

УДК 612.112.13+611.231-018.7]599.323.4:(616-092.9)

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-141-153

## ЗНАЧЕНИЕ АПОПТОЗА И ЭКСТРУЗИИ ДЛЯ СОХРАНЕНИЯ СТРУКТУРЫ ЭПИТЕЛИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Н.П.Красавина, С.С.Целуйко, А.А.Зубов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95.

**РЕЗЮМЕ.** Размножение и поддержание целостности эпителиального пласта требует точно сбалансированной скорости роста и гибели клеток. В переполненных участках ткани часть клеток претерпевает последовательную потерю межклеточных соединений, что приводит к прогрессирующему снижению их числа. Чтобы сохранить неповрежденный барьер, эпителий устраняет погибающие клетки путем экстррузии. Экстррузия клеток – уникальное морфологическое явление, присущее эпителию, при котором клетки, подверженные апоптозу или не апоптотические элементы удаляются из ткани, не нарушая при этом симметрию пласта. Во время экстррузии, участок, предназначенный для апоптоза, за счет сигналов соседних элементов, формирует и сжимает кольцо актомиозинового комплекса, что приводит к удалению погибающих клеток из эпителия. Апоптоз эпителиальных клеток дыхательных путей является основным механизмом уменьшения клеточного числа после гиперпластических изменений в нем, возникающих при воздействии негативных факторов, вирусной или бактериальной инфекции. Авторы демонстрируют свои оригинальные фотографии по экстррузии эпителиоцитов дыхательных путей.

**Ключевые слова:** апоптоз, апоптотическая экстррузия, онкогенная экстррузия, эпителий дыхательных путей.

## IMPORTANCE OF APOPTOSIS AND EXTRUSION FOR PRESERVING THE STRUCTURE OF THE AIRWAY EPITHELIUM

N.P.Krasavina, S.S.Tseluyko, A.A.Zubov

Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

**SUMMARY.** Reproduction and maintenance of the integrity of the epithelial layer requires a precisely balanced rate of growth and cell death. In overcrowded areas of tissue, some of the cells undergo a consecutive loss of intercellular connections, which leads to a progressive decrease in their number. To keep the barrier intact, the epithelium eliminates dying cells by means of extrusion. Cell extrusion is a unique morphological phenomenon inherent in the epithelium, in which cells prone to apoptosis or non-apoptotic elements are removed from the tissue, thus breaking the symmetry of the layer. During extrusion, the site intended for apoptosis, due to signals from neighboring elements, forms and compresses the ring of the actomyosin complex, which leads to the removal of dying cells from the epithelium. Apoptosis of epithelial cells of the respiratory tract is the main mechanism for a decrease in the cell number after hyperplastic changes in it, arising from exposure to negative factors, viral or bacterial infection. In the review, the authors demonstrate the original photographs of the extrusion of airway epithelial cells.

**Key words:** apoptosis, apoptotic extrusion, oncogenic extrusion, airway epithelium.

Апоптоз – форма запрограммированной гибели клеток, в результате чего происходит обновления тканей во время развития и в постнатальном периоде. Апоптоз

является основной причиной ежедневного оборота более 150 млрд клеток в здоровом организме человека. Основная задача этого процесса для организма заклю-

### Контактная информация

Надежда Павловна Красавина, д-р мед. наук, профессор, кафедра гистологии и биологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: nadyagma@mail.ru

### Correspondence should be addressed to

Nadezhda P. Krasavina, PhD, DSc (Med.), Professor, Department of Histology and Biology, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: nadyagma@mail.ru

### Для цитирования:

Красавина Н.П., Целуйко С.С., Зубов А.А. Значение апоптоза и экстррузии для сохранения структуры эпителия дыхательных путей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып. 79. С. 141–153. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-141-153

### For citation:

Krasavina N.P., Tseluyko S.S., Zubov A.A. Importance of apoptosis and extrusion for preserving the structure of the airway epithelium. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (79):141–153 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-141-153

чается в предотвращении высвобождения клеточного содержимого в окружающую среду, способного спровоцировать воспалительные или аутоиммунные реакции [1, 2]. В настоящее время выявлено большое число генов, которые кодируют вещества, необходимые для регуляции апоптоза [3, 4]. Гомеостатическая регуляция нормального объёма клеточной массы осуществляется циклической продукцией факторов роста, стимулирующих митоз, и «факторов смерти», индуцирующих гибель клеток. Известно, что некоторые факторы роста в равной степени могут стимулировать митоз и подавлять апоптоз. Апоптоз характеризуется основными морфологическими и биохимическими критериями, для которых характерно: конденсация хроматина в ядре, образование пузырьков на мембране, фрагментация цитоплазмы с последующим фагоцитозом фрагментов, отсутствие воспалительного процесса, межнуклеосомное расщепление ДНК кальций- и магний-зависимыми эндонуклеазами [5, 6]. При различных состояниях может наблюдаться как ускорение, так и замедление апоптоза. Все факторы, усиливающие или ослабляющие апоптоз, могут действовать прямо на механизм гибели клетки или опосредованно, путем влияния на регуляцию транскрипции. Апоптоз играет жизненно важную роль в процессе эмбрионального развития высших позвоночных и включен в реализацию многих морфогенетических процессов [7, 8]. Повышенная активность апоптоза является звеном в патогенезе ишемических повреждений разных органов, поэтому проблема клеточной альтерации и смерти приобретает с каждым годом все больший интерес.

К основным назначениям апоптоза можно отнести поддержание количественного баланса клеток в активно пролиферирующих тканях взрослого организма, что встречается при гиперплазии тканей, клеточной смерти, вызванной слабым повреждением, своевременной «выбраковкой» клеток с дефектной ДНК [2, 9]. Однако клетки не жестким образом предтерминированы к самоуничтожению, они должны получить сигнал к включению программы гибели, причем, возможно, сигнал воспринимается клеткой лишь незадолго до срока ее физиологической гибели.

Инициация апоптоза происходит по двум основным путям: первый опосредован специфическими рецепторами смерти, расположенными на клеточной поверхности, а второй связан с нарушениями целостности мембраны митохондрий [1, 4, 10]. Оба пути включают в себя сложную цепь биохимических событий, выполняемых семейством цистеиновых белков, называемых каспазами. Первый путь связан с активацией специфических рецепторов смерти и дальнейшей активацией каспазы-8, которая, в свою очередь, активирует непосредственно киллерные каспазы [6]. Кроме того, каспаза-8 может активировать и митохондриальный путь развития апоптоза путем активации белка Bid, который приводит к выпуску цитохрома С. Развитие апоптоза по тому или иному пути зависит от типа клеток [4].

Наибольший интерес представляет второй путь развития апоптоза. Сигналы, инициализирующие запуск апоптоза, активируют проапоптозные белки семейства Bcl-2, приводя к выпуску цитохрома С в цитоплазму и далее соединение его с цитоплазматическим фактором Apaf-1 (Apoptosis Protease Activating Factor 1), в результате чего образуется комплекс «цитохром С – Apaf-1» [3, 9, 10]. С возрастом способность организма адекватно реагировать на сигналы апоптоза утрачивается, в связи с чем происходит выживание патологически опасных клеток, что ведёт к развитию различных болезней. С другой стороны, усиливается гибель клеток, необходимых для нормальной жизнедеятельности организма, в частности, в иммунной системе провоцируется дисрегуляция цитокинов, возникает дисбаланс в антиоксидантной системе, снижается сопротивляемость организма инфекциям [1, 7, 11]. Все это, а также многие другие причины, в конечном итоге ведут к изменениям в различных органах и системах организма и приводят к нарушению процесса апоптоза.

Экструзия – особое морфологическое явление, присущее эпителиальной ткани и эндотелию, при котором клетки физически изгоняются из ткани. Особенно оно уникально в том случае, когда пораженные клетки как бы «выскакивают» из своей исходной ткани, причем надо учитывать, что все клетки связаны между собой межклеточными контактами [7, 12]. Экструзия клеток характеризуется двумя признаками нарушения симметрии клеточного пласта: первое – потеря плоской симметрии из-за выдавливания клеток в апикальном или базальном направлениях, второе – потеря механической однородности внутри слоев, т.е. клетки, которым суждено быть подвергнутым экструзии, становятся биохимически и механически отличными от своих соседей [11–14]. Экструзия клеток вызывается множеством различных причин, от апоптоза до экспрессии онкогенов, в связи с чем остается неясным вопрос: как экструзия влияет на апоптоз и трансформацию эпителиальных клеток [8, 15].

Гибель может играть биологически полезную роль в экструзии тех клеток, выживание которых вредно для организма в целом: например, клеток-мутантов или клеток, поражённых вирусом. Уничтожение поражённых вирусом клеток путём апоптоза обеспечивает минимальное повреждение тканей по сравнению с другими механизмами смерти (рис. 1). При этом фрагментация ДНК имеет исключительно важное значение, так как она предупреждает перенос генетического материала при фагоцитировании апоптозных телец.

Экструзия включает две формы нарушения симметрии. Во-первых, изменяется геометрическая симметрия ткани за счет выталкивания клеток в направлении ортогональной плоскости данного слоя. При этом удаление клеток происходит либо в апикальном, либо в базальном направлениях, что обычно ведет к движению клеток во внешнюю среду, либо они попадают внутрь организма [16–18]. Во-вторых, совершенно очевидно,

что важные биохимические и биомеханические свойства клеток, предназначенных для удаления, отличаются от окружающих их соседних элементов [17–20].

Особенностью явления экстрюзии является разнообразие биологических процессов, для которых это характерно. Например, это может возникать, когда эпителиальные клетки подвергаются апоптозу, либо когда они экспрессируют онкогены, а также в том случае, когда эпителий становится переполненным [12], либо клетки инфицированы внутриклеточными организмами, такими, как сальмонеллы [21]. В ряде случаев экстрюзию можно понимать как способ сохранения гомеостаза ткани, либо участие в дифференцировке клеток [22]. Таким образом, можно предположить, что экстрюзия может быть общей реакцией на разнообразные биологические процессы. Вероятно, разные формы экстрюзии необходимо рассматривать как отдельные явления.

В настоящее время наиболее известны и разработаны вопросы двух форм экстрюзии: апоптотическая и онкогенная [23, 24]. В обеспечении экстрюзии могут участвовать разные механизмы, которые ответственны за одинаковые морфологические проявления этого процесса [5, 25]. Например, базальный выход трансформированных клеток из эпителиального пласта часто связан с локальной деградацией структуры базальной мембраны (рис. 2). В любом случае нельзя упускать из виду ключевую особенность процесса экстрюзии, а именно участие эпителиальных клеток, которые окружают элементы, подлежащие экстрюзии [26, 27]. Примером служит Е-кадгерин, являющийся основным компонентом межклеточных соединений в эпителии. И апоптоз, и онкогенная экстрюзия ингибируются, если Е-кадгерин в эпителии истощается, особенно в тех участках, из которых необходимо удалить клетки [24, 28, 29]. Концепция неавтономности клеток в эпителиальном пласте подкрепляется доказательствами того, что форма клетки, её цитоскелет и сигнальные пути изменены в соседних элементах, что часто отражает нарушение биохимической симметрии, и эти изменения могут быть ограничены локальной средой в экстрюзированных элементах [27, 30].

Поэтому логически возникает целый ряд вопросов, требующих решения по определению апоптотической и онкогенной экстрюзии:

- какие соответствующие биохимические или механические изменения происходят в экстрюзированных клетках, которые ответственны за запуск процесса экстрюзии?
- как соседние клетки участвуют в реакции экстрюзии?
- в каком направлении происходят изменения в экстрюзированном участке и как они согласуются с изменениями в соседних клетках?

Большое значение в этом случае имеет апикальная экстрюзия в эпителии, поскольку поверхность клеток

обращена к внешней среде и позволяет напрямую удалять апоптотические клетки из организма [5, 19]. Экстрюзия, по-видимому, является относительно ранним ответом на апоптоз [31].

Эпителий, состоящий из одного или нескольких слоев клеток, покрывает и защищает органы. Клетки, составляющие эпителиальный пласт, постоянно обновляются путем деления и дифференцировки. Для обеспечения защитного барьера эпителий должен поддерживать определенное число гомеостатических клеток путем сопоставления количества делящихся элементов и погибающих клеток. В эпителии постоянно происходит гибель клеток, что предотвращает перенаселенность из-за пролиферации [2, 32]. Однако неясно, что вызывает гибель клеток в процессе нормального жизненного цикла. Во время гомеостатического обновления деление и рост эпителиальных клеток может вызвать перенаселенность, что приводит к их экстрюзии и последующей гибели из-за потери факторов выживания. Данные результаты позволили предположить, что экстрюзия живой клетки может обеспечить подавление опухоли за счет удаления скопления лишних эпителиальных клеток. Было предложено, что экстрюзия обеспечивает два пути развития: один для поддержания гомеостатических клеток в эпителии, другой для удаления апоптотических (поврежденных) клеток [26, 31].

Эпителий несет дополнительную ответственность за обеспечение основных физиологических функций в организме, а именно, он служит барьером, отделяющим внутреннюю среду от внешней, контролирует поток ионов и воды, поглощает питательные вещества, предотвращает проникновение инфекционных и вредных веществ. Апоптотические клетки подвергаются как химическим, так и механическим изменениям, которые могут запустить процесс экстрюзии [13, 33, 34]. Они продуцируют широкий спектр химических веществ (сигналов), одним из которых является растворимый липид сфингозин-1-фосфат ( $S_1P$ ), участвующий в апоптотической экстрюзии. Экстрюзия может быть заблокирована путем ингибирования фермента сфингозин-1-киназы, ответственного за синтез  $S_1P$ . Апоптотические клетки изменяют свои механические свойства, становятся гиперсократимыми при подготовке к апоптозу [5, 26]. Чтобы определить, используются ли для экстрюзии живых клеток те же факторы, которые контролируют элиминацию апоптотических клеток, были заблокированы сигналы необходимые для экстрюзии при экспериментальной перенаселенности эпителиа. При подавлении Р-киназы или сигналов  $S_1P$  заметно снижалось процентное содержание экстрюзии как в неапоптотических, так и апоптотических клетках [3]. В тоже время смерть клеток может привести к нарушению барьерной функции. Считают, что экстрюзия клеток обеспечивает удаление апоптотических элементов из пласта, что позволяет сохранить барьерную функцию. В частности, ранний апоптоз эпителиальных

клеток запускает формирование актомиозинового кольца в живых соседних клетках, сжатие его позволяет выдавить разрушающиеся элементы из эпителия. Известно, что сигнал, производимый погибающими клетками, представлен  $S_1P$  который активирует сокращение актомиозина в окружающих клетках через  $S_1P_2$ -рецептор. Подавление синтеза  $S_1P$  или внеклеточная передача сигналов блокирует экструзию апоптотических клеток. Погибающие клетки, вероятно, используют тот же сигнал что и апоптотические. На основании данных [4, 7, 30, 35], была предложена модель, показывающая как  $S_1P$  запускает апоптотическую экструзию клеток.  $S_1P$  секретируется в апоптотических клетках, затем переносится на внеклеточную поверхность где он связывается с  $S_1P_2$  рецептором на поверхности окружающих клеток и активирует рецепторы, обеспечивающие сборку и сокращение экструзивного актомиозинового кольца в живой клетке, что приводит её в движение из ячейки, тем самым выделяя из эпителия [3, 36, 37]. Экструзия имеет решающее значение для поддержания подлежащей функции эпителиального барьера, следовательно, появление нарушений в передаче сигнала  $S_1P_2$  рецептора может привести к различным заболеваниям, что связано с нарушением структуры эпителиального барьера [35, 38].

В настоящее время известны два механизма, которые позволяют соседним клеточным элементам воздействовать на погибающие апоптотические клетки и, следовательно, удалять их. Во-первых, сократительное действие соседних клеток может быть усилено, особенно на границе раздела с апоптотической клеткой [39, 40]. Известно, что в процессе экструзии происходит накопление F-актина и миозина II, что приводит к образованию чашеобразной сети актомиозина с повышенной сократительной способностью в соседних клетках и далее к изгнанию апоптотических элементов в апикальном направлении [24, 41, 42]. Во-вторых, механизм сжатия может быть произведен пластинчатыми выступами, которые соседние клетки приобретают в тот момент, когда они мигрируют под апоптотическими элементами. Этот механизм может быть задействован в том случае, если необходимо удалить крупные клетки или небольшие группы [43, 44]. В обоих случаях различные химические и механические сигналы апоптоза могут вызвать ответную реакцию со стороны цитоскелета соседних клеток. Таким образом, оба этих процесса предполагают, что в ответ на сигналы от апоптотических клеток в соседних элементах происходит изменение, и особенно актомиозинового комплекса, обеспечивающего передачу данных между клетками, что лучше всего понятно для рецептора  $S_1P$ . Экструзия может блокироваться за счет антагонизма наличия  $S_1P$  в соседних клетках. Однако экструзия не подавляется истощением рецептора  $S_1P$  в самой апоптотической клетке и вместе с тем она блокируется, когда  $S_1P_2$  истощается в окружающем эпителии [25, 26]. В последнее время были обнаружены некоторые меха-

низмы, связанные с повышением чувствительности к натяжению, в частности с E-кадгеринном, который способен регулировать повышение сократительной способности апоптотической клетки [42, 45].

Экструзия онкогенных клеток происходит в том случае, когда онкогены спорадически экспрессируются в эпителии. У позвоночных онкогенная экструзия обычно осуществляется в апикальном направлении, в то же время нельзя исключить и базальную экструзию [23, 46]. Экструзия может быть вызвана различными онкогенами и представляет собой фундаментальный ответ эпителия на раннюю трансформацию, и по своей сути служит для удаления трансформированных клеток из организма (эпителиальная защита от рака) [47, 48]. Есть данные, указывающие, что для онкогенной экструзии природа передачи сигналов от клетки к клетке более сложная, чем в случае апоптотической экструзии. Механика тканей влияет на эффект онкогенной экструзии [12]: так, на поверхности раздела между эпителиальными клетками механическое натяжение больше в апикальных адгезивных зонах, чем на боковых межклеточных контактных поверхностях, расположенных ниже [26]. Однако увеличение бокового напряжения в межклеточных соединениях нарушает экструзию. Несмотря на множество документально подтверждённых биохимических показателей в ходе онкогенной экструзии, её механизм требует детального и глубокого изучения, в частности, для понимания, каким образом эти изменения приводят к морфологическим проявлениям экструзии [14, 17, 49]. Известно, что экструзия возникает из-за биохимического взаимодействия, которое происходит между онкогенными клетками и их «соседями». Одним из основных вопросов, требующих детальной проверки при онкогенной экструзии, остаётся выяснение проблемы сохранности эпителиального барьера, как это было продемонстрировано при апоптотической экструзии. А так же, как взаимодействие между соседними клетками способствует данному процессу?

Эпителий дыхательных путей в нормальных условиях имеет относительно низкую скорость пролиферации и запрограммирован в процессе развития на обеспечение защиты от повреждений и токсинов окружающей среды путем образования барьера, позволяющего удалить эти вещества. Основная роль эпителия объясняет, почему секреторные (бокаловидные) и реснитчатые клетки, имеющие на апикальной поверхности реснички, являются основными элементами эпителия органов дыхания. Эпителиальный пласт воздухоносных путей служит, в первую очередь, барьером для посторонних частиц и модулятором воспаления [6, 43, 50]. В эпителии дыхательных путей апоптоз выполняет три основных функции: 1 – устранение поврежденных клеток; 2 – восстановление гомеостаза после гиперпластических изменений в эпителии; 3 – контроль над воспалением и, тем самым, поддержание барьерной и противовоспалительной функции.

Апоптоз в эпителиальных клетках дыхательных путей индуцируется вирусными и бактериальными инфекциями, которые разрушают цитоскелет клетки путём воздействия токсинов, а также высоким содержанием кислорода и полициклических углеводородов [51]. Апоптоз в ответ на вирусную инфекцию, вероятно, происходит, как попытка ограничить репликацию вируса, предотвратить стойкое заражение и его распространение. Классические апоптотические эпителиальные клетки морфологически не проявляются во время восстановления эпителия. Возможно, низкая восприимчивость эпителиальных клеток дыхательных путей к апоптозу связана со способностью к уничтожению изолированных проапоптотических элементов, что имеет решающее значение и позволяет обеспечить закрытие, в процессе отторжения клеток, базальной мембраны с соседними клетками.

На пролиферацию и дифференцировку клеток в эпителиальном пласте существенное влияние оказывают процессы экстрюзии эпителиоцитов, что во многом зависит от комплекса внутритканевых регуляторных механизмов [14, 33, 52].

Убыль эпителиоцитов может осуществляться не только через механизмы апоптоза (запрограммированная гибель клеток), но и за счёт экстрюзии морфологически жизнеспособных элементов [32, 43]. О

жизнеспособности экстрюзированного эпителиоцита свидетельствует морфологически неизменная структура ядра по сравнению с оставшимися клетками в пласте.

Согласно данным прижизненных наблюдений и анализа микроскопических срезов, доля жизнеспособных клеток (сохраненная мерцательная активность, морфологически неизменная структура ядра) не превышает 25% от общего числа элиминируемых эпителиоцитов. Этот механизм обычно запускается по достижении определенного уровня плотности клеток в эпителиальном пласте [43]. Апоптотические клетки распознаются соседними неизменёнными клетками и элиминируются посредством «выталкивания» из пласта (экстрюзии) за счёт актомиозинового сокращения [12]. В работах ряда авторов показана важная роль как апоптоза, так и механизма элиминации (экстрюзии) в многослойном реснитчатом эпителии дыхательных путей, что зависит от повреждения клеток, как в нормальных условиях, так и при патологических процессах (воспаление, гиперплазия) [53]. Перед экстрюзией эпителиальные клетки либо набухают, либо, обезвоживаясь, уплотняются. Матрикс клеток просветляется, местами становится бесструктурным. Органеллы резко уменьшаются в количестве, эндоплазматическая сеть фрагментируется (рис. 2А).

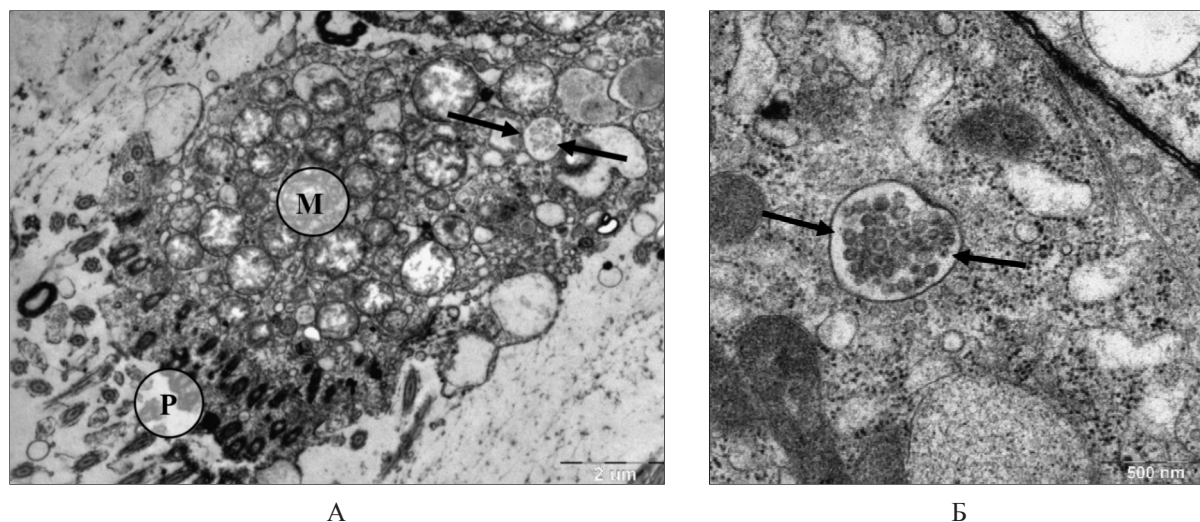


Рис 1. Реснитчатая клетка в просвете трахеи крысы, пораженная вирусом. Стрелками указаны вирусные частицы (А) и их капсиды (Б). М – митохондрии. Р – реснички. Увеличение: А – 23000; Б – 135000 (оригинал авторов).

В процессе возникновения этих изменений, видимо, уменьшается вязкость базальной мембраны, ослабляется плотность межклеточных контактов. По мере экстрюзии из эпителиального пласта, клетки, находящиеся по обе стороны от жизнеспособных элементов, сближаются, образуя интердигитации, десмосомы, соединительные комплексы [12, 32]. Идентификация процесса экстрюзии клеток возможна после появления апикальной части элиминируемой клетки над поверхностью эпителия, затем следует выход ее ядросодержащей части, и в заключение, окончательное

выделение клетки из пласта (рис. 1, 3). Согласно современным представлениям, клеточная экстрюзия помогает восстановить шестигранную организацию ткани с удалением из пласта жизнеспособных клеток неправильной формы [20].

В настоящее время становится очевидным, что эпителий дыхательных путей является ключевым модулятором воспалительных реакций и играет важную роль в обеспечении нормальной иммунной реакции. Для этого эпителий производит не только широкий спектр цитокинов и хемокинов, а также генерирует липиды,

пептидные медиаторы и активные формы кислорода. Это усиливает инфильтрацию воздушных пространств легких лейкоцитами, что влияет на дифференцировку эпителия органов дыхания и процессы клеточной гибели эпителиальных клеток [53]. В многоядном реснитчатом эпителии органов дыхания возможно кратковременное увеличение плотности клеток в пласте, что является естественным процессом и связано либо с пролиферативной активностью, либо с миграцией клеточных элементов. Доказано, что гибель клеток в эпителиальной ткани является ответом на увеличение клеточной плотности [32, 53]. Экструзия поврежденных клеток или элементов в состоянии

апоптоза является важным регуляторным механизмом. Клетки в состоянии апоптоза распознаются неизменными соседними элементами и элиминируются посредством выталкивания из пласта, ядра этих элементов часто изменяют свою локализацию, при этом наблюдается появление их цитоплазмы над поверхностью, а в дальнейшем происходит полное выделение клетки [54]. Достаточно часто в многоядном реснитчатом эпителии происходит экструзия эпителиоцитов без ресничек, а учитывая особенности строения клетки можно предположить, что в процесс вовлечены промежуточные элементы (рис. 3, 4).

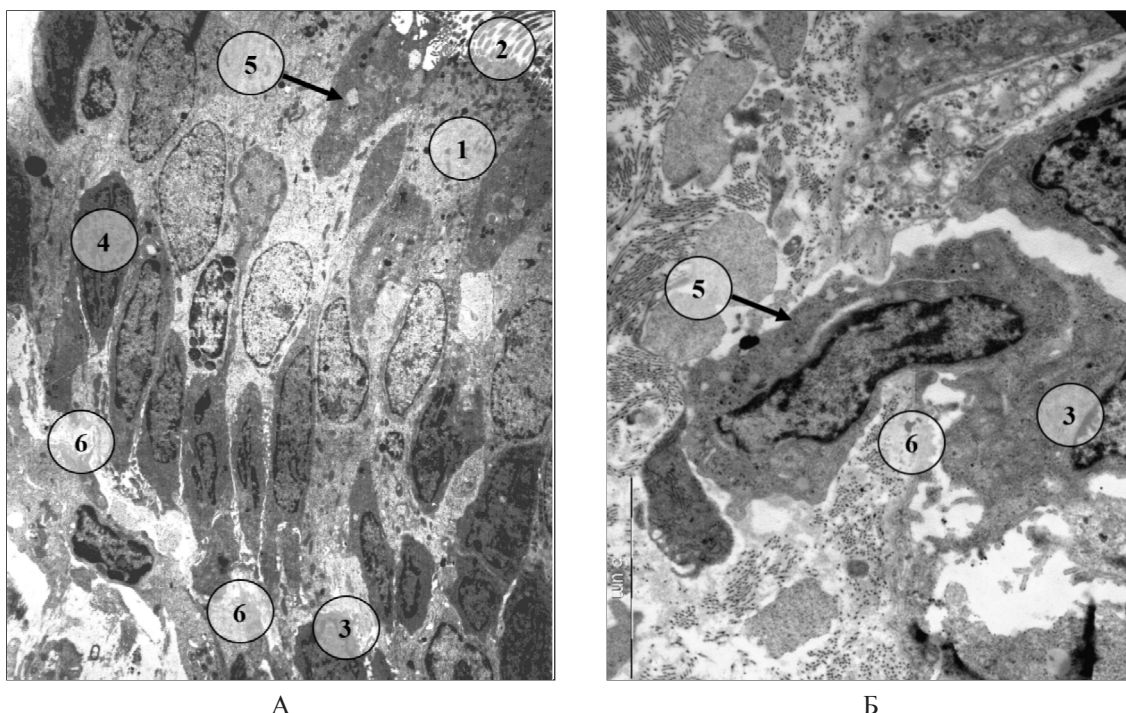


Рис 2. Экструзия эпителиоцитов слизистой оболочки трахеи крысы при общем охлаждении (А – в просвет трахеи, Б – в собственную пластинку слизистой трахеи). 1 – реснитчатая клетка, 2 – реснички, 3 – базальная клетка, 4 – вставочная клетка, 5 – экструзия, 6 – базальная мембрана. Заливка в аралдит, эпон. Окраска уранилацетатом, цитратом свинца. Увеличение: А – 4500; Б – 30000 (оригинал авторов).

Таким образом, экструзии могут подвергаться не только гибнущие эпителиоциты, но и морфологически жизнеспособные, не прошедшие окончательную дифференцировку (рис. 3). В работах некоторых авторов показано, что на 1000 клеток экструзии подвергаются 6 неапоптозных (жизнеспособных), 11 апоптозных и 2 клетки с заблокированным апоптозом [54].

В функционально дифференцированном эпителии трахеи частота эпителиоцитов, находящихся в процессе экструзии, позволила выявить больший процент случаев подобных клеток у старых животных по сравнению с молодыми. Причем, если у молодых интактных животных экструзии обычно подвергаются эпителиоциты с неизменными ядрами, то у старых крыс чаще встречаются клетки, имеющие нетипичное строение ядра. Следовательно, у старых интактных жи-

вотных более часто происходит сброс морфологически измененных клеток из эпителиального пласта [50].

При охлаждении наиболее часто элиминации подвергаются промежуточные клетки, которые являются переходными формами в ходе развития бокаловидных и реснитчатых элементов из базальных клеток (рис. 1). Прежде чем элиминировать, клетки, находящиеся в состоянии апоптоза, уменьшаются в размерах, но при этом разъединение их с соседними элементами происходит постепенно, что свидетельствует о продолжающемся обмене [20]. Проведенные исследования доказывают, что барьерная функция эпителия сохраняется при высоком уровне экструзии, что вероятно связано с динамической реорганизацией десмосом и плотных контактов во время экструзии [12, 32].

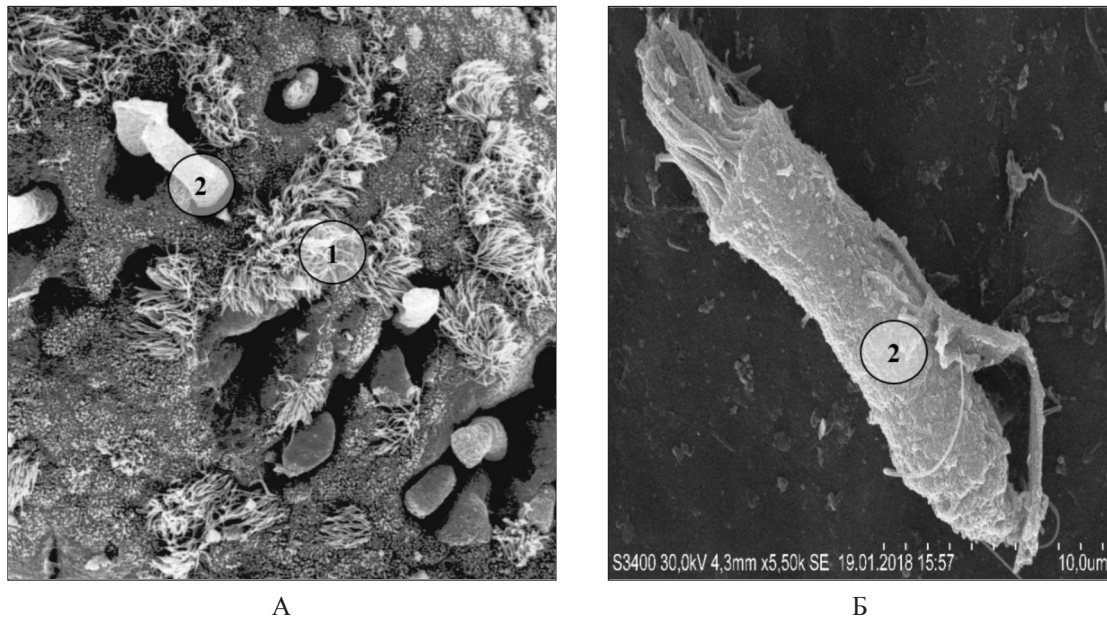


Рис. 3. Растровая электронограмма экструзии эпителиоцитов слизистой оболочки трахеи крысы при общем охлаждении. 1 – реснитчатые клетки, 2 – реснитчатая клетка после экструзии (Б – в бронхоальвеолярном лаваже). Увеличение: А – 2000; Б – 5500 (оригинал авторов).

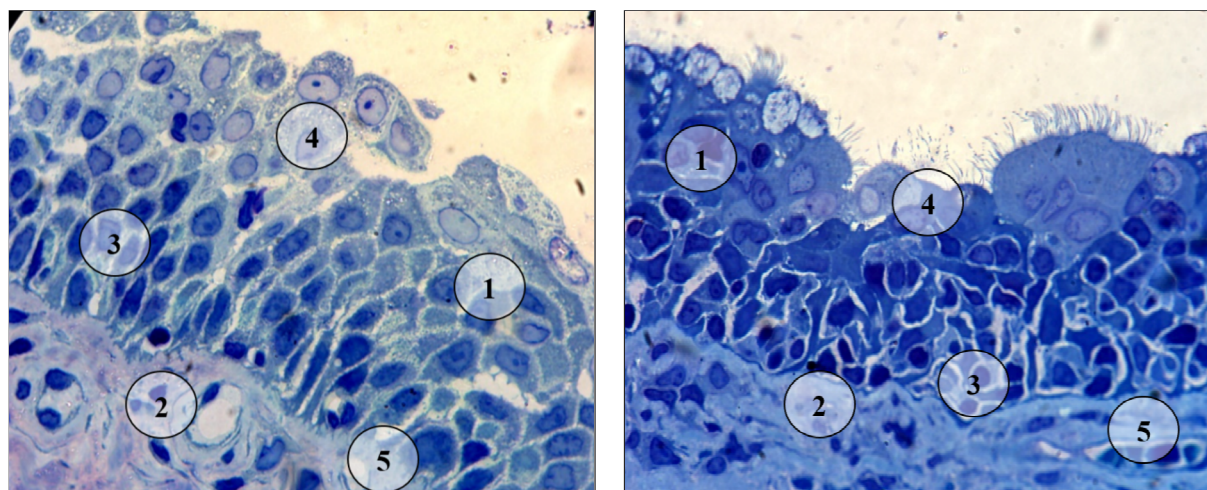


Рис. 4. Экструзия эпителиоцитов слизистой оболочки трахеи крысы при длительном общем охлаждении организма. 1 – переходный многослойный эпителий, 2 – собственная пластинка, 3 – ядра базальных клеток, 4 – экструзия эпителиоцитов в зоне метаплазии, 5 – базальная мембрана. Полутонкий срез. Окраска метиленовым синим. Увеличение: 1000 (оригинал авторов).

Известно, что запуск механизмов экструзии жизнеспособных эпителиоцитов может быть связан с увеличением плотности клеток, механическом натяжении пласта, неправильной клеточной геометрии части дифференцированных клеток [32, 43]. Согласно этим представлениям, клеточная экструзия помогает восстановлению структурной организации ткани путем удаления из пласта жизнеспособных клеток неправильной формы [12, 20, 32]. Считают, что экструзия клеток может происходить и без повреждения структур, причем эти элементы способны достаточно долго сохранять свою жизнеспособность (рис. 3Б). Исследования ряда авторов показывают, что запуск механизмов

экструзии жизнеспособных эпителиоцитов может быть связан с увеличением плотности клеток, механическом натяжении пласта, неправильной клеточной геометрии части дифференцированных клеток. Согласно этим представлениям, клеточная элиминация помогает восстановлению структурной организации ткани путем удаления из пласта жизнеспособных клеток неправильной формы [12, 20, 32].

В связи с этим возникает целый ряд вопросов, требующих объяснения, а именно: как эпителий определяет количество клеток, которые необходимо удалить для восстановления исходного состояния? Были ли удалены клетки аномальными или неповрежденными

и существуют ли для этого сигналы, позволяющие определить, какие из клеток должны быть удалены из состава эпителия дыхательных путей? Не совсем понятно, как эпителий восстанавливает нормальные пропорции различных типов эпителиальных клеток.

Изучение способности эпителия дыхательных путей контролировать структуру эпителиального пласта и ход воспаления имеет решающее значение для разработки новых методов лечения заболеваний органов дыхания.

### **Конфликт интересов**

*Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи*

### **Conflict of interest**

*The authors declare no conflict of interest*

### **Источники финансирования**

*Исследование проводилось без участия спонсоров*

### **Funding Sources**

*This study was not sponsored*

## **ЛИТЕРАТУРА**

1. Рябыкина Н.В. Современные представления об апоптозе. Особенности апоптоза лейкоцитов // Естественные науки. 2008. №4. С.87–97.
2. Целуйко С.С., Горбунов М.М., Одириев А.Н., Килимиченко К.Ф., Григорьев Д.А., Шикунский А.С., Михайлова П.А., Нестеренко Т.С. Влияние ортостатического вывешивания крыс на морфофункциональную структуру трахеи крыс в эксперименте // Амурский медицинский журнал. 2018. №4(24). С.47–50. doi: 10.22448/AMJ.2018.4.47-50
3. Gu Y., Forostyan T., Sabbadini R., Rosenblatt J. Epithelial cell extrusion requires the sphingosine-1-phosphate receptor 2 pathway // J. Cell Biol. 2011. Vol.193, №4. P.667–676. doi: 10.1083/jcb.201010075
4. Radeff-Huang J., Seasholtz T.M., Matteo R.G., Brown J.H. G protein mediated signaling pathways in lysophospholipid induced cell proliferation and survival // J. Cell. Biochem. 2004. Vol.92, №5. P.949–966. doi:10.1002/jcb.20094
5. Fan Y., Bergmann A. Apoptosis-induced compensatory proliferation. The Cell is dead. Long live the Cell! // Trends Cell Biol. 2008. Vol.18, №10. P.467–473. doi: 10.1016/j.tcb.2008.08.001
6. Holgate S.T. The airway epithelium is central to the pathogenesis of asthma // Allergol. Int. 2008. Vol.57, №1. P.1–10. doi: 10.2332/allergolint. R-07-154
7. Michael M., Meiring J.C., Acharya B.R., Matthews D.R., Verma S., Han S.P., Hill M.M., Parton R.G., Gomez G.A., Yap A.S. Coronin 1B Reorganizes the Architecture of F-Actin Networks for Contractility at Steady-State and Apoptotic Adherens Junctions // Dev. Cell. 2016. Vol.37, №1. P.58–71. doi: 10.1016/j.devcel.2016.03.008
8. Marinari E., Mechotic A., Curran S., Gale J., Duke T., Baum B. Live-cell delamination counterbalances epithelial growth to limit tissue overcrowding // Nature. 2012. Vol.484, №7395. P.542–545. doi: 10.1038/nature10984
9. Davis M.D., Clemens J.J., Macdonald T.L., Lynch K.R. Sphingosine 1-phosphate analogs as receptor antagonists // J. Biol. Chem. 2005. Vol.280, №11. P.9833–9841. doi:10.1074/jbc.M412356200
10. Villeneuve C., Lagoutte E., de Plater L., Mathieu S., Manneville J.-B., Maître J.-L., Chavrier P., Rossé C. aPKC $\alpha$  triggers basal extrusion of luminal mammary epithelial cells by tuning contractility and vinculin localization at cell junctions // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2019. Vol.116, №48. P.24108–24114. doi: 10.1073/pnas.1906779116
11. Fadul J., Rosenblatt J. The forces and fates of extruding cells // Curr. Opin. Cell Biol. 2018. Vol.54. P.66–71. doi.org/10.1016/j.ccb.2018.04.007
12. Ryoo H. D., Gorenc T., Steller H. Apoptotic cells can induce compensatory cell proliferation through the JNK and the Wingless signaling pathways // Dev. Cell. 2004. Vol.7, №4. P.491–501. doi: 10.1016/j.devcel.2004.08.019
13. Kajita M., Sugimura K., Ohoka A., Burden J., Sukanuma H., Ikegawa M., Shimada T., Kitamura T., Shindoh M., Ishikawa S., Yamamoto S., Saitoh S., Yako Y., Takahashi R., Okajima T., Kikuta J., Maijima Y., Ishii M., Tada M., Fujita Y. Filamin acts as a key regulator in epithelial defence against transformed cells // Nat. Commun. 2014. Vol.5. Article number: 4428. doi.org/10.1038/ncomms5428
14. Kocgozlu L., Saw T.B., Le A.P., Yow I., Shagirov M., Wong E., Mège R.-M., Lim C.T., Toyama Y., Ladoux B. Epithelial Cell Packing Induces Distinct Modes of Cell Extrusions // Curr. Biol. 2016. Vol.26, №21. P.2942–2950. doi: 10.1016/j.cub.2016.08.057
15. Baker S., Reddy E.P. Modulation of life and death by the TNF receptor superfamily // Oncogene. 1998. Vol.17, №25. P.3216–3270. doi: 10.1038/sj.onc.1202568
16. Buckley C.D., Tan J., Anderson K.L., Hanein D., Volkmann N., Weis W.I., Nelson W.J., Dunn A.R. Cell adhesion. The minimal cadherin-catenin complex binds to actin filaments under force // Science. 2014. Vol.346, №6209. Article number: 1254211. doi: 10.1126/science.1254211
17. Slattum G., McGee K.M., Rosenblatt J. P115 RhoGEF and microtubules decide the direction apoptotic cells extrude from an epithelium // J. Cell Biol. 2009. Vol.186, №5. P.693–702. doi: 10.1083/jcb.200903079
18. Takeuchi Y., Narumi R., Akiyama R., Vitiello E., Shirai T., Tanimura N., Kuromiya K., Ishikawa S., Kajita M., Tada M., Haraoka Y., Akieda Y., Ishitani T., Fujioka Y., Ohba Y., Yamada S., Hosokawa Y., Toyama Y., Matsui T., Fujita Y. Calcium Wave Promotes Cell Extrusion // Curr. Biol. 2020. Vol.30, №4. P.670–681.e6. doi: 10.1016/j.cub.2019.11.089

19. Bageshri N. N, Alpha S., Jessica L. Teo Symmetry Breaking and Epithelial Cell Extrusion // *Cells*. 2020, Vol.9, №6. Article number: 1416. doi:10.3390/cells9061416
20. Meghana C., Ramdas N., Hameed F.M., Rao M., Shivashankar G.V., Narasimha M. Integrin adhesion drives the emergent polarization of active cytoskeletal stresses to pattern cell delamination // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2011. Vol.108, №22. 9107–9112. doi: 10.1073/pnas.1018652108
21. Rosenblatt J., Raff M.C., Cramer L.P. An epithelial cell destined for apoptosis signals its neighbors to extrude it by an actin- and myosin dependent mechanism // *Curr. Biol*. 2001. Vol.11, №23. P.1847–1857. doi: 10.1016/s0960-9822(01)00587-5
22. Lubkov V., Bar-Sagi D. E-cadherin-mediated cell coupling is required for apoptotic cell extrusion // *Curr. Biol*. 2014. Vol.24, №8. P.868–874. doi.org/10.1016/j.cub.2014.02.057
23. Hatzfeld M., Keil R., Magin T.M. Desmosomes and Intermediate Filaments: Their Consequences for Tissue Mechanics // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol*. 2017, Vol.9, №6. a029157. doi: 10.1101/cshperspect. a029157
24. Kuipers D., Mehonic A., Kajita, M., PeterL., Fujita, Y., Duke T., Charras G., Gale J.E. Epithelial repair is a two-stage process driven first by dying cells and then by their neighbours // *J. Cell Sci*. 2014. Vol.127, Pt 6. P.1229–1241. doi: 10.1242/jcs.138289
25. Eisenhoffer G.T. Rosenblatt J. Bringing balance by force: live cell extrusion controls epithelial cell numbers // *Trends Cell Biol*. 2013. Vol.23, №4. P.185–192. doi: 10.1016/j.tcb.2012.11.006
26. Grieve A.G., Rabouille C. Extracellular cleavage of E-cadherin promotes epithelial cell extrusion // *J. Cell Sci*. 2014. Vol.127, Pt 15. P.3331–3346. doi: 10.1242/jcs.147926
27. Thomas M., Ladoux B., Toyama Y. Desmosomal Junctions Govern Tissue Integrity and Actomyosin Contractility in Apoptotic Cell Extrusion // *Curr. Biol*. 2020. Vol.30, №4. P.682–690.e5, doi: 10.1016/j.cub.2020.01.002
28. Bianconi E., Piovesan A., Facchin F., Beraudi A., Casadei R., Frabetti F., Vitale L., Pelleri M.C., Tassani S., Piva F., Perez-Amodio S., Strippoli P., Canaider S. An estimation of the number of cells in the human body // *Ann. Hum. Biol*. 2013. Vol.40, №6. P.463–471. doi: 10.3109/03014460.2013.807878
29. Wu S.K., Gomez G.A., Michael M., Verma S., Cox H.L., Lefevre J.G., Parton R.G., Hamilton N.A., Neufeld Z., Yap A.S. Cortical F-actin stabilization generates apical–lateral patterns of junctional contractility that integrate cells into epithelia // *Nat. Cell Biol*. 2014. Vol.16, №2. P.167–178. doi: 10.1038/ncb2900
30. Sellin M.E., Müller A.A., Felmy B., Dolowschiak T., Diard M., Tardivel A., Maslowski K.M., Hardt W. D. Epithelium-Intrinsic NAIP/NLRC4 Inflammasome Drives Infected Enterocyte Expulsion to Restrict Salmonella Replication in the Intestinal Mucosa // *Cell Host Microbe*. 2014. Vol.16, №2. P.237–248. doi: 10.1016/j.chom.2014.07.001
31. Kupperman E., An S., Osborne N., Waldron S., Stainier D.Y. A sphingosine-1-phosphate receptor regulates cell migration during vertebrate heart development // *Nature*. 2004. Vol.406, №6792. P.192–195. doi:10.1038/35018092
32. Donehower L.A. Does p53 affect organismal aging? // *J. Cell. Physiol*. 2002. Vol.192, №1. P.23–33. doi.org/10.1002/jcp.10104
33. Estrada R., Zeng Q., Lu H., Sarojini H., Lee J.F., Mathis S.P., Sanchez T., Wang E., Kontos C.D., Lin C.Y., Hla T., Haribabu B., Lee M.J. Up-regulating sphingosine 1-phosphate receptor-2 signaling impairs chemotactic, wound-healing, and morphogenetic responses in senescent endothelial cells // *J. Biol. Chem*. 2008. Vol.283, №44. P.30363–30375. doi:10.1074/jbc.M804392200
34. Tamada M., Perez T.D., Nelson W.J., Sheetz M.P. Two distinct modes of myosin assembly and dynamics during epithelial wound closure // *J. Cell Biol*. 2007. Vol.176, №1. P.27–33. doi: 10.1083/jcb.200609116
35. Coleman M.L., Sahai E.A., Yeo M., Bosch M., Dewar A., Olson M.F. Membrane blebbing during apoptosis results from caspase-mediated activation of ROCK I // *Nat. Cell Biol*. 2001. Vol.3, №4. P.339–345. doi: 10.1038/35070009
36. Kon S., Ishibashi K., Katoh H., Kitamoto S., Shirai T., Tanaka S., Kajita M., Ishikawa S., Yamauchi H., Yako Y., Kamasaki T., Matsumoto T., Watanabe H., Egami R., Sasaki A., Nishikawa A., Kameda I., Maruyama T., Narumi R., Morita T., Sasaki Y., Enoki R., Honma S., Imamura H., Oshima M., Soga T., Miyazaki J.I., Duchon M.R., Nam J.M., Onodera Y., Yoshioka S., Kikuta J., Ishii M., Imajo M., Nishida E., Fujioka Y., Ohba Y., Sato T., Fujita Y. Cell competition with normal epithelial cells promotes apical extrusion of transformed cells through metabolic changes // *Nat. Cell Biol*. 2017. Vol.19, №5. P.530–541. doi: 10.1038/ncb3509
37. Slattum G., McGee K.M., Rosenblatt J. P115 RhoGEF and microtubules decide the direction apoptotic cells extrude from an epithelium // *J. Cell Biol*. 2009. Vol.186, №5. P.693–702. doi:10.1083/jcb.200903079
38. Chiba T., Ishihara E., Miyamura N., Narumi R., Kajita M., Fujita Y., Suzuki A., Ogawa Y., Nishina H. MDCK cells expressing constitutively active Yes-associated protein (YAP) undergo apical extrusion depending on neighboring cell status // *Sci. Rep*. 2016. Vol.6. Article number: 28383. doi: 10.1038/srep28383
39. Miroshnikova Y.A., Le H.Q., Schneider D., Thalheim T., Rubsam M., Bremicker N., Polleux J., Kamprad N., Tarrantola M., Wang I., Balland M., Niessen C.M., Galle J., Wickström S.A. Adhesion forces and cortical tension couple cell proliferation and differentiation to drive epidermal stratification // *Nat. Cell Biol*. 2018. Vol.20, №1. P.69–80. doi: 10.1038/s41556-017-0005-z

40. Monks J., Rosner D., Jon Geske F., Lehman L., Hanson L., Neville M.C., Fadok V.A. Epithelial cells as phagocytes: apoptotic epithelial cells are engulfed by mammary alveolar epithelial cells and repress inflammatory mediator release // *Cell Death Differ.* 2005. Vol.12, №2. P.107–114. doi: 10.1038/sj.cdd.4401517
41. Gude D.R., Alvarez S.E., Paugh S.W., Mitra P., Yu J., Griffiths R., Barbour S.E., Milstien S., Spiegel S. Apoptosis induces expression of sphingosine kinase 1 to release sphingosine-1-phosphate as a “come-and-get-me” signal // *FASEB J.* 2008. Vol.22, №8. P.2629–2638. doi:10.1096/fj.08-107169
42. Shraiman B.I. Mechanical feedback as a possible regulator of tissue growth // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2005. Vol.102, №9. P.3318–3323. doi.org/10.1073/pnas.0404782102
43. Павлов А.В., Есев Л.И. Гистофизиология эпителия трахеи у крыс в постнатальном онтогенезе // *Морфология.* 2014. Т.146, №6. С.80–86.
44. Spiegel S., Milstien S. Sphingosine-1-phosphate: an enigmatic signaling lipid // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2003. Vol.4, №5. P.397–407. doi:10.1038/nrm1103
45. Monier B., Gettings M., Gay G., Mangeat T., Schott S., Guarner A., Suzanne M. Apico-basal forces exerted by apoptotic cells drive epithelium folding // *Nature.* 2015. Vol.518, №7538. P.245–248. doi: 10.1038/nature14152
46. Joaquin A.M. Functional decline in aging and disease: a role for apoptosis // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2001. Vol.49, №9. P.1234–1240. doi: 10.1046/j.1532-5415.2001.04990.x
47. Green D.R. Apoptotic Pathways: the Roads to Ruin // *Cell.* 1998. Vol.94, №6. P.695–698. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81728-6
48. Kajita M., Hogan C., Harris A.R., Dupre-Crochet S., Itasaki N., Kawakami K., Charras G., Tada M., Fujita, Y. Interaction with surrounding normal epithelial cells influences signalling pathways and behavior of Src-transformed cells // *J. Cell Sci.* 2010. Vol.123, Pt 2. P. 171–180. doi: 10.1242/jcs.057976
49. Yonemura S., Wada Y., Watanabe T., Nagafuchi A., Shibata M. Catenin as a tension transducer that induces adherens junction development // *Nat. Cell Biol.* 2010. Vol.12, №6. P.533–542. doi: 10.1038/ncb2055
50. Намаконова В.С., Красавина Н.П., Целуйко С.С. Воздействие низких температур на эпителий дыхательных путей и реакции перекисного окисления липидов в легких крыс различного возраста // *Бюллетень физиологии патологии дыхания.* 2017. Вып.63. С.61–65. doi: 10.12737/article\_58e44a39659809.58028076
51. Hill W., Hogan C. Normal epithelial cells trigger EphA2-dependent RasV12 cell repulsion at the single cell level // *Small GTPases.* 2019. Vol.10, №4. P.305–310. doi.org/10.1080/21541248.2017.1324940
52. Kadeer A., Maruyama T., Kajita M., Morita T., Sasaki A., Ohoka A., Ishikawa S., Ikegawa M., Shimada T., Fujita Y. Plectin is a novel regulator for apical extrusion of RasV12-transformed cells // *Sci. Rep.* 2017. Vol.7, Article number: 44328. doi: 10.1038/srep44328
53. Есев Л.И., Павлов А.В. Экструзия клеток эпителия трахеи (прижизненное исследование) // *Морфология.* 2014. Т.146, №6. С.87–90.
54. Kim R.H., Takabe K., Milstien S., Spiegel S. Export and functions of sphingosine-1-phosphate // *Biochim. Biophys. Acta.* 2009. Vol.1791, №7. P.692–696. doi: 10.1016/j.bbalip.2009.02.011

## REFERENCES

1. Ryabykina N.V. Modern concepts of apoptosis. Features of apoptosis of leukocytes. *Estestvennye nauki* 2008; (4):87–97 (in Russian).
2. Tseluyko S.S., Gorbunov M.M., Odireev A.N., Kilimichenko K.F., Grigoriev D.A., Shikulsky A.S., Mikhailova P.A., Nesterenko T.S. The effect of orthostatic rat hanging on the morphofunctional structure of rats trachea in an experiment. *Amur Medical Journal* 2018; (4):47–50 (in Russian). doi: 10.22448/AMJ.2018.4.47-50
3. Gu Y., Forostyan T., Sabbadini R., Rosenblatt J. Epithelial cell extrusion requires the sphingosine-1-phosphate receptor 2 pathway. *J. Cell Biol.* 2011; 193(4):667–676. doi: 10.1083/jcb.201010075
4. Radeff-Huang J., Seasholtz T.M., Matteo R.G., Brown J.H. G protein mediated signaling pathways in lysophospholipid induced cell proliferation and survival. *J. Cell. Biochem.* 2004; 92(5):949–966. doi:10.1002/jcb.20094
5. Fan Y., Bergmann A. Apoptosis-induced compensatory proliferation. The Cell is dead. Long live the Cell! // *Trends Cell Biol.* 2008; 18(10):467–473. doi: 10.1016/j.tcb.2008.08.001
6. Holgate S.T. The airway epithelium is central to the pathogenesis of asthma. *Allergol. Int.* 2008; 57(1):1–10. doi: 10.2332/allergolint. R-07-154
7. Michael M., Meiring J.C., Acharya B.R., Matthews D.R., Verma S., Han S.P., Hill M.M., Parton R.G., Gomez G.A., Yap A.S. Coronin 1B Reorganizes the Architecture of F-Actin Networks for Contractility at Steady-State and Apoptotic Adherens Junctions. *Dev. Cell* 2016; №37(1):58–71. doi: 10.1016/j.devcel.2016.03.008
8. Marinari E., Mechotic A., Curran S., Gale J., Duke T., Baum B. Live-cell delamination counterbalances epithelial growth to limit tissue overcrowding. *Nature* 2012; 484(7395):542–545. doi: 10.1038/nature10984
9. Davis M.D., Clemens J.J., Macdonald T.L., Lynch K.R. Sphingosine 1-phosphate analogs as receptor antagonists. *J. Biol. Chem.* 2005; 280(11):9833–9841. doi:10.1074/jbc.M412356200

10. Villeneuve C., Lagoutte E., de Plater L., Mathieu S., Manneville J.-B., Maître J.-L., Chavrier P., Rossé C. aPKC*i* triggers basal extrusion of luminal mammary epithelial cells by tuning contractility and vinculin localization at cell junctions. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2019; 116(48):24108–24114. doi: 10.1073/pnas.1906779116
11. Fadul J., Rosenblatt J. The forces and fates of extruding cells. *Curr. Opin. Cell Biol.* 2018; 54:66–71. doi.org/10.1016/j.ceb.2018.04.007
12. Ryoo H. D., Gorenc T., Steller H. Apoptotic cells can induce compensatory cell proliferation through the JNK and the Wingless signaling pathways. *Dev. Cell* 2004; 7(4):491–501. doi: 10.1016/j.devcel.2004.08.019
13. Kajita M., Sugimura K., Ohoka A., Burden J., Sukanuma H., Ikegawa M., Shimada T., Kitamura T., Shindoh M., Ishikawa S., Yamamoto S., Saitoh S., Yako Y., Takahashi R., Okajima T., Kikuta J., Maijima Y., Ishii M., Tada M., Fujita Y. Filamin acts as a key regulator in epithelial defence against transformed cells. *Nat. Commun.* 2014; 5:4428. doi.org/10.1038/ncomms5428
14. Kocgozlu L., Saw T.B., Le A.P., Yow I., Shagirov M., Wong E., Mège R.-M., Lim C.T., Toyama Y., Ladoux B. Epithelial Cell Packing Induces Distinct Modes of Cell Extrusions. *Curr. Biol.* 2016; 26(21):2942–2950. doi: 10.1016/j.cub.2016.08.057
15. Baker S., Reddy E.P. Modulation of life and death by the TNF receptor superfamily. *Oncogene* 1998; 17(25):3216–3270. doi: 10.1038/sj.onc.1202568
16. Buckley C.D., Tan J., Anderson K.L., Hanein D., Volkmann N., Weis W.I., Nelson W.J., Dunn A.R. Cell adhesion. The minimal cadherin-catenin complex binds to actin filaments under force. *Science* 2014; 346(6209):1254211. doi: 10.1126/science.1254211
17. Slatum G., McGee K.M., Rosenblatt J. P115 RhoGEF and microtubules decide the direction apoptotic cells extrude from an epithelium. *J. Cell Biol.* 2009; 186(5):693–702. doi: 10.1083/jcb.200903079
18. Takeuchi Y., Narumi R., Akiyama R., Vitiello E., Shirai T., Tanimura N., Kuromiya K., Ishikawa S., Kajita M., Tada M., Haraoka Y., Akieda Y., Ishitani T., Fujioka Y., Ohba Y., Yamada S., Hosokawa Y., Toyama Y., Matsui T., Fujita Y. Calcium Wave Promotes Cell Extrusion. *Curr. Biol.* 2020; 30(4):670–681.e6. doi: 10.1016/j.cub.2019.11.089
19. Bageshri N. N., Alpha S., Jessica L. Teo Symmetry Breaking and Epithelial Cell Extrusion. *Cells* 2020; 9(6):1416. doi:10.3390/cells9061416
20. Meghana C., Ramdas N., Hameed F.M., Rao M., Shivashankar G.V., Narasimha M. Integrin adhesion drives the emergent polarization of active cytoskeletal stresses to pattern cell delamination. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2011; 108(22):9107–9112. doi: 10.1073/pnas.1018652108
21. Rosenblatt J., Raff M.C., Cramer L.P. An epithelial cell destined for apoptosis signals its neighbors to extrude it by an actin- and myosin dependent mechanism. *Curr. Biol.* 2001; 11(23):1847–1857. doi: 10.1016/s0960-9822(01)00587-5
22. Lubkov V., Bar-Sagi D. E-cadherin-mediated cell coupling is required for apoptotic cell extrusion. *Curr. Biol.* 2014; 24(8):868–874. doi.org/10.1016/j.cub.2014.02.057
23. Hatzfeld M., Keil R., Magin T.M. Desmosomes and Intermediate Filaments: Their Consequences for Tissue Mechanics. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2017; 9(6):a029157. doi: 10.1101/cshperspect. a029157
24. Kuipers D., Mehonic A., Kajita, M., PeterL., Fujita, Y., Duke T., Charras G., Gale J.E. Epithelial repair is a two-stage process driven first by dying cells and then by their neighbours. *J. Cell Sci.* 2014; 127(Pt 6):1229–1241. doi: 10.1242/jcs.138289
25. Eisenhoffer G.T. Rosenblatt J. Bringing balance by force: live cell extrusion controls epithelial cell numbers. *Trends Cell Biol.* 2013; 23(4):185–192. doi: 10.1016/j.tcb.2012.11.006
26. Grieve A.G., Rabouille C. Extracellular cleavage of E-cadherin promotes epithelial cell extrusion. *J. Cell Sci.* 2014; 127(Pt 15):3331–3346. doi: 10.1242/jcs.147926
27. Thomas M., Ladoux B., Toyama Y. Desmosomal Junctions Govern Tissue Integrity and Actomyosin Contractility in Apoptotic Cell Extrusion. *Curr. Biol.* 2020; 30(4):682–690.e5. doi: 10.1016/j.cub.2020.01.002
28. Bianconi E., Piovesan A., Facchin F., Beraudi A., Casadei R., Frabetti F., Vitale L., Pelleri M.C., Tassani S., Piva F., Perez-Amodio S., Strippoli P., Canaider S. An estimation of the number of cells in the human body. *Ann. Hum. Biol.* 2013; 40(6):463–471. doi: 10.3109/03014460.2013.807878
29. Wu S.K., Gomez G.A., Michael M., Verma S., Cox H.L., Lefevre J.G., Parton R.G., Hamilton N.A., Neufeld Z., Yap A.S. Cortical F-actin stabilization generates apical–lateral patterns of junctional contractility that integrate cells into epithelia. *Nat. Cell Biol.* 2014; 16(2):167–178. doi: 10.1038/ncb2900
30. Sellin M.E., Müller A.A., Felmy B., Dolowschiak T., Diard M., Tardivel A., Maslowski K.M., Hardt W. D. Epithelium-Intrinsic NAIP/NLRC4 Inflammasome Drives Infected Enterocyte Expulsion to Restrict Salmonella Replication in the Intestinal Mucosa. *Cell Host Microbe* 2014; 16(2):237–248. doi: 10.1016/j.chom.2014.07.001
31. Kupperman E., An S., Osborne N., Waldron S., Stainier D.Y. A sphingosine-1-phosphate receptor regulates cell migration during vertebrate heart development. *Nature* 2004; 406(6792):192–195. doi:10.1038/35018092
32. Donehower L.A. Does p53 affect organismal aging? *J. Cell. Physiol.* 2002;192(1):23–33. doi.org/10.1002/jcp.10104
33. Estrada R., Zeng Q., Lu H., Sarojini H., Lee J.F., Mathis S.P., Sanchez T., Wang E., Kontos C.D., Lin C.Y., Hla T.,

- Haribabu B., Lee M.J. Up-regulating sphingosine 1-phosphate receptor-2 signaling impairs chemotactic, wound-healing, and morphogenetic responses in senescent endothelial cells. *J. Biol. Chem.* 2008; 283(44):30363–30375. doi:10.1074/jbc.M804392200
34. Tamada M., Perez T.D., Nelson W.J., Sheetz M.P. Two distinct modes of myosin assembly and dynamics during epithelial wound closure. *J. Cell Biol.* 2007; 176(1):27–33. doi: 10.1083/jcb.200609116
35. Coleman M.L., Sahai E.A., Yeo M., Bosch M., Dewar A., Olson M.F. Membrane blebbing during apoptosis results from caspase-mediated activation of ROCK I. *Nat. Cell Biol.* 2001; 3(4):339–345. doi: 10.1038/35070009
36. Kon S., Ishibashi K., Katoh H., Kitamoto S., Shirai T., Tanaka S., Kajita M., Ishikawa S., Yamauchi H., Yako Y., Kamasaki T., Matsumoto T., Watanabe H., Egami R., Sasaki A., Nishikawa A., Kameda I., Maruyama T., Narumi R., Morita T., Sasaki Y., Enoki R., Honma S., Imamura H., Oshima M., Soga T., Miyazaki J.I., Duchon M.R., Nam J.M., Onodera Y., Yoshioka S., Kikuta J., Ishii M., Imajo M., Nishida E., Fujioka Y., Ohba Y., Sato T., Fujita Y. Cell competition with normal epithelial cells promotes apical extrusion of transformed cells through metabolic changes. *Nat. Cell Biol.* 2017; 19(5):530–541. doi: 10.1038/ncb3509
37. Slatum G., McGee K.M., Rosenblatt J. P115 RhoGEF and microtubules decide the direction apoptotic cells extrude from an epithelium. *J. Cell Biol.* 2009; 186(5):693–702. doi:10.1083/jcb.200903079
38. Chiba T., Ishihara E., Miyamura N., Narumi R., Kajita M., Fujita Y., Suzuki A., Ogawa Y., Nishina H. MDCK cells expressing constitutively active Yes-associated protein (YAP) undergo apical extrusion depending on neighboring cell status. *Sci. Rep.* 2016; 6:28383. doi: 10.1038/srep28383
39. Miroshnikova Y.A., Le H.Q., Schneider D., Thalheim T., Rubsam M., Bremicker N., Polleux J., Kamprad N., Tarrantola M., Wang I., Balland M., Niessen C.M., Galle J., Wickström S.A. Adhesion forces and cortical tension couple cell proliferation and differentiation to drive epidermal stratification. *Nat. Cell Biol.* 2018; 20(1):69–80. doi: 10.1038/s41556-017-0005-z
40. Monks J., Rosner D., Jon Geske F., Lehman L., Hanson L., Neville M.C., Fadok V.A. Epithelial cells as phagocytes: apoptotic epithelial cells are engulfed by mammary alveolar epithelial cells and repress inflammatory mediator release. *Cell Death Differ.* 2005;12(2):107–114. doi: 10.1038/sj.cdd.4401517
41. Gude D.R., Alvarez S.E., Paugh S.W., Mitra P., Yu J., Griffiths R., Barbour S.E., Milstien S., Spiegel S. Apoptosis induces expression of sphingosine kinase 1 to release sphingosine-1-phosphate as a “come-and-get-me” signal. *FASEB J.* 2008; 22(8):2629–2638. doi:10.1096/fj.08-107169
42. Shraiman B.I. Mechanical feedback as a possible regulator of tissue growth. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2005;102(9):3318–3323. doi.org/10.1073/pnas.0404782102
43. Pavlov A.V., Yesev L.I. Histophysiology of the tracheal epithelium in rats in postnatal ontogenesis. *Morphologiya* 2014; 146(6):80–86 (in Russian).
44. Spiegel S., Milstien S. Sphingosine-1-phosphate: an enigmatic signaling lipid. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2003; 4(5):397–407. doi:10.1038/nrml103
45. Monier B., Gettings M., Gay G., Mangeat T., Schott S., Guarner A., Suzanne M. Apico-basal forces exerted by apoptotic cells drive epithelium folding. *Nature* 2015; 518(7538):245–248. doi: 10.1038/nature14152
46. Joaquin A.M. Functional decline in aging and disease: a role for apoptosis. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2001; 49(9):1234–1240. doi: 10.1046/j.1532-5415.2001.04990.x
47. Green D.R. Apoptotic Pathways: the Roads to Ruin. *Cell* 1998; 94(6):695–698. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81728-6
48. Kajita M., Hogan C., Harris A.R., Dupre-Crochet S., Itasaki N., Kawakami K., Charras G., Tada M., Fujita, Y. Interaction with surrounding normal epithelial cells influences signalling pathways and behavior of Src-transformed cells. *J. Cell Sci.* 2010; 123(Pt 2):171–180. doi: 10.1242/jcs.057976
49. Yonemura S., Wada Y., Watanabe T., Nagafuchi A., Shibata M. Catenin as a tension transducer that induces adherens junction development. *Nat. Cell Biol.* 2010; 12(6):533–542. doi: 10.1038/ncb2055
50. Namakonova V.S., Krasavina N.P., Tseluyko S.S. Effects of low temperatures on airway epithelium and reaction of lipid peroxidation in the lungs of rats of different ages. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*=*Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2017; (63):61–65. doi: 10.12737/article\_58e44a39659809.58028076 (in Russian).
51. Hill W., Hogan C. Normal epithelial cells trigger EphA2-dependent RasV12 cell repulsion at the single cell level. *Small GTPases* 2019; 10(4):305–310. doi.org/10.1080/21541248.2017.1324940
52. Kadeer A., Maruyama T., Kajita M., Morita T., Sasaki A., Ohoka A., Ishikawa S., Ikegawa M., Shimada T., Fujita Y. Plectin is a novel regulator for apical extrusion of RasV12-transformed cells. *Sci. Rep.* 2017; 7:44328. doi: 10.1038/srep44328
53. Yesev L.I., Pavlov A.V. Extrusion of tracheal epithelium cells (intravital study). *Morphologiya* 2014; 146(6):87–90 (in Russian).
54. Kim R.H., Takabe K., Milstien S., Spiegel S. Export and functions of sphingosine-1-phosphate. *Biochim. Biophys. Acta* 2009;1791(7):692–696. doi: 10.1016/j.bbali.2009.02.011

---

**Информация об авторах:**

**Надежда Павловна Красавина**, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры гистологии и биологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: nadyagma@mail.ru

**Сергей Семенович Целуйко**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой гистологии и биологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: agma.agma@yandex.ru

**Алексей Андреевич Zubov**, ассистент кафедры гистологии и биологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: alvar2@mail.ru

**Author information:**

**Nadezhda P. Krasavina**, PhD, DSc (Med.), Professor, Department of Histology and Biology, Amur State Medical Academy; e-mail: nadyagma@mail.ru

**Sergey S. Tseluyko**, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Histology and Biology, Amur State Medical Academy; e-mail: agma.agma@yandex.ru

**Aleksey A. Zubov**, Assistant of Department of Histology and Biology, Amur State Medical Academy; e-mail: alvar2@mail.ru

---

*Поступила 12.01.2021*

*Принята к печати 26.01.2021*

*Received January 12, 2021*

*Accepted January 26, 2021*

---