

# «ACHIEVEMENTS OF FUNDAMENTAL & APPLIED SCIENCES»

International scientific conference



\* Досягнення фундаментальних і прикладних наук (міжнародна наукова конференція)

\*\* Достижения фундаментальных и прикладных наук (международная научная конференция)

Venue: Nashville, USA  
January 30, 2022

Місце проведення: Нашвілл, США  
30 січня 2022 року



УДК 001.1

ББК 29

UDC 001.1

BBK 29

---

# ACHIEVEMENTS OF FUNDAMENTAL & APPLIED SCIENCES

(International scientific conference)

---

\* Achievements of fundamental & applied sciences | International scientific conference

\*\* Досягнення фундаментальних і прикладних наук (міжнародна наукова конференція)

\*\*\* Достижения фундаментальных и прикладных наук (международная научная конференция)

Місце проведення: **Нашвілл, США** | Venue: **Nashville, USA**

30 січня 2022 року | January 30, 2022

## **ОФОРМЛЕННЯ ЦИТАТИ:**

*Батюченко В.А., Дудар З.В., Мазурова О.О. Дослідження методів рішення транспортних задач лінійного програмування // Achievements of fundamental & applied sciences (International scientific conference). Видавництво WORLD-CONF.COM. Нашвілл, США, 30 січня 2022. с. 4 - 13.*

**ISBN 978-0-4607-31-1**

© 2022 Видавництво WORLD-CONF.COM | Publisher WORLD-CONF.COM | Издательство WORLD-CONF.COM

© 2022 Автори статей | Authors of the papers | Авторы статей

Адреса електронної пошти: [office@world-conf.com](mailto:office@world-conf.com)

Адреса видавця (редакції): **LV-1007, Рига, Латвія**

Операційний офіс: **65039, Одеса, Україна**

**ЗМІСТ (CONTENT)**

**ЮРИДИЧНІ НАУКИ (LAW SCIENCES)**

**1. Наливко Наталія Валеріївна, Пузанова Галина Йосипівна**  
ВДОСКОНАЛЕННЯ ПУБЛІЧНОГО АДМІНІСТРУВАННЯ НЕПОДАТКОВИХ НАДХОДЖЕНЬ .....4-9

**ЕКОНОМІЧНІ НАУКИ (ECONOMIC SCIENCE)**

**2. Когай А.Д.**  
АНТИКРИЗИСНЫЕ КОММУНИКАЦИОННЫЕ СТРАТЕГИИ  
ГОСТИНИЦ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19 ..... 10-15

**3. Когай А.Д.**  
УНИКАЛЬНОСТЬ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ УСЛУГ  
КАК ЭФФЕКТИВНЫЙ РЕКЛАМНЫЙ МЕССЕДЖ В ГОСТИНИЧНОМ БИЗНЕСЕ ..... 16-21

**МЕДИЧНІ НАУКИ (MEDICINE & HEALTHCARE)**

**4. Бондаренко Олена Сергіївна**  
ВИДИ ТА МЕХАНІЗМИ РЕАЛІЗАЦІЇ КЛІТИННОЇ СМЕРТІ ..... 22-51

**ГІГІЄНА ХАРЧУВАННЯ (FOOD HYGIENE)**

**5. Lykholat Olena Anatoliyivna, Lykholat Tetayna Yuriyivna, Rakhmanov Ragif Vagifovych**  
**Vyshnikina Olena Viktorivna, Liashenko Olena Volodymyrivna**  
DIET: ESTIMATION OF POTENTIAL ALIMENTARY  
EXPOSURE TO ENDOCRINE DISRUPTING CHEMICALS ..... 52-57

## ЮРИДИЧНІ НАУКИ (LAW SCIENCES)

УДК 336.1:34

**Наливко Наталія Валеріївна**

студентка 1 курсу магістратури

Навчально-наукового морського гуманітарного інституту

Одеський національний морський університет

(Одеса, Україна)

**Науковий керівник:**

**Пузанова Галина Йосипівна**

к.ю.н., доцент кафедри цивільного та трудового права

Навчально-наукового морського гуманітарного інституту

Одеський національний морський університет

(Одеса, Україна)

## ВДОСКОНАЛЕННЯ ПУБЛІЧНОГО АДМІНІСТРУВАННЯ НЕПОДАТКОВИХ НАДХОДЖЕНЬ

***Анотація:** в роботі досліджено питання вдосконалення публічного адміністрування неподаткових надходжень на прикладі надходжень адміністративних штрафів у сфері забезпечення безпеки дорожнього руху до державного бюджету.*

***Ключові слова:** публічне адміністрування, неподаткові надходження, заходи адміністративної відповідальності, адміністративні штрафи, безпека дорожнього руху.*

Застосування заходів адміністративної відповідальності передбачено нормами різних галузей законодавства України: адміністративного, бюджетного, податкового, митного, трудового та інших. Аналіз норм чинного законодавства, що регулює відносини, пов'язані із публічним адмініструванням доходів бюджету від застосування заходів адміністративної відповідальності, є

необхідним для удосконалення системи публічного адміністрування неподаткових надходжень.

Правовою основою застосування заходів адміністративної відповідальності є Кодекс України про адміністративні правопорушення від 07 грудня 1984 р. (далі – КУпАП) [1]. Стаття 2 закріплює, що законодавство України про адміністративні правопорушення складається з цього Кодексу та інших законів України, які до включення їх у встановленому порядку до цього Кодексу застосовуються безпосередньо.

Н.А. Бак відзначив, що за даними бюджетної статистики, серед неподаткових доходів найбільш численна підгрупа адміністративних зборів та платежів, а також доходів від некомерційної господарської діяльності (49 видів), найменш – підгрупа власних надходжень бюджетних установ (два види: плата за послуги та інші джерела) [2].

Відповідно до Бюджетної класифікації до переліку доходів бюджету від застосування заходів адміністративної відповідальності відносяться наступні [3]:

- адміністративні штрафи та інші санкції;
- адміністративні штрафи у сфері забезпечення безпеки дорожнього руху (крім адміністративних штрафів за адміністративні правопорушення у сфері забезпечення безпеки дорожнього руху, зафіксовані в автоматичному режимі);
- адміністративні штрафи та штрафні санкції за порушення законодавства у сфері виробництва та обігу алкогольних напоїв та тютюнових виробів;
- адміністративні штрафи за адміністративні правопорушення у сфері забезпечення безпеки дорожнього руху, зафіксовані в автоматичному режимі.

Адміністративний штраф відповідно до ст. 27 КУпАП є грошовим стягненням, що накладається на громадян, посадових та юридичних осіб за адміністративні правопорушення у випадках і розмірі, встановлених цим Кодексом та іншими законами України.

Згідно із наказом Міністерства фінансів України від 14.01.2011 № 11 «Про бюджетну класифікацію» надходження до державного бюджету за кодом

класифікації доходів бюджету (далі – ККДБ) 21081300 і 21081800 є іншими надходженнями, що відносяться до неподаткових надходжень державного бюджету, тобто є іншими неподатковими надходженнями [4].

Згідно з постановою № 106 органами, що контролюють справляння надходжень адміністративних штрафів до державного бюджету: - до 26.12.2019 визначено Міністерство юстиції України і Національну поліцію України (далі - Мін'юст і Нацполіція) за ККДБ - 21081300;

- з 26.12.2019 – Мін'юст і Нацполіцію (за ККДБ 21081300 і 21081800) та Укртрансбезпеку (за ККДБ 21081300).

### **Показники надходжень адміністративних штрафів у сфері забезпечення безпеки дорожнього руху до державного бюджету [4]**

Період, роки	ККДБ 21081300 ККДБ 21081800				ККДБ 21081300 ККДБ 21081800			
	Прогноз МВС	План зі змінами	Факт	Виконання плану, млн грн/відс.	Прогноз МВС	План зі змінами	Факт	Виконання плану, млн грн/відс.
2018	780,7	640,7	787	+146,3/122,8	х	х	х	х
2019	983,7 -	989,7	893,7	-96/90,3	х	х	645	х
2020	1 068,3	1 083,3	1 076,8	-6,5/99,4	750	750	193,4	-556,6/25,8
2021	1 282,0	1 299,5	х	х	4800	4800	х	х
I кв. за 2021	х	279,9	276,8	-3,1/98,9	х	777,2	61,4	-715,8/7,9

Ми бачимо, що дані зазначеної таблиці свідчать про значне завищення МВС очікуваних показників надходжень за ККДБ 21081800: фактичні надходження за 2020 рік менші порівняно з прогнозними показниками майже в 4 рази, а за I квартал 2021 року фактично надійшло до державного бюджету 8 відсотків планового показника.

Аудитом встановлено, що контроль за дотриманням власниками транспортних засобів обмежень, встановлених Митним кодексом, підрозділами Департаменту патрульної поліції та підрозділами реагування патрульної поліції територіальних (відокремлених) підрозділів головних управлінь Національної

поліції не здійснювався через відсутність доступу до баз даних Державної митної служби України, необхідних для перевірки таких обмежень.

Таким чином, відсутність ефективної взаємодії між Нацполіцією (ДПП), судами, Мін'юстом (Департаментом ДВС), Державною митною службою України призводить до неналежного контролю за повнотою надходжень до державного бюджету адміністративних штрафів у сфері безпеки дорожнього руху.

Кабінет Міністрів України, МВС, Нацполіція та Мін'юст не забезпечили повною мірою функціонування дієвої системи державного управління у сфері забезпечення безпеки дорожнього руху, своєчасного та у повному обсязі надходження до державного бюджету адміністративних штрафів, застосованих до порушників Правил дорожнього руху.

Аудит засвідчив позитивну динаміку рівня сплати адміністративних штрафів, накладених підрозділами Нацполіції: протягом 2018–2020 років порівняно з 2013–2015 роками середній рівень сплати таких штрафів підвищився з 68,7 до 81 відсотка. Водночас рівень сплати адміністративних штрафів, накладених за рішеннями судів, навпаки зменшився з 57 до 22,4 відсотків, що негативно вплинуло на загальний стан надходжень до державного бюджету адміністративних штрафів за порушення Правил дорожнього руху.

Протягом 2018–2020 років та I кварталу 2021 року заходи з підвищення відповідальності учасників дорожнього руху за скоєні порушення Правил дорожнього руху, які вживалися Кабінетом Міністрів України, МВС, Нацполіцією, в цілому сприяли збільшенню надходжень до державного бюджету від адміністративних штрафів.

За цей період обсяг накладених адміністративних штрафів збільшився з 1375,5 млн грн (у 2018 році) до 2009,5 млн грн (у 2020 році), або на 46,1 відсотків, надходження таких штрафів до державного бюджету – з 651,2 до 1034,6 млн грн, або на 58,9 відсотка.

Можлива несплата з різних причин порушниками Правил дорожнього руху накладених на них адміністративних штрафів спричиняє ризики недонаходжень таких штрафів до державного бюджету, за розрахунками, у розмірі понад 2,6 млрд гривень.

Унаслідок закриття судами справ про адміністративні правопорушення та скасування постанов про накладення адміністративного стягнення за результатами адміністративного та судового оскарження порушниками Правил дорожнього руху до державного бюджету, за розрахунками, не надійшло понад 1,1 млрд гривень.

Отже, ми можемо зробити висновки, що питання надходжень до державного бюджету адміністративних штрафів у сфері забезпечення дорожнього руху потребує певних удосконалень як у сфері контролю за повнотою цих надходжень, так і у сфері контролю за сплатою штрафів, накладених за рішеннями судів.

Тому для вдосконалення даної системи слід разом із заінтересованими державними органами розробити та затвердити порядок взаємодії МВС з Мін'юстом, ДСА та іншими державними 55 органами щодо забезпечення контролю за надходженням адміністративних штрафів у сфері забезпечення безпеки дорожнього руху до бюджету. Також, необхідно удосконалити систему Інформаційного порталу Національної поліції України в частині формування в підсистемі „Адмінпрактика” загальної суми надходжень адміністративних штрафів за відповідний звітний період та заборгованості за несплачені суми адміністративних штрафів станом на відповідну звітну дату з метою достовірного ведення обліку таких штрафів, забезпечення своєчасної їх сплати до бюджету.

Крім того, вважаємо за необхідне створення спеціального підрозділу у складі Міністерства фінансів України, поклавши на нього функції контролю та публічного адміністрування неподаткових надходжень.



## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ:

1. Кодекс України про адміністративні правопорушення: Закон України від 7 грудня 1984 р. Відомості Верховної Ради Української РСР. 1984. Додаток до №51. С. 1122.
2. Бак Н.А. Неподаткові доходи бюджетів: функціональне призначення та можливості його активізації. Науковий вісник Ченівецького університету. 2021. Випуск 830. Економіка. 45-57 с
3. Про бюджетну класифікацію: Наказ Міністерства фінансів України від 14 січня 2011 р. №11. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/card/v0011201-11>
4. Звіт про результати аудиту ефективності виконання державними органами повноважень в частині контролю надходжень до державного бюджету адміністративних штрафів у сфері забезпечення безпеки дорожнього руху. Рахункова палата. 2021. Веб-сайт. URL: [http://rp.gov.ua/upload-files/Activity/Collegium/2021/15-2\\_2021/Zvit\\_15-2\\_2021.pdf](http://rp.gov.ua/upload-files/Activity/Collegium/2021/15-2_2021/Zvit_15-2_2021.pdf)

**Nalyvko Nataliia Valeriyivna**

Odessa National Maritime University

(Odessa, Ukraine)

**Puzanova Galyna Yosypivna**

Odessa National Maritime University

(Odessa, Ukraine)

## THE IMPROVING A PUBLIC ADMINISTRATION OF NON-TAX REVENUES

***Abstract:** the paper examines the issue of improving the public administration of non-tax revenues on the example of revenues from administrative fines in the field of road safety to the state budget.*

***Keywords:** public administration, non-tax revenues, measures of administrative responsibility, administrative fines, road safety.*

## ЕКОНОМІЧНІ НАУКИ (ECONOMIC SCIENCE)

УДК 659.441.85

**Когай А.Д.**

Студент 1-го курса магистратуры кафедры связей с общественностью в бизнесе  
Санкт-Петербургский государственный университет  
(Россия, г. Санкт-Петербург)

### АНТИКРИЗИСНЫЕ КОММУНИКАЦИОННЫЕ СТРАТЕГИИ ГОСТИНИЦ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19

***Аннотация:** в работе анализируется влияние пандемии COVID-19 на бизнес-процессы, стандарты и маркетинговые стратегии гостиниц. Рассмотрено влияние этих изменений на контент сайтов гостиниц и их страниц на OTA-платформах. Даны рекомендации по разработке эффективной антикризисной коммуникационной стратегии для гостиниц.*

***Ключевые слова:** гостиницы, пандемия COVID-19, антикризисные стратегии, позиционирование, Safe Travels.*

Гибкое ценообразование гостиниц отражает высокую эластичность спроса на услуги субъектов этого рынка, приводящую не только к проблеме сезонности, но и чувствительности к внешним угрозам. Даже период экономической нестабильности 2008-2011 годов, повлекший спад внешнего турпотока на 15%, рассматривался отельерами как серьезный кризис [1]. Пандемия COVID-19 стала беспрецедентным ударом для гостиничной индустрии по причине ограничения перелетов, запретов на посещение общественных мест и добровольную самоизоляцию. Обострение заболеваемости, проблема массовой вакцинации и непризнание вакцин разными странами также не позволяет говорить об улучшении ситуации в начале 2022 года. В итоге поток иностранных туристов в Санкт-Петербург в 2021 году

снизился в 20 раз в сравнении с показателем 2019 года, общее число туристов оказалось меньше на 43% [9]. Ценовой демпинг, подвергающийся критике в том числе в обычных для гостиничной индустрии условиях, в период пандемии неспособен привлекать потребителей, а также экономически невозможен ввиду простоя номерного фонда [2]. Единственный способ привлечения потенциальных гостей – разработка коммуникационной стратегии, направленной на «смягчение» негативных установок целевой аудитории, что отражает актуальность исследования ее компонентов.

Цель исследования – определить основные компоненты эффективной антикризисной коммуникационной стратегии гостиницы, работающей в условиях пандемии COVID-19. Задачи работы – изучение изменений в бизнес-процессах и нормах гостиничной индустрии, анализ маркетинговых стратегий гостиниц, выявление конкретных антикризисных коммуникационных тактик гостиниц в период пандемии COVID-19.

Методы исследования – анализ теоретической и практико-ориентированной литературы по теме исследования. Так, работа базируется на пособии Л. В. Ругловой о маркетинге гостиничного предприятия и монографию Э. В. Тарасенко, в которой изучаются вопросы продвижения и антикризисного управления гостиницами на примерах 2010-х годов [1, 2].

В работе применяется метод анализа электронных источников, содержащих статистику и новости о тенденциях в туризме во время пандемии, а также контент-анализ веб-сайтов гостиниц и их страниц на OTA-платформах на предмет наличия сообщений, отражающих применяемые ими антикризисные коммуникационные тактики. Изучение опыта отдельных отелей подразумевает использование метода индукции с последующим выдвиганием общих выводов.

Первоочередное последствие пандемии для гостиниц – фокусировка на безопасном обслуживании. Гостиницы как общественные места стали соблюдать общие санитарно-эпидемиологические нормы, предписанные властями разных уровней, а также специализированные – например нормативный акт МР

3.1/2.1.0193-20, представляющий методические рекомендации Роспотребнадзора для средств размещения.

Коммуникационный месседж о соблюдении гостиницей «всех эпидемиологических норм, предписанных местными властями», неэффективен. Стремясь выделиться, отели разрабатывают собственные нормы безопасности – в Radisson Hotel Group разработали 9-страничный стандарт Radisson Hotels Safety Protocol [4]. Некоторые сети и альянсы отелей, например Hyatt Hotels Corporation и The Leading Hotels of the World, проходят внешнюю аккредитацию GBAC STAR [3]. Лидером добровольной сертификации, подтверждающей безопасность проживания в отеле, стала международная программа Safe Travels.

Для рассказа потенциальным гостям о принимаемых мерах на сайтах гостиниц и их объединений создаются тематические информационные разделы. В них публикуются тексты и визуальные материалы (фотографии, пиктограммы как части маркированных списков) с описанием принимаемых профилактических мер, а также даются ссылки на наличие упомянутых сертификатов и собственных стандартов безопасности [3, 4]. Узнаваемый зелено-черный значок Safe Travels добавляется на фотографии гостиниц и их интерьеров на сайтах и других коммуникационных платформах. Так, на OTA Booking.com у 36% «пятизвездочных» петербургских отелей этот значок интегрирован на фото профиля гостиницы [10].

Увеличивалась интенсивность упоминания АСУ, обеспечивающих бесконтактный сервис: систем бесконтактных платежей, сервисов для самостоятельной регистрации, мобильных ключей, Smart TV и так далее [3, 10].

Другие законодательные требования приводят к невозможности обслуживания гостей без QR-кодов или ПЦР-тестов и вынуждают туристов отказываться от бронирований из-за неожиданных отмен авиарейсов. Во избежание конфликтов в подобных разделах гостиницы разъясняют правила размещения и условия отмены бронирования [5]. Для предупреждения донесения устаревших данных на этих страницах указываются даты их



обновления. Сетевые гостиницы также упоминают корректировки в программах лояльности, например, сроки использования баллов [3, 4].

Помимо концентрации на стандартах эпидемиологической безопасности отели переориентировались на иные целевые группы. Даже при относительно низком спаде туристического потока после экономического кризиса начала 2010-х годов гостиницы сделали ставку на внутренний рынок. Реклама в «Астории» тура «выходного дня» с посещением SPA-центра привлекла в отель местных жителей Санкт-Петербурга. Продвижение «киногастрономического пакета» в «Англетере» (билеты на киносеанс и ужин в ресторане) позволила ему увеличить доходы, не реализуя основную услугу проживания [1].

Целесообразность продвижения отелей для внутренних туристов в текущий кризис может доказать не только известная программа «Туристический кешбэк». К примеру, сети Radisson и Accor стали позиционировать простаивающие номера как удаленные офисы, а некоторые гостиницы предлагали долгосрочную аренду номеров для самоизоляции [6, 7].

Дополнительные рекреационные и развлекательные услуги, привлекающие местных жителей в отель на выходные, помогли многим отелям в конкурентной борьбе. Four Seasons Lion Palace и Lotte Hotel St. Petersburg, «пятизвездочные» отели всемирно известных брендов с удачным расположением (оценка локации 9,9 и 9,8 на Booking.com), в январе 2022 года уступили Solo Sokos Palace Bridge, отелю небольшой финской сети с баллом 9,1 за расположение. Благодаря крупнейшему SPA-центру, посещение которого стало вариантом для досуга для местных жителей города, отель получил около 550 отзывов, в то время как упомянутые отели-конкуренты пользовались меньшим спросом – около 50 отзывов за тот же период [10].

Даже PiterLand Hotel, независимый малый отель категории «четыре звезды» с расположением вдали от центра, за счет включенного доступа в аквапарк набрал за январь не менее 90 отзывов. Подобного эффекта Solo Sokos Palace Bridge добился путем трансляции нужного сообщения на сайте и ОТА-

платформах: на главной странице сайта и на фото профиля отеля на Booking.com изображена фотография крупного SPA-центра [10]. PiterLand Hotel, в свою очередь, пишет о включенности аквапарка в проживание в самом начале своей посадочной страницы [8].

Пандемия COVID-19 не привела к кардинальному изменению процессов обслуживания, стандартов и структуры спроса на гостиничные услуги, ведь отели и раньше придерживались строгих норм санитарной безопасности и были открыты для внутреннего рынка. Единственный недостающий элемент в кризисных условиях – налаживание коммуникации с потребителями и фокусировка на их нужных типах.

В рамках антикризисной коммуникационной стратегии рекомендуется транслировать сообщения, отражающие следующее: соблюдение норм эпидемиологической безопасности, наличие сертификатов безопасности; присутствие АСУ для бесконтактного сервиса; особые требования для размещения, отмены бронирования и участия в программах лояльности; возможность провести в гостиничном номере самоизоляцию или организовать удаленный офис; возможность отправиться на выходные в гостиницу ввиду наличия в ней рекреационных и (или) развлекательных услуг.

## **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:**

Руглова Л. В. Маркетинг гостиничного предприятия: учебное пособие / Л.В. Руглова, Н.В. Матолыгина. – СПб.: Издательство СПбГЭУ, 2019. – 99 с.

Тарасенко Э. В. Практические инструменты конкуренции в люксовом сегменте рынка гостиничных услуг: монография / Э. В. Тарасенко, М. Ю. Лайко, Е. Л. Ильина. — Москва: РУСАЙНС, 2017. – 216 с.

Глобальное обязательство заботы о безопасности и чистоте [Электронный ресурс]. Hyatt Corporation. URL: <https://www.hyatt.com/ru-RU/info/global-care-and-cleanliness-commitment> (дата обращения 29.01.2022).

Коронавирус – COVID19 – Последние новости [Электронный ресурс]. Radisson Hotel Group. URL: <https://www.radissonhotels.com/ru-ru/covid-19> (дата обращения 28.01.2022).

Меры профилактики COVID-19 в ALBORA Boutique Hotel [Электронный ресурс]. ALBORA Hotel. URL: <https://albora-hotel.ru/about-hotel/covid> (дата обращения 28.01.2022).

Отели открылись для офисов [Электронный ресурс]. Коммерсантъ. URL: <https://www.kommersant.ru/doc/4541106> (дата обращения 29.01.2022).

Отель «Гельвеция» [Электронный ресурс]. Официальный сайт отеля «Гельвеция» URL: <https://helvetiahotel.ru/> (дата обращения 29.01.2022).

Отель PITERLAND, Санкт-Петербург – официальный сайт [Электронный ресурс]. Питерлэнд. URL: <http://www.pl-hotel.ru/> (дата обращения 29.01.2022).

Развитие туризма в Санкт-Петербурге: главные итоги 2021 года [Электронный ресурс]. Федеральное агентство по туризму. URL: <https://tourism.gov.ru/news/18018/> (дата обращения 28.01.2022).

Booking.com: отели по направлению Санкт-Петербург, «5 звезд» [Электронный ресурс]. Booking.com. URL: <https://clck.ru/aonj8> (дата обращения 22.01.2022).

**Kogai A.D.**

1st year master student of the Department of Public Relations in Business

Saint Petersburg State University

(Russia, Saint Petersburg)

## **ANTI-CRISIS COMMUNICATION STRATEGIES OF HOTELS DURING THE COVID-19 PANDEMIC**

***Abstract:** the article analyzes the impact of the COVID-19 pandemic on business processes, standards and marketing strategies of hotels. The impact of these changes on the content of hotel websites and their pages on OTA is reviewed. Recommendations on the development of an effective anti-crisis communication strategy for hotels are suggested.*

***Keywords:** hotels, COVID-19 pandemic, anti-crisis strategies, positioning, Safe Travels.*

**УДК 659.118.1**

**Когай А.Д.**

студент 1-го курса магистратуры кафедры связей

с общественностью в бизнесе

Санкт-Петербургский государственный университет

(Россия, г. Санкт-Петербург)

**УНИКАЛЬНОСТЬ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ УСЛУГ  
КАК ЭФФЕКТИВНЫЙ РЕКЛАМНЫЙ МЕССЕДЖ  
В ГОСТИНИЧНОМ БИЗНЕСЕ**

***Аннотация:** в работе предложена классификация дополнительных гостиничных услуг по критерию уникальности и эффективности для использования в качестве рекламного месседжа. Даны рекомендации по продвижению гостиниц за счет правильного подбора содержания и каналов для рекламных месседжей.*

***Ключевые слова:** гостиницы, дополнительные услуги, рекламный месседж, Положение о классификации гостиниц, Booking.com*

Коммуникативная стратегия определяет эффективность продвижения (promotion), оказывающего наибольшее воздействие на выбор потребителей гостиничных услуг по ряду причин. Однородность услуг гостиниц одной категории, рассмотренная в ходе исследования, не позволяет рассматривать в качестве основы успеха гостиницы продукт (product) [2]. Цена (price) и место (place) также не являются универсальным залогом эффективной деятельности гостиницы, воздействуя лишь на потребителей услуг средств размещения определенных типов – например, целевая аудитория люксовых отелей в некоторых случаях способна игнорировать высокие цены [2, 4]. Следовательно, актуальность работы обусловлена важностью изучения форм рекламных месседжей, идентификация которых неразрывно связана с позиционированием –



ключевым этапом разработки коммуникативной стратегии гостиницы, определяющей эффективность продвижения.

Цель исследования – разработать рекомендации по выбору рекламных сообщений, релевантных для российских гостиниц. Для ее достижения поставлены следующие задачи: классифицировать дополнительные гостиничные услуги по признаку уникальности, выявить эффективные для использования в рекламных сообщениях дополнительные гостиничные услуги, обосновать выдвигаемую гипотезу на основе анализа рекламных сообщений гостиниц конкретного рынка, описать содержание и формы эффективных рекламных сообщений для гостиниц.

Метод исследования – анализ нормативных-правовых актов, литературы и контент-анализ по соответствующей теме. Анализируется действующее Положение о классификации гостиниц, утвержденное Правительством РФ (далее – Положение о классификации) [1]. Также исследование опирается на работу Ф. Котлера о маркетинге в гостиничном бизнесе, теоретические положения из труда М. Портера о конкуренции, монографию Э. В. Тарасенко о конкуренции и брендинге в гостиничном бизнесе в России [2, 3, 4]. Анализируются страницы, представляющие конкретные петербургские гостиницы на OTA Booking.com [5].

Анализ Положения о классификации сопровождается применением метода классификации – дополнительные гостиничные услуги группируются по признаку уникальности. Контент-анализ рекламных текстов гостиниц дополняется использованием метода индукции, благодаря которому на основе разбора отдельных примеров выдвигаются общие выводы.

К российским гостиницам предъявляются требования к наличию тех или иных дополнительных услуг, изложенные в Приложении №4 к Положению о классификации. К примеру, «пятизвездочные» гостиницы, не имеющие «льгот» (например, в связи с наличием менее 50 номеров как малого номерной фонда), обязаны предоставлять помимо размещения дополнительные услуги в

следующих пространствах: в конференц-залах, бизнес-центрах, спортивно-оздоровительных центрах, ресторанах, барах, прачечных и так далее [1]. Все гостиницы категории «пять звезд» на территории РФ обладают этими дополнительными услугами, которые можно отнести к условной категории «обязательных». Упоминание «обязательных» для всех услуг в рекламных сообщениях неспособно увеличить конкурентоспособность отеля, которую М. Портер рассматривает в неразрывной связи с критерием уникальности [3]. Следовательно, «обязательные» услуги обладают низкой уникальностью и не могут гарантировать конкурентоспособного и эффективного позиционирования.

В Приложении №5 к Положению о классификации описаны услуги, которые гостинице, претендующей на ту или иную категорию, достаточно предоставлять лишь частично, то есть выбрать их часть, которая обеспечит минимумом баллов для прохождения процедуры классификации [1]. Данные услуги, которые можно охарактеризовать как «рекомендуемые», обладают чуть большей уникальностью и конкурентоспособностью.

Обе рассмотренные категории услуг существенно уступают «необязательным», то есть не упоминаемым в Приложениях №4 и №5 к рассматриваемому Положению. Классификация трех рассмотренных типов услуг представлена в таблице 1.

**Таблица 1 – Классификация дополнительных гостиничных услуг по признаку уникальности и эффективности для использования для рекламных сообщений**

Условная группа услуг	Обязательность с точки зрения закона и включенность в Положение о классификации	Распространенность среди отелей данной категории	Уникальность и эффективность при использовании в качестве рекламного сообщения
«Обязательные»	Да, Приложение №4	Высокая	Низкая
«Рекомендуемые»	Да, Приложение №5	Средняя	Средняя
«Необязательные»	Нет	Низкая	Высокая

Иными словами, в рекламных сообщениях целесообразно акцентировать внимание на тех услугах, которые не являются обязательными с точки зрения закона и, следовательно, представлены не во всех отелях данной категории. Например, потенциальных гостей больше привлечет внимание отель, на сайте которого упоминаются не рестораны, которые и так есть во всех гостиницах категории «четыре звезды» и выше, а кинотеатр или аквапарк.

Схожий ассортимент дополнительных гостиничных услуг, обусловленный законодательством, приводит к использованию однообразных сообщений в рекламных текстах отелей-конкурентов, что отражено в таблице 2.

**Таблица 2 – Упоминание дополнительных услуг в описаниях некоторых отелей-конкурентов на Booking.com**

Отель	Дополнительная услуга и ее упоминание в описании отеля				
	Ресторан	Бар	Wi-Fi	Фитнес-центр	Трансфер и экскурсии
Lotte Hotel St. Petersburg	+	+	+	+	+
«Астория Rocco Forte»	+	+	–	+	+
Petro Palace Hotel	+	–	+	+	+
SO/ St. Petersburg	–	+	–	–	–
Four Seasons Lion Palace	+	+	+	–	–

Безусловно, полный отказ от упоминания «обязательных» дополнительных услуг иррационален, однако при их описании важно подчеркивать какие-либо уникальные свойства. Например, при описании бара вместо рассказа об очевидной возможности «заказать напитки» (текст описания лобби-бара MIXO в SO/ St. Petersburg) можно выделить «открывающийся великолепный вид на Исаакиевский собор» (L Terrasa в Lotte Hotel) [5].

Положительный эффект от интеграции сведений о «необязательных» услугах отражают следующие примеры, описывающие также каналы и формы донесения рекламных сообщений до целевых групп. Сообщения на OTA возможно

включать не только в тексты, но и в визуальные материалы. На фотографии профиля Solo Sokos Palace Bridge на Booking.com представлен его SPA-центр, являющийся крупнейшим в городе. Популярность этого отеля отражает его число отзывов (12 615), которое многократно превышает средний показатель проанализированных в таблице 2 отелей, которые являются его конкурентами (1281). Наличие уникальной (или «обязательной» с уникальными характеристиками) услуги может быть включено в само название, что показывают примеры достаточно известных конгресс-отелей, сетевых хостелов и курортных отелей: Park Inn by Radisson Pulkovskaya Hotel & Conference Centre, «Кино Хостел», Parklane Resort and SPA [5].

Рекламные тексты предлагаемого содержания помимо ОТА можно публиковать на веб-сайте, описывая пакетные предложения. PiterLand Hotel с не самой удачной локацией привлекает гостей за счет включенного доступа в аквапарк, а реклама SPA-центра Carita в 2011 году увеличила загрузку «Астории» на 15% [4, 5].

Другой немаловажный канал – социальные сети. Отель SO/ St. Petersburg проводит SO Parties – светские вечеринки, проходящие летом в видовом ресторане в 200 метрах от Исаакиевского собора. Благодаря их анонсам у этого отеля имеется около 7 000 подписчиков в VK, что является рекордным показателем для данной социальной сети.

Приведенные примеры демонстрируют варианты подачи информации о «необязательных» дополнительных гостиничных услугах как уникальных и наиболее эффективных. Нужные сообщения можно интегрировать в названия отелей, текстовые описания и фотографии профилей на ОТА-платформах, предлагаемые на веб-сайтах пакетные предложения, а также в посты в соцсетях. Посредством этих каналов можно доносить до целевой аудитории сведения об УТП отеля для того, чтобы обеспечить его конкурентоспособным позиционированием, без которого невозможно привлечь внимание в условиях однородности продукта на рынке.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

Постановление Правительства РФ от 18 ноября 2020 г. № 1860 «Об утверждении Положения о классификации гостиниц».

Котлер Ф. Маркетинг. Гостеприимство. Туризм: Учебник для студентов вузов / Ф. Котлер, Дж. Боуэн, Дж. Мейкенз; пер. с англ. — 4-е изд., пер. и доп. — М.: ЮНИТИ-ДАНА, 2017. — 287 с.

Портер М. Е. Конкурентная стратегия: методика анализа отраслей и конкурентов : учебно-практическое пособие / М. Е. Портер. - 7-е изд. - Москва : Альпина Паблишер, 2019. — 453 с.

Тарасенко Э. В. Практические инструменты конкуренции в люксовом сегменте рынка гостиничных услуг: монография / Э. В. Тарасенко, М. Ю. Лайко, Е. Л. Ильина. — Москва: РУСАЙНС, 2017. — 216 с.

Booking.com: отели по направлению Санкт-Петербург, «5 звезд» [Электронный ресурс].

URL: <https://clck.ru/aoNj8>.

### **Kogai A.D.**

1st year master student of the Department of Public Relations in Business

Saint Petersburg State University

(Russia, Saint Petersburg)

## **UNIQUENESS OF ADDITIONAL SERVICES AS AN EFFECTIVE ADVERTISING MESSAGE IN HOTEL BUSINESS**

***Abstract:** the paper proposes a classification of additional hotel services according to the criteria of uniqueness and effectiveness for usage as an advertising message. Recommendations for promoting hotels through the correct selection of content and channels for advertising messages are given.*

***Keywords:** hotels, additional services, advertising message, Regulation on classification of hotels, Booking.com*

## МЕДИЧНІ НАУКИ (MEDICINE & HEALTHCARE)

УДК 612.1/8

**Бондаренко Олена Сергіївна**

студентка 2 курсу, факультету медицини та фармації

Дніпровський державний медичний університет

(Дніпро, Україна)

### ВИДИ ТА МЕХАНІЗМИ РЕАЛІЗАЦІЇ КЛІТИННОЇ СМЕРТІ

***Анотація:** в роботі представлено огляд літературних джерел щодо актуальності та важливості клітинної загибелі, роль у різноманітних процесах в організмі людини, описано різні види та механізми протікання клітинної загибелі і їх порівняльна характеристика.*

***Ключові слова:** види клітинної загибелі, механізм реалізації, патогенез, роль у гомеостазі, порівняння.*

Актуальність теми полягає в важливості клітинної загибелі як головний чинник у нормальному - фізіологічному та патологічному процесі функціонування будь-якої клітини організму, який здійснюється за програмованим і вимушеним механізмом.

Загибель клітини – це припинення клітиною виконувати свої біологічні функції, що може бути результатом природнього процесу, тобто фізіологічного відмирання старих клітин, у разі не потреби на певних стадіях розвитку або може бути результатом впливу шкідливих факторів зовнішнього середовища, наприклад інфекція, іонізуюче випромінювання, зовнішні травми, екстремальні температури, ураження електричним струмом, отрути, токсичність ліків тощо [1]. За класифікацією 2018 року виділяють наступні типи клітинної загибелі:

- Залежна від лізосом клітинна загибель;
- Аутофагія – регульована ненекротична клітинна смерть;
- Імуногенна клітинна загибель (Immunogenic cell death, ICD);

- Апоптоз – внутрішній і зовнішній - регульована ненекротична клітинна смерть;
- Некроптоз – регульована некротична смерть клітини;
- Ферроптоз – регульована некротична смерть клітини;
- Піроптоз – регульована некротична смерть клітини;
- Некроз – нерегульований механізм клітинної смерті;
- Парганатоз;
- Ентоз;
- Нетоз [3].

Для кращого розуміння механізмів виникнення та протікання клітинної загибелі, розглянемо основні їх види.

Апоптоз – це запрограмована клітинна смерть, яка відіграє вирішальну роль у багатьох біологічних процесів: у запрограмованому руйнуванні клітин під час імплантації, гісто- та органогенезі; в інволюції гормонзалежних органів; у загибелі патогенних клітин імунної системи, як В-, так і Т-лімфоцитів, після виснаження запасів цитокінів; у загибелі деяких клітин у пухлиногенезі; у загибелі клітин трансплантата, спричинене активацією апоптозу цитотоксичними Т-клітинами; у смерті клітин від невеликих доз шкідливих факторів; у знищенні клітин при деяких вірусних захворюваннях; у контролі проліферації клітинних популяцій.

Умовно апоптоз ділять на 2 типи в залежності від виду процесу: 1. Фізіологічний апоптоз – це процес контролю за клітинною популяцією при нормальних умовах гісто- та органогенеза, які сприяють правильному формуванню архітектури органів тощо. 2. Патологічний апоптоз – це процес знищення не репаративних клітин з структур органів.

Основними стадіями апоптозу є: сигнальна, ефекторна, фаза деградації. Сигнальна фаза - ініціація апоптозу відбувається за допомогою зовнішніх (позаклітинних) або внутрішньоклітинних факторів.

Виділяються два основні шляхи передачі сигналу апоптозу: мітохондріальний (власний) шлях і рецептор-залежний (зовнішній) сигнальний шлях за участю рецепторів загибелі клітини. Рецепторно-залежний сигнальний шлях Кожна клітина нашого

організму має специфічні рецептори на поверхні плазматичної мембрани, що представлені трансмембранними білками. Ці рецептори об'єднують в одну родину рецепторів фактора некрозу пухлин TNFR (TNF-рецептор). Основними з них є CD95/Fas/Apo-1 та TNFR1/p55/ CD120a, CAR1, DR3/Apo-3/Wsl-1, DR4, DR5. Мембранні рецептори взаємодіють з відповідними лігандами, які тримеризують їх. Для CD95/Fas/Apo-1 відповідною лігандом буде CD95L, для TNFR1/p55/ CD120a – TNF, а для DR3/Apo-3/Wsl-1 – Apo3L. Даній комбінації відповідає цитоплазматичний білок-адаптер. Для CD95/Fas/ Apo-1 адаптором буде FADD, а для рецепторів TNFR1/p55/CD120a і DR3/ Apo-3/Wsl-1 адаптером є TRADD. До даних структур приєднуються прокаспаси з однієї родини ефекторних каспаз. В випадку рецептор-залежного сигнального шляху буде виступати прокаспаза-8, котра буде активувати каспазу-8. Структури з ліганда, рецептора, адаптера та ефектора формують комплекс, який називають апоптосомою. Додатковими доменами, які зв'язують між собою рецептор Fas та адаптер FADD і аналогічно рецептори TNFR1, DR3 з адаптером TRADD є DD. Ця апоптосома активує ефекторні каспази, а вони в свою чергу активують ініціаторні прокаспаси.

Мітохондріальний шлях пов'язаний з виходом білка цитохрому C, який знаходиться в міжмембранному просторі мітохондрії. Для цього простору необхідні специфічні канали, які формуються завдяки білкам родини Bcl-2. Це Bax, Bak, Bcl та інші, які відносять до проапоптотичних білків. Вони при звичайних умовах зв'язані з білками цієї ж родини (Bcl-2, Bcl-XL) і інші, які відносять до антиапоптотичних білків. Апоптотичний сигнал активує синтез проапоптотичних білків, які пригнічують антиапоптотичний та сприяють утворенню Bax, Bak каналів в мембрані мітохондрій. Цитохром C разом з конформованим білком APAF-1 утворює апоптосому, яка з'єднуючись з прокаспазой-9, утворюють структуру, яка сприяє активації прокаспазы-9. Ініціаторна каспаза-9 активує ефекторну прокаспазу-3. Новоактивовані каспази-3 спричиняють каскад реакцій.

До інших шляхів апоптозу відносяться: апоптоз за участю ендоплазматичної сітки (ЕПС), в якому міститься прокаспаза 12. Даний шлях зустрічається при

захворювані Альцгеймера. Також апоптоз індукується при деяких порушеннях адгезії клітин. В даному випадку індукторами є пептиди, які містять RGB (трипептид, який складається з аргініну, гліцину-аспартату). З ним взаємодіють інтегрини, які є гетеродимерними мембранними білками, які приймають участь в адгезії клітин.

Також методом для знищення інфікованих клітин є апоптоз, викликаний цитотоксичними лімфоцитами. Т-кілери викликають апоптоз за допомогою білка перфорина, який в свою чергу утворює в мембрані клітини-мішені трансмембранні канали, через які всередину клітини потрапляє суміш серинових протеаз. Важливим компонентом цієї суміші є гранзим В (протеолітичний фермент). Він активує каспазу 3, запускаючи каскад реакцій. Можливий також шлях апоптозу за рахунок лізосомальних протеаз – катепсинів. Послідовний ряд біохімічних процесів активує проапоптозний білок Вах. Апоптоз може викликатись дефіцитом факторів росту або ІЛ-3.

Ефекторна фаза: у цей період різні ініціюючі шляхи конвергуються в один або декілька загальних шляхів. Як правило, відбувається активація каскаду білків ефекторів і регулюючих їх білків-модуляторів. Основними ефекторами апоптозу є каспази, які активуючись, запускають каскад реакцій. Це є важливим механізмом, що сприяє загибелі клітин. В цьому механізмі виділяють ініціаторні та ефекторні каспази, що відрізняються структурою термінального кінця. Функція ініціаторних каспаз полягає в активації ефекторних каспаз, а функція останніх – в деструкції білка клітини. До ініціаторних відносять каспазу -8, -9, -10, а к ефекторним каспазу -3, -6, -7. Каспаза-2 відносять до обох груп.

Деградаційна фаза: у цій фазі відбувається деградація клітини шляхом фрагментації на окремі апоптотичні тільця, які обмежені мембраною. Фрагменти загиблої клітини фагоцитуються макрофагами або сусідніми клітинами, минаючи розвиток запальної реакції.

Патологічний апоптоз - аномалії в регуляції клітинної смерті є значними компонентами таких захворювань, як рак, СНІД, інфаркт міокарда та інсульт, ішемія і нейродегенеративні захворювання тощо. Ключовою подією в розвитку патології найчастіше слугують соматичні мутації, що зачіпають ген p53. Фактор p53 трансформує



сигнал про нерепаративні розриви ланцюгів ДНК в сигнал до розвитку апоптозу. Завдяки цьому елімінуються клітини з ушкодженим генетичним апаратом. У нормальних клітинах білок p53 не виявляється, а при пухлинах його мутантну форму експресує до 70% трансформованих клітин. На сьогоднішній день існують протиракові препарати, що блокують активність певних груп кіназ (ферментів, що здійснюють посттрансляційне фосфорилування), – так звані інгібітори тирозинкіназ. Дані препарати пригнічують активність різних груп тирозинкіназ, що стимулюють ріст злоякісних клітин. При цьому запускається шлях апоптозу, що приводить до активації каспаз. Деякі вчені працюють над створенням нового класу ліків – інгібіторів кіназ, які будуть здатні негативно впливати на активність каспаз, пригнічуючи тим самим апоптоз, що необхідно для лікування нейродегенеративних захворювань [2], [18].

Важливу роль апоптоз відіграє у регулюванні раннього розвитку ембріонів. Тому для успішного розвитку потрібен баланс між проліферацією і загибеллю клітин. Апоптоз в ембріональному розвитку відбувається природним чином в організмі і оскільки клітини швидко розмножуються в процесі розвитку, деякі з них піддаються апоптозу, який необхідний для багатьох стадій ембріогенезу, в тому числі для розвитку нервової системи, видалення в ооцитів при народженні, формування відокремленої п'ятипалої руки і видалення рудиментарних органів у людини тощо.

Основні функції апоптозу при цьому полягають у регуляції морфогенезу, включаючи утворення порожнин і моделювання форми тканин. Відсутність апоптозу може включати вади розвитку пальців, зниження неврологічної функції, вади розвитку серця або рак. За допомогою апоптозу жіночі яйцеклітини людини піддаються апоптозу під час розвитку та після народження, у плода утворюється від семи до восьми мільйонів ооцитів, які зменшуються приблизно до 100 000 ооцитів при народженні, а потім лише до кількох сотень на початку менопаузи [31].

На пізніших стадіях нормального розвитку ембріона апоптоз відіграє ключову роль у формуванні позаембріональної структури та самого ембріона, апоптоз демонструється у плодових оболонках, і можна виявити ультраструктурні зміни амніотичного епітелію та клітин хоріонічного трофобласту, апоптотична загибель

клітин грає ключову роль у відновленні трофобластів. У постімплантаційних ембріонів є апоптоз у таких процесах, як усунення ненормальних, недоречних, дисфункційні або шкідливі клітини та усунення небажаних структур. Показано, що формування преамніотичної порожнини відбуватися через загибель ектодермальних клітин у ембріона. Апоптоз сприяє утворенню порожнистих органів, наприклад, нервова трубка. Нейрони та олігодендроцити, які надмірно проліферують під час розвитку нервової системи, також усуваються за рахунок апоптозу. Певні ембріональні структури видаляються під час апоптозу, наприклад, дегенерація мюллерової протоки у чоловіків, а у жінок зникнення вольфова каналу.

При порушенні регуляції апоптозу, в даний час від 3 до 6% новонароджених мають вроджену аномалію. При цьому спостерігається надмірна загибель ембріональних клітин, що передують виникненню структурних порушень. За результатами минулих досліджень виявлено, що дія більшості хімічних та фізичних тератогенів пов'язані з індукцією апоптозу в органах-мішенях, наприклад, тератогенний вплив для людини [30].

Розглянемо патології апоптозу, що можуть виникати через недостатню активація апоптозу чи навпаки, надмірне його активування, і може бути важливим компонентом низки захворювань.

Рак є прикладом, коли нормальні механізми регуляції клітинного циклу є дисфункціональними, з надмірною проліферацією клітин та/або зниженим їх видаленням. Існують різноманітні молекулярні механізми, які використовують пухлинні клітини для пригнічення апоптозу.

Пухлинні клітини можуть набувати стійкості до апоптозу шляхом експресії антиапоптотичних білків, таких як Bcl-2, або шляхом зниження або мутації проапоптотичних білків, таких як Bax. Експресія як Bcl-2, так і Bax регулюється геном-супресором пухлини p53. Певні форми В-клітинної лімфоми людини мають надмірну експресію Bcl-2, це є доказом того, що зниження протікання клітинної загибелі сприяє розвитку раку. Інший метод пригнічення апоптозу при раку включає ухилення від імунного відповіді.

Деякі імунні клітини (Т-клітини та природні клітини-кілери) зазвичай руйнують пухлинні клітини через шлях перфорин/гранзим В або шлях рецептора смерті. Щоб уникнути дії імунної системи, деякі пухлинні клітини зменшують реакцію рецепторного шляху смерті на FasL, що виробляється Т-клітинами. Це відбувається різними шляхами, включаючи зниження регуляції Fas-рецептора на пухлинних клітинах.

Зміни різних клітинних сигнальних шляхів можуть призвести до порушення регуляції апоптозу і призвести до раку. Р53 ген - регулює клітинний цикл і є найбільш широко мутантний ген в людському онкогенезі. р53 може активувати білки репарації ДНК, коли ДНК зазнала пошкодження, може утримувати клітинний цикл у точці регуляції G 1/S при розпізнаванні пошкоджень ДНК і може ініціювати апоптоз, якщо пошкодження ДНК виявляється непоправним. Р53 ген може бути пошкоджений випромінюванням, дією різних хімічних речовин, а також вірусів, таких як вірус папіломи людини (ВПЛ). У людей, які успадкують лише одну функціональну копію цього гена, в них швидше за все, розвинеться синдром Лі-Фраумені, який характеризується розвитком пухлин у ранньому дорослому віці.

Також було показано, що мутований ген атаксії телеангіектазії (АТМ) бере участь у пухлинному генезі через сигнальний шлях АТМ/ р53. Ген АТМ кодує протеїназу, яка діє як пухлинний супресор. Активація АТМ через пошкодження ДНК іонізуючим випромінюванням стимулює відновлення ДНК і блокує прогресування клітинного циклу. Одним із механізмів, за допомогою якого це відбувається, є АТМ-залежне фосфорилування р53.

р53 потім сигналізує про зупинку росту клітини на контрольній точці, щоб забезпечити відновлення пошкодження ДНК, або може спричинити апоптоз клітини, якщо пошкодження не можна відновити. Ця система також може бути інактивована за допомогою ряду механізмів, включаючи соматичні генетичні/епігенетичні зміни та експресію онкогенних вірусних білків, таких як ВПЛ, що призводить до пухлиногенезу.

Крім раку, низька активація апоптозу також може призвести до таких захворювань, як аутоімунний лімфопроліферативний синдром (ALPS). Це відбувається

при недостатньому апоптозі аутоагресивних Т-клітин, що призводить до множинних аутоімунних захворювань. Також відбувається надмірне розмноження В-клітин, що призводить до надмірного вироблення імуноглобуліну, що призводить до аутоімунітету. Деякі з поширених захворювань ALPS включають гемолітичну анемію, імуноопосередковану тромбоцитопенію та аутоімунну нейтропенію. Різні типи цього стану викликані різними мутаціями. Тип 1А є результатом мутації в Fas-рецепторі, тип 1В є результатом мутації ліганду Fas, а тип 2 є результатом мутації каспази-10, що знижує її активність.

Надмірний апоптоз також може бути ознакою деяких станів, таких як аутоімунні захворювання, нейродегенеративні захворювання та стани, пов'язані з ішемією. Синдром аутоімунного дефіциту (СНІД) є прикладом аутоімунного захворювання, яке виникає внаслідок зараження вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ). Цей вірус інфікує CD4 + Т-клітини, зв'язуючись з рецептором CD4. Далі вірус входить в Т-клітину, де білок ВІЛ Tat підвищує експресію рецептора Fas, що призводить до надмірного апоптозу Т-клітин.

Хвороба Альцгеймера - це нейродегенеративний стан, який, як вважають, спричинений мутаціями в певних білках, таких як APP (білок-попередник амілоїду) і пресеніліни. Вважається, що пресеніліни беруть участь у процесингу APP до амілоїду  $\beta$ . Цей стан пов'язаний з відкладенням амілоїду  $\beta$  у позаклітинних відкладеннях. Вважається, що амілоїд  $\beta$  індукує апоптоз, викликаючи окислювальний стрес або викликаючи підвищену експресію ліганду Fas в нейронах і глії. Він також може активувати мікроглію, що призведе до секреції TNF $\alpha$  та активації TNF-R1, що призведе до апоптозу.

Надмірний апоптоз відіграє важливу роль у різних станах, пов'язаних з ішемією. Одним із прикладів є ішемія міокарда, спричинена недостатнім кровопостачанням, що призводить до зниження подачі кисню до кардіоміоцитів і подальшої їх загибелі. Незважаючи на те, що спостерігається на місці некротична загибель, надекспресія BAX була виявлена в ішемізованій тканині міокарда, і терапія, спрямована на зниження апоптозу, показує певний успіх у зменшенні ступеня пошкодження тканини. Одна з

гіпотез полягає в тому, що пошкодження, викликане ішемією, здатне ініціювати апоптоз, але якщо ішемія тривала, виникає некроз. Якщо виробництво енергії відновлюється, як при реперфузії, апоптотичний каскад, ініційований ішемією, може продовжитися. Хоча ступінь, до якої апоптоз залучений до ішемії міокарда, залишається з'ясованим, є чіткі докази, що підтверджують роль цього способу загибелі клітин [32].

Некроптоз — це схожий на процес апоптозу, запрограмована некротична смерть клітини запального характеру, що супроводжується активацією протеїнкінази-3, що взаємодіє з рецептором клітини [9]. При некроптозі спостерігається набряк клітин, порушується робота мітохондрій, порушується проникливість плазматичної мембрани, швидко активуються кальцієві-натрієві канали, різко підвищується рівень АФК і проходить лізіс клітини, при цьому вивільняється вміст клітини у позаклітинний простір, зачіпаючи інші клітини викликаючи запальний процес.

Молекулярні механізми і фактори некроптоза. В даний час відомо, що ключову роль в реалізації некроптоза грає активація взаємодії рецептора серин-треонінової протеїнкінази 3 (RIPK3) і псевдокінази MLKL (mixed lineage kinase domain-like protein).

TNF- $\alpha$  (фактор некрозу пухлини) є основним пусковим фактором некроптозу, цікаво відзначити, що взаємодія TNF- $\alpha$  з рецептором (TNFR) може призводити до індукції як апоптозу, так і некроптоза. Вирішальну роль у визначенні типу клітинної смерті грає взаємодія з рецептором серин-треонінових протеїн-кіназа 1 (RIPK1), якщо RIPK1 киназа взаємодіє з FADD і каспазою-8 проходить RIPK1-залежний апоптоз. Якщо каспаза-8 інгибується, RIPK1 взаємодіє з RIPK3, що призводить до фосфорилування, активації MLKL відбувається некроптоз. Таким чином, ключовими умовами для некроптозної загибелі клітини є експресія кінази RIPK3 на тлі пригнічення каспаз-8.

На першому етапі, рецептор TNF- $\alpha$  (TNFR1) лігується і завершує комплекс I, який містить в своєму складі TRADD(білок домена смерті), TRAF2 (фактор, пов'язаний з рецептором TNF) та cIAP. Комплекс I переходить у цитозоль, TNFR1 через деубіквітіназний циліндроматоз (CYLD) активує комплекс II. Коли FADD (трансмембранний білок у нього знизу в цитоплазмі сидить домен, що активує смерть



клітини) або каспаза-8 інактивовані або відсутні, RIPK1 та TRIF (адаптер, що містить домен індукуючий інтерферон- $\beta$ ) включають домен мотиву гомотипічної взаємодії RIP (RHIM), що дозволяє активувати RIPK3. RIPK1 та RIPK3 фосфорилуються і утворюються некрсому через свої домени RHIM. MLKL (медіаторний домен кінази змішаного походження) фосфорилується під дією RIPK3 і транслокується в клітинну мембрану. Таким чином, активація MLKL за допомогою RIPK3 необхідна для розриву мембрани, що спостерігається під час некроптоза. MLKL-опосередкований розрив мембрани при некроптозе супроводжується виходом внутрішньоклітинних асоційованих з пошкодженням молекулярних патернів (DAMPs), які запускають запалення. Цікаво також відзначити, що некроптоз стає другим за значимістю видом клітинної смерті при вірусній інфекції за умови, що віруси пригнічують апоптоз, спрямований на зниження реплікації [28].

Знизу за некрсомою є два сплайсингові варіанти члена родини 5 фосфогліцерат-мутази (PGAM5), PGAM5S та PGAM5L. Це ключовий субстрат, комплексу RIP1-RIP3-MLKL при некроптозі. RIPK3 активує PGAM5 і Drp1, щоб індукувати продукцію активних форм кисню (ROS) в мітохондріях, що спричинить розрив плазматичної мембрани.

3. Роль в патогенезі. Некроптоз пов'язаний з рядом патологічних станів, таких як інсульт та інфаркт міокарда, інфекції, деякі автоімунні захворювання, нейродегенеративні захворювання, панкреатит, втрата фоторецепторних клітин, ішемически-реперфузійного пошкодження. При тромбозі вен в венах відбувається утворення згустків, які складаються з кров'яних клітин і тромбоцитів, «замкнених» в мережі з білків плазми крові і хроматину. Хроматин походить від загиблих нейтрофілів. Показано, що при цьому процесі нейтрофіли гинуть шляхом некроптоза, якого запускають активовані тромбоцити.

Зростає число доказів участі некроптоза в розвитку деяких ракових захворювань. Некроптоз являє собою важливий механізм збільшення чутливості пухлинних клітин до протиракових препаратів, і його посилення може являти собою важливе терапевтичне засіб для боротьби з пухлинними клітинами, особливо стійкими

до апоптозу: стійкість до апоптозу нерідко виникає у ракових клітин на тлі протиракової хіміотерапії. Оскільки некроптоз викликає сильну імунну відповідь як з боку природженому, так і з боку придбаному імунітету, блокування некроптоза може значно полегшити приживлюваність органів при трансплантації.

У нормі некроптоз відбувається як в процесі розвитку організму, так і при дорослому житті. У людини в ході поздовжнього росту кістки хондроцити в епіфізарних пластинках вмирають по шляху некроптоза. Крім того, некроптоз може виступати альтернативною формою загибелі клітини в тих умовах, коли апоптоз неможливий. Важливо, що і загибель кератиноцитів, позбавлених каспаз 8, проходила шляхом некроптоза. Регуляція некроптоза має ключове значення для підтримки гомеостазу імунної системи.

Некроптоз грає роль в захисті організму від внутрішньоклітинних патогенів. Коли патоген зв'язується з відповідним рецептором, деякі з цих рецепторів запускають ряд реакцій, що ведуть до некроптозу, через активацію RIPK1 і / або RIPK3. Клітини, заражені вірусами, нерідко гинуть шляхом некроптоза, так що останній можна розглядати як захисну реакцію організму, яка усуває джерело небезпеки. Іноді, навпаки, віруси викликають некроптоз. Цитомегаловірус запускає RIPK3-залежний, але RIPK1-незалежний некроптоз. Зокрема, зараження вірусом коров'ячої віспи, виявлялося летальним для мишей, дефектних по RIPK3, але не для здорових мишей. У здорових мишей, заражена клітина гине в результаті некроптоза замість апоптозу і тим самим перешкоджає подальшому поширенню вірусу. Деякі інші віруси і внутрішньоклітинні бактерії експресують білки, заважають активації каспаз 8, і таким чином роблять клітку більш розташованою до некроптозу [14], [15].

Аутофагія – це еволюційно консервативний катаболічний процес, пов'язаний з деградацією внутрішньоклітинних компонентів всередині лізосом або вакуолей клітини [5].

При аутофагії спостерігається утворення везикули з подвійною мембраною, яка інкапсулює цитоплазму, пошкоджені білки, органели, а потім зливається з лізосомами для деградації. Утворення подвійної мембрани везикули є складним процесом, в якому

беруть участь 16 білків, пов'язаних з аутофагією (білки Atg). Крім цього, в аутофагії беруть участь дві убіквітиноподібні системи кон'югації. Ці системи виробляють модифіковані комплекси регуляторів аутофагії: Atg8-PE і Atg5-Atg12-Atg16, які можуть визначати формування та розмір аутофагосоми. Потім відбувається зародження, розширення, розкриття та завершення формування аутофагосоми, що призводить до її злиття з лізосомами.

Молекулярний механізм аутофагії включає в себе кілька консервативних АТГ (протеїни пов'язані з аутофагією). Ініціація утворення аутофагосом вимагає двох комплексів: перший комплекс, який містить Vps34, Vps15, Vps30/Atg6 і Atg14 та інший комплекс включає серин/треонін кіназу Atg1. Кіназна активність Atg1 вимагає функції двох інших білків аутофагії - Atg13 або Atg8 і Atg17. Як тільки завершується формування аутофагосоми, вона готова до злиття з ендосоною або лізосоною.

На сьогоднішній день описано три основних типи аутофагії: макроаутофагія, мікроаутофагія та аутофагія, опосередкована шаперонами.

Макроаутофагія включає утворення субклітинних структур, які утворені подвійною мембраною, що називаються аутофагосоми, вони містять речовини, які піддадуться розщепленню лізосомальними ферментами, при цьому продукти розпаду можуть бути повторно використані клітиною. Цей процес починається з ініціації утворення ізоляційної мембрани (фагофора), процесу, який називається зародження. Зростання фагофора (подовження або розширення) закінчується завершенням аутофагосоми. Потім злиття аутофагосоми з лізосоною утворює аутолізосому, всередині якої замкнений матеріал руйнується.

Під час мікроаутофагії цитоплазматичні складові безпосередньо імпортуються в лізосому та деградуються, тоді як аутофагія, опосередкована шаперонами, характеризується транслокацією цитозольних білків, що містять послідовність пентапептиду KFERQ, тобто здійснюється селективно щодо певних цитозольних білків і має особливий механізм доставки білків субстрату до лізосом за допомогою шаперонів – білків теплового шоку.

Далі комплекс субстрат/шаперон направляється на поверхню лізосом, де він зв'язується з лізосомним мембранним білком типу 2A (LAMP-2A), рецептором для шаперон-опосередкованої аутофагії. Після зв'язування субстрат вивільнюється і перетинає лізосомальну мембрану за допомогою лізосомної форми hsc70 (lys-hsc70), цей процес вимагає потребування енергії АТФ і залежить від температури (зв'язування відбувається при низьких температурах до 10°C, але транспорт може відбуватися лише при температурах вище 25°C). Таким чином, три типи аутофагії покладаються на функціональні лізосоми для перетравлення внутрішньоклітинних об'єктів.

Різні клітинні стимули, зокрема голодування поживними речовинами, можуть стимулювати аутофагію, щоб посилити деградацію цитозольних компонентів для вироблення енергії. mTORC1 і АМПК швидко реагують на флуктуації поживних речовин і фосфорилують регулятори біогенезу аутофагосом і їх дозрівання. Зокрема, у присутності поживних речовин mTORC1 фосфорилує два фундаментальні білки ініціації аутофагії - ULK1 і ATG13, інгібуючи їх проаутофагічну активність. І навпаки, виснаження поживних речовин інактивує mTORC1 і одночасно активує АМПК, який фосфорилує ULK1 і ATG13 на специфічних амінокислотних залишках, сприяючи активності комплексу ULK1/ATG13 і ініціації аутофагії.

Також клітини використовують аутофагію для усунення пошкоджених органел, неправильно згорнутих білків та інвазивних патогенних організмів. При виникненні ускладнень для переходу у цих процесів до аутофагічного механізму спричинює низку захворювань, зокрема: імунні розлади, нейродегенеративні захворювання, рак і старіння. Регуляція аутофагії пов'язана не тільки зі цитозольними процесами, а й ядерна транскрипція та епігенетичні зміни відіграють важливу роль у регуляції аутофагії.

Активні форми кисню (АФК) регулюють аутофагію, спричинену голодуванням. Останні дані показують, що Atg4, важлива протеаза в механізмі аутофагії, була визнана прямою мішенню для окислення АФК. Накопичення АФК, що утворюється під час різноманітної клітинної діяльності, головним чином під час дихання, викликає окислювальний стрес. Клітини реагують на окислювальний стрес, активуючи різні захисні механізми. Кілька досліджень показують, що АФК діють як сигнальні молекули

і здатні індукувати аутофагічний процес. Аутофагія має значення в клітинній відповіді на окислювальний стрес [4].

Піроптоз - це форма загибелі клітин, що пов'язана із запаленням і активується позаклітинною або внутрішньоклітинною стимуляцією, наприклад бактеріальним, вірусним, токсикогенним впливом, хіміотерапією [27]. Цей тип загибелі клітин спостерігається переважно у запальних клітинах, таких як макрофаги, і може бути спровокований бактеріальними або патогенними інфекціями. У механізмі піроптоза беруть участь прозапальні каспази (каспази-1, -4, -5 і -11) [29]. Каспаза-1 відповідає за дозрівання прозапальних цитокінів, таких як IL-1 $\beta$  і IL-18. Клітини, які піддаються піроптозу, вивільняють підвищену кількість IL-1 $\beta$  та IL-18. При піроптозі також бере участь каспаза-7. Загибель клітин відбувається в результаті утворення мембранних пор і набухання цитоплазми, а також витікання вмісту цитозоля. Піроптотичні клітини можуть демонструвати фрагментацію ДНК і ядерну конденсацію, що є спільною ознакою з апоптозом. В даний час піроптозу приділяється все більше уваги через його зв'язок з вродженим імунітетом і деякими хворобами. За результатами численних досліджень вважається, що піроптоз може впливати на розвиток пухлин.

Каспаза-1 активується під час піроптозу великим супрамолекулярним комплексом, який називається піроптосома, і згодом опосередковує дозрівання та секрецію інтерлейкіну-1 бета та інтерлейкіну-18.

Існують два механізми індукції піроптозу. Перший починається з формування сигналу позаклітинними стимулами - Toll-подібними рецепторами (TLR), розташованими у плазматичній мембрані; другий пов'язаний із генерацією сигналу Nod-подібними рецепторами (NLR), що знаходяться в цитоплазмі. Було показано, що активація прокаспази-1 відбувається у макромолекулярних комплексах – піроптосомах. Піроптосома – це багатомолекулярний комплекс, що активується при розвитку адаптивних імунних відповідей. У неактивному стані NLR має «згорнуту» конфігурацію за рахунок зв'язку N- та С-кінців молекули. Після взаємодії з внутрішньоклітинними бактеріальними або вірусними білками зв'язок цей розривається, що дає можливість NLR стати складовою піроптосоми, що містить також



прокаспазу-1, про-IL-1 $\beta$  і про-IL-18, гасдермін і ASC - адаптерний білок з доменом активації каспаз (CARD). Утворення сигнального комплексу, що включає кілька молекул прокаспаз-1, зближує їх, вони димеризуються, в результаті відбувається аутокаталітична активація прокаспаз-1 з відщепленням CARD і утворенням фрагментів p10 і p20, які і здійснюють процесинг про-IL-1 $\beta$  і про-IL-18. Найбільш вивченим є механізм дії піроптосоми NLRP3 [28], [26].

Гасдерміни (GSDM) - це група білків, що складаються з GSDM-A, GSDM-B, GSDM-C, GSDM-D та DFNA59. Ці білки експресуються головним чином у клітинах епітелію та беруть участь у його проліферації та диференціювання. Каспаза-1 розщеплює GSDM-D (54 кДа), вивільняючи його N-домен (31 кДа), який формує у плазматичній мембрані пори розміром 1,1–2,4 нм. Індукована піроптозом поява пор у плазматичній мембрані порушує іонний баланс клітини і призводить до її набухання та лізису.

Мітохондрії крім забезпечення клітини енергією також генерують активні форми кисню (АФК), які викликають загибель клітини, пошкоджуючи її макромолекули: ДНК і білки. Кардіоліпін, компонент внутрішньої мембрани мітохондрій, бере участь у функціонуванні численних ферментів енергетичного обміну. Переміщення кардіоліпіну на зовнішню мембрану мітохондрії внаслідок його окислення АФК у гідроперекис кардіоліпіну сприяє утворенню пор у мітохондріях. Нещодавно було показано, що кардіоліпін активує піроптосому NLRP3.

Також при піроптозі з клітини вивільняються так звані DAMP (damage associated molecular patterns) — молекулярні патерни, пов'язані з ушкодженнями, які у позаклітинному середовищі виступають сильними прозапальними факторами. До них належать ДНК, АТФ, РНК, білки теплового шоку, жирні кислоти, деградована мітохондріальна ДНК, лейкотрієни та простагландини. Існує і каспаза-1-незалежний піроптоз. У дослідженнях останніх років показано, що загибель клітини, ініційована каспаза-1-незалежним піроптозом, активується при гострому запаленні, викликаному інфікуванням грамнегативними бактеріями. Піроптосома в цьому випадку замість каспази-1 містить каспази-4 і -5 [20], [6], [19].

Ферроптоз – це залізо залежна форма клітинної смерті, яка відбувається в результаті зниження активності або відсутність ліпід-відновлювального ферменту глутатіонпероксидази 4 (GPX4), окислення Fe (II) до Fe (III) і подальшого накопичення активних форм кисню і продуктів окислення ліпідів, особливо тих, що утворюються в результаті окислення поліненасичених жирних кислот у мембранних фосfolіпідах [24].

Механізм ферроптозу запускається при зниженні активності – глутатіонпероксидази 4 (GPX4). Це здійснюється прямим пригніченням активності GPX4 або деградацією ферменту за допомогою інших посередників. Ферроптоз опосередковано пригнічує GPX4, блокуючи систему Xc (глутамат/цистиновий антипортер, що виводить глутамат із клітини в обмін на позаклітинний цистин для синтезу глутатіону). Деактивація ферроптозу відбувається за допомогою ферментативної реакції двох основних антиоксидантних систем за участю глутатіонпероксидази 4 (GPX4), яка каталізує відновлення пероксидів ліпідів у глутатіон-залежній реакції та ідентифікованого білка-супресора ферроптозу (FSP1), який каталізує регенерацію убіхінону, що діє як пастка для ліпідних пероксильних радикалів. Також існують специфічні інгібітори ферроптозу, такі як, ферростатин-1, що володіє антиоксидантними властивостями.

Клітина, яка піддається ферроптозу, набуває характерної округлої форми, подібну до некротичних клітин, але при цьому не спостерігається набрякання цитоплазми та органел або розриву плазматичної мембрани. Ядра в ферроптотичних клітинах зберігають свою структурну цілісність, без конденсації хроматину без утворення цитоплазматичних везикул тощо.

Серед восьми глутатіонпероксидаз GPX, які є у людей, GPX4 є єдиним ферментом, що захищає клітини від переокисного окислення ліпідів в мембрані, тому його каталітична активність дуже важлива для здоров'я клітин. Активність GPX4 залежить від рівня глутатіону GSH, а виснаження GSH призводить до втрати функції GPX4. Ключовою детермінантою синтезу GSH в клітині є наявність цистеїну, який транспортується в клітину у вигляді цистину (окислена форма цистеїну) через систему

Xc (цистеїн/глутаматний антипортер). Інгібітори системи Xc (такі як, Ерастин) та інгібітори GPX4 (такі як, RSL3) можуть викликати ферроптоз.

У результаті досліджень було визначено, що АМР-активована протеїнкіназа (АМРК), датчик клітинного енергетичного статусу, може регулювати ферроптоз за допомогою АМРК-опосередкованого фосфорилування ацетил-КоА-карбоксилази (АСС) і біосинтезу поліненасичених жирних кислот [7].

Некроз - вид клітинної загибелі, при якому відбувається денатурація внутрішньоклітинних протеїнів та ферментативне перетравлення змертвілих клітин.

Некротичні клітини втрачають здатність підтримувати цілісність мембрани, внаслідок чого компоненти клітин виходять за її межі, що викликає запалення оточуючих некроз тканин. Ферменти, що викликають перетравлення некротичних клітин надходять з їх лізосом, а також з лейкоцитів, що завжди супроводжують запальну реакцію.

Некроз викликається зовнішніми шкідливими впливами, такими як інфекція або травма, які призводять до нерегульованого лізісу. Некроз може бути індукований різними ініціаторами, але найбільш добре вивчений механізм активації за допомогою некроз, опосередкованим рецептором смерті [8].

Протеїнкінази, що взаємодіють з рецептором (RIP), відіграють важливу роль у рецепторному шляху смерті некрозу. При активації TNFR RIP1 утворюється комплекс з RIP3 і призводить до подальшої активації RIP3. Комплекс RIP1/RIP3 називається некросоною. Інтерферони (ІФН) можуть викликати комплекс залежний некроз RIP1/RIP3 через транскрипційну активацію РНК-відповідної протеїнкінази PKR. Toll-подібні рецептори 3 і 4 можуть безпосередньо активувати RIP3 через TRIF, білок, що містить RHIM. Більше того, RIP1 може протидіяти некрозу, активуючи каспазу 8, що є інгібітором некрозу. Інший білок, що містить RHIM, ДНК-залежний активатор регуляторних факторів інтерферону, DAI, також відомий як ZBP1, також може активувати некроз через активацію RIP3 за допомогою взаємодії RHIM-RHIM. Активація RIP3 є ключовим етапом ініціації некрозу, опосередкованого рецептором смерті.

Доменоподібний білок кінази змішаної лінії (MLKL) є першим ідентифікованим субстратом RIP3 і природною мішенню RIP3, який, як було встановлено, спеціально необхідний для RIP3-залежного некрозу. При некрозі, активований RIP3 зв'язується з MLKL і згодом фосфорилує MLKL. Фосфорильований MLKL може порушити неушкоджену структуру плазматичних мембран, а також мембрани органел і змінити її проникність. N-кінцевий спіральний домен MLKL містить ряд амінокислот з позитивними зарядами і дозволяє MLKL взаємодіяти з негативно зарядженими фосфоліпідами плазматичної мембрани, а також різними фосфатидилінозитолфосфатами в мембранах органел. NSA є унікальним інгібітором MLKL і порушує олігомеризацію MLKL і подальше протікання некрозу.

Нещодавно було визначено, що клітини, які зазнають некрозу, не завжди гинуть: ESCRT-III допомагає зберегти плазматичну мембрану в цих клітинах, сприяючи виживанню. Тобто пошкодження мембрани, викликане активністю MLKL під час некрозу, може бути відновлено функцією ESCRT-III.

Метаболічний шлях бере активну участь у здійсненні некрозу. Кілька метаболічних ферментів, включаючи глікогенфосфорилазу (PYGL), глутамат-аміачну лігазу (GLUL) і глутаматдегідрогеназу 1 (GLUD1) взаємодіють з RIP1/RIP3. Підвищена взаємодія між ендogenousним RIP3 з PYGL, GLUL і GLUD1 було виявлено при індукованні некрозу. Метаболічні ферменти сприяють утворенню АФК через посилення метаболізму та зниження активності PYGL, GLUL та GLUD1 за допомогою siRNA зменшують накопичення АФК, викликане TNF-а.

Також мітохондріальна білкова фосфатаза PGAM5 бере участь у білкових комплексах RIP1/RIP3. PGAM5 представлена двома формами - PGAM5L (довга форма) і PGAM5S (коротка форма). PGAM5L або PGAM5S може інгібувати некроз, спричинений перевантаженням TNF-а, АФК та кальцієм, тоді як MLKL блокував лише TNF-а-опосередкований некроз. З цієї причини PGAM5 було визначено як сигнальну речовину для множинних шляхів некрозу. PGAM5S активує мітохондріальний фактор поділу Dpr1 шляхом рекрутування Dpr1 і дефосфорилування серинового 637 сайту Dpr1. Активація Dpr1 викликає фрагментацію мітохондрій, що сприяє виробленню

АФК і протіканню некрозу. Інфекція РНК-вірусів ініціює збірку комплексу RIP1-RIP3, який також активує ГТФ-азу Drg1 і сприяє пошкодженню мітохондрій і виробленню АФК.

Посттрансляційна модифікація некросоми RIP1/RIP3 при некрозі, опосередкована рецептором смерті, відіграє важливу роль в індукції та протіканні некрозу.

Протеїнова фосфатаза 1b (Ppm1b), але не протеїнова фосфатаза 1a (Ppm1a), є фосфатазою RIP3. Останні дані показали, що Ppm1b може інгібувати як некроз, спричинений аутофосфорилуванням RIP3, так і некроз, спричинений TNF-а. Ppm1b може дефосфорилувати RIP3 і запобігти залученню MLKL до RIP3, коли в клітинах індукується некроз.

HSP90 є молекулярним шапероном, який модулює як структуру, так і функцію пов'язаних з ним білків. Було виявлено, що численні кінази є мішенями HSP90, і ці білки утворюють комплекси з HSP90 та з CDC37. Було показано, що RIP1 є однією з мішенню HSP90. Порушення взаємодії між HSP90 і RIP1 призводить до протеасомозалежної деградації RIP1 і наступного інгібування некрозу, індукованого TNF-а. Також було визначено, що HSP90 регулює стабільність і функцію RIP3 і MLKL. HSP90 разом з CDC37 відіграє важливу роль в активації RIP3. 17AAG, інгібітор HSP90, порушує взаємодію RIP3 з HSP90 і блокує утворення некросоми RIP1/RIP3. Таким чином, протеїн-шаперон HSP90 також є активним регулятором некрозу, що безпосередньо модулює активність RIP1 і RIP3, це може допомогти в подальшому для визначення методів лікування некрозу.

Мітохондріальний шлях некрозу: МРТР є множинним білковим комплексом, який модулює відкриття внутрішньої мітохондріальної мембрани і дозволяє пропускати розчинені речовини з молекулярною масою <1500 Да. Відкриття МРТР призводить до порушення іонного гомеостазу, зниження рівня АТФ і некротичної загибелі клітин. Surp1, PPIase є ключовими компонентами комплексу МРТР, активність якого може сприяти відкриттю МРТР.



Bax і Bak добре відомі регулятори апоптозу. Bax і Bak можуть бути у зовнішній мембрані мітохондрій і мають вирішальне значення для пермеабілізації зовнішньої мембрани та вивільнення цитохрому C. Недавнє дослідження показало, що Bax і Bak можуть регулювати відкриття MPTP і протікання некрозу. Таким чином, Bax і Bak широко беруть участь у різних процесах загибелі клітин і можуть бути терапевтичними значеннями для захворювань, пов'язаних як з апоптозом, так і з некрозом.

Зазвичай вважають, що некротична передача сигналів відбувається через накопичення АФК, індукованого TNF- $\alpha$ . Реактивні форми кисню (ROS), що виробляються мітохондріями, можуть призвести до аутофосфорилування RIP1 і є важливим для рекрутування RIP3 в некротичному [10].

Загибель лізосомної клітини або лізосомозалежна загибель клітин ініціюється пермеабілізацією лізосомної мембрани (LMP), що призводить до транслокації катепсинов в цитоплазму і подальшої загибелі клітини внаслідок деградації. Ця своєрідна неапоптотична загибель клітин має значення для кількох патофізіологічних станів, включаючи запалення, старіння, нейродегенерацію, серцево-судинні розлади та внутрішньоклітинну реакцію патогена. Деякі ліпіди та ліпідні метаболіти можуть викликати LMP.

При лізосомозалежній загибелі клітин у ряді випадків, активуються каспази та білок проникності зовнішньої мітохондріальної мембрани (mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP). Фактори підвищення проникності лізосомальної мембрани не ідентифіковані належним чином, проте є інформація, що істотна роль у цьому процесі належить активним формам кисню [11], [23].

Партанатос — це форма неапоптотичної каспазонезалежної загибелі клітин, викликана гіперактивацією специфічного компонента PARP-1, що включає утворення активних форм кисню, підвищення проникності мітохондрій, накопичення полімерів АДФ-рибози та активацію кальпаїну [12], [25]. Партанатос не потребує посередництва каспаз для його виконання, але залежить від ядерної транслокації мітохондріально-асоційованого фактора, що індукує апоптоз (AIF). Вперше термін «партанатоз» вживається в роботах Т. Доусон та С. Андрабі у 2008 році (США) при вивченні

патологічних випадків надактивації ядерного білка PARP-1 при інсульті та нейродегенеративних захворюваннях. Ініціація партанатозу пов'язана з ушкодженням ДНК. Одним із варіантів може бути активація NMDA (N-methyl-D-aspartate) рецептора. Він знаходиться у безпосередньому контакті з малоселективним катіонним каналом, та активація рецептора призводить до відкриття каналу. У зв'язку з цим у цитозолі збільшується концентрація іонів  $\text{Na}^+$  та  $\text{Ca}^{2+}$ , що активує фермент - нейрональну синтазу оксиду азоту, який бере участь в утворенні пероксинітритів ( $\text{ONOO}^-$ ) як у центральній, так і та у периферичній нервовій системі. Надмірний синтез пероксинітритів викликає розриви ниток ДНК та активацію ферменту PARP-1, що призводить до утворення полімеру PAR (Poly-ADP-ribose). Надмірна активація PARP-1 призводить до 10-500-кратного збільшення формування PAR полімеру, що ускладнює перебіг біохімічних процесів у клітині. Важливо відмітити, що активації ферменту PARP-1 потрібно НАД<sup>+</sup>, який також бере участь в енергозабезпеченні клітини (гліколіз, цикл Кребса). Його використання призводить до виснаження ресурсів клітини як НАД<sup>+</sup> і тим самим сприяє загибелі. Полімер PAR, який в основному утворюється в ядрі, здатний переміщатися в цитозоль, а потім і в мітохондрії, де зв'язується з апоптозом ініціюючим фактором (AIF) і сприяє його транслокації у ядро. Цей фактор, потрапляючи в ядро, викликає конденсацію хроматину та активує ендонуклеази (EndoG), які також беруть участь у фрагментації ДНК, таким чином настає клітинна загибель. Партанатоз вдалося детектувати при таких станах як гіпоксія, оксидативний стрес, запалення, гіпоглікемія [22].

Ентоз – це форма нефагоцитарної взаємодії двох клітин, при якій одна вторгається в іншу такого ж типу із залученням молекул адгезії, актинового цитоскелета та витрати енергії. Ентоз характерний для епітеліальних клітин і викликається відшаруванням клітин від базальної мембрани. Після поглинання ентоїчні клітини можуть бути знищені через регульовану загибель клітин у ентосомі за допомогою специфічного процесу, пов'язаного з аутофагією, широко відомого як LC3-асоційований фагоцитоз (LAP). Цей процес не залежить від апоптоїчного шляху.

Внутрішня ентотична клітина може зазнати поділу всередині клітини-хазяїна або може вийти з клітини-хазяїна без будь-яких ознак дегенерації. Тому Європейська організація загибелі клітин (ECDO) поставила під сумнів, чи ентоз є формою загибелі клітин, оскільки одна клітина може існувати протягом тривалого часу в іншій. Ентоз не є ні різновидом фагоцитозу, ні клітинним канібалізмом. Під час ентозу внутрішня ентотична клітина активно проникає в клітину-хазяїна через активацію білків Rho, з подальшим утворенням адгезивних зв'язків і актоміозинових ниток. Після інвазії клітини в клітину-хазяїна внутрішня клітина оточується подвійною мембраною ентотичної вакуолі з великим простором між мембранами. Наявність ентозної вакуолі є ознакою, що відрізняє ентоз від клітинного канібалізму, при якому фагоцитована клітина оточується тонким подвійним мембранним простором з подальшим перетравленням внутрішньої мембрани. Доля двох клітин, які піддаються ентозу, може включати загибель внутрішньої клітини, загибель зовнішньої клітини, загибель обох клітин і виживання обох клітин.

Цілісність усіх епітеліальних тканин залежить від їх міжконтактних з'єднань. Вони утворюються за допомогою білків кадгеринів, що охоплюють внутрішньоклітинний простір, цитоплазматичних катенінів і залежать від актин-міозинового скорочення, яке регулюється Rho ГТФ-азою.

Під час ентозу активація Rho відбувається в клітині, яка втратила контакт з базальною мембраною. Згодом клітина виробляє адгезивні з'єднання з сусідньою клітиною і активно проникає в неї, створюючи структуру СІС. Після ініціації ентозу E-кадгерин і  $\beta$ -катенін накопичуються на поверхні клітин. Далі актоміозин накопичується на поверхні клітини. Цей процес включає член сімейства гомологів Ras A (RHOA), а також кінази ROCK1, ROCK2 (протеїнкіназа, пов'язана з Rho) і DIAPH1. Комплекси актоміозину разом з регуляторними молекулами забезпечують руховий механізм, що відповідає за інвазію в клітину-хазяїна. Ця інвазія керується актином і піддається регуляції фактором транскрипції, пов'язаним з міокардином (MRTF), фактором реакції сироватки (SRF) і ezrin. Регулювання мікротрубочок за допомогою Aurora kinase також було показано при ентозі.

Клітини, які були менш метаболічно ефективними, перетравлювалися в межах більш ефективних. Таким чином, відновлення метаболічних компонентів стало можливим шляхом принесення в жертву клітин, які мали менше шансів вижити.

Вважається, що ентоз є механізмом конкуренції клітин. Під час ентозу клітини-господарі можуть отримувати поживні речовини з внутрішніх ентозних клітин. У цій ситуації зовнішня клітина називається «переможцем», а внутрішня клітина називається «переможеною» [13].

Імуногенна загибель клітин (ICD) – це форма клітинної загибелі, є унікальним механізмом відповіді, індуктором клітинного стресу, що завершується загибеллю клітин і супроводжується активним або пасивним виділенням DAMP, що ініціює каскад реакцій, що призводить до активації як вродженої, так і адаптивної імунної відповіді, спрямованого проти ендогенних (клітинних) або екзогенних (вірусних) антигенів, які експресує, клітина.

Існує багато доказів щодо лікування керованою імуногенною загибеллю ICD для викликання протипухлинної імунної відповіді, що посилює терапевтичний ефект традиційної протипухлинної хіміотерапії та променевої терапії. ICD може бути спричинений різними факторами: внутрішньоклітинними патогенами; хіміотерапевтичні засоби, такі як антрацикліни, агенти, що пошкоджують ДНК, та протеасомні інгібітори; цільові протипухлинні засоби; фотодинамічна терапія, заснована на гіперіцині; різні форми іонізуючого випромінювання, високий гідростатичний тиск і сильний тепловий шок тощо.

DAMP асоційовані з ушкодженнями молекулярні патерни, що виділяється під час ICD, включають шаперони ендоплазматичної мережі (ER), такі як кальретикулін (CALR) і білки теплового шоку (HSPs), які експонуються на поверхні клітини, негістоновий хроматин-зв'язуючий білок високої мобільності. DAMP можуть бути розпізнані як вродженою, так і адаптивною імунною системою за допомогою окремих PRR, що призводить до перехресної презентації пухлинних антигенів до CD8 + T - лімфоцитами. Інші характерні ознаки ICD включають фосфорилування субодиниці 2- $\alpha$  фактора ініціації трансляції еукаріотів (EIF2S1, більш відомого як eIF2 $\alpha$ ), активацію

аутофагії та зупинку транскрипції і трансляції. Але при дії різних індукторів імуногенної загибелі клітини, спостерігаються різні характерні реакції.

Нетоз – це вид запрограмованої клітинної загибелі, що відбувається у нейтрофілів, завдяки цьому механізму, нейтрофіли вбивають позаклітинних патогенів при мінімальній шкоді для інших клітин [21]. Важливим шляхом при нетозі є вивільнення деяких білків з гранул в цитозоль. Гранули азурофілів містять білковий комплекс «азуросома», який включає вісім типів білків, три з яких є високогомологічними сериновими протеазами – нейтрофільна еластаза (NE), катепсин G і азуроцидин, а також мієлопероксидаза (MPO), фермент, що продукує гіпохлоритний аніон. Серинові протеази (в першу чергу, NE) розщеплюють елементи цитоскелета, що сприяють реалізацію нетоза. Далі руйнують ядерну ламіну і гістони, сприяючи деконденсації хроматину та руйнування ядерної оболонки. Для нетозу необхідна активність мієлопероксидази, оскільки аніон гіпохлориту стимулює активність нейтрофільної еластази.

Нетоз може виникати внаслідок активації циклінзалежних кіназ (CDK), які полегшують входження в клітинний цикл. Можливо, що частини апарату мітозу, такі як фосфорилування пластинки та відділення центросом, використовуються для руйнування ядерної оболонки під час нетозу.

На кінцевій стадії нетозу в плазматичній мембрані утворюються пори, а деконденсований хроматин виділяється в навколишнє середовище, де до нього приєднуються додаткові білки, формуючи так звані позаклітинні нитки нейтрофілів (Neutrophil extracellular traps, NETs). Пори, через які проходить цей гігантський комплекс, утворені білком газдерміну D (GSDMD), який також утворює пори в мембрані макрофага під час піроптозу. На відміну від піроптозу, де GSDMD активується через розщеплення каспазою-1 і -4/5 (каспаза-11, у мишей), під час нетозу він розщеплюється та активується в основному еластазою нейтрофілів. Активація GSDMD, призводить до утворення пор не тільки в плазмалемі, але і в ядерній мембрані.

Цитокіни та медіатори запалення відіграють важливу роль в активації нетозу, в той же час деякі протизапальні речовини можуть викликати протилежний ефект. Таким

чином, простагландин E<sub>2</sub>, який відіграє важливу роль у запаленні, пригнічує нетоз за рахунок збільшення внутрішньоклітинного вмісту циклічного АМФ. Активований білок C (серинова протеїназа з антитромботичним і протизапальним ефектом) також може інгібувати нетоз шляхом зв'язування зі специфічним рецептором (EPCR) або шляхом взаємодії з активованим протеазою рецептором 3 (PAR3) та інтегринами CD11b/CD18 (Mac-1). Цікаво, що той самий активований білок C може розщеплювати гістони, що входять до складу NETs. Було показано, що нетоз пригнічується важливим протизапальним цитокіном ІЛ-10. У пуповинній крові виявлено пептиди, які ефективно пригнічують утворення NETs. Найпоширеніший пептид називається «неонатальний фактор інгібування NETs» (nNIF) він вибірково інгібує нетоз, не впливаючи на фагоцитоз та інші функції нейтрофілів.

Багато мікроорганізмів виробляють ферменти (наприклад ендонуклеази), які руйнують NETs. У разі *P. aeruginosa* покриття сіаловими кислотами індукує вироблення ІЛ-10, який пригнічує нетоз. Такий самий механізм використовує вірус імунодефіциту людини (ВІЛ-1). Віріони ВІЛ-1 стимулюють вироблення ІЛ-10 дендритними клітинами, що захищає вірус від дії ферментів NETs. Вірус гепатиту В (HBV) інгібує нетоз, пригнічуючи вироблення АФК в нейтрофілах за допомогою білка оболонки НВЕ та білка ядра НВС [17], [16].

Отже, клітинна загибель – це невід'ємний процес будь-якої клітини, причини усіх видів клітинної смерті схожі, вони полягають у невідності виконувати клітиною притаманні їй функції, порушення цілісності при негативному впливу з навколишнього середовища порушується, захист та утворення імунної відповіді проти патогену або при недостатності поживних речовин шляхом, так званого каннібалізму, більш здорова клітина поглинає не конкурентно здатню клітину, як спостерігається при ентозі, тобто, ці процеси направлені на збереження нормальної життєдіяльності всього організму, протікаючи за різними механізмами. Є два варіанта клітинної загибелі – це запланований шлях, який вибирає клітина, що може йти за механізмом апоптозу, аутофагії чи по іншому типу: ферроптоза, нетоза, піроптоза, некроптоза тощо, чи вимушений, спонтанний шлях - некроз, при якому клітина опухає і лізується, а



внутрішньоклітинний матеріал виходить і спричинює запалення, навідміну від апоптозу, який протікає безслідно для навколишніх клітин, але при рясному продовженні апоптозу і утворенні великої кількості апоптотичних тілець, що містять фрагментовані частини загиблої клітини, це може призводити до розвитку системної запальної реакції. Порівняємо механізми протікання запрограмованої гибелі, якщо клітина гине за допомогою ферроптозу, що є залізо залежним процесом з подальшим накопиченням активних форм кисню і продуктів окислення ліпідів, клітина набуває характерної округлої форми, подібну до некротичних клітин, але при цьому не спостерігається специфічних для некрозу ознак, ядро зберігає свою структурну цілісність, без конденсації хроматину, але збільшується щільність мембрани і зменшуються розмір мітохондрій, при партанатозі відбувається гіперактивація специфічного компонента PARP-1, через що утворюються активні форми кисню, підвищується проникність мітохондрій, накопичуються полімери АДФ-рибози та активація кальпаїну, у ядрі спостерігається конденсація хроматину і подальша фрагментація ядра, що визиває смерть клітини. При піроптотичній гибелі, що пов'язана з активацією прозапальних каспаз (-1, -4, -5 і -11) і виділенням інтерлейкінів ІІ-1 $\beta$  та ІІ-18, супроводженням запальної реакції, цей вид гибелі є захисним механізмом вродженого імунітету проти внутрішньоклітинних патогенів, в клітині виникає опухання, руйнування плазматичної мембрани, але підтримується мтохондріальна цілісність. При некроптозі – запрограмованої некротичної загибелі, що індукується загально некрозом, опосередкованим рецептором смерті, спостерігається опухання мітохондрій, опухання клітини в цілому та руйнування клітинної мембрани, спричинюючи запальний процес. При нетозі, що існує у нейтрофілів для знищення позаклітинних патогенів при мінімальній шкоді для інших клітин, супроводжується викиданням ниток ДНК з мертвих нейтрофілів для уловлення і утилізації шкідників. Лізосомозалежна загибель клітин відбувається при пошкодженні лізосом, органел, що опосередковують внутрішньоклітинну деградацію макромолекул і далі ініціюється процес пермеабілізації лізосомної мембрани (LMP) і вивільненням лізосомального вмісту, до складу якого входять протеліотичні ферменти катепсини, що призводить до

аутолізу клітини. Імуногенна загибель клітин виникає в імуногенних клітинах і є відповіддю на клітинний стрес, що завершується загибеллю клітин, супроводжується активним або пасивним виділенням DAMP, що активує вроджену та адаптивну імунну відповідь, яка направлена проти ендогенних або екзогенних антигенів. Аутофагія – це ще один вид запрограмованої клітинної гибелі, що направлений на катаболічне деградування пошкоджених або старих внутрішньоклітинних компонентів або органел за допомогою лізосом або вакуолей. Можна зробити висновок, що різні види клітинної загибелі мають свої специфічні шляхи перебігу, деякі спричинюють у результаті запальні реакції, що вражають навколишнє середовище, деякі спрямовані на вироблення імунної відповіді на антиген, тощо, але при цьому вони мають спільну причину – це утилізація шкідливих, не спроможних виконувати свої функції клітини і підтримувати гомеостаз всього організму.

### **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ:**

1. Abraham L. Kierszenbaum, Laura L. Tres // *Histology and cell biology: an introduction to pathology* // Philadelphia, PA : Elsevier Saunders, 2012, Pages 684
2. Bibhas Kar and S. Sivamani // *APOPTOSIS: BASIC CONCEPTS, MECHANISMS AND CLINICAL IMPLICATIONS* Centre for Genetic Studies & Research, The Madras Medical Mission, Chennai-600037, TN, India // *International journal of pharmaceutical sciences and research*, Pages 11
3. Lorenzo Galluzzi, Ilio Vitale et al. // *Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018* // *Cell Death & Differentiation* (2018) 25: 486–541
4. Mallikarjun Badadani // *Autophagy Mechanism, Regulation, Functions, and Disorders* // *International Scholarly Research Network ISRN Cell Biology Volume 2012*, Article ID 927064, Pages 11
5. Chiara Di Malta, Laura Cinque and Carmine Settembre // *Transcriptional Regulation of Autophagy: Mechanisms and Diseases* // *Mini review article Front. Cell Dev. Biol.*, 02 July 2019, Pages 10
6. Pian Yu, Xu Zhang, Nian Liu, Ling Tang, Cong Peng and Xiang Chen // *Pyroptosis: mechanisms and diseases* // *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2021 pages 21
7. Hong-fa Yan, Ting Zou, Qing-zhang Tuo , Shuo Xu, Hua Li , Abdel Ali Belaidi and Peng Lei // *Ferroptosis: mechanisms and links with diseases* // *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2021 Pages 16
8. Sergey Y.a Proskuryakov, Anatoli G Konoplyannikov, Vladimir L Gabai // *Necrosis: a specific form of programmed cell death?* // *Experimental Cell Research Volume 283*, Issue 1, 1 February 2003, Pages 1-16

9. Cell death // Weli brighter together URL: <https://www.wehi.edu.au/research/research-fields/cell-death> (дата звернення 10.12.2021)
10. Tao Xu, Wei Ding, Muhammad Akram Tariq, Yu Wang, , Qinggong Wan, Mengyang Li, and Jianxun Wang // Molecular mechanism and therapy application of necrosis during myocardial injury // J Cell Mol Med. 2018 May; 22(5): 2547–2557. Published online 2018 Mar 1.
11. Johan K.E. Spetz, Lorenzo Galluzzi // Chapter Five - On the role of sphingolipids in cell survival and death // International Review of Cell and Molecular Biology, 2020 pages 47
12. Cell Death Pathways: Apoptosis and Regulated Necrosis // Critical Care Nephrology (Third Edition) 2019, Pages 113-121.e2
13. Izabela Mlynarczuk-Bialy, Ireneusz Dziuba, Agnieszka Sarnecka, Emilia Platos, Magdalena Kowalczyk, Katarzyna K. Pels, Grzegorz M. Wilczynski, Cezary Wojcik and Lukasz P. Bialy // Entosis: From Cell Biology to Clinical Cancer Pathology // Cancers 2020, 12(9), 2481
14. СЕПТИЧЕСКИЙ ШОК: ВРОЖДЕННЫЕ МОЛЕКУЛЯРНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА // 2015 г. О. В. Курмышкина, А. А. Богданова, Т. О. Волкова, А. Н. Полторак // ОНТОГЕНЕЗ, 2015, том 46, № 4, с. 225–239
15. Jitka Fucikova, Oliver Kepp, Lenka Kasikova, Giulia Petroni, Takahiro Yamazaki, Peng Liu, Liwei Zhao, Radek Spisek, Guido Kroemer & Lorenzo Galluzzi // Detection of immunogenic cell death and its relevance for cancer therapy // Cell Death and Disease (2020) 11:1013, Pages 13
16. N. V. Vorobjeva & B. V. Chernyak // NETosis: Molecular Mechanisms, Role in Physiology and Pathology // Biochemistry Moscow 85, 1178–1190 (2020) Pages 13
17. Хламанова Л. І., Северилова М. Д., Ткаченко Ю. В. // МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ АПОПТОЗУ, ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ АПОПТОЗУ В СУЧАСНІЙ МЕДИЦИНІ // Український журнал медицини, біології та спорту – № 2 (4) с. 1-8
18. Cell Death and Repair in Lung Disease // Reference Module in Biomedical Sciences Pathobiology of Human Disease A Dynamic Encyclopedia of Disease Mechanisms 2014, Pages 2558-2574
19. А.А. Вартанян, В.С. Косоруков // Пироптоз — воспалительная форма клеточной гибели // Клиническая онкогематология. 2020;13(2):129–35.
20. Chapter 20 - Cell Death Pathways: Apoptosis and Regulated Necrosis // Critical Care Nephrology (Third Edition) 2019, Pages 113-121.e2
21. Hang Yang, Mona Helena Biermann, Jan Markus Brauner, Yi Liu, Yi Zhao and Martin Herrmann // New Insights into Neutrophil Extracellular Traps: Mechanisms of Formation and Role in Inflammation // The journal Frontiers in Immunology, 2016 Pages 8

22. Р. В. Деев, А. И. Билялов, Т. М. Жампеисов // Современные представления о клеточной гибели // Текст научной статьи по специальности «Фундаментальная медицина» Гены & Клетки Том XIII, №1, 2018 с. 1-14
23. Ningning Tao, Kang Li, and Jingjing Liu // Molecular Mechanisms of Ferroptosis and Its Role in Pulmonary Disease // Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2021 Pages 12
24. Jiao Liu, Rui Kang, Daolin Tang // Signaling pathways and defense mechanisms of ferroptosis // The FEBS Journal Early View 2021, Pages 13
25. Yunxiang Zhou, Lihong Liu, Sifeng Tao, Yihan Yao // Parthanatos and its associated components: Promising therapeutic targets for cancer // Pharmacological Research, Elsevier, Volume 163, January 2021, 105299
26. Xiangtao Zheng, Weiwei Chen, Fangchen Gong, Ying Chen and Erzhen Chen // The Role and Mechanism of Pyroptosis and Potential Therapeutic Targets in Sepsis: A Review // This article was submitted to Inflammation, a section of the journal Frontiers in Immunology, Pages 8
27. Yubin Li, Jiajun Fan, Dianwen Ju // 15 - Neurotoxicity concern about the brain targeting delivery systems // Brain Targeted Drug Delivery System A Focus on Nanotechnology and Nanoparticulates 2019, Pages 377-408
28. Johan K.E. Spetz, Lorenzo Galluzzi // Chapter Five - The involvement of regulated cell death forms in modulating the bacterial and viral pathogenesis // International Review of Cell and Molecular Biology Volume 353, 2020, Pages 211-253
29. Tom P. Monie // Section 3 - Effector Mechanisms and Cellular Outputs // The Innate Immune System A compositional and functional perspective 2017, Pages 83-119
30. ALEXANDER BRILL ARKADY TORCHINSKY HOWARD CARP and VLADIMIR TODER // The Role of Apoptosis in Normal and Abnormal Embryonic Development // Journal of Assisted Reproduction and Genetics, Vol. 16, No. 10, 1999
31. Bartlett, Zane, "Apoptosis in Embryonic Development". Embryo Project Encyclopedia (2017-06-08). ISSN: 1940-5030 <http://embryo.asu.edu/handle/10776/11565>
32. Susan Elmore // Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death // Toxicol Pathol. Author manuscript; available in PMC 2007 December 6. Pages 40

**Bondarenko Olena Sergeevna**

2nd year student, faculty of Medicine and Pharmacy

Dnipro Medical University

(Dnipro, Ukraine)

## **THE TYPES & MECHANISMS OF CELL DEATH REALIZATION**

***Abstract:** the paper presents an overview of literature sources on the relevance and importance of cell death, the role in various processes in the human body, describes the different types and mechanisms of cell death and their comparative characteristics.*

***Keywords:** types of cell death, mechanism of realization, pathogenesis, role in homeostasis, comparison.*

**ГІГІЄНА ХАРЧУВАННЯ (FOOD HYGIENE)**

**УДК 338.439:613.2**

**Lykholat Olena Anatoliyvna**

Doctor of Biological Sciences, Professor

University of customs and finance

(Dnipro, Ukraine)

**Lykholat Tetayna Yuriyvna**

Candidate of Biological Sciences,

Associate Professor

Oles Honchar Dnipro National University

(Dnipro, Ukraine)

**Rakhmanov Ragif Vagifovych**

Candidate of Medical Sciences

Ukrainian rehabilitation center for psychotherapy

for children and adults

(Dnipro, Ukraine)

**Vyshnikina Olena Viktorivna**

Candidate of Chemical Sciences,

Associate Professor University of customs and finance

(Dnipro, Ukraine)

**Liashenko Olena Volodymyrivna**

postgraduate

Oles Honchar Dnipro National University

(Dnipro, Ukraine)



## **DIET: ESTIMATION OF POTENTIAL ALIMENTARY EXPOSURE TO ENDOCRINE DISRUPTING CHEMICALS**

***Abstract:** in the article is analyzed the risks for consumer health associated with contamination of food with endocrine-disrupting chemicals (EDCs). The main classes of such substances, ways of exposure of basic foods, as fruits and vegetables, meat and fish products are identified. Emphasis is placed on the possible contamination of products with chemical substances presented in the materials used for its packaging and storage. A special problem is the possibility of xenoestrogen contamination of baby food.*

***Keywords:** diet, consumers, endocrine-disrupting chemicals, contamination, affect health.*

Food is indispensable for human life and determines the health and wellbeing of the consumer. As food is the source of energy for humans, diet and dietary patterns both play a crucial role in chronic diseases of the current century. It also emerges as one of the most important sources of exposure to deleterious chemicals both natural and synthetic. The food exposed chemicals cause a number of detrimental health effects in humans, with endocrine disruption being of serious concern amongst these effects. Such chemicals disrupting the health of endocrine system are known as endocrine-disrupting chemicals (EDCs) [1].

Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs) are a global problem for environmental and human health. They are defined as defined by the U.S. Environmental Protection Agency (EPA), are “exogenous compounds that interfere with the processing and action of endogenous hormones involved in the maintenance of homeostasis and regulation of development It is estimated that there are about 1000 chemicals with endocrine-acting properties. EDCs comprise pesticides, fungicides, industrial emissions [2, 3, 4, 5], plasticizers, nonylphenols, metals, pharmaceutical agents and phytoestrogens [6, 7].

Regular consumption of fruits and vegetables is associated with lower life-threatening diseases, such as cardiovascular ailments, metabolic syndromes, neoplastic

conditions and neurodegenerative disorders. However, these health benefits of vegetables take a drastic U-turn when one consumes the same vegetables containing a trace quantity of EDCs: more than 24 novel EDCs such as organophosphorus pesticides, phenyl phenol, alkylphenols, parabens, triclosan, and bisphenol A were assessed in commonly grown fruits and vegetables. Heavy metals such as cadmium, hexavalent chromium, tin, arsenic, mercury and lead are common pollutants and potent EDCs commonly found in food, especially in vegetables. Fruits and vegetables can be exposed to synthetic xenoestrogens during the irrigations process, in which plants are irrigated with wastewater effluents and freshwater and treated with several types of biosolids.

Thus, EDCs in vegetables and fruits can mask the benefits of antioxidants and instead create endocrine perturbations [8]. Meat is an excellent dietary source of proteins, and it also contains some micronutrients such as vitamin B12, iron and zinc. Toxic agents such as Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs), conventionally used as flame retardants, heavy metals and EDCs in supranormal concentration have been found in meat products warranting possible side effects on long term consumption [8, 9]. The inclusion of fish in the diet has several advantages, and one such advantage is regular consumption of fish prevents cardiovascular ailments. Since humans consume fish, human exposure to EDCs through aquatic food in general, especially fishes, needs serious regulation. Aquatic species, such as fish, amphibians, aquatic reptiles and mammals, are most affected by EDCs exposures and their population is declining in contaminated areas. This has a profound impact on humans, since we are at the top of the food chain and our eating habits may expose us to risky levels of EDCs [10].

Phytoestrogens are plant-produced compounds found in a wide variety of herbs and foods, most notably, soy-containing foods. Phytoestrogens, made naturally, often share structural features with endogenous E2, allowing phytoestrogens to cause estrogenic and/or anti-estrogenic effects. However, there is also concern that phytoestrogens may act as endocrine disruptors that adversely affect health [11]. Food can be contaminated by naturally-occurring mycoestrogens produced by fungi. One of

the most widely diffused mycotoxin is zearalenone, which is frequently found as contaminant in corn, oats, wheat, and rice [12].

Xenoestrogenic compounds may also be found among food preservatives. For example, butylated hydroxyanisole (BHA), an antioxidant is used as a food additive (E320) [12]. Synthetic xenoestrogens are also present in food packages and can pass from package to food. EDCs have been widely found in materials used by infants and children, such as baby bottles, as well as in food and breast milk. BPA is widely present in thermal paper receipts. In addition to BPA, also terephthalic acid (TPA), a major chemical precursor of polyethylene terephthalate (PET) containers that are used for food storage and beverages.

Various materials such as paper used in tetra packs, plastic, ceramics, and metal cans are called Food contact materials (FCMs). While packaging increases the shelf life of food and prevents microbial contamination, the same can be hazardous to endocrine health as packaging materials transfer particles into the food. Bisphenol A, a potential endocrine disruptor affecting human reproduction, has been documented in high concentrations from Food contact materials (FCMs), especially from polycarbonate plastic containers used for hotel parcel service. According to the European Food Safety Authority opinion, diet is considered to be the main source of exposure, especially canned food; moreover, among noncanned food, meat and fish products have the highest levels of bisphenols (BPA) contamination. The canned seafood is more contaminated than the non-canned one. Monitoring of food contamination from bisphenols is a necessary process for the consumers' risk assessment [8, 10, 12].

Thus, every person is exposed to some combination of chemicals throughout his or her life; the compounds ones are exposed to, and their consequences on the bodies, are highly individualized due to differences in genetics, metabolism, and lifestyle. The growing concerns of the exogenous estrogenic influence on health have prompted considerable public attention and scientific interest. The food as a source of endocrine disruptors to humans cannot be neglected. It is highly imperative for the

consumer to recognize food as a source of EDCs and make informed choices in the consumption of food items.

### REFERENCES:

1. Hina R, Saad S A, Saeed A. (2020). Diet: A Source of Endocrine Disruptors. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 20(5):633-645.
2. Prisedsky Y., Kabar A., Lykholat Y., Martynova N., Shupranova L. (2017) Activity and isoenzyme composition of peroxidase in Japanese quince vegetative organs under steppe zone conditions. *Biologija*. 63(2), 185-192.
3. Приседський Ю. Г., Лихолат Ю. В. Адаптація рослин до антропогенних чинників: монографія. ДонНУ імені Василя Стуса. Вінниця: ТОВ "Нілан-ЛТД", 2017. 98 с.
4. Лихолат Ю.В., Мицик Л.П. Рівень акумуляції важких металів у рослинах *Roa angustifolia* L. у штучних біогеоценозах. Питання степового лісознавства та лісової рекультивації земель. Дніпропетровськ: ДНУ, 2000. Вип. 4. С. 25–28.
5. Savosko V., Lykholat Y., Domshyna K., Lykholat, T. (2018). Ecological and geological determination of trees and shrubs" dispersal on the devastated lands at Kryvorizhya. *Journal of Geology, Geography and Geoecology*. 27 (1): 116-130.
6. Bayram Y, Hakan T, Suleyman S, Fahrettin K. (2020). Endocrine disrupting chemicals: exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and strategies for prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 21(1):127-147.
7. Celino-Brady FT, Lerner DT., Seale AP. (2020). Experimental Approaches for Characterizing the Endocrine-Disrupting Effects of Environmental Chemicals in Fish. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 11: 619361.
8. La Merrill MA., Vandenberg LN., Smith MT. et al. (2020). Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification *Nat Rev Endocrinol*. 16(1): 45–57.

9. Lykholat T.Y., Lykholat O.A, Kravchuk K.V. (2021). Influence of alimentary xenoestrogens on cholinergic regulation in different age animals. International scientific and practical conference «Challenges, treats and development in biology, agriculture, ecolgy, geography, geology and chemistry»: conference proceedings. July 2-3, Lublin: «Baltija Publishing». P. 121-124.
10. Lykholat T.Y., Alexeyeva A.A., Holubiev M.I., Lykholat O.A., Marenkov O.M. (2021). Influence of substances destroying the endocrine system on the state of fauna representatives. Effects of pollution and climate change on the ecosystem components. Edited by Yu. V. Lykholat. Praha: Oktan Print, 2021. P. 136-159.
11. Wang X, Ha D, Yoshitake R et al. (2021). Exploring the Biological Activity and Mechanism of Xenoestrogens and Phytoestrogens in Cancers: Emerging Methods and Concepts. *Int J Mol Sci.* Aug; 22(16): 8798.
12. Paterni I., Granchi C., Minutolo F. (2017). Risks and benefits related to alimentary exposure to xenoestrogens. *Crit Rev Food Sci Nutr.* Nov 2; 57(16): 3384–3404.