетку к выживанию или смерти в зависимости от ее посттрансляционных модификаций [36, 37]. Известно, что E3-убиквитин (белок, участвующий в регуляции функционирования и деградации внутриклеточных белков) при взаимодействии с клеточным ингибитором апоптоза (сIAP) катализирует полиубиквитинирование RIPK-1 и способствует активации ядерного фактора κB (NF-κB). В результате такого взаимодействия происходит трансформация генов, обеспечивающая выживание и предотвращение гибели клетки (отмена фазы необратимого апоптоза) [38, 39].

В эффекторной фазе апоптоза происходит разрушение клеточных структур (разрушение цитоскелета,

расщепление адгезивных белков, гидролиз ядерной мембраны). В деградиционной фазе апоптоза наступают глубокие морфологические и биохимические изменения клетки, приводящие к формированию апоптотических телец диаметром 0,2 мкм, которые выходят из зоны апоптоза, появляются в крови и в последующем фагоцитируются [40]. В фазе деградациии апоптоз приобретает черты вторичного некроза, при котором происходит высвобождение из клеток продуктов распада (DAMPs – продукты распада, ассоциированные с молекулярными структурами), в том числе нуклеосом. Нуклеосомы содержат фрагменты геномной ДНК, ядерного белка HMGB-1, белков теплового шока – HSP и другие аутоантигены, которые вызывают антиген-специфический иммунный ответ [32, 41].

Как внутренний, так и внешний пути активации апоптоза обычно участвуют в развитии холестатического и аутоиммунного поражения печени, алкогольного и неалкогольного стеатогепатита, легкой гепатотоксической травмы печени и вирусных гепатитов [42–44].

В моделях на животных и в опытах *in vitro* показано, что алкоголь вызывает метаболическое, токсическое и воспалительное повреждение клеток печени. Повреждение клеток приводит к дисфункции митохондрий и других органелл, к образованию активных форм кислорода (ROS), транслокации BAX (проапоптотический белок семейства Bcl-2) в митохондрии, высвобождению цитохрома C, активации каспаз [45–47] и к апоптотической гибели клеток [42]. Известно, что острое и хроническое воздействие алкоголя повышает проницаемость кишечника для бактериальных продуктов типа LPS (липополисахариды), и это приводит к воспалению, стимуляции клеток Купфера, к повышению продукции ими TNF [48] и экспрессии TNF-рецепторов апоптоза – FAS и TNFR-1 [49].

Исследования *in vitro* и *in vivo* с использованием ингибитора панкаспазы показали значительное ослабление индуцированного алкоголем апоптоза гепатоцитов без перехода его к некроптозу (т. е. без индукции маркеров RIPK-1, RIPK-3) [50, 51]. Несмотря на отсутствие влияния ингибитора панкаспазы на маркеры воспаления, наблюдали менее выраженный фиброз печени при моделировании повреждения совместным применением алкоголя и CCl₄ [52].

При неалкогольном стеатогепатите патологический процесс в печени протекает на фоне выявления каспаз-3, -7 и возросшего количества TUNEL*-позитивных клеток в биоптатах печени, что доказывает воспалительный характер апоптоза. Такие результаты были получены при исследовании мышей, нокаутных по генам CASP-3 и CASP-8, которые получали диету

с дефицитом метионина и холина. Эти мышцы были защищены от апоптоза, имели сниженную активность провоспалительных цитокинов, а также сниженную выраженность морфологических признаков воспаления и фиброза печени [53–55]. В то же время у мышей, находившихся на диете с высоким содержанием жиров, в печени определяли повышенное содержание АФК (ROS) и признаки апоптоза – повышенную активность каспазы-3 и каспазы-8, а также повышенное содержание TUNEL*-позитивных клеток в биоптатах печени [56]. Важность апоптоза при неалкогольном стеатогепатите доказывают и другие исследования. Так, было показано [57], что наряду с каспазами-3 и -7 при неалкогольном стеатогепатите активируется каспаза-6, которая начинает играть важную роль в прогрессировании этого заболевания из-за нарушения регуляторного взаимодействия метаболического сенсора – АМПК (АМФ-активированной протеинкиназы) и участников апоптотического процесса. Известно, что в здоровой печени АМПК фосфорилирует проапоптотическую каспазу-6 и ингибирует ее активацию.

Между тем при моделировании неалкогольного стеатогепатита у мышей, получавших холин-дефицитную диету в комбинации с высоким содержанием жира в пище, активность АМПК подавляется; в то же время при одновременном использовании ингибитора каспазы-6 ослаблялись морфологические признаки апоптоза и фиброза печени и снижался уровень трансаминаз [57].

Показано также, что набухание гепатоцитов при неалкогольном стеатогепатите [58] вызывает в клетках и их органеллах стресс, который индуцирует апоптоз, высвобождение продуктов клеточного распада из-за повреждения молекулярных структур [DAMPs – damage, associated molecular patterns] и активацию Толл-подобных рецепторов (TLRs). В свою очередь, активация TLRs превращает сигналы воспаления и гибели клеток в постоянно действующий повреждающий фактор. Этому способствует взаимодействие гепатоцитов с макрофагами печени (клетки Купфера) и лейкоцитами (натуральными киллерами), которые, поставляя TNF в организм, поддерживают воспаление при неалкогольном стеатогепатите [59].

Следовательно, апоптоз при неалкогольном стеатогепатите и неалкогольной жировой болезни печени является преобладающим способом гибели клеток. В нем участвуют как внешние пути активации апоптоза (через поверхностные рецепторы клеток), так и

внутренние пути активации апоптоза (через липотоксичность и стресс органелл).

При холестатических заболеваниях печени, сопровождающихся нарушением выведения желчи и холангиопатией, также отмечена апоптотическая гибель холангиоцитов [60]. В биоптатах печени у больных с первичной билиарной холангиопатией выявляется апоптоз холангиоцитов, при котором в клетках наблюдается уплотнение цитоплазмы и ядерная конденсация [61]. Считается, что апоптоз у этих пациентов опосредован TNF-лигандными рецепторами FAS (CD95), поскольку экспрессия FAS в цитоплазме клеток желчных протоков сопровождается повышенной экспрессией FasL в окружающих лимфоцитах и других иммунных клетках [61, 62]. FAS-опосредованный апоптоз гепатоцитов при холестазах сопровождается активацией звездчатых клеток печени (HSCs) и развитием фиброза, что указывает на связь апоптоза с формированием фиброза в печени [63]. FAS (апоптотический антиген 1) не единственный рецептор клеточной смерти, участвующий в апоптозе холангиоцитов. Takeda et al. [64] показали, что также повышена в печени пациентов с первичной билиарной холангиопатией и первичным склерозирующим холангитом экспрессия гена DR5 (death receptor-5), а мыши, нокаутные по гену DR5, были устойчивы к холестатической гибели клеток после перевязки желчных протоков [64]. Cubero et al. [65] сообщили о повышенной экспрессии активированных протеолитических ферментов каспаз-3 и -8, а также белка RIPK-3 в биоптатах печени пациентов с первичной билиарной холангиопатией, что указывало на активацию апоптоза и связь апоптоза с другими типами ПГК. Используя модель перевязки желчных протоков у мышей, нокаутных по гену CASP-3, исследователи сообщили о снижении трансаминаз – AST, ALT, снижении активности каспазы-3 и уровней белков RIPK-1 и RIPK-3 [65], т. е. о сопутствующем торможении механизмов некроптоза. В других работах [66, 67] показана связь снижения апоптоза с уменьшением каспазы-3 и -7-позитивных клеток, снижением воспаления, активности звездчатых клеток печени (HSC), фиброза, портальной гипертензии и повышением выживаемости при использовании ингибиторов панкаспазы. Эти данные подтверждают значимость апоптоза при холестатических заболеваниях печени.

Считается, что апоптоз клеток печени играет также важную роль и в патогенезе вирусных гепатитов В и С (HCV и HBV) [68, 69]. По гистологическим маркерам (уплотнение цитоплазмы клеток, фрагментация ДНК и выявление TUNEL-положительных

* – TUNEL (terminal deoxyribonucleotide transferase – mediated dUTP nick and labeling) – метод регистрации свободных 3'-концов ДНК в ядре с конденсированным хроматином при помощи световой, лазерной, конфокальной или просвечивающей электронной микроскопии. При апоптозе фрагментация ДНК приводит к значительному увеличению количества 3'-концов ДНК (TUNEL-позитивных клеток) как при внешнем, так и внутреннем пути активации апоптоза.

клеток) апоптоз уже давно распознается в биоптатах печени пациентов с вирусным гепатитом [70]. Повышенная экспрессия рецепторов FAS в гепатоцитах, выявляемая по повышенной экспрессии FASL в лимфоцитах при HBV и HCV, позволяет считать апоптоз основной причиной гибели клеток печени в период активного гепатита [70, 71].

1.3. Некроз, обусловленный повышением проницаемости мембран митохондрий (МПП-некроз)

Некроз – это конечное состояние тяжелого патологического процесса в клетках, который сопровождается набуханием клеток, разрывом мембран, высвобождением клеточного содержимого из-за повреждения клеточных молекулярных структур [DAMPs – damage associated molecular patterns] и последующим развитием воспалительной реакции. МПП – некроз, описанный для печени, характеризуется образованием пор и повышением проницаемости внутренней и внешней мембран митохондрий, снижением мембранного потенциала, прекращением синтеза АТФ (АТР), осмотическим разрушением обеих мембран и гибелью клеток [12, 72]. Точные механизмы развития МПП-некроза пока не известны. Высказано предположение, что снижение мембранного потенциала митохондрий ведет к расширению пор за счет нарушения взаимодействия комплекса АТФ-синтаза (АТР-synthase) пор с митохондриальным белком – циклофилином D (Сур D), участвующим в их образовании [73]. Доказано участие МПП-некроза в развитии ряда заболеваний печени, при которых окислительный стресс и перегрузка митохондрий Ca^{2+} играют важную патогенетическую роль [12]. Так, например, показано, что при токсичности ацетаминофена (АРАР) – АРАР преобразуется в токсический метаболит NAPQI – (N-ацетил-n-бензохинонимин) путем прямого окисления с участием цитохромов; затем NAPQI эффективно детоксицируется глутатионом (GSH) с образованием конъюгатов АРАР-GSH [74]. Однако при истощении запасов глутатиона (GSH) и цистеина в клетках токсичный метаболит NAPQI связывается с тиоловыми (SH) группами белков, а образующиеся продукты деградации NAPQI вызывают стрессорное повреждение эндоплазматического ретикулаума и митохондрий [75]. Последующее повреждение митохондрий происходит в результате образования АФК (ROS), накопления в них оксида азота (RNS) [76] и развивающейся перегрузки Ca^{2+} . Продолжающаяся генерация ROS усиливает митохондриальный стресс, что ведет к активации сигнального пути MAPK (митоген-активированной протеинкиназы), который приводит клетки к МПП-некрозу [77]. МПП-некроз развивается как следствие разрыва мембран митохондрий, транслокации в ядро

апоптоз-индуцирующего фактора (AIF) и высвобождения эндонуклеазы, с последующей фрагментацией ДНК [78]. Важность МПП-некроза в развитии токсичности АРАР, неалкогольного стеатогепатита и неалкогольной жировой болезни печени подтверждена в ряде работ [79–81].

1.4. Некроптоз

Некроптоз как некротоксический тип ПГК участвует в большинстве хронических заболеваний печени, включая вирусный гепатит, аутоиммунный гепатит, неалкогольный стеатогепатит и алкогольную болезнь печени [82, 83]. Показано, что некроптоз инициируется TNF-лигандными рецепторами (FAS и TNFR-1), рецепторами распознавания образов (PRRs, TLRs) или внутриклеточным сенсором Z-ДНК-связывающим белком-1 (ZBP-1). Активация некроптоза происходит в условиях ингибирования каспазы-8, при активации рецепторов взаимодействующей протеинкиназы-1 и -3 – (RIPK-1 и RIPK-3), а также при активации смешанного линейнозависимого киназного домена, подобного псевдокиназе (MLKL). Некроптоз проявляется образованием некрсом, быстрым повышением проницаемости клеточных мембран и высвобождением из клеток во внеклеточное пространство продуктов распада, ассоциированных с молекулярными структурами [DAMPs – damage associated molecular patterns] [84–86]. Роль белков RIPK-1 и -3, MLKL и других участников некротического повреждения клеток печени в последние годы активно исследуется [87–90]. При моделировании аутоиммунного гепатита с помощью конканавалина-A (Con-A) было отмечено, что применение NEC-1 – ингибитора RIPK-1 защищает печень от повреждения [91–93]. Мыши с нокаутным геном MLKL были также защищены от повреждения Con-A [90]. Вместе с тем в дополнительных исследованиях на мышцах с Con-A-повреждением печени и нокаутном геном MLKL не удалось выявить различий в состоянии печени в группах контроля и опыта, а также подтвердить участие некроптоза [90, 94]. При исследовании пациентов с вирусным гепатитом HBV и пациентов с хроническим гепатитом вирусной этиологии было обнаружено повышение уровня RIPK-3 в сыворотке крови и MLKL в печени при сравнении с контролем (здоровые) [95, 96]. Однако авторы не смогли связать полученные результаты с некроптозом, так как известно, что RIPK-1 и RIPK-3 при воспалении приобретают функции, не зависящие от некроптоза [5]. Кроме того, полученные результаты могут быть следствием перекрестного воздействия других типов ПГК, активирующихся в этих условиях.

1.5. Пироптоз

Пироптоз клеток имеет черты апоптоза и некроза и предназначен для удаления внутриклеточных патогенов. Пироптоз характеризуется образованием инфламмосомы, содержащей комплекс активированных в клетке каспаз и продуцентов провоспалительных цитокинов – IL-1 β , IL-18. Его относят к воспалительному типу кодирования некроза, который тесно взаимодействует с врожденным иммунитетом [97]. Выделяют два пути активации пироптоза – канонический и неканонический. Активация по каноническому пути наступает, если сенсоры инфламмосомы, относящиеся к семейству NOD-подобных рецепторов и содержащих пуриновый домен-1 и -3 (NLRP-1 и NLRP-3), стимулируются патогенами, относящимися к PAMPs (патоген-ассоциированным молекулярным структурам) [pathogen associated molecular patterns] и DAMPs. Указанные сенсоры используют каспазу-1 для активирования внутриклеточного белка Gasdermin-D (GSDM-D), который формирует поры в цитоплазматической мембране и способствует гибели клеток [12]. При активации пироптоза по неканоническому пути цитозольные липополисахариды (LPS) и PAMPs непосредственно стимулируются каспазами-4, -5 и -11. Эти каспазы, в свою очередь, активируют GSDM-D, который, связывая мембранные фосфолипиды, инициирует образование пор и приводит клетки к гибели [98–100].

Участие пироптоза при заболеваниях печени, таких как алкогольная болезнь [101–103], неалкогольный стеатогепатит [104–107], токсическое повреждение печени ацетаминофеном (АПА) [108–110], аутоиммунный гепатит [111–113], холестатические заболевания печени [114–117], вирусные гепатиты [118, 119], было доказано главным образом путем исследования активации ключевых медиаторов пироптоза, активности NLRP-3 инфламмосомы и белка GSDM-D.

1.6. Ферроптоз

Ферроптоз – тип ПГК, который зависит от внутриклеточного содержания железа, катализирующего образование активных форм кислорода – АФК (ROS) и последующее окислительное повреждение клетки. Ферроптоз активируется при истощении клеточного глутатиона (GSH), способствующего активизации железозависимого перекисного окисления липидов (ПОЛ) [PL] клеточных мембран [120, 121]. Ферроптоз развивается независимо от апоптоза, некроза, аутофагии, пироптоза и имеет субклеточные характеристики некроза, которые обусловлены высвобождением продуктов клеточного распада – DAMPs [12]. Малые размеры митохондрий с компрессированной плотностью, отсутствие в них крист и разрывы наружной

мембраны клетки являются морфологическими признаками ферроптоза [122, 123]. GSH-зависимый фермент – глутатионпероксидаза-4 (GPX-4) является основным эндогенным ингибитором ферроптоза из-за его способности ограничивать процессы ПОЛ [124]. Ингибирование активности GPX-4 ведет к накоплению ROS и ПОЛ, и поэтому сниженная активность GPX-4 считается маркером ферроптоза. Снижение накопления ROS и продуктов ПОЛ [PL] может быть достигнуто применением хелатов железа (деферроксамин) и ингибиторов ПОЛ (ферростатин) [125]. Роль ферроптоза в патогенезе заболеваний печени исследовалась при алкогольной болезни [126–128], неалкогольном стеатогепатите [128, 129], при токсичности ацетаминофена [128, 130–132], при аутоиммунном гепатите [133, 134]. Было высказано предположение, что ферроптоз вносит свой вклад в развитие различных заболеваний печени, и поэтому ферроптоз может сосуществовать в клетках наряду с другими типами ПГК (апоптоз, МПП-некроз, некроптоз и др.) [6].

1.7. Партанатоз

Партанатоз – тип ПГК, обусловленный чрезмерной реакцией клетки на повреждение ДНК, опосредованное преимущественно поли-(АДФ-рибоза)-полимеразой-1 (PARP-1). Партанатоз возникает после тяжелого и длительного алкилирующего повреждения ДНК, оксидативного стресса, гипогликемии или воспаления [12]. Реактивные формы азота (RNS), такие как NO, являются триггером активации PARP-1, что вызывает истощение в клетках никотинамид-аденин-динуклеотида (NAD) и АТФ (АТФ); RNS способствуют также накоплению поли-(АДФ-рибоза)-полимеров и поли-(АДФ-рибозилированных)-белков, вызывающих утрату мембранного потенциала митохондрий. Кроме того, поли-(АДФ-рибоза)-полимеры связывают апоптоз-индуцирующий фактор (AIF) и способствуют ядерной транслокации AIF, вызывая ДНК фрагментацию и ядерную конденсацию. Недавно было показано, что фактор, ингибирующий миграцию макрофагов, при различных заболеваниях печени способен связывать AIF и катализировать распад ДНК [135]. Эти данные позволяют предположить, что между некоторыми некротическими типами ПГК (МПП-некроз, некроптоз) и партанатозом существует перекрестная взаимосвязь. Подтверждением этого является способность активированных RIPK-1 и RIPK-3 – маркеров некроптоза – стимулировать ферментативную активность PARP-1, а также способствовать истощению АТФ (АТФ) и высвобождению AIF [136]. Роль партанатоза при заболеваниях печени пока не изучена, однако известно, что PARP-1 участвует в осуществлении гибели клеток печени [6].

1.8. Энтоз

Энтоз – тип ПГК, относящийся к клеточному каннибализму, который осуществляется в здоровых или аномальных тканях путем поглощения жизнеспособных клеток нефагоцитирующими клетками гомотипического или гетеротипического происхождения [12]. Энтоз эпителиальных клеток обычно возникает, когда клетки утрачивают интегриновую сигнализацию в результате отделения от матрикса. Процесс энтоза сопровождается клеточной инвазией, которая зависит от активности E-кадгерина, α-катенина, RhoA- и rho-ассоциированной киназы (ROCK). Энтоз протекает в условиях конкуренции раковых клеток и пониженной регуляции свойств миозина – компонента цитоплазматических мембран в поглощающих клетках, что позволяет проникать в эти клетки-мишени [137]. Клетки, в которых активирована АМПК из-за недостатка питательных веществ, по-видимому, поддаются энтозу, предназначенному восстановить их питание [138]. При хронических заболеваниях печени, таких как хронический гепатит В и аутоиммунный гепатит, встречается захват активированных Т-лимфоцитов гепатоцитами, что указывает на причастность энтоза к повреждению печени и развитию иммунной толерантности [139]. Недавно было показано, что звездчатые клетки печени (HSC_S) участвуют в энтозе антифибротических естественных киллерных клеток у HBV-пациентов с циррозом печени в качестве потенциально нового механизма усиления фиброза [140].

2. ПЕРЕКРЕСТНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ РАЗЛИЧНЫХ ПУТЕЙ ПГК

Проведенный анализ участия различных типов ПГК при заболеваниях печени показывает, что отдельные типы ПГК могут одновременно с другими участвовать в развитии какой-либо одной патологии, и кроме того, отдельные типы ПГК, имея общие маркеры с другими типами ПГК, участвуют в формировании различных нозологических форм заболеваний. Так как разные типы ПГК, имея разные механизмы реализации, тем не менее, перекрестно регулируют друг друга, это дает основание предполагать, что, по крайней мере, некоторые типы ПГК (ферроптоз, некроптоз, пироптоз, партанатоз) являются промежуточными стадиями формирования основных типов ПГК, таких как апоптоз и МПП-некроз. Наиболее известные механизмы перекрестной регуляции взаимодействия разных типов ПГК при заболеваниях печени представлены в табл. 2.

Показано также, что СурD – неперенный участник развития МПП-некроза, отменяет тормозное воздействие cIAP на RIPK-1, чтобы способствовать образованию некротом для облегчения некротического пути гибели клеток [141]. Активированные RIPK-3 и MLKL активируют NLRP-3 инфламмасом [142], а этот механизм способствует осуществлению прямой связи между некрозом клеток и воспалением в дополнение к имеющемуся механизму активации инфламмасом посредством DAMP. Каспаза-8 – эффектор внешнего пути активации апоптоза подобно каспазе-1 также способен активировать NLRP-3 – инфламмасому для запуска pro-IL-1β, чтобы стимулировать процессы воспаления [143].

Таблица 2

Перекрестная регуляция метаболических путей при различных типах ПГК [6]*

Cross-regulation of metabolic pathways in different forms of PCD [6]*

Путь ПГК	Эффектор	Механизм действия	Регулируемый путь ПГК
Апоптоз	CASP-8	Инактивирует RIPK-3	Инактивирует некроптоз
		Инактивирует СурD	Ингибирует МПП-некроз
		Активирует NLRC4 инфламмасы	Индуктирует пироптоз
	CASP-3	Активирует GSDM-E – регулируемый пироптоз	Регулирует пироптоз
	CASP-3/ CASP-7	Инактивирует GSDM-D	Инактивирует пироптоз
МПП-некроз	СурD	Отменяет тормозное воздействие cIAP на RIPK-1	Регулирует некроптоз
Некроптоз	RIPK-1	Ингибирует CASP-8	Ингибирует CASP-8-зависимый апоптоз
		Стимулирует антиапоптотическую активацию NF-kB	Регулирует апоптоз
	RIPK-1/RIPK-3	Активирует PARP-1	Стимулирует партанатоз

* – Обозначения в табл. 2 см. в списке обозначений к табл. 1 и в списке ниже: cIAP – клеточный ингибитор апоптотического белка; GSDME – белок гасдермин E; NLRC-4 – NOD-подобный рецептор семейства CARD, содержащий белковый домен-4; NF-kB – ядерный фактор kB.

* – For Table 2 legend, see Table 1 legend and the list below: cIAP – cellular inhibitor of apoptosis proteins; GSDME – Gasdermin E; NLRC-4 – NOD-like receptor family CARD domain-containing protein 4; NF-kB – Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells.

По-видимому, перекрестная регуляция ПГК в печени предназначена эффективно осуществлять процесс гибели клеток разных фенотипов с разным уровнем повреждения. Кроме того, перекрестная регуляция, скорее всего, способствует формированию того основного типа ПГК, который будет доминировать в клетках на итоговых стадиях патологического процесса – воспаление, фиброз, клеточная трансформация или даже восстановление клеток при индукции аутофагии и регуляции механизмов раннего обратимого апоптоза. О возможности переориентации процессов ПГК на восстановительные и регенерационные процессы в поврежденных клетках свидетельствуют многочисленные исследования позитивной роли оптимально подобранных схем посткондиционирования ишемически поврежденных органов, применяемых с целью ослабления ишемического (некротического) и реперфузионного (апоптотического) повреждения. Посткондиционирование ограничивает некроз клеток, причем выраженность антинекротического эффекта зависит от продолжительности ишемии и применяемого протокола посткондиционирования [144]. Посткондиционирование ингибирует также развитие апоптоза клеток и усиливает в них процессы аутофагии. Подобные восстановительные процессы можно стимулировать в печени не только при использовании оптимальных схем посткондиционирования ишемически поврежденного органа, но и при проведении адекватной медикаментозной и клеточной терапии нарушений, обусловленных ПГК.

3. ПУТИ РЕГУЛИРОВАНИЯ ПРОЦЕССОВ ПГК ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

Проведенный анализ механизмов участия различных типов ПГК в развитии заболеваний печени позволяет наметить несколько путей для их торможения.

Способность к перекрестному регулированию путей ПГК, сохраняющаяся в гибнущих клетках печени при различных заболеваниях, указывает на целесообразность осуществления управляемой коррекции возникающих нарушений, прежде всего с помощью средств, действие которых направлено на торможение эффекторных механизмов развития ПГК. Среди таких средств известны и проходят клинические испытания новые медикаментозные препараты: эмриказан (IDN-6556) – ингибитор панкаспазы для пациентов неалкогольным стеатогепатитом с фиброзом 1–3-й стадии или циррозом печени; Селонсертиб (GS-4997) – ингибитор киназы, регулирующей сигналы апоптоза (ASK-1) для пациентов с неалкогольным стеатогепатитом и прогрессирующим циррозом печени; GSK-2982772 и GSK-2983559 – ингибиторы RIPK-1 для лечения различных хронических воспалительных заболеваний [6], а также ферроста-

тин [125] и Artesunate – регулятор ферроптоза с антифиброгенным действием [145]; Montelukast – ингибитор TNF- α /JNK сигнального пути [146], DAPT – ингибитор Notch-1 сигнального пути [147] и другие.

При вялом течении восстановительных (регенерационных) процессов, а также на ранних обратимых стадиях апоптоза, когда в клетках печени еще сохранена способность к ауторегуляции и самостоятельному выживанию, для коррекции печеночной недостаточности и восстановления структуры клеток печени эффективными могут оказаться медикаментозные препараты – адаптогены. К ним относятся индукторы аутофагии и регуляторы апоптоза клеток, способствующие активации метаболических путей AMPK и ядерного фактора kB (NF-kB) и торможению mTORC-1-зависимых метаболических путей. Целесообразно использовать также индукторы метаболизма с антиоксидантной и противовоспалительной активностью [148–154], так как окислительный стресс и воспаление являются постоянными спутниками развития ПГК практически всех типов.

Кроме медикаментозной терапии хронических (неонкологических) заболеваний печени для торможения процессов ПГК и активации восстановительных процессов в поврежденных клетках печени целесообразно разрабатывать методы клеточной регенерационной терапии, которые основаны на использовании апоптотически измененных клеток донорской печени и донорского костного мозга [155]. Эти клетки продуцируют в организм многочисленные паракринные факторы, выступающие в роли адресных переносчиков комплекса регенерационных сигналов – регуляторов восстановительных процессов. Так, в клинике уже нашли применение изолированные культивируемые донорские гепатоциты. Их применяют в качестве основного элемента в системах вспомогательной поддержки печени, в перфузионном контуре которых кровь (или плазма) пациента непрерывно контактирует с культивируемыми в ней изолированными донорскими гепатоцитами и обогащается паракринными факторами, выделяемыми апоптотическими донорскими клетками [156]. Изолированные донорские гепатоциты начали использовать и в составе клеточно-инженерных конструкций, имплантируемых непосредственно в поврежденную печень пациента. Для повышения эффективности применения имплантируемых клеточно-инженерных конструкций в них было оптимизировано соотношение клеточных элементов (гепатоциты/МСК) [157, 158]. Индукцию восстановительных процессов в поврежденной печени осуществляют также путем применения общей РНК из клеток костного мозга, которая является неспецифическим фактором регуляции восстановительных процессов и выступает в роли переносчика комплекса многочисленных

регенерационных сигналов в клетки поврежденной печени [159].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ роли ПГК при заболеваниях печени позволяет сделать следующие выводы.

1. Среди известных типов ПГК основными следует считать аутофагию, апоптоз и МПП-некроз; остальные типы ПГК (ферроптоз, некроптоз, пироптоз, партанатоз, энтоз) остаются пока недостаточно изученными, и по-видимому, их следует рассматривать как промежуточные стадии формирования основных типов ПГК (апоптоз и МПП-некроз).
2. Перекрестная регуляция различных типов ПГК печени предназначена повысить эффективность формирования процесса гибели клеток разных фенотипов с разным уровнем повреждения, а также обеспечить развитие одного из доминирующих последствий ПГК, таких как воспаление, фиброз, клеточная трансформация или восстановительная регенерация.
3. Сохранение перекрестной регуляции при различных типах ПГК в печени указывает на возможность управляемой коррекции возникающих при этом нарушений с помощью медикаментозных препаратов и клеточных технологий. Из медикаментозных средств перспективны препараты, тормозящие эффекторные пути развития ПГК и оказывающие адаптивное воздействие на клетки печени путем индукции аутофагии, раннего обратимого апоптоза и усиления антиоксидантной и противовоспалительной активности. Применение клеточных технологий основано на использовании апоптотических донорских клеток печени и костного мозга, продуцирующих паракринные регуляторные факторы, ингибирующие развитие ПГК и адресно индуцирующие процессы восстановительной регенерации клеток печени.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ярилин АА. Апоптоз: природа феномена и его роль в норме и при патологии. *Актуальные проблемы патофизиологии: избранные лекции под ред. Б.Б. Мороза*. М.: Медицина, 2001: 13–56. Yarilin AA. Apoptosis: The nature of the phenomenon and its role in the norm and with pathology. *Actual problems of pathophysiology: selected lectures under the ed. B.B. Moroz*. M.: Medicine, 2001: 13–56.
2. Tak H, Matsui Y, Sadoshima J. The role of autophagy in mediating cell survival and death during ischemia and reperfusion in the heart. *Antioxidants and Redox Signaling*. 2007; 9 (9): 1373–1381.
3. Губский ЮИ. Смерть клетки: свободные радикалы, некроз, апоптоз: монография. Винница: Нова книга, 2015. 360. Gubsky YuI. Death Cells: Free radicals, necrosis, apoptosis: monograph. Vinnitsa: Nova Book. 2015. 360.
4. Потаннев МП. Аутофагия, апоптоз, некроз клеток и иммунное распознавание своего и чужого. *Иммунология*. 2014; 2: 95–102. Potapnev MP. Autophagia, apoptosis, cell necrosis and immune recognition of their and someone else's. *Immunology*. 2014; 2: 95–102.
5. Shojaie L, Iorga A, Dara L. Cell Death in Liver Diseases: A Review. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec; 21 (24): 9682. doi: 10.3390/ijms21249682.
6. Aizawa S, Brar G, Tsukamoto H. Cell Death and Liver Disease. *Gut Liver*. 2020 Jan; 14 (1): 20–29. doi: 10.5009/gnl18486.
7. Xie Z, Klionsky DJ. Autophagosome Formation: Core Machinery and Adaptations. *Nat Cell Biol*. 2007: 1102–1109. doi: 10.1038/ncb1007-1102.
8. Kuballa P, Nolte WM, Castoreno AB, Xavier RJ. Autophagy and the immune system. *Ann Rev Immunol*. 2012; 30: 611–646.
9. Romao S, Gannage M, Munz C. Checking the garbage bin for problems in the house, or how autophagy assists in antigen presentation to the immune system. *Semin Cancer Biol*. 2013; 23 (5): 391–396.
10. Rubinsztein DC, Marino G, Kroemer G. Autophagy and aging. *Cell*. 2011; 146 (5): 682–695.
11. Tang D, Kang R, Coyne CB, Zeh HJ, Lotze MT. PAMPs and DAMPs: signal Os that spur autophagy and immunity. *Immunol Rev*. 2012; 249 (1): 158–175.
12. Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, Abrams JM, Adam D, Agostinis P et al. Molecular Mechanisms of Cell Death: Recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ*. 2018; 25: 486–541. doi: 10.1038/s41418-017-0012-4.
13. Liu G, Bi Y, Wang R, Wang X. Self-eating and self-defense: autophagy controls innate immunity and adaptive immunity. *J Leukoc Biol*. 2013; 93 (4): 511–519.
14. Galluzzi L, Vitale I, Abrams JM, Alnemri ES, Baehrecke EH, Blagosklonny MV et al. Molecular Definitions of Cell Death Subroutines: Recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2012. *Cell Death Differ*. 2012: 107–120. doi: 10.1038/cdd.2011.96.
15. Yin XM. Autophagy in Liver Diseases: A Matter of What to Remove and Whether to Keep. *Liver Res*. 2018: 109–111. doi: 10.1016/j.livres.2018.09.001.
16. Ding W, Li M, Chen X, Ni H, Lin C, Gao W et al. Autophagy Reduces Acute Ethanol-Induced Hepatotoxicity and Steatosis in Mice. *Gastroenterology*. 2010; 139: 1740–1752. doi: 10.1053/j.gastro.2010.07.041.
17. Lin CW, Zhang H, Li M, Xiong X, Chen X, Chen X et al. Pharmacological Promotion of Autophagy Alleviates Steatosis and Injury in Alcoholic and Non-Alcoholic Fatty Liver Conditions in Mice. *J Hepatol*. 2013; 58: 993–999. doi: 10.1016/j.jhep.2013.01.011.
18. Ni HM, McGill MR, Chao X, Du K, Williams JA, Xie Y et al. Removal of Acetaminophen Protein Adducts by

- Autophagy Protects against Acetaminophen-Induced Liver Injury in Mice. *J Hepatol.* 2016; 65: 354–362. doi: 10.1016/j.jhep.2016.04.025.
19. Ni HM, Williams JA, Jaeschke H, Ding WX. Zonated Induction of Autophagy and Mitochondrial Spheroids Limits Acetaminophen-Induced Necrosis in the Liver. *Redox Biol.* 2013; 427–432. doi: 10.1016/j.redox.2013.08.005.
 20. Ding WX, Yin XM. Sorting, Recognition and Activation of the Misfolded Protein Degradation Pathways through Macroautophagy and the Proteasome. *Autophagy.* 2008; 141–150. doi: 10.4161/auto.5190.
 21. Khambu B, Wang L, Zhang H, Yin X-M. The Activation and Function of Autophagy in Alcoholic Liver Disease. *Curr Mol Pharmacol.* 2017; 10: 165–171. doi: 10.2174/1874467208666150817112654.
 22. Ni HM, Woolbright BL, Williams J, Copple B, Cui W, Luyendyk JP et al. Nrf2 Promotes the Development of Fibrosis and Tumorigenesis in Mice with Defective Hepatic Autophagy. *J Hepatol.* 2014; 61: 617–625. doi: 10.1016/j.jhep.2014.04.043.
 23. Eid N, Ito Y, Maemura K, Otsuki Y. Elevated Autophagic Sequestration of Mitochondria and Lipid Droplets in Steatotic Hepatocytes of Chronic Ethanol-Treated Rats: An Immunohistochemical and Electron Microscopic Study. *J Mol Histol.* 2013; 44: 311–326. doi: 10.1007/s10735-013-9483-x.
 24. Ni HM, Bockus A, Boggess N, Jaeschke H, Ding WX. Activation of Autophagy Protects against Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity. *Hepatology.* 2012; 55: 222–232. doi: 10.1002/hep.24690.
 25. Hu C, Zhao L, Shen M, Wu Z, Li L. Autophagy Regulation Is an Effective Strategy to Improve the Prognosis of Chemically Induced Acute Liver Injury Based on Experimental Studies. *J Cell Mol Med.* 2020; 8315–8325. doi: 10.1111/jcmm.15565.
 26. Lin Z, Wu F, Lin S, Pan X, Jin L, Lu T et al. Adiponectin Protects against Acetaminophen-Induced Mitochondrial Dysfunction and Acute Liver Injury by Promoting Autophagy in Mice. *J Hepatol.* 2014; 61: 825–831. doi: 10.1016/j.jhep.2014.05.033.
 27. Baulies A, Ribas V, Núñez S, Torres S, Alarcón-Vila C, Martínez L et al. Lysosomal Cholesterol Accumulation Sensitizes to Acetaminophen Hepatotoxicity by Impairing Mitophagy. *Sci Rep.* 2015; 5. doi: 10.1038/srep18017.
 28. Дятлова АС, Дудков АВ, Линькова НС, Хавинсон ВХ. Молекулярные маркеры каспаза-зависимого и митохондриального апоптоза: роль в развитии патологии и в процессах клеточного старения. *Успехи современной биологии.* 2018; 138 (2): 126–137. Dyatlova AS, Dudkov AV, Linkova NS, Khavinson VKh. Molecular markers of Kaspaza-dependent and mitochondrial apoptosis: the role in the development of pathology and in the processes of cellular aging. *Success of modern biology.* 2018; 138 (2): 126–137. doi: 10.7868/S0042132418020023.
 29. Рыжов СВ, Новиков ВВ. Молекулярные механизмы апоптотических процессов. *Российский биотерапевтический журнал.* 2002; 1 (3): 17–25. Ryzhov SV, Novikov VV. Molecular mechanisms of apoptotic processes. *Russian biotherapeutic magazine.* 2002; 1 (3): 17–25.
 30. Janssen WJ, Henson PM. Cellular regulation of the inflammatory response. *Toxicol Pathol.* 2012; 40 (2): 166–173.
 31. Zitvogel L, Kepp O, Kroemer G. Decoding cell death signals in inflammation and immunity. *Cell.* 2010; 140 (6): 798–804.
 32. Peter C, Wesselborg S, Herrman M, Lauber K. Dangerous attraction: phagocyte recruitment and danger signals of apoptotic and necrotic cells. *Apoptosis.* 2010; 15 (9): 1007–1028.
 33. Creagh EM. Caspase crosstalk: integration of apoptotic and innate immune signaling pathways. *Tren Immunol.* 2014; 35 (12): 631–639.
 34. Льюин Б. Клетки. М.: Бином. Лаборатория знаний, 2011. 951 с. Lewin B. Cells. М.: Binom. Laboratory of Knowledge, 2011. 951 s.
 35. Riedl SJ, Salvesen GS. The Apoptosome: Signalling Platform of Cell Death. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007; 8: 405–413. doi: 10.1038/nrm2153. 35.
 36. Gerlach B, Cordier SM, Schmukle AC, Emmerich CH, Rieser E, Haas TL et al. Linear Ubiquitination Prevents Inflammation and Regulates Immune Signalling. *Nature.* 2011; 471: 591–596. doi: 10.1038/nature09816.36.
 37. O'Donnell MA, Legarda-Addison D, Skountzos P, Yeh WC, Ting AT. Ubiquitination of RIP1 Regulates an NF-KB-Independent Cell-Death Switch in TNF Signaling. *Curr Biol.* 2007; 17: 418–424. doi: 10.1016/j.cub.2007.01.027. 37.
 38. Ashkenazi A, Salvesen G. Regulated Cell Death: Signaling and Mechanisms. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2014; 30: 337–356. doi: 10.1146/annurev-cellbio-100913-013226. 38.
 39. Brenner D, Blaser H, Mak TW. Regulation of Tumour Necrosis Factor Signalling: Live or Let Die. *Nat Rev Immunol.* 2015; 15: 362–374. doi: 10.1038/nri3834.
 40. Голубев АМ, Москалева ЕЮ, Северин СЕ и др. Апоптоз при критических состояниях. *Общая реаниматология.* 2006; 2 (6): 184–190. Golubev AM, Moskaleva EYu, Severin SE et al. Apoptosis at critical states. *Total resuscitation.* 2006; 2 (6): 184–190.
 41. Vandenberghe P, Galluzzi L, Vanden Berghe T, Kroemer G. Molecular Mechanisms of Necroptosis: An Ordered Cellular Explosion. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2010; 11: 700–714. doi: 10.1038/nrm2970.
 42. Wang S, Pacher P, De Lisle RC, Huang H, Ding WX. A mechanistic review of cell death in alcohol-induced liver injury. *Alcohol Clin Exp Res.* 2016; 40: 1215–1223. doi: 10.1111/acer.13078.
 43. Luedde T, Kaplowitz N, Schwabe RF. Cell death and cell death responses in liver disease: mechanisms and clinical relevance. *Gastroenterology.* 2014; 147: 765–783. doi: 10.1053/j.gastro.2014.07.018.
 44. Schwabe RF, Luedde T. Apoptosis and necroptosis in the liver: a matter of life and death. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018; 15: 738–752. doi: 10.1038/s41575-018-0065-y.

45. Cahill A, Cunningham CC, Adachi M, Ishii H, Bailey SM, Fromenty B, Davies A. Effects of Alcohol and Oxidative Stress on Liver Pathology: The Role of the Mitochondrion. *Alcohol Clin Exp Res.* 2002; 26: 907–915. doi: 10.1111/j.1530-0277.2002.tb02621.x.
46. Adachi M, Higuchi H, Miura S, Azuma T, Inokuchi S, Saito H et al. Bax Interacts with the Voltage-Dependent Anion Channel and Mediates Ethanol-Induced Apoptosis in Rat Hepatocytes. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2004; 287. doi: 10.1152/ajpgi.00415.2003.
47. Malhi H, Gores GJ. Cellular and Molecular Mechanisms of Liver Injury. *Gastroenterology.* 2008; 134: 1641–1654. doi: 10.1053/j.gastro.2008.03.002.
48. Hartmann P, Seebauer CT, Schnabl B. Alcoholic Liver Disease: The Gut Microbiome and Liver Cross Talk. *Alcohol Clin Exp Res.* 2015; 39: 763–775. doi: 10.1111/acer.12704.
49. Natori S, Rust C, Stadheim LM, Srinivasan A, Burgart LJ, Gores GJ. Hepatocyte Apoptosis Is a Pathologic Feature of Human Alcoholic Hepatitis. *J Hepatol.* 2001; 34: 248–253. doi: 10.1016/S0168-8278(00)00089-1.
50. Hao F, Cubero FJ, Ramadori P, Liao L, Haas U, Lambert D et al. Inhibition of Caspase-8 Does Not Protect from Alcohol-Induced Liver Apoptosis but Alleviates Alcoholic Hepatic Steatosis in Mice. *Cell Death Dis.* 2017; 8: e3152. doi: 10.1038/cddis.2017.532.
51. Wilson CH, Kumar S. Caspases in Metabolic Disease and Their Therapeutic Potential. *Cell Death Differ.* 2018; 25: 1010–1024. doi: 10.1038/s41418-018-0111-x.
52. Roychowdhury S, Chiang DJ, Mandal P, McMullen MR, Liu X, Cohen JI et al. Inhibition of Apoptosis Protects Mice from Ethanol-Mediated Acceleration of Early Markers of CCl₄-Induced Fibrosis but Not Steatosis or Inflammation. *Alcohol Clin Exp Res.* 2012; 36: 1139–1147. doi: 10.1111/j.1530-0277.2011.01720.x.
53. Feldstein AE, Canbay A, Angulo P, Tanai M, Burgart LJ, Lindor KD, Gores GJ. Hepatocyte Apoptosis and Fas Expression Are Prominent Features of Human Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2003; 125: 437–443. doi: 10.1016/S0016-5085(03)00907-7.
54. Thapaliya S, Wree A, Povero D, Inzaugarat ME, Berk M, Dixon L et al. Caspase 3 Inactivation Protects against Hepatic Cell Death and Ameliorates Fibrogenesis in a Diet-Induced NASH Model. *Dig Dis Sci.* 2014; 59: 1197–1206. doi: 10.1007/s10620-014-3167-6.
55. Hatting M, Zhao G, Schumacher F, Sellge G, Al Msaoudi M, Gäßler N et al. Hepatocyte Caspase-8 Is an Essential Modulator of Steatohepatitis in Rodents. *Hepatology.* 2013; 57: 2189–2201. doi: 10.1002/hep.26271.
56. Barreiro FJ, Holod S, Finocchietto PV, Camino AM, Aquino JB, Avagnina A et al. The Pan-Caspase Inhibitor Emricasan (IDN-6556) Decreases Liver Injury and Fibrosis in a Murine Model of Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Liver Int.* 2015; 35: 953–966. doi: 10.1111/liv.12570.
57. Zhao P, Sun X, Chaggaan C, Liao Z, Wong K, He F et al. An AMPK–Caspase-6 Axis Controls Liver Damage in Nonalcoholic Steatohepatitis. *Science.* 2020; 367: 652–660. doi: 10.1126/science.aay0542.
58. Maiers JL, Malhi H. Endoplasmic Reticulum Stress in Metabolic Liver Diseases and Hepatic Fibrosis. *Semin Liver Dis.* 2019; 39: 235–248. doi: 10.1055/s-0039-1681032.
59. Roh YS, Kim JW, Park S, Shon C, Kim S, Eo SK et al. Toll-Like Receptor-7 Signaling Promotes Nonalcoholic Steatohepatitis by Inhibiting Regulatory T Cells in Mice. *Am J Pathol.* 2018; 188: 2574–2588. doi: 10.1016/j.ajpath.2018.07.011.
60. Faubion WA, Guicciardi ME, Miyoshi H, Bronk SF, Roberts PJ, Svingen PA et al. Toxic Bile Salts Induce Rodent Hepatocyte Apoptosis via Direct Activation of Fas. *J Clin Investig.* 1999; 103: 137–145. doi: 10.1172/JCI4765.
61. Harada K, Ozaki S, Gershwin ME, Nakanuma Y. Enhanced Apoptosis Relates to Bile Duct Loss in Primary Biliary Cirrhosis. *Hepatology.* 1997; 26: 1399–1405. doi: 10.1002/hep.510260604.
62. Iwata M, Harada K, Hiramatsu K, Tsuneyama K, Kameko S, Kobayashi K, Nakanuma Y. Fas Ligand Expressing Mononuclear Cells around Intrahepatic Bile Ducts Co-Express CD68 in Primary Biliary Cirrhosis. *Liver.* 2000; 20: 129–135. doi: 10.1034/j.1600-0676.2000.020002129.x.
63. Canbay A, Higuchi H, Bronk SF, Tanai M, Sebo TJ, Gores GJ. Fas enhances fibrogenesis in the bile duct ligated mouse: a link between apoptosis and fibrosis. *Gastroenterology.* 2002; 123: 1323–1330. doi: 10.1053/gast.2002.35953.
64. Takeda K, Kojima Y, Ikejima K, Harada K, Yamashina S, Okumura K et al. Death Receptor 5 Mediated-Apoptosis Contributes to Cholestatic Liver Disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008; 105: 10895–10900. doi: 10.1073/pnas.0802702105.
65. Cubero FJ, Peng J, Liao L, Su H, Zhao G, Eugenio Zoubek M et al. Inactivation of Caspase 8 in Liver Parenchymal Cells Confers Protection against Murine Obstructive Cholestasis. *J Hepatol.* 2018; 69: 1326–1334. doi: 10.1016/j.jhep.2018.08.015.
66. Canbay A, Feldstein A, Baskin-Bey E, Bronk SF, Gores GJ. The Caspase Inhibitor IDN-6556 Attenuates Hepatic Injury and Fibrosis in the Bile Duct Ligated Mouse. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004; 308: 1191–1196. doi: 10.1124/jpet.103.060129.
67. Eguchi A, Koyama Y, Wree A, Johnson CD, Nakamura R, Povero D et al. Emricasan, a Pan-Caspase Inhibitor, Improves Survival and Portal Hypertension in a Murine Model of Common Bile-Duct Ligation. *J Mol Med.* 2018; 96: 575–583. doi: 10.1007/s00109-018-1642-9.
68. Lau JYN, Xie X, Lai MMC, Wu PC. Apoptosis and Viral Hepatitis. *Semin Liver Dis.* 1998; 18: 169–176. doi: 10.1055/s-2007-1007152.
69. Kountouras J, Zavos C, Chatzopoulos D. Apoptosis in Hepatitis C. *J Viral Hepat.* 2003; 10: 335–342. doi: 10.1046/j.1365-2893.2003.00452.x.
70. Ehrmann J, Galuszková D, Ehrmann J, Krè I, Jezdinská V, Vojtì Ek B et al. Apoptosis-Related Proteins, BCL-2, BAX, FAS, FAS-L and PCNA in Liver Biopsies of Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infec-

- tion. *Pathol Oncol Res.* 2000; 6: 130–135. doi: 10.1007/BF03032363.
71. Luo KX, Zhu YF, Zhang LX, He HT, Wang XS, Zhang L. *In situ* Investigation of Fas/FasL Expression in Chronic Hepatitis B Infection and Related Liver Diseases. *J Viral Hepat.* 1997; 4: 303–307. doi: 10.1046/j.1365-2893.1997.00053.x.
 72. Galluzzi L, Bravo-San Pedro JM, Vitale I, Aaronson SA, Abrams JM, Adam D et al. Essential versus Accessory Aspects of Cell Death: Recommendations of the NCCD 2015. *Cell Death Differ.* 2015; 22: 58–73. doi: 10.1038/cdd.2014.137.
 73. Giorgio V, Von Stockum S, Antoniel M, Fabbro A, Fogolari F, Forte M et al. Dimers of Mitochondrial ATP Synthase Form the Permeability Transition Pore. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013; 110: 5887–5892. doi: 10.1073/pnas.1217823110.
 74. Mitchell JR, Jollow DJ, Potter WZ, Gillette JR, Brodie BB. Acetaminophen Induced Hepatic Necrosis. IV. Protective Role of Glutathione. *J Pharmacol Exp Ther.* 1973; 187: 211–217.
 75. Pumford NR, Hinson JA, Wayne Benson R, Roberts DW. Immunoblot Analysis of Protein Containing 3-(Cysteine-S-Yl) Acetaminophen Adducts in Serum and Subcellular Liver Fractions from Acetaminophen-Treated Mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1990; 104: 521–532. doi: 10.1016/0041-008X(90)90174-S.
 76. Ramachandran A, Jaeschke H. Acetaminophen Hepatotoxicity. *Semin Liver Dis.* 2019; 39: 221–234. doi: 10.1055/s-0039-1679919.
 77. Moles A, Torres S, Baulies A, Garcia-Ruiz C, Fernandez-Checa JC. Mitochondrial-Lysosomal Axis in Acetaminophen Hepatotoxicity. *Front Pharmacol.* 2018. doi: 10.3389/fphar.2018.00453.
 78. Bajt ML, Ramachandran A, Yan HM, Lebofsky M, Farhood A, Lemasters JJ, Jaeschke H. Apoptosis-Inducing Factor Modulates Mitochondrial Oxidant Stress in Acetaminophen Hepatotoxicity. *Toxicol Sci.* 2011; 122: 598–605. doi: 10.1093/toxsci/kfr116.
 79. Chen D, Ni HM, Wang L, Ma X, Yu J, Ding WX, Zhang L. P53 Up-Regulated Modulator of Apoptosis Induction Mediates Acetaminophen-Induced Necrosis and Liver Injury in Mice. *Hepatology.* 2019; 69: 2164–2179. doi: 10.1002/hep.30422.
 80. Wang X, Du H, Shao S et al. Cyclophilin D deficiency attenuates mitochondrial perturbation and ameliorates hepatic steatosis. *Hepatology.* 2018; 68: 62–77. doi: 10.1002/hep.29788.
 81. Laker RC, Taddeo EP, Akhtar YN, Zhang M, Hoehn KL, Yan Z. The mitochondrial permeability transition pore regulator cyclophilin D exhibits tissue-specific control of metabolic homeostasis. *PLoS One.* 2016; 11: e0167910. doi: 10.1371/journal.pone.0167910.
 82. Schwabe RF, Luedde T. Apoptosis and necroptosis in the liver: a matter of life and death. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018; 15: 738–752. doi: 10.1038/s41575-018-0065-y.
 83. Roychowdhury S, McMullen MR, Pisano SG, Liu X, Nagy LE. Absence of receptor interacting protein kinase 3 prevents ethanol-induced liver injury. *Hepatology.* 2013; 57: 1773–1783. doi: 10.1002/hep.26200.
 84. Murphy JM, Vince JE. Post-Translational Control of RIPK3 and MLKL Mediated Necroptotic Cell Death. *FI000Research.* 2015. doi: 10.12688/fi000research.7046.1.
 85. Sun L, Wang H, Wang Z, He S, Chen S, Liao D et al. Mixed Lineage Kinase Domain-like Protein Mediates Necrosis Signaling Downstream of RIP3 Kinase. *Cell.* 2012; 148: 213–227. doi: 10.1016/j.cell.2011.11.031.
 86. Newton K, Manning G. Necroptosis and Inflammation. *Annu Rev Biochem.* 2016; 85: 743–763. doi: 10.1146/annurev-biochem-060815-014830.
 87. Dara L, Liu ZX, Kaplowitz N. Questions and Controversies: The Role of Necroptosis in Liver Disease. *Cell Death Discov.* 2016. doi: 10.1038/cddiscovery.2016.89.
 88. Dara L. The Receptor Interacting Protein Kinases in the Liver. *Semin Liver Dis.* 2018; 38: 73–86. doi: 10.1055/s-0038-1629924.
 89. Kaplowitz N, Win S, Than TA, Liu ZX, Dara L. Targeting Signal Transduction Pathways which Regulate Necrosis in Acetaminophen Hepatotoxicity. *J Hepatol.* 2015: 5–7. doi: 10.1016/j.jhep.2015.02.050.
 90. Günther C, He GW, Kremer AE, Murphy JM, Petrie EJ, Amann K et al. The Pseudokinase MLKL Mediates Programmed Hepatocellular Necrosis Independently of RIPK3 during Hepatitis. *J Clin Investig.* 2016; 126: 4346–4360. doi: 10.1172/JCI87545.
 91. Jouan-Lanhouet S, Arshad MI, Piquet-Pellorce C, Martin-Chouly C, Le Moigne-Muller G, Van Herreweghe F et al. TRAIL Induces Necroptosis Involving RIPK1/RIPK3-Dependent PARP-1 Activation. *Cell Death Differ.* 2012; 19: 2003–2014. doi: 10.1038/cdd.2012.90.
 92. Arshad MI, Piquet-Pellorce C, Filliol A, L'Helgoualc'h A, Lucas-Clerc C, Jouan-Lanhouet S et al. The Chemical Inhibitors of Cellular Death, PJ34 and Necrostatin-1, down-Regulate IL-33 Expression in Liver. *J Mol Med.* 2015; 93: 867–878. doi: 10.1007/s00109-015-1270-6.
 93. Zhou Y, Dai W, Lin C, Wang F, He L, Shen M et al. Protective Effects of Necrostatin-1 against Concavalin A-Induced Acute Hepatic Injury in Mice. *Mediat Inflamm.* 2013; doi: 10.1155/2013/706156.
 94. Hamon A, Piquet-Pellorce C, Dimanche-Boitrel MT, Samson M, Le Seyec J. Intrahepatocytic Necroptosis Is Dispensable for Hepatocyte Death in Murine Immune-Mediated Hepatitis. *J Hepatol.* 2020: 699–701. doi: 10.1016/j.jhep.2020.05.016.
 95. Chen L, Cao Z, Yan L, Ding Y, Shen X, Liu K et al. Circulating Receptor-Interacting Protein Kinase 3 Are Increased in HBV Patients with Acute-on-Chronic Liver Failure and Are Associated with Clinical Outcome. *Front Physiol.* 2020; 11. doi: 10.3389/fphys.2020.00526.
 96. Han L, Teng Y, Fan Y, Gao S, Li F, Wang K. Receptor-Interacting Protein Kinase 3 (RIPK3) mRNA Levels Are Elevated in Blood Mononuclear Cells of Patients with Poor Prognosis of Acute-on-Chronic Hepatitis B Liver Failure. *Tohoku J Exp Med.* 2019; 247: 237–245. doi: 10.1620/tjem.247.237.

97. Orning P, Weng D, Starheim K, Ratner D, Best Z, Lee B et al. Pathogen Blockade of TAK1 Triggers Caspase-8–Dependent Cleavage of Gasdermin D and Cell Death. *Science*. 2018; 362: 1064–1069. doi: 10.1126/science.aau2818.
98. Man SM, Kanneganti TD. Regulation of Inflammasome Activation. *Immunol Rev*. 2015: 6–21. doi: 10.1111/imr.12296.
99. Aachoui Y, Sagulenko V, Miao EA, Stacey KJ. Inflammasome-Mediated Pyroptotic and Apoptotic Cell Death, and Defense against Infection. *Curr Opin Microbiol*. 2013: 319–326. doi: 10.1016/j.mib.2013.04.004.
100. Kelley N, Jeltama D, Duan Y, He Y. The NLRP3 Inflammasome: An Overview of Mechanisms of Activation and Regulation. *Int J Mol Sci*. 2019; 20: 3328. doi: 10.3390/ijms20133328.
101. Wu J, Lin S, Wan B, Velani B, Zhu Y. Pyroptosis in Liver Disease: New Insights into Disease Mechanisms. *Aging Dis*. 2019; 10: 1094–1108. doi: 10.14336/AD.2019.0116.
102. Petrasek J, Iracheta-Vellve A, Saha B, Satishchandran A, Kodys K, Fitzgerald KA et al. Metabolic Danger Signals, Uric Acid and ATP, Mediate Inflammatory Cross-Talk between Hepatocytes and Immune Cells in Alcoholic Liver Disease. *J Leukoc Biol*. 2015; 98: 249–256. doi: 10.1189/jlb.3AB1214-590R.
103. Heo MJ, Kim TH, You JS, Blaya D, Sancho-Bru P, Kim SG. Alcohol Dysregulates MiR-148a in Hepatocytes through FoxO1, Facilitating Pyroptosis via TXNIP Overexpression. *Gut*. 2019; 68: 708–720. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315123.
104. Beier JI, Banales JM. Pyroptosis: An Inflammatory Link between NAFLD and NASH with Potential Therapeutic Implications. *J Hepatol*. 2018: 643–645. doi: 10.1016/j.jhep.2018.01.017.
105. Xu B, Jiang M, Chu Y, Wang W, Chen D, Li X et al. Gasdermin D Plays a Key Role as a Pyroptosis Executor of Non-Alcoholic Steatohepatitis in Humans and Mice. *J Hepatol*. 2018; 68: 773–782. doi: 10.1016/j.jhep.2017.11.040.
106. Mehal WZ. The Inflammasome in Liver Injury and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis*. 2014; 32: 507–515. doi: 10.1159/000360495.
107. Mridha AR, Wree A, Robertson AAB, Yeh MM, Johnson CD, Van Rooyen DM et al. NLRP3 Inflammasome Blockade Reduces Liver Inflammation and Fibrosis in Experimental NASH in Mice. *J Hepatol*. 2017; 66: 1037–1046. doi: 10.1016/j.jhep.2017.01.022.
108. Williams CD, Farhood A, Jaeschke H. Role of Caspase-1 and Interleukin-1 β in Acetaminophen-Induced Hepatic Inflammation and Liver Injury. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2010; 247: 169–178. doi: 10.1016/j.taap.2010.07.004.
109. Williams CD, Antoine DJ, Shaw PJ, Benson C, Farhood A, Williams DP et al. Role of the Nalp3 Inflammasome in Acetaminophen-Induced Sterile Inflammation and Liver Injury. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2011; 252: 289–297. doi: 10.1016/j.taap.2011.03.001.
110. Zhang C, Feng J, Du J, Zhuo Z, Yang S, Zhang W et al. Macrophage-Derived IL-1 α Promotes Sterile Inflammation in a Mouse Model of Acetaminophen Hepatotoxicity. *Cell Mol Immunol*. 2018; 15: 973–982. doi: 10.1038/cmi.2017.22.
111. Luan J, Zhang X, Wang S, Li Y, Fan J, Chen W et al. NOD-like Receptor Protein 3 Inflammasome-Dependent IL-1 β Accelerated ConA-Induced Hepatitis. *Front Immunol*. 2018; 9. doi: 10.3389/fimmu.2018.00758.
112. Wang J, Ren H, Yuan X, Ma H, Shi X, Ding Y. Interleukin-10 Secreted by Mesenchymal Stem Cells Attenuates Acute Liver Failure through Inhibiting Pyroptosis. *Hepatol Res*. 2018; 48: E194–E202. doi: 10.1111/hepr.12969.
113. Lan P, Fan Y, Zhao Y, Lou X, Monsour HP, Zhang X et al. TNF Superfamily Receptor OX40 Triggers Invariant NKT Cell Pyroptosis and Liver Injury. *J Clin Invest*. 2017; 127: 2222–2234. doi: 10.1172/JCI91075.
114. Maroni L, Agostinelli L, Saccomanno S, Pinto C, Giordano DM, Rychlicki C et al. Nlrp3 Activation Induces IL-18 Synthesis and Affects the Epithelial Barrier Function in Reactive Cholangiocytes. *Am J Pathol*. 2017; 187: 366–376. doi: 10.1016/j.ajpath.2016.10.010.
115. Gong Z, Zhou J, Zhao S, Tian C, Wang P, Xu C et al. Chenodeoxycholic Acid Activates NLRP3 Inflammasome and Contributes to Cholestatic Liver Fibrosis. *Oncotarget*. 2016; 7: 83951–83963. doi: 10.18632/oncotarget.13796.
116. Liao L, Schneider KM, Galvez EJC, Frissen M, Marschall HU, Su H et al. Intestinal Dysbiosis Augments Liver Disease Progression via NLRP3 in a Murine Model of Primary Sclerosing Cholangitis. *Gut*. 2019; 68: 1477–1492. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316670.
117. Xu WF, Zhang Q, Ding CJ, Sun HY, Che Y, Huang H et al. Gasdermin E-Derived Caspase-3 Inhibitors Effectively Protect Mice from Acute Hepatic Failure. *Acta Pharmacol Sin*. 2020. doi: 10.1038/s41401-020-0434-2.
118. Serti E, Werner JM, Chattergoon M, Cox AL, Lohmann V, Rehermann B. Monocytes Activate Natural Killer Cells via Inflammasome-Induced Interleukin 18 in Response to Hepatitis C Virus Replication. *Gastroenterology*. 2014; 147. doi: 10.1053/j.gastro.2014.03.046.
119. Yu X, Lan P, Hou X, Han Q, Lu N, Li T et al. HBV Inhibits LPS-Induced NLRP3 Inflammasome Activation and IL-1 β Production via Suppressing the NF-KB Pathway and ROS Production. *J Hepatol*. 2017; 66: 693–702. doi: 10.1016/j.jhep.2016.12.018.
120. Yang WS, Stockwell BR. Ferroptosis: Death by Lipid Peroxidation. *Trends Cell Biol*. 2016: 165–176. doi: 10.1016/j.tcb.2015.10.014.
121. Mao L, Zhao T, Song Y, Lin L, Fan X, Cui B et al. The Emerging Role of Ferroptosis in Non-Cancer Liver Diseases: Hype or Increasing Hope? *Cell Death Dis*. 2020. doi: 10.1038/s41419-020-2732-5.
122. Doll S, Conrad M. Iron and Ferroptosis: A Still Ill-Defined Liaison. *IUBMB Life*. 2017; 69: 423–434. doi: 10.1002/iub.1616.
123. Capelletti MM, Manceau H, Puy H, Peoc'h K. Ferroptosis in Liver Diseases: An Overview. *Int J Mol Sci*. 2020; 21: 4908. doi: 10.3390/ijms21144908.
124. Yang WS, Sriramaratnam R, Welsch ME, Shimada K, Skouta R, Viswanathan VS et al. Regulation of Ferro-

- ptotic Cancer Cell Death by GPX4. *Cell*. 2014; 156: 317–331. doi: 10.1016/j.cell.2013.12.010.
125. Xie Y, Hou W, Song X et al. Ferroptosis: process and function. *Cell Death Differ*. 2016; 23: 369–379. doi: 10.1038/cdd.2015.158.
 126. Zhou Z, Ye TJ, Bonavita G, Daniels M, Kainrad N, Jogasuria A, You M. Adipose-Specific Lipin-1 Overexpression Renders Hepatic Ferroptosis and Exacerbates Alcoholic Steatohepatitis in Mice. *Hepatology*. 2019; 3: 656–669. doi: 10.1002/hep4.1333.
 127. Zhou Z, Ye TJ, DeCaro E, Buehler B, Stahl Z, Bonavita G et al. Intestinal SIRT1 Deficiency Protects Mice from Ethanol-Induced Liver Injury by Mitigating Ferroptosis. *Am J Pathol*. 2020; 190: 82–92. doi: 10.1016/j.ajpath.2019.09.012.
 128. Macías-Rodríguez RU, Inzaugarat ME, Ruiz-Margáin A, Nelson LJ, Trautwein C, Cubero FJ. Reclassifying Hepatic Cell Death during Liver Damage: Ferroptosis-A Novel Form of Non-Apoptotic Cell Death? *Int J Mol Sci*. 2020 Feb 28; 21 (5): 1651. doi: 10.3390/ijms21051651.
 129. Qi J, Kim JW, Zhou Z, Lim CW, Kim B. Ferroptosis Affects the Progression of Nonalcoholic Steatohepatitis via the Modulation of Lipid Peroxidation-Mediated Cell Death in Mice. *Am J Pathol*. 2020; 190: 68–81. doi: 10.1016/j.ajpath.2019.09.011.
 130. Wang M, Liu CY, Wang T, Yu HM, Ouyang SH, Wu YP et al. (+)-Clausenamide Protects against Drug-Induced Liver Injury by Inhibiting Hepatocyte Ferroptosis. *Cell Death Dis*. 2020; 11. doi: 10.1038/s41419-020-02961-5.
 131. Yamada N, Karasawa T, Kimura H, Watanabe S, Komada T, Kamata R et al. Ferroptosis Driven by Radical Oxidation of N-6 Polyunsaturated Fatty Acids Mediates Acetaminophen-Induced Acute Liver Failure. *Cell Death Dis*. 2020; 11. doi: 10.1038/s41419-020-2334-2.
 132. Yamada N, Karasawa T, Takahashi M. Role of Ferroptosis in Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity. *Arch Toxicol*. 2020; 1769–1770. doi: 10.1007/s00204-020-02714-5.
 133. Zeng T, Deng G, Zhong W, Gao Z, Ma S, Mo C et al. Indoleamine 2,3-Dioxygenase 1 enhances hepatocytes Ferroptosis in Acute Immune Hepatitis Associated with Excess Nitrate Stress. *Free Radic Biol Med*. 2020; 152: 668–679. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.01.009.
 134. Deng G, Li Y, Ma S, Gao Z, Zeng T, Chen L et al. Caveolin-1 Dictates Ferroptosis in the Execution of Acute Immune-Mediated Hepatic Damage by Attenuating Nitrogen Stress. *Free Radic Biol Med*. 2020; 148: 151–161. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.12.026.
 135. Wang Y, An R, Umanah GK et al. A nuclease that mediates cell death induced by DNA damage and poly (ADP-ribose) polymerase-1. *Science*. 2016; 354. doi: 10.1126/science.aad6872. aad6872.
 136. Park EJ, Min KJ, Lee TJ, Yoo YH, Kim YS, Kwon TK. β -Lapachone induces programmed necrosis through the RIP1-PARP-AIF-dependent pathway in human hepatocellular carcinoma SK-Hep1 cells. *Cell Death Dis*. 2014; 5: e1230. doi: 10.1038/cddis.2014.202.
 137. Sun Q, Luo T, Ren Y et al. Competition between human cells by entosis. *Cell Res*. 2014; 24: 1299–1310. doi: 10.1038/cr.2014.138.
 138. Hamann JC, Surcel A, Chen R et al. Entosis is induced by glucose starvation. *Cell Rep*. 2017; 20: 201–210. doi: 10.1016/j.celrep.2017.06.037.
 139. Sierro F, Tay SS, Warren A et al. Suicidal emperipolesis: a process leading to cell-in-cell structures, T cell clearance and immune homeostasis. *Curr Mol Med*. 2015; 15: 819–827. doi: 10.2174/1566524015666151026102143.
 140. Shi J, Zhao J, Zhang X et al. Activated hepatic stellate cells impair NK cell anti-fibrosis capacity through a TGF-beta-dependent emperipolesis in HBV cirrhotic patients. *Sci Rep*. 2017; 7: 44544. doi: 10.1038/srep44544.
 141. Hitomi J, Christofferson DE, Ng A et al. Identification of a molecular signaling network that regulates a cellular necrotic cell death pathway. *Cell*. 2008; 135: 1311–1323. doi: 10.1016/j.cell.2008.10.044.
 142. Conos SA, Chen KW, De Nardo D et al. Active MLKL triggers the NLRP3 inflammasome in a cell-intrinsic manner. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017; 114: E961–E969. doi: 10.1073/pnas.1613305114.
 143. Chung H, Vilaysane A, Lau A et al. NLRP3 regulates a non-canonical platform for caspase-8 activation during epithelial cell apoptosis. *Cell Death Differ*. 2016; 23: 1331–1346. doi: 10.1038/cdd.2016.14.
 144. Маслов ЛН, Нарыжная НВ, Семенов АС, Мухомедзян АВ, Горбунов АС. Влияние посткондиционирования сердца на некроз, апоптоз, онкоз и аутофагию кардиомиоцитов. *Патофизиология и экспериментальная терапия*. 2016; 60 (2): 94–100. Maslov LN, Naryzhnaya NV, Sementsov AS, Mohamoyedzian AV, Gorbunov AS. The influence of the post-conditioning of the heart on necrosis, apoptosis, oncosis and autophagy cardiomyocytes. *Pathophysiology and experimental therapy*. 2016; 60 (2): 94–100.
 145. Kong Z, Liu R, Cheng Y. Artesunate alleviates liver fibrosis by regulating ferroptosis signaling pathway. *Biomed Pharmacother*. 2019 Jan; 109: 2043–2053. doi: 10.1016/j.biopha.2018.11.030.
 146. El-Kashef DH, Abdelrahman RS. Montelukast ameliorates Concanavalin A-induced autoimmune hepatitis in mice via inhibiting TNF- α /JNK signaling pathway. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2020 Apr 15; 393: 114931. doi: 10.1016/j.taap.2020.114931.
 147. Zhang M, Wu P, Li M, Guo Y, Tian T, Liao X, Tan S. Inhibition of Notch1 signaling reduces hepatocyte injury in nonalcoholic fatty liver disease via autophagy. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021 Apr 2; 547: 131–138. doi: 10.1016/j.bbrc.2021.02.039.
 148. Peng Z, Liao Y, Wang X, Chen L, Wang L, Qin C et al. Heme oxygenase-1 regulates autophagy through carbon-oxygen to alleviate deoxynivalenol-induced hepatic damage. *Arch Toxicol*. 2020 Feb; 94 (2): 573–588. doi: 10.1007/s00204-019-02649-6.
 149. Yu X, Hao M, Liu Y, Ma X, Lin W, Xu Q et al. Liraglutide ameliorates non-alcoholic steatohepatitis by inhibiting NLRP3 inflammasome and pyroptosis activati-

- on via mitophagy. *Eur J Pharmacol*. 2019 Dec 1; 864: 172715. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.172715.
150. Hongming Lv, Liu Y, Zhang B, Zheng Y, Ji H, Li S. The improvement effect of gastrodin on LPS/GaIN-induced fulminant hepatitis via inhibiting inflammation and apoptosis and restoring autophagy. *Int Immunopharmacol*. 2020 Aug; 85: 106627. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106627.
151. Zhao S, Liu Y, Pu Z. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes attenuate D-GaIN/LPS-induced hepatocyte apoptosis by activating autophagy *in vitro*. *Drug Des Devel Ther*. 2019 Aug 19; 13: 2887–2897. doi: 10.2147/DDDT.S220190.
152. Pervaiz S, Bellot G L, Lemoine A, Brenner C. Redox signaling in the pathogenesis of human disease and the regulatory role of autophagy. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2020; 352: 189–214. doi: 10.1016/bs.ircmb.2020.03.002.
153. Veskovic M, Mladenovic D, Milenkovic M, Tosic J, Borozan S, Gopcevic K et al. Betaine modulates oxidative stress, inflammation, apoptosis, autophagy, and Akt/mTOR signaling in methionine-choline deficiency-induced fatty liver disease. *Eur J Pharmacol*. 2019 Apr 5; 848: 39–48. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.01.043.
154. Nasiri-Ansari N, Nikolopoulou C, Papoutsi K, Kyrou I, Mantzoros CS, Kyriakopoulos G et al. Empagliflozin Attenuates Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in High Fat Diet Fed ApoE^(-/-) Mice by Activating Autophagy and Reducing ER Stress and Apoptosis. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan 15; 22 (2): 818. doi: 10.3390/ijms22020818.
155. Beer L, Mildner M, Gyöngyösi M, Ankersmit HJ. Peripheral blood mononuclear cell secretome for tissue repair. *Apoptosis*. 2016, 21: 1336–1353. doi: 10.1007/s10495-016-1292-8.
156. He YT, Qi YN, Zhang BQ, Li JB, Bao J. Bioartificial liver support systems for acute liver failure: A systematic review and meta-analysis of the clinical and preclinical literature. *World J Gastroenterol*. 2019 Jul 21; 25 (27): 3634–3648. doi: 10.3748/wjg.v25.i27.3634.
157. Weng J, Han X, Zeng F, Zhang Y, Feng L, Cai L et al. Fiber scaffold bioartificial liver therapy relieves acute liver failure and extrahepatic organ injury in pigs. *Theranostics*. 2021; 11 (16): 7620–7639. doi: 10.7150/thno.58515.
158. Шагидулин МЮ, Онищенко НА, Басок ЮБ, Григорьев АМ, Кириллова АД, Немец ЕА и др. Функциональная эффективность клеточно-инженерной конструкции печени на основе тканеспецифического матрикса (экспериментальная модель хронической печеночной недостаточности). *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020; 22 (4): 89–97. Shagidulin MYu, Onishchenko NA, Basok YuB, Grigoriev AM, Kirillova AD, Nemets EA et al. Functional efficiency of cell-engineered liver constructs based on tissue-specific matrix (experimental model of chronic liver failure). *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2020; 22 (4): 89–97. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-4-89-97>.
159. Онищенко НА, Фоменко ЕВ, Никольская АО, Гоникова ЗЗ, Шагидулин МЮ, Баясин МВ и др. К механизму активации восстановительных процессов в печени при использовании общей РНК клеток костного мозга. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020; 22 (3): 134–142. Onishchenko NA, Fomenko EV, Nikolskaya AO, Gonikova ZZ, Shagidulin MYu, Balyasin MV et al. Activation of regenerative processes in the liver when using cell-bone marrow total RNA. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2020; 22 (3): 134–142. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-3-134-142>.

Статья поступила в редакцию 31.01.2022 г.
The article was submitted to the journal on 31.01.2022