

Морфологическая классификация повреждений нейронов

А. М. Голубев

НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского
Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии,
Россия, 10703, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Для цитирования: А. М. Голубев. Морфологическая классификация повреждений нейронов. *Общая реаниматология*. 2025; 21 (5): 4–14. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2025-5-2580> [На русск. и англ.]

***Адрес для корреспонденции:** Аркадий Михайлович Голубев, arkadygolubev@mail.ru

Резюме

Цель исследования: разработка морфологической классификации повреждения нейронов для использования в практической деятельности экспериментаторами, патологоанатомами и судебно-медицинскими экспертами.

Материал и методы. Исследовали нейроны коры головного мозга 30-ти экспериментальных животных (крысы линии Вистар). Из них: с остановкой кровообращения $n=10$, с отравлением клозапином в сочетании с алкоголем (доза клозапина — 150 мг/кг, доза алкоголя — 5 мл/кг), $n=20$. Кроме этого, исследовали кору головного мозга человека при субарахноидальных кровоизлияниях (САК), $n=23$, внезапной сердечной смерти $n=10$, коронавирусной инфекции, $n=18$. Окрашивание гистологических препаратов проводили гематоксилином и эозином, по Нисслю, по Фельгену (на ДНК), по Браше (на РНК и РНП), иммуногистохимическим методом выявляли каспазу-3.

Результаты. Предложили морфологическую классификацию повреждения нейронов, включающую децентрализацию ядра в нейроне, морфологические изменения ядрышка, темные нейроны, remodelирование хроматина, липофусциноз, отек нейронов, лизис вещества Ниссля, кальциноз нейронов, нейронофагию, некроз, апоптоз нейронов. Рассмотрели функциональные нарушения, возникающие при исследованных вариантах альтерации нейронов. В результате развивающихся повреждений нейронов нарушается функция цитоскелета нейронов, синтез субъединиц рибосом, синтез рибонуклеопротеидов, нарушение репарации ДНК, активируется апоптоз, повреждаются лизосомы, активизируется образование активных форм кислорода, регистрируются необратимые формы повреждения нейронов (нейронофагия, некроз, апоптоз).

Заключение. Предлагаемая морфологическая классификация дополняет существующие классификации, основанные на исследовании молекулярных маркеров повреждения нейронов, и может быть использована при проведении экспериментальных исследований и в практической работе патологоанатомов и судебно-медицинских экспертов.

Ключевые слова: нейроны, повреждение нейронов, морфологическая классификация

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках целевого задания Министерства науки и высшего образования (FGWS-2025-0016).

Morphological Classification of Neuronal Damage

Arkady M. Golubev*

V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,
Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

Summary

Objectives. To develop a morphological classification of neuronal damage for use in practical activities by researchers, pathologists, and forensic experts.

Material and methods. The neurons of the cerebral cortex of 30 experimental animals (Wistar rats) were studied. Of these: with circulatory arrest $N=10$, with clozapine poisoning in combination with alcohol $N=20$ (clozapine dose 150 mg/kg, alcohol dose 5 ml/kg); morphological material of the human cerebral cortex was studied in subarachnoid hemorrhages (SAH) $N=23$, sudden cardiac death $N=10$, coronavirus infection $N=18$. Histological preparations were stained with hematoxylin and eosin, according to Nissl, according to Feulgen (for DNA), according to Brachet (for RNA and RNP), caspase-3 was detected by immunohistochemistry.

Results. A morphological classification of neuronal damage was proposed, including: decentralization of the nucleus within a neuron, morphological changes in the nucleolus, dark neurons, chromatin remodeling, lipofuscinosis, neuronal edema, Nissl substance lysis, neuronal calcification, neuronophagia, necrosis, and neuronal apoptosis. Functional disorders that occur in the studied variants of neuronal alteration were considered. As a result of developing neuronal damage, the function of the neuronal cytoskeleton, synthesis of ribosome subunits, synthesis of ribonucleoproteins, and DNA reparation are impaired, apoptosis is activated,

lysosomes are damaged, the formation of reactive oxygen species is activated, and irreversible forms of neuronal damage (neuronophagia, necrosis, apoptosis) are recorded.

Conclusion. The proposed morphological classification complements existing classifications based on the study of molecular markers of neuronal damage and can be used in experimental studies and in the practical work of pathologists and forensic experts.

Keywords: *neurons, neuronal damage, morphological classification*

Conflict of interest. The author declares that he has no conflict of interest.

Funding. The work was carried out within the framework of the target assignment of the Ministry of Science and Higher Education (FGWS-2025-0016).

Информация об авторе/Information about the authors:

Аркадий Михайлович Голубев/Arkady M. Golubev: <https://orcid.org/0000-0002-3165-0378>

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

Важное значение в понимании процессов, происходящих в ЦНС, имеют морфологические исследования, позволяющие верифицировать общепатологические процессы при воздействии повреждающих факторов и оценить характер структурных повреждений нейронов. В повседневной практической деятельности патологоанатом и судебно-медицинский эксперт решают задачи выявления повреждений нейронов, их разновидностей, топографическую локализацию с последующим обоснованием их значимости в возникновении функциональных нарушений при различных заболеваниях центральной нервной системы (ЦНС).

Морфологическая классификация неспецифических повреждений нейронов, разработанная в институте морфологии человека [1] включает: острое набухание нервных клеток, первичное раздражение нейронов, гидропические изменения нервных клеток, жировую дистрофию, пигментные дистрофии, обызвествление нейронов, сморщивание нервных клеток, тяжелые изменения нейронов, ишемическое повреждение нейронов, кариоцитоллиз, сателлитоз, нейронофагию. Данная классификация включает не только морфологические признаки повреждения нейронов, но и этиологические факторы (первичное раздражение, ишемическое повреждение), а также интенсивность повреждения (тяжелые изменения нейронов).

За период существования классификации появились данные, характеризующие новые варианты повреждения нейронов, уточняющие механизмы альтерации, предложены варианты оценки повреждения нейронов на основе выявления молекулярных маркеров. В 1990 г. [2] предложена классификация необратимых повреждений клеток: I — апоптоз, II — аутофагия, III — некроз. В 2005 г. (Nomenclature Committee on Cell Death, NCCD) [3] рекомендована классификация, в которой охарактеризованы другие варианты альтерации клеток. Клетка может считаться нежизнеспособной в случае выявления одного из трех морфологических критериев: потеря целостности цитоплазматической мем-

браны, полная фрагментация клетки (в том числе и ее ядра) с формированием апоптотических телец и поглощение погибшей клетки (или ее фрагментов) другой клеткой.

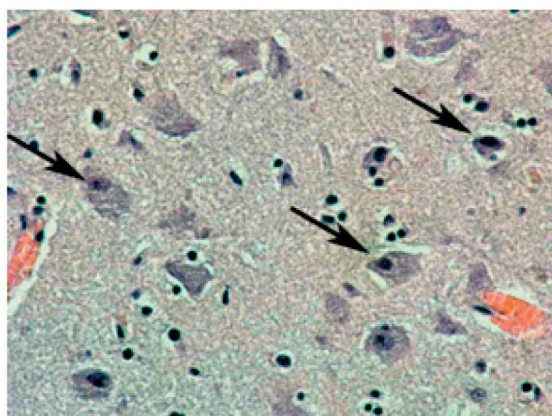
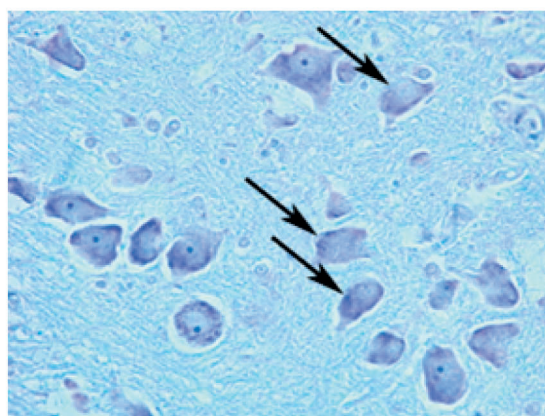
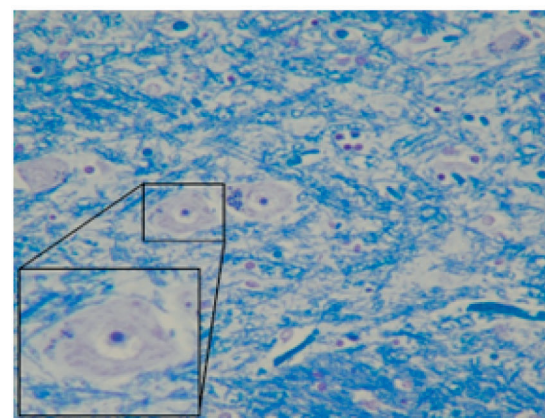
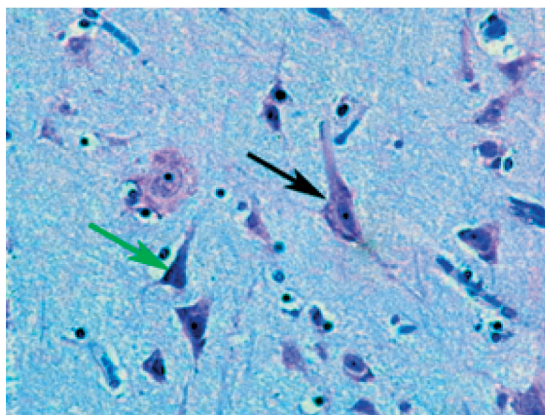
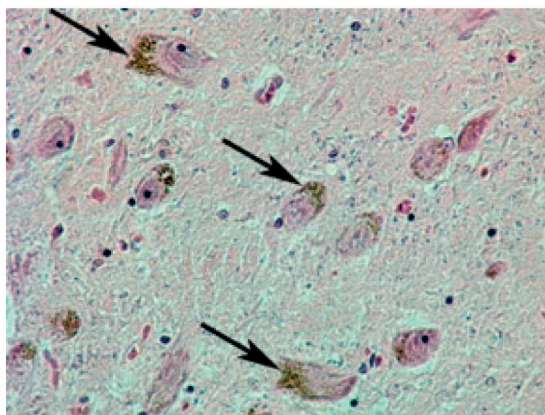
Исследователи пришли к пониманию того, что морфологические варианты альтерации клеток (в том числе нейронов) свидетельствуют о функциональной, биохимической и иммунологической неоднородности механизмов их повреждения. Для определения типа клеточной смерти рекомендуется визуализация морфологических изменений и определение биохимических изменений в клетке. NCCD предложил критерии для определения морфологических типов клеточной смерти и дал рекомендации по использованию терминологии, связанной с клеточной смертью [4]. В то же время данная классификация не учитывает ряд морфологических изменений, которые на определенном этапе являются обратимыми, но при длительном и интенсивном воздействии повреждающих факторов приводят к необратимым структурным изменениям.

Дополнительно к имеющимся классификациям предложили классификацию вариантов альтерации нейронов ЦНС с учетом морфологических признаков повреждения, включая выявление молекулярных маркеров гистохимическими и иммуногистохимическими методами исследования.

Цель исследования — разработка морфологической классификации повреждения нейронов для использования в практической деятельности экспериментаторами, патологоанатомами и судебно-медицинскими экспертами.

Материал и методы

Исследовали нейроны коры головного мозга 30-ти экспериментальных животных (крысы линии Вистар). Из них 10 — с остановкой кровообращения, 20 — с отравлением клозапином в сочетании с алкоголем (доза клозапина 150 — мг/кг, алкоголя — 5 мл/кг). Кроме этого, исследовали кору головного мозга человека при субарахноидальных кровоизлияниях (САК) ($n=23$), внезапной сердечной смерти ($n=10$), COVID-19 ($n=18$). Провели окрашивание гистологических препаратов гематоксилином

*a**b**c**d**e*

и эозином, по Нислю, по Фельгену, по Браше, люксолевым синим и крезил фиолетовым, иммуногистохимическим методом выявляли каспазу-3.

Результаты исследования

Децентрализация ядра нейрона. Одним из часто встречающихся вариантов повреждения нейронов явилось смещение ядра на периферию клетки. Наиболее отчетливо это регистрировали в крупных нейронах, в которых значительный объем принадлежал цитоплазме, в связи с чем ядро могло менять свое положение в клетке (рис. 1, *a*). Процесс миграции ядра нейрона регулируется сложными молекулярными механизмами, рассматриваемыми в обсуждении результатов исследования.

Морфологические изменения ядрышка ядра нейрона. При гистологическом исследовании часто отмечали смещение (децентрализацию) ядрышек ядер нейронов, регистрируемую в части нейронов, в то время как в других нейронах ядрышко сохраняло центральное положение в ядре клеток. Кроме этого, повреждение нейронов сопровождалось исчезновением ядрышек, снижением интенсивности их окрашивания. Диаметр ядрышек в клетках, синтезирующих субъединицы рибосом, варьировал от

Рис. 1. Повреждения нейронов коры головного мозга человека при субарахноидальных кровоизлияниях (*a, b, d, e*) и COVID-19 (*c*), ув. 400.

Примечание. *a* — нейроны 5-го слоя коры головного мозга человека. Стрелками показали смещение (децентрализацию) ядер нейронов. Окрашивание гематоксилином и эозином. *b* — стрелками показали, что в части нейронов ядрышки ядер не окрашены. Окрашивание по Нислю. *c* — ядрышки окрашены синим, что свидетельствует о кислой реакции. Окрашивание люксолевым синим и крезил-фиолетовым. *d* — тигролиз (черная стрелка), темные нейроны (зеленая стрелка). Окрашивание по Нислю. *e* — липофусциноз нейронов. Окрашивание гематоксилином и эозином.

0,5 до 7 мкм. В клетках, где образование рибосом снижалось или прекращалось, размер ядрышек уменьшался до 0,1–0,3 мкм. Форма, размеры и количество ядрышек зависели от функционального состояния ядра: чем крупнее ядрышко, тем выше его активность (рис. 1, *b, c*).

Морфологические изменения вещества Ниссля. Базофильное вещество Ниссля, выявляемое окрашиванием метиленовым синим (метод Ниссля), располагалось в перинуклеарной зоне. Электронномикроскопическое исследование показало, что базофильное вещество образовано уплотненными цистернами гранулярной эндоплазматической сети, где располагались рибосомы, обеспечивающие синтез белка в клетке. Гранулы вещества Ниссля содержали рибонуклеопротеиды и белково-полисахаридные комплексы. Базофилия, выявленная при окрашивании гистологических срезов по методу Ниссля, была обусловлена содержанием РНК в составе рибосом.

Острые нарушения мозгового кровообращения сопровождались значительным снижением интенсивности окрашивания вещества Ниссля или полным отсутствием окрашивания. Отмечали распыление вещества Ниссля в цитоплазме нейронов, а также смещение в периферические зоны цитоплазмы нейрона (рис. 1, *d*).

Липофусциоз нейронов (приобретенный). Образующийся в цитоплазме нейронов липофусцин, обладающий аутофлуоресценцией, является одним из основных маркеров повреждения нейронов головного мозга при цереброваскулярных заболеваниях. Липофусцин проявляет вариабельность по своим свойствам: белковый, липидный и/или каротиноидный состав (рис. 1, *e*).

Отек нейронов. Клеточный (цитотоксический) отек характеризовался внутриклеточным накоплением жидкости в результате перераспределения, а не увеличением содержания жидкости в ткани мозга. Отек нейронов развивался в результате поступления в клетку Na^+ и Cl^- , воды из интерстициальных пространств после повреждения центральной нервной системы. На светооптическом уровне отмечали набухание клеток, вакуолизацию цитоплазмы нейронов. Внутриклеточный отек наблюдали при онкозе, являющимся одним из вариантов повреждения нейронов (рис. 2, *a*).

Темные нейроны. Одним из гистологических вариантов повреждения нейронов являлись, так называемые, темные нейроны, появляющиеся в результате воздействия на ЦНС повреждающих факторов. Темные нейроны — это гиперхромные базофильные нейроны с интенсивно окрашенной цитоплазмой гематоксилином и эозином, по Нисслию и Браше. Тем-

ные нейроны нередко подвергаются сморщиванию и необратимым морфологическим изменениям (рис. 2, *b*).

Кальцификация нейронов. Одной из причин повреждения нейронов является повышенное содержание в них кальция. При окрашивании гистологических срезов гематоксилином для кальцификации характерно появление в цитоплазме нейронов темно-голубых гранул. Необратимые повреждения нейронов при их кальцификации развиваются по апоптотическому или некротическому пути.

Ремоделирование (морфологические изменения) хроматина. Хроматин при гистологическом исследовании в ядре нейронов был представлен очень мелкими гранулами (эухроматин) или крупными агрегатами (гетерохроматин). Локализация хроматина в ядре различалась. В одних ядрах он располагался по всей площади ядра, в других концентрировался в области внутренней ядерной мембраны. При повреждении нейрона хроматин менял интенсивность окрашивания. Глыбки хроматина становились гипохромными, а при некрозе клеток хроматин не окрашивался ядерными красителями (рис. 2, *c*). В хроматине ядер присутствовали деспирализованные формы хромосом, осуществляющих реализацию генетической информации. Его химической основой являются дезоксирибонуклеопротеины — комплекс ДНК с гистоновыми и негистоновыми белками. Белки составляют значительную часть вещества хромосом. Белки выполняют структурную функцию, обеспечивая пространственную организацию ДНК в хромосомах.

Некроз. Некроз является одним из необратимых вариантов повреждения нейронов. При некрозе сохраняется целостность клеток (в отличие от апоптоза, при котором клетка фрагментируется с образованием апоптотических телец). Ядро нейрона не окрашивалось ядерными красителями в результате повреждения нуклеиновых кислот. Клетки превращались в клетки-тени, с трудом различающиеся при микроскопическом исследовании. Кариолизис характеризовал переход от некробиоза к собственно некрозу и верифицировался при окраске гематоксилин-эозином (рис. 2, *d*).

Фагоцитоз нейронов (нейронофагия). Нейронофагия, как вариант летального повреждения клеток, была обусловлена контактом нейрона с клетками микроглии (сателлитоз). В дальнейшем микроглия проникает в цитоплазму нейрона, завершая процесс фагоцитоза. При гистологическом исследовании фиксировали последовательные стадии этого процесса (рис. 2, *e*).

Апоптоз. При апоптозе происходил распад нейрона на отдельные апоптотические тельца,

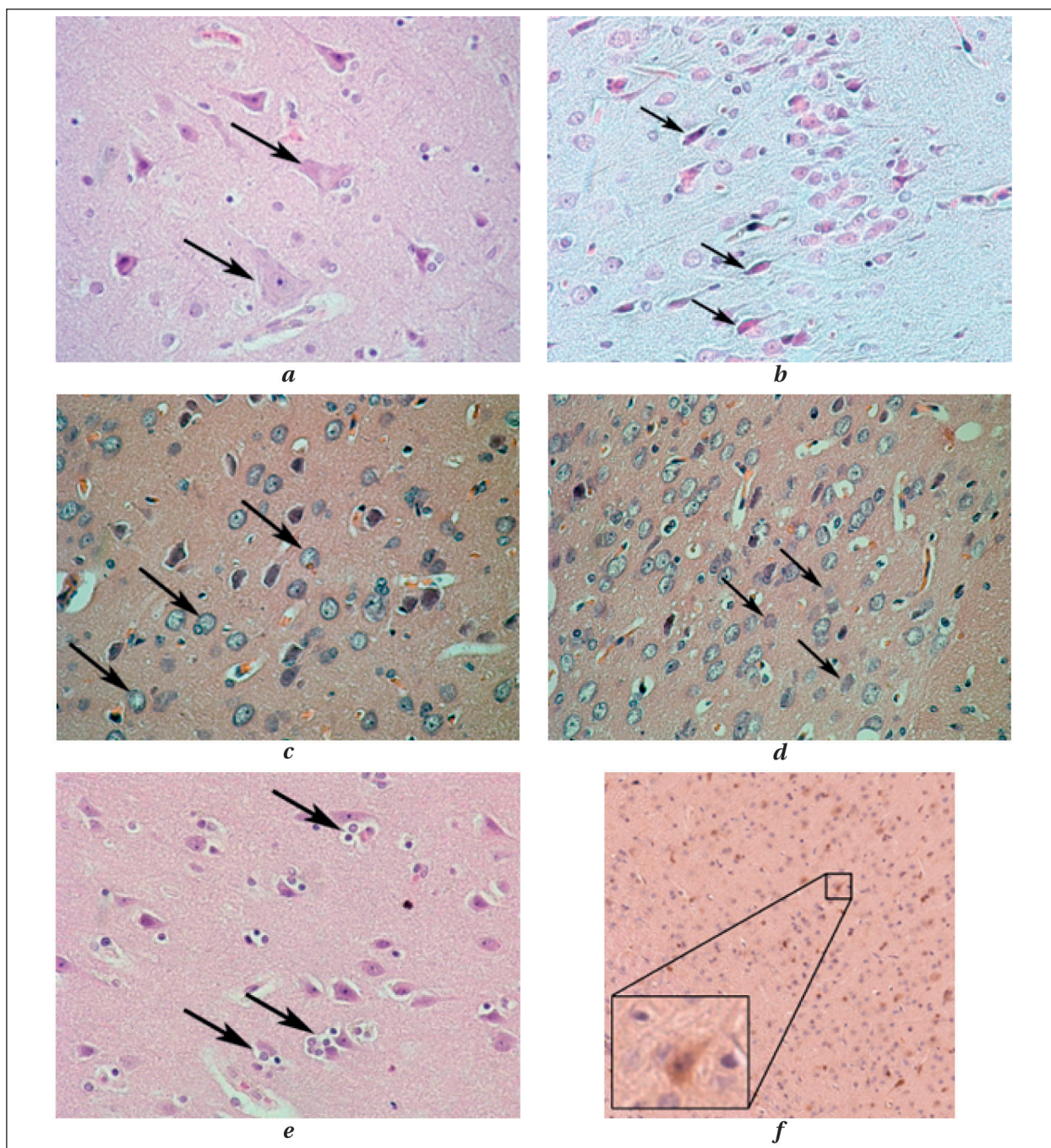


Рис. 2. Повреждения нейронов коры головного мозга крыс при отравлении клозапином в сочетании с алкоголем (a–e) и при остановке кровообращения (f).

Примечание. a–e: окрашивание гематоксилином и эозином. a — 5-й слой коры головного мозга. Отек (набухание) нейронов. Ув. 400. b — 2–3-й слой коры головного мозга. Темные деформированные нейроны. Ув. 200. c — хроматин ядер не окрашен. Ув. 200. d — некроз нейронов, клетки-тени. Хроматин не окрашен. Ув. 200. e — нейронофагия. Ув. 400. f — остановка кровообращения. Нейроны с положительной ИГХ реакцией на Cas-3. Ув. 200

ограниченные плазмалеммой. Морфологические изменения на ранних стадиях апоптоза были не выражены и связаны с активностью молекулярных факторов — каспазы-3 и др. Конденсация хроматина, фрагментация ядра, уплотнение клетки и блеббинг (появление выпячиваний клеточной поверхности) проявлялись на более поздних стадиях апоптоза (рис. 2, f).

Обсуждение

Механизмы развития рассмотренных морфологических изменений и их функциональное значение.

Децентрализация ядра. Миграция ядер в постмитотических нейронах, ремоделирование структуры клеток обусловлены взаимодействием цитоскелета и связанных с ним белков, при-

существующих на плазматической мембране, которые не только определяют форму клетки, но и регулируют внутриклеточный транспорт [5].

Миграция клеток и перемещения ядра в клетке представляет собой сложное молекулярное событие. Во многих случаях моторные белки микротрубочек dynein и kinesin непосредственно взаимодействуют с ядром нейрона через комплекс LINC (линкер нуклеоскелета и цитоскелета) — белковый комплекс, связанный как с внутренней, так и с внешней мембранами ядра, и управляют направленным ядерным движением. Моторы микротрубочек воздействуют на небольшие точки на ядерной оболочке посредством сборки с комплексом LINC, направляя ядро в определенном направлении. Примечательно, что dynein и kinesin не просто сегрегированы в эксклюзивные «полосы движения» микротрубочек, но могут синергетически управлять односторонним движением ядер вдоль однородно ориентированных микротрубочек. Такая скоординированная деятельность противоположных «моторов» особенно важна для ядерной миграции в узких пространствах. Кроме этого, на деформацию и перемещение ядра оказывает влияние сократимость актомиозина. В отличие от управляющих сил моторов микротрубочек, актомиозин воздействует на обширную область клетки и ядра, что приводит к ядерной деформации и его транслокации. К актомиозину влияет на внутриклеточный транспорт и форму клетки [6].

Таким образом, перемещение ядра в клетке свидетельствует об изменениях цитоскелета и нуклеоскелета, лежащих в основе функциональных нарушений нейрона. Важнейшие функции клеток, такие как фагоцитоз, пиноцитоз, хемотаксис всецело связаны с повреждением цитоскелета. Изменения в цитоскелете нейронов нарушают работу синапсов, энергетический метаболизм и транспорт рРНК, а также способствуют агрегации белков и необратимой альтерации нервных клеток [7].

Морфологические изменения ядрышка ядра нейрона. Наряду с «традиционной» ролью синтеза рРНК и сборки рибосом ядрышко контролирует физиологические процессы в клетке и гомеостаз. Функция ядрышка необходима для жизнедеятельности нейронов и ее особенности различаются между типами клеток. Функция ядрышка также имеет решающее значение при действии повреждающих факторов, поскольку оно контролирует митохондриальную активность и сигнальные пути стресса [8].

Ядрышко является основным местом биогенеза рибосомной субъединицы в эукариотических клетках. Совместно с генами рибосомной ДНК образуются специфические хромосомные

структуры, известные как зоны организации ядрышек. Присутствие белков, не имеющих связи с продукцией субъединиц рибосомы, предполагает дополнительные функции ядрышка, такие как регуляция митоза, развитие клеточного цикла, реакция на стресс и биогенез различных рибонуклеопротеиновых комплексов [9].

В интерфазных клетках рибосомная ДНК (рДНК) локализуется внутри и рядом с ядрышками, и ее расположение указывает на транскрипционную активность рибосомных генов — неактивная рДНК снаружи, а активная внутри. Более того, само ядрышко выступает пространственным организатором хроматина. Микроскопические исследования дают возможность исследовать пространственно различную локализацию различных популяций ДНК по отношению к ядрышковой структуре [10].

К структурному нарушению ядрышка и апоптозу приводит ингибирование РНК-полимеразы-1 нейронов, которая транскрибирует рРНК (перенос генетической информации с ДНК на РНК) [11].

Измерения диаметра ядрышка и содержания ядрышковой PARP-1 (ядерного белка (АДФ-рибоза) полимеразы-1, регулирующего экспрессию генов) в гиппокампе людей с когнитивными нарушениями, показали уменьшение диаметра ядрышек нейронов и снижение количества ядрышек, содержащих PARP-1. Данные исследования свидетельствуют о том, что нарушение формы и функции ядрышка является ранним и важным признаком в прогрессировании когнитивных нарушений [12].

Вещество Ниссля: морфологические изменения. Одним из вариантов повреждения нейронов является тигролиз — пылевидный распад вещества Ниссля, обнаруживаемый в нейронах коры через 20 мин после 4-минутной остановки кровотока. Нарушения синтеза белка имеют исключительное значение в процессе развития альтерации нейронов при цереброваскулярных заболеваниях. В то же время биогенез рибосом оказывает влияние на стимулирование восстановления нейронов после инсульта [13].

При стрессе в основе нарушения синтеза белка лежит изменение процессинга рРНК. Стресс способствует расщеплению тРНК (транспортная РНК, доставляющая аминокислоты к рибосомам, синтезирующим белки, что ведет к прекращению формирования рибосом). Эти события, развивающиеся на молекулярном уровне, способствуют подавлению трансляции белков (реализация последовательности аминокислот в синтезируемой молекуле белка) [14].

Отек нейронов. Снижение осмолярности плазмы вызывает быстрое поглощение воды астроцитами, но не нейронами. Астроциты ос-

мотически набухают, так как они экспрессируют функциональные водные каналы (аквапорины), тогда как нейроны лишены функциональных аквапоринов. Тем не менее, отек нейронов развивается, когда нарушается приток крови к мозгу (цитотоксический отек), например, при инсульте, внезапной остановке сердца или черепно-мозговой травме. Ишемический отек нейронов не является осмотическим, а развивается в результате деполяризации, обусловленной нарушением функции АТФ-зависимой натрий/калиевой АТФазы (Na^+/K^+ насос). Кроме этого, при ишемии вовлекаются котранспортеры ионов/воды, а также водяной насос аминокислот [15].

Устойчивость пирамидных нейронов к осмотическому набуханию объясняется отсутствием у них функциональных водных каналов AQP4. Нейроны не являются осморезистентными, а их отек управляется независимым от AQP4 механизмом [16].

Отек головного мозга нарушает церебральную перфузию и может привести к транскенториальному вклинению. Важную роль в поддержании стабильной микросреды ЦНС играет гематоэнцефалический барьер. При ишемическом инсульте нарушение структур гематоэнцефалического барьера приводит к повышению парацеллюлярной проницаемости, что способствует экстравазации компонентов крови и вызывает вазогенный отек головного мозга. Лимфатическая система и менингеальные лимфатические сосуды, обеспечивают канал для проникновения спинномозговой жидкости в головной мозг [17].

После острого повреждения ЦНС клетки нейроваскулярной единицы, подвергаются пре- и посттранскрипционным изменениям активности ионных каналов и транспортеров. Эти изменения приводят к неадекватному переносу ионов и возникновению аномальных осмотических сил, которые в конечном итоге проявляются в виде отека мозга [18].

Темные нейроны. Гиперхромный темный нейрон является клеткой с активным белковым синтезом, в которой при длительном и интенсивном воздействии неблагоприятных факторов развиваются необратимые процессы альтерации [19].

Темные нейроны, возникающие в результате альтерации, необходимо дифференцировать с искусственными (артефактными) темными нейронами, поврежденными при фиксации, проводке и окрашивании, в которых прижизненно отсутствовали процессы повреждения. Было показано, что количество искусственных нейронов увеличивается при несоблюдении способов фиксации препаратов: а именно, замена 4% забуференного раствора параформальдегида

на иммерсию. Важным признаком артефактных нейронов является изоморфизм [20].

Большая часть измененных нейронов находится на стадии обратимых изменений. Структура части темных нейронов в коре головного мозга крыс в результате гипогликемических судорог восстанавливалась в течение 2 дней. Невосстанавливающиеся темные нейроны удалялись из коры головного мозга двумя разными способами. Если нейроны присутствовали в неповрежденной среде, они удалялись посредством апоптоза, а нейроны, присутствующие в поврежденной среде, удалялись посредством некроза [21].

Одна из гипотез объясняет формирование темных нейронов переходом цитоплазмы золь в гель уплотняющихся нейронов. Изменения молекулярного состава гликокаликса ведет к уменьшению объема нейрона в результате воздействия на цитоскелет, ядро, мембрана которого связана с цитоскелетом, и на актин. В результате сокращение цитоскелета и возрастание внутриклеточного давления ведет к потере воды и сморщиванию нейронов. Другая гипотеза объясняет феномен распространения темных нейронов через дендритные связи. Исследования представляют доказательства, указывающие на присутствие физического контакта в синаптической зоне. Пресинаптическая и постсинаптическая мембраны дендритов связываются посредством β нейрексина и нейролигина. Межклеточные области этих адгезивных белков обеспечивают соединение между пресинаптической зоной и постсинаптическим уплотнением. Этот вид связи обеспечивает быстрое межклеточное взаимодействие в результате полимеризации актина двух близко находящихся нейронов. Предполагается, что роль β нейрексина-нейролигина заключается в полимеризации актина и передаче информации от одного нейрона на соседние, что и формирует новые популяции темных нейронов [22].

Кальцификация нейронов. В когорте из 1130 пациентов с острым ишемическим инсультом определили кальцификацию гиппокампа при КТ-исследованиях. Кальциноз гиппокампа выявляли у 381 (34%) больного. Распространенность увеличивалась с возрастом с 8% в возрасте до 40 лет и до 45% в возрасте 80 лет и старше [23].

Фотодинамическое воздействие на нейроны и глиальные клетки, вызывающее окислительный стресс и ишемическое повреждение, сопровождается нарушением кальциевого гомеостаза. Инициированные окислительным стрессом и ишемией процессы в нервной ткани ведут к апоптотическому либо некротическому сценарию клеточной смерти [24].

Реперфузия несет риск острого кальций-зависимого повреждения гематоэнцефалического барьера. Однако его механизм неизвестен. Определение активности НАДФН-оксидазы типа 5 (NOX5), активируемый кальцием фермент, образующий АФК, показало, что реоксигенация или перегрузка кальцием повышают уровень АФК в мозге NOX5-зависимым образом. *In vivo* постишемическое образование АФК, объем инфаркта и функциональные исходы ухудшались у мышей в связи с активизацией NOX5-KI. Фармакологическое ингибирование NOX5 предотвращало острое повреждение, вызванное реоксигенацией [25].

Ремоделирование (морфологические изменения) хроматина. Хроматин образован деспирализованными формами хромосом в неделящемся ядре, реализующими генетическую информацию. Химическая основа хроматина — дезоксирибонуклеопротеин — комплекс ДНК с гистоновыми и негистоновыми белками. На долю белков хромосом приходится около 65% массы этих структур. Содержание негистоновых белков в хромосомах существенно меньше, чем гистонов, но они чрезвычайно разнообразны (более 100 фракций). Морфологически выделяют гетерохроматин и эухроматин (открытый хроматин), отличающиеся функциональными свойствами. На основании морфологических особенностей хроматина (его формы и расположения) картированы различные виды нейронов [26].

Регуляция хроматина с помощью эпигенетических механизмов играет центральную роль в экспрессии генов. Аберрантная (ошибочная) регуляция хроматина, наблюдаемая при многих заболеваниях, лежит в основе дефектов эпигенетической регуляции генов, что приводит к нарушениям программам экспрессии генов. Эти дефекты вызваны мутациями в генах, кодирующих ферменты, которые модифицируют ДНК, гистоны и формируют архитектуру хроматина [27].

Хроматин является активным участником процесса репарации ДНК. Изменение паттернов модификаций гистонов, формируемых многочисленными гистон-модифицирующими ферментами, и ремоделирование хроматина, являются ключевыми для качественной репарации ДНК [28].

Регуляция формирования открытого хроматина является важным механизмом для контроля паттернов экспрессии генов. Полногеномные исследования различных тканей клеток, включая клетки нервной системы, выявили специфичные для тканей и типов клеток ландшафты доступности хроматина [29].

Гипоксия, недостаточное поступление питательных веществ вызывают уплотнение хроматина, связанное с истощением АТФ. Подвиж-

ность линкерного гистона H1 значительно снижается. Исследования иллюстрируют способность архитектуры хроматина физически реагировать на условия окружающей среды, напрямую связывают клеточный энергетический статус с уплотнением хроматина и дают представление о влиянии ишемии на ядерную архитектуру клеток [30].

Структура хроматина варьирует в зависимости от типа клеток, при этом хроматин нейронов демонстрирует более высокую региональную изменчивость по сравнению с другими клетками [31].

Ферменты и метаболиты могут модулировать хроматин посредством регуляции активности белков хроматина, включая гистон-модифицирующие ферменты. Нарушение регуляции этой метаболической активности связано, в частности, с цереброваскулярными заболеваниями [32].

В ядре клетки млекопитающих наблюдается четкое пространственное разделение активных эухроматиновых и неактивных гетерохроматиновых геномных областей. В обычных ядрах, как показывает микроскопия, эухроматин локализуется внутри ядра, а гетерохроматин — на периферии ядра. Для построения архитектуры из разделенных фаз хроматина необходимы взаимодействия с ядерной ламинаой [33].

Эухроматин пространственно организован в транскрипционно-неактивные домены, перемежающиеся очагами транскрипционной активности. РНК индуцирует образование транскрипционных карманов, которые вытесняют транскрипционно неактивный хроматин [34].

Липофусциноз нейронов (приобретенный).

Образованию липофусцина способствуют окислительный стресс, старение и другие факторы. Накопление агрегатов окисленных белков и сильно сшитых материалов, таких как липофусцин, влияет на жизнеспособность клеток. Постмитотические нейроны не могут удалить липофусцин посредством фагоцитоза и аутофагии, которые накапливаются в виде эндотоплазматических гранул в цитоплазме клеток, нарушая функцию нейронов. Помимо того, что липофусцин является мощным источником окислителей, он индуцирует апоптоз. Цитотоксичность липофусцина тесно связана с присутствием в нем железа. Как и в случае образования других крупных белковых агрегатов, процесс, ответственный за их поглощение и деградацию, представляет собой макроаутофагию. Аутофагосомы и лизосомы являются местом хранения биомолекулярных агрегатов этого типа, способствуя смягчению их цитотоксичности [35].

Присутствие липофусцина в нейронах существует с его локализацией в микроглии. Глиальные клетки откладывают кластеры ли-

пофусцина в перикапиллярных областях, что оказывает негативное воздействие на гомеостаз нейронов и глии [36].

Увеличение содержания липофусцина в нейронах связано с процессом старения. В то же время образование пигмента продемонстрировано не только у старых, но и у молодых животных, а также у особей, подвергнутых стрессу, диетическому и экологическому вмешательству. Электронно-микроскопические исследования на животных показали значительную изменчивость структуры отдельных гранул липофусцина, но наличие «прозрачных вакуолей», окруженных единичной мембраной, является одной из характерных особенностей нейронального липофусцина у пожилых людей [37].

Липофусцин, являясь фотосенсибилизатором, потенцирует внутриклеточный дисбаланс, играя решающую роль в ингибировании функции протеасомы (многобелковый комплекс, осуществляющий протеолиз дефектных белков), активизации митофагии, аутофагии, нарушении лизосомальной стабильности и продукции активных форм кислорода [38].

Изолированные агрегаты липофусцина, содержащие повышенные концентрации пролина, кальция и железа, вызывают повреждение клеток через пироптозоподобный путь. Липофусцин активизирует выработку митохондриальных АФК и вызывает лизосомальную дисфункцию за счет изменений лизосомальной мембраны, что приводит к снижению количества лизосом и нарушению активности катепсина D. Дефицит генома CTSD считается основной причиной нейронального липофусциноза [39].

Некроз. Считалось, что некроз при инсульте, черепно-мозговой травме, не имеет генетической регуляции. Моделирование повреждения нейронов перегрузкой кальцием выявило, что JIL-1/митоген- и стресс-активируемая протеинкиназа-1, 2 являются регулятором некроза нейронов посредством фосфорилирования серина 28 гистона H3 (H3S28ph). Кроме того, идентифицирована активация Trithorax (Trx). Для проверки роли каскада JIL-1/PRC1/Trx у млекопитающих, изучен некроз, индуцированный глутаматом, в культурах кортикальных нейронов крыс и моделях ишемии головного мозга. Обнаружено, что каскад активируется в этих условиях, а ингибирование каскада подавляет некроз *in vitro* и *in vivo* [40].

Установлено, что реакции на повреждение, включая репарацию ДНК, метилирование ДНК и автономные механизмы некроза нейронов человека и экспериментальных животных различны [41].

В механизмах повреждения нейронов важная роль принадлежит РНК. РНК-связывающие

белки имеют решающее значение для регуляции процессинга и транспорта РНК. Дефекты процессинга РНК все чаще признаются критическими детерминантами неврологических заболеваний. Эти механизмы лежат в основе изменения функции нейронов, повышения восприимчивости нейронов к влиянию повреждающих факторов, изменениям в экспрессии РНК, где центральная роль в сохранении функции и морфологии нейронов принадлежит РНК-связывающим белкам [42].

Одним из вариантов некротического повреждения нейронов является ферроптоз, развивающийся при нарушении баланса свободного железа и перекисного окисления липидов. Этот процесс приводит к нарушению структуры и функций плазматических мембран. Морфологическими проявлениями ферроптоза в нервной ткани являются снижение количества митохондрий, уплотнение и (или) дезорганизация крист митохондрий, разрыв их внешней мембраны, а также увеличение плотности внутренних мембран. Этиологическим фактором ферроптоза служит недостаток GPx4 (Glutathione peroxidase 4, глутатионпероксидаза 4), необходимой для восстановления токсичных перекисей липидов. При ишемическом инсульте, когда приток крови к мозгу ограничен, наблюдается повышенное усвоение железа, окислительный стресс и нарушение целостности гематоэнцефалического барьера. Дисбаланс белков, участвующих в транспортировке и хранении железа, усиливает окисление липидов и способствует повреждению нейронов, что указывает на возможность гибели клеток мозга, особенно нейронов, в результате ферроптоза [43].

Фагоцитоз нейронов (нейронофагия). После инсульта нейроны подвергаются повреждению в связи с продолжающейся ишемией и эксайтотоксичностью. Они высвобождают сигналы «найди меня» (АТФ), «съешь меня» (фосфатидилсерин), которые связываются с опсоинами — компонентами комплемента C1q и C3b, индуцируя микроглию для фагоцитоза поврежденных нейронов. Блокирование этих факторов нейронов или фагоцитарных рецепторов микроглии предотвращает отсроченную потерю нейронов и поведенческие нарушения в моделях ишемического инсульта у грызунов [44].

Микроглия поглощает и удаляет опсонизированные и неопсонизированные мишени, такие как патогены, апоптотические клетки и клеточный дебрис. Фагоцитоз также имеет решающее значение в процессах развития нервной системы, гомеостаза и механизмах восстановления [45]. Кроме микроглии обнаружена способность астроцитов реагировать на повреждение нейронов [46].

Апоптоз. Существует два вида апоптоза — внешний (каспазозависимый) и внутренний (не связанный с каспазами). Внутренний путь запускается внутриклеточными факторами, которые обнаруживают повреждения ДНК, присутствие вирусных патогенов или реагируют на отсутствие сигналов, поступающих извне от других клеток. В отличие от этого, внешний путь апоптоза запускается сигналом, поступающим извне, чаще всего от естественных киллеров (NK-клеток) или CD8-положительных цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ). Внешний путь индукции апоптоза начинается со связывания специфических лигандов (TNF α , FASL и др.) с рецепторами плазматической мембраны, цитоплазматические участки которых содержат домены смерти. Образующийся комплекс молекул носит название сигнального комплекса, индуцирующего гибель клетки (Death Inducing Signaling Complex, DISC). Последующая активация каспазы-8 ведет к активации эффекторных каспаз 3 и 7 и последующим необратимым повреждением клетки [47].

Внутренний запуск апоптоза связан с митохондриями, изменением их мембранного потенциала и освобождением проапоптотических белков семейства Bcl-2. Он зависит от активации и выделения в цитоплазму цитохрома C, флавопротеина AIF (фактор, индуцирующий апоптоз), прокаспазы-2. Причины, вызывающие высвобождение внутриклеточных сигналов апоптоза поврежденной клеткой, разнообразны: гипоксия, радиация, вирусная инфекция, повышенная внутриклеточная концентрация кальция и др. Митохондрии играют важную роль

и в других формах повреждения клеток: пироптозе, ферроптозе и некроптозе [48].

Заключение

Предлагаемая морфологическая классификация повреждений нейронов основана на выявляемых структурных изменениях нервных клеток гистологическими, гистохимическими и иммуногистохимическими методами.

С учетом единства структуры и функции рассмотрели функциональные нарушения, возникающие при альтерации нейронов. В частности, смещение ядра обусловлено повреждениями цитоскелета нейронов. Морфологические изменения ядрышек связаны с нарушением синтеза субъединиц рибосом. Снижение или отсутствие окрашивания вещества Ниссля свидетельствует о нарушении синтеза рибонуклеопротеидов. Темные нейроны свидетельствуют о накоплении белковых продуктов в цитоплазме клеток и нарушении их утилизации. Ремоделирование хроматина приводит к нарушениям репарации ДНК, процессов синтеза и др. Липофусцин является маркером повреждения нейронов, активирует апоптоз, повреждает лизосомы. Кальциноз способствует образованию активных форм кислорода. Нейронофагия, некроз и апоптоз являются необратимыми формами повреждения нейронов.

Предложенная морфологическая классификация повреждений нейронов дополняет имеющиеся классификации, которые преимущественно учитывают молекулярные механизмы повреждения.

Литература

1. Ермохин П. Н. Гистопатология центральной нервной системы. Под редакцией академика АМН СССР проф. А. П. Авцина. М.: «Медицина»; 1969: 245. УДК 616.831/832-001.8 (084.4). Yermokhin P. N. Histopathology of the central nervous system. Ed. by prof. A. P. Avtsyn, member of the USSR Academy of Medical Sciences. M.: Meditsina; 1969: 245. UDC 616.831/832-001.8 (084.4). (in Russ.).
2. Clarke G. D. Developmental cell death: morphological diverciti and multiple mechanisms. *Anatomy Embryology (Berl)*. 1990; 181: 195–201. DOI: 10.1007/BF00174615. PMID: 2186664.
3. Kroemer G., El-Deiry W. S., Golstein P. Nomenclature Committee on Cell Death Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death. *Cell Death Differentiation*. 2005; 2: 1463–1467. DOI: 10.1038/sj.cdd.4401724. PMID: 16247491.
4. Galluzzi L., Vitale I., Abrams J. M., Alnemri E. S., Baehrecke E. H., Blagosklonny M. V., Dawson T. M., et al. Molecular definitions of cell death subroutines: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death. *Cell Death & Differentiation*. 2012; 19: 07–120. DOI: 10.1038/cdd.2011.96. PMID: 21760595.
5. Di Giaimo R., Penna E., Pizzella A., Cirillo R., Perrone-Capano C., Crispino M. Cross talk at the cytoskeleton–plasma membrane interface: impact on neuronal morphology and functions. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (23): 9133. DOI: 10.3390/ijms21239133. PMID: 33266269.
6. Kengaku M. Cytoskeletal control of nuclear migration in neurons and non-neuronal cells. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2018; 94 (9): 337–349. DOI: 10.2183/pjab.94.022. PMID: 30416174.
7. Wilson D. M., Cookson M. R., Van Den Bosch L., Zetterberg H., Holtzman D. M., DeWachter I. Hallmarks of neurodegenerative diseases. *Cell*. 2023; 186: 693–714. DOI: 10.1016/j.cell.2022.12.032. PMID: 36803602.
8. Parlato R., Kreiner G. Nucleolar activity in neurodegenerative diseases: a missing piece of the puzzle? *J Mol Med (Berl)*. 2013; 91 (5): 541–547. DOI: 10.1007/s00109-012-0981-1. PMID: 23179684.
9. Dubois M.-L., Boisvert F.-M. The nucleolus: structure and function. In the book: *The Functional Nucleus*. David P. Bazett-Jones, Graham Dellaire. (eds.). Springer Nature Link; 2016: 29–49. DOI: 10.1007/978-3-319-38882-3_2.
10. Schufer C., Weipoltshammer K. Nucleolus and chromatin. *Histochem Cell Biol*. 2018; 150 (3): 209–225. DOI: 10.1007/s00418-018-1696-3. PMID: 30046888.
11. Slomnicki L. P., Hallgren J., Vashishta A., Smith S. C., Ellis S. R., Hetman M. Proapoptotic requirement of ribosomal protein L11 in ribosomal stress-challenged cortical neurons. *Mol Neurobiol*. 2018; 55 (1): 538–553. DOI: 10.1007/s12035-016-0336-y. PMID: 27975169.
12. Regier M., Liang J., Choi A., Verma K., Libien J., Hernández A. I. Evidence for decreased nucleolar PARP-1 as an early marker of cognitive impairment. *Neural Plast*. 2019; 2019: 4383258. DOI: 10.1155/2019/4383258. PMID: 31827497.
13. Wang X., Zhang X. Y., Liao N. Q., He Z. H., Chen Q. F. Identification of ribosome biogenesis genes and subgroups in ischaemic stroke. *Front Immunol*. 2024; 15: 1449158. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1449158. PMID: 39290696.
14. Chen Q. M. The Odds of protein translation control under stress. *Antioxid Redox Signal*. 2024; 40 (16-18): 943–947. DOI: 10.1089/ars.2023.0478. PMID: 38573012.
15. Hellas J. A., Andrew R. D. Neuronal swelling: a non-osmotic consequence of spreading depolarization. *Neurocrit Care*. 2021; 35 (Suppl 2): 112–134. DOI: 10.1007/s12028-021-01326-w. PMID: 34498208.
16. Murphy T. R., Davila D., Cuvelier N., Young L. R., Lauderdale K., Binder D. K., Fiocco T. A. Hippocampal and cortical pyramidal

- neurons swell in parallel with astrocytes during acute hypoosmolar stress. *Front Cell Neurosci.* 2017; 11: 275. DOI: 10.3389/fncel.2017.00275. PMID: 28979186.
17. Chen S., Shao L., Ma L. Cerebral edema formation after stroke: emphasis on blood-brain barrier and the lymphatic drainage system of the brain. *Front Cell Neurosci.* 2021; 15: 716825. DOI: 10.3389/fncel.2021.716825. PMID: 34483842.
 18. Stokum J. A., Gerzanich V., Simard J. M. Molecular pathophysiology of cerebral edema. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016; 36 (3): 513–538. DOI: 10.1177/0271678X15617172. PMID: 26661240.
 19. Зиматкин С. М., Бонь Е. И. Темные нейроны мозга. *Морфология.* 2017; 152 (6): 81–86. Zimatkin S. M., Bon E. I. Dark neurons of the brain. *Morphology = Zhurnal Anatomi i Gistopatologii.* 2017; 152 (6): 81–86. (in Russ.). DOI: 10.17816/morph.398200.
 20. Авдеев Д. Б., Степанов С. С., Горбунова А. В., Шоронова А. Ю., Макарьева Л. М., Акулинич В. А., Коржук М. С., Заболотных М. В. Темные нейроны сенсомоторной коры белых крыс после острой неполной ишемии в аспекте артефактов фиксации и нейроглияльных взаимоотношений. *Журнал анатомии и гистопатологии.* 2021; 10 (2): 9–20. Avdeev D. B., Stepanov S. S., Gorbunova A. V., Shoronova A. Yu., Makar'eva L. M., Akulinin V. A., Korzhuk M. S., Zabolotnykh M. V. Dark Neurons of the Sensorimotor Cortex of White Rats after Acute Incomplete Ischemia in Terms of Artifacts Fixation and Neuroglial Relationships. *Journal of Anatomy and Histopathology = Zhurnal Anatomii i Gistopatologii.* 2021; 10 (2): 9–22. (In Russ.). DOI: 10.18499/2225-7357-2021-10-2-9-22.
 21. Gallias E., Csordas A., Schwartz A., Mazlo M. «Dark» (compacted) neurons may not die in a necrotic manner. *Exp Brain Res.* 2005; 160 (4): 473–86. DOI: 10.1007/s00221-004-2037-4 PMID: 15480602. PMID: 15480602.
 22. Ahmadpour S., Behrad A., Fernández-Vega I. Dark neurons: a protective mechanism or a mode of death. *Journal of Medical Histology.* 2019; 3 (2): 125–131. DOI: 10.21608/jmh.2020.40221.1081.
 23. Kockelkoren R., De Vis J. B., Stavenga M., Mali W. P. Th. M., Hendrikse J., Rozemuller A. M., Koek H. L., et al, the DUST study group. Hippocampal calcification on brain CT: prevalence and risk factors in a cerebrovascular cohort. *Eur Radiol.* 2018; 28 (9): 3811–3818. DOI: 10.1007/s00330-018-5372-8. PMID: 29619516.
 24. Дзрзян В. А., Хайтин А. М., Демьяненко С. В. Нарушение кальциевого гомеостаза и ответные изменения в кальциевой сигнализации нейронов и глияльных клеток при фотодинамическом воздействии. *Биологические мембраны: Журнал мембранной и клеточной биологии.* 2022; 39 (4): 283–291. Dzreyan V. A., Khaitin A. M., Demyanenko S. V. Disruption of calcium homeostasis and following changes in calcium signaling in neurons and glial cells in response to photodynamic treatment. *Biological Membranes: Journal of Membrane and Cell Biology = Biologicheskiye Membrany: Zhurnal Membrannoy i Kletochnoy Biologii.* 2022; 39 (4): 283–291. (in Russ.). DOI: 10.31857/S0233475522040041.
 25. Casas A. I., Kleikers P. Wm., Geuss E., Langhauser F., Adler T., Busch D. H., Gailus-Durner V., et al. Calcium-dependent blood-brain barrier breakdown by NOX5 limits postreperfusion benefit in stroke. *J Clin Invest.* 2019; 129 (4): 1772–1778. DOI: 10.1172/JCI124283. PMID: 30882367.
 26. Winick-Ng W., Kukalev A., Harabula I., Zea-Redondo L., Szabó D., Meijer M., Serebreni L., et al. Cell-type specialization is encoded by specific chromatin topologies. *Nature.* 2021; 599 (7886): 684–691. DOI: 10.1038/s41586-021-04081-2. PMID: 34789882.
 27. Mirabella A. C., Foster B. M., Bartke T. Chromatin deregulation in disease. *Chromosoma.* 2016; 125: 75–93. DOI: 10.1007/s00412-015-0530-0. PMID: 26188466.
 28. Aleksandrov R., Ristova R., Stoynov S., Gospodinov A. The chromatin response to double-strand DNA breaks and their repair. *Cells.* 2020; 9 (8): 1853. DOI: 10.3390/cells9081853. PMID: 32784607.
 29. Su Y., Shin J., Zhong C., Wang S., Roychowdhury P., Lim J., Kim D., et al. Neuronal activity modifies the chromatin accessibility landscape in the adult brain. *Nat Neurosci.* 2017; 20 (3): 476–483. DOI: 10.1038/nn.4494. PMID: 28166220.
 30. Kirmes I., Szczurek A., Prakash K., Charapitsa I., Heiser C., Mushev M., Schock E., et al. A transient ischemic environment induces reversible compaction of chromatin. *Genome Biol.* 2015; 16: 246. DOI: 10.1186/s13059-015-0802-2. PMID: 26541514.
 31. Fullard J. F., Hauberg M. E., Bendl J., Egervari G., Cirmaru M.-D., Reach S. M., Motl J., et al. An atlas of chromatin accessibility in the adult human brain. *Genome Res.* 2018; 28 (8): 1243–1252. DOI: 10.1101/gr.232488.117. PMID: 29945882.
 32. Li X., Egervari G., Wang Y., Berger S. L., Nat Z. L. Regulation of chromatin and gene expression by metabolic enzymes and metabolites. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2018; 19 (9): 563–578. DOI: 10.1038/s41580-018-0029-7. PMID: 29930302.
 33. Falk M., Feodorova Y., Naumova N., Imakaev M., Lajoie B. R., Leonhardt H., Joffe B., et al. Heterochromatin drives compartmentalization of inverted and conventional nuclei. *Nature.* 2019; 570 (7761): 395–399. DOI: 10.1038/s41586-019-1275-3. PMID: 31168090.
 34. Hilbert L., Sato Y., Kuznetsova K., Bianucci T., Kimura H., Jülicher F., Honigsmann A., et al. Transcription organizes euchromatin via microphase separation. *Nat Commun.* 2021; 12: 1360. DOI: 10.1038/s41467-021-21589-3. PMID: 33649325.
 35. Di Guardo G. Lipofuscin, lipofuscin-like pigments and autofluorescence. *Eur J Histochem.* 2015; 59 (1): 2485. DOI: 10.4081/ejh.2015.2485. PMID: 25820564.
 36. Riga D., Riga S., Halalau F., Schneider F. Brain lipopigment accumulation in normal and pathological aging. *Ann N Y Acad Sci.* 2006; 1067: 158–163. DOI: 10.1196/annals.1354.019. PMID: 16803981.
 37. Grees P., Hasan M. Lipofuscin in neuronal aging and diseases. *Norm Pathol Anat (Stuttg).* 1976; 32: 1–68. PMID: 639413.
 38. Snyder A. N., Crane J. S. Histology, lipofuscin. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. PMID: 30726043 Free Books & Documents.
 39. Baldensperger T., Jung T., Heinze T., Schwerdtle T., Höhn A., Grune T. The age pigment lipofuscin causes oxidative stress, lysosomal dysfunction, and pyroptotic cell death. *Free Radic Biol Med.* 2024; 225: 871–880. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2024.10.311. PMID: 39486751.
 40. Liu K., Ding L., Li Y., Yang H., Zhao C., Lei Y., Han S., et al. Neuronal necrosis is regulated by a conserved chromatin-modifying cascade. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014; 111 (38): 13960–13965. DOI: 10.1073/pnas.1413644111. PMID: 25201987.
 41. Martin L. J., Chang Q. DNA damage response and repair, DNA methylation, and cell death in human neurons and experimental animal neurons are different. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2018; 77 (7): 636–655. DOI: 10.1093/jnen/nly040. PMID: 29788379.
 42. Nussbacher J. K., Tabet R., Yeo G. W., Lagier-Tourenne C. Disruption of RNA metabolism in neurological diseases and emerging therapeutic interventions. *Neuron.* 2019; 102 (2): 294–320. DOI: 10.1016/j.neuron.2019.03.014. PMID: 30998900.
 43. Delgado-Martín S., Martínez-Ruiz A. The role of ferroptosis as a regulator of oxidative stress in the pathogenesis of ischemic stroke. *FEBS Lett.* 2024; 598 (17): 2160–2173. DOI: 10.1002/18733468.14894. PMID: 38676284.
 44. Brown G. C. Neuronal loss after stroke due to microglial phagocytosis of stressed neurons. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (24): 13442. DOI: 10.3390/ijms222413442. PMID: 34948237.
 45. Galloway D. A., Phillips A. E. M., Owen D. R. J., Moore C. S. Phagocytosis in the brain: homeostasis and disease. *Front Immunol.* 2019; 10: 790. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00790. PMID: 31040847.
 46. Wakida N. M., Cruz G. M. S., Ro C. C., Moncada E. G., Khatibzadeh N., Flanagan L. A., Berns M. W. Phagocytic response of astrocytes to damaged neighboring cells. *PLoS One.* 2018; 13 (4): e0196153. DOI: 10.1371/journal.pone.0196153.
 47. Yanumula A., Cusick J. K. Biochemistry, extrinsic pathway of apoptosis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. PMID: 32809646 Free Books & Documents.
 48. Glover H. L., Schreiner A., Dewson G., Tait S. W. G. Mitochondria and cell death. *Nat Cell Biol.* 2024; 26 (9): 1434–1446. DOI: 10.1038/s41556-024-01429-4. PMID: 38902422.

Поступила 26.05.2025

Принята 30.06.2025

Опубликовано онлайн 29.09.2025