

## ВИДЫ ПРОГРАММИРУЕМОЙ ГИБЕЛИ ГЕПАТОЦИТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ С

В. М. Цыркунов, В. П. Андреев, Н. И. Прокопчик, Р. И. Кравчук  
Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

*Введение.* В основе поражения печени находятся два механизма гибели гепатоцитов: непрограммируемый и программируемый. Наиболее изученные и широко представленные в иллюстрациях – изменения в печени, связанные с непрограммируемой гибелью гепатоцитов. Визуализация основных видов программируемой смерти гепатоцитов представлена недостаточно.

*Цель исследования* – представить морфологические характеристики основных подпрограмм гибели гепатоцитов, по данным световой и электронной микроскопии прижизненных биоптатов печени, при хроническом гепатите С (ХГС).

*Материал и методы.* Биоптаты печени были получены путем проведения аспирационной биопсии печени у 18 пациентов с ХГС. Применяемые методы визуализации: световая и электронная микроскопия, включая исследование полутонких срезов, разные методы фиксации и окраски.

*Результаты.* В настоящее время все виды программируемой клеточной гибели можно подразделить на внешние, запускаемые сигналами извне клетки, и внутренние, вызванные нарушениями в функционировании клеток. В обзоре представлены иллюстрации и описание основных видов программируемой гибели гепатоцитов при ХГС. Морфологические признаки внутреннего апоптоза иллюстрированы изменениями, происходящими в митохондриях гепатоцитов (типичными и атипичными). Участники внешнего механизма апоптоза, связанного с активацией рецепторов смерти, представлены разными популяциями лимфоцитов (цитотоксическими, Pit-клетками). Визуализация зависимой от лизосом аутофагии представлена иллюстрациями, отражающими основные стадии и варианты ее развития (макро-, микро- и шаперонзависимая митофагия).

*Заключение.* Комплексная морфологическая диагностика с применением оригинальных методик фиксации и окраски биоптатов позволяет более точно провести визуализацию изменений в гепатоцитах, связанных с разными вариантами программируемой гибели клеток и установить наиболее характерные для ХГС патоморфологические признаки.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, гибель гепатоцитов, визуализация.

## THE TYPES OF PROGRAMMED HEPATOCYTE DEATH IN CHRONIC HEPATITIS C

V. M. Tsyркunov, V. P. Andreev, N. I. Prokopchik, R. I. Kravchuk  
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

*Background.* Basically, there are two mechanisms of hepatocyte death in liver damage: non-programmed and programmed. The most studied and widely represented in the illustrations are the changes in the liver associated with unprogrammed hepatocyte death. Visualization of the main types of programmed hepatocyte death is lacking.

*Objective.* To present morphological characteristics of the main subprograms of hepatocyte death according to light and electron microscopy of intravital liver biopsies in chronic hepatitis C (CHC).

*Material and methods.* The liver biopsies were obtained by aspiration liver biopsy from 18 patients with CHC. Some visualization methods were used: light and electron microscopy, including examination of semi-thin sections, various methods of fixation and staining.

*Results.* Currently, all types of programmed cell death can be subdivided into external, triggered by signals from the outside of the cell, and internal, caused by disturbances in the functioning of cells.

The review provides illustrations and a description of the main types of programmed hepatocyte death in CHC. Morphological signs of internal apoptosis are illustrated by the changes occurring in the mitochondria of hepatocytes (typical and atypical). The participants of the external mechanism of apoptosis associated with the activation of death receptors, are represented by different populations of lymphocytes (cytotoxic, Pit cells). Visualization of lysosome-dependent autophagy is represented by illustrations reflecting the main stages and variants of its development (macro-, micro- and chaperone-dependent, mitophagy).

*Conclusion.* Comprehensive morphological diagnostics comprising original methods of fixation and staining of biopsies allows for more accurate visualization of the changes in hepatocytes associated with different variants of programmed cell death and helps to establish the most characteristic pathological and morphological signs for CHC.

**Keywords:** chronic hepatitis C, death of hepatocytes, visualization.

**Автор, ответственный за переписку:**

Цыркунов Владимир Максимович, д-р мед. наук, профессор; Гродненский государственный медицинский университет; e-mail: tvm111@mail.ru

**Corresponding author:**

Tsyркunov Vladimir, PhD, MD (Medicine), Professor; Grodno State Medical University; e-mail: tvm111@mail.ru

**Для цитирования:**

Виды программируемой гибели гепатоцитов при хроническом гепатите С / В. М. Цыркунов, В. П. Андреев, Н. И. Прокопчик, Р. И. Кравчук // Гепатология и гастроэнтерология. 2020. Т. 4, № 2. С. 109-125. doi: 10.25298/2616-5546-2020-4-2-109-125.

**For citation:**

Tsyrkunov VM, Andreev VP, Prokopchik NI, Kravchuk RI. Types of programmable hepatocytes death in chronic hepatitis C. *Hepatology and Gastroenterology*. 2020;4(2):10-125. doi: 10.25298/2616-5546-2020-4-2-109-125 (Russian).

**Введение**

В основе поражения печени разными инфекционными и неинфекционными агентами находится ряд патогенетических механизмов гибели гепатоцитов, заключающихся в изменении их морфологии в виде модификации и деструкции мембран гепатоцитов и нарушения цитоскелета; дисфункции митохондрий; утраты внутриклеточного ионного гомеостаза; активации ферментов деградации веществ и свободнорадикальных реакций; иммуноаллергической гепатотоксичности и цитотоксичности лимфоцитов; воздействия провоспалительных цитокинов; нарушения в системе комплимента и клеточных коопераций и других. Визуализация изменений в печени, связанных с непрограммируемой гибелью гепатоцитов (дистрофии, некрозы, фиброз, онкологическая трансформация и другие) в литературе представлены широко [1-5].

Начиная с 70-х годов XX в., произошел прорыв в клинической гепатологии, связанный с открытием апоптоза, изменивший существующий взгляд на патогенез вирусных поражений печени, в частности хронического гепатита С (ХГС) [6]. Впервые убедительные морфологические доказательства этого явления были представлены J. F. R. Kerr et al. [7], несмотря на то, что морфологические проявления апоптоза в печени (тельца Каунсильмена) были известны до того, как этот термин был предложен.

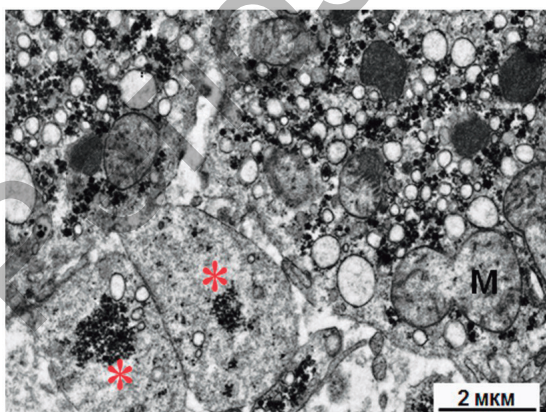
Номенклатурный комитет по гибели клеток (Nomenclature Committee on Cell Death, NCCD) в 2005 г. сформулировал первый раунд рекоменда-

**Таблица** – Режимы гибели клеток [8, 9]  
**Table** – The types of cell death [8, 9]

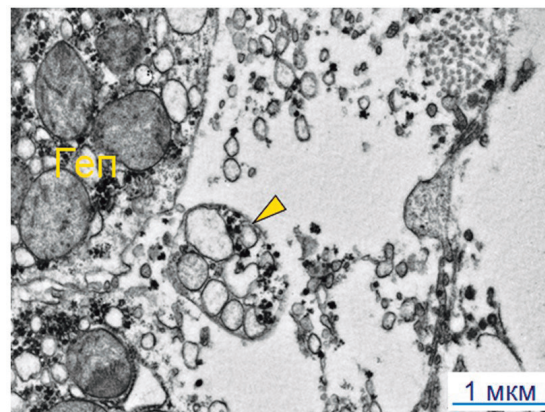
Вариант гибели клеток	Морфологический признак
Апоптоз	Клеточная усадка
	Блоки в органеллах
	Фрагментация ядра
	Фрагментация клеток
Некроз	Клеточный отек
	Пузырьки, лишенные органелл
	Умеренная конденсация хроматина
	Разрыв плазматической мембраны
Аутофагия	Цитоплазматическая вакуолизация
	Двойные мембранные вакуоли
	Нет конденсации хроматина

ций по гибели и дифференциации клеток, в котором с точки зрения морфологии выделялись три основных вида программируемой клеточной смерти: апоптоз, аутофагия и некроз (табл.).

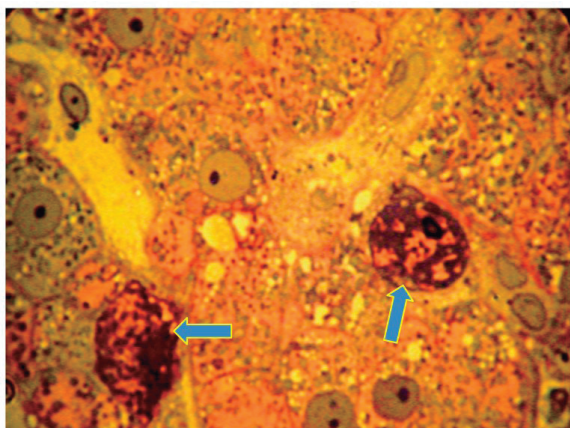
Апоптоз, или клеточная гибель I типа, характеризуется сжатием цитоплазмы, конденсацией хроматина, фрагментацией ядра и блеббингом клеточной мембраны – образованием круглых выпуклостей, отпочкование от нее везикул (рис. 1, 2), распадом содержимого клетки на везикулы (апоптотические тельца), их фагоцитозом и расщеплением в лизосомах (рис. 3, 4) [10]. Апоптоз характерна для клеток, претерпевающих гипоксию и нарушение актин-мембранного взаимодействия [11].



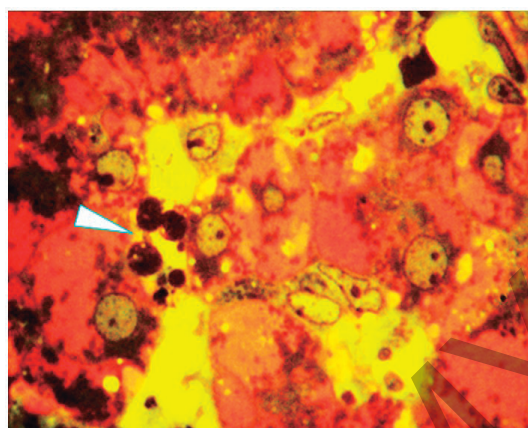
**Рисунок 1.** – Блеббинг, буллезные выпячивания (красные звездочки) цитоплазмы гепатоцита в межклеточное пространство (апоптоподия), в цитозоле которых отсутствуют органеллы, но сохраняются кластеры гранул гликогена  
**Figure 1.** – Blebbing, bullous protrusions (red asterisks) of the cytoplasm of the hepatocyte in the intercellular space (apoptosis), there are no organelles in the cytosol, but clusters of glycogen granules are preserved



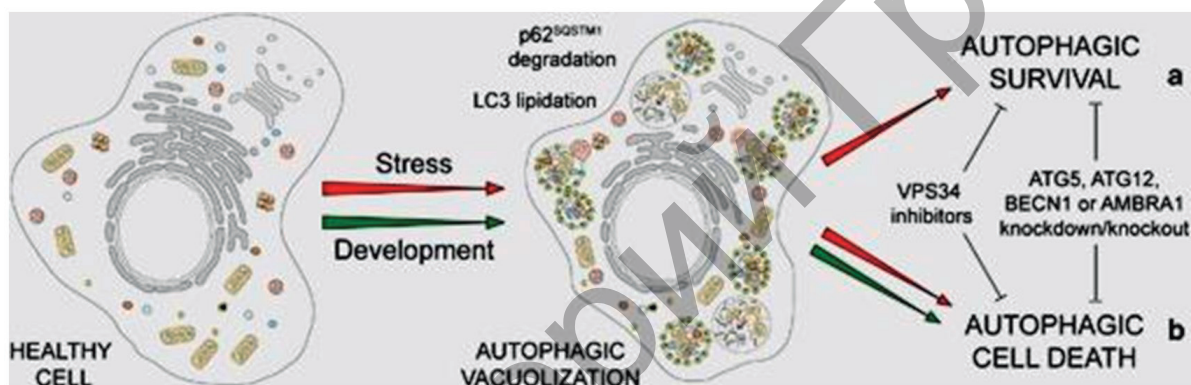
**Рисунок 2.** – Разрушение микроворсинок гепатоцита (Геп) и отделение фрагментов цитоплазмы с сохраненными органеллами (наконечник стрелки) в пространство Диссе.  
**Figure 2.** – Destruction of hepatocyte microvilli (Геп) and separation of cytoplasmic fragments with preserved organelles (arrowhead) into the Disse space



**Рисунок 3.** – Начальная стадия апоптоза гепатоцитов (стрелки). Полутоновый срез.  $\times 1000$   
**Figure 3.** – The initial stage of hepatocyte apoptosis (arrows). Semi-thin slice.  $\times 1000$



**Рисунок 4.** – Финальная стадия апоптоза гепатоцита. В просвете синусоида апоптотические тельца (наконечник стрелки); клетки воспалительного инфильтрата отсутствуют.  $\times 1000$   
**Figure 4.** – The final stage of hepatocyte apoptosis. In the lumen of the sinusoid, there are apoptotic bodies (arrowhead); cells of inflammatory infiltrate are absent.  $\times 1000$



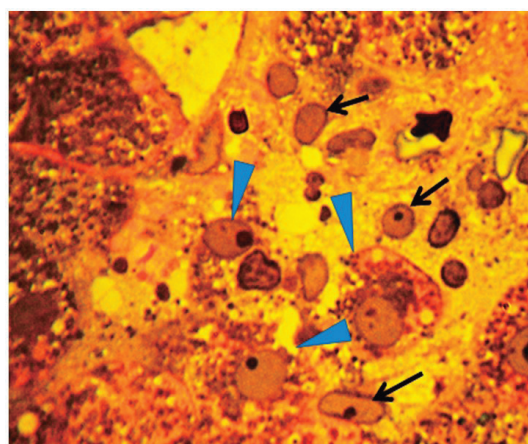
**Рисунок 5** – Аутофагическая гибель клеток [13]  
**Figure 4.** – Autophagic cell death [13]

Аутофагия, или клеточная гибель II типа, проявляется формированием множества аутофагосом в цитоплазме разрушающейся клетки, их фагоцитозом и разрушением соседними клетками (рис. 5) [12].

Аутофагия – одна из самых быстро развивающихся областей биомедицинских наук о жизни – представляет собой клеточную систему для переработки внутриклеточных ненужных материалов, включая белки и органеллы [13].

Некроз, или клеточная гибель III типа, характеризуется полным отсутствием признаков, присутствующих при апоптозе и аутофагии. Некроз морфологически характеризуется увеличением объема клеток (онкоз), набуханием органелл, разрывом плазматической мембраны и последующей потерей внутриклеточного содержимого (рис. 6) [14].

Таким образом, гибель клеток была классифицирована по внешним морфологическим признакам (апоптотическим, некротическим, аутофагическим, связанным с митозом), энзимологическим критериям (с участием и без участия нуклеаз или протеаз – каспазы, кальпаины, катепсины и транслугтаминазы), функциональным



**Рисунок 6.** – Участок разрушения печеночной ткани вблизи центральной вены. Гепатоциты в состоянии некроза (наконечники стрелок); сохранившиеся ядра полностью разрушенных гепатоцитов (черные стрелки).  $\times 1000$   
**Figure 6.** – The site of destruction of the liver tissue near the central vein. Hepatocytes in a state of necrosis (arrowheads); preserved nuclei of completely destroyed hepatocytes (black arrows).  $\times 1000$ .

(запрограммированные или случайные, физиологические или патологические) или иммунологическим характеристикам (иммуногенные или неиммуногенные) [9].

В 2018 г. была принята более сложная классификация видов программируемой гибели клеток, построенная на генетических, биохимических, фармакологических и функциональных особенностях (рис. 7) [15-17].

Однако, несмотря на большое количество экспериментальных данных, до сих пор остаются полностью не исследованными механизмы клеточной гибели и не продемонстрированы морфологические характеристики этого феномена, что стало основанием для наших исследований.

**Цель исследования** – представить морфологические характеристики основных подпрограмм гибели гепатоцитов, по данным световой и электронной микроскопии прижизненных биоптатов печени, при ХГС.

#### Материал и методы

Биоптаты были получены путем проведения аспирационной биопсии печени у 18 пациентов с ХГС, от которых имелось письменное информированное согласие. Для визуализации морфологических изменений в печени применяли методы световой микроскопии с использованием оригинальных методик фиксации. Парафиновые, полутонкие метакрилат-стирольные, криостатные срезы окрашивали с учетом поставленных для

визуализации задач: гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, по Перлсу, конго-красным, по Бесту, суданом-3, азур-фуксином. Препараты изучали в электронном микроскопе JEM-1011 (JEOL, Япония) при увеличениях 10000-60000 при ускоряющем напряжении 80 кВт. Для получения снимков использовали цифровую камеру Olympus Mega View III с программой iTEM для обработки изображений (Olympus, Германия).

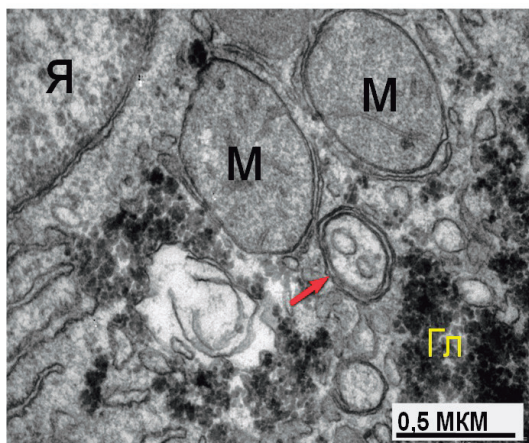
#### Результаты и обсуждение

В настоящее время все виды программируемой клеточной гибели можно подразделить на внешние, запускаемые сигналами извне клетки, и внутренние, вызванные нарушениями в функционировании клеток.

1. *ADCD* – подпрограмма аутофагически-зависимой гибели клеток. Зависимая от аутофагии клеточная гибель (Autophagy-dependent cell death, ADCD) подразумевает активацию молекулярных механизмов аутофагии, приводящих к образованию аутофагосом – везикул с двойной мембраной (рис. 8) [18, 19]. Разновидность зависимой от аутофагии клеточной гибели, в которой задействована  $Na^+/K^+$ -АТФаза, известна как аутоз [20].



Рисунок 7. – Классификация видов клеточной гибели [15-17]  
Figure 7. – Classification of types of cell death [15-17]



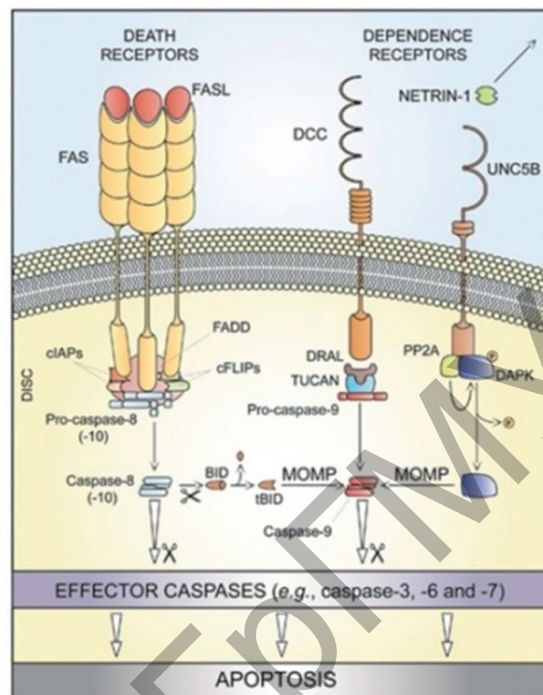
**Рисунок 8.** – Аутофагосома (красная стрелка) вблизи ядра гепатоцита (Я) и митохондрий (М); Гл – гранулы гликогена  
**Figure 8.** – Autophagosome (red arrow) near the hepatocyte nucleus (Я) and mitochondria (М); Гл - glycogen granules

Аутофагия играет неодинаковую по направлению роль в репликации и патогенезе HCV-инфекции. Индукция клеточного аутофагического ответа необходима для улучшения выживаемости инфицированных клеток путем ингибирования клеточного апоптоза. Аутофагический ответ также ингибирует клеточную врожденную анти-вирусную программу, которая обычно ингибирует репликацию HCV [21].

Индукцированный HCV ответ на аутофагию ингибирует продукцию интерферона и транскрипцию индуцируемых интерфероном генов (ISG) и ухудшает передачу сигналов киназы Janus/активаторов транскрипции (JAK/STAT) за счет деградации рецептора IFN- $\alpha$  1 (IFNAR1) и транспортера RBV. В результате формируется аутофагосома, которая поддерживает репликацию и продукцию HCV (рис. 8).

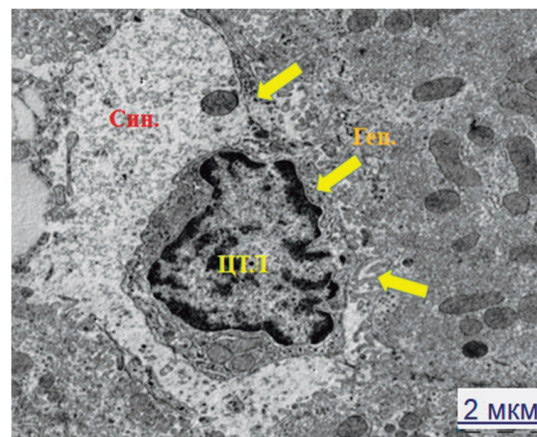
2. ICD – подпрограмма иммуногенной гибели гепатоцитов.

2.1 В этой подпрограмме задействован механизм *внешнего апоптоза (Extrinsic apoptosis)*, который запускается изменениями в микроокружении клетки. Ключевую роль в запуске играют рецепторы смерти, активирующиеся при связывании с лигандом, а также рецепторы, которые активируются, когда концентрация их лиганда опускается ниже некоторого значения. К числу рецепторов смерти относятся рецептор Fas и ряд рецепторов суперсемейства факторов некроза опухолей (TNF) [7, 22]. При активации Fas у его внутриклеточной части собирается особый многобелковый комплекс – DISC (death-inducing silencing complex), регулирующий активацию и функционирование каспазы 8 (реже – каспазы 10). Вслед за ней активируются и остальные каспазы, разрушающие клеточные белки и приводящие клетку к гибели (рис. 9).



**Рисунок 9.** – Схема внешнего апоптоза [23]  
**Figure 9.** – External apoptosis scheme [23]

Основное значение в активации внешнего апоптоза принадлежит цитотоксическим лимфоцитам (ЦТЛ, Т-клетки-киллеры, цитолитические Т-клетки, CD8+ Т-клетки или убийцы Т-клеток) – секреторным клеткам, использующим модифицированные лизосомы для секреции белков, обладающих литическими свойствами (рис. 10) [24, 25].



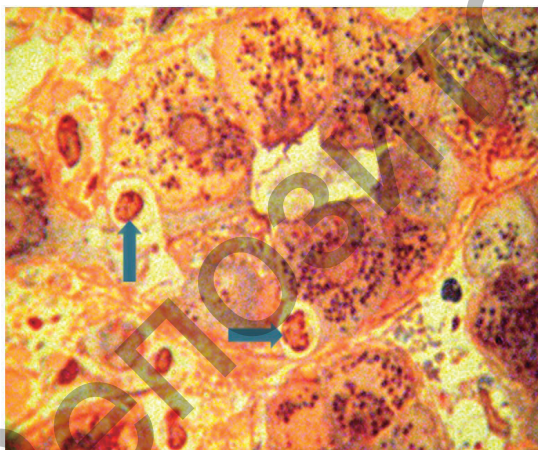
**Рисунок 10.** – ЦТЛ в просвете синусоида (Син.), плотно прилежавший к гепатоциту (Геп.), разрушающий эндотелиальный слой и микроворсинки гепатоцита (желтые стрелки)  
**Figure 10.** – Cytotoxic lymphocyte (CTL, ЦТЛ) in the lumen of the sinusoid (Син.), Tightly adhered to the hepatocyte (Геп.), Destroying the endothelial layer and microvilli of the hepatocyte (yellow arrows)

Гибель гепатоцитов вследствие клеточного иммунного ответа подтверждает ведущую роль ЦТЛ как в патогенезе повреждения печени и в клиренсе вируса, так и в запуске апоптоза [7]. В цитопатически иммуноопосредованном апопто-

зе гепатоцитов выделяют пять ключевых этапов: распознавание антигена на поверхности клетки-мишени ЦТЛ и его конъюгация с гепатоцитом; активация ЦТЛ; запуск апоптоза при помощи механизма Fas/FasL либо гранзим-перфоринового пути; отсоединение ЦТЛ; гибель гепатоцита путем осмотического лизиса и апоптоза.

У пациентов с ХГС выявлено усиление Fas-опосредованного апоптоза гепатоцитов, при этом экспрессия Fas-L нарастает параллельно прогрессированию заболевания. Лимфоциты, инфильтрирующие печень, распознают присутствие вирусных антигенов на гепатоцитах, активируются и экспрессируют Fas-L на своей поверхности. С другой стороны, инфицированные гепатоциты усиливают экспрессию рецепторов Fas и повышают чувствительность к Fas-опосредованному апоптозу. Установлено, что взаимодействие FAS-R/FAS-L может опосредовать повреждения гепатоцитов. Стимулятором рецепторов Apo-1/Fas является лигандная мРНК, экспрессия которой при ХГС может осуществляться в ЦТЛ.

Киллерный эффект ЦТЛ при HCV-инфекции имеет 3 варианта: активный периполез – внедрение ЦТЛ между гепатоцитами с нарушением их контактов, вплоть до лизиса мембраны гепатоцита; инвагинация – впячивание участка плазмолеммы в цитоплазму гепатоцита с наличием ЦТЛ в инвагинате; эмпериполез – пенетрация ЦТЛ плазмолеммы и внедрение в цитоплазму гепатоцита с последующим его лизисом (рис. 11).

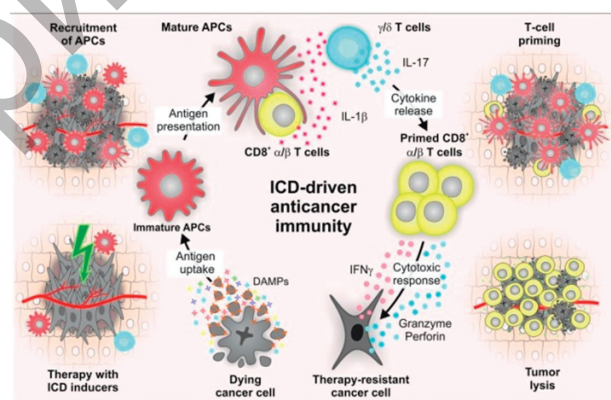


**Рисунок 11.** – Киллерный эффект ЦТЛ: стрелками указаны контакты ЦТЛ с гепатоцитами (активный периполез, инвагинация).  $\times 1000$   
**Figure 11.** – Killer effect of CTL: arrows indicate the contacts of CTL with hepatocytes (active peripolysis, invagination).  $\times 1000$

Доказано, что уровень экспрессии в гепатоцитах core-HCV может определять эффективность сборки и/или высвобождения вирионов из гепатоцитов и коррелирует с обнаружением (–) цепей РНК HCV в печени. Было установлено, что повышенная концентрация core-HCV в плазме крови у пациентов с ХГС коррелировала с более выраженными гистологическими изменениями в

печени и повышенным уровнем сывороточных трансаминаз. Возможно, это связано с повышением восприимчивости клеток, экспрессирующих core-протеин, к Fas-опосредованному апоптозу [26].

**2.2 Иммуногенная клеточная гибель (Immunogenic cell death, ICD).** Апоптотические клетки долгое время считались внутренне толерантными или неспособными вызывать иммунные ответы, специфичные для антигенов, ассоциированных с мертвыми клетками. Однако множественные стимулы могут вызывать специфически функциональный тип апоптоза, который не остается незамеченным для адаптивного звена иммунитета, который назван «иммуногенной гибелью клеток» (ICD). ICD представляет виды клеточной смерти, сопровождающиеся активацией адаптивного иммунного ответа, направленного против эндогенных (клеточных) или экзогенных (вирусных) антигенов, экспрессирующихся погибающей клеткой. Как правило, иммунный ответ запускают следующие ассоциированные с повреждениями молекулярные паттерны (Damage-associated molecular pattern, DAMP), экспрессируемые умирающей клеткой: кальретикулин, АТФ, белок HMGB1, интерфероны I типа, нуклеиновые кислоты, происходящие от раковых клеток, и аннексин А1 (рис. 12) [27].

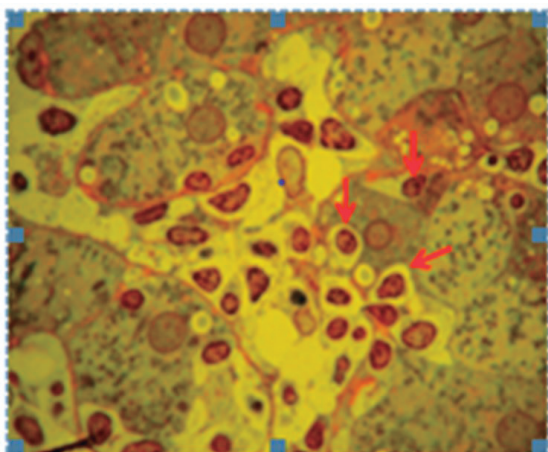


**Рисунок 12.** – Молекулярные и клеточные механизмы иммуногенной гибели раковых клеток [27]  
**Figure 12.** – Molecular and cellular mechanisms of immunogenic death cancer cells [27]

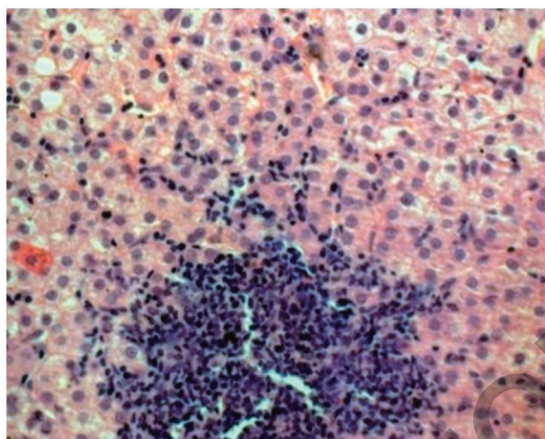
Данный вид клеточной гибели в настоящее время более детально описан при онкопатологии, однако, по нашему мнению, при HCV-инфекции, когда перфорин-гранзимный механизм является доминирующим процессом апоптоза, ICD имеет право на самостоятельное существование.

Как видно на рисунке 13, в синусоиде отмечается значительное скопление ЦТЛ, находящихся в состоянии активного периполеза и инвагинации, осуществляющих непосредственный иммунный лизис гепатоцитов с формированием лимфоидных фолликулов (рис. 14).

**2.3 Перфорин-гранзимный механизм апоптоза гепатоцитов.** Реализация этого механизма



**Рисунок 13.** – Активный иммунный цитоллиз гепатоцитов с участием ЦТЛ (стрелки). Полу-тонкий срез. Окраска Азур II – осн. фуксин.  $\times 1000$   
**Figure 13.** – Active immune cytolysis of hepatocytes with the participation of CTL (arrows). Semi-thin slice. Coloring Azur II - main. magenta.  $\times 1000$

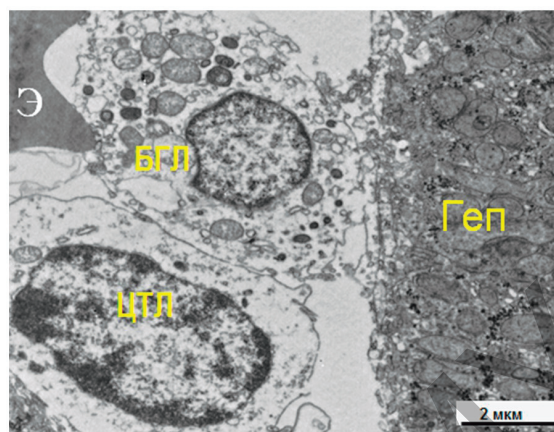


**Рисунок 14.** – Лимфоидная инфильтрация портального тракта с образованием фолликула; инфильтрат проникает в дольку. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$   
**Figure 14.** – Lymphoid infiltration of the portal tract with follicle formation; infiltrate penetrates into the lobule. Staining with hematoxylin and eosin.  $\times 100$

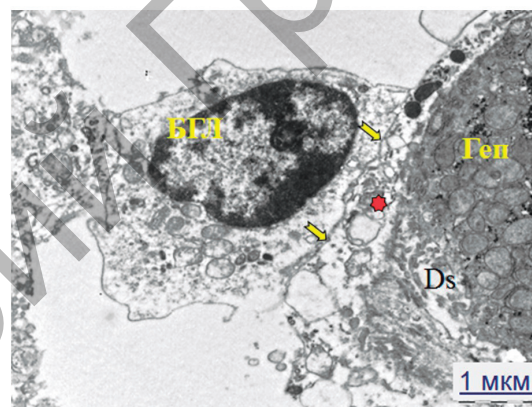
апоптоза связана с большими зернистыми гранулярными лимфоцитами (Pit-клетки, LGL, БГЛ), относящимися к популяции NKT-клеток, которые, как и природные NK-клетки, «нафаршированы» крупными гранулами (рис. 15)

БГЛ стимулируют пролиферацию гепатоцитов, распознают и разрушают опухолевые клетки печени и клетки, зараженные вирусами [28].

При электронной микроскопии БГЛ дифференцируются по плотности гранул: малой плотности (LD) и высокоплотные (HD) БГЛ. Гранулы содержат лизосомальные ферменты (кислая фосфатаза), перфорин и гранзимы. В БГЛ идентифицированы маленькие включения в виде пузырьков (диаметр от 0,17 до 0,2 мкм) с прямым стержнем (rod-cored) длиной 30-50 нм, проходящим через весь диаметр пузырька (рис. 16) [29]. Пузырьки с отсутствием стержня распределяются вокруг аппарата Гольджи. Возможно, rod-cored пузырьки содержат цитостатические компоненты естественной цитотоксичности.



**Рисунок 15.** – Большой гранулярный лимфоцит (БГЛ) в тесном контакте с гепатоцитом (ГЕП), содержит гранулы перфорина (стрелки). Внизу слева – цитотоксический лимфоцит (ЦТЛ)  
**Figure 15.** – Large granular lymphocyte (БГЛ) in close contact with hepatocyte (ГЕП) contains perforin granules (arrows). Bottom left - cytotoxic lymphocyte (ЦТЛ)



**Рисунок 16.** – Контакт БГЛ (желтые стрелки) с разрушающейся эндотелиальной клеткой (звездочка) и гепатоцитом (Геп).  
**Figure 16.** – Large granular lymphocyte (БГЛ) contact (yellow arrows) with a disintegrating endothelial cell (asterisk) and hepatocyte (Геп)

Идентификация БГЛ в печени у человека затруднена из-за небольшого числа гранул и пузырьков с удаленным стержнем и из-за того, что только до 25% человеческих БГЛ содержат «параллельные трубчатые структуры» (РТА), связанные с NK-клетками крови, что является их особенностью [30].

Внутрипечёночные NKT-лимфоциты, помимо эффекторной, выполняют иммунорегуляторную функцию во врожденном и адаптивном иммунном ответе, играя ключевую роль в индукции противоопухолевого иммунитета за счет продукции IFN- $\gamma$ , активизирующего NK-клетки, CD8+ и макрофаги [31].

Перфорин-гранзимный механизм реализуется за счет выброса из БГЛ гранул перфорина, который образует поры в плазматических мембранах гепатоцитов [32]. Через поры в клетки проникают гранзимы – Т-лимфоцитарные гранулы, содержащие протеазы и вызывающие расщепление ряда внутриклеточных ферментов

через активацию ключевых каспаз. Действие перфорина, в отличие от гранзима В, не приводит к фрагментации ДНК, конденсации хроматина и к другим проявлениям апоптоза. Получены данные об увеличении количества перфорина в БГЛ под действием интерферона, что ведет к повышению цитотоксичности БГЛ и может способствовать элиминации клеток, инфицированных вирусом.

3. LDCD – подпрограмма лизосом-зависимой гибели клеток (*Lysosome-dependent cell death, LDCD*), начинается с нарушений клеточного гомеостаза, изменения проницаемости мембран лизосом и завершается выходом содержимого лизосом (протеолитических ферментов семейства катепсинов) в цитозоль и разрушением содержимого клетки (рис. 17).

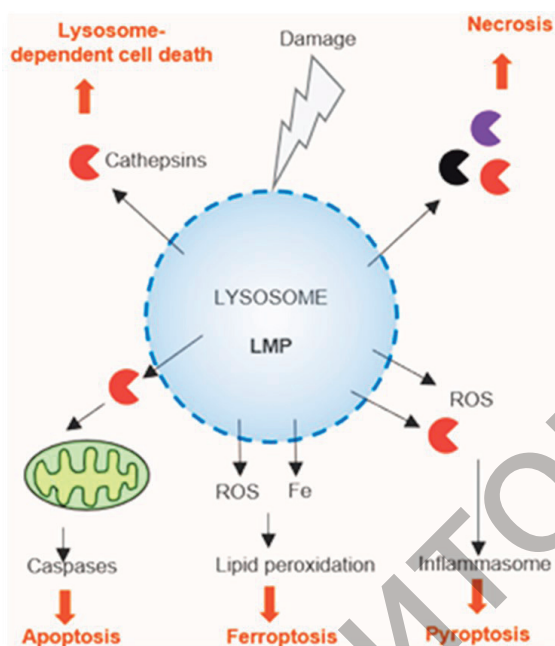


Рисунок 17. – Зависимая от лизосом клеточная гибель (LDCD) [33]

Figure 17. – Lysosome-dependent cell death (LDCD) [33]

Важную роль в повышении проницаемости лизосомальных мембран играют активные формы кислорода (АФК), стресс эндоплазматического ретикулума (ЭР) и повреждение митохондрий, что активирует процесс аутофагии без увеличения деградации белка [33]. Таким образом, аутофагосомы, количество которых при ХГС возрастает, накапливаются в инфицированных HCV клетках (рис. 18).

В аутолизосомах (цитоллизосомах) подвергаются разрушению собственные клеточные структуры, которые завершили свою жизнь. В гетеролизосомах (или фаголизосомах) протекает процесс переваривания материала, поступающего в клетку извне путем активного транспорта – пиноцитоза и фагоцитоза (рис. 19) [34].

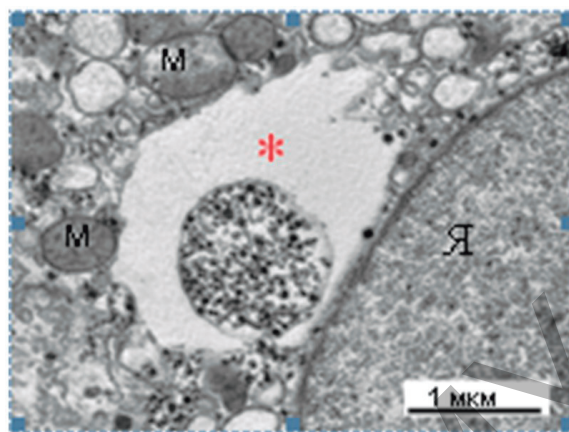


Рисунок 18. – Аутофагическая вакуоль (звездочка). Процесс санации гепатоцита от HCV: Я – ядро, М – митохондрии  
Figure 18. – Autophagic vacuole (asterisk). The process of hepatocyte sanitation from HCV: Я - nucleus, М - mitochondria

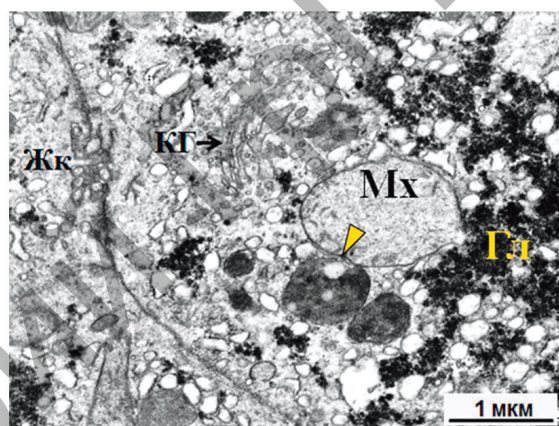


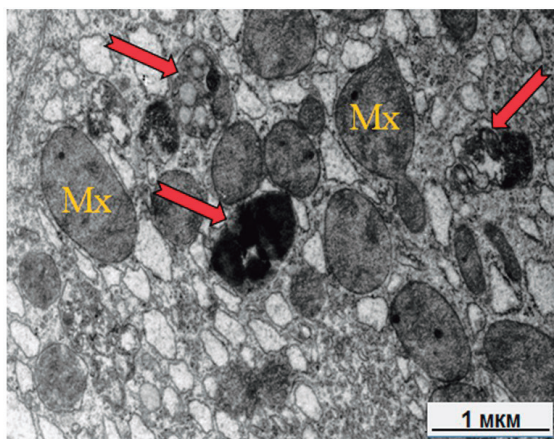
Рисунок 19. – Тесный контакт (наконечник стрелки) первичной лизосомы и митохондрии с лизированными кристами. КГ – комплекс Гольджи; Гл – гликоген; Жк – желчный капилляр  
Figure 19. – Close contact (arrowhead) of the primary lysosome and mitochondria with lysed cristae. КГ - Golgi complex; Гл - glycogen; Жк - bile capillary

Вторичные лизосомы, которые завершили процесс переваривания материала, называются остаточными тельцами. В них нет гидролаз, содержится только непереваренный материал. Телолизосомы, или остаточные (резидуальные) тельца, появляются тогда, когда внутрилизосомальное переваривание не приводит к полному разрушению захваченных структур. Остаточные тельца – одна из финальных стадий существования фаго- и аутолизосом (рис. 20).

При нарушении целостности мембраны лизосом или при заболевании клетки гидролазы поступают внутрь клетки из лизосом и осуществляют ее самопереваривание (автолиз). Этот же процесс лежит в основе процесса естественной гибели всех клеток (апоптоза).

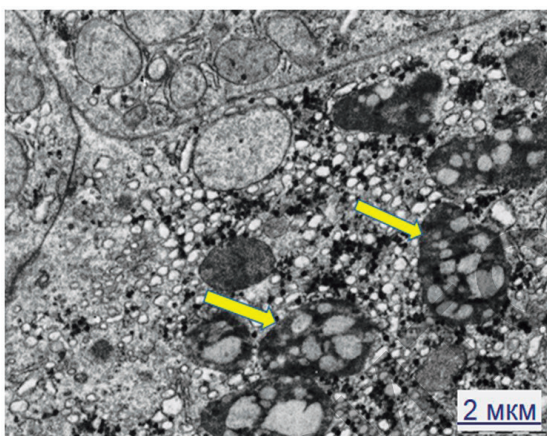
Остаточные тельца обнаруживаются при незавершенном фаго- или аутофагоцитозе и выделяются из клетки путем экзоцитоза. При этом непереваренные остатки уплотняются, в них часто откладывается пигмент, а сама лизосома теряет свою гидролитическую активность. Гранулы гемосидерина более 1 мкм состоят из частиц фер-





**Рисунок 20.** – Телолизосомы, или остаточные (резидуальные) тельца (стрелки). Мх – митохондрии  
**Figure 20.** – Telolysosomes, or residual (residual) bodies (arrows). Mx - mitochondria

ритина и окружены одноконтурной мембраной. В неделящихся клетках накопление телолизосом – признак старения. С возрастом в клетках печени накапливаются телолизосомы с пигментом «старения» – липофусцином (рис. 21).

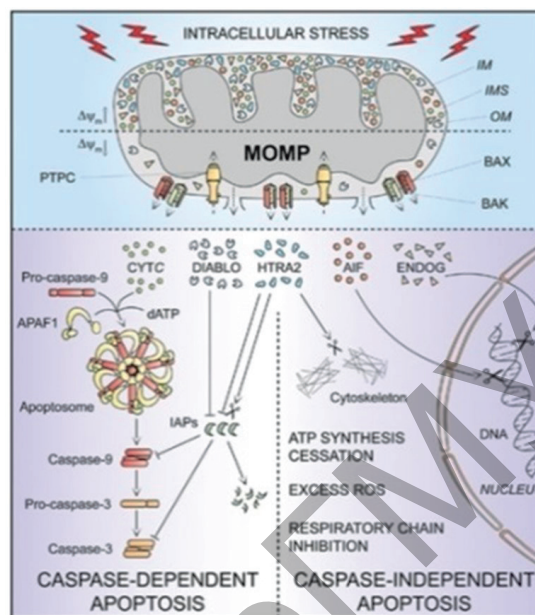


**Рисунок 21.** – Структуры, содержащие электронно-плотные участки и множественные, мелкие липидные глобулы (липофусцинсодержащие лизосомы), на билиарном полюсе гепатоцита  
**Figure 21.** – Structures containing electron-dense areas and multiple, small lipid globules (lipofuscin-containing lysosomes) at the biliary pole of the hepatocyte

#### 4. МРТ – подпрограмма митохондриального перехода проницаемости

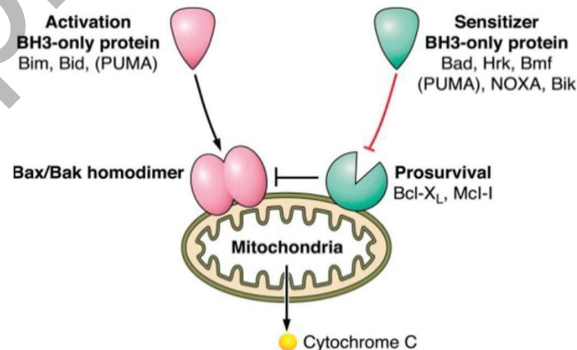
4.1 Данная подпрограмма включает механизм *внутреннего апоптоза (Intrinsic apoptosis)*, связанный с нарушением функций митохондрий, который запускают разнообразные изменения окружающей среды клетки: отсутствие факторов роста, повреждение ДНК, стресс ЭР, АФК, нарушения репликации ДНК, дефекты митоза и нарушения функционирования микротрубочек (рис. 22).

Критический этап внутреннего апоптоза – необратимая пермеабилзация внешних митохондриальных мембран, которая контролируется



**Рисунок 22.** – Схема внутреннего апоптоза [9]  
**Figure 22.** – Internal apoptosis scheme [9]

различными белками семейства Bcl2. В результате в цитозоль выходят проапоптотические факторы, которые в обычное время находятся в межмембранном пространстве митохондрий. Важнейший из них – белок дыхательной цепи цитохром С (рис. 23).

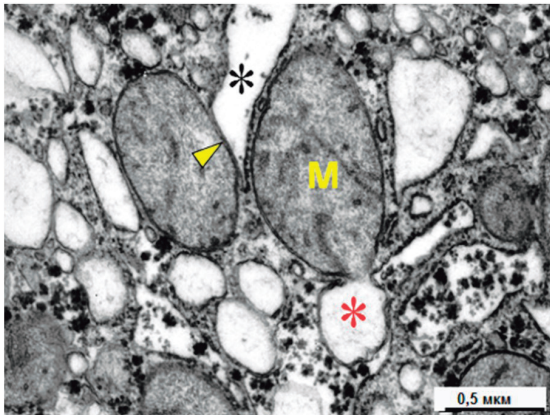


**Рисунок 23.** – Схема митохондриального механизма апоптоза [10]  
**Figure 23.** – Diagram of the mitochondrial mechanism of apoptosis [10]

В цитозоле цитохром с связывается с белком АРАФ1 и про-каспазой 9, формируя комплекс, известный как апоптосома. В ней каспаза 9 формирует димеры, которые сами себя разрезают, и тем самым начинают активировать другие каспазы, внося в них разрезы, разрушая все белки клетки, вызывая смерть клетки [10].

Выход цитохрома С из митохондрий может происходить в результате двух разных процессов. Один из них связан с увеличением объема (набуханием) матрикса митохондрий (МХ) и разрывом наружной мембраны под действием давления со стороны внутренней мембраны, площадь которой значительно больше, чем

площадь мембраны наружной. Вторая причина связана с набуханием и увеличением ионной проницаемости внутренней мембраны МХ и гидролизом фосфолипидов эндогенной фосфолипидом А2 (рис. 24).



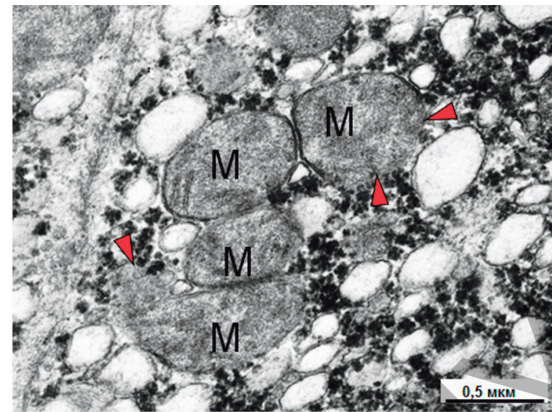
**Рисунок 24.** – Набухание и очаговое просветление матрикса митохондрий (М). Образование в М полости, (красная звездочка) свободной от матрикса. Тесный контакт М (желтый наконечник) с ГЛЭС (черная звездочка)  
**Figure 24.** – Swelling and focal clarification of the of the mitochondrial (M) matrix. Formation in the M cavity (red asterisk) free of matrix. Close contact of M (yellow tip) with GLS (black asterisk)

Причиной набухания МХ является перекисидация липидов мембран [35]. Это «перекисное» набухание увеличивает проницаемость внутренних мембран для катионов и анионов, что приводит к входу воды в матрикс вследствие осмотического давления белков матрикса [36].

Образование пор во внешней мембране, не связанное с набуханием матрикса, обусловлено в основном белком Вах. Возможность образования пор в наружной мембране олигомерами белка Вах показана на опытах с протеолипосомами, в которых был установлен выход цитохрома С из протеолипосом, состоящих из Вах и фосфолипида. Антиапоптотический белок того же семейства Bcl-2 тормозит этот процесс [37].

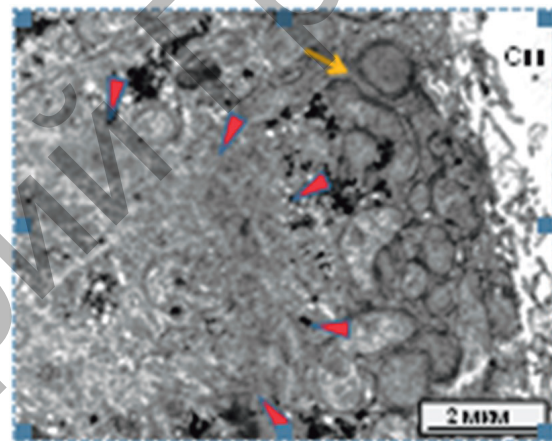
Набухание МХ нередко приводило сначала к разрыву наружной, а затем и внутренней мембраны (рис. 25).

**4.2 Некроз, зависящий от проницаемости митохондрий (MPT-driven necrosis)** – это форма регулируемой смерти клетки (RCD), инициируемая специфическими нарушениями внутриклеточного микроокружения, такими как сильный окислительный стресс и цитозольная перегрузка  $Ca^{2+}$ , которая обычно проявляется в некротическом морфотипе [38]. Термин МРТ относится к внезапной потере непроницаемости внутренней мембраны митохондрии (ИММ) для небольших растворенных веществ, что приводит к быстрой диссипации  $\Delta\psi_m$ , осмотическому разрушению обеих митохондриальных мембран и RCD [39]. При этом виде клеточной гибели внутренняя митохондриальная мембрана становится проницаемой для малых молекул, что приводит к исчезновению электрохимического градиента на ней,

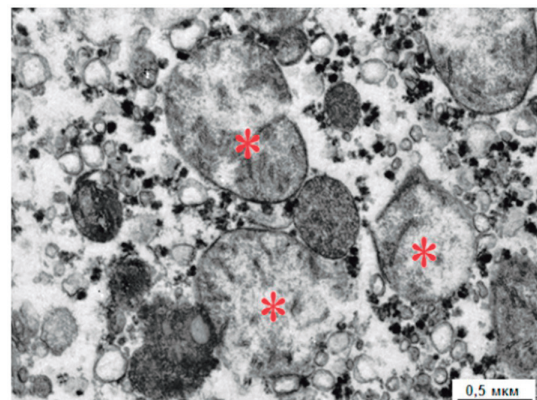


**Рисунок 25.** – Кластер митохондрий (М) с разрушенными кристами и мембранами (красные наконечники стрелок)  
**Figure 25.** – M cluster with destroyed cristae and membranes (red arrowheads)

осмотическому разрушению обеих митохондриальных мембран и к гибели клетки в виде некроза [15, 40] (рис. 26, 27, 31).

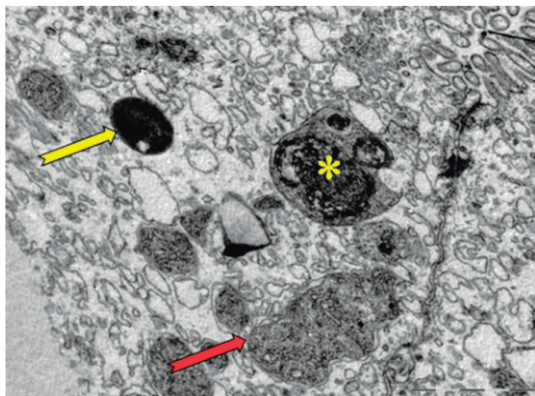


**Рисунок 26.** – Деструкция обширного участка цитоплазмы гепатоцита (граница обозначена наконечниками стрелок). Желтая стрелка – митохондриальные аутофагосомы, нижняя в полуразрушенном состоянии. Микроворсинки гепатоцита повреждены  
**Figure 26.** – Destruction of a vast area of the hepatocyte cytoplasm (the border is indicated by arrowheads). Yellow arrow - mitochondrial autophagosomes, the lower one in a dilapidated state. The microvilli of the hepatocyte are damaged

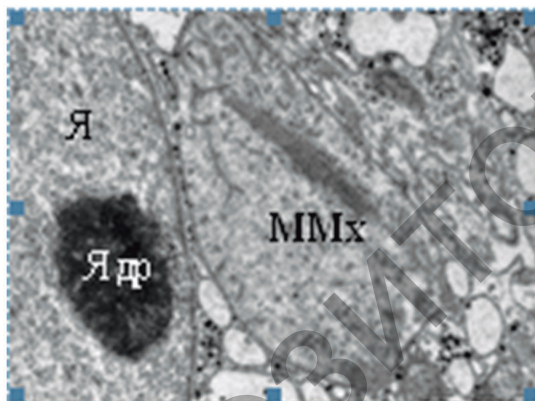


**Рисунок 27.** – Разрушение внутренней и наружной мембран набухших МХ (красные звездочки) с выходом содержимого матрикса в цитозоль  
**Figure 27.** – Destruction of the inner and outer membranes of swollen mitochondria (red asterisks) with the release of the matrix contents into the cytosol

4.3 Митоптоз – полиморфологическая форма гибели митохондрий, которая может повлечь за собой и смерть всей клетки путем апоптоза (внутренний путь за счет массивованного высвобождения митохондриальных субстратов) [40]. Митоптоз – это механизм утилизации митохондрий, в которых продукция активных форм кислорода превысила физиологический уровень (рис. 28, 29).



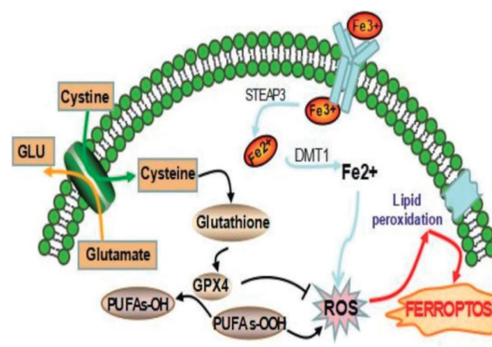
**Рисунок 28.** – Митоптоз. Фаголизосома, содержащая остатки разрушающейся митохондрии (звездочка). Митохондрия, претерпевающая деструкцию (красная стрелка). Первичная лизосома (желтая стрелка).  $\times 30\,000$   
**Figure 28.** – Mitoptosis. Phagolysosome containing the remnants of decaying mitochondria (asterisk). Mitochondria undergoing destruction (red arrow). Primary lysosome (yellow arrow).  $\times 30,000$



**Рисунок 29.** – Митоптоз: мегамитохондрия (MMx) с нитевидными включениями в состоянии митоптоза рядом с ядром (Я) гепатоцита в состоянии преапоптоза; деструкция ядрышка (Ядр)  
**Figure 29.** – Mitoptosis: megamitochondria (MMx) with filamentous inclusions in a state of mitoptosis near the nucleus (Я) of a hepatocyte in a state of preapoptosis; destruction of the nucleolus (Ядр)

Является ли данный механизм клеточной гибели оригинальным или лишь одной из масок МРТ-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.

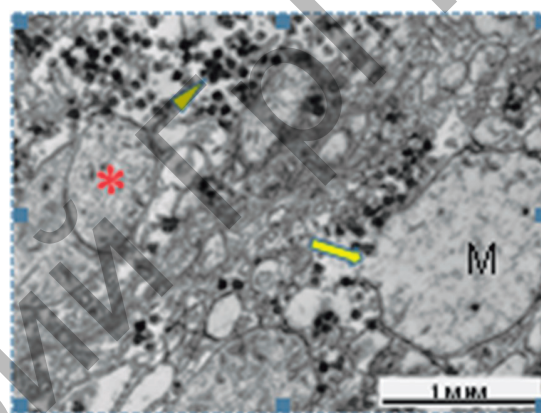
5. Ферроптоз (Ferroptosis). Ферроптозу, как правило, предшествует серьезное повреждение клеточных липидов в результате образования АФК и появления свободных ионов железа в клетке (рис. 30).



**Рисунок 30.** – Механизм гибели ферроптотических клеток [41]

**Figure 30.** – The death mechanism of ferroptotic cells [41]

При ферроптозе митохондрии сжимаются, в них исчезают кристы и разрушается внешняя мембрана (рисунок 31).

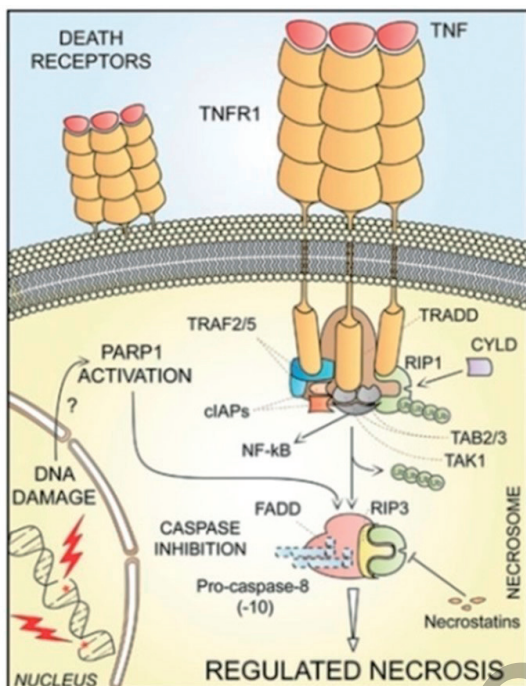


**Рисунок 31.** – Ферроптоз: митохондрия (M), со значительным дефектом двух мембран оболочки (стрелка) и разрушением крист; делящаяся митохондрия (звездочка), гликоген – наконечником стрелки  
**Figure 31.** – Ferroptosis: mitochondria (M), with a significant defect in two membranes of the envelope (arrow) and destruction of the cristae; dividing mitochondria (asterisk), glycogen by arrowhead

В ферроптозе не задействованы каспазы и белки, осуществляющие аутофагию. При этом виде клеточной гибели происходит окисление некоторых полиненасыщенных жирных кислот (арахидоновая кислота), и образуются гидропероксиды липидов. Иногда окисление липидов может происходить под действием ферментов липооксигеназ и циклооксигеназ, которым противодействует глутатионпероксидаза 4 (GSH4). Ферроптозу препятствуют ферростатин-1, липрокстатин-1, витамин Е, кофермент Q10 и другие соединения с антиоксидантной активностью, отвлекающие на себя АФК и не дающие им взаимодействовать с липидами [41].

6. Некроптоз (Necroptosis). Помимо апоптоза и некроза, идентифицирована новая форма запрограммированной гибели клеток, имеющая признаки апоптоза и некроза – «некроптоз». Некроптоз является формой цитотоксичности, опосредованной рецептором смерти, возникающей в клетках, в которых каспаза 8 удалена или ингибирована [42]. Некроптоз вызывается

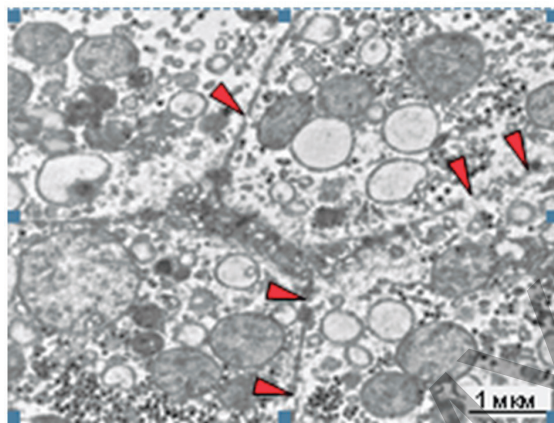
разными изменениями во внутренней и внешней среде клетки, которые детектируются особыми рецепторами смерти (например Fas), рецепторами распознавания патогенов (например Toll-подобными рецепторами 3 и 4), а также белком ZBP, связывающимся с Z-ДНК. Морфологически смерть клетки происходит в форме некроза. Критически важную роль в запуске некроптоза играют протеинкиназы RIPK3 и MLKL, которые активируются рецепторами (рис. 32).



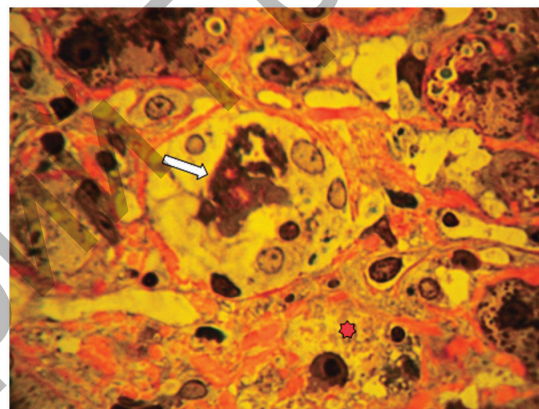
**Рисунок 32.** – Схема регулируемого некроза [23]  
**Figure 32.** – Scheme of regulated necrosis [23]

В отличие от «молчащей» апоптотической гибели клеток, некроптоз может вызывать вторичный воспалительный каскад, так называемое некровоспаление, вызванное высвобождением различных связанных с повреждением молекулярных паттернов (DAMP). Эти DAMPs активируют врожденную иммунную систему, приводя как к местным, так и к системным воспалительным реакциям, которые могут даже вызывать повреждение соседних органов (рис. 33, 34) [43].

Некровоспаление является формой стерильного воспаления, вызванного DAMPs, которые высвобождаются из некротических клеток через разрыв мембраны. DAMPs действуют как активаторы и усилители воспалительного ответа и могут быть разделены на 2 группы: молекулы без воспалительной активности в нормальных клетках, но которые после высвобождения проявляют иммунную активность (т. е. белки теплового шока и внеклеточные АТФ); алармины, которые проявляют специфические цитокины, инициирующие воспалительный ответ после высвобождения (то есть интерлейкины 1α и IL33 [44].



**Рисунок 33.** – Фрагменты четырех гепатоцитов, в цитоплазме которых расширенные каналы ГЛЭС сети и митохондрии с нарушением структуры крист. Участки разрушения цитоплазматической мембраны (наконечники стрел)  
**Figure 33.** – Fragments of four hepatocytes, in the cytoplasm of which there are dilated tubules of the GLETS network and mitochondria with a violation of the structure of the cristae. Areas of destruction of the cytoplasmic membrane (arrowheads)



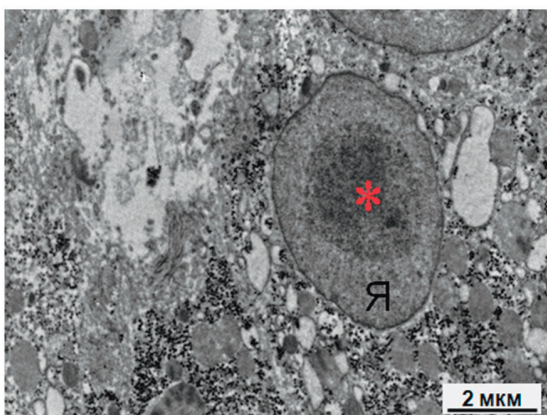
**Рисунок 34.** – Лизис гепатоцита в фиброзной капсуле с участием мононуклеарных клеток (стрелка). ×1000.  
**Figure 34.** – Lysis of a hepatocyte in a fibrous capsule with the participation of mononuclear cells (arrow). × 1000

DAMP распознаются «рецепторами распознавания образов», такими как toll-подобные рецепторы (TLR) и рецепторы, подобные доменам нуклеотидной олигомеризации, которые активируют врожденный иммунитет и тем самым вызывают высвобождение цитокинов, которые в свою очередь вызывают некроз и воспалительную каскадную реакцию [45]. Этот порочный воспалительный круг тесно связан с развитием острых и хронических заболеваний печени, фиброзом печени, повреждением трансплантата и отторжением его после трансплантации печени [46].

К сожалению, механизмы некроптоза и некровоспаления при хроническом вирусном гепатите остаются неясными из-за ограниченного числа исследований. В одной из работ продемонстрирована высокая экспрессия RIPK3 в ткани печени у пациентов с HBV- и HCV-инфекциями, что указывает на потенциальное участие некроптоза при данной патологии [47].

7. **Пироптоз (Pyroptosis)** – каспазо-1-зависимая гибель клеток, при которой происходит особая конденсация хроматина, отличающаяся от конденсации хроматина при апоптозе. «Пиро» (огонь), отражает воспалительную природу гибели клеток, а «птоз» (падение), соответствует другим программированным формам гибели клеток [48].

Клетка разбухает, происходит повышение проницаемости мембраны. В пироптозе ведущую роль играет провоспалительная каспаза 1, однако в некоторых случаях вместо нее выступают другие каспазы, например каспаза 3 (рис. 35).

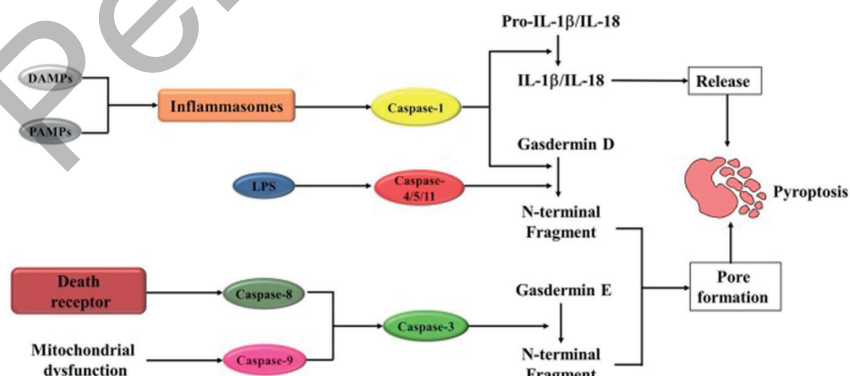


**Рисунок 35.** – Пироптоз: фрагмент цитоплазмы двуядерного гепатоцита, претерпевшего парциальный некроз. Конденсация гетерохроматина в центре ядра (Я) обозначена звездочкой

**Figure 35.** – Pyroptosis: a fragment of the cytoplasm of a binucleated hepatocyte that has undergone partial necrosis. The condensation of heterochromatin in the center of the nucleus (Я) is indicated by an asterisk

Пироптоз инициируется, когда DAMP или PAMP активируют воспалительные процессы. Активированные воспаления могут привести к расщеплению каспазы-1 (рис. 36).

Активированная каспаза-1 расщепляет Gasdermin D (GSDMD), в свою очередь, чтобы сформировать N-фрагмент GSDMD и поры клеточной мембраны, что приводит к пироптозу. Активированная каспаза-1 способствует созреванию и секреции IL-1 и IL-18, что также явля-



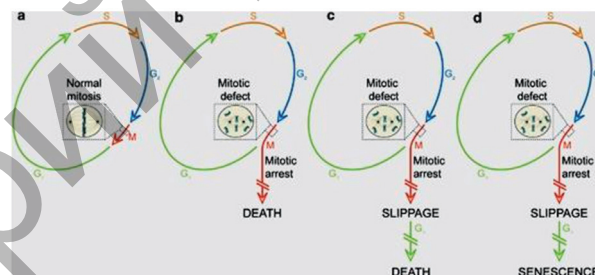
**Рисунок 36.** – Принципиальная схема путей пироптоза [48]  
**Figure 36.** – Schematic diagram of pyroptosis pathways [48]

ется важным молекулярным событием во время процессии пироптоза. Когда липополисахарид (LPS) связывается с предшественником каспазы-4/5/11, он также может вызывать пироптоз [49].

Другой способ активации пироптоза – каспаза-3/Gasdermin E (GSDME), которая может быть активирована путем митохондриального пути и рецептора смерти. Активированная каспаза-3 расщепляет GSDME с образованием N-фрагментов GSDME, образуя поры в плазматической мембране, вызывая набухание клеток и пироптоз.

8. **Митотическая катастрофа (МК).** Частным случаем гибели клеток является МК – гибель клеток во время или вскоре после неудачного митоза. Обычно МК включает микроядерные и многоядерные события, которые происходят до гибели клеток. МК возникает в результате сочетания дефектных контрольных точек клеточного цикла (в частности, структуры ДНК и контрольных точек сборки веретена) и повреждения клеток (рис. 37) [50].

Неспособность остановить клеточный цикл

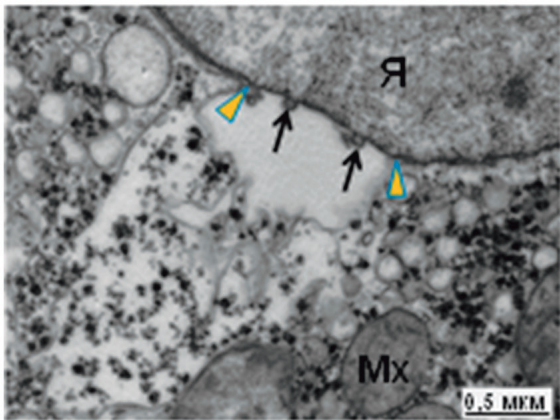


**Рисунок 37.** – Митотическая катастрофа [23]  
**Figure 37.** – Mitotic Catastrophe [23]

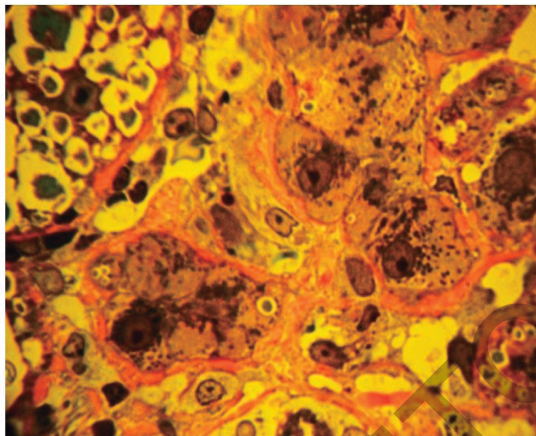
до митоза или при митозе запускает попытку aberrantной сегрегации хромосом, которая приводит к активации саморазрушительных путей и в конечном итоге ведет к гибели клеток (рис. 38) [50].

МК не «чистый» вариант уничтожения клеток, а онкосупрессивный механизм, предшествующий и отличающийся от клеточной гибели и старения, но действующий через них (рис. 39).

Клеточное старение подразделяется на репликативное и стресс-индуцированное (генотоксическое, окислительное) и характеризуется отсутствием пролиферации в ответ на внешние митогены. Стареющие клетки приобретают выраженные морфологические изменения: в них задерживается клеточный цикл, экспрессируется ли-



**Рисунок 38.** – Отслоение (наконечники стрелок) и разрастание наружной ядерной мембраны с образованием крупной полости. Ядерный блеббинг (черные стрелки), характерный для микроядер – свидетельство нарушенного взаимодействия отдельных хромосом с ядерной оболочкой в области разрушенной ламины; Mx – митохондрия  
**Figure 38.** – Detachment (arrowheads) and overgrowth of the outer nuclear membrane to form a large cavity. Nuclear blebbing (black arrows) characteristic of micronuclei is evidence of impaired interaction of individual chromosomes with the nuclear envelope in the area of the destroyed lamina; Mx - mitochondria

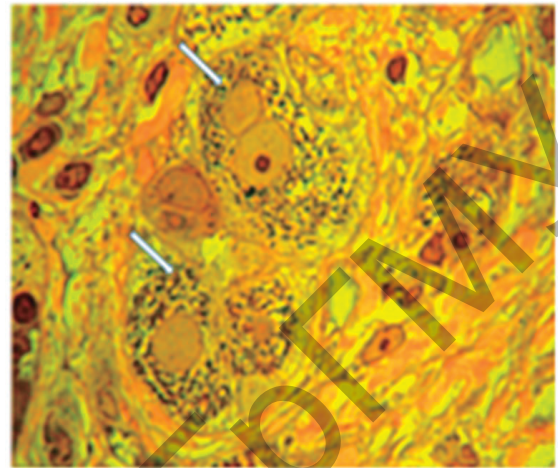


**Рисунок 39.** – Стареющие гепатоциты, окруженные фиброзными капсулами (перичеллюлярный фиброз). Увеличение ×1000  
**Figure 39.** – Senescent hepatocytes surrounded by fibrous capsules (pericellular fibrosis) ×1000 magnification

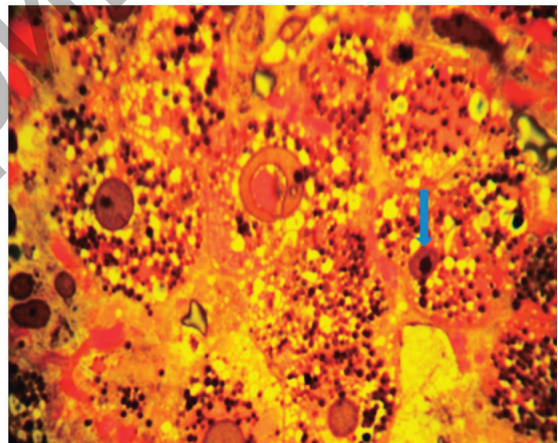
зосомальный фермент бэта-галактозидаза, накапливаются гетерохроматиновые очаги и очаги повреждения, увеличивается производство АФК, активируется аутофагия, уменьшается длина теломер. Все эти изменения получили название «клеточная подпись старения» (cellular senescence signatur). Старение гепатоцитов считается почти универсальным явлением, поскольку проявляется одинаково при всех хронических заболеваниях печени, независимо от этиологии (вирусные гепатиты, аутоиммунный гепатит, алкогольное поражение, первичный билиарный цирроз и первичный склерозирующий холангит). Наконец, клеточное старение – фактор риска развития рака [51].

9. Онкоз («ишемическая гибель клетки») – особый вид гибели, связанный с прогрессирующим гипоксической альтерацией клеток [52].

Морфологически проявляется выявляемой на светооптическом уровне т.н. «зернистой дистрофией» – состоянием отека и резкого увеличения в размерах митохондрий; гидропической и баллонной дистрофией с последующим разрывом плазмолеммы и гибелью (рис. 40, 41).



**Рисунок 40.** – Зернистая дистрофия гепатоцитов (обозначены стрелками) – гиперплазия митохондрий. Гепатоциты окружены волокнами соединительной ткани (окрашена в розовый цвет). Окраска: азур II, основной фуксин. ×1000  
**Figure 40.** – Granular degeneration of hepatocytes (indicated by arrows) - mitochondrial hyperplasia. Hepatocytes are surrounded by connective tissue fibers (colored pink). Coloring: azure II, basic fuchsin. ×1000



**Рисунок 41.** – Группа гепатоцитов в состоянии вакуолярной дистрофии. У гепатоцита (в центре) подковообразное ядро; у гепатоцита справа (стрелка) маленькое ядро с непропорционально большим ядрышком. ×1000  
**Figure 41.** – A group of hepatocytes in a state of vacuolar degeneration. The hepatocyte (in the center) has a horseshoe-shaped nucleus; the hepatocyte on the right (arrow) has a small nucleus with a disproportionately large nucleolus. ×1000

Принято выделять 5 последовательных фаз онкоза, реализуемых при продолжающемся кислородном голодании: внутриклеточный ацидоз вследствие накопления лактата из-за активации гликолиза; декомпенсация работы Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы вследствие недостатка энергопродукции и начало гидратации клетки за счет устремления воды из внеклеточного пространства по градиенту ионов внутрь клетки; гидратация митохондрий и их увеличение в размерах; разрыв митохондрий

альных мембран, мембран эндоплазматического ретикулума и комплекса Гольджи; разрыв кариеммы и плазмалеммы на фоне нарастающей гидратации. Погибшие клетки удаляются путем фагоцитоза на фоне воспалительной реакции. В классификации гибели клеток 2018 г. [15] приводится еще ряд вариантов гибели клеток, механизмы которых на данном этапе исследований пока не раскрыты в клинической гепатологии: энтоз – интернализация одной клетки в другую (не являющуюся фагоцитом); 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); нетоз (англ. NETosis) – вид гибели, описанный для нейтрофилов, эозинофилов, тучных клеток и базофилов, особенностью которого является выброс деконденсированного хроматина, связанного с гистоновыми белками и внутриклеточными гранулами с образованием т. н. «нейтрофильных ловушек»; аноиксис – это специфический тип апоптоза (частный случай апоптоза), характеризуется гибелью клетки вследствие нарушения ее интегрин-опосредованного контакта с внеклеточным матриксом либо нарушения контакта друг с другом; корнификация – каспаз-за-

висимый вид клеточной гибели, характерный для кератиноцитов, представляющий терминальный этап их дифференцировки, в результате которого формируется роговой слой, состоящий из погибших клеток, содержащих специфические белки (кератин, лорикрин, инволюкрин) и липиды, включая жирные кислоты и церамиды.

### Выводы

Как видно из представленных выше данных, большинство обозначенных в классификации 2018 г. подпрограмм гибели гепатоцитов имеют место при ХГС. В основном по морфологическим признакам при ХГС гибель клеток печени делится на две группы: преобладающую, когда гибель гепатоцитов морфологически соответствует апоптозу, другую – те виды гибели, которые морфологически близки к некрозу и аутофагии. Представляя визуализацию повреждений гепатоцитов разными механизмами без их прямых биохимических и генетических доказательств, мы постарались сфокусировать внимание на некоторых морфологических деталях, характеризующих разные варианты программируемой (подпрограммы) клеточной гибели от полностью апоптотического до полностью некротического, тем самым, дополнить уже имеющиеся данные.

### References

- Kanel GC, Korula J. Atlas of Liver Pathology. Amsterdam: Elsevier; 2011. 355 p.
- Kuntz E, Kuntz H-D. Hepatology, Principles and Practice: History, Morphology, Biochemistry, Diagnostics, Clinic, Therapy. London: Springer; 2006. 906 p. doi: 10.1007/3-540-28977-1.
- Tsyrukunov VM, Andreyev VP, Prokopchik NI, Kravchuk RI. Klinicheskaja morfologija pecheni: nekrozy [Clinical morphology of the liver: necroses]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2017;15(5):557-568. doi: 10.25298/2221-8785-2017-15-5-557-568. (Russian).
- Tsyrukunov VM, Andreev VP, Kravchuk RI, Kondratovich IA. Ito stellate cells (hepatic stellate cells) in diagnosis of liver fibrosis. *Gastroenterol & Hepatol: Open Access* [Internet]. 2019;10(4):213-219. Available from: <https://medcraveonline.com/GHOA/GHOA-10-00384.pdf>
- Myadelets OD, Lebedeva EI. Funkcionalnaja morfologija i elementy obshchej patologii pecheni. Vitebsk: VGMU; 2018. 339 p. (Russian).
- Tsyrukunov VM, Matsiyevskaya NV, Lukashyk SP; Tsyrukunov VM, editor. HCV-infekcija. Minsk: Asar; 2012. 480 p. (Russian).
- Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer*. 1972;26(4):239-57. doi: 10.1038/bjc.1972.33.
- Kroemer G, El-Deiry WS, Golstein P, Peter ME, Vaux D, Vandenabeele P, Zhivotovskiy B, Blagosklonny MV, Malorni W, Knight RA, Piacentini M, Nagata S, Melino G. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death. *Cell Death Differ*. 2005;12(Suppl 2):1463-7. doi: 10.1038/sj.cdd.4401724.
- Malhi H, Guicciardi ME, Gores GJ. Hepatocyte death: a clear and present danger. *Physiol Rev*. 2010;90(3):1165-94. doi: 10.1152/physrev.00061.2009.
- Galluzzi L, Zamzami N, de La Motte Rouge T, Lemaire C, Brenner C, Kroemer G. Methods for the assessment of mitochondrial membrane permeabilization in apoptosis. *Apoptosis*. 2007;12(5):803-13. doi: 10.1007/s10495-007-0720-1.
- Izmeneniya plazmaticheskoj membrany vo vremja zaprogramirovannoj gibeli kletok [Internet]. Available from: <https://ru.encyclopediaz.com/plasma-membrane-changes-during-programmed-cell-deaths-655219> (Russian).
- Tasdemir E, Galluzzi L, Maiuri MC, Criollo A, Vitale I, Hangen E, Modjtahedi N, Kroemer G. Methods for assessing autophagy and autophagic cell death. *Methods Mol Biol*. 2008;445:29-76. doi: 10.1007/978-1-59745-157-4\_3.
- Liu Y, Levine B. Autosis and autophagic cell death: the dark side of autophagy. *Cell Death Differ*. 2015;22(3):367-76. doi: 10.1038/cdd.2014.143.
- Golstein P, Kroemer G. Cell death by necrosis: towards a molecular definition. *Trends Biochem Sci*. 2007;32(1):37-43. doi: 10.1016/j.tibs.2006.11.001.
- Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, Abrams JM, Adam D, Agostinis P, Alnemri ES, Altucci L, Amelio I, Andrews DW, Annicchiarico-Petruzzelli M, Antonov AV, Arama E, Baehrecke EH, Barlev NA, Bazan NG, Bernassola F, Bertrand MJM, Bianchi K, Blagosklonny MV, Blomgren K, Borner C, Boya P, Brenner C, Campanella M, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ*. 2018;25(3):486-541. doi: 10.1038/s41418-017-0012-4.
- Andryukov BG, Somova LM, Timchenko NF. Morfologicheskie i molekularno-geneticheskie priznaki programirovannoj kletочноj gibeli prokariot [Morphological and molecular genetic markers of programmed cell death of prokaryotes]. *Zdorovje. Medicinskaja ekologija. Nauka* [Health. Medical ecology. Science]. 2015;61(3):4-21. (Russian).
- Deev RV, Bilyalov AI, Zhampeisov TM. Modern ideas about cell death. *Genes and Cells*. 2018;13(1):6-19. doi:10.23868/201805001.
- Mizushima N, Levine B, Cuervo AM, Klionsky DJ. Autophagy fights disease through cellular self-digestion. *Nature*. 2008;451(7182):1069-75. doi: 10.1038/nature06639.

19. Dash S, Chava S, Aydin Y, Chandra PK, Ferraris P, Chen W, Balart LA, Wu T, Garry RF. Hepatitis C Virus Infection Induces Autophagy as a Prosurvival Mechanism to Alleviate Hepatic ER-Stress Response. *Viruses*. 2016;8(5):150. doi: 10.3390/v8050150.
20. Mizushima N. Autophagy: process and function. *Genes Dev*. 2007;21(22):2861-73. doi: 10.1101/gad.1599207.
21. Jin SM, Youle RJ. PINK1- and Parkin-mediated mitophagy at a glance. *J Cell Sci*. 2012;125(Pt 4):795-9. doi: 10.1242/jcs.093849.
22. Guicciardi ME, Gores GJ. Life and death by death receptors. *FASEB J*. 2009;23(6):1625-37. doi: 10.1096/fj.08-111005.
23. Galluzzi L, Vitale I, Abrams JM, Alnemri ES, Baehrecke EH, Blagosklonny MV, Dawson TM, Dawson VL, El-Deiry WS, Fulda S, Gottlieb E, Green DR, Hengartner MO, Kepp O, Knight RA, Kumar S, Lipton SA, Lu X, Madeo F, Malorni W, Mehlen P, Nuñez G, Peter ME, Piacentini M, Rubinsztein DC, 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. doi: 10.1038/cdd.2011.96.
24. Wedemeyer H, He XS, Nascimbeni M, Davis AR, Greenberg HB, Hoofnagle JH, Liang TJ, Alter H, Rehermann B. Impaired effector function of hepatitis C virus-specific CD8+ T cells in chronic hepatitis C virus infection. *J Immunol*. 2002;169(6):3447-58. doi: 10.4049/jimmunol.169.6.3447.
25. Tsykunov VM, Andreev VP, Prokopchik NI, Kravchuk RI. Klinicheskaja morfologija pecheni: citotoksicheskie limfocity [Clinical liver morphology: cytotoxic lymphocytes]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2018;16(3):337-9. doi: 10.25298/2221-8785-2018-16-3-337-349. (Russian).
26. Wang H, Tai AW. Mechanisms of Cellular Membrane Reorganization to Support Hepatitis C Virus Replication. *Viruses*. 2016;8(5):142. doi: 10.3390/v8050142.
27. Kepp O, Senovilla L, Vitale I, Vacchelli E, Adjemian S, Agostinis P, Apetoh L, Aranda F, Barnaba V, Bloy N, Bracci L, Breckpot K, Brough D, Buqué A, Castro MG, Cirone M, Colombo MI, Cremer I, Demaria S, Dini L, Eliopoulos AG, Faggioni A, Formenti SC, Fučíková J, Gabriele L, et al. Consensus guidelines for the detection of immunogenic cell death. *Oncoimmunology*. 2014;3(9):e955691. doi: 10.4161/21624011.2014.955691.
28. Wisse E, Luo D, Vermijlen D, Kanellopoulou C, De Zanger R, Braet F. On the function of pit cells, the liver-specific natural killer cells. *Semin Liver Dis*. 1997;17(4):265-86. doi: 10.1055/s-2007-1007204.
29. Bouwens L, Wisse E. Pit cells in the liver. *Liver*. 1992;12(1):3-9. doi: 10.1111/j.1600-0676.1992.tb00547.x.
30. Nakatani K, Kaneda K, Seki S, Nakajima Y. Pit cells as liver-associated natural killer cells: morphology and function. *Med Electron Microsc*. 2004;37(1):29-36. doi: 10.1007/s00795-003-0229-9.
31. Jakab L. [The liver and the immune system]. *Orv Hetil*. 2015;156(30):1203-13. doi: 10.1556/650.2015.30190. (Hungarian).
32. Kuhla A, Eipel C, Abshagen K, Siebert N, Menger MD, Vollmar B. Role of the perforin/granzyme cell death pathway in D-Gal/LPS-induced inflammatory liver injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009;296(5):G1069-76. doi: 10.1152/ajpgi.90689.2008.
33. Wang F, Gómez-Sintes R, Boya P. Lysosomal membrane permeabilization and cell death. *Traffic*. 2018;19(12):918-931. doi: 10.1111/tra.12613.
34. Xie Z, Klionsky DJ. Autophagosome formation: core machinery and adaptations. *Nat Cell Biol*. 2007;9(10):1102-9. doi: 10.1038/ncb1007-1102.
35. Ivashkin VT. Mehanizmy immunnoj tolerantnosti i patologii pecheni. *Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2009;19(2):8-13. (Russian).
36. Crow MT. Hypoxia, BNIP3 proteins, and the mitochondrial death pathway in cardiomyocytes. *Circ Res*. 2002;91(3):183-5. doi: 10.1161/01.res.0000030195.38795.cf.
37. Moyle G. Mitochondrial toxicity: myths and facts. *J HIV Ther*. 2004;9(2):45-7.
38. Vanden Berghe T, Linkermann A, Jouan-Lanhouet S, Walczak H, Vandenabeele P. Regulated necrosis: the expanding network of non-apoptotic cell death pathways. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15(2):135-47. doi: 10.1038/nrm3737.
39. Jangamreddy JR, Los MJ. Mitoptosis, a novel mitochondrial death mechanism leading predominantly to activation of autophagy. *Hepat Mon*. 2012;12(8):e6159. doi: 10.5812/hepatmon.6159.
40. Izzo V, Bravo-San Pedro JM, Sica V, Kroemer G, Galluzzi L. Mitochondrial Permeability Transition: New Findings and Persisting Uncertainties. *Trends Cell Biol*. 2016;26(9):655-667. doi: 10.1016/j.tcb.2016.04.006.
41. Mou Y, Wang J, Wu J, He D, Zhang C, Duan C, Li B. Ferroptosis, a new form of cell death: opportunities and challenges in cancer. *J Hematol Oncol*. 2019;12(1):34. doi: 10.1186/s13045-019-0720-y.
42. Galluzzi L, Kroemer G. Necroptosis: a specialized pathway of programmed necrosis. *Cell*. 2008;135(7):1161-3. doi: 10.1016/j.cell.2008.12.004.
43. Shi S, Versteegen MMA, Mezzanotte L, de Jonge J, Löwik CWGM, van der Laan LJW. Necroptotic Cell Death in Liver Transplantation and Underlying Diseases: Mechanisms and Clinical Perspective. *Liver Transpl*. 2019;25(7):1091-1104. doi: 10.1002/lt.25488.
44. Land WG, Agostinis P, Gasser S, Garg AD, Linkermann A. Transplantation and Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs). *Am J Transplant*. 2016;16(12):3338-3361. doi: 10.1111/ajt.13963.
45. Guicciardi ME, Malhi H, Mott JL, Gores GJ. Apoptosis and necrosis in the liver. *Compr Physiol*. 2013;3(2):977-1010. doi: 10.1002/cphy.c120020.
46. Land WG, Agostinis P, Gasser S, Garg AD, Linkermann A. DAMP-Induced Allograft and Tumor Rejection: The Circle Is Closing. *Am J Transplant*. 2016;16(12):3322-3337. doi: 10.1111/ajt.14012.
47. Afonso MB, Rodrigues PM, Carvalho T, Caridade M, Borralho P, Cortez-Pinto H, Castro RE, Rodrigues CM. Necroptosis is a key pathogenic event in human and experimental murine models of non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Sci (Lond)*. 2015;129(8):721-39. doi: 10.1042/CS20140732.
48. Jorgensen I, Miao EA. Pyroptotic cell death defends against intracellular pathogens. *Immunol Rev*. 2015;265(1):130-42. doi: 10.1111/immr.12287.
49. Wang YY, Liu XL, Zhao R. Induction of Pyroptosis and Its Implications in Cancer Management. *Front Oncol*. 2019;9:971. doi: 10.3389/fonc.2019.00971.
50. Vitale I, Galluzzi L, Castedo M, Kroemer G. Mitotic catastrophe: a mechanism for avoiding genomic instability. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2011;12(6):385-92. doi: 10.1038/nrm3115.
51. Casella G, Munk R, Kim KM, Piao Y, De S, Abdelmohsen K, Gorospe M. Transcriptome signature of cellular senescence. *Nucleic Acids Res*. 2019;47(14):7294-7305. doi: 10.1093/nar/gkz555.
52. Kroemer G, Galluzzi L, Vandenabeele P, Abrams J, Alnemri ES, Baehrecke EH, Blagosklonny MV, El-Deiry WS, Golstein P, Green DR, Hengartner M, Knight RA, Kumar S, Lipton SA, Malorni W, Nuñez G, Peter ME, Tschopp J, Yuan J, Piacentini M, Zhivotovsky B, Melino G. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009. *Cell Death Differ*. 2009;16(1):3-11. doi: 10.1038/cdd.2008.150.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Conformity with the principles of ethics.** The study was approved by the local ethics committee.



**Сведения об авторах:**

Цыркунов Владимир Максимович, д-р мед. наук, профессор; Гродненский государственный медицинский университет; e-mail: tvm111@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9366-6789

Андреев Виктор Павлович, к.б.н., профессор; Гродненский государственный медицинский университет; e-mail: andrvp@yandex.ru

Прокопчик Николай Иванович, канд. мед. наук, доцент; Гродненский государственный медицинский университет; e-mail: prokopni@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9319-9896

Кравчук Римма Ивановна, к.б.н.; Гродненский государственный медицинский университет; e-mail: kravchuk@mail.ru

**Information about authors:**

Tsyrukunov Vladimir, PhD, MD (Medicine), Professor; Grodno State Medical University; e-mail: tvm111@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9366-6789

Andreev Viktor, PhD (Biology), Professor; Grodno State Medical University; e-mail: andrvp@yandex.ru

Prokopchik Nikolaj, PhD (Medicine), Associate Professor; Grodno State Medical University; e-mail: prokopni@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9319-9896

Kravchuk Rimma, PhD (Biology); Grodno State Medical University; e-mail: kravchuk@mail.ru

Поступила: 02.11.2020

Принята к печати: 06.11.2020

Received: 02.11.2020

Accepted: 06.11.2020

## КАЛЕНДАРЬ МЕЖДУНАРОДНЫХ КОНФЕРЕНЦИЙ ПО ГЕПАТОЛОГИИ И ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ НА 2021 ГОД HEPATOLOGY AND GASTROENTEROLOGY CONFERENCES 2021

ОРГАНИЗАЦИЯ	НАЗВАНИЕ КОНФЕРЕНЦИИ	СТРАНА	ГОРОД	ДАТА
Общероссийская общественная организация «Российское общество по изучению печени»	XXV Международный конгресс "Гепатология сегодня"	РФ	Москва	19.03.2021
Asian Pacific Association for the Study of the Liver	APASL 2021	Online virtual meeting <a href="https://www.apasl2021bangkok.org">https://www.apasl2021bangkok.org</a>		03.02-06.02.2021
Canadian Association of Gastroenterology	Canadian Digestive Diseases Week 2021 CDDW™	Virtual Online <a href="https://www.cag-acg.org/cddw">https://www.cag-acg.org/cddw</a>		04.03-07.03.2021
Latin American Association for the Study of the Liver (ALEH)	ALEH 2021	Brazil	Rio de Janeiro	12.05-15.05.2021
Romanian Society of Gastroenterology and Hepatology	National Congress of Romanian Society of Gastroenterology and Hepatology	Romania	Mamaia	13.05-15.05.2021
AASLD, AGA, ASGE and SSAT	Digestive Disease Week (DDW) 2021	Virtual online conference <a href="http://www.ddw.org">www.ddw.org</a>		22.05-25.05.2021
ISVHLD / GHS and the Taiwan Association for the Study of the Liver	International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease (ISVHLD)	Taiwan	Taipei	17.06-20.06.2021
The European Association for the Study of the Liver (EASL)	Digital Liver Cancer Summit 2021	Digital <a href="https://easl.eu/event/digital-liver-cancer-summit-2021/">https://easl.eu/event/digital-liver-cancer-summit-2021/</a>		05.02-06.02.2020
	Biliary Fibrosis: Pathophysiology and translational opportunities	Italy	Florence	07.05-08.05.2021
	International Liver Congress™ 2021	Netherlands	Amsterdam	22.06-25.06.2021
The Falk Foundation	Liver – Gut – Axis	Online Live Event <a href="http://www.falk-foundation-symposia.org/">http://www.falk-foundation-symposia.org/</a>		28.01-29.01.2021
	Symposium 224	Netherlands	Rotterdam	04.06-05.06.2021