

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.146.142>

**ВЛИЯНИЕ АКТИВАЦИИ АУТОФАГИИ НА УСИЛЕНИЕ ПРОЛИФЕРАЦИИ КЛЕТОК И ИЗМЕНЕНИЕ
ВЫРАБОТКИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ**

Обзор

Гребнев Д.Ю.¹, Иванов В.А.², Лиховских К.А.^{3*}, Ковалев Г.С.⁴, Маклакова И.Ю.⁵, Тренина О.А.⁶, Попугайло М.В.⁷, Вечкаева И.В.⁸, Бугаков А.С.⁹, Александрова А.Д.¹⁰

⁷ ORCID : 0000-0003-4820-5964;

^{1,5} Институт медицинских клеточных технологий, Екатеринбург, Российская Федерация
^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10} Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (k.lihovskih[at]mail.ru)

Аннотация

В рамках настоящего обзорного исследования был проведен анализ литературы, посвященной изучению специфических случаев, когда процесс активации аутофагии оказывал прямое или косвенное влияние на усиление пролиферативных процессов в клетках, а также на изменение уровня выработки различных биологически активных веществ (БАВ). Для составления обзора были выбраны и систематизированы научные статьи, всесторонние литературные обзоры и монографии, которые были взяты из электронных научных платформ, включая такие ресурсы, как PubMed, Cyberleninka, Sci-Hub и eLIBRARY. Эти источники были отобраны с учетом их научной значимости и актуальности для рассматриваемой темы. Анализ данных, собранных в ходе исследования, позволил сделать выводы, касающиеся сложных взаимосвязей, которые существуют между участием аутофагии в разнообразных биологических процессах, включая канцерогенез, иммунную систему и секрецию веществ. В частности, было установлено, что активация аутофагии при данных процессах может играть ключевую роль в усилении пролиферативных способностей клеток и в изменении уровня продукции БАВ.

Ключевые слова: программируемая клеточная гибель, аутофагия, канцерогенез, секреторная аутофагия.

**INFLUENCE OF AUTOPHAGY ACTIVATION ON THE ENHANCEMENT OF CELL PROLIFERATION AND
CHANGES IN THE PRODUCTION OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES**

Review article

Grebnev D.Y.¹, Ivanov V.A.², Likhovskikh K.A.^{3*}, Kovalev G.S.⁴, Maklakova I.Y.⁵, Trenina O.A.⁶, Popugailo M.V.⁷, Vechkaeva I.V.⁸, Bugakov A.S.⁹, Aleksandrova A.D.¹⁰

⁷ ORCID : 0000-0003-4820-5964;

^{1,5} Institute of Medical Cell Technologies, Ekaterinburg, Russian Federation
^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10} Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ekaterinburg, Russian Federation

* Corresponding author (k.lihovskih[at]mail.ru)

Abstract

This review study analysed the literature on specific cases where the process of autophagy activation had a direct or indirect influence on the enhancement of proliferative processes in cells, as well as on changes in the level of production of various biologically active substances (BAS). To compile the review, scientific articles, comprehensive literature reviews and monographs were selected and systematized from electronic scientific platforms including resources such as PubMed, Cyberleninka, Sci-Hub and eLIBRARY. These sources were chosen for their scientific significance and relevance to the considered topic. Analyses of the data collected during the study led to conclusions regarding the complex relationships that exist between the involvement of autophagy in a variety of biological processes, including carcinogenesis, the immune system and the secretion of substances. In particular, it was found that activation of autophagy in these processes may play a key role in enhancing the proliferative capacity of cells and in altering the level of BAS production.

Keywords: programmed cell death, autophagy, carcinogenesis, secretory autophagy.

Введение

Одним из самых важных физиологических механизмов в клетке является программируемая клеточная гибель (ПКГ), основная функция которой заключается в регуляции работы как отдельных клеток, так и их групп, а значит и в целом всего организма [56].

Появившись еще у прокариотических организмов, данный механизм служил для защиты от вирусов. Дальнейшее развитие организмов закрепило данный механизм и совершенствовало его. В конечном итоге ПКГ начала выполнять несколько функций в организме человека: защита организма от возбудителей инфекции; дифференцировка клеток и тканей во время эмбрионального и постэмбрионального развития; позитивная и негативная селекция иммунных клеток; уничтожение излишних, старых и мутировавших клеток.

Можно выделить несколько видов ПКГ. Наиболее распространенными являются аутофагия, апоптоз и кератинизация. К менее встречаемым можно отнести аноиксис, параптоз, пироптоз, пиронекроз, энтоз, валлеровское перерождение.

Нас, как и многих ученых сегодня, заинтересовал процесс аутофагии. В 1963 году бельгийский биохимик Кристиан де Дюв, известный благодаря открытию лизосом, ввел термин «аутофагия» для обозначения способа доставки цитоплазматического материала клетки в лизосомы с целью последующей деградации. А в 2016 году японский ученый Ёсинори Осуми был удостоен Нобелевской премии за исследования макроаутофагии, которую обычно называют просто аутофагией. В настоящее время имеется большое количество научных работ касательно подавления аутофагии, которое вызывает ослабление пролиферации клеток. Текущий обзор в отличие от остальных, напротив, направлен на освещение процессов, при которых активация аутофагии приводит к усилению пролиферации клеток и выделению БАВ, в особенности ее роль отмечена в канцерогенезе и при воспалении.

Аутофагия

Аутофагией называется процесс утилизации клеткой избыточных и/или поврежденных белков, их комплексов и органелл. Данный механизм заключается в доставке собственных компонентов клетки и чужеродных веществ в лизосомы и их деградации там под действием ферментов. Аутофагия выполняет в клетке сразу несколько функций:

- 1) получение питательных веществ и энергии при их дефиците;
- 2) поддержание клеточного гомеостаза;
- 3) осуществление клеточного иммунитета;
- 4) реализация апоптоза. Нарушение аутофагии способно приводить к развитию различных заболеваний, связанных с нарушением обмена веществ или делением клеток.

Существует три основных типа аутофагии: макроаутофагия, микроаутофагия и шаперон-опосредованная аутофагия.

Макроаутофагия используется клеткой для уничтожения крупных белковых молекул или органелл. Активируясь при дефосфорилировании белков Atg13 и ULK1 и снижении киназной активности mTORC1-комплекса (mammalian target of rapamycin complex 1), ULK-комплекс запускает процесс аутофагии. Осуществление фосфорилирования белков Beclin1 (Atg6) и Vps34 (Vacuolar protein sorting 34) данным комплексом приводит к образованию PI₃KC₃-комплекса (Phosphatidylinositol 3-kinase catalytic subunit type 3) и фосфоинозитолтрифосфата (PI3P). Образовавшиеся компоненты привлекают другие белки с целью формирования фагофора [22]. Главенствующую роль в этом процессе занимает конъюгирующий Atg12/Atg5/Atg16-комплекс, участвующий в привлечении белков, ответственных за элонгацию и изгибание мембраны фагофора. Благодаря их работе происходит увеличение фагофора, связанное с появлением белка LC3II и дополнительным обогащением PI₃P. Закрепление LC3II на мембране позволяет реализовать присоединение лизируемого субстрата к мембране аутофагосомы. Параллельно с этим белок Atg13 берет на себя функцию запуска образования Atg9/Atg2/ Atg18-комплекса.

В последующем при формировании аутофагосомы происходит отщепление отслуживших белков, при этом на мембране сохраняется LC3II. Для его связи с разрушаемым объектом используются адаптерные белки, например, p62 (SQSTM1).

Образование аутофаголизосомы сопряжено с наличием двух комплексов: HOPS-комплекса, отвечающего за сближение мембран аутофагосомы и лизосомы, и SNARE/SNAP25-комплекса, необходимого для их слияния.

Впоследствии при участии лизосомальных ферментов происходит разрушение субстрата внутри аутофаголизосомы и ее самой. Полученные продукты выпускаются обратно в цитозоль с помощью пермеаз.

В свою очередь, микроаутофагия бывает связана с инвагинацией лизосомной/эндосомной мембраны или ее выпячиванием (протрузией). Для первого типа необходим комплекс ESCRT (endosomal sorting complexes required for transport), опосредующий выпячивание и последующее деление лизосомальных или эндосомальных мембран с образованием внутрипросветных везикул. При этом требуются только белки системы конъюгации Atg8/Atg12. Напротив, при втором – важно наличие основных белков Atg и белков SNARE (soluble NSF attachment receptor) [22]. Этот процесс поддерживается в клетках на постоянном уровне и может использоваться, когда им не хватает энергии.

Шаперон-опосредованный (CMA – chaperone-mediated autophagy) механизм осуществляется путем прямой транспортировки белками KFERQ в лизосомы через мембранный белок LAMP 2A. Данный тип не требует перестройки мембраны лизосом и возможен только для растворимых цитозольных белков [28].

Регуляция аутофагии

Гены Atg (autophagy-related genes) кодируют множество белков, участвующих в процессе аутофагии, который описан выше. Серинтреонинкиназа (белок Atg1) связывается с Atg13, фосфорилируемой и инактивируемой киназой mTORC1.

При рассмотрении mTORC1-комплекса стоит отметить, что на его активность влияет множество факторов, таких как голодание или обработка химическими факторами (рапамицин). Его активность также регулирует ряд сигнальных путей: PI3K/AKT/ mTOR [9].

При высокой активности данного комплекса происходит фосфорилирование ключевых компонентов аутофагии. Так, например, Ulk1 отсоединяется от комплекса ULK1–Atg13–FIP200, при воздействии на сайт Ser757. Следствием этого является подавление аутофагии.

Интересно, что воздействие киназой AMPK (adenosine monophosphate kinase), наоборот, активирует аутофагию, также фосфорилируя ULK1, но уже по Ser317, Ser555 и Ser777 сайтам.

Стоит отметить, что комплекс mTORC1 также принимает участие в синтезе белков, липидов, нуклеиновых кислот и в образовании ряда органелл (лизосомы, рибосомы, митохондрии).

Роль аутофагии в биологических процессах

Разнонаправленное влияние аутофагии на клеточную динамику после повреждающего и стрессорного действия с одной стороны вызывает определенный тип деструкции клеток, а с другой – может быть причиной восстановления их жизнеспособности, что говорит о двойственности роли аутофагии в биологических процессах. Из этого у нас

сформировалось предположение, что в одних условиях аутофагия имеет защитный характер, а в других развивается по пути гибели клеток.

Выделенные учеными три типа аутофагии [18] также могут быть классифицированы по степени избирательности в отношении определенных клеточных структур на селективные и, соответственно, неселективные. Неселективная аутофагия сопровождается одновременной сегрегацией различных компонентов цитоплазмы, в то время как селективная аутофагия целенаправленно уничтожает поврежденные или избыточные органеллы в клетках [6], [7], [9], [15].

Современные научные исследования выявили тесную взаимосвязь между процессами макроаутофагии и микроаутофагии при разрушении ферритина. Ферритин собирается в биомолекулярные образования через процесс двухфазного разделения (LLPS), который контролируется белком NCOA4. Этот коактиватор ядерных рецепторов 4, также известный как активатор рецепторов андрогенов (ARA70), кодируется в человеческом организме геном NCOA4 и играет значимую роль в процессе ферритинофагии. Он функционирует как грузовой рецептор, связываясь с тяжелой цепью ферритина и ассоциируясь с ATG8 на поверхности аутофагосомы. Ферритин-NCOA4 конденсаты становятся объектами для уничтожения как макроаутофагией, так и микроаутофагией, при этом для микроферритинофагии необходим адаптер TAX1BP1. В отличие от полной деградации ферритина при макроферритинофагии, часть ферритина, поглощаемая микроферритинофагией, может быть отправлена на секрецию, так как известно, что ферритин способен секретироваться через экзосомы [42].

СМА – альтернативный путь, когда белки перемещаются из цитоплазмы в лизосомы без участия везикул. Выполняя в клетках разнообразные ключевые задачи, СМА, во-первых, обеспечивает рециркуляцию аминокислот во время продолжительного голодания, в течение которого СМА становится максимально активной. Базовые уровни активности СМА можно обнаружить практически во всех клетках, однако голодание является одним из наиболее характерных стимулов для этого типа аутофагии. СМА начинает активироваться через 8-10 часов после начала голодания и достигает пика активности, который сохраняется до трех дней [28]. Вторая функция СМА включает в себя надзор за качеством белков в клетке, путем целенаправленного избавления цитоплазмы от определенных белков. Активация СМА происходит в ответ на развитие окислительного стресса и способствует устранению окисленных белков [2], [6]. Помимо этого, известно, что разрушение транскрипционного фактора Pax2 в почках с помощью СМА играет роль в регулировании роста клеток канальцев. Это объясняет, почему когда СМА не функционирует должным образом, при таких заболеваниях, как диабет, почки подвергаются интенсивной гипертрофии [7], [8]. Важно также подчеркнуть, что СМА влияет на активность транскрипционного фактора MEF2D, который необходим для выживания нейронов и участвует в регулировании дифференцировки и развитии мышечных и нервных клеток [39].

Аутофагия и иммунитет

В этом разделе мы приводим результаты данных некоторых исследований, которые подтверждают взаимосвязь процессов аутофагии с развитием иммунитета и воспалительных реакций.

Процесс обеспечения равновесия в клетках путем создания, разрушения и последующего использования клеточных веществ в различных физиологических ситуациях, известный как аутофагия, также имеет ключевое значение для иммунитета, в частности для формирования и работы иммунных клеток [27], [38].

В активированных нейтрофилах происходит индукция процесса аутофагии [10], [50], который особенно важен для поддержания их жизнедеятельности. Являясь главным элементом в процессе дегрануляции и генерации активных форм кислорода (АФК) в нейтрофилах благодаря работе НАДФН-оксидазы, аутофагия приводит к усилению воспалительных реакций при различных заболеваниях [13].

Аутофагия является определяющим процессом для успешной трансформации моноцитов в макрофаги. Когда макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF) связывается с его специфическим рецептором на поверхности моноцитов, это приводит к высвобождению кальция внутри клетки, что инициирует аутофагию благодаря активации белка ULK1, который, в свою очередь, способствует превращению моноцитов в макрофаги. Кроме того, другой фактор дифференцировки макрофагов [41], GM-CSF, приводит к фосфорилированию белка BCL2, который блокирует апоптоз в клетках. Это изменение делает возможным преодоление ингибирующего эффекта между BCL2 и Bcl-1, что также стимулирует аутофагию [59]. Торможение стимуляции аутофагии в процессе дифференцировки макрофагов, связанное с дефектом в белке Atg7 проявляется склонностью последних к гликолизу и изменению фенотипа, что порядком уменьшает их способность к фагоцитозу и усиленной продукции воспалительных цитокинов [51].

Также белки аутофагии имеют значение в координации адаптивного иммунитета путем презентации антигена, особенно в дендритных клетках (ДК). Изначально было выдвинуто предположение, что аутофагия является способом получения цитозольными антигенами доступа к эндосомам для загрузки на молекулы МНС-II (major histocompatibility complex) на основании открытия, что химическое ингибирование активности PI3K препятствует презентации таких антигенов CD4+ Т-лимфоцитам [40], [43], [44], [54]. В последующем были получены данные, указывающие на то, что белки Atg5 и Atg7 в живых организмах (in vivo) занимают особое место в стимулировании пролиферации CD4+ Т-лимфоцитов и выработки IFN- γ в ответ на инфекции, вызванные вирусом простого герпеса типа 2 (HSV-2), L. monocytopogenes и вакцину YF-17D, представляющей собой штамм желтой лихорадки [41], [47]. В подавляющем большинстве научных работ было подтверждено, что делеция Atg влияет на способность CD4+ Т-лимфоцитов к презентации антигенов МНС-II. Изучение данных также показало, что механизм аутофагии способствует увеличению количества CD8+ Т-лимфоцитов, благодаря своевременному удалению CDKN1B, который выступает в роли основного ингибитора циклин-зависимой киназы 1B и критически влияет на замедление клеточного цикла [45].

Контролируя секрецию АТФ, которая необходима для привлечения лейкоцитов к местам воспаления, белки аутофагии обеспечивают транспортировку АТФ-содержащих лизосом к плазматической мембране [37].

Результатом метаболизма этанола печенью выступает повреждение митохондрий, вызывающее выработку АФК и гибель гепатоцитов. Отмирающие гепатоциты выделяют DAMPs (Damage-associated molecular patterns) [33], запуская активацию инфламмосомы семейства NOD-подобных рецепторов (NLRP3) в клетках Купфера печени, что приводит к инфильтрации нейтрофильными клетками и формированию алкогольного стеатоза печени [23]. Аутофагия дефектных миелоидных клеток усиливает активацию инфламмосомы NLRP3, тем самым увеличивая выработку IL-1 β , инфильтрацию нейтрофилами и повреждение печени [5], [26], [61].

Исследование [10], [11] показало, что повышенная продукция цитокинов IL-10 в жировой ткани поджелудочной области связана с усилением аутофагических процессов. У пациентов с наличием одновременно двух признаков метаболического синдрома, таких как ожирение и СД 2 типа, было зарегистрировано существенное снижение уровней противовоспалительных цитокинов IL-20, IL-22 IL-28A, однако отмечался рост уровня провоспалительного цитокина IL-26 в плазме крови по сравнению с пациентами без СД 2 типа. Кроме того, увеличение экспрессии генов-маркеров аутофагии SQSTM1_p62 и MAP1LC3B и снижение экспрессии гена BCL2L1 в жировой ткани большого сальника также было характерно для пациентов с данной патологией.

Роль аутофагии в канцерогенезе

Важным моментом для прогрессирования и малигнизации опухолей являются нарушения аутофагии, опосредованные усилением окислительного стресса, генетической нестабильностью. Дефекты в процессе аутофагии на ранних стадиях формирования позволяют выживать и продолжать пролиферировать перерожденным клеткам [1], [12].

С другой стороны, активация аутофагии может послужить непосредственным механизмом выживания клеток опухоли. В результате быстрого, агрессивного и неконтролируемого роста не всегда опухоли удается поддерживать одинаковое снабжение своих клеток из-за отсутствия “прорастания” сосудов и обеспечения должной перфузии. В данной ситуации вступает в силу аутофагия, которая позволяет клеткам получить нутритивные вещества и энергию при расщеплении собственных элементов.

Важная роль в участии адаптации клеток к гипоксии, запуске гликолиза и усилении ангиогенеза в опухоли отводится фактору транскрипции HIF-1 α (hypoxia-inducible factor 1-alpha) [57]. Действие кислорода, нарушающее протеолиз этого фактора, приводит к его накоплению в раковых клетках и усилению экспрессии генов, кодирующих белки Beclin1 и BNIP3, необходимые для участия в аутофагии.

Одновременно с этим происходит истощение энергетических запасов фосфорилируется и деактивируется mTORc1-комплекса и усиливается экспрессия AMP-киназы (AMPK). В результате запуска аутофагии по вышеописанному механизму и происходит получение клетками энергии [24].

Важно отметить некую закономерность: усиление аутофагии повышает эффективность противоопухолевого иммунитета, тогда как ее понижение позволяет в какой-то мере избегать иммунного надзора. Также следует понимать, что активация онкогенов способно тормозить аутофагию по механизму сходному с подавлением апоптоза.

Как мы уже знаем, адаптерный белок p62 отвечает за метаболизм токсических веществ в аутофагосоме. Следовательно, повышение p62 будет говорить об усиленном разрушении продуктов обмена в злокачественных клетках, повышая их выживаемость и ускоряя прогрессирование опухоли.

Однако иногда аутофагия может оказывать и негативное влияние на опухолевые клетки. Так взаимодействие белков Beclin1–mEGFR приводит к блокаде митотической активности и замедляет темпы роста. Например, инактивация гена, кодирующего белок Beclin1 (BECN1) приводит к усилению роста новообразований. А при некоторых видах рака можно обнаружить моноклональную делецию данного гена, что приводит к сходным результатам [49].

Одно из исследований [3] показывает, что ингибирование аутофагии может быть обнаружено при лимфомах в условиях гиперэкспрессии гена, кодирующего белок Bcl-2, который способен образовывать комплекс с Beclin1 (Beclin1/Bcl-2).

Некоторые факторы, будь то инфекционные агенты, возраст и т.п., могут не полностью блокировать аутофагию, а постепенно снижать ее активность, приводя в последующем к накоплению отходов жизнедеятельности клетки, хроническому повреждению и, как следствие, развитию злокачественных новообразований.

Рассматривая влияние инфекций на аутофагию и канцерогенез в целом, следует выделить несколько агентов о которых расскажем ниже.

Ярким примером является широко распространенный *H. pylori*, вырабатывающий VacA (вакуолизирующий цитотоксин А). Данный токсин блокирует аутолизосомы, тем самым повышая выживаемость бактерии и стабильность CagA белка, который переходя на другие клетки, активирует сигнальные пути, повышает пролиферацию и метастазирование клеток [32], [48].

Ядерный антиген вируса Эпштейн-Барра (EBNA1) также блокирует аутофагию, что приводит к нарушению распада токсина, вследствие чего нарушается антигенная презентация и иммунный ответ. Постепенное накопление в цитоплазме EBNA1 приводит к активации сигнальных путей, отвечающих за пролиферацию и выживание клеток, одновременно с чем ингибируются опухолевые супрессоры [3], [19], [60].

Малый поверхностный белок вируса гепатита В (HBV) действует, наоборот, запуская развернутый белковый ответ и стимулируя аутофагию. При непрерывной активации аутофагии улучшается образование и созревания белка ядра HBV. Одновременно с этим антиген, взаимодействуя с V-АТФазой, нарушает протеолиз вирусных белков, что повышает повреждение гепатоцитов. При массовой гибели клеток и компенсаторной пролиферации, на фоне нарушения обменных процессов в клетках, создаются благоприятные условия для развития и озлокачествления опухолей [24], [31], [32], [53].

Вирус гепатита С с помощью своего белка NS4B, взаимодействует с VPS34 и Rab5, подавляя созревание аутофагосом и образование аутолизосом [59].

Стоит отметить, что некоторые чужеродные белки могут иметь гомологичную структуру с важными регуляторами аутофагии. Самым ярким примером можно считать антиапоптотический белок vFLI и vBcl-2 герпес вируса, ассоциированного с саркомой Капоши (KSHV). Они взаимодействуют с Atg3 и Beclin1 соответственно, блокируют образование аутофагосом или зарождение пузырьков [58].

Помимо инфекционных агентов, важными факторами риска являются также ожирение и старение.

При неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) аутофагия липидных капель является одним из «спасательных кругов» для гепатоцитов. При ожирении происходит активация Ca²⁺-зависимой протеазы кальпаин-2. Это приводит к дегенерации ATG7, активации мишеней для mTORC1 и ингибированию активации ULK1. Возможно также возникновение дефектов в слиянии аутофагосомы и лизосомы ввиду изменения липидного состава мембран [17], [32], [34], [35], [61].

Неминуемый процесс старения клеток организма сопровождается накоплением множества мутаций, которые впоследствии обуславливают нарушение аутофагии, ведущее к скоплению поврежденных органоидов. Такими органоидами могут быть и митохондрии, которые начинают генерировать избыток АФК и агрегатов из белков, что вызывает хроническое повреждение, инициирующее опухолевое перерождение. Важно отметить, что при старении повышается базальная секреция IL-1 β , IL-18, TNF и IL-6, усиливающих развитие и прогрессирование онкологии [14], [16], [36].

При образовании трансформированного белка Ras протеинкиназные ингибиторы MEK/ERK-пути останавливают цитопротективную аутофагию путем разобщения в пространстве аутофагосом и лизосом, в результате чего интенсивность слияния снижается, что впоследствии приводит к гибели Ras-экспрессирующих клеток [29].

Секреторная аутофагия

Согласно множеству литературных источников, основной путь секреции в большинстве типов клеток реализуется путем экзоцитоза. С каждым днем увеличивается количество исследований, подтверждающих патофизиологическую значимость секреторной аутофагии (SA) в процессах секреции патологических белков и их внутриклеточной аккумуляции, как механизмах клеточного ответа на дегенеративные заболевания [20]. Занимательно, что секреции путем SA подлежат только те белки, у которых отсутствует N-концевой пептид, открывающий им доступ к комплексу Гольджи и ЭПР.

Исследование процессов, лежащих в основе секреции белка посредством SA, охватывает множество путей, начиная от различных форм транслокации в плазмалемму и заканчивая образованием внеклеточных везикул (EVs). Результатом механизма SA является формирование экзосом после слияния аутофагосом с многовезикулярными телами (MVB) [55].

Механизм SA может быть изменен так, что токсичные продукты секретируются и накапливаются вне клетки в виде детрита, который спустя время может вызвать гибель клеток, поэтому блокада деградирующей аутофагии приводит к внутриклеточному накоплению бета-амилоида (A β), который токсичен для нейронов, а аутофаголизосомная деградация в микроглии ухудшается при длительном воздействии A β [4], [46]. Данные факты приводят нас к мыслям о взаимосвязи SA с аутофагией, результатом которой является разрушение молекул.

В исследовании [52] описывается усиление секреции фермента, разрушающего инсулин (IDE), в микроглии при ингибировании 3-гидрокси-3-метил-глутарил-КоА-редуктазы. Усиленный выброс IDE опосредован индукцией аутофагии через каскад LKB1-AMPK-mTOR в астроцитах. Следует указать, что IDE выполняет роль ключевой протеазы для A β в центральной нервной системе. Помимо того, A β стимулирует высвобождение IDE с участием генов ATG. Это означает, что для дозозависимой секреции IDE, индуцированной A β , необходима целостность процесса аутофагии.

Существуют также данные, свидетельствующие о выделении IL-1 β , который отвечает за развитие воспалительной реакции, путем SA. Авторы одной из работ [25] утверждают, что iRNA-опосредованный нокдаун ATG5 понижает секрецию IL-1 β в нейтрофилах, а клеточное голодание, наоборот, увеличивает ко-локализацию IL-1 β и LC3B, содействуя высвобождению IL-1 β . Следовательно, отсутствие нарушений в генах аутофагии и стимуляция их транскрипции под влиянием инфекционных агентов, факторов роста и других цитокинов, ведет к усилению секреции IL-1 β посредством SA.

Заключение

Процесс аутофагии представляет собой тщательно организованный и сложный механизм, играющий ключевую роль в клеточной физиологии. Этот процесс включает в себя деградацию и реутилизацию цитоплазматического содержимого, что особенно важно для поддержания клеточного гомеостаза, регулирования клеточной пролиферации и синтеза БАВ. Аутофагия активно вовлечена в функционирование иммунной системы и сохранение ее эффективности.

На молекулярном уровне аутофагия начинается с образования фагофоров, которые получают сигналы для захвата внутриклеточных материалов, таких как поврежденные органеллы, белковые агрегаты и даже патогены. Эти фагофоры затем превращаются в аутофагосомы, которые сливаются с лизосомами, где происходит окончательное разложение захваченного материала до элементарных молекул, пригодных для повторного использования или устранения.

В отношении инфекционных заболеваний, повышение активности аутофагии часто оказывается критически важным для выживания клетки и организма в целом. Многие внутриклеточные патогены, включая бактерии и вирусы, могут быть захвачены и разрушены посредством аутофагии. Аутофагические белки, такие как LC3 и p62, задействованы в процессах распознавания и доставки этих патогенов в лизосомы. Механизмы резистентности и толерантности, формируемые аутофагией, также включают в себя представление антигенов на поверхности клеток, что способствует запуску адаптивных иммунных ответов. Клетки, исполняющие барьерные функции, такие как эпителиальные клетки кишечника и кожи, поддерживают свою жизнеспособность благодаря активной аутофагии, что предотвращает проникновение патогенов в глубокие слои тканей.

Одна из критически значимых функций аутофагии в иммунной системе заключается в регулировании выработки цитокинов, таких как IL-1 β и IFN-I. Эти малые белки играют центральную роль в координации защитных реакций организма на различные патогены. Часто чрезмерная выработка цитокинов может привести к гипервоспалению и повреждению тканей, что делает аутофагию важным механизмом для сдерживания этого процесса и предотвращения аутоиммунных реакций.

В области онкологии процесс аутофагии демонстрирует двойственную природу. На начальных стадиях опухолевого развития аутофагия может выступать в качестве защитного механизма, предотвращая накопление поврежденных органелл и белков, что способствует поддержанию геномной стабильности и снижению вероятности малигнизации клеток. Однако по мере прогрессирования заболевания, особенно когда опухоль сталкивается с недостатком питательных веществ и кислорода, аутофагия активируется как адаптивный ответ, поддерживающий клеточную выживаемость. Раковые клетки используют аутофагию для утилизации внутренних ресурсов, что позволяет им справляться с неблагоприятными условиями, такими как гипоксия и дефицит питательных веществ.

Исследование аутофагии и ее различных ролей в клеточной биологии предоставляет огромный потенциал для разработки новых подходов к терапии. Понимание механизмов, регулирующих аутофагию, может помочь в создании инновационных методов контроля и управления этим процессом как в контексте инфекционных заболеваний, так и при лечении рака. Манипуляции с аутофагическими путями могут стать основой для разработки лекарственных средств, направленных на модификацию клеточного поведения, что найдет широкое применение в медицине – от борьбы с хроническими инфекциями до противоопухолевой терапии.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Vincent T. Cancer / T. Vincent, Jr. DeVita [et al.] — Wolters Kluwer, 2023. — 2427 с.
2. Зенков Н. К. Аутофагия как механизм защиты при окислительном стрессе / Н. К. Зенков [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. — 2019. — Т. 18. — № 2. — С. 195–214.
3. Кенч У. С. Роль аутофагии в развитии патологических состояний организма / У. С. Кенч [и др.] // ACTA NATURAE. — 2023. — Т. 15. — № 3. — С. 37–49.
4. Ковтун О. П. Современные аспекты диагностики болезни Альцгеймера (обзор литературы) / О. П. Ковтун [и др.] // Уральский медицинский журнал. — 2019. — Т. 176. — № 8. — С. 5–13.
5. Луговая А. В. Роль аутофагии в регуляции нейровоспаления при остром ишемическом инсульте (обзор литературы) / А. В. Луговая [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. — 2022. — Т. 67. — № 7. — С. 391–398. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-7-391-398
6. Магнаева А. С. Иммуногистохимическая оценка шаперон-индуцируемой аутофагии в различных отделах головного мозга человека при старении / А. С. Магнаева [и др.] // Морфологические ведомости. — 2023. — Т. 31. — № 1. — С. 27–33.
7. Рябая О. О. Взаимодействие аутофагии и эпителиально-мезенхимального перехода в развитии опухолевой прогрессии / О. О. Рябая, А. А. Прокофьева // Успехи молекулярной онкологии. — 2020. — Т. 7. — № 2. — С. 8–19.
8. Рябов Р. В. Шаперон-опосредованная аутофагия и ее роль в старении / Р. В. Рябов, М. К. Мануилов, Д. Ю. Гребнев // Сборник статей VI международная (76 Всероссийской) научно-практическая конференция «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения». — Екатеринбург, 2021. — С. 1432–1437.
9. Саидов М. З. Аутофагия, апоптоз, некроптоз, пироптоз и нетоз в патогенезе иммуновоспалительных ревматических заболеваний / М. З. Саидов // Медицинская иммунология. — 2022. — Т. 24. — № 4. — С. 659–704.
10. Таскаева Ю. С. Аутофагия в клетках гепатоцеллюлярной карциномы-29 при раздельном и совместном применении карбоната лития и рапамицина / Ю. С. Таскаева [и др.] // Цитология. — 2019. — Т. 61. — № 5. — С. 404–411. DOI: 10.1134/S0041377119050055
11. Шунькина Д. А. Секреция цитокинов семейства ИЛ-10 ассоциирована с активностью компонентов аутофагии в висцеральной жировой ткани у больных с ожирением с и без сахарного диабета 2 типа / Д. А. Шунькина [и др.] // Гены и клетки. — 2022. — Т. 17. — № 2. — С. 25–30.
12. Amaravadi R. K. Targeting Autophagy in Cancer: Recent Advances and Future Direction / R. K. Amaravadi, A. C., Kimmelman, J. Debnath // Cancer discovery. — 2019. — Vol. 9. — № 9. — P. 1167–1181. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-19-0292
13. Bhattacharya A. Autophagy is required for neutrophil-mediated inflammation / A. Bhattacharya [et al.] // Cell reports. — 2015. — Vol. 12. — № 11. — P. 1731–1739. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.08.019
14. Bujak A. L. AMPK activation of muscle autophagy prevents fasting-induced hypoglycemia and myopathy during aging / A. L. Bujak [et al.] // Cell metabolism. — 2015. — Vol. 21. — № 6. — P. 883–890. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.05.016
15. Casassa A. F. Autophagy Plays a Protective Role Against Trypanosoma Cruzi Infection in Mice / A. F. Casassa // Virulence. — 2019. — Vol. 10. — № 1. — P. 151–165.

16. Deretic V. Autophagy in inflammation, infection, and immunometabolism / V. Deretic // *Immunity*. — 2021. — Vol. 54. — № 3. — P. 437–453. DOI: 10.1080/21505594.2019.1584027
17. Filali-Mouneef Y. The menage a trois of autophagy, lipid droplets and liver disease / Y. Filali-Mouneef [et al.] // *Autophagy*. — 2022. — Vol. 18. — № 1. — P. 50–72. DOI: 10.1080/15548627.2021.1895658
18. Galluzzi L. Molecular definitions of autophagy and related processes / L. Galluzzi [et al.] // *The EMBO journal*. — 2017. — Vol. 36. — № 130. — P. 1811–1836. DOI: 10.15252/embj.201796697
19. Gilardini Montani M. S. EBV reduces autophagy, intracellular ROS and mitochondria to impair monocyte survival and differentiation / M. S. Gilardini Montani [et al.] // *Autophagy*. — 2019. — Vol. 15. — № 4. — P. 652–667. DOI: 10.1080/15548627.2018.1536530
20. Gonzalez C. D. Secretory Autophagy and Its Relevance in Metabolic and Degenerative Disease. Front / C. D. Gonzalez, R. Resnikand, M. I. Vaccaro // *Endocrinol.* — 2020. — Vol. 11. — № 266. DOI: 10.3389/fendo.2020.00266
21. Hayashi Y. CagA mediates epigenetic regulation to attenuate let-7 expression in Helicobacter pylori-related carcinogenesis / Y. Hayashi [et al.] // *Gut*. — 2013. Vol. 62. — № 11. — P. 1536–1546. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301625
22. Hayashi Y. Molecular Mechanisms of Macroautophagy, Microautophagy, and Chaperone-Mediated Autophagy / Y. Hayashi, M. Takahide // *Nippon Ika Daigaku zasshi*. — 2024. — Vol. 91. — № 1. — P. 2–9. DOI: 10.1272/jnms.JNMS.2024_91-102
23. Hou Y. Nrf2 inhibits NLRP3 inflammasome activation through regulating Trx1/TXNIP complex in cerebral ischemia reperfusion injury / Y. Hou [et al.] // *Behavioural brain research*. — 2018. — Vol. 336. — P. 32–39. DOI: 10.1016/j.bbr.2017.06.027
24. Hua H. Targeting mTOR for cancer therapy / H. Hua [et al.] // *Journal of hematology & oncology*. — 2019. — Vol. 12. — № 1. — P. 71–81. DOI: 10.1186/s13045-019-0754-1
25. Hubbard-Lucey V. M. Autophagy gene Atg16L1 prevents lethal T cell alloreactivity mediated by dendritic cells / V. M. Hubbard-Lucey // *Immunity*. — 2014. — Vol. 41. — № 4. — P. 579–591. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.09.011
26. Iula L. Autophagy Mediates interleukin-1 β secretion in human neutrophils / L. Iula [et al.] // *Front Immunol.* — 2018. — Vol. 9. — № 269. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00269
27. Jin M. Autophagy and Inflammatory Diseases / M. Jin, Y. Zhang // *Advances in experimental medicine and biology*. — 2020. — Vol. 1207. — P. 391–400. DOI: 10.1007/978-981-15-4272-5_26
28. Kaushik S. The coming of age of chaperonemediated autophagy / S. Kaushik, A. M. Cuervo // *Nat Rev Mol Cell Biol*. — 2018. — Vol. 19. — № 19. — P. 365–381. DOI: 10.1038/s41580-018-0001-6
29. Kochetkova E. Y. Suppression of mTORC1 activity in senescent Ras-transformed cells neither restores autophagy nor abrogates apoptotic death caused by inhibition of MEK/ERK kinases / E. Y. Kochetkova [et al.] // *Aging (Albany NY)*. — 2018. Vol. 10. — № 11. — P. 3574–3589. DOI: 10.18632/aging.101686
30. Lee H. K. In vivo requirement for Atg5 in antigen presentation by dendritic cells / H. K. Lee [et al.] // *Immunity*. — 2010. — Vol. 32. — № 2. — P. 227–239. DOI: 10.1016/j.immuni.2009.12.006
31. Youngmin A. Autophagy is a gatekeeper of hepatic differentiation and carcinogenesis by controlling the degradation of Yap / A. Youngmin [et al.] // *Nature communications*. — 2018. — Vol. 9. — № 1. — DOI: 10.1038/s41467-018-07338-z
32. Liu B. Hepatitis B virus X protein inhibits autophagic degradation by impairing lysosomal maturation / B. Liu [et al.] // *Autophagy*. — 2014. — Vol. 10. — № 73. — P. 416–430. DOI: 10.4161/auto.27286
33. Louvet A. Alcoholic liver disease: mechanisms of injury and targeted treatment / A. Louvet, P. Mathurin // *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. — 2015. — Vol. 12. — № 4. — P. 231–242. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.35
34. Ma C. NAFLD causes selective CD4(+) T lymphocyte loss and promotes hepatocarcinogenesis / C. Ma [et al.] // *Nature*. — 2016. — Vol. 531. — № 7593. — P. 253–257. DOI: 10.1038/nature16969
35. Malhi H. Endoplasmic reticulum stress in liver disease / H. Malhi, R. J. Kaufman // *Journal of hepatology*. — 2011. — Vol. 54. — № 4. — P. 795–809. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.11.005
36. Martinez-Lopez N. Autophagy and aging / N. Martinez-Lopez, D. Athonvarangkul, R. Singh // *Advances in experimental medicine and biology*. — 2015. — Vol. 847. — P. 73–87. DOI: 10.1007/978-1-4939-2404-2_3
37. Martins I. Molecular mechanisms of ATP secretion during immunogenic cell death / I. Martins [et al.] // *Cell Death Differ.* — 2014. — Vol. 21. — № 11. — P. 79–91. DOI: 10.1038/cdd.2013.75
38. Matsuzawa-Ishimoto Y. Autophagy and Inflammation / Y. Matsuzawa-Ishimoto, S. Hwang, K. Cadwell // *Annual review of immunology*. — 2018. — Vol. 36. — P. 73–101. DOI: 10.1146/annurev-immunol-042617-053253
39. Mo Y. Autophagy and inflammation in ischemic stroke / Y. Mo [et al.] // *Neural regeneration research*. — 2020. — Vol. 15. — № 8. — P. 1388–1396. DOI: 10.4103/1673-5374.274331
40. Münz C. Autophagy Beyond Intracellular MHC Class II Antigen Presentation / C. Münz // *Trends Immunol.* — 2016. — Vol. 37. — № 11. — P. 755–763.
41. Obba S. The PRKAA1/AMPK α 1 pathway triggers autophagy during CSF1-induced human monocyte differentiation and is a potential target in 23. CMML / S. Obba [et al.] // *Autophagy*. — 2015. — Vol. 11. — № 7. — P. 1114–1129. DOI: 10.1016/j.it.2016.08.017
42. Ohshima T. NCOA4 drives ferritin phase separation to facilitate macroferritinophagy and microferritinophagy / T. Ohshima [et al.] // *The Journal of cell biology*. — 2022. — Vol. 221. — № 10. — P. 673–682. DOI: 10.1083/jcb.202203102
43. Oynebraten I. Involvement of autophagy in MHC class I antigen presentation / I. Oynebraten // *Scandinavian journal of immunology*. — 2020. — Vol. 92. — № 5. DOI: 10.1111/sji.12978
44. Paludan C. Endogenous MHC class II processing of a viral nuclear antigen after autophagy / C. Paludan [et al.] // *Science*. — 2005. — Vol. 307. — № 57091. — P. 593–596. DOI: 10.1126/science.1104904

45. Parekh V. V. Autophagy-related protein Vps34 controls the homeostasis and function of antigen cross-presenting CD8 α ⁺ dendritic cells / V. V. Parekh [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. — 2017. — Vol.114. — № 31. — P. 6371–6380. DOI: 10.1073/pnas.1706504114
46. Pomilio C. Microglial autophagy is impaired by prolonged exposure to β -amyloid peptides: evidence from experimental models and Alzheimer's disease patients / C. Pomilio [et al.] // Geroscience. — 2020. — Vol. 42. — № 2. — P. 613–632. DOI: 10.1007/s11357-020-00161-9
47. Ravindran R. Vaccine activation of the nutrient sensor GCN2 in dendritic cells enhances antigen presentation / R. Ravindran [et al.] // Science. — 2014. — Vol. 343. — № 6168. — P. 313–317. DOI: 10.1126/science.1246829
48. Tsugawa H. Reactive oxygen species-induced autophagic degradation of Helicobacter pylori CagA is specifically suppressed in cancer stem-like cells / H. Tsugawa [et al.] // Cell host & microbe. — 2012. — Vol. 12. — № 6. — P. 764–777. DOI: 10.1016/j.chom.2012.10.014
49. Rohatgi R. A. Beclin 1 regulates growth factor receptor signaling in breast cancer / R. A. Rohatgi [et al.] // Oncogene. — 2015. — Vol. 34. — № 42. — P. 5352–5362.
50. Shrestha S. Autophagy in neutrophils / S. Shrestha [et al.] // The Korean journal of physiology & pharmacology: official journal of the Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology. — 2015. — Vol. 24. — № 1. — P. 1–10. DOI: 10.1038/onc.2014.454
51. Stranks A. J. Autophagy controls acquisition of aging features in macrophages / A. J. Stranks [et al.] // Journal of innate immunity. — 2015. — Vol. 7. — № 4. — P. 375–391. DOI: 10.1159/000370112
52. Tamboli I. Y. Statins promote the degradation of extracellular amyloid b-peptide by microglia via stimulation of exosome-associated insulin-degrading enzyme (IDE) secretion / I. Y. Tamboli [et al.] // The Journal of biological chemistry. — 2010. — Vol. 285. — № 48. — P. 37405–37414. DOI: 10.1074/jbc.M110.149468
53. Umemura A. p62, Upregulated during Preneoplasia, Induces Hepatocellular Carcinogenesis by Maintaining Survival of Stressed HCC-Initiating Cells / A. Umemura [et al.] // Cancer cell. — 2016. — Vol. 29. — № 6. — P. 935–948. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.04.006
54. Van Kaer L. Role of autophagy in MHC class I-restricted antigen presentation / L. Van Kaer [et al.] // Molecular immunology. — 2019. — Vol. 113. — P. 2–5. DOI: 10.1016/j.molimm.2017.10.021
55. Xu Y. DNAJC5 facilitates USP19-dependent unconventional secretion of misfolded cytosolic proteins / Y. Xu [et al.] // Cell Discov. — 2018. — Vol. 4. — № 11. DOI: 10.1038/s41421-018-0012-7
56. Yang G. PIK3C3/VPS34 links T-cell autophagy to autoimmunity / G. Yang, L. Van Kae // Cell Death Dis. — 2020. — Vol. 11. — № 5. — P. 334. DOI: 10.1038/s41419-020-2568-z
57. Yu L. Modeling the genetic regulation of cancer metabolism: interplay between glycolysis and oxidative phosphorylation / L. Yu [et al.] // Cancer research. — 2017. — Vol. 77. — P. 1564–1574. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2074
58. Zhang L. Autophagy in hepatitis B or C virus infection: An incubator and a potential therapeutic target / L. Zhang // Life sciences. — 2020. — Vol. 242. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.117206
59. Zhang Y. Induction of autophagy is essential for monocyte-macrophage differentiation / Y. Zhang [et al.] // Blood. — 2012. — Vol. 119. — № 12. — P. 2895–2905. DOI: 10.1182/blood-2011-08-372383
60. Zhao J. Somatostatin receptor 1, a novel EBV-associated CpG hypermethylated gene, contributes to the pathogenesis of EBV-associated gastric cancer / J. Zhao [et al.] // British journal of cancer. — 2013. — Vol. 108. — № 12. — P. 2557–2564. DOI: 10.1038/bjc.2013.263
61. Zhong Z. NF- κ B Restricts Inflammasome Activation via Elimination of Damaged Mitochondria / Z. Zhong [et al.] // Cell. — 2016. — Vol. 164. — № 5. — P. 896–910. DOI: 10.1016/j.cell.2015.12.057

Список литературы на английском языке / References in English

- Vincent T. Cancer / T. Vincent, Jr. DeVita [et al.] — Wolters Kluwer, 2023. — 2427 с.
- Zenkov N. K. Autofagija kak mehanizm zashchity pri oksislitel'nom stresse [Autophagy as a mechanism of protection under oxidative stress] / N. K. Zenkov [et al.] // Bjulleten' sibirskoj mediciny [Bulletin of Siberian medicine]. — 2019. — Vol. 18. — № 2. — P. 195–214. [in Russian]
- Kench U. S. Rol' autofagii v razvitii patologicheskikh sostojanij organizma [The role of autophagy in the development of pathological conditions of the body] / U. S. Kench [et al.] // ACTA NATURAE. — 2023. — Vol. 15. — № 3. — P. 37–49. [in Russian]
- Kovtun O. P. Sovremennye aspekty diagnostiki bolezni Al'cgejmery (obzor literatury) [Modern aspects of the diagnosis of Alzheimer's disease (literature review)] / O. P. Kovtun [et al.] // Ural'skij medicinskij zhurnal [Ural Medical Journal]. — 2019. — Vol. 176. — № 8. — P. 5–13. [in Russian]
- Lugovaya A. V. Rol' autofagii v reguljacii nejrovospalenija pri ostrom ishemicheskom insulte (obzor literatury) [The role of autophagy in the regulation of neuroinflammation in acute ischemic stroke (literature review)] / A. V. Lugovaya [et al.] // Klinicheskaja laboratornaja diagnostika [Clinical laboratory diagnostics]. — 2022. — Vol. 67. — № 7. — P. 391–398. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-7-391-398 [in Russian]
- Manaeva A. S. Immunogistohimicheskaja ocenka shaperon-induciruemoj autofagii v razlichnyh otdelah golovnogogo mozga cheloveka pri starenii [Immunohistochemical assessment of chaperone-induced autophagy in various parts of the human brain during aging] / A. S. Manaeva [et al.] // Morfologicheskie vedomosti [Morphological bulletin]. — 2023. — Vol. 31. — № 1. — P. 27–33. [in Russian]
- Ryabaya O. O. Vzaimodejstvie autofagii i jepitelial'no-mezenhimal'nogo perehoda v razvitii opuholevoj progressii [Interaction of autophagy and epithelial-mesenchymal transition in the development of tumor progression] / O. O. Ryabaya, A.

A. Prokofiev // *Uspehi molekularnoj onkologii* [Successes of molecular oncology]. — 2020. — Vol. 7. — № 2. — P. 8–19. [in Russian]

8. Ryabov R. V. Shaperon-oposredovannaja autofagija i ee rol' v starenii [Chaperon-mediated autophagy and its role in aging] / R. V. Ryabov, M. K. Manuilov, D. Yu. Grebnev // *Sbornik statej VI mezhdunarodnaja (76 Vserossijskoj) nauchno-praktičeskaja konferencija «Aktual'nye voprosy sovremennoj medicinskoj nauki i zdravooxranenija»* [Collection of articles VI International (76 All-Russian) scientific and practical conference "Topical issues of modern medical science and healthcare"]. — Yekaterinburg, 2021. — P. 1432–1437. [in Russian]

9. Saidov M. Z. Autofagija, apoptoz, nekroptoz, piroptoz i netoz v patogeneze immunovospalitel'nyh revmatičeskix zabojevanij [Autophagy, apoptosis, necroptosis, pyroptosis and netosis in the pathogenesis of immuno-inflammatory rheumatic diseases] / M. Z. Saidov // *Medicinskaja immunologija* [Medical immunology]. — 2022. — Vol. 24. — № 4. — P. 659–704. [in Russian]

10. Taskaeva Yu. S. Autofagija v kletkah gepatocelljuljarnoj karcinomy-29 pri razdel'nom i sovmestnom primenenii karbonata litija i rapamicina [Autophagy in hepatocellular carcinoma cells-29 with separate and combined use of lithium carbonate and rapamycin] / Yu.S. Taskaeva [et al.] // *Citologija* [Cytology]. — 2019. — Vol. 61. — № 5. — P. 404–411. DOI: 10.1134/S0041377119050055 [in Russian]

11. Shunkina D. A. Sekretcija citokinov semejstva IL-10 asociirovana s aktivnost'ju komponentov autofagii v visceral'noj zhirovoj tkani s ozhireniem s i bez saharnogo diabeta 2 tipa [Secretion of cytokines of the IL-10 family is associated with the activity of autophagy components in visceral adipose tissue in obese patients with and without type 2 diabetes mellitus] / D. A. Shunkina [et al.] // *Geny i kletki* [Genes and cells]. — 2022. — Vol. 17. — № 2. — P. 25–30. [in Russian]

12. Amaravadi R. K. Targeting Autophagy in Cancer: Recent Advances and Future Direction / R. K. Amaravadi, A. C., Kimmelman, J. Debnath // *Cancer discovery*. — 2019. — Vol. 9. — № 9. — P. 1167–1181. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-19-0292

13. Bhattacharya A. Autophagy is required for neutrophil-mediated inflammation / A. Bhattacharya [et al.] // *Cell reports*. — 2015. — Vol. 12. — № 11. — P. 1731–1739. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.08.019

14. Bujak A. L. AMPK activation of muscle autophagy prevents fasting-induced hypoglycemia and myopathy during aging / A. L. Bujak [et al.] // *Cell metabolism*. — 2015. — Vol. 21. — № 6. — P. 883–890. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.05.016

15. Casassa A. F. Autophagy Plays a Protective Role Against Trypanosoma Cruzi Infection in Mice / A. F. Casassa // *Virulence*. — 2019. — Vol. 10. — № 1. — P. 151–165.

16. Deretic V. Autophagy in inflammation, infection, and immunometabolism / V. Deretic // *Immunity*. — 2021. — Vol. 54. — № 3. — P. 437–453. DOI: 10.1080/21505594.2019.1584027

17. Filali-Mounecef Y. The menage a trois of autophagy, lipid droplets and liver disease / Y. Filali-Mounecef [et al.] // *Autophagy*. — 2022. — Vol. 18. — № 1. — P. 50–72. DOI: 10.1080/15548627.2021.1895658

18. Galluzzi L. Molecular definitions of autophagy and related processes / L. Galluzzi [et al.] // *The EMBO journal*. — 2017. — Vol. 36. — № 130. — P. 1811–1836. DOI: 10.15252/embj.201796697

19. Gilardini Montani M. S. EBV reduces autophagy, intracellular ROS and mitochondria to impair monocyte survival and differentiation / M. S. Gilardini Montani [et al.] // *Autophagy*. — 2019. — Vol. 15. — № 4. — P. 652–667. DOI: 10.1080/15548627.2018.1536530

20. Gonzalez C. D. Secretory Autophagy and Its Relevance in Metabolic and Degenerative Disease. *Front* / C. D. Gonzalez, R. Resnikand, M. I. Vaccaro // *Endocrinol*. — 2020. — Vol. 11. — № 266. DOI: 10.3389/fendo.2020.00266

21. Hayashi Y. CagA mediates epigenetic regulation to attenuate let-7 expression in Helicobacter pylori-related carcinogenesis / Y. Hayashi [et al.] // *Gut*. — 2013. Vol. 62. — № 11. — P. 1536–1546. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301625

22. Hayashi Y. Molecular Mechanisms of Macroautophagy, Microautophagy, and Chaperone-Mediated Autophagy / Y. Hayashi, M. Takahide // *Nippon Ika Daigaku zasshi*. — 2024. — Vol. 91. — № 1. — P. 2–9. DOI: 10.1272/jnms.JNMS.2024_91-102

23. Hou Y. Nrf2 inhibits NLRP3 inflammasome activation through regulating Trx1/TXNIP complex in cerebral ischemia reperfusion injury / Y. Hou [et al.] // *Behavioural brain research*. — 2018. — Vol. 336. — P. 32–39. DOI: 10.1016/j.bbr.2017.06.027

24. Hua H. Targeting mTOR for cancer therapy / H. Hua [et al.] // *Journal of hematology & oncology*. — 2019. — Vol. 12. — № 1. — P. 71–81. DOI: 10.1186/s13045-019-0754-1

25. Hubbard-Lucey V. M. Autophagy gene Atg16L1 prevents lethal T cell alloreactivity mediated by dendritic cells / V. M. Hubbard-Lucey // *Immunity*. — 2014. — Vol. 41. — № 4. — P. 579–591. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.09.011

26. Iula L. Autophagy Mediates interleukin-1 β secretion in human neutrophils / L. Iula [et al.] // *Front Immunol*. — 2018. — Vol. 9. — № 269. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00269

27. Jin M. Autophagy and Inflammatory Diseases / M. Jin, Y. Zhang // *Advances in experimental medicine and biology*. — 2020. — Vol. 1207. — P. 391–400. DOI: 10.1007/978-981-15-4272-5_26

28. Kaushik S. The coming of age of chaperone-mediated autophagy / S. Kaushik, A. M. Cuervo // *Nat Rev Mol Cell Biol*. — 2018. — Vol. 19. — № 19. — P. 365–381. DOI: 10.1038/s41580-018-0001-6

29. Kochetkova E. Y. Suppression of mTORC1 activity in senescent Ras-transformed cells neither restores autophagy nor abrogates apoptotic death caused by inhibition of MEK/ERK kinases / E. Y. Kochetkova [et al.] // *Aging (Albany NY)*. — 2018. Vol. 10. — № 11. — P. 3574–3589. DOI: 10.18632/aging.101686

30. Lee H. K. In vivo requirement for Atg5 in antigen presentation by dendritic cells / H. K. Lee [et al.] // *Immunity*. — 2010. — Vol. 32. — № 2. — P. 227–239. DOI: 10.1016/j.immuni.2009.12.006

31. Youngmin A. Autophagy is a gatekeeper of hepatic differentiation and carcinogenesis by controlling the degradation of Yap / A. Youngmin [et al.] // *Nature communications*. — 2018. — Vol. 9. — № 1. — DOI: 10.1038/s41467-018-07338-z

32. Liu B. Hepatitis B virus X protein inhibits autophagic degradation by impairing lysosomal maturation / B. Liu [et al.] // *Autophagy*. — 2014. — Vol. 10. — № 73. — P. 416–430. DOI: 10.4161/auto.27286
33. Louvet A. Alcoholic liver disease: mechanisms of injury and targeted treatment / A. Louvet, P. Mathurin // *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. — 2015. — Vol. 12. — № 4. — P. 231–242. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.35
34. Ma C. NAFLD causes selective CD4(+) T lymphocyte loss and promotes hepatocarcinogenesis / C. Ma [et al.] // *Nature*. — 2016. — Vol. 531. — № 7593. — P. 253–257. DOI: 10.1038/nature16969
35. Malhi H. Endoplasmic reticulum stress in liver disease / H. Malhi, R. J. Kaufman // *Journal of hepatology*. — 2011. — Vol. 54. — № 4. — P. 795–809. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.11.005
36. Martinez-Lopez N. Autophagy and aging / N. Martinez-Lopez, D. Athonvarangkul, R. Singh // *Advances in experimental medicine and biology*. — 2015. — Vol. 847. — P. 73–87. DOI: 10.1007/978-1-4939-2404-2_3
37. Martins I. Molecular mechanisms of ATP secretion during immunogenic cell death / I. Martins [et al.] // *Cell Death Differ*. — 2014. — Vol. 21. — № 11. — P. 79–91. DOI: 10.1038/cdd.2013.75
38. Matsuzawa-Ishimoto Y. Autophagy and Inflammation / Y. Matsuzawa-Ishimoto, S. Hwang, K. Cadwell // *Annual review of immunology*. — 2018. — Vol. 36. — P. 73–101. DOI: 10.1146/annurev-immunol-042617-053253
39. Mo Y. Autophagy and inflammation in ischemic stroke / Y. Mo [et al.] // *Neural regeneration research*. — 2020. — Vol. 15. — № 8. — P. 1388–1396. DOI: 10.4103/1673-5374.274331
40. Münz C. Autophagy Beyond Intracellular MHC Class II Antigen Presentation / C. Münz // *Trends Immunol*. — 2016. — Vol. 37. — № 11. — P. 755–763.
41. Obba S. The PRKAA1/AMPK α 1 pathway triggers autophagy during CSF1-induced human monocyte differentiation and is a potential target in 23. CMML / S. Obba [et al.] // *Autophagy*. — 2015. — Vol. 11. — № 7. — P. 1114–1129. DOI: 10.1016/j.it.2016.08.017
42. Ohshima T. NCOA4 drives ferritin phase separation to facilitate macroferritinophagy and microferritinophagy / T. Ohshima [et al.] // *The Journal of cell biology*. — 2022. — Vol. 221. — № 10. — P. 673–682. DOI: 10.1083/jcb.202203102
43. Oynebraten I. Involvement of autophagy in MHC class I antigen presentation / I. Oynebraten // *Scandinavian journal of immunology*. — 2020. — Vol. 92. — № 5. DOI: 10.1111/sji.12978
44. Paludan C. Endogenous MHC class II processing of a viral nuclear antigen after autophagy / C. Paludan [et al.] // *Science*. — 2005. — Vol. 307. — № 57091. — P. 593–596. DOI: 10.1126/science.1104904
45. Parekh V. V. Autophagy-related protein Vps34 controls the homeostasis and function of antigen cross-presenting CD8 α ⁺ dendritic cells / V. V. Parekh [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. — 2017. — Vol. 114. — № 31. — P. 6371–6380. DOI: 10.1073/pnas.1706504114
46. Pomilio C. Microglial autophagy is impaired by prolonged exposure to β -amyloid peptides: evidence from experimental models and Alzheimer's disease patients / C. Pomilio [et al.] // *Geroscience*. — 2020. — Vol. 42. — № 2. — P. 613–632. DOI: 10.1007/s11357-020-00161-9
47. Ravindran R. Vaccine activation of the nutrient sensor GCN2 in dendritic cells enhances antigen presentation / R. Ravindran [et al.] // *Science*. — 2014. — Vol. 343. — № 6168. — P. 313–317. DOI: 10.1126/science.1246829
48. Tsubawa H. Reactive oxygen species-induced autophagic degradation of *Helicobacter pylori* CagA is specifically suppressed in cancer stem-like cells / H. Tsubawa [et al.] // *Cell host & microbe*. — 2012. — Vol. 12. — № 6. — P. 764–777. DOI: 10.1016/j.chom.2012.10.014
49. Rohatgi R. A. Beclin 1 regulates growth factor receptor signaling in breast cancer / R. A. Rohatgi [et al.] // *Oncogene*. — 2015. — Vol. 34. — № 42. — P. 5352–5362.
50. Shrestha S. Autophagy in neutrophils / S. Shrestha [et al.] // *The Korean journal of physiology & pharmacology: official journal of the Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology*. — 2015. — Vol. 24. — № 1. — P. 1–10. DOI: 10.1038/onc.2014.454
51. Stranks A. J. Autophagy controls acquisition of aging features in macrophages / A. J. Stranks [et al.] // *Journal of innate immunity*. — 2015. — Vol. 7. — № 4. — P. 375–391. DOI: 10.1159/000370112
52. Tamboli I. Y. Statins promote the degradation of extracellular amyloid b-peptide by microglia via stimulation of exosome-associated insulin-degrading enzyme (IDE) secretion / I. Y. Tamboli [et al.] // *The Journal of biological chemistry*. — 2010. — Vol. 285. — № 48. — P. 37405–37414. DOI: 10.1074/jbc.M110.149468
53. Umemura A. p62, Upregulated during Preneoplasia, Induces Hepatocellular Carcinogenesis by Maintaining Survival of Stressed HCC-Initiating Cells / A. Umemura [et al.] // *Cancer cell*. — 2016. — Vol. 29. — № 6. — P. 935–948. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.04.006
54. Van Kaer L. Role of autophagy in MHC class I-restricted antigen presentation / L. Van Kaer [et al.] // *Molecular immunology*. — 2019. — Vol. 113. — P. 2–5. DOI: 10.1016/j.molimm.2017.10.021
55. Xu Y. DNAJC5 facilitates USP19-dependent unconventional secretion of misfolded cytosolic proteins / Y. Xu [et al.] // *Cell Discov*. — 2018. — Vol. 4. — № 11. DOI: 10.1038/s41421-018-0012-7
56. Yang G. PIK3C3/VPS34 links T-cell autophagy to autoimmunity / G. Yang, L. Van Kae // *Cell Death Dis*. — 2020. — Vol. 11. — № 5. — P. 334. DOI: 10.1038/s41419-020-2568-z
57. Yu L. Modeling the genetic regulation of cancer metabolism: interplay between glycolysis and oxidative phosphorylation / L. Yu [et al.] // *Cancer research*. — 2017. — Vol. 77. — P. 1564–1574. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2074
58. Zhang L. Autophagy in hepatitis B or C virus infection: An incubator and a potential therapeutic target / L. Zhang // *Life sciences*. — 2020. — Vol. 242. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.117206
59. Zhang Y. Induction of autophagy is essential for monocyte-macrophage differentiation / Y. Zhang [et al.] // *Blood*. — 2012. — Vol. 119. — № 12. — P. 2895–2905. DOI: 10.1182/blood-2011-08-372383

60. Zhao J. Somatostatin receptor 1, a novel EBV-associated CpG hypermethylated gene, contributes to the pathogenesis of EBV-associated gastric cancer / J. Zhao [et al.] // *British journal of cancer*. — 2013. — Vol. 108. — № 12. — P. 2557–2564. DOI: 10.1038/bjc.2013.263
61. Zhong Z. NF- κ B Restricts Inflammasome Activation via Elimination of Damaged Mitochondria / Z. Zhong [et al.] // *Cell*. — 2016. — Vol. 164. — № 5. — P. 896–910. DOI: 10.1016/j.cell.2015.12.057