

მერი გონაშვილი¹, ბესარიონ კილასონია¹, რამაზ ჩიხლაძე²,
კახა მოსიძე¹, რუსუდან ბერიაშვილი¹

უჯრედის სიკვდილის სახეები და მათი შეფასება ძვლის მოტეხილობის სიცოცხლისდროინდელი დადგენისას

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის სასამართლო მედიცინის დეპარტამენტი;

²თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პათოლოგიური ანატომიის დეპარტამენტი

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2024.05.02>

MERI GONASHVILI¹, BESARION KILASONIA¹, RAMAZ CHIKHLADZE²,
KAKHA MOSIDZE¹, RUSUDAN BERIASHVILI¹

TYPES OF CELL DEATH AND THEIR EVALUATION IN DETERMINING THE VITALITY OF BONE FRACTURE

¹Department of Forensic Medicine of Tbilisi State Medical University;

²Department of Pathological Anatomy of Tbilisi State Medical University

SUMMARY

In forensic medicine, understanding cell death mechanisms is crucial for determining osteocyte viability and the timing of bone fractures. Differentiating between necrosis and apoptosis provides valuable insights into the cause of injury, while identifying mixed (hybrid) forms of cell death enhances the forensic analysis of bone fractures. Lysosome-dependent cell death and autolysis significantly impact post-mortem changes, influencing fracture hematoma characteristics and the process of determining fracture age.

This review summarizes current knowledge on cell death mechanisms and their forensic relevance. By examining the relationships between different forms of cell death, this article aims to improve the understanding of tissue responses to injury, which is essential for accurately determining the timing and vitality of bone fractures.

Keywords: cell death, bone fracture, vitality, forensic medicine, apoptosis

უჯრედის სიკვდილის პროცესი გადამწყვეტ როლს თამაშობს ორგანიზმის ჰომეოსტაზის მენარჩუნებაში. არსებობს უჯრედების სიკვდილის რამდენიმე ტიპი, ერთმანეთისგან განსხვავებული მახასიათებლებითა და მექანიზმებით. უჯრედების სიკვდილის სახეების კლასიფიკაცია მოწოდებულია "უჯრედული სიკვდილის ნომენკლატურული კომიტეტის" (NCDD) მიერ, რომელიც შეიქმნა 2009 წელს. კომიტეტმა შეიმუშავა უჯრედული სიკვდილის სხვადასხვა მორფოლოგიური მახასიათებლის განსაზღვრისთვის საჭირო კრიტერიუმები, რაც მიზნად ისახავს უჯრედების სიკვდილის კვლევაში გამოყენებული ტერმინოლოგიის სტანდარტიზაციას [12].

აღნიშნული მიმოხილვითი სტატია მიზნად ისახავს შეისწავლოს უჯრედების სიკვდილის სხვადასხვა ფორმები და მათი მექანიზმები, განსაკუთრებით კი, ოსტეოციტების სიკვდილის ფორმები და მექანიზმები, რაც სასამართლო სამედიცინო თვალსაზრისით, ძვლოვანი ქსოვილის დაზიანების სიცოცხლისდროინდელი დადგენაში უმნიშვნელოვანეს ფაქტორს წარმოადგენს.

1. მეთოდები

კვლევის მეთოდები - ლიტერატურის ძიების სტრატეგია: ლიტერატურის მოძიების პროცესში გამოყენებულ იქნა ელექტრონული მონაცემთა ბაზები: PubMed, Web of Science, Scopus და Google Scholar. ძიების სტრატეგია მოიცავდა ისეთი საკვანძო სიტყვების გამოყენებას, როგორცაა: "უჯრედული სიკვდილი", "ნეკროზი", "აპოპტოზი", "ავტოფაგია", "ლიზოსომებით გამოწვეული უჯრედის სიკვდილი" და "ძვლის მოტეხილობის დროს უჯრედების სიკვდილი". აღნიშნული ტერმინები გამოიყენებოდა სხვადასხვა კომბინაციებში, თითოეული მონაცემთა ბაზის საძიებო ფუნქციების შესაბამისად.

ჩართვის/ინკლუზიის და გამორიცხვის/ექსკლუზიის კრიტერიუმები - ჩართვის კრიტერიუმები
იყო: ინგლისურ ენაზე გამოქვეყნებული ორიგინალური კვლევითი სტატიები, სისტემატური მიმოხილვითი სტატიები და მეტა-ანალიზები, კვლევები, რომლებიც ფოკუსირებულია უჯრედების სიკვდილის მექანიზმებზე და ეხება მოტეხილობის დროს ოსტეოციტების სიკვდილის მექანიზმების დადგენას. ძირითადად გამოყენებული იქნა ბოლო 20 წლის განმავლობაში გამოქვეყნებული სტატიები, თანამედროვეობასთან შესაბამისობის გათვალისწინებით. **გამორიცხვის/ექსკლუზიის კრიტერიუმები იყო:** კვლევები, რომლებიც არ არის დაკავშირებული უჯრედის სიკვდილის მექანიზმებთან.

მონაცემთა მოპოვება და ანალიზი: თავდაპირველი ძიების შედეგად სტატიების სკრინინგი განხორციელდა სათაურებისა და რეზიუმების მიხედვით. შემდგომ, შეირჩა ის სტატიები სრული ტექსტებით, რომლებიც აკმაყოფილებდა ინკლუზიის კრიტერიუმებს. მოპოვებული მონაცემების დაჯგუფება მოხდა უჯრედების სიკვდილის ფორმების მიხედვით: ნეკროზი, აპოპტოზი, აუტოფაგია, ლიზოსომის შუამავლობით განპირობებული უჯრედული სიკვდილი და რეგულირებული უჯრედის სიკვდილის სხვა ფორმები (მაგ., ნეკროპტოზი, ფეროპტოზი, პიროპტოზი). ჩატარდა უჯრედების სიკვდილის თითოეული ფორმის მექანიზმისა და მორფოლოგიური მახასიათებლების შედარება და ანალიზი. ასევე შესწავლილ იქნა უჯრედების სიკვდილის სხვადასხვა გზებს შორის ურთიერთკავშირები და მათი გადაფარვის გზები. კვლევა ფოკუსირებული იყო, ძვლის მოტეხილობის ანალიზისას ოსტეოციტების სიცოცხლისუნარიანობისა და სიკვდილის შესწავლის საკითხებზე, რითაც გამოიკვეთა ამ საკითხის მნიშვნელობა სასამართლო სამედიცინო კვლევისათვის.

2. ანალიზი

უჯრედის სიკვდილის ფორმები. არსებობს უჯრედების სიკვდილის სამი ძირითადი ფორმა:

1. **ნეკროზი** - ტრადიციულად განიხილება, როგორც უჯრედის სიკვდილის უკონტროლო პროცესი. ნეკროზი ხასიათდება მემბრანის მთლიანობის დარღვევით, ორგანელების შეშუპებით, ანთებით განპირობებული უჯრედშიდა შიგთავსის გამოთავისუფლებით და უჯრედის ლიზისით. უჯრედის სიკვდილის ეს ფორმა ვითარდება მწვავე დაზიანების ან ტრავმის შედეგად;

2. **აპოპტოზი** - მიჩნეულია, როგორც დაპროგრამებული უჯრედის სიკვდილი, აპოპტოზი არის რეგულირებადი და კონტროლირებადი პროცესი, რომელიც იწვევს უჯრედების სიკვდილს მიმდებარე ქსოვილების დაუზიანებლად. აპოპტოზის მორფოლოგიური ნიშნები მოიცავს უჯრედების შეკუმშვას, ქრომატინის კონდენსაციას, დნმ-ის ფრაგმენტაციას, მემბრანული ბუშტუკებისა და აპოპტოზური სხეულების წარმოქმნას, რომლებიც შემდეგ ფაგოციტირდება მეზობელი უჯრედების მიერ. აპოპტოზს, განვითარების პროცესში, იმუნური სისტემის ფუნქციონირებასა და ქსოვილების ჰომეოსტაზში გადამწყვეტი ადგილი უჭირავს [20];

3. **აუტოფაგური უჯრედის სიკვდილი** - მას ახასიათებს მასიური აუტოფაგია, რომელიც გულისხმობს ციტოპლაზმის ნაწილების, ორგანელების სეკვესტრირებას ორმემბრანიან ვეზიკულებში, რომლებსაც აუტოფაგოსომებს უწოდებენ. შემდეგ, აღნიშნული ვეზიკულები ერწყმის ლიზოსომებს და მათი შიგთავსი იშლება. აუტოფაგური უჯრედების სიკვდილი ძირითადად განიხილება, როგორც გადარჩენის მექანიზმი, რადგანაც მას გააჩნია უჯრედშიდა კომპონენტების გადამშავებისა და დეტოქსიკაციის ფუნქცია. თუ პროცესი ზედმეტად გააქტიურებულია, მას შეუძლია გამოიწვიოს უჯრედების სიკვდილი. ის მექანიზმები, რომლებიც არეგულირებს აუტოფაგური უჯრედების სიკვდილის პროგრესირებას, კვლევის პროცესშია [30].

დროთა განმავლობაში, უჯრედული ბიოლოგიის მიღწევებმა განაპირობა, განსხვავებული მექანიზმების მქონე უჯრედების რეგულირებადი სიკვდილის ახალი ფორმების აღმოჩენა, როგორებიცაა:

1. **შინაგანი აპოპტოზი:** რეგულირებული უჯრედის სიკვდილი/RCD, რომელიც გამონვეულია უჯრედის მიკროგარემოს დარღვევით, როგორცაა ზრდის ფაქტორის მოცილება, ღმ-ის დაზიანება, ენდოპლაზმური რეტიკულუმის სტრესი და ა.შ. [19];

2. **გარეგანი აპოპტოზი:** რეგულირებული უჯრედის სიკვდილი/RCD-ის კიდევ ერთი ფორმა, რომელიც გამონვეულია უჯრედგარე გარემოს რღვევით, გამონვეული სიკვდილის რეცეპტორების ან პლაზმურ მემბრანაზე დამოკიდებული რეცეპტორების შესაბამის ლიგანდებთან შეკავშირებით [26];

3. **მიტოქონდრიული გამტარიანობის გარდამავალი ნეკროზი:** ჩართულია მიოკარდიუმის ინფარქტის, ინსულტისა და პერტუზიის დაზიანების პათოგენეზში, რომელიც ხასიათდება მიტოქონდრიის მემბრანის გამტარიანობის უცარი ზრდით პათოლოგიურ პირობებში [23].

4. **ნეკროპტოზი:** ნეკროზის, ან ანთებითი უჯრედების სიკვდილის დაპროგრამებული ფორმა, რომელიც ვითარდება რეცეპტორებისა და გააქტიურებული პროტეინ კინაზების ურთიერთქმედების შედეგად [21].

5. **ფეროპტოზი:** რეგულირებული უჯრედის სიკვდილი/RCD-ის ფორმა, რომელიც ხასიათდება რკინაზე დამოკიდებული ლიპიდური პეროქსიდაციით, რაც ინვესს ლიპიდურ - რეაქტიული ჟანგბადის სახეობების დაგროვებას და გავლენას ახდენს უჯრედის მემბრანებში პოლიუჯერი ცხიმოვანი მჟავების ფუნქციონირებაზე [25].

6. **პიროპტოზი:** არის უჯრედის სიკვდილის რეგულირებადი ფორმა, რომელიც ხასიათდება ანთებითი აქტივობით და ასოცირდება თანდაყოლილ იმუნურ პასუხთან. ის, როგორც წესი, გამონვეულია ინფექციური ან უჯრედული დაზიანების უჯრედშიდა სიგნალების გააქტიურებით [3,37].

7. **პარათანატოსი/Parthanatos:** რეგულირებადი უჯრედის სიკვდილის ფორმა/RCD გამონვეულია პოლიპოლიმერაზა-1-ის მკვეთრი გააქტიურებით, რაც ინვესს მიტოქონდრიიდან აპოპტოზის გამომწვევი ფაქტორის გამოთავისუფლებას და შემდგომ ღმ-ის ფრაგმენტაციას [17].

8. **ენტოტური უჯრედის სიკვდილი:** ასევე ცნობილია როგორც „უჯრედული კანიბალიზმი“, რომელიც გულისხმობს ერთი ცოცხალი უჯრედის მიერ მეორეს შთანთქმასა და მოკვლას [22].

9. **ნეტოტური/NETotic უჯრედის სიკვდილი:** უჯრედის სიკვდილის ფორმა, რომელიც ხასიათდება ნეიტროფილების უჯრედგარე ე.წ. „ხაფანგების“ გამოთავისუფლებით, რომლებიც იჭერენ პათოგენებს [5].

10. **ლიზოსომაზე დამოკიდებული უჯრედის სიკვდილი:** გამონვეულია ლიზოსომური მემბრანის გამტარიანობის ზრდით და გამოთავისუფლებული ლიზოსომური შიგთავსი ახდენს უჯრედის განადგურებას [40].

11. **აუტოფაგიაზე დამოკიდებული უჯრედის სიკვდილი:** უჯრედის რეგულირებადი სიკვდილი, რომელიც დამოკიდებულია აუტოფაგიის მექანიზმის კომპონენტების ზემოქმედებაზე [7].

12. **იმუნოგენური უჯრედების სიკვდილი:** უჯრედის რეგულირებადი სიკვდილი RCD-ის ფორმა, რომელიც ააქტიურებს იმუნურ სისტემას, ზოგადად ასოცირდება კიბოს საწინააღმდეგო თერაპიასთან [24].

13. **უჯრედის დაბერება:** უჯრედის დაბერება არის სტაბილური და შეუქცევადი უჯრედული ციკლის შეჩერების მდგომარეობა, სტრესის ან დაზიანების საპასუხოდ. ეს მექანიზმი ფუნქციონირებს, როგორც სიმსივნის განვითარების საწინააღმდეგო ბარიერი და ხელს უშლის კიბოს უჯრედების გაყოფას [36].

14. **მიტოზური კატასტროფა:** არის უჯრედული პროცესი, რომელიც ღმ-ის დაზიანების შემდეგ ინვესს უჯრედების სიკვდილს აბერანტული მიტოზის გზით. ის ფუნქციონირებს, როგორც

ონკოსუპრესიული მექანიზმი, რათა თავიდან აიცილოს იმ უჯრედების გამრავლება, რომლებმაც განიცადეს მკვეთრი გენეტიკური დაზიანება [38].

ზემოთ ჩამოთვლილი უჯრედის სიკვდილის თითოეული ფორმა უნიკალურია როგორც მისი გამომწვევი სიგნალების, ასევე მისი უჯრედული შედეგების თვალსაზრისით. ეს მექანიზმები გადამწყვეტ როლს თამაშობენ ჯანმრთელობის შენარჩუნებაში და დაავადების მიმდინარეობაში. უჯრედების სიკვდილის მოცემული მრავალფეროვანი გზები ორგანიზმებს საშუალებას აძლევს შეინარჩუნონ უჯრედული და ქსოვილოვანი ჰომეოსტაზი, უპასუხონ სტრესს, აღმოფხვრან პოტენციური კიბოს უჯრედები და მოახდინონ იმუნური პასუხის მოდულირება [35,42].

ამჟამინდელი უჯრედული სიკვდილის კლასიფიკაციის სისტემა არ ითვალისწინებს პოტენციურ ურთიერთქმედებასა და ურთიერთკავშირებს უჯრედის სიკვდილის სხვადასხვა ფორმებს შორის. უჯრედების სიკვდილის სხვადასხვა პროცესები მიმდინარეობს ურთიერთქმედებების რთული ქსელური მედიაციის საფუძველზე, რისი სრული ასახვაც უჯრედული სიკვდილის კლასიფიკაციის სისტემაში არ არის მოცემული.

უჯრედების სიკვდილის სხვადასხვა ტიპებს შორის ურთიერთკავშირის სირთულე მდგომარეობს უჯრედების სიკვდილის გზებს შორის გადაფარვაში და ურთიერთქმედების მრავალი ფენების არსებობაში. უჯრედების სიკვდილის სხვადასხვა ფორმებს, როგორცაა: ნეკროპტოზი, აუტოფაგია, პართანატოსი და ა.შ., გააჩნია როგორც განსხვავებული, ისე საერთო მოლეკულური მექანიზმები, რაც ართულებს მათ შორის მკაფიო საზღვრების გავლენას. ამ ურთიერთკავშირის მაგალითია მიტოქონდრიისა და ლიზოსომების მარეგულირებელი და გარემო ფაქტორების როლი უჯრედების სიკვდილის მრავალ ფორმაში. გარდა ამისა, გამოვლენილია ისეთი ახალი კავშირები, როგორცაა ურთიერთქმედება აუტოფაგიასა და ფეროპტოზს შორის, მიუთითებს კომპლექსური ურთიერთობის არსებობაზე უჯრედების სიკვდილის ქსელურ პროცესში [43].

ურთიერთკავშირების ზემოაღნიშნული კომპლექსურობა შეიძლება ჩაიშალოს რამდენიმე პუნქტის მიხედვით: **1. საზიარო მოლეკულური კომპონენტები** - უჯრედის სიკვდილის მრავალი ტიპი იზიარებს მსგავს მოლეკულურ კომპონენტებს და სასიგნალო გზებს. მაგალითად, მოლეკულები, როგორცაა RIPK1 და კასპაზა-8, მონაწილეობენ როგორც აპოპტოზში, ასევე ნეკროპტოზში. გარდა ამისა, მიტოქონდრიული ფაქტორების განთავისუფლებამ, როგორცაა ციტოქრომი c ან AIF (აპოპტოზის გამომწვევი ფაქტორი) შეიძლება გამოიწვიოს კონტექსტიდან გამომდინარე უჯრედების სიკვდილის სხვადასხვა მექანიზმი [28]. **2. ფუნქციური გადაფარვა** - უჯრედების სიკვდილის ზოგიერთი ფორმა ავლენს ფუნქციურ გადაფარვას, რაც მსგავს საბოლოო შედეგს იწვევს (უჯრედების დაშლა და მოცილება), თუმცა გამომწვევი სიგნალები და დაწყების ფაქტორები ერთმანეთისგან განსხვავდება. მაგალითად, ნეკროზი და ნეკროპტოზი ორივე იწვევს უჯრედის რღვევას და მისი შიგთავსის გადმოღვრას, მაგრამ ნეკროზი არის შემთხვევითი უჯრედის სიკვდილი (accidental cell death), ხოლო ნეკროპტოზი კი უჯრედის რეგულირებული სიკვდილის ფორმაა [12]; **3. ორგანელების ჩართულობა** - სხვადასხვა უჯრედული ორგანელები, განსაკუთრებით კი მიტოქონდრია და ლიზოსომები, მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ უჯრედების სიკვდილის სხვადასხვა ფორმის განვითარებაში. ლიზოსომებს შეუძლიათ გამოათავისუფლონ ფერმენტები და ამ გზით გამოიწვიონ უჯრედის სიკვდილი ან მონაწილეობა მიიღონ აუტოფაგიურ პროცესებში, რამაც, თავის მხრივ შეიძლება გამოიწვიოს უჯრედების გადარჩენა ან სიკვდილი [18]. **4. სიმკვრივე და ტრიგერების მრავალფეროვნება** - სტიმულის ფართო სპექტრს, მათ შორის დნმ-ის დაზიანებას, ენდოპლაზმური ბადის სტრესს, ოქსიდაციურ სტრესს ან პათოგენურ ინფექციას, შეუძლია გამოიწვიოს უჯრედების სიკვდილის სხვადასხვა გზა. ტრიგერების ეს მრავალფეროვნება მოითხოვს უჯრედებში სენსორებისა და რეაგირების მექანიზმების კომპლექსურ ქსელს, რათა მათ ეფექტურად მართონ უჯრედის სიცოცხლისუნარიანობის საკითხი [35]; **5. აუტოფაგიის გავლენა** - უჯრედის

სიკვდილში, აუტოფაგია ორმაგ როლს ასრულებს: ერთის მხრივ, დაზიანებული უჯრედის კომპონენტების დეგრადაციის გზით იგი ხელს უწყობს უჯრედის გადარჩენას, ან მეორეს მხრივ, აუტოფაგიური პროცესების ზედმეტად გააქტიურება იწვევს უჯრედის სიკვდილს. **6. გარემოს როლი** - უჯრედის გარემომ და უჯრედგარე სიგნალებმა შეიძლება მნიშვნელოვნად შეცვალოს უჯრედების სიკვდილის გზები. მაგალითად, იმუნურ სიგნალებს შეუძლია გააქტიუროს უჯრედების სიკვდილის ანთებითი ფორმები, როგორცაა პიროპტოზი და NETოზი. **7. უჯრედის სიკვდილის გზების გადაკვეთა** - უჯრედების სიკვდილის სხვადასხვა გზას შეუძლია ურთიერთქმედების გაძლიერება ან ერთმანეთის ინჰიბირება, რაც იწვევს უჯრედების სიკვდილის კომპლექსურ მექანიზმს. მაგალითად, მოლეკულებს, რომლებიც სიგნალს გადასცემენ აპოპტოზის ინიცირებას, შეუძლიათ გათიშონ ნეკროპტოზური იმპულსების აქტიურობა ან პირიქით [35,43].

ნეკროზისა და აპოპტოზის მორფოლოგიური დიფერენცია

ნეკროზი ასევე ცნობილია, როგორც უჯრედების შემთხვევითი სიკვდილი (Accidental Cell Death/ACD). იგი უჯრედების არარეგულირებადი სიკვდილის ფორმაა, რომელიც ვითარდება უჯრედების არასპეციფიკური დაზიანების შედეგად (ტრავმა, ჰიპოქსია, მომნამლავი ნივთიერებები და ინფექციური აგენტები). იგი ხშირად განიხილება, როგორც უკონტროლო პროცესი და განსხვავდება უჯრედის დაპროგრამებული სიკვდილის ფორმისგან (გენეტიკურად რეგულირებული პროცესი) (Henriquez et al., 2008). ე.წ. „უჯრედების შემთხვევითი სიკვდილი - ACD“ მორფოლოგიური მახასიათებლებია: უჯრედების შეშუპება, ციტოპლაზმური კონდენსაცია, ინტენსიური ეოზინოფილია, ფრაგმენტაცია და სტრუქტურის დაკარგვა, ბირთვული ცვლილებებიდან აღსანიშნავია პიკნოზი (ბირთვული კონდენსაცია), კარიორექსისი (ბირთვული ფრაგმენტაცია) და კარიოლიზისი (ბირთვული სტრუქტურის დაშლა). ნეკროზმა შეიძლება გამოიწვიოს უჯრედის შიგთავსის გამოთავისუფლება მიმდებარე ქსოვილში, რის შედეგადაც საპასუხო ანთებითი რეაქცია ყალიბდება. სასამართლო სამედიცინო ექსპერტიზის საქმეების განხილვისას, მათ შორის, ტრავმის ანალიზის პროცესში, ACD-ის გამოვლენა მნიშვნელოვანია ქსოვილებში პათოლოგიური პროცესების ზემოქმედების ინტერპრეტაციისთვის [31].

აპოპტოზის მორფოლოგიური მახასიათებლებია: 1) უჯრედის შეკუმშვა - უჯრედი მცირე ზომის ხდება, ციტოპლაზმა კონდენსირდება და ორგანელები უფრო მჭიდროდ თავსდება; 2) ქრომატინის კონდენსაცია - ბირთვული ქრომატინი გროვდება და უფრო მკვრივი ხდება, ეს პროცესი ცნობილია როგორც პიკნოზი; 3) ბირთვული ფრაგმენტაცია - კონდენსირებული ბირთვული მასალა იშლება, რომელსაც კარიორექსის უწოდებენ; 4) აპოპტოზური სხეულების ფორმირება - უჯრედი იშლება პატარა მემბრანულ ფრაგმენტებად, რომლებსაც აპოპტოზურ სხეულებს უწოდებენ, ისინი შეიცავენ ციტოპლაზმასა და ბირთვულ მასალას; 5) ფაგოციტოზი - აპოპტოზური სხეულები, როგორც წესი, ანთებითი რეაქციის გამოწვევის გარეშე მაკროფაგებით ფაგოციტირდება; 6) მემბრანის მთლიანობის შენარჩუნება: აპოპტოზის გვიან ეტაპებამდე პლაზმური მემბრანა დაუზიანებელი რჩება [31,43].

ნეკროზის მორფოლოგიური მახასიათებლებია: 1) უჯრედის შეშუპება - უჯრედი და ორგანელები შეშუპებულია, ამ პროცესს ონკოზს უწოდებენ; 2) პლაზმური მემბრანის დარღვევა - პლაზმური მემბრანის მთლიანობის ადრეული დაკარგვა იწვევს უჯრედული შიგთავსის გაუთავისუფლებს მიმდებარე ქსოვილში; 3) უკონტროლო ფერმენტული მონელება - ფერმენტები გამოდიან ლიზოსომებიდან და იწვევენ უჯრედის დაშლას შიგნიდან; 4) ეოზინოფილია: ცილის სიმკვრივის გაზრდის გამო ციტოპლაზმა ხდება ეოზინოფილური (ვარდისფერი ან წითელი); 5) ნეკროზულ უჯრედებში, აპოპტოზისგან განსხვავებით, ბირთვული კონდენსაცია არ აღინიშნება. ამის ნაცვლად, ბირთვი განიცდის პიკნოზს, კარიორექსისს (უფრო იშვიათად, ვიდრე აპოპტოზი) და კარიოლიზს

(ბირთვული სტრუქტურის დაშლა); 6) უჯრედული შიგთავსის უჯრედგარე სივრცეში გათავისუფლებას თან სდევს ანთებითი პასუხის ფორმირება [2].

აღნიშნული მორფოლოგიური მახასიათებლების აღმოჩენა შესაძლებელია სინათლის მიკროსკოპის გამოყენებით ქსოვილის სტანდარტული ჰისტოლოგიური შეღებვით (ჰემატოქსილინი და ეოზინი), აგრეთვე დამატებითი მეთოდების გამოყენებით, როგორცაა TUNEL შეღებვა ღნმ-ის ფრაგმენტაციისთვის და იმუნოჰისტოქიმიური შეღებვა დაშლილი კასპაზა-3-ის გამოვლენის მიზნით, რაც აპოპტოზის სპეციფიკური მარკერია [16].

აპოპტოზსა და ნეკროზს შორის არსებული განსხვავებების მიუხედავად, სხვადასხვა გარემოებებში შესაძლებელია, რომ აპოპტოზსა და ნეკროზის დიფერენციაცია გართულდეს. როდესაც აპოპტოზური მექანიზმები ნაწილობრივ გააქტიურებულია ან ინჰიბირდება, უჯრედებმა შეიძლება განიცადონ უჯრედების სიკვდილის შერეული ანუ ჰიბრიდული ფორმა. უჯრედების სიკვდილის შერეული ფორმების კონცეფცია გულისხმობს მდგომარეობას, როდესაც უჯრედის სიკვდილის პროცესი იზიარებს როგორც აპოპტოზის, ასევე ნეკროზის მახასიათებლებს. ამ ფორმებს ზოგჯერ უწოდებენ "ნეკროაპოპტოზს" ან "აპონეკროზს" [10]. უჯრედების სიკვდილის ასეთი ფორმები ხასიათდება აპოპტოზის კონტროლირებადი, დაპროგრამებული ბუნების კომბინაციით ნეკროზის უნესრიგო და დამარღვეველ მახასიათებლებთან ერთად. აღნიშნული ვითარდება მაშინ, როდესაც გარკვეული სასიგნალო გზები ზედმეტად გააქტიურებულია, ან როდესაც მარეგულირებელი მექანიზმები შესაბამისად არ მუშაობს, რაც იწვევს ისეთი ტიპის უჯრედის სიკვდილს, რომელიც ვერცერთ კატეგორიას ვერ ესადაგება [30].

მორფოლოგიურად და ბიოქიმიურად, შერეული ან ჰიბრიდული უჯრედის სიკვდილი შეიძლება გამოვლინდეს ისეთი მახასიათებლებით, როგორცაა: 1) უჯრედების შეკუმშვა და შეშუპება - უჯრედებმა შეიძლება დაიწყოს შეკუმშვა, როგორც აპოპტოზის დროს, მაგრამ შემდეგ - შეშუპება პროცესის პროგრესირებასთან ერთად, ნეკროზული ონკოზის მსგავსი; 2) ღნმ-ის ფრაგმენტაცია - ღნმ შეიძლება ფრაგმენტირებული იყოს აპოპტოზის დამახასიათებელი წესით; 3) მემბრანის მთლიანობა - უჯრედმა შეიძლება თავიდან შეინარჩუნოს მემბრანის მთლიანობა, როგორც აპოპტოზის დროს, მაგრამ მოგვიანებით დაკარგოს ის, როგორც ნეკროზის დროს, რაც იწვევს ანთებით რეაქციებს; 4) კასპაზას გააქტიურება - კასპაზები, განსაკუთრებით კი კასპაზა-3 (რაც აპოპტოზის მარკერია), შეიძლება გააქტიურდეს, მაგრამ მათი გააქტივება შეიძლება იყოს არასრულფასოვანი და არ გამოიწვიოს ტიპური აპოპტოზური გზით უჯრედის სიკვდილი [8,12].

უჯრედების სიკვდილის შერეული/ჰიბრიდული ფორმები

პიროპტოზი თავდაპირველად ხასიათდება, როგორც დაპროგრამებული უჯრედის სიკვდილის ანთებითი ფორმა, სადაც მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ანთებითი ციტოკინების გააქტიურება, ხდება მემბრანის ფორების ფორმირება, რაც იწვევს უჯრედების შეშუპებას და მემბრანის გახეთქვას ნეკროზის მსგავსად, მაგრამ აქტიურდება კასპაზა-1 ან კასპაზა-11, აპოპტოზის მსგავსი მექანიზმით [3].

მეორადი ნეკროზი - როდესაც აპოპტოზური უჯრედები სრულად არ ფაგოციტირდება, მათ მემბრანის მთლიანობა იკარგება და გამოთავისუფლდება უჯრედის შიგთავსი, რაც იწვევს ანთებას. მსგავსი ცვლილებები ვითარდება ნეკროზის პროცესში [30].

პირველადი და მეორადი ნეკროზი. როგორც ზემოთ იყო აღნიშნული, უჯრედების სიკვდილის სხვადასხვა ფორმებს შორის ნეკროზი განიხილება დაურეგულირებელ და ქაოტურ პროცესად, რომელიც დაკავშირებულია ანთებასთან და ქსოვილის დაზიანებასთან. თუმცა, ახალმა კვლევებმა აჩვენა, რომ ნეკროზი, ასევე, შეიძლება მოხდეს რეგულირებადი გზით, რაც იწვევს პირველადი ნეკროზისაგან განსხვავებულ შედეგებს და იმუნურ პასუხებს და ამ პროცესს მეორად ნეკროზს უწოდებენ [9,33].

პირველადი ნეკროზი, როგორც წესი, გამოწვეულია ტრავმით, მექანიკური დაზიანებით, დამწვრობით ან მოყინვით. იმუნურ პასუხზე გავლენას ახდენს შემოჭრილი პათოგენების არსებობა ან არარსებობა. ე.წ. „სტერილური“ ტრავმის შემთხვევაში კი, როგორცაა ჩონჩხის კუნთის მექანიკური დაზიანება ღია ჭრილობის გარეშე, მიოტობრილებისგან ხდება სხვადასხვა ცილების გამოყოფა: DAMP-ები, HMGB1, რაც იწვევს იმუნური უჯრედების ნეიტროფილების, ეოზინოფილების, მონოციტებისა და ლიმფოციტების გააქტიურებას დაზიანების ადგილზე. აქტიური მონოციტები დიფერენცირდებიან ანთებად პრო-მაკროფაგებად (M1), რომლებიც გამოყოფენ ციტოკინებს, როგორცაა IL-1 β , IL-6, IL-8 და TNF α . ხოლო უჯრედის ნარჩენები კი ფაგოციტოზირება მაკროფინოციტოზის გზით. ასეთი ანთებითი რეაქცია იზიდავს დამატებით იმუნურ უჯრედებს და ხელს უწყობს კუნთების ღეროვანი უჯრედების და ფიბრო-ადიპოგენური პროგენიტორული უჯრედების გამრავლებას [34]. M1-დან M2 მაკროფაგებზე გადართვა ხდება ანთებითი პროცესის გაქრობისას, რაც იწვევს ქსოვილების აღდგენას და რეგენერაციას. სტერილური პირველადი ნეკროზის იმუნური პასუხი მოიცავს ანთების ფაზებს, უჯრედების პროლიფერაციას და ქსოვილის რემოდელირებას. ანთებითი ფაზა გადამწყვეტია რეგენერაციული პოტენციალის გასააქტიურებლად და ქსოვილების შეხორცების ხელშეწყობისთვის. მნიშვნელოვანია, რომ პირველადი ნეკროზის მოხსნა მოიცავს ტოლერგენული მექანიზმების გააქტიურებას აუტოიმუნური რეაქციების თავიდან ასაცილებლად [4].

მეორად ნეკროზს, მოიხსენებენ როგორც, არაპირდაპირ ნეკროზს. მეორადი ნეკროზული პროცესი ვითარდება მაშინ, როდესაც ქსოვილში აპოპტოზური უჯრედები არ არის სრულად განმედილი. ანუ, მიმდინარეობს ამ აპოპტოზური უჯრედების პროგრესირება მეორად ნეკროზულ უჯრედებად. მეორადი ნეკროზი ვითარდება დაზიანების პირველადი ადგილიდან მოშორებით და გამოწვეულია ქსოვილებში დაქვეითებული ფაგოციტური აქტივობით. ეს პროცესი შეინიშნება ისეთ პირობებში, როგორცაა სისტემური წითელი მგლურა (SLE) და სხვადასხვა ქრონიკული დაავადება. მეორადი ნეკროზული უჯრედების დაგროვებამ შეიძლება გამოიწვიოს აუტოანტიგენების განვითარება უჯრედშიდა აუტოანტიგენების წინააღმდეგ, რაც იწვევს ქრონიკულ ანთებას და იმუნურ პასუხებს. ისეთ პირობებში, როგორცაა SLE, მეორადი ნეკროზული უჯრედებიდან გამოთავისუფლებული აუტოანტიგენები მიეწოდება ავტორეაქტიულ B უჯრედებს ფოლიკულური დენდრიტული უჯრედებით, რის შედეგადაც წარმოიქმნება იმუნური კომპლექსები, რომლებიც ააქტიურებენ კომპლემენტის სისტემას და იწვევს ფაგოციტების იმუნოგენურ გამოთავისუფლებას [27]. მეორადი ნეკროზული უჯრედების ამგვარმა დაგროვებამ შეიძლება ხელი შეუწყოს ფიბროზის, ადიპოგენიზისა და ქრონიკული ანთების განვითარებას დაზიანებულ ქსოვილებში. მეორადი ნეკროზი, ასევე, ჩართულია კიბოს სანინალმდეგო თერაპიაში, განსაკუთრებით იმუნოგენური უჯრედების სიკვდილის დროს (ICD). კვლევებმა აჩვენა, რომ გარკვეული ქიმიოთერაპიული პრეპარატები იწვევენ მეორად ნეკროზს კიბოს უჯრედებში, რაც იწვევს იმუნოსტიმულაციური ფაქტორების განთავისუფლებას, როგორცაა ATP და HMGB1. ეს ფაქტორები ააქტიურებს თანდაყოლილ იმუნურ სისტემას, რაც ხელს უწყობს კიბოს სანინალმდეგო T-უჯრედების რეაქციას. მეორადი ნეკროზული უჯრედების რეგენერაციული ეფექტები დაფიქსირდა სხვადასხვა პათოლოგიურ პირობებში, რაც მიუთითებს იმუნურ პასუხებსა და ქსოვილების აღდგენის მექანიზმებს შორის კომპლექსურ ურთიერთკავშირზე [33].

ეს სამეცნიერო აღმოჩენები უზრუნველყოფს უჯრედულ და მოლეკულურ დონეზე პირველადი და მეორადი ნეკროზის განსხვავებების ღრმა გაგებას, რაც ნათელს ჰფენს მათ განსხვავებულ მახასიათებლებს და იმუნურ პასუხებს. ნეკროზის ამ ორ ფორმას შორის განსხვავებების ცოდნა გადამწყვეტია იმუნურ პასუხებზე და ქსოვილების მთლიანობაზე მათი გავლენის გასარკვევად [14].

ლიბოსომებით განპირობებული უჯრედის სიკვდილი. ლიბოსომური უჯრედების სიკვდილი, როგორც წესი, დაკავშირებულია ლიბოსომური მემბრანების განვლადობის ზრდასთან და ლიბოსომური ფერმენტების, როგორცაა კატეფსინები, ციტოპლაზმაში გამოთავისუფლებასთან, რომლებსაც შეუძლია გამოიწვიოს მოვლენების კასკადი, რაც იწვევს უჯრედის სიკვდილს [1].

ლიბოსომებს შეუძლიათ უჯრედების სიკვდილის განვითარება შემდეგი მექანიზმებით: 1. ლიბოსომური მემბრანის განვლადობა - ეს არის საკვანძო მოვლენა ლიბოსომური უჯრედების სიკვდილში. სხვადასხვა სტიმულს, მათ შორის ოქსიდაციურ სტრესს, შეუძლია დააზიანოს ლიბოსომური მემბრანის მთლიანობა, რაც იწვევს კატეფსინების და სხვა ჰიდროლაზების გამოყოფას ციტოპლაზმაში და უჯრედის სიკვდილს. 2. ავტოფაგიური უჯრედის სიკვდილი - მიუხედავად იმისა, რომ ავტოფაგია ზოგადად ითვლება უჯრედის გადარჩენის მექანიზმად, გადაჭარბებულმა ან არასრულფასოვანმა ავტოფაგიამ შეიძლება გამოიწვიოს უჯრედების სიკვდილი. ამ დროს ლიბოსომები ერწყმის ავტოფაგოსომებს, რათა შემცირდეს არსებული უჯრედული კომპონენტები, ყოველივე ეს კი საბოლოოდ იწვევს უჯრედების დისფუნქციასა და სიკვდილს [13]. 3. ლიბოსომზე დამოკიდებული ნეკროზი: როდესაც ლიბოსომური მემბრანის რღვევა მასშტაბური და უკონტროლოა, ამან შეიძლება გამოიწვიოს ნეკროზული ტიპის უჯრედის სიკვდილი ციტოზოლში პროტეოლიზური ფერმენტების მასიური განთავისუფლების გამო, რაც განაპირობებს უჯრედული კომპონენტების მონელებას და იწვევს უჯრედების ლიზის [39].

ლიბოსომზე დამოკიდებული ნეკროზის ძირითადი მახასიათებლებია: 1. ლიბოსომური მემბრანის გამტარიანობის ზრდა/LMP - დარღვევები, როგორცაა ოქსიდაციური სტრესი, ლიბოსომოტროპული აგენტების ზემოქმედება ან სხვა უჯრედული სტრესები. ლიბოსომური მემბრანა ხდება გამტარი, რაც იძლევა ლიბოსომური შიგთავსის განთავისუფლების საშუალებას. 2. კატეფსინების გამოთავისუფლება - კატეფსინები არის პროტეაზები, რომლებსაც ციტოზოლში გამოყოფისას შეუძლიათ უჯრედული ცილების დაშლა და უჯრედების სიკვდილის სხვა გზების გააქტიურება. მათი გათავისუფლება კრიტიკული მოვლენაა ლიბოსომზე დამოკიდებული ნეკროზის დროს. 3. ანთება - ლიბოსომზე დამოკიდებული ნეკროზი ხშირად ასოცირდება ანთებასთან, რადგან უჯრედული შიგთავსის განთავისუფლება იწვევს იმუნური სისტემის გააქტიურებას და ქსოვილის დაზიანებას. 4. ლიბოსომოტროპული აგენტების როლი - ამ ნივთიერებებს, შეუძლიათ შეაღწიონ და დააზიანონ ლიბოსომები და ლიბოსომზე დამოკიდებული ნეკროზის პროვოცირება მოახდინონ. ასეთი აგენტებია: გარკვეული მედიკამენტები, ტოქსინები და ლიპიდები, რომლებიც გროვდება ლიბოსომურ მემბრანებში. 5. კავშირები ნეკროზის სხვა ფორმებთან - ლიბოსომზე დამოკიდებული ნეკროზი იზიარებს სხვა ნეკროზული პროცესების თავისებურებებს, მაგრამ ის არ მოიცავს იმავე სასიგნალო მექანიზმებს, რაც ნეკროზის ტიპებს გააჩნიათ. 6. უჯრედული არააპოპტოზური სიკვდილი - აპოპტოზისგან განსხვავებით, ლიბოსომზე დამოკიდებული ნეკროზი არ გამოავლენს ტიპურ აპოპტოზურ მახასიათებლებს (რომატინის კონდენსაცია ან აპოპტოზური სხეულების წარმოქმნა) [13,35,42].

ლიბოსომების ჩართვა უჯრედის სიკვდილის გზებში ხაზს უსვამს მათ მნიშვნელობას უჯრედულ ჰომეოსტაზში. მნიშვნელოვანია დიფერენცირდეს ლიბოსომური დისფუნქციით განვითარებული უჯრედების სიკვდილი, ლიბოსომებით განპირობებული სიკვდილის სხვა გზებისგან. აღსანიშნავია, რომ აპოპტოზში ლიბოსომები მონაწილეობენ ფერმენტების გამოთავისუფლების გზით, რომლებსაც აძლიერებენ აპოპტოზურ სასიგნალო კასკადს. თუმცა, აპოპტოზი ძირითადად ხასიათდება კასპაზების გააქტიურებით და არ განიხილება, როგორც ლიბოსომებით გამოწვეული უჯრედის სიკვდილი [30].

ავტოლიზი. ავტოლიზი, გულისხმობს უჯრედების ან ქსოვილების თვითმონელებას ან თვითგანადგურებას, როგორც წესი, უჯრედული კომპონენტების ლიბოსომებიდან

გამოთავისუფლებული ფერმენტული დაშლის გამო, ეს პროცესი ვითარდება მაშინ, როდესაც უჯრედები დაზიანებულია და კვდომის პროცესშია. აუტოლიზი განიხილება, როგორც, სიკვდილის შემდგომი (პოსტმორტული) ფენომენი (Cocariu et al., 2016). ცოცხალ ორგანიზმში აუტოლიზი ხდება გარკვეულ პათოლოგიურ პირობებში, რასაც პათოლოგიურ აუტოლიზს უწოდებენ - დაზიანებულმა ან მომაკვდავმა უჯრედებმა შეიძლება განიცადონ აუტოლიზი მძიმე დაზიანების შედეგად, როგორცაა იშემია (სისხლის ნაკლებობა) ან მომწამლავი ნივთიერებით გამოწვეული დაზიანება. ასეთ შემთხვევებში, უჯრედის ნორმალური მარეგულირებელი მექანიზმები ფუნქციონირებს, რაც იწვევს ლიზოსომური ფერმენტების უკონტროლო გამოყოფას და აქტივაციას, რომლებიც უჯრედს შიგნიდან ანადგურებენ [30].

აუტოლიზი განსხვავდება აპოპტოზისგან იმით, რომ ის, ჩვეულებრივ არ არის რეგულირებადი პროცესი. აუტოლიზის დროს ხდება უჯრედული კომპონენტების პასიური ფერმენტული დეგრადაცია, მას შემდეგ, რაც უჯრედი დაკარგავს ჰომეოსტაზისა და ლიზოსომური მემბრანის მთლიანობის შენარჩუნების უნარს. მნიშვნელოვანია, ასევე, აუტოლიზის დიფერენციალური აუტოფაგისგან - კონტროლირებადი პროცესი, რის დროსაც უჯრედები ანადგურებენ და გადაამუშავენ საკუთარ კომპონენტებს აუტოფაგოსომების წარმოქმნით, რომლებიც საბოლოოდ ერწყმის ლიზოსომებს. მიუხედავად იმისა, რომ აუტოფაგია ზოგადად უჯრედული გადარჩენის მექანიზმია, აუტოლიზი ხშირად არის უჯრედების შეუქცევადი დაზიანების საბოლოო შედეგი, რომელიც იწვევს უჯრედის სიკვდილს [13].

ნეკროზი და აუტოლიზი ორივე წარმოადგენს უჯრედის სიკვდილის პროცესს. ნეკროზისა თუ აუტოლიზის დროს, როდესაც უჯრედული სტრუქტურები იშლება, შესაძლებელია მოხდეს საბოლოო ეტაპების გადაფარვა. თუმცა, ორივე გემოალნიშნული პროცესი მომდინარეობს სხვადასხვა კონტექსტიდან და მექანიზმიდან. როგორც ზემოთაა აღნიშნული, ნეკროზი ეს არის უჯრედის სიკვდილის ფორმა, რომელიც, როგორც წესი, გამოწვეულია მწვავე დაზიანების შედეგად [6]. ნეკროზი ვითარდება ტრავმის, მომწამლავი აგენტების, ინფექციის თუ ქსოვილში სისხლის მიწოდების დარღვევის (იშემია) შედეგად. ხოლო, აუტოლიზი გამოიყენება ქსოვილების ან უჯრედების სიკვდილის შემდგომი დეგრადაციის აღსაწერად და წარმოადგენს პროცესს, რომელიც დიდწილად დამოკიდებულია ლიზოსომური ფერმენტების ზემოქმედებაზე. ნეკროზისა და აუტოლიზის გადაფარვა შეინიშნება ორგანელებისა და უჯრედული კომპონენტების განადგურებისას, როდესაც უჯრედის მარეგულირებელი მექანიზმები მოშლილია ან უჯრედი განიცდის ნეკროზულ სიკვდილს [11,41].

ძვლოვანი ქსოვილის კორტიკალურ ნაწილს აქვს იერარქიული სტრუქტურა, რაც მას განსაკუთრებულ მექანიკურ მახასიათებლებს ანიჭებს - ორგანული მასალისთვის დამახასიათებელ სიმტკიცესა და არაორგანული მასალისთვის დამახასიათებელ სიძლიერეს. ღრუბლისებრი ძვალი კი შედგება მრავალი არარეგულარული ლამელარული ტრაბეკულებისგან, ისინი ერთმანეთში გადახლართული და აქვს ფოროვანი აგებულება. ღრუბლისებრი ძვლის მექანიკური თვისებები მჭიდროდაა დაკავშირებული ტრაბეკულების მორფოლოგიასთან, განლაგებასთან და რაოდენობასთან [29,32]. ღრუბლისებრი ძვლის ამგავრი აგებულების გამო, თავდაპირველად ლიზოსომურმა ფერმენტებმა შეიძლება დაიწყოს უჯრედის შიგნიდან დეგრადაცია. ეს პროცესი აუტოლიზს წააგავს. ნეკროზული უჯრედების სიკვდილის დროს, გამომწვევი მიზეზი, ჩვეულებრივ, მოიცავს სტრესს ან გარემოდან გამომწვეულ დაზიანებას, რაც იწვევს პლაზმური მემბრანის დაზიანებას, ორგანელების შეშუპებასა და ანთებას უჯრედული შიგთავსის გამოთავისუფლების გამო. უჯრედის სიკვდილისას ენერჯის დონე ეცემა, რაც იწვევს ლიზოსომური მემბრანის რღვევასა და დესტრუქციული ფერმენტების გაააქტიურებას [11].

მიუხედავად იმისა რომ, ნეკროზი და აუტოლიზი განსხვავებული პროცესებია, მათ შეუძლიათ ჰქონდეთ მსგავსი საბოლოო შედეგი (როდესაც უჯრედის საკუთარი ფერმენტები ხელს უწყობენ მის დეგრადაციას). ამ სხვაობათა გაგება მნიშვნელოვანია გამოვლენილი უჯრედული პათოლოგიური ცვლილებების სწორად ინტერპრეტაციისთვის და თერაპიული საშუალებების შემუშავებისთვის, რომლის მიზანია უჯრედების სიკვდილი სხვადასხვა დაავადებების მიმდინარეობაში [12].

ნეკროზული და აუტოლიზური პროცესების გადაფარვა შეინიშნება ორგანოებისა და უჯრედული კომპონენტების განადგურებისას, როდესაც უჯრედის მარეგულირებელი მექანიზმები მოშლილია და უჯრედი განიცდის ნეკროზულ სიკვდილს. ასეთ მდგომარეობას შეიძლება ვუწოდოთ მეორადი აუტოლიზი [12,30,35,42].

3. დასკვნა

ყოველივე ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარეობს, რომ უჯრედების ლიზოსომური სიკვდილისა და აუტოლიზური პროცესების სიღრმისეული გაგება გადამწყვეტია ოსტეოციტების სიცოცხლისუნარიანობის ზუსტი ინტერპრეტაციისთვის და მოტეხილობის ჰემატომის ანალიზისთვის სასამართლო მედიცინაში. უჯრედების ლიზოსომური სიკვდილი, რომელიც ხასიათდება ლიზოსომური მემბრანის გაზრდილი გამტარიანობით და ციტოპლაზმაში კატეფსინების განთავისუფლებით, იწვევს უჯრედების დაშლასა და ნეკროზს, რაც აქტუალურია ძვლის მოტეხილობებისა და მიმდებარე ქსოვილების შესწავლისას. მეორეს მხრივ, აუტოლიზი - უჯრედების თვითმონღელება მათივე ფერმენტების მიერ სიკვდილის შემდეგ, მნიშვნელოვან როლს ასრულებს გვამური ცვლილებების განვითარებაში. ოსტეოციტებში აუტოლიზი მიუთითებს მათ სიკვდილის შემდგომ დეგრადაციაზე, რაც მნიშვნელოვანია სიცოცხლისდროინდელი და სიკვდილის შემდგომი მოტეხილობების დიფერენციაში. ოსტეოციტებში აუტოლიზური პროცესების მასშტაბების/გავრცელების დონის განსაზღვრა შესაძლებელია გამოყენებულ იქნას სიკვდილის ხანდაზმულობის შესაფასებლად. მოტეხილობის ჰემატომის შემთხვევაში აუტოლიზი განაპირობებს ჰემატომის უჯრედების დეგრადაციას. სიცოცხლისდროინდელი მოტეხილობები ავლენს სასიცოცხლო რეაქციის მახასიათებლებს, როგორცაა: ანთება და კონსოლიდაცია, რაც არ ვლინდება სიკვდილის შემდგომ მოტეხილობებში. მოტეხილობის ჰემატომებში აუტოლიზის ეტაპების ამოცნობა შესაძლებელია გამოყენებულ იქნეს სიკვდილის ხანდაზმულობის და მოტეხილობის ხანდაზმულობის დასადგენად.

შენიშვნა: კვლევა განხორციელდა შოთა რუსთაველის ეროვნული სამეცნიერო ფონდის ფინანსური მხარდაჭერით (PHDF-23-3290), "ძვლის სიცოცხლისდროინდელ და სიკვდილის შემდგომ მოტეხილობათა მორფოლოგიური თავისებურებანი".

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Aits, S., & Jäätelä, M. (2013). Lysosomal cell death at a glance. *Journal of Cell Science*, 126(9), 1905–1912. <https://doi.org/10.1242/jcs.091181>
2. Berghe, T. Vanden, Vanlangenakker, N., Parthoens, E., Deckers, W., Devos, M., Festjens, N., Guerin, C. J., Brunk, U. T., Declercq, W., & Vandenabeele, P. (2010). Necroptosis, necrosis and secondary necrosis converge on similar cellular disintegration features. *Cell Death and Differentiation*, 17(6), 922–930. <https://doi.org/10.1038/cdd.2009.184>
3. Bergsbaken, T., Fink, S. L., & Cookson, B. T. (2009). Pyroptosis: Host cell death and inflammation. In *Nature Reviews Microbiology* (Vol. 7, Issue 2, pp. 99–109). <https://doi.org/10.1038/nrmicro2070>
4. Bosurgi, L., Manfredi, A. A., & Rovere-Querini, P. (2011). Macrophages in injured skeletal muscle: A perpetuum mobile causing and limiting fibrosis, prompting or restricting resolution and regeneration. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 2, Issue NOV). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2011.00062>

5. Cahilog, Z., Zhao, H., Wu, L., Alam, A., Eguchi, S., Weng, H., & Ma, D. (2020). The Role of Neutrophil NETosis in Organ Injury: Novel Inflammatory Cell Death Mechanisms. In *Inflammation* (Vol. 43, Issue 6, pp. 2021–2032). Springer. <https://doi.org/10.1007/s10753-020-01294-x>
6. Cocariu, E., Mageriu, V., Stăniceanu, F., Bastian, A., Socoliuc, C., Zurac, S. (2016). Correlations Between the Autolytic Changes and Postmortem Interval in Refrigerated Cadavers. *Romanian Journal of Internal Medicine = Revue Roumaine de Médecine Interne*, 54(2), 105–112. <https://doi.org/10.1515/rjim-2016-0012>
7. D'Arcy, M. S. (2019). Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. In *Cell Biology International* (Vol. 43, Issue 6, pp. 582–592). Wiley-Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1002/cbin.11137>
8. Dhuriya, Y. K., & Sharma, D. (2018). Necroptosis: A regulated inflammatory mode of cell death. In *Journal of Neuroinflammation* (Vol. 15, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1235-0>
9. Elmore, S. A., Dixon, D., Hailey, J. R., Harada, T., Herbert, R. A., Maronpot, R. R., Nolte, T., Rehg, J. E., Rittinghausen, S., Rosol, T. J., Satoh, H., Vidal, J. D., Willard-Mack, C. L., & Creasy, D. M. (2016). Recommendations from the INHAND Apoptosis/Necrosis Working Group. *Toxicologic Pathology*, 44(2), 173–188. <https://doi.org/10.1177/0192623315625859>
10. Formigli, L., Papucci, L., Tani, A., Schiavone, N., Tempestini, A., Orlandini, G. E., Capaccioli, S., & Zecchi Orlandini, S. (2000). Aponecrosis: Morphological and Biochemical Exploration of a Syncretic Process of Cell Death Sharing Apoptosis and Necrosis. In *J. Cell. Physiol* (Vol. 182).
11. Gad Paulis, M., & Mohamed Ali, D. (2018). Antemortem, Perimortem, and Postmortem Bone Fracture: Could Histopathology Differentiate Between? In *Egypt J. Forensic Sci. Appl. Toxicol* (Vol. 18, Issue 3).
12. Galluzzi, L., Vitale, I., Aaronson, S. A., Abrams, J. M., Adam, D., Agostinis, P., Alnemri, E. S., Altucci, L., Amelio, I., Andrews, D. W., Annicchiarico-Petruzzelli, M., Antonov, A. V., Arama, E., Baehrecke, E. H., Barlev, N. A., Bazan, N. G., Bernassola, F., Bertrand, M. J. M., Bianchi, K., Kroemer, G. (2018). Molecular mechanisms of cell death: Recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. In *Cell Death and Differentiation* (Vol. 25, Issue 3, pp. 486–541). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41418-017-0012-4>
13. Guicciardi, M. E., Leist, M., & Gores, G. J. (2004). Lysosomes in cell death. In *Oncogene* (Vol. 23, Issue 16 REV. ISS. 2, pp. 2881–2890). <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1207512>
14. Heilig, R., Dilucca, M., Boucher, D., Chen, K. W., Hancz, D., Demarco, B., Shkarina, K., & Broz, P. (2020). Caspase-1 cleaves Bid to release mitochondrial SMAC and drive secondary necrosis in the absence of GSDMD. *Life Science Alliance*, 3(4). <https://doi.org/10.26508/LSA.202000735>
15. Henriquez, M., Armisén, R., Stutzin, A., & Quest, A. F. G. (2008). Cell Death by Necrosis, a Regulated Way to Go. In *Current Molecular Medicine* (Vol. 8).
16. Homeyer, A., Schenk, A., Arlt, J., Dahmen, U., Dirsch, O., & Hahn, H. K. (2013). Practical quantification of necrosis in histological whole-slide images. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 37(4), 313–322. <https://doi.org/10.1016/j.compmedimag.2013.05.002>
17. Huang, P., Chen, G., Jin, W., Mao, K., Wan, H., & He, Y. (2022). Molecular Mechanisms of Parthanatos and Its Role in Diverse Diseases. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 23, Issue 13). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms23137292>
18. Jeong, S. Y., & Seol, D. W. (2008). The role of mitochondria in apoptosis. *BMB reports*, 41(1), 11–22. <https://doi.org/10.5483/bmbrep.2008.41.1.011>
19. Kaufmann SH, Earnshaw WC. Induction of apoptosis by cancer chemotherapy. *Exp Cell Res* 2000; 256:42–9. <https://doi.org/10.1006/excr.2000.4838>.
20. Kaur, D., & Deshmukh, R. (2021). Physiology of cellular demise: Apoptosis, necrosis, and autophagy. *Clinical Perspectives and Targeted Therapies in Apoptosis: Drug Discovery, Drug Delivery, and Disease Prevention*, 23–78. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815762-6.00002-0>

21. Khoury, M. K., Gupta, K., Franco, S. R., & Liu, B. (2020). Necroptosis in the Pathophysiology of Disease. In *American Journal of Pathology* (Vol. 190, Issue 2, pp. 272–285). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2019.10.012>
22. Kianfar, M., Balcerak, A., Chmielarczyk, M., Tarnowski, L., & Grzybowska, E. A. (2022). Cell Death by Entosis: Triggers, Molecular Mechanisms and Clinical Significance. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 23, Issue 9). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms23094985>.
23. Kim, J. S., He, L., & Lemasters, J. J. (2003). Mitochondrial permeability transition: A common pathway to necrosis and apoptosis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 304(3), 463–470. [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(03\)00618-1](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(03)00618-1)
24. Kroemer, G., Galluzzi, L., Kepp, O., Zitvogel, L. (2013). Immunogenic cell death in cancer therapy. In *Annual Review of Immunology* (Vol. 31, pp. 51–72). <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032712-100008>
25. Li, J., Cao, F., Yin, H., Liang, Huang, Z. jian, Lin, Z. tao, Mao, N., Sun, B., & Wang, G. (2020). Ferroptosis: past, present and future. In *Cell Death and Disease* (Vol. 11, Issue 2). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2298-2>
26. Lossi L. (2022). The concept of intrinsic versus extrinsic apoptosis. *The Biochemical journal*, 479(3), 357–384. <https://doi.org/10.1042/BCJ20210854>
27. Mahajan, A., Herrmann, M., & Muñoz, L. E. (2016). Clearance deficiency and cell death pathways: A model for the pathogenesis of SLE. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 7, Issue FEB). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00035>
28. Nikolettou, V., Markaki, M., Palikaras, K., & Tavernarakis, N. (2013). Crosstalk between apoptosis, necrosis and autophagy. In *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research* (Vol. 1833, Issue 12, pp. 3448–3459). <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2013.06.001>
29. Oftadeh, R., Perez-Viloria, M., Villa-Camacho, J. C., Vaziri, A., & Nazarian, A. (2015). Biomechanics and Mechanobiology of Trabecular Bone: A Review. In *Journal of Biomechanical Engineering* (Vol. 137, Issue 1). American Society of Mechanical Engineers (ASME). <https://doi.org/10.1115/1.4029176>
30. Park, W., Wei, S., Kim, B. S., Kim, B., Bae, S. J., Chae, Y. C., Ryu, D., & Ha, K. T. (2023). Diversity and complexity of cell death: a historical review. In *Experimental and Molecular Medicine* (Vol. 55, Issue 8, pp. 1573–1594). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s12276-023-01078-x>
31. Radi, Z. A., Stewart, Z. S., & O’Neil, S. P. (2018). Accidental and Programmed Cell Death in Investigative and Toxicologic Pathology. *Current Protocols in Toxicology*, 76(1). <https://doi.org/10.1002/cptx.51>
32. Ru, K., Swati, R. F., Zeng, H., Khan, Z., Chen, Z., Qian, A., & Hu, L. (2024). The whole bone mechanical properties and modeling study. In *Bone Cell Biomechanics, Mechanobiology and Bone Diseases* (pp. 53–94). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-96123-3.00012-9>
33. Sachet, M., Liang, Y. Y., & Oehler, R. (2017). The immune response to secondary necrotic cells. In *Apoptosis* (Vol. 22, Issue 10, pp. 1189–1204). Springer New York LLC. <https://doi.org/10.1007/s10495-017-1413-z>
34. Sciorati, C., Rigamonti, E., Manfredi, A. A., & Rovere-Querini, P. (2016). Cell death, clearance and immunity in the skeletal muscle. In *Cell Death and Differentiation* (Vol. 23, Issue 6, pp. 927–937). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/cdd.2015.171>
35. Shen, S., Shao, Y., & Li, C. (2023). Different types of cell death and their shift in shaping disease. In *Cell Death Discovery* (Vol. 9, Issue 1). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41420-023-01581-0>
36. Shmulevich, R., & Krizhanovsky, V. (2021). Cell Senescence, DNA Damage, and Metabolism. In *Antioxidants and Redox Signaling* (Vol. 34, Issue 4, pp. 324–334). Mary Ann Liebert Inc. <https://doi.org/10.1089/ars.2020.8043>
37. Vasudevan, S. O., Behl, B., & Rathinam, V. A. (2023). Pyroptosis-induced inflammation and tissue damage. In *Seminars in Immunology* (Vol. 69). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2023.101781>

38. Vitale, I., Galluzzi, L., Castedo, M., & Kroemer, G. (2011). Mitotic catastrophe: a mechanism for avoiding genomic instability. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 12(6), 385–392. <https://doi.org/10.1038/nrm3115>
39. Wang, F., Gómez-Sintes, R., & Boya, P. (2018). Lysosomal membrane permeabilization and cell death. In *Traffic* (Vol. 19, Issue 12, pp. 918–931). Blackwell Munksgaard. <https://doi.org/10.1111/tra.12613>
40. Wang, F., Salvati, A., & Boya, P. (2018). Lysosome-dependent cell death and deregulated autophagy induced by amine-modified polystyrene nanoparticles. *Open Biology*, 8(8). <https://doi.org/10.1098/rsob.170271>
41. Wescott, D. J. (2013). Biomechanics of Bone Trauma. In *Encyclopedia of Forensic Sciences: Second Edition* (pp. 83–88). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-382165-2.000155>
42. Yan, G., Elbadawi, M., & Efferth, T. (2020). Multiple cell death modalities and their key features (Review). In *World Academy of Sciences Journal* (Vol. 2, Issue 2, pp. 39–48).
43. Yang, Y., Jiang, G., Zhang, P., & Fan, J. (2015). Programmed cell death and its role in inflammation. In *Military Medical Research* (Vol. 2, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s40779-015-0039-0>

*მერი გონაშვილი¹, ბესარიონ კილასონია¹, რამაზ ჩიხლაძე²,
კახა მოსიძე¹, რუსუდან ბერიაშვილი¹*
**უჯრედის სიკვდილის სახეები და მათი შეფასება ძვლის მოტეხილობის
სიცოცხლისდროინდელი დადგენისას**

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის სასამართლო მედიცინის დეპარტამენტი;

²თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პათოლოგიური ანატომიის დეპარტამენტი

რეზიუმე

სასამართლო მედიცინაში უჯრედების სიკვდილის მექანიზმების გაგება მნიშვნელოვანია ოსტეოციტების სიცოცხლისუნარიანობისა და ძვლის მოტეხილობის ხანდაზმულობის განსაზღვრისთვის. ნეკროზისა და აპოპტოზის დიფერენცირება იძლევა მნიშვნელოვან ინფორმაციას დაზიანების მიზეზზე, ხოლო უჯრედების სიკვდილის შერეული (ჰიბრიდული) ფორმების იდენტიფიცირება აძლიერებს ძვლის მოტეხილობის სასამართლო სამედიცინო ანალიზის პროცესს. აღსანიშნავია, რომ ლიზოსომებით გამოწვეული უჯრედების სიკვდილი და აუტოლიზი მნიშვნელოვნად მოქმედებს სიკვდილის შემდგომ ცვლილებებზე, გავლენას ახდენს მოტეხილობის ჰემატომების თავისებურებებზე და შესაბამისად მოტეხილობის ხანდაზმულობის დადგენის პროცესზე.

აღნიშნული მიმოხილვითი სტატია თავს უყრის არსებულ ცოდნას უჯრედების სიკვდილის მექანიზმების შესახებ და ხაზს უსვამს მათი შეფასების მნიშვნელობას სასამართლო სამედიცინო კვლევის პროცესში. უჯრედის სიკვდილის სხვადასხვა ფორმებს შორის კავშირის შესწავლით, ეს სტატია მიზნად ისახავს გააუმჯობესოს დაზიანებაზე ქსოვილის საპასუხო რეაქციების გაგება, რაც მნიშვნელოვანია ძვლის მოტეხილობის სიცოცხლისდროინდელი და ხანდაზმულობის დადგენისთვის.

