

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616-091.818

НЕКРОПТОЗ И ОПЫТ ЕГО ТАРГЕТНОЙ МОДУЛЯЦИИ В КОНТЕКСТЕ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

Дмитриев Ю. В., Галагудза М. М.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Дмитриев Юрий Валерьевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: yury.v.dmitriev@gmail.com

Статья поступила в редакцию 17.02.2022
и принята к печати 25.02.2022.

РЕЗЮМЕ

В обзоре рассмотрены механизмы недавно описанного нового вида программируемой клеточной гибели — некроптоза и его роль в развитии широкого спектра заболеваний. Приведены научные данные о характере протекания патологических процессов в органах и тканях лабораторных животных, нокаутных по генам, кодирующим ключевые медиаторы некроптоза. Описан опыт применения модуляторов некроптоза с целью предотвращения повреждения различных органов и тканей при экспериментальной патологии. Дана оценка перспективам применения модуляторов некроптоза при различных заболеваниях.

Ключевые слова: апоптоз, ингибиторы некроптоза, некроптоз, некростатины, программируемая клеточная гибель.

Для цитирования: Дмитриев Ю.В., Галагудза М.М. Некроптоз и опыт его таргетной модуляции в контексте персонализированной медицины. Российский журнал персонализированной медицины. 2022;2(2):33-45. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-2-33-45

NECROPTOSIS AND THE EXPERIENCE OF ITS TARGETED MODULATION IN THE CONTEXT OF PERSONALIZED MEDICINE

Dmitriev Yu. V., Galagudza M. M.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Dmitriev Yury V.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.

E-mail: yury.v.dmitriev@gmail.com

Received 17 February 2022; accepted
25 February 2022.

ABSTRACT

This review gives an overview of the mechanisms of recently described new mode of programmed cell death called necroptosis. We summarize recent studies on the role of necroptosis in the development of various diseases. In addition, the data on pathological changes at the cellular and tissue level induced by targeted deletion of genes encoding key mediators of necroptosis are presented. The limited experience on the use of pharmacological necroptosis modulators for prevention of tissue/organ injury is also described. Furthermore, the perspectives of the clinical use of necroptosis modulators are critically evaluated.

Key words: apoptosis, necroptosis, necroptosis inhibitors, necrostatins, programmed cell death.

For citation: Dmitriev YuV, Galagudza MM. Necroptosis and the experience of its targeted modulation in the context of personalized medicine. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(2):33-45. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-2-33-45

Список сокращений: ВЗК — воспалительные заболевания кишечника, ANCA — антинейтрофильные цитоплазматические антитела; Nec-1 — некростатин-1.

ВВЕДЕНИЕ

Гибель клеток является неотъемлемым фоном развития дегенеративных расстройств, аутоиммунных процессов, воспалительных заболеваний, образования опухолей и иммунного ответа. Наиболее изученным видом программируемой клеточной гибели принято считать апоптоз. Однако за последние два десятилетия обширные исследования выявили новые механизмы гибели клеток, которые не зависят от апоптоза. Среди них особенный интерес представляет некроптоз, или программируемый некроз. Некроптоз вносит свой вклад в патогенез практически всех известных заболеваний, сопровождающихся воспалительным ответом. При этом данный вид клеточной гибели является наиболее неблагоприятным для органов и тканей. Когда передача сигналов об апоптозе блокируется, активируются некроптотические пути, и умирающие клетки обладают потенциалом инициировать врожденные иммунные реакции посредством выработки молекул, связанных с повреждением и приводящих к воспалительной реакции [1].

Некроптоз характеризуется образованием так называемой некросомы, а ключевыми медиаторами в развитии некроптоза являются RIP1/RIP3-киназы и MLKL-псевдокиназа. Как известно, в настоящее время нет доказательств эффективности подавления апоптоза или аутофагии при различных патологических состояниях, а доказательств целесообразности подавления именно некроптоза появляется все больше и больше. Первыми известными ингибиторами некроптоза стали некростатины. В настоящее время ведется поиск новых низкотоксичных и высокоселективных ингибиторов некроптоза, применение которых позволит совершить прорыв в терапии прежде казавшихся неизлечимыми заболеваний.

НЕКРОПТОЗ И ЗАБОЛЕВАНИЯ

Заболевания нервной системы

Нейродегенеративные заболевания

По мере старения населения распространенность нейродегенеративных заболеваний будет продолжать расти. Известно, что неапоптотическая гибель клеток играет роль в развитии нейродегенеративных заболеваний [8]. Однако вклад некроптоза в патогенез этих заболеваний и значение

его ингибирования в качестве потенциального терапевтического метода были изучены лишь недавно [9]. Некроптоз принимает участие в патогенезе таких нейродегенеративных заболеваний человека, как рассеянный склероз [2], болезнь Альцгеймера [3, 4] и боковой амиотрофический склероз [5, 6].

Одним из наиболее часто изучаемых нейродегенеративных заболеваний является болезнь Альцгеймера. Клинически она характеризуется общим снижением когнитивных функций, которое связано с прогрессирующей потерей памяти и нарушениями личности. Морфологические изменения при болезни Альцгеймера характеризуются скоплением неправильно свернутых β -амилоидных пептидов и образованием амилоидных бляшек в головном мозге и нейрофибриллярных клубков, состоящих из гиперфосфорилированного тау-белка [10]. Точные механизмы, с помощью которых накопление этих патологических белковых комплексов приводит к гибели нейронов, продолжают изучаться. Однако растущее количество данных свидетельствует о том, что некроптоз может играть роль в патофизиологии болезни Альцгеймера [11, 12].

Работа Li и соавторов дала представление о том, как формирующиеся бляшки связаны с некроптозом [13]. Известно, что амилоидные структуры обладают способностью вызывать воспаление и нарушать целостность мембраны, подобно некроптозу [14, 15, 16].

Хроническое нейровоспаление является отличительной чертой болезни Альцгеймера и представляет интерес для лечения [17]. Известно, что микроглия обладает способностью поглощать и разрушать внеклеточные амилоидные бляшки через аутофагическую/лизосомальную систему [18, 19]. Была продемонстрирована связь между RIP1 и лизосомной системой [20]. У мышей, получавших ингибитор некроптоза некростатин-1 (Nec-1), наблюдалось значительное уменьшение амилоидных бляшек и медиаторов воспаления с сопутствующим ослаблением поведенческих нарушений. Это исследование подчеркнуло потенциал ингибирования некроптоза в качестве терапевтического метода при болезни Альцгеймера. В пораженных участках коры головного мозга больных с рассеянным склерозом были обнаружены активированные формы RIP1, RIP3 и MLKL. Активированная RIP1 в качестве маркера некроптоза также наблюдалась в мозге человека с болезнью Альцгеймера, положительно коррелируя со степенью повреждения головного мозга и отрицательно — с массой мозга и способностью к познанию [3, 4]. В биопсийных образцах мозговой ткани при боковом амиотрофическом склерозе как в микроглии, так и в олигодендроци-

тах обнаружались множественные биохимические признаки некроптоза, включая повышенные уровни RIP1, RIP3 и MLKL, а также повышенные уровни p-RIP1 и p-MLKL. Важно отметить, что p-MLKL была в основном локализована в белом веществе, где выявилась демиелинизация [5]. При повреждении спинного мозга были обнаружены сильная экспрессия RIP3 и фосфорилирование MLKL [7].

Ишемическое повреждение головного мозга

Ишемический инсульт возникает из-за нарушения притока крови к участку головного мозга, обычно в результате тромбоза или эмболии в цереброваскулярной системе. Ишемическое ядро представляет собой область мозга, подвергшуюся необратимому повреждению, тогда как полутень представляет собой область мозговой ткани, которая перенесла ишемическое поражение, но еще может быть восстановлена. В настоящее время не существует фармакологического лечения, предназначенного для предотвращения или сдерживания прогрессирования полутени в инфарктную ткань. Было продемонстрировано, что стимуляция семейства рецепторов Fas/TNF- α вызывает некроптоз у мышей. Исследователи также обнаружили, что некроптоз способствовал отсроченному ишемическому повреждению головного мозга у мышей в естественных условиях после окклюзии средней мозговой артерии. Кроме того, введение Nec-1 значительно уменьшало объем инфаркта головного мозга [21]. Однако в другой работе было продемонстрировано, что подавление гена RIP3 не оказывало влияния на индуцированный гипоксией отек мозга или объем инфаркта после окклюзии средней мозговой артерии [22]. Учитывая эти противоречивые результаты, можно предположить, что преимущества, наблюдаемые при ингибировании RIP1, могут быть не связаны с некроптозом.

Заболевания сердечно-сосудистой системы

Ишемическое и реперфузионное повреждение миокарда

В настоящее время механизмы ишемического и реперфузионного повреждения миокарда достаточно хорошо изучены. В частности, выраженность повреждения миокарда при ишемии-реперфузии зависит от степени образования свободных радикалов, а также исходного метаболического и антиоксидантного статуса миокарда [23, 24].

Инфаркт миокарда возникает из-за закупорки коронарных артерий, вызывающей необратимую гибель клеток кардиомиоцитов. После постановки диагноза инфаркта миокарда основное лечение заключается в восстановлении кровотока в миокар-

де. Однако даже восстановление кровотока может вызвать повреждение клеток в результате процесса, известного как реперфузионный синдром [25].

В течение десятилетий считалось, что апоптоз кардиомиоцитов является важнейшей формой программируемой гибели клеток, которая вносит свой вклад в патофизиологию инфаркта миокарда. Потенциальное участие некроптоза было показано в работе Luedde и коллег, которые обнаружили повышенный уровень RIP3 в ишемизированных участках сердца мышей, подвергшихся лигированию левой передней нисходящей коронарной артерии. Кроме того, эта же группа сообщила об улучшении фракции выброса и уменьшении гипертрофии, сопровождаемой уменьшением воспалительной реакции у RIP3-/-мышей, подвергшихся перевязке левой передней нисходящей коронарной артерии [26]. Дальнейшее исследование роли RIP3 в ремоделировании сердца и ишемическом и реперфузионном повреждении показало, что у RIP3-/-мышей наблюдалось значительное уменьшение размера инфаркта в модели острой ишемии-реперфузии (30 минут ишемии и 4 часа реперфузии) по сравнению с мышами дикого типа [27]. Дефицит RIP3 также, по-видимому, имеет долгосрочные кардиопротективные эффекты, поскольку нокаутные мыши показали уменьшение гипертрофии, фиброза, а также увеличение фракции выброса и уменьшение смертности по сравнению с мышами дикого типа в течение 8 недель после перевязки левой передней нисходящей коронарной артерии. Как правило, RIP3 передает сигналы через MLKL для формирования некроптоза. Oerlemans и соавторы продемонстрировали значительное снижение фосфорилирования MLKL при использовании Nec-1 [28].

Точная роль медиаторов RIP1/RIP3 и MLKL в кардиомиоцитах остается неизвестной. Несмотря на пробелы в знаниях, ингибирование некроптоза, по-видимому, является оправданной терапевтической целью для достижения кардиопротекции при ишемическом и реперфузионном повреждении. Существуют работы, в том числе и проведенные нашей группой, в которых продемонстрировано, что гибель клеток миокарда и размер инфаркта ингибировались при использовании Nec-1 [29, 30].

Аневризма аорты

Аневризма аорты является распространенным сосудистым заболеванием с высоким риском смерти в случае разрыва аневризмы. Риск разрыва аневризмы напрямую зависит от размера сосуда. Однако не все аневризмы требуют хирургического вмешательства. Показаниями к хирургическому лечению аневризмы аорты являются: размер > 5,5 см,

быстрое увеличение или симптоматический характер [31]. Рекомендуются, чтобы пациенты с меньшими аневризмами, не отвечающими критериям размера, подвергались наблюдению посредством либо ежегодного КТ, либо ультразвукового исследования. Фармакологического лечения аневризм аорты меньшего размера не существует. Текущее лечение сосредоточено на контроле гипертензии, сахарного диабета и гиперлипидемии, а также на прекращении курения. Таким образом, потребность в фармакологическом лечении побудила к обширным исследованиям по поиску фармацевтической мишени для аневризм аорты. К развитию аневризм аорты приводят сложные патофизиологические механизмы. Традиционно апоптоз считали формой гибели клеток, которая в первую очередь способствует истощению гладкомышечных клеток сосудов [32, 33]. Тем не менее, было обнаружено, что ингибиторы апоптоза (ингибиторы каспаз) способны предотвращать образование аневризм, но не влияют на уже сформированные аневризм [34]. Это открытие предполагает, что апоптоз, вероятно, играет значительную роль только в формировании аневризм, но дальнейшая патологическая дегенерация стенки аневризмы не зависит от апоптоза. Предотвратить образование аневризмы аорты было бы клинически сложно, и в настоящее время нет маркеров, позволяющих предсказать, у каких пациентов разовьется аневризма. Следовательно, воздействие на апоптоз в качестве превентивной меры может иметь ограниченное применение при лечении аневризм аорты. Существуют предположения о некроптозе как альтернативном механизме, развивающемся в гладкомышечных клетках сосудов из-за наблюдаемых высоких уровней RIP1 и RIP3 в тканях аневризмы брюшной аорты человека [35]. Кроме того, RIP3-/- мыши были устойчивы к образованию аневризмы в эластичной модели аневризмы брюшной аорты, которая индуцировала образование аневризмы у мышей при вливании эластазы через катетер в аорту [36]. Ингибитор RIP1 Nec-1s применяли для оценки возможности замедления скорости прогрессирования небольшой аневризмы путем подавления некроптоза. У мышей, которым вводили Nec-1s путем внутрибрюшинной инъекции после перфузии эластазы, рост аневризмы отсутствовал. В контрольной группе с введением растворителя средний диаметр аневризмы увеличился почти в три раза по сравнению с группой, получавшей Nec-1s. Также в группе Nec-1s в стенке аорты было отмечено снижение маркеров воспаления [37]. Недавно был обнаружен новый двойной ингибитор RIP1/RIP3 — GSK'074. Этот двойной ингибитор является сильнодействующим (IC50 3 нмоль/л) и,

в отличие от многих ингибиторов RIP3, не обладает выраженной цитотоксичностью. Расширение аорты было ослаблено с использованием GSK'074 в двух моделях аневризмы брюшной аорты на мышях (фосфат кальция и ангиотензин II), что может сделать его желательным фармакологическим кандидатом для лечения аневризм аорты, еще не отвечающих хирургическим критериям [38].

Заболевания желудочно-кишечного тракта

Что касается желудочно-кишечных заболеваний, повышенная экспрессия RIP3 была обнаружена в биопсиях печени у пациентов с алкогольной болезнью данного органа [39]. Экспрессия RIP3 и MLKL была повышена при неалкогольной жировой болезни печени, а также при повышенном фосфорилировании MLKL при лекарственно-индуцированном повреждении печени [40, 41, 42]. Высокие уровни фосфорилирования RIP3 и MLKL также были обнаружены в биопсиях печени пациентов с первичным желчным холангитом, в отличие от его низкой экспрессии в печени у здоровых людей [43]. Повышенные уровни RIP3 и MLKL наблюдались в тканях пациентов с воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) и аллергическим колитом, тогда как экспрессия каспазы-8 в этих тканях была снижена [44].

Панкреатит

Острый панкреатит является относительно распространенным воспалительным заболеванием с множественной этиологией. Хотя большинство пациентов выздоравливают без осложнений, у части из них развивается тяжелый панкреатит с ассоциированным панкреонекрозом, который может привести к значительной заболеваемости и смертности [45].

Предыдущие исследования показали, что у RIP3-/- и MLKL-/- мышей наблюдалось снижение гибели клеток в поджелудочной железе при индукции панкреатита [46, 47]. Впоследствии использовали две экспериментальные мышинные модели тяжелого панкреатита (вызванного желчной кислотой и стимулятором секреции) для изучения роли некроптоза в гибели ацинарных клеток. Исследования показали, что некроптоз являлся наиболее распространенным способом гибели ацинарных клеток, практически без участия апоптоза. Гибель ацинарных клеток можно было предотвратить введением Nec-1 или делецией RIP3, что впоследствии облегчило тяжесть панкреатита. Интересно, что повреждение клеток было уменьшено с помощью Nec-1 даже после того, как патологический процесс уже был запущен [48].

Некроптоз, по-видимому, играет ключевую роль в патофизиологии панкреатита. Однако необходимы дополнительные исследования, чтобы лучше оценить сравнительную эффективность различных ингибиторов некроптоза в экспериментальных моделях панкреатита на мышах.

Воспалительные заболевания кишечника

Воспалительные заболевания кишечника включают в себя болезнь Крона и язвенный колит и представляют собой тяжелые патологии с разнообразными клиническими проявлениями, в частности, с различными степенями воспаления в стенке кишечника. Доступные в настоящее время медикаментозные методы лечения ВЗК включают пероральные 5-аминосалицилаты, глюкокортикоиды, иммуномодуляторы и биологическую терапию. Хотя эти методы лечения могут быть эффективными, они связаны с частыми и серьезными побочными эффектами.

Этиология ВЗК остается в значительной степени неизвестной. Общеизвестно, что воспалительные заболевания кишечника обусловлены сложным взаимодействием между генетикой, окружающей средой и микробиомом.

Исследования роли некроптоза при ВЗК начались совсем недавно. Впервые возможная роль некроптоза в патогенезе болезни Крона была определена Günther и соавторами [49]. Эта группа использовала кондиционную делецию каспазы-8 в эпителиальных клетках кишечника и обнаружила, что у мышей развились спонтанные воспалительные поражения в терминальном отделе подвздошной кишки. Кроме того, гибель эпителиальных клеток кишечника, индуцированная TNF-α, была связана с повышенной экспрессией RIP3. Также исследователи выявили повышенную экспрессию RIP3 и гибель клеток в терминальном отделе подвздошной кишки у пациентов с болезнью Крона. Недавно было обнаружено, что активация некроптоза в клеточных линиях эпителиоцитов кишечника приводит к увеличению продукции воспалительных молекул, таких как IL-1β, IL-8 и IL-33, и изменяет проницаемость слизистой оболочки кишечника за счет потери молекул межклеточной адгезии. Обработка этих клеток Nec-1 привела к значительному снижению продукции медиаторов воспаления, а также к уменьшению повреждения кишечного барьера [50].

Заболевания почек

Фосфорилирование молекул MLKL было также обнаружено в биопсиях при остром повреждении почек у человека, в биопсиях, взятых сразу после

изъятия почек для трансплантации, и при ауто-сомно-доминантной поликистозной болезни почек, что свидетельствует о вовлечении некроптоза в механизмы заболеваний этих органов [51, 52, 53]. Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA) индуцируют внеклеточные ловушки нейтрофилов посредством некроптоза и вызывают последующее повреждение эндотелиальных клеток. Ассоциированный с ANCA васкулит сопровождался специфическим окрашиванием на p-MLKL в клубочковых нейтрофилах при биопсии почек человека [54].

Острое повреждение почек

В нескольких исследованиях изучалась роль некроптоза в повреждении почек при двустороннем пережатии почечных артерий. Эти исследования показали, что мыши, получавшие Nec-1, и RIP3-/- мыши были защищены от повреждения почек в основном за счет ослабления эффектов ишемии — реперфузии [55, 56, 57]. Однако такой же защитный эффект не был обнаружен у MLKL-/-мышей [55].

Заболевания кожи

Что касается кожных заболеваний, то образцы биопсии человека, полученные от пациентов с красным плоским лишаем и системной красной волчанкой, подтверждают роль некроптоза в их развитии. Активность RIP3 и MLKL была продемонстрирована в подоцитах при биопсии почек у пациентов с волчаночным нефритом [58]. Клетки пациентов с системной красной волчанкой также демонстрировали высокие уровни экспрессии генов, связанных с некроптозом [59]. Повышенное содержание фосфорилированной MLKL было обнаружено при кожном васкулите и псориазе [60, 61]. Повышение уровня RIPK3 и повышенное фосфорилирование MLKL наблюдались в образцах кожи пациентов с токсическим эпидермальным некролизом [62].

Заболевания легких

Экспрессия RIP3 была повышена в гомогенатах легочной ткани, полученных у пациентов, страдающих хронической обструктивной болезнью легких, что доказывает роль некроптотической гибели клеток при заболеваниях легких.

Острый респираторный дистресс-синдром

Острый респираторный дистресс-синдром — тяжелое заболевание, вызванное различными причинами. Пациенты часто имеют прогрессирующую одышку, увеличение потребности в кислороде и альвеолярные инфильтраты, наблюдаемые

при визуализации органов грудной клетки после провоцирующего события. Острый респираторный дистресс-синдром, как полагают, возникает из-за сильной воспалительной реакции, приводящей к увеличению проницаемости капилляров с последующим накоплением жидкости и фиброзом [63]. Долгое время считалось, что гибель клеток, как системная, так и внутри легочной ткани, способствует патогенезу этого заболевания. Было продемонстрировано, что медиаторы некроптоза (RIP1, RIP3 и MLKL) активируются в легочной ткани крыс, которым внутривенно вводили олеиновую кислоту (модель острого респираторного дистресс-синдрома) [64]. В аналогичном исследовании Wang и коллеги обнаружили, что у RIP3-/-мышей наблюдалось снижение гипотермии, повышение выживаемости и снижение уровня цитокинов и нейтрофилов в паренхиме легких [65]. Была оценена роль Nec-1 в лечении индуцированного олеиновой кислотой острого респираторного дистресс-синдрома у крыс. Предварительное введение Nec-1 значительно ингибировало воспалительную реакцию за счет уменьшения инфильтрации нейтрофилов и накопления белка в легких [66].

Хроническая обструктивная болезнь легких

Хроническая обструктивная болезнь легких является распространенным респираторным заболеванием, которым страдает примерно 5 % населения [67]. Многочисленные исследования продемонстрировали повышенный апоптоз в легких у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [68, 69]. В начале 2010-х годов было обнаружено, что некроптоз также играет роль в развитии этого разрушительного заболевания. Возникло предположение, что некроптоз способствует патогенезу хронической обструктивной болезни легких посредством активации RIP3 и зависимой от аутофагии элиминации митохондрий, индуцированной сигаретным дымом в культивируемых клетках легочного эпителия. Исследователи также продемонстрировали, что индуцированную сигаретным дымом гибель клеток можно уменьшить с помощью ингибиторов некроптоза. Кроме того, они обнаружили повышенный уровень RIP3 в легочной ткани пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [70]. Впоследствии было выявлено, что у мышей, подвергшихся воздействию сигаретного дыма в присутствии Nec-1, значительно снижались уровни аларминов — эндогенных молекул, которые высвобождаются и вызывают воспаление при повреждении ткани, и нейтрофилов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа [71].

Инфекционные заболевания

В целом было показано, что некроптоз участвует в патогенезе различных заболеваний. Однако бывают случаи, когда он может быть полезен для организма хозяина, поскольку может выступать альтернативным механизмом защиты от инфекций, особенно вирусных. Вирусы являются облигатными внутриклеточными патогенами, у которых развились механизмы уклонения от иммунного ответа хозяина и захвата механизма репликации клеток для размножения. Следовательно, вирусам необходимо, чтобы клетки оставались живыми достаточно долго, чтобы завершить свой жизненный цикл. В ответ на вирусные инфекции пораженные клетки высвобождают различные хемокины и цитокины, вызывая нестерильный воспалительный ответ и стимулируя окружающие клетки. Апоптоз представляет собой механизм, необходимый хозяину для элиминации патогенов путем уничтожения инфицированных клеток. Многие вирусы развили механизмы, которые ингибируют опосредованный каспазой апоптоз (например, вирусные ингибиторы апоптоза). В случае неудачного апоптоза некроптоз является необходимым альтернативным способом уничтожения этих вирусов [72]. Однако важность ингибирования некроптоза вирусами продолжает оставаться неопределенной. Исследования с использованием вируса коровьей оспы пролили некоторый свет на эту загадку. RIP3-/-мыши, инфицированные вирусом коровьей оспы, гораздо более восприимчивы к смерти по сравнению с мышами дикого типа [73, 74]. Кроме того, эти мыши не способны генерировать соответствующий воспалительный ответ на инфекцию, что позволяет предположить, что некроптоз имеет решающее значение для индукции противовирусного ответа у хозяина [75]. Таким образом, роль медиаторов некроптоза представляется многофакторной.

Онкология

Публикуется все большее число исследований о важности некроптотической гибели клеток в противораковой терапии, которые были подробно рассмотрены в недавних работах [76, 77]. Вкратце: как про-, так и противоопухолевые эффекты некроптоза были продемонстрированы после развития и при прогрессировании рака. Противоопухолевый эффект некроптоза был показан при многих типах рака, при которых экспрессия RIP3 или MLKL была подавлена [78, 79, 80, 81]. В целом устойчивость раковых клеток к некроптозу является обычным процессом, и было высказано предположение, что подавленный некроптоз служит потенциальным признаком рака [76]. Также было

показано, что опухолевые клетки индуцируют некроптоз эндотелиальных клеток, что способствует экстравазации опухолевых клеток и метастазированию [82]. Таким образом, мы можем сделать вывод, что некроптоз происходит в разных фазах во время онкогенеза и играет важную двойственную роль в образовании опухоли.

Аутоиммунные заболевания

Аутоиммунные заболевания включают в себя множество патологических процессов в разных локализациях. В основе этих заболеваний лежит нерегулируемая атака иммунной системы на аутоантигены. Было показано, что некроптоз связан с двумя распространенными аутоиммунными нарушениями через стерильное воспаление: псориаз и ревматоидный артрит. В настоящее время ингибитор некроптоза GSK2982772 проходит клинические испытания как при псориазе, так и при ревматоидном артрите [83].

Псориаз

Псориаз представляет собой аутоиммунное заболевание кожи, характеризующееся появлением эритематозных папул и шелушащихся бляшек. Современные методы лечения можно разделить на местные и системные. Наиболее распространенными местными методами лечения являются кортикостероиды и аналоги витамина D [84]. Однако пациентам с тяжелым заболеванием часто требуется системное иммуносупрессивное лечение, включающее метотрексат, циклоспорин и инфликсимаб [85]. Хотя эти системные методы лечения могут быть эффективными, они связаны со многими нежелательными побочными эффектами [86]. Считается, что псориаз инициируется миелоидными ДК, которые высвобождают TNF- α и IL-23, которые впоследствии активируют Т-хелперные клетки [87, 88]. Затем Т-хелперы активируют эпидермальные кератиноциты и рекрутируют иммунные клетки в пределах псориазического поражения, вызывая нарушение регуляции иммунного ответа [89]. Однако движущие патологические механизмы могут быть более сложными, чем предполагалось изначально. Были проанализированы образцы кожи псориазических поражений пациентов и обнаружено, что экспрессия RIP1 в кератиноцитах была снижена по сравнению с таковой в нормальном эпидермисе [90]. Также выяснилось, что цитокины, участвующие в патофизиологии псориаза, способны снижать экспрессию RIP1 в эпидермальных кератиноцитах человека *in vitro*. Кроме того, подавление RIP1 в этих кератиноцитах повышает их восприимчивость к лиганду, индуцирующему

апоптоз, связанному с TNF, что имеет важное значение в патогенезе псориаза.

Ревматоидный артрит

Ревматоидный артрит является разрушительным системным аутоиммунным заболеванием, которое приводит к периферическому полиартриту. Ревматоидный артрит вызывает серьезное разрушение суставов, что ведет к деформации кисти и потере функции [91]. Лечение ревматоидного артрита в основном системное и состоит из множества различных фармакологических средств, направленных на устранение воспаления и снижение гипериммунного ответа у пациентов. Эти методы лечения состоят из нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикоидов и противоревматических препаратов, модифицирующих заболевание [92]. Предыдущие исследования связывали некроптоз и воспаление. RIP3 может активировать образование инфламмосомы и последующее высвобождение цитокинов [93, 94]. С другой стороны, IFN- γ подавляет воспалительную реакцию и оказывает защитное действие при аутоиммунных заболеваниях [95]. Исследователями было выяснено, оказывает ли IFN- γ защитное действие при аутоиммунном артрите, регулируя некроптоз. Они обнаружили, что IFN- γ подавляет некроптоз и экспрессию MLKL, тогда как потеря IFN- γ увеличивает экспрессию MLKL и способствует некроптозу. Кроме того, выяснилось, что MLKL, RIP1 и RIP3 были повышены в суставах мышей с коллаген-индуцированным артритом, который усугублялся у IFN- γ -/-мышей. Это открытие предполагает, что IFN- γ может иметь потенциальное применение при лечении ревматоидного артрита через некроптоз [96].

Трансплантология

За последние 50 лет область трансплантации паренхиматозных органов значительно расширилась. Достижения в хирургической технике, отборе пациентов и органов, сохранении органов и иммунодепрессантах привели к увеличению выживаемости и улучшению качества жизни реципиентов трансплантатов. Несмотря на то что были достигнуты большие успехи в снижении показателей отторжения и дисфункции у пациентов, получающих иммунодепрессанты, эти препараты связаны с тяжелыми и опасными для жизни побочными эффектами [97]. Поэтому значительное количество исследований было сосредоточено на выявлении новой мишени с более безопасным терапевтическим профилем. Знаковое исследование, проведенное Lau и соавторами на модели трансплантата мы-

шиной почки, обнаружило, что некроптоз играет значительную роль в уменьшении выживаемости аллотрансплантата. В этом исследовании подавление каспазы-8 увеличивало некроптоз и ускоряло отторжение. Кроме того, трансплантация RIP3-/- почек привела к улучшению выживаемости и почечной функции по сравнению с контрольной группой. Также было обнаружено, что некроптоз играет значительную роль в хроническом отторжении сердечного аллотрансплантата. Используя модель трансплантации сердечного аллотрансплантата мыши, группа обнаружила, что сердечное отторжение меньше у RIP3-/- доноров [98]. Хотя точная роль некроптоза в отторжении аллотрансплантата еще нуждается в выяснении, результаты доступных исследований являются многообещающими. RIP3-/- мыши не имеют иммунодефицитного фенотипа. Таким образом, ингибирование некроптоза потенциально может обеспечить более безопасный терапевтический профиль, чем у современных иммуномодулирующих препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тщательный анализ литературных данных подтверждает представление о некроптозе как о перспективной мишени для таргетного воздействия при широком спектре заболеваний. По-видимому, некроптоз является наиболее неблагоприятным для органов и тканей видом программируемой клеточной гибели, так как, в отличие, например, от апоптоза, сопровождается выраженным воспалением. Более того, в отличие от апоптоза и аутофагии, для некроптоза не характерен так называемый Switch-феномен, когда попытка заблокировать молекулярные механизмы одного вида клеточной гибели переключает клеточную гибель на другой механизм. В настоящее время получены высокоселективные и низкотоксичные ингибиторы некроптоза, которые с полным правом можно рассматривать как перспективные в зеркале персонализированной трансляционной медицины.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES

1. Kaczmarek A, Vandenabeele P, Krysko DV. Necroptosis: the release of damage-associated molecular patterns and its physiological relevance. *Immunity*. 2013;38:209–223.

2. Ofengeim D, et al. Activation of necroptosis in multiple sclerosis. *Cell Rep*. 2015;10:1836–1849.
3. Yuan J, Amin P, Ofengeim D. Necroptosis and RIPK1-mediated neuroinflammation in CNS diseases. *Nat. Rev. Neurosci*. 2019;20:19–33.
4. Ofengeim D, et al. RIPK1 mediates a disease-associated microglial response in Alzheimer's disease. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2017;114: E8788–E8797.
5. Ito Y, et al. RIPK1 mediates axonal degeneration by promoting inflammation and necroptosis in ALS. *Science*. 2016;353:603–608.
6. Xu D, et al. TBK1 Suppresses RIPK1-Driven Apoptosis and Inflammation during Development and in Aging Cell. 2018;174: 1477–1491e1419.
7. Fan H, et al. Reactive astrocytes undergo M1 microglia/macrophages-induced necroptosis in spinal cord injury. *Mol. Neurodegener*. 2016;11, 14.
8. Lo EH, Dalkara T, Moskowitz MA: Neurological diseases: mechanisms, challenges and opportunities in stroke. *Nat Rev Neurosci*. 2003; 4:399e415.
9. Iannielli A, Bido S, Folladori L, Segnali A, Cancellieri C, Maresca A, Massimino L, Rubio A, Morabito G, Caporali L, Tagliavini F, Musumeci O, Gregato G, Bezard E, Carelli V, Tiranti V, Broccoli V. Pharmacological inhibition of necroptosis protects from dopaminergic neuronal cell death in Parkinson's disease models. *Cell Rep*. 2018; 22: 2066e2079.
10. Jiang T, Yu JT. Novel disease-modifying therapies for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2012; 31:475e492.
11. Yang S, Lee DK, Shin J, Lee S, Baek S, Kim J, Jung H, Hah J, Kim Y. Nec-1 alleviates cognitive impairment with reduction of Ab and tau abnormalities in APP/PS1 mice. *EMBO Mol Med*. 2017; 9:61e77.
12. Caccamo A, Branca C, Piras IS, Ferreira E, Huentelman MJ, Liang WS, Readhead B, Dudley JT, Spangenberg EE, Green KN, Belfiore R, Winslow W, Oddo S. Necroptosis activation in Alzheimer's disease. *Nat Neurosci*. 2017; 20:1236e1246.
13. Li J, McQuade T, Siemer AB, Napetschnig J, Moriwaki K, Hsiao YS, Damko E, Moquin D, Walz T, McDermott A, Chan FKM, Wu H. The RIP1/RIP3 necrosome forms a functional amyloid signaling complex required for programmed necrosis. *Cell*. 2012; 27:1640e1649.
14. Pasparakis M, Vandenabeele P: Necroptosis and its role in inflammation. *Nature*. 2015; 517:311e320.
15. Ito Y, Ofengeim D, Najafzadeh A, Das S, Saberi S, Li Y, Hitomi J, Zhu H, Chen H, Mayo L, Geng J, Amin P, DeWitt JP, Mookhtiar AK, Florez M, Ouchida AT, Fan JB, Pasparakis M, Kelliher MA, Ravits J, Yuan J. RIPK1 mediates axonal degeneration by promoting inflammation and necroptosis in ALS. *Science*. 2016; 353:603e608.

16. Eisenberg D, Jucker M. The amyloid state of proteins in human diseases. *Cell*. 2012; 148:1188e1203.
17. Cameron B, Landreth GE. Inflammation, microglia, and Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*. 2010; 37:503e509.
18. Lee CY, Landreth GE. The role of microglia in amyloid clearance from the AD brain. *J Neural Transm*. 2010; 117:949e960.
19. Cho MH, Cho K, Kang HJ, Jeon EY, Kim HS, Kwon HJ, Kim HM, Kim DH, Yoon SY. Autophagy in microglia degrades extracellular amyloid fibrils and regulates the NLRP3 inflammasome. *Autophagy*. 2014; 10:1761e1775.
20. Ofengeim D, Mazzitelli S, Ito Y, DeWitt JP, Mifflin L, Zou C, Das S, Adiconis X, Chen H, Zhu H, Kelliher MA, Levin JZ, Yuan J. RIPK1 mediates a disease-associated microglial response in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci*. 2017; 41:8788e8797.
21. Degterev A, Huang Z, Boyce M, Li Y, Jagtap P, Mizushima N, Cuny GD, Mitchison TJ, Moskowitz MA, Yuan J. Chemical inhibitor of nonapoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury. *Nat Chem Biol*. 2005; 2:112e119.
22. Newton K, Dugger DL, Maltzman A, Greve JM, Hedehus M, Martin-McNulty B, Carano RA, Cao TC, Van Bruggen N, Bernstein L, Lee WP, Wu X, Devoss J, Zhang J, Jeet S, Peng I, McKenzie BS, Roose-Girma M, Caplazi P, Diehl L, Webster JD, Vucic D. RIPK3 deficiency or catalytically inactive RIPK1 provides greater benefit than MLKL deficiency in mouse models of inflammation and tissue injury. *Cell Death Differ*. 2016; 23:1565e1576.
23. Петрищев Н.Н., Шляхто Е.В., Цырлин В.А., Власов Т.Д., Сыренский А.В., Галагудза М.М. Роль свободных радикалов кислорода в механизмах локального и дистантного ишемического preconditionирования миокарда // Вестник РАМН, 2006. — № 8. — С. 10–15.
24. Сыренский А.В., Галагудза М.М., Егорова Е.И., Морозова Л.Ю., Полумисков В.Ю., Цырлин В.А. Влияние изменения метаболического и антиоксидантного статуса миокарда на выраженность его ишемического и реперфузионного повреждения // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова, 2008. — Т. 94. — № 10. — С. 1171–1180.
25. Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, Korthuis RJ. Cell biology of ischemia/reperfusion injury. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2012; 298:229e317.
26. Luedde M, Lutz M, Carter N, Sosna J, Jacoby C, Vucur M, Gautheron J, Roderburg C, Borg N, Reisinger F, Hippe HJ, Linkermann A, Wolf MJ, Rose-John S, Lüllmann-Rauch R, Adam D, Flögel U, Heikenwalder M, Luedde T, Frey N. RIP3, a kinase promoting necroptotic cell death, mediates adverse remodeling after myocardial infarction. *Cardiovasc Res*. 2014; 103: 206e216.
27. Zhang T, Zhang Y, Cui M, Jin L, Wang Y, Lv F, Liu Y, Zheng W, Shang H, Zhang J, Zhang M, Wu H, Guo J, Zhang X, Hu X, Cao CM, Xiao RP. CaMKII is a RIP3 substrate mediating ischemia- and oxidative stress-induced myocardial necroptosis. *Nat Med*. 2016; 22:175e182.
28. Oerlemans MI, Liu J, Arslan F, Den Ouden K, Van Middelaar BJ, Doevendans PA, Sluijter JP. Inhibition of RIP1-dependent necrosis prevents adverse cardiac remodeling after myocardial ischemiareperfusion in vivo. *Basic Res Cardiol*. 2012; 107:270.
29. Smith CC, Davidson SM, Lim SY, Simpkin JC, Hotherhall JS, Yellon DM. Necrostatin: a potentially novel cardioprotective agent? *Cardiovasc Drugs Ther*. 2007; 21:227e233.
30. Dmitriev YV, Minasian SM, Demchenko EA, Galagudza MM. Study of cardioprotective effects of necroptosis inhibitors on isolated rat heart subjected to global ischemia-reperfusion. *Bull Exp Biol Med*. 2013; 155:245e248.
31. Solomon CG, Kent KC. Abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med*. 2014; 371:2101e2108.
32. Henderson EL, Geng YJ, Sukhova GK, Whittemore AD, Knox J, Libby P. Death of smooth muscle cells and expression of mediators of apoptosis by T lymphocytes in human abdominal aortic aneurysms. *Circulation*. 1999; 99:96e104.
33. López-Candales A, Holmes DR, Liao S, Scott MJ, Wickline SA, Thompson RW. Decreased vascular smooth muscle cell density in medial degeneration of human abdominal aortic aneurysms. *Am J Pathol*. 1997; 150:993e1007.
34. Wang Q, Zhou T, Liu Z, Ren J, Phan N, Gupta K, Stewart DM, Morgan S, Assa C, Kent KC, Liu B. Inhibition of Receptor-Interacting Protein Kinase 1 with Necrostatin-1s ameliorates disease progression in elastase-induced mouse abdominal aortic aneurysm model. *Sci Rep*. 2017; 7:42159.
35. Wang Q, Liu Z, Ren J, Morgan S, Assa C, Liu B. Receptor-interacting protein kinase 3 contributes to abdominal aortic aneurysms via smooth muscle cell necrosis and inflammation. *Circ Res*. 2015; 116:600e611.
36. Pyo R, Lee JK, Shipley JM, Curci JA, Mao D, Ziporin SJ, Ennis TL, Shapiro SD, Senior RM, Thompson RW. Targeted gene disruption of matrix metalloproteinase-9 (gelatinase B) suppresses development of experimental abdominal aortic aneurysms. *J Clin Invest*. 2000; 105:1641e1649.
37. Wang Q, Zhou T, Liu Z, Ren J, Phan N, Gupta K, Stewart DM, Morgan S, Assa C, Kent KC, Liu B. Inhibition of Receptor-Interacting Protein Kinase 1 with Necrostatin-1s ameliorates disease progression in elastase-induced mouse abdominal aortic aneurysm model. *Sci Rep*. 2017; 7:42159.
38. Zhou T, Wang Q, Phan N, Ren J, Yang H, Feldman CC, Feltenberger JB, Ye Z, Wildman SA, Tang

W, Liu B. Identification of a novel class of RIP1/RIP3 dual inhibitors that impede cell death and inflammation in mouse abdominal aortic aneurysm models. *Cell Death Dis.* 2019; 10:226.

39. Jouan-Lanhuet S, et al. Necroptosis, in vivo detection in experimental disease models. *Semin Cell Dev. Biol.* 2014;35:2–13.

40. Saeed WK, et al. Decrease in fat de novo synthesis and chemokine ligand expression in non-alcoholic fatty liver disease caused by inhibition of mixed lineage kinase domain-like pseudokinase. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2019. <https://doi.org/10.1111/jgh.14740>.

41. n human and experimental murine models of non-alcoholic steatohepatitis. *Clin. Sci.* 2015;129:721–739.

42. Wang H, et al. Mixed lineage kinase domain-like protein MLKL causes necrotic membrane disruption upon phosphorylation by RIP3. *Mol. Cell.* 2014;54: 133–146.

43. Afonso MB, et al. Activation of necroptosis in human and experimental cholestasis. *Cell Death Dis.* 2016;7: e2390.

44. Pierdomenico M, et al. Necroptosis is active in children with inflammatory bowel disease and contributes to heighten intestinal inflammation. *Am. J. Gastroenterol.* 2014;109: 279–287.

45. Whitcomb DC. Acute pancreatitis. *N Engl J Med.* 2006; 354: 2142e2150.

46. Wu J, Huang Z, Ren J, Zhang Z, He P, Li Y, Ma J, Chen W, Zhang Y, Zhou X, Yang Z, Wu SQ, Chen L, Han J. Mlkl knockout mice demonstrate the indispensable role of Mlkl in necroptosis. *Cell Res.* 2013; 23:994e1006.

47. He S, Wang L, Miao L, Wang T, Du F, Zhao L, Wang X. Receptor interacting protein kinase-3 determines cellular necrotic response to TNF- α . *Cell.* 2009; 137:1100e1111.

48. Louhimo JM, Steer ML, Perides G. Necroptosis is an important severity determinant and potential therapeutic target in experimental severe pancreatitis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2016; 2:519e535.

49. Günther C, Martini E, Wittkopf N, Amann K, Weigmann B, Neumann H, Waldner MJ, Hedrick SM, Tenzer S, Neurath MF, Becker C. Caspase-8 regulates TNF- α -induced epithelial necroptosis and terminal ileitis. *Nature.* 2011; 477:335e339.

50. Negroni A, Colantoni E, Pierdomenico M, Palone F, Costanzo M, Oliva S, Tiberti A, Cucchiara S, Stronati L. RIP3 AND pMLKL promote necroptosis-induced inflammation and alter membrane permeability in intestinal epithelial cells. *Dig Liver Dis.* 2017; 49:1201e1210.

51. von Massenhausen A, et al. Phenytoin inhibits necroptosis. *Cell Death Dis.* 2018; 9:359.

52. Gong YN, et al. ESCRT-III acts downstream of MLKL to regulate necroptotic cell death and its consequences. *Cell.* 2017; 169: 286–300 e216.

53. Yang B, et al. Interleukin-1 receptor activation aggravates autosomal dominant polycystic kidney disease by modulating regulated necrosis. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2019. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00104.2019>.

54. Zhao J, et al. Mixed lineage kinase domain-like is a key receptor interacting protein 3 downstream component of TNF-induced necrosis. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2012;109:5322–5327.

55. Newton K, Dugger DL, Maltzman A, Greve JM, Hedehus M, Martin-McNulty B, Carano RA, Cao TC, Van Bruggen N, Bernstein L, Lee WP, Wu X, Devoss J, Zhang J, Jeet S, Peng I, McKenzie BS, Roose-Girma M, Caplazi P, Diehl L, Webster JD, Vucic D. RIPK3 deficiency or catalytically inactive RIPK1 provides greater benefit than MLKL deficiency in mouse models of inflammation and tissue injury. *Cell Death Differ.* 2016; 23:1565e1576.

56. Linkermann A, De Zen F, Weinberg J, Kunzendorf U, Krautwald S. Programmed necrosis in acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27:3412e3419.

57. Linkermann A, Brasen JH, Darding M, Jin MK, Sanz AB, Heller J-O, De Zen F, Weinlich R, Ortiz A, Walczak H, Weinberg JM, Green DR, Kunzendorf U, Krautwald S. Two independent pathways of regulated necrosis mediate ischemia-reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci.* 2013; 110:12024e12029.

58. Guo C, et al. Pathogenesis of lupus nephritis: RIP3 dependent necroptosis and NLRP3 inflammasome activation. *J. Autoimmun.*, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.05.014>.

59. Fan H, et al. Activation-induced necroptosis contributes to B-cell lymphopenia in active systemic lupus erythematosus. *Cell Death Dis.* 2014;5: e1416.

60. Wang X, He Z, Liu H, Yousefi S, Simon HU. Neutrophil necroptosis is triggered by ligation of adhesion molecules following GM-CSF priming. *J. Immunol.* 2016;197: 4090–4100.

61. Wang X, Yousefi S, Simon HU. Necroptosis and neutrophil-associated disorders. *Cell Death Dis.* 2018; 9:111.

62. Kim SK, et al. Upregulated RIP3 Expression Potentiates MLKL Phosphorylation-Mediated Programmed Necrosis in Toxic Epidermal Necrolysis. *J. Invest Dermatol.* 2015;135:2021–2030.

63. Matthay MA, Zemans RL. The acute respiratory distress syndrome: pathogenesis and treatment. *Annu Rev Pathol.* 2011; 6:147e163.

64. Pan L, Yao D, Yu YZ, Chen BJ, Li SJ, Xi C, Wang ZH, Li JH, Long J, Tu YS: Activation of necroptosis in a rat model of acute respiratory distress syndrome induced by oleic acid. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2016; 68:661e668.

65. Wang L, Wang T, Li H, Liu Q, Zhang Z, Xie W, Feng Y, Socorburam T, Wu G, Xia Z, Wu Q. Receptor interacting protein 3-mediated necroptosis promotes lipopolysaccharide- induced inflammation and acute respiratory distress syndrome in mice. *PLoS One*. 2016; 11:e0155723.
66. Pan L, Yao DC, Yu YZ, Li SJ, Chen BJ, Hu GH, Xi C, Wang ZH, Wang HY, Li JH, Tu YS. Necrostatin-1 protects against oleic acid-induced acute respiratory distress syndrome in rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016; 478:1602e1608.
67. Soriano JB, Abajobir AA, Abate KH, Abera SF, Agrawal A, Ahmed MB, et al. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990e2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med*. 2017; 5:691e706.
68. Kasahara Y, Tuder RM, Cool CD, Lynch DA, Flores SC, Voelkel NF. Endothelial cell death and decreased expression of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor 2 in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163:737e744.
69. Imai K, Mercer BA, Schulman LL, Sonett JR, D'Armiento JM. Correlation of lung surface area to apoptosis and proliferation in human emphysema. *Eur Respir J*. 2005; 25:250e258.
70. Mizumura K, Cloonan SM, Nakahira K, Bhashyam AR, Cervo M, Kitada T, Glass K, Owen CA, Mahmood A, Washko GR, Hashimoto S, Ryter SW, Choi AM. Mitophagy- dependent necroptosis contributes to the pathogenesis of COPD. *J Clin Invest*. 2014;124:3987e4003.
71. Pouwels SD, Zijlstra GJ, van der Toorn M, Hesse L, Gras R, ten Hacken NH, Krysko DV, Vandenabeele P, de Vries M, van Oosterhout AJM, Heijink IH, Nawijn MC. Cigarette smoke-induced necroptosis and DAMP release trigger neutrophilic airway inflammation in mice. *Am J Physiol Cell Mol Physiol*. 2015; 310:377e386.
72. Kaiser WJ, et al. Toll-like receptor 3-mediated necrosis via TRIF, RIP3, and MLKL. *J. Biol. Chem*. 2013;288:31268–31279.
73. Cho YS, Challa S, Moquin D, Genga R, Ray TD, Guildford M, Chan FK. Phosphorylation-driven assembly of the RIP1-RIP3 complex regulates programmed necrosis and virus-induced inflammation. *Cell*. 2009; 137:1112e1123.
74. Chan FK, Shisler J, Bixby JG, Felices M, Zheng L, Appel M, Orenstein J, Moss B, Lenardo MJ. A role for tumor necrosis factor receptor-2 and receptor-interacting protein in programmed necrosis and antiviral responses. *J Biol Chem*. 2003;278: 51613e51621.
75. Daniels BP, Snyder AG, Olsen TM, Orozco S, Oguin TH, Tait SW, Martinez J, Gale M, Loo YM, Oberst A. RIPK3 restricts viral pathogenesis via cell death-independent neuroinflammation. *Cell*. 2017;169:301e313.
76. Qin X, Ma D, Tan YX, Wang HY, Cai Z. The role of necroptosis in cancer: A double-edged sword? *Biochim Biophys. Acta Rev. Cancer*. 2019; 1871:259–266.
77. Messmer MN, Snyder AG, Oberst A. Comparing the effects of different cell death programs in tumor progression and immunotherapy. *Cell Death Differ*. 2019;26: 115–129.
78. Conev NV, et al. RIPK3 expression as a potential predictive and prognostic marker in metastatic colon cancer. *Clin. Invest Med*. 2019; 42, E31–E38.
79. Dziedzic SA, et al. ABIN-1 regulates RIPK1 activation by linking Met1 ubiquitylation with Lys63 deubiquitylation in TNF-RSC. *Nat. Cell Biol*. 2018;20: 58–68.
80. Hu B, et al. Prognostic and clinicopathological significance of MLKL expression in cancer patients: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2018;18; 736.
81. Cerhan JR, et al. Genetic variation in 1253 immune and inflammation genes and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2007;110: 4455–4463.
82. Strilic B, et al. Tumour-cell-induced endothelial cell necroptosis via death receptor 6 promotes metastasis. *Nature*. 2016; 536: 215–218.
83. Weisel K, Scott NE, Thompson DJ, Votta BJ, Madhavan S, Povey K, Wolstenholme A, Simeoni M, Rudo T, Richards-Peterson L, Sahota T, Wang JG, Lich J, Finger J, Verticelli A, Reilly M, Gough PJ, Harris PA, Bertin J, Wang ML. Randomized clinical study of safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of RIPK1 inhibitor GSK2982772 in healthy volunteers. *Pharmacol Res Perspect*. 2017; 5:6.
84. Alinia H, Moradi Tuchayi S, Smith JA, Richardson IM, Bahrami N, Jaros SC, Sandoval LF, Farhangian ME, Anderson KL, Huang KE, Feldman SR. Long-term adherence to topical psoriasis treatment can be abysmal: a 1-year randomized intervention study using objective electronic adherence monitoring. *Br J Dermatol*. 2017; 176:759e764.
85. Gisondi P, Del Giglio M, Girolomoni G. Treatment approaches to moderate to severe psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2017; 18:e2427.
86. Armstrong AW, Robertson AD, Wu J, Schupp C, Lebwohl MG. Undertreatment, treatment trends, and treatment dissatisfaction among patients with psoriasis and psoriatic arthritis in the United States: findings from the National Psoriasis Foundation Surveys, 2003–2011. *JAMA Dermatol*. 2013; 149:1180e1185.
87. Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, Chatterjee B, Wang YH, Homey B, Cao W, Wang YH, Su B, Nestle FO, Zai T, Mellman I, Schröder JM, Liu YJ, Gilliet M. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature*. 2007; 449:564e569.

88. Kryczek I, Bruce AT, Gudjonsson JE, Johnston A, Aphale A, Vatan L, Szeliga W, Wang Y, Liu Y, Welling TH, Elder JT, Zou W. Induction of IL-17p T cell trafficking and development by IFN-g: mechanism and pathological relevance in psoriasis. *J Immunol*. 2008; 181:4733e4741.

89. Nogales KE, Davidovici B, Krueger JG. New insights in the immunologic basis of psoriasis. *Semin Cutan Med Surg*. 2010; 29:3e9.

90. Saito N, Honma M, Shibuya T, Iinuma S, Igawa S, Kishibe M, Ishida-Yamamoto A. RIPK1 downregulation in keratinocyte enhances TRAIL signaling in psoriasis. *J Dermatol Sci*. 2018; 91:79e86.

91. Guo Q, Wang Y, Xu D, Nossent J, Pavlos NJ, Xu J. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res*. 2018; 6:15.

92. Rutherford A, Nikiphorou E, Galloway J. Rheumatoid arthritis. Edited by Miedany YE. In *Comorbidity in Rheumatic Diseases*. Cham, Switzerland: Springer, 2017. pp. 53e79.

93. Conos SA, Chen KW, De Nardo D, Hara H, Whitehead L, Núñez G, Masters SL, Murphy JM, Schroder K, Vaux DL, Lawlor KE, Lindqvist LM, Vince JE. Active MLKL triggers the NLRP3 inflammasome in a cell-intrinsic manner. *Proc Natl Acad Sci*. 2017; 114:e961ee969.

94. Vince JE, Wong WW, Gentle I, Lawlor KE, Allam R, O'Reilly L, Mason K, Gross O, MaS, Guarda G, Anderton H, Castillo R, Häcker G, Silke J, Tschopp J. Inhibitor of apoptosis proteins limit RIP3 kinase-dependent interleukin-1 activation. *Immunity*. 2012; 36:215e227.

95. Matthys P, Vermeire K, Heremans H, Billiau A. The protective effect of IFN-g in experimental autoimmune diseases: a central role of mycobacterial adjuvant-induced myelopoiesis. *J Leukoc Biol*. 2000; 68:447e454.

96. Lee SH, Kwon JY, Kim SY, Jung KA, Cho ML. Interferon-gamma regulates inflammatory cell death by targeting necroptosis in experimental autoimmune arthritis. *Sci Rep*. 2017; 7:10133.

97. Klipa D, Mahmud N, Ahsan N. Antibody immunosuppressive therapy in solid organ transplant: part II. *MAbs*. 2010; 2:607e612.

98. Kwok C, Pavlosky A, Lian D, Jiang J, Huang X, Yin Z, Liu W, Haig A, Jevnikar AM, Zhang ZX. Necroptosis is involved in CD4pT cell-mediated microvascular endothelial cell death and chronic cardiac allograft rejection. *Transplantation*. 2017, 101:2026e2037.

Информация об авторах:

Дмитриев Юрий Валерьевич, младший научный сотрудник НИЛ нанотехнологий Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Галагудза Михаил Михайлович, д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор РАН, директор Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Dmitriev Yuri V., junior researcher at the research laboratory of Nanotechnology at the Institute of Experimental Medicine which is a structural unit of Almazov National Medical Research Centre;

Galagudza Mikhail M., MD, DSc, director of the Institute Experimental Medicine which is a structural unit of Almazov National Medical Research Centre, professor and corresponding member of the Russian Academy of Sciences.