



МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В МЕГАКАРИОЦИТАХ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГИДРОКСИМОЧЕВИНОЙ ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИИ И ПЕРВИЧНОГО МИЕЛОФИБРОЗА

Т.А. Гаркуша

Красноярское краевое патологоанатомическое бюро, ул. Партизана-Железняка, д. 3Д, г. Красноярск, 660022, Россия
Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого,
ул. Партизана-Железняка, д. 1, г. Красноярск, 660022, Россия

Резюме. Введение. Миелопролиферативные заболевания характеризуются нарушением одной или более клеточной линии миелопоэза в костном мозге. При истинной полицитемии, первичном миелофиброзе и эссенциальной тромбоцитемии происходит гиперплазия мегакариоцитарного роста с формированием их атипичных форм. В мегакариоцитах при данных новообразованиях наблюдается угнетение апоптоза, что способствует сохранению атипичных форм. Для лечения Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний применяется гидроксимочевина. Механизм действия данного препарата связан с ингибированием рибонуклеотидредуктазы. В настоящем исследовании была поставлена цель – дать ультраструктурную характеристику мегакариоцитов с определением потенциальных терапевтических мишеней при лечении гидроксимочевинной Ph-негативных миелопролиферативных новообразований. *Материалы и методы.* Было исследовано четыре образца костного мозга, полученные от пациентов методом трепанобиопсии ости подвздошной кости. У пациентов были диагностированы истинная полицитемия и первичный миелофиброз. Все представленные пациенты, независимо от нозологии, получали лечение гидроксимочевинной в терапевтических дозах. *Результат.* В образцах костного мозга, в цитоплазме мегакариоцитов визуализировались «пустоты», имеющие вид оптически пустых вакуолей. При электронной микроскопии мегакариоцитов, в препаратах костного мозга, в проекциях описанных выше оптически пустых вакуолей определялись полости от округлой до неправильной формы разных размеров. В части данных полостей визуализировались слоистые массы, пластинки которых имели концентрическое направление – аутофагические вакуоли. Слоистые структуры с концентрически направленными пластинками, напоминавшие содержимое аутофагических вакуолей, определялись и вне клеток. Конденсации хроматина в ядрах мегакариоцитов не наблюдалось. *Вывод.* Результаты, полученные в исследовании, предполагают, что гидроксимочевина инициирует в мегакариоцитах при лечении Ph-негативных миелопролиферативных новообразований аутофагический ответ. Возможно, как инициирование в клетках аутофагической гибели, что могло бы объяснить его терапевтический эффект. Однако также возможно, что аутофагия имеет цитопротективную роль. Таким образом, аутофагия является потенциальной терапевтической мишенью при лечении гидроксимочевинной.

Ключевые слова: миелопролиферативные новообразования [D054437]; мегакариоциты [D008533]; аутофагия [D001343]; гидроксимочевина [D006918]; истинная полицитемия [D011087]; первичный миелофиброз [D055728]; костный мозг [D001853]; ультраструктура [D014463]; электронная микроскопия [D008854].

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Гаркуша Т.А. Морфологические изменения в мегакариоцитах при лечении гидроксимочевинной истинной полицитемии и первичного миелофиброза. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2025;15(4):131-136. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.4.MORPH.5>

MORPHOLOGICAL CHANGES IN MEGAKARYOCYTES DURING HYDROXYUREA TREATMENT OF POLYCYTHEMIA VERA AND PRIMARY MYELOFIBROSIS

Tat'yana A. Garkusha

Krasnoyarsk Regional Pathological Anatomy Bureau, Partizana Zheleznyaka str., 3D, Krasnoyarsk, 660022, Russia
Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenevsky, Partizana Zheleznyaka str., 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract. *Introduction.* Myeloproliferative diseases are characterized by the disorder of one or more myelopoiesis cell lines in the bone marrow. In true polycythemia, primary myelofibrosis and essential thrombocythemia, hyperplasia of the megakaryocytic lineage occurs with the formation of their atypical forms. In megakaryocytes in these neoplasms, inhibition of apoptosis is observed, which contributes to the preservation of atypical forms. Hydroxyurea is used to treat Ph-negative myeloproliferative diseases. The mechanism of action of this drug is associated with the inhibition of ribonucleotide reductase. The aim of this study was to provide an ultrastructural characteristic of megakaryocytes with the definition of potential therapeutic targets in the treatment of Ph-negative MPN with hydroxyurea. *Materials and methods.* Four bone marrow samples obtained from patients were examined using the iliac spine trephine biopsy method. The patients were diagnosed with true polycythemia and primary myelofibrosis. All the presented patients, regardless of the nosology, were treated with the drug - hydroxyurea in therapeutic doses. *Result.* In bone marrow samples, in the cytoplasm of megakaryocytes, "voids" were visualized that looked like optically empty vacuoles. During electron microscopy of megakaryocytes, in bone marrow preparations, in the projections of the optically empty vacuoles described above, cavities from round to irregular in shape, of different sizes were determined. In some of these cavities, layered masses were visualized, the plates of which had a concentric direction - autophagic vacuoles. Layered structures, with concentrically directed plates, resembling the contents of autophagic vacuoles, were also determined outside the cells. Condensation of chromatin in the nuclei of megakaryocytes was not observed. *Conclusion.* The results obtained in the study suggest that hydroxyurea initiates an autophagic response in megakaryocytes during treatment of Ph-negative myeloproliferative neoplasms. Possibly, as the initiation of autophagic cell death, which could explain its therapeutic effect. However, it is also possible that autophagy has a cytoprotective role. Thus, autophagy is a potential therapeutic target in treatment with hydroxyurea.

Keywords: myeloproliferative neoplasms [D054437]; megakaryocytes [D008533]; autophagy [D001343]; hydroxyurea [D006918]; polycythemia vera [D011087]; primary myelofibrosis [D055728]; bone marrow [D001853]; ultrastructure [D014463]; electron microscopy [D008854].

Competing interests. The author declare no competing interests.

Funding. This research received no external funding.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary.

Cite as: Garkusha T.A. Morphological changes in megakaryocytes during hydroxyurea treatment of polycythemia vera and primary myelofibrosis. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ": Rehabilitation, Doctor and Health.* 2025;15(4):131-136. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.4.MORPH.5>



Введение

Миелопролиферативные неоплазии (МПН) – клональные заболевания, характеризующиеся нарушением пролиферации одной или более клеточной линии миелопоэза в костном мозге. Наиболее частые Ph-негативные МПН – истинная полицитемия (ИП), первичный миелофиброз (ПМФ) и эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ). Морфологически ИП, ПМФ и ЭТ характеризуются гиперплазией мегакариоцитарного роста, формированием атипичных форм мегакариоцитов и кластеров [1]. В то время как остальные ростки кроветворения могут быть интактны, что, в первую очередь, характерно для ЭТ. В мегакариоцитах при ИП, ЭТ, ПМФ имеется нарушение апоптоза, характеризующееся его угнетением, что, в том числе, способствует сохранению атипичных мегакариоцитов и их гиперплазии [2-5].

Одним из химиотерапевтических препаратов, применяемым в настоящее время при лечении Ph-негативных МПН, является гидроксимочевина. Механизм действия данного препарата связан с ингибированием рибонуклеотидредуктазы – фермента, который катализирует превращение рибонуклеотидов в дезоксирибонуклеотиды во время синтеза ДНК *de novo*. Это приводит к ингибированию синтеза ДНК в S-фазе клеточного цикла и инициации гибели клетки [6].

В литературе описаны различные изменения опухолевых клеток, возникающие под действием химиотерапевтических лекарственных средств, в том числе генетически детерминированная гибель клетки [7-11]. В настоящее время выделяют несколько типов генетически детерминированной гибели клеток, в частности апоптоз [7, 8, 11-18] и опосредованную аутофагией клеточную гибель [7-9, 11-19]. В клетке одновременно могут быть активированы разные варианты гибели клетки [11, 16].

Наиболее изученным из данных типов гибели клетки является апоптоз. Выделяют два пути активации апоптоза – внешний и внутренний [7, 9, 11, 12, 15, 16]. Однако независимо от того, каким путём был активирован апоптоз, ультраструктурно он характеризуется конденсацией хроматина у ядерной мембраны, формированием апоптотических телец [12, 13, 16, 18]. Апоптотические тельца представлены частью цитоплазмы клетки, ограниченной мембраной, в части могут содержаться фрагменты ядра с конденсированным хроматином [13, 16].

Другие изменения, описанные в литературе при применении химиотерапевтических лекарственных средств, представлены аутофагией. Выделяют три вида аутофагии: микроаутофагия, шаперон-опосредованная аутофагия и макроаутофагия [10, 13, 17, 18]. В настоящей статье речь пойдет о макроаутофагии. В отличие от апоптоза, аутофагия

может носить характер как промотора, так и протектора гибели клетки [7-11, 13, 15-19, 21, 22]. Механизм аутофагической гибели клетки пока мало изучен, однако в литературе имеются данные об экспериментах, подтверждающих наличие такого типа гибели клетки. При этом имеет место макроаутофагия, характеризующаяся формированием двухмембранной структуры, в полости которой находится часть цитоплазмы или слоистое содержимое [8, 9, 11, 12, 16-22]. Данная структура получила название аутофагическая вакуоль или аутофагосома. Аутофагическая вакуоль в дальнейшем сливается с лизосомой, формируя аутолизосому, в которой происходит разрушение содержимого, после чего остаётся пустая полость [7, 8, 11, 13, 16, 17-19, 21, 22]. При чрезмерном разрушении компонентов клетки происходит необратимое нарушение жизнедеятельности клетки, и она погибает [7, 10, 11, 17, 19, 21]. Однако, как описано выше, аутофагия может защищать клетку от гибели несколькими путями: поглощение и изоляция токсических веществ (к которым также относятся и химиотерапевтические лекарственные средства); прямое подавление апоптоза в клетке; поглощенные органеллы и долгоживущие белки в условиях голода клетки, которые разрушаясь в аутолизосомах, высвобождают энергию, необходимую для выживания клетки.

В настоящем исследовании была поставлена цель – дать ультраструктурную характеристику мегакариоцитов с определением потенциальных терапевтических мишеней при лечении гидроксимочевинной Ph-негативных МПН. Для достижения поставленной цели часть трепанобиоптата, полученного из подвздошной кости, забиралась для проведения трансмиссионной электронной микроскопии, что позволяло сохранить гистоархитектонику костного мозга и оценить мегакариоцитарное звено гемопоэза *in situ*.

Материалы и методы

Было исследовано четыре образца костного мозга, полученных от пациентов методом трепанобиопсии ости подвздошной кости иглой Джамшиди с диаметром сечения G18. Во всех случаях трепанобиопсия костного мозга проводилась с целью определения степени фиброза костного мозга у пациентов, с диагностированными ранее ИП и ПМФ. Характеристика группы пациентов по нозологическим формам и клинико-лабораторным показателям представлена в таблице 1. Все представленные пациенты, независимо от нозологии, получали лечение препаратом гидроксимочевина в терапевтических дозах. Во всех случаях получено добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Таблица 1. Клинико-лабораторные характеристики пациентов исследуемой группы
Table 1. Clinical and laboratory characteristics of patients in the study group

Параметр	Пациент №							
	1		2		3		4	
	На момент постановки диагноза	После проведенного лечения	На момент постановки диагноза	После проведенного лечения	На момент постановки диагноза	После проведенного лечения	На момент постановки диагноза	После проведенного лечения
Возраст (лет)	75	77	54	55	28	35	59	60
Пол	Ж		Ж		Ж		М	
Диагностированное заболевание	Истинная полицемиия		Истинная полицемиия		Первичный миелофиброз		Первичный миелофиброз	
Гемоглобин (г/л)	161	118	134	129	127	135	105	108
Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)	6,82	2,72	4,92	4,34	4,32	5,23	4,06	3,77
Лейкоциты ($\times 10^9/л$)	44,3	7,23	13,2	5,87	17,58	19,4	19,8	7,49
Тромбоциты ($\times 10^9/л$)	531	230	821	410	1167	1044	2766	438
Размеры селезенки по УЗИ (см)	20×9,4	12×6,7	18,9×8,4	17,3×7,3	-	11,6×4,4	13×5	-

Электронно-микроскопическое исследование образцов проводилось с применением просвечивающего электронного микроскопа Zeiss Libra 120 PLUS в режиме TEM при различных увеличениях и с выполнением картирования изображения для формирования обзорных снимков. Оценке подлежали снимки, полученные камерой TRS Dual speed 220V 50-60Hz, SN 441/13. Морфометрический анализ получаемых изображений выполнялся с применением программного обеспечения Olympus iTEM.

Морфологическое исследование полутонких срезов и препаратов костного мозга, окрашенных гематоксилином-эозином, азур-2-эозином по А.А. Максимова в модификации Ю.А. Криволапова [23], импрегнация солями серебра по Гордону-Свитсу, проводилось на основе анализа цифровых сканированных изображений, полученных с применением гистологического сканера Pannoramic FLASH 250 (3D HISRECH), с использованием программ CaseViewer 2.0 RTM v2.0.2.61392 и Pannoramic Viewer. Статистический анализ проводился мето-

дами вариационной статистики для непараметрических величин. Значения приведены в медианах с указанием 25 и 75 перцентилей.

Результаты

Средняя длина трепанобиоптата, полученного из подвздошной кости, составила $3,8 \pm 0,3$ см. В образцах костного мозга исследуемых пациентов на светооптическом уровне визуализировалось множество атипичных форм мегакариоцитов, в том числе крупные мегакариоциты с гиперсегментированным ядром. В их цитоплазме, в том числе вблизи ядра, визуализировались «пустоты», имеющие вид оптически пустых вакуолей (рис. 1).

При оценке полутонких срезов в цитоплазме мегакариоцитов также определялись «пустоты», которые могли локализоваться в какой-либо зоне цитоплазмы в виде групп либо рассеянно по всей цитоплазме в виде отдельных оптически пустых вакуолей (рис. 2).

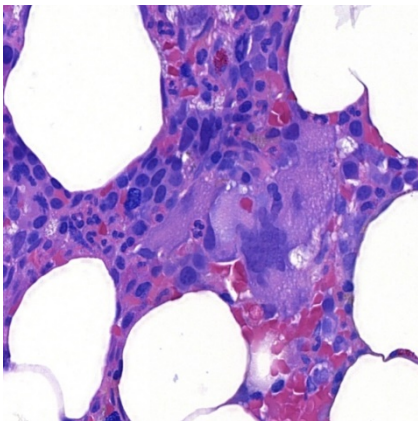


Рисунок 1. Микрофотографии мегакариоцитов при Ph-негативных микропролиферативных заболеваниях. Крупный мегакариоцит с гиперсегментированным ядром и наличием «пустот» в цитоплазме. Окраска азур 2 эозином в модификации Ю.А. Криволапова, увеличение $\times 400$
Figure 1. Micrographs of megakaryocytes in Ph-negative microproliferative diseases. Large megakaryocyte with a hypersegmented nucleus and the presence of "voids" in the cytoplasm. Staining of azur 2 with eosin modified by Yu.A. Krivolapov, magnification $\times 400$

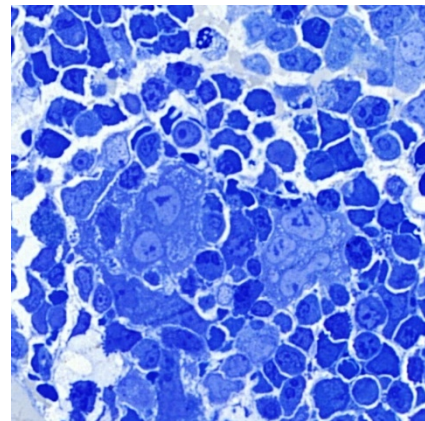
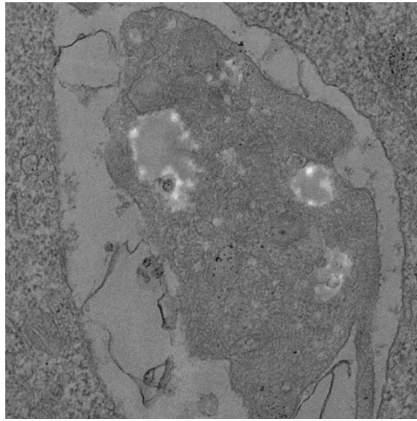


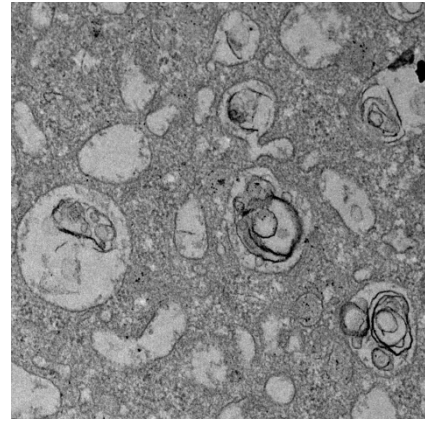
Рисунок 2. Микрофотографии мегакариоцитов при Ph-негативных микропролиферативных заболеваниях. Мегакариоциты с нормосегментацией ядра и «пустотами» в цитоплазме. Полутонкие срезы, окраска толуидиновым синим, увеличение $\times 400$
Figure 2. Micrographs of megakaryocytes in Ph-negative microproliferative diseases. Megakaryocytes with normal segmentation of the nucleus and "voids" in the cytoplasm. Semi-thin sections, stained with toluidine blue, magnification $\times 400$

При электронно-микроскопическом исследовании мегакариоцитов, в препаратах костного мозга, в проекциях описанных выше оптически пустых вакуолей, определялись полости от округлой до неправильной формы разных размеров. В части дан-

ных полостей визуализировались участки цитоплазмы, ограниченные собственной мембраной или слоистые массы, пластинки которых имели концентрическое направление – аутофагические вакуоли (рис. 3, А и Б).



А



Б

Рисунок 3. Микрофотографии цитоплазмы мегакариоцитов при Ph-негативных микропролиферативных заболеваниях. **А.** Ограниченный мембраной участок цитоплазмы мегакариоцита. Электронномикроскопический снимок, контрастирование уранил ацетатом и цитратом свинца; ZeissLibra 120, увеличение $\times 5000$. **Б.** Ограниченные мембраной вакуоли, в просвете части которых определяется слоистое содержимое. Электронномикроскопический снимок, контрастирование уранил ацетатом и цитратом свинца; ZeissLibra 120, увеличение $\times 5000$

Figure 3. Micrographs of megakaryocyte cytoplasm in Ph-negative microproliferative diseases. **A.** Membrane-bounded region of megakaryocyte cytoplasm. Electron micrograph, contrasted with uranyl acetate and lead citrate; ZeissLibra 120, magnification $\times 5000$. **Б.** Membrane-bounded vacuoles, in the lumen of some of which layered contents are determined. Electron micrograph, contrasted with uranyl acetate and lead citrate; ZeissLibra 120, magnification $\times 5000$

Слоистые структуры с концентрически направленными пластинками, напоминавшие содержимое аутофагических вакуолей, определялись и вне клеток. Конденсация хроматина в ядрах мегакариоцитов отсутствовала, в ядре визуализировалось ядрышко. В цитоплазме также имелись другие органоиды, такие как митохондрии, демаркационная мембранная система, рибосомы, аппарат Гольджи, альфа гранулы и другие. В части органоидов имелся отёк. Апоптотические тельца отсутствовали во всех образцах.

При светооптическом исследовании образцов визуализировались небольшие фрагменты цитоплазмы мегакариоцитов, не содержащие ядра. По всему фрагменту визуализировались оптически пустые вакуоли (рис. 4).

При электронно-микроскопическом исследовании данных фрагментов цитоплазма дезорганизована, имелись единичные органоиды, в проекции вышеописанных «пустот» определялись крупные, местами сливающиеся между собой, аутофагосомы (рис. 5).

Обсуждение

К заболеваниям с нарушением пролиферации и апоптоза клеток миелопоэза относятся Ph-негативные МПН. При лечении Ph-негативных

МПН применяют химиотерапевтические лекарственные средства, одним из которых является гидроксимочевина. Данный препарат ингибирует рибонуклиотидилредуктазу, тем самым нарушает синтез ДНК в клетке, что может приводить к её гибели. Описаны различные механизмы гибели клетки, которые могут возникать при применении химиотерапевтических лекарственных средств, каждый из которых имеет свои морфологические черты.

У всех пациентов представленной группы имелось клиническое улучшение, характеризовавшееся уменьшением спленомегалии, снижением уровня тромбоцитов и приближением уровня гемоглобина к нормальным значениям. В образцах костного мозга у всех представленных пациентов в цитоплазме мегакариоцитов на светооптическом уровне имелись оптически пустые вакуоли. При проведении электронной микроскопии оптически пустые вакуоли были представлены аутофагическими вакуолями с фрагментами цитоплазмы или слоистым содержимым и пустыми вакуолями. Конденсация хроматина в ядрах и разделение клетки на апоптотические тела отсутствовали. В образцах также имелись фрагменты цитоплазмы, не содержавшие ядра, в которых визуализировались крупные аутофагические вакуоли, местами сливавшиеся между собой, и только единичные органоиды.

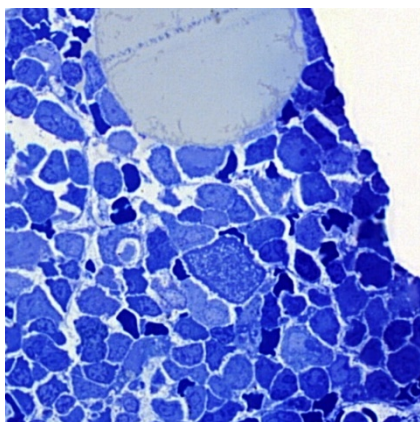


Рисунок 4. Микрофотографии фрагментов цитоплазмы мегакариоцита. Фрагмент цитоплазмы мегакариоцита без ядра с наличием множества «пустот». Полутонкие срезы, окраска толуидиновым синим, увеличение $\times 400$

Figure 4. Micrographs of megakaryocyte cytoplasm fragments. Megakaryocyte cytoplasm fragment without nucleus with multiple "voids". Semi-thin sections, toluidine blue staining, magnification $\times 400$

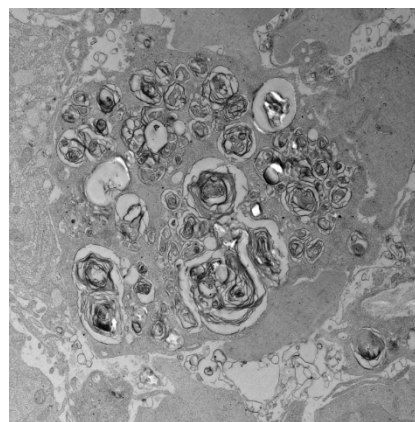


Рисунок 5. Микрофотографии фрагментов цитоплазмы мегакариоцита. Цитоплазма мегакариоцита не содержит органоидов, визуализируется множество ограниченных мембраной аутофагических вакуолей. Электронномикроскопический снимок, контрастирование уранил ацетатом и цитратом свинца; ZeissLibra 120, увеличение $\times 5000$

Figure 5. Micrographs of megakaryocyte cytoplasm fragments. Megakaryocyte cytoplasm does not contain organelles; multiple membrane-bound autophagic vacuoles are visualized. Electron microscopic image, contrasted with uranyl acetate and lead citrate; Zeiss Libra 120, magnification $\times 5000$

Заключение

Полученные результаты предполагают, что гидроксимочевина инициирует в мегакариоцитах при лечении Rh-негативных МПН аутофагический ответ. Возможно, данное химиотерапевтическое лекарственное средство инициирует в клетках аутофагическую гибель клеток, чем можно было бы объяснить его терапевтический эффект. Однако, также возможно, что аутофагия имеет цитопротективную роль. Таким образом, аутофагия является потенци-

альной терапевтической мишенью при лечении гидроксимочевинной ИП, ЭТ и ПМФ. В настоящее время существуют химиотерапевтические средства, способные влиять на аутофагию [8, 9, 11, 20-22]. Модулируя активность аутофагии в разные фазы, возможно, удастся усилить терапевтический эффект гидроксимочевины, снизить частоту осложнений и увеличить выживаемость при ИП, ЭТ и ПМФ. Данная гипотеза требует дальнейшего всестороннего изучения.

Литература [References]

- 1 Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Haematolymphoid tumours. WHO classification of tumours series. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2022. 1951 p.
- 2 Malherbe JA, Fuller KA, Mirzai B, Kavanagh S, So CC, Ip HW, Guo BB, Forsyth C, Howman R, Erber WN. Dysregulation of the intrinsic apoptotic pathway mediates megakaryocytic hyperplasia in myeloproliferative neoplasms. *J Clin Pathol*. 2016;8;69(11):1017-24. . <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2016-203625>
- 3 Togon R, Nunes Nde S, Castro FA. Apoptosis deregulation in myeloproliferative neoplasms. *Einstein (Sao Paulo)*. 2013;11(4):540-4. . <https://doi.org/10.1590/s1679-45082013000400025>
- 4 Treliński J, Chojnowski K, Cebula-Obrzut B, Smolewski P. Impaired apoptosis of megakaryocytes and bone marrow mononuclear cells in essential thrombocythemia: correlation with JAK2V617F mutational status and cytoreductive therapy. *Med Oncol*. 2012;29(4):2388-95. . <https://doi.org/10.1007/s12032-012-0202-3>
- 5 Kreipe H, Büsche G, Bock O, Hussein K. Myelofibrosis: molecular and cell biological aspects. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2012;6;5(Suppl 1):S21. <https://doi.org/10.1186/1755-1536-5-S1-S21>
- 6 Spivak JL, Hasselbalch H. Hydroxycarbamide: a user's guide for chronic myeloproliferative disorders. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2011 Mar;11(3):403-14. . <https://doi.org/10.1586/era.11.10>
- 7 Shimizu S. Autophagic Cell Death and Cancer Chemotherapeutics. In: Nakao K, Minato N, Uemoto S, editors. Innovative Medicine: Basic Research and Development [Internet]. Tokyo: Springer; 2015.
- 8 Zhou T, Ye L, Bai Y, Sun A, Cox B, Liu D, Li Y, Liotta D, Snyder JP, Fu H, Huang B. Autophagy and apoptosis in hepatocellular carcinoma induced by EF25-(GSH)2: a novel curcumin analog. *PLoS One*. 2014;30;9(9):e107876. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107876>
- 9 Rothe K, Porter V, Jiang X. Current Outlook on Autophagy in Human Leukemia: Foe in Cancer Stem Cells and Drug Resistance, Friend in New Therapeutic Interventions. *Int J Mol Sci*. 2019;22;20(3):461. <https://doi.org/10.3390/ijms20030461>
- 10 Thorburn A, Thamm DH, Gustafson DL. Autophagy and cancer therapy. *Mol Pharmacol*. 2014;85(6):830-8. <https://doi.org/10.1124/mol.114.091850>
- 11 Abe A, Kokuba H. Harmol induces autophagy and subsequent apoptosis in U251MG human glioma cells through the downregulation of survivin. *Oncol Rep*. 2013;29(4):1333-42. <https://doi.org/10.3892/or.2013.2242>

- 12 Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, Abrams JM, Adam D, Agostinis P, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ.* 2018;25(3):486-541. <https://doi.org/10.1038/s41418-017-0012-4>
- 13 Ковалева ОВ, Шитова МС, Зборовская ИБ. Аутофагия: клеточная гибель или способ выживания? *Клиническая онкогематология.* 2014; 7(2): 103-113. Kovaleva OV, Shitova MS, Zborovskaya IB. Autophagy: cell death or a way of survival? *Clinical oncohematology.* 2014; 7(2): 103-113. (In Russ.).
- 14 Liu Y, Levine B. Autosis and autophagic cell death: the dark side of autophagy. *Cell Death Differ.* 2015;22(3):367-76. <https://doi.org/10.1038/cdd.2014.143>
- 15 Repsold L, Pool R, Karodia M, Tintinger G, Joubert AM. An overview of the role of platelets in angiogenesis, apoptosis and autophagy in chronic myeloid leukaemia. *Cancer Cell Int.* 2017;30;17:89. <https://doi.org/10.1186/s12935-017-0460-4>
- 16 Kumar V, Abbas AK., Aster Jon C. Robbins Basic Pathology, 10th Edition. Elsevier Science. 2017; 37-41; 216.
- 17 Shimizu S, Yoshida T, Tsujioka M, Arakawa S. Autophagic cell death and cancer. *Int J Mol Sci.* 2014;21;15(2):3145-53. <https://doi.org/10.3390/ijms15023145>
- 18 Yonekawa T, Thorburn A. Autophagy and cell death. *Essays Biochem.* 2013;55:105-17. <https://doi.org/10.1042/bse0550105>
- 19 Bialik S, Dasari SK, Kimchi A. Autophagy-dependent cell death – where, how and why a cell eats itself to death. *J Cell Sci.* 2018;20;131(18);jcs215152. <https://doi.org/10.1242/jcs.215152>
- 20 Kishi-Itakura C, Koyama-Honda I, Itakura E, Mizushima N. Ultrastructural analysis of autophagosome organization using mammalian autophagy-deficient cells. *J Cell Sci.* 2014;15;127(Pt 18):4089-102. <https://doi.org/10.1242/jcs.156034>
- 21 Dasari SK, Bialik S, Levin-Zaidman S, Levin-Salomon V, Merrill AH Jr, Futerman AH, Kimchi A. Signalome-wide RNAi screen identifies GBA1 as a positive mediator of autophagic cell death. *Cell Death Differ.* 2017;24(7):1288-1302. <https://doi.org/10.1038/cdd.2017.80>
- 22 Ozlem NS. The Role of Autophagia in Non-Small Cell Lung Cancer. *International Journal of Hematology and Oncology.* 2017;27(3):185-192. <https://doi.org/10.4999/uhod.171822>
- 23 Криволапов Ю.А. Биопсии костного мозга. Москва: Практическая медицина, 2014, 525 с. Krivolapov YuA. Biopsii kostnogo mozga. Moskva: Prakticheskaya meditsina, 2014, 525 s. (In Russ.).

Авторская справка**Гаркуша Татьяна Андреевна**

Ассистент кафедры патологической анатомии им. профессора П.Г. Подзолкова, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; врач-патологоанатом, Красноярское краевое патологоанатомическое бюро.

ORCID 0000-0002-3343-6973; t.garkusha@internet.ru

Вклад автора: автор идеи, написание рукописи, ответственность за целостность всех частей статьи, подготовка иллюстраций, подбор и анализ литературы.

Author's reference**Tat'yana A. Garkusha**

Assistant of the Department of Pathological Anatomy named after Professor P.G. Podzolkov, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voynoyasenetsky; pathologist, Krasnoyarsk Regional Pathological Anatomy Bureau.

ORCID 0000-0002-3343-6973; t.garkusha@internet.ru

Author's contribution: author of the idea, writing the working version of the manuscript, responsibility for the integrity of all parts of the article, preparation of illustrations, selection and analysis of literature.