

## ПАРТАНАТОЗ И ОНКОГЕНЕЗ ПЕЧЕНИ

В. М. Цыркунов<sup>1</sup>, С. Ш. Керимова<sup>2</sup>, С. А. Черняк<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

<sup>2</sup>Гродненское областное клиническое патологоанатомическое бюро, Гродно, Беларусь



В обзоре представлена информация о редком виде программируемой неапоптотической гибели клеток – партанатозе, механизмах его развития, активации и последствиях, включая онкогенез. Исследователям, принявшим решение провести научные изыскания по партанатозу, предлагаются для рассмотрения различные биологические, биохимические и иммунологические маркеры партанатоза, связанные с повреждением ядерного аппарата, митохондрий и других органелл клетки. Отдельно представлена роль партанатоза в развитии гепатоцеллюлярной карциномы, связанной с HBV-инфекцией.

**Ключевые слова:** регулируемая гибель клеток, партанатоз, онкогенез, печень.

## PARTHANATOS AND LIVER ONCOGENESIS

V. M. Tsyркunov<sup>1</sup>, S. Sh. Kerimova<sup>2</sup>, S. A. Chernyak<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

<sup>2</sup>Grodno Regional Clinical Pathological Bureau, Grodno, Belarus

The review provides information about a rare type of non-apoptotic programmed cell death - parthanatos, as well as about the mechanisms of its development, activation and consequences, including oncogenesis. For investigators conducting research into parthanatos there have been offered various biological, biochemical and immunological markers of parthanatos associated with damage to the nuclear apparatus, mitochondria and other cell organelles. The role of parthanatos in the development of hepatocellular carcinoma associated with HBV infection is presented separately.

**Keywords:** regulated cell death, parthanatos, oncogenesis, liver.

### Автор, ответственный за переписку:

Цыркунов Владимир Максимович, д-р мед. наук, профессор; Гродненский государственный медицинский университет; e-mail: tvm111@mail.ru

### Corresponding author:

Tsyркunov Vladimir, PhD, MD (Medicine), Professor; Grodno State Medical University; e-mail: tvm111@mail.ru

**Для цитирования:** Цыркунов, В. М. Партанатоз и онкогенез печени / В. М. Цыркунов, С. Ш. Керимова, С. А. Черняк // Гепатология и гастроэнтерология. 2023. Т. 7, № 2. С. 98-104. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2023-7-2-98-104>

**For citation:** Tsyркunov VM, Kerimova SSH, Chernyak SA. Parthanatos and liver oncogenesis. Hepatology and Gastroenterology. 2023;7(2):98-104. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2023-7-2-98-104>

### Введение

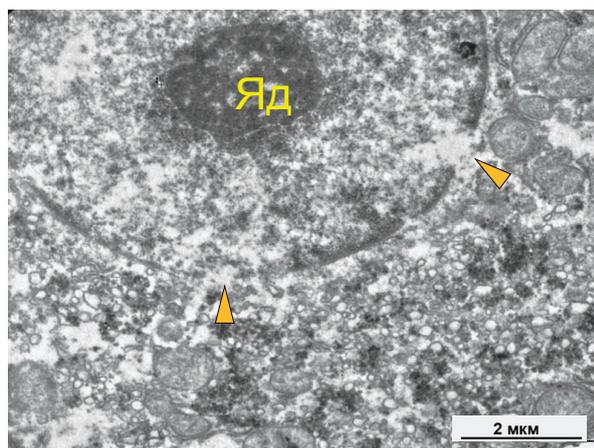
Клетки могут погибнуть в результате случайной или регулируемой гибели клеток (ACD и RCD, соответственно). ACD представляет собой биологически неконтролируемый процесс, тогда как RCD включает четко структурированные сигнальные каскады и молекулярно определенные эффекторные механизмы. Выявляется все большее число новых неапоптотических форм RCD, которые все чаще участвуют в разных патологических процессах. Современная система классификации гибели клеток была обновлена Комитетом номенклатуры по гибели клеток (Nomenclature Committee on Cell Death, NCCD) в 2018 г. с учетом данных многолетней истории изучения этого программируемого процесса [1].

В прошлых публикациях нами представлены разные варианты неапоптотических типов RCD, включая некроптоз, пироптоз, ферроптоз, энтоз, нетоз, лизосомозависимую и аутофагически-зависимую гибель клеток [2, 3], понимание которых

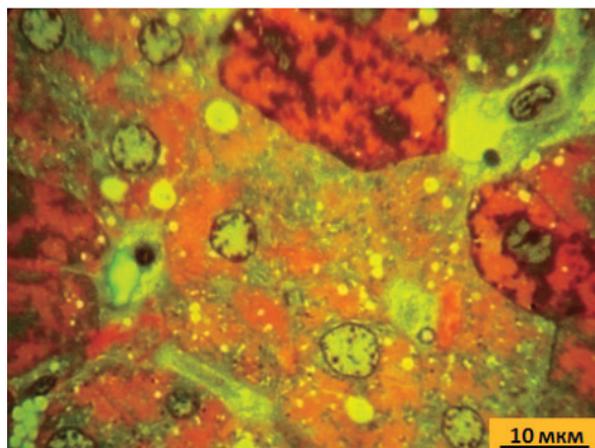
и их межклеточных последствий может открыть новые терапевтические цели в таргетной терапии опухолей [1].

**Партанатоз: общая характеристика.** Значительно менее изученной программой RCD, в частности в клинической гепатологии, является партанатоз. Термин «Партанатоз» предложен в 2009 г. [4]. В отличие от апоптоза, партанатозная гибель клеток происходит без образования апоптотического тельца и фрагментов ДНК небольшого размера [5]. Партанатоз возникает также при отсутствии набухания клеток, но сопровождается разрывом плазматической мембраны (рис. 1) [6].

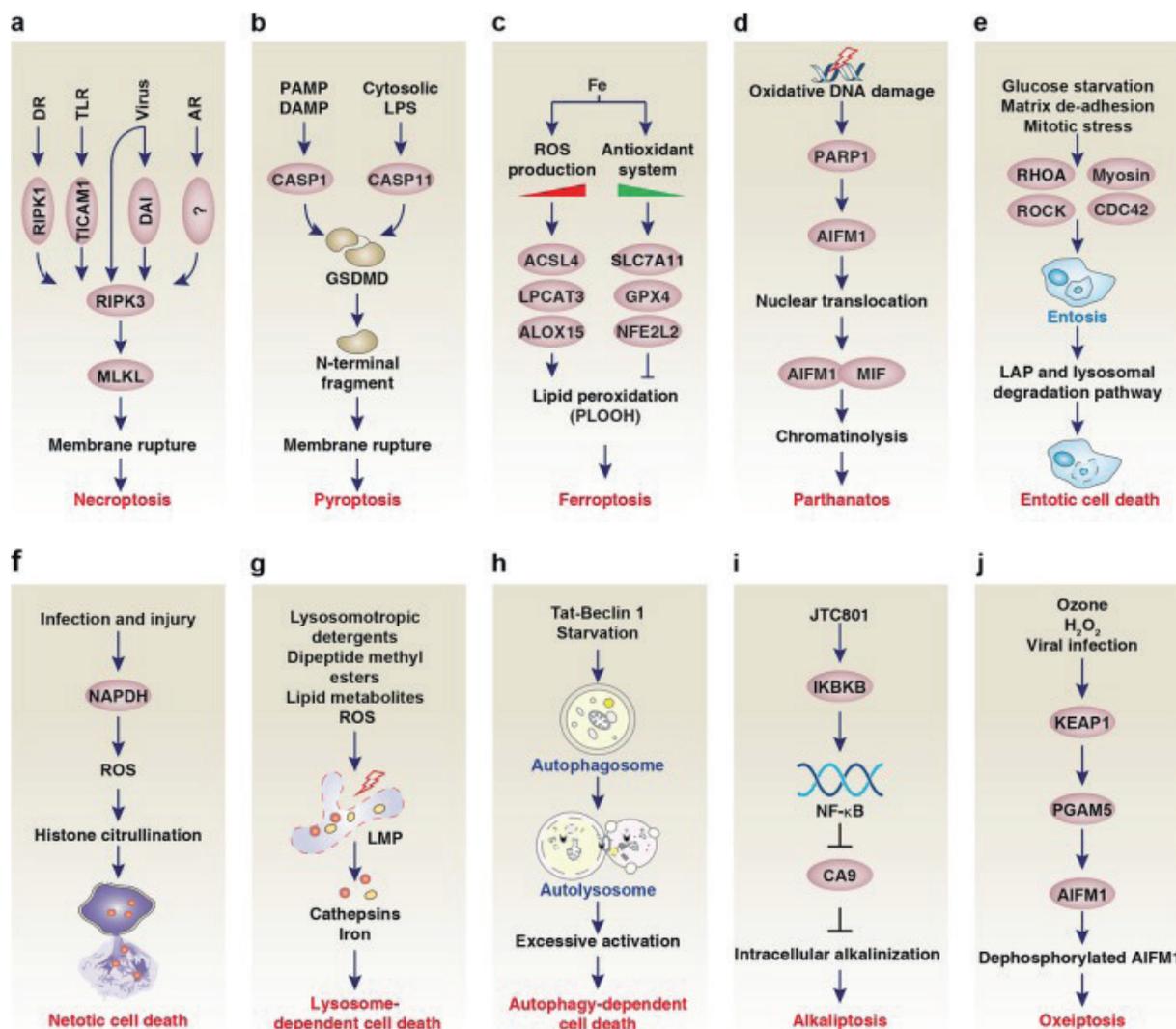
Партанатоз представляет собой тип регулируемого некроза, характеризующегося гиперактивацией PARP1 (Poly (ADP-ribose) polymerase 1 – белка, участвующего в клеточном ответе на повреждение ДНК, который активируется индуцированным окислительным стрессом, повреждением ДНК и хроматинолизом (рис. 2, 3d) [1].



**Рисунок 1.** – Разрушение оболочки ядра (стрелки); Яд – ядрышко  
**Figure 1.** – Destruction of the nuclear envelope (arrows); The poison is the nucleolus



**Рисунок 2.** – Признаки просветления ядра: в центре гепатоцит со светлой цитоплазмой (отсутствии гликогена) и «просветлением» ядер. Полутоновый срез. Окраска: азур II-основной фуксин  
**Figure 2.** – Signs of clearing of the nucleus: in the center there is a hepatocyte with light cytoplasm (lack of glycogen) and “clearing” of the nuclei. Semi-thin slice. Color: azure II-basic fuchsin



**Рисунок 3.** – Основной молекулярный механизм неапоптотически регулируемой гибели клеток [1]  
**Figure 3.** – Basic molecular mechanism of non-apoptotic regulated cell death [1]

PARP1 – член 17-членного семейства PARP, представляет собой ядерный фермент, играющий решающую роль в восстановлении одноцепочечных (SSB) или двухцепочечных разрывов (DSB) ДНК. PARP1, ассоциированный с хроматином, может распознавать разрывы ДНК и использовать никотинамидадениндинуклеотид (НАД<sup>+</sup>) и АТФ для запуска поли(АДФ-рибозы)-зилирования. PARP1 обладает разнообразными биологическими функциями, включающими синтетическую летальность, восстановление ДНК, апоптоз, некроз, связывание гистонов и т. д. [7].

Опосредованная расщеплением инактивация PARP1 каспазами рассматривается как маркер апоптотической гибели клеток. Напротив, 8-оксо-7,8-дигидрогуанин – обычная модификация оснований ДНК, возникающая в результате окислительного повреждения (активные формы кислорода, ультрафиолетовый свет и алкилирующие агенты), запускает гиперактивацию PARP1 [8].

Гиперактивированный PARP1 опосредует партанатоз посредством, по крайней мере, двух механизмов, а именно, истощения NAD<sup>+</sup> и АТФ (как это происходит во время некроза) и диссипации внутреннего трансмембранного потенциала митохондрий (событие, обычно связанное с апоптозом) [9].

Механически для выполнения партанатоза необходим индуцирующий апоптоз фактор, связанный с митохондриями 1 (AIFM1, также известный как AIF), а не каспазы, и апоптотическая ДНКаз-эндонуклеаза G (ENDOG). Гиперактивный PARP1 связывает AIFM1, что приводит к высвобождению AIFM1 из митохондрий в ядро, вызывая партанатотический хроматинолиз (рис. 4) [10].

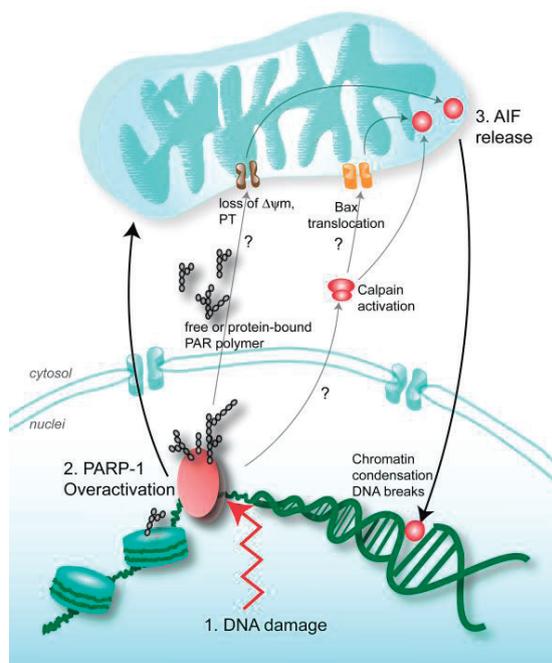


Рисунок 4. – Гиперактивация PARP-1 приводит к гибели клеток [4]  
Figure 4. – Hyperactivation of PARP-1 leads to cell death [4]

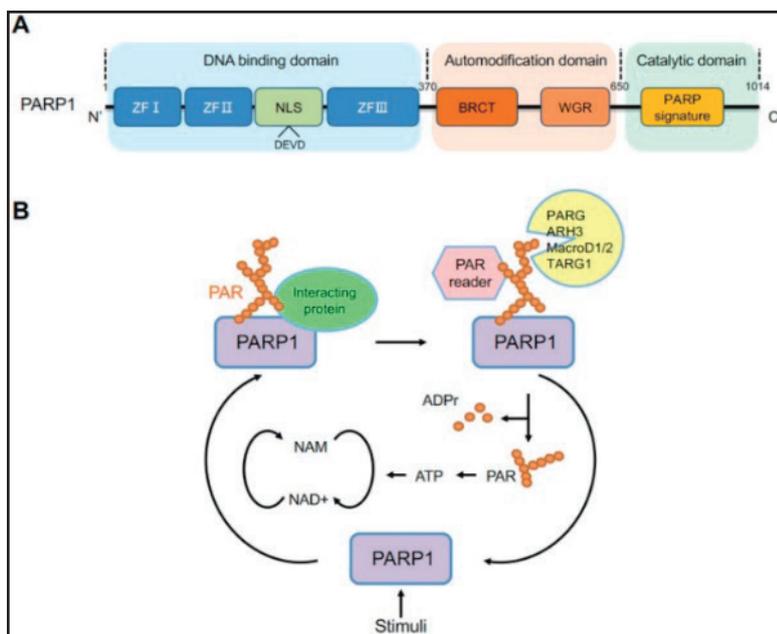
Таким образом, при повреждении ДНК происходит сверхактивация PARP, дефицит NAD<sup>+</sup> и АТФ, аккумуляция поли-АДФ-рибозы (PAR), токсичной для митохондрий, исчезновение митохондриального потенциала и освобождение AIF – апоптоз-индуцирующего фактора, приводящего к гибели клетки путем транслокации из митохондрий в ядро и участия в деградации ДНК.

Как видно из рисунка 4, в присутствии стимулов смерти, таких как чрезмерное повреждение ДНК (1), сверхактивация PARP-1 (2) приводит к высвобождению эффера смерти AIF из митохондрий (3). Биохимические события, опосредующие эти ядерно-митохондриальные перекрестные помехи, до конца не известны. Избыток свободного или связанного с белком сложного полимера PAR может перемещаться из ядер в цитозоль, где нарушает белок-белковые взаимодействия. Поскольку потеря потенциала митохондриальной мембраны наблюдалась при гибели клеток, опосредованной PARP-1, PAR, возможно, связывает цитозольные или митохондриальные белки, участвующие в высвобождении AIF, проницаемости митохондриальных мембран или функции митохондрий. Другие события, возникающие после сверхактивации PARP-1, включают активацию кальпаина и транслокацию Bax в митохондрии, что важно для выпуска AIF.

Таким образом, партанатоз лежит в основе гибели клеток, опосредованной PARP-1, за счет действия полимера PAR, индуцирующего транслокацию AIF из митохондрий в ядро [11]. Идентификация полимера PAR как нового сигнала смерти открывает новые возможности для лечения заболеваний, связанных со сверхактивацией PARP-1.

Структурно PARP1 состоит из следующих трех основных функциональных доменов (рис. 1A): N-концевой ДНК-связывающий домен (DBD), домен аутомодификации (или ауто-PARилирования) и каталитический домен на С-конце (CAT), который содержит высококонсервативную последовательность в активном сайте, определяемую как подпись ПАРП. Цикл PARилирования (функциональный домен) представлен на рисунке 5B [12].

Имеющиеся данные позволяют предположить, что между некоторыми некротическими типами программируемой гибели клеток (МПП-некроз, некроптоз) и партанатозом существует перекрестная взаимосвязь. Подтверждение этого – способность активированных RIPK-1 и RIPK-3 – маркеров некроптоза – стимулировать ферментативную активность PARP-1, а также способствовать истощению АТФ (АТФ) и высвобождению AIF [13]. Роль партанатоза при заболеваниях печени пока не изучена, однако

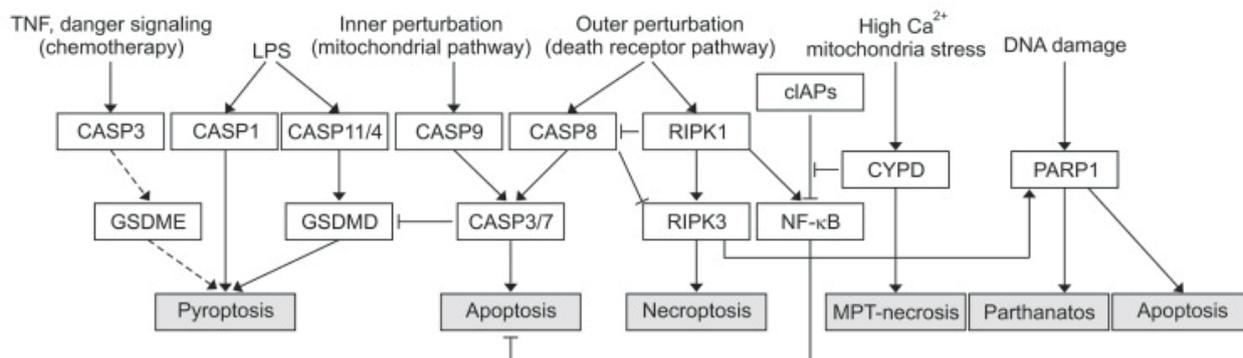


Обозначения: А – Структурные и функциональные домены PARP1 человека. ZFI, ZFII и ZFIII – мотивы цинковых пальцев I, II и III, соответственно; NLS – сигнал ядерной локализации; DEVD – сайт расщепления каспазы; С-конец генов BRCA1 (BRCT); WGR – домен, обогащенный остатками Trp (W), Gly (G) и Arg (R). В – Цикл PAR-лирования. PAR может распознаваться считывателями PAR и быстро разлагаться гидролитическими ферментами PARG, ARH3, MacroD1 и D2, TARG1. NAM – никотинамид; ADPr – АДФ-рибоза; PAR – поли (АДФ-рибоза)

Рисунок 5. – Структура PARP1 и PAR-лирование [12]  
Figure 5. – PARP1 structure and PARylation [12]

известно, что PARP-1 участвует в осуществлении гибели клеток печени [14].

Разные механизмы программируемой смерти клетки перекрестно регулируются, определяя тип клеточной смерти, который в конечном итоге доминирует или сосуществует, приводя к кульминации гибели клеток смешанных фенотипов (рис. 6).



Обозначения: сплошные стрелки – активирующие взаимодействия; Т-образные линии – тормозящие взаимодействия; пунктирные линии – предполагаемые взаимодействия. TNF – фактор некроза опухоли; CASP – каспаза; GSDME – газдермин-Э; ЛПС – липополисахарид; RIPK – протеинкиназа, взаимодействующая с рецептором; cIAPs – клеточный ингибитор белков апоптоза; NF – ядерный фактор; CYPD – циклофилин D; MPT-некротиз – переходный некротиз митохондриальной проницаемости; PARP1 – поли (АДФ-рибоза) полимеразы 1

Рисунок 6. – Схематическая диаграмма, показывающая перекрестную регуляцию разных путей гибели клеток [14]  
Figure 6. – Schematic diagram showing the cross-regulation of different cell death pathways [14]

**Партанатоз и рак печени.** Первичный рак печени – шестой наиболее распространенный вид рака у мужчин и седьмой – у женщин, при этом гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) – наиболее распространенная форма (75-85% случаев первичного рака печени), а наиболее частая причина – вирусные инфекции (HBV, HCV). В 2020 г. смертность составила 92% заболеваемости – 830 180 смертей на 905 677 новых случаев [15]. Несмотря на разные методы лечения, 5-летняя выживаемость составила только 24,3% для пациентов с диагнозом ГЦК в период с 2004 по 2006 г.

ГЦК – особо гетерогенная опухоль как на морфологическом, так и на молекулярном уровне. Фенотип ГЦК тесно связан с молекулярными изменениями и лежащими в основе рака онкогенными путями [16].

При хроническом поражении печени ее клетки должны пройти разные фазы активации путей клеточной гибели и адаптации в развитии хронического заболевания печени. При этом относительно более доминирующий тип гибели клеток на каждом этапе вызывает разные патологические последствия, такие как воспаление, фиброз и онкотрансформация. Партанатоз возникает после тяжелого и длительного алкилирующего повреждения ДНК, оксидативного стресса, гипогликемии или воспаления [17]. Реактивные формы азота (RNS), такие как NO, выступают триггером

активации PARP-1, что вызывает истощение в клетках никотинамид-аденин-динуклеотида (NAD) и АТФ (ATP). RNS способствуют также накоплению поли-(АДФ-рибоза)-полимеров и поли-(АДФ-рибозилированных)-белков, вызывающих утрату мембранного потенциала митохондрий. Показано, что фактор, ингибирующий миграцию макрофагов, при разных заболеваниях печени способен связывать AIF и катализировать распад ДНК [18].

В некоторых случаях нарушения в комплексе репарации ДНК приводят к канцерогенезу. Показано, что у человека мутации генов-онкосупрессоров BRCA1 и BRCA2 (breast cancer susceptibility protein), кодирующих белки, участвующие в репарации ДНК, стимулируют онкогенез.

Убиквитин-протеинлигаза E3 UHRF2 представляет собой фермент, который у человека кодируется геном UHRF2, участвующим в регуляции клеточного цикла и играющим важную роль в канцерогенезе. UHRF2 связывается с белком PARP1 и повышает уровень белка PARP1. Сверхэкспрессия UHRF2 снижает апоптоз в клетках ГЦК и способствует развитию злокачественного фенотипа ГЦК *in vitro*, так и *in vivo*.

Исследование показало, что UHRF2, активирующий PRDX1, высоко экспрессируется при ГЦК и связан с плохим прогнозом. UHRF2 активировал PARP1, вызывая активную аутофагию, способствующую развитию ГЦК. Эти результаты раскрыли понимание новых механизмов сигнального каскада PRDX1-UHRF2-PARP1 при активации аутофагии при ГЦК [19].

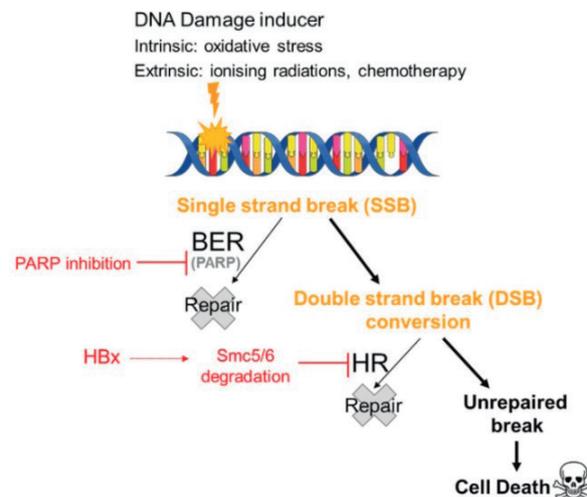
PARP1-связывающий белок (PARPBP/PAR1/C12orf48), негативный регулятор гомологичной рекомбинации (HR), предположительно действует как онкоген при раке разной локализации [20].

Изучены профиль экспрессии PARPBP и его роль при ГЦК. Уровень PARPBP был значительно повышен в ГЦК по сравнению с нормальной тканью печени ( $p < 0,05$ ). Высокая экспрессия PARPBP значимо связана с повышенным уровнем альфа-фетопротеина (АФП) в крови, инвазией в сосуды, низкой дифференцировкой опухоли и поздней стадией по классификации TNM ( $p < 0,05$ ). Анализ Каплана-Мейера показал, что повышение регуляции PARPBP коррелировало с худшей общей и безрецидивной выживаемостью при ГЦК. Многофакторный анализ подтвердил, что повышение регуляции PARPBP – независимый индикатор плохой выживаемости и RFS ( $p < 0,05$ ). Прогностические номограммы, основанные на экспрессии мРНК PARPBP и стадии TNM, превосходили те, которые были основаны только на основе TNM ( $p < 0,05$ ). Кроме того, увеличение количества копий ДНК PARPBP и снижение уровня экспрессии miR-139-5p было связано с повышением уровня PARPBP при ГЦК.

Авторы заключили, что PARPBP может быть прогностическим биомаркером и мишенью для

терапии при ГЦК. Среди 17 членов семейства PARP PARP1 – наиболее распространенный член и, по оценкам, отвечает за ~85% общего синтеза клеточной PAR. PARP – это ахиллесова пята ГЦК [15].

В последние годы публикуются результаты исследований вирусного происхождения ГЦК, в частности роли HBV-инфекции (рис. 7).



**Рисунок 7.** – Синтетическая летальность ингибиторов PARP в клетках, инфицированных HBV [15]  
**Figure 7.** – Synthetic lethality of PARP inhibitors in HBV-infected cells [15]

Высказано предположение, что у пациента, инфицированного HBV, получающего ингибиторы PARP, одноцепочечные разрывы (SSB), образующиеся либо внутри в результате окислительного стресса, либо снаружи в результате химиотерапии или лучевой терапии, остаются невосстановленными и преобразуются в двухцепочечные разрывы (DSB) ДНК [21]. Влияние деградации комплекса Smc5/6 под действием HBx на путь HR может привести к персистенции этих DSB и гибели клеток.

Полученные данные свидетельствуют о потенциальной роли PARP1 в канцерогенезе ГЦК. Его сверхэкспрессия может не только дать раковым клеткам преимущество в выживании, но и лежать в основе инициации рака благодаря влиянию на сигнальные пути, такие как HIF, NF-κB или β-катенин.

При HBV-инфекции деградация структурного обеспечения комплекса хромосом 5/6 (Smc5/6), играющего ключевую роль в восстановлении двухцепочечных разрывов ДНК путем гомологичной рекомбинации, индуцируется регуляторным белком X HBV (XBx) [22]. Установлено нарушение репарации разрывов двухцепочечной ДНК в клетках ГЦК, экспрессирующих HBx, используя чувствительный репортер для мониторинга гомологичной рекомбинации. Лечение ингибитором PARP было значительно более эффективным в отношении клеток ГЦК, экспрессирующих HBx, а сверхэкспрессия Smc5/6 предотвращала



MHC = главный комплекс гистосовместимости; PD-1 = рецептор программируемой гибели 1; PD-L1 = лиганд программируемой клеточной гибели 1; TCR = Т-клеточный рецептор.

Обозначения: MHC – главный комплекс гистосовместимости; PD-1 – рецептор программируемой гибели 1; PD-L1 – лиганд программируемой клеточной гибели 1; TCR – клеточный рецептор

**Рисунок 8.** – Сигнальный путь PD-1:PD-L1, инактивирующий действие Т-лимфоцитов [24]

**Figure 8.** – PD-1:PD-L1 signaling pathway, inactivating the action of T lymphocytes [24]

эти эффекты. Результаты показали, что дефицит гомологичной рекомбинации при HBV-ассоциированном ГЦК приводит к повышенной чувствительности к ингибиторам PARP.

Изменения PARP связаны с устойчивостью к ингибитору PARP1, регулируя функцию Трег-клеток и экспрессию PD-L1 – лиганда, экспрессируемого опухолевыми клетками [23]. На поверхности иммунокомпетентных клеток (Т-лимфоцитов) присутствует белок PD-1 (Programmed cell Death-1), а высокая экспрессия PARP1 в опухолевых клетках в значительной степени связана с агрессивным поведением и устойчивостью к химиотерапии в некоторых опухолях. Кроме того, высокая экспрессия PARP1 значимо связана с шестью иммунными клетками (В-клетками, CD4+ Т-клетками, CD8+ Т-клетками, макрофагами, нейтрофилами и дендритными клетками) в большинстве опухолей, включая аденокарциному толстой кишки (COAD), плоскоклеточный рак головы и шеи (HNSC), светлоклеточную карциному почки (KIRC) и ГЦК печени ( $P < 0,05$ ).

Длительная антигенная стимуляция, наблюдаемая при опухолевых заболеваниях, приводит к устойчивой экспрессии рецептора PD-1 на Т-лимфоцитах и повышению экспрессии лигандов PD-L1 на опухолевых и иммунных клетках. Таким образом, опухоль вырабатывает меха-

низм ускользания от иммунного ответа посредством гиперэкспрессии лиганда PD-L1, который, связываясь с рецептором PD-1 на Т-лимфоцитах, нарушает их цитотоксическую активность (рис. 8) [24].

### Выводы

Регулируемая гибель клеток (RCD) происходит посредством множества подпрограмм, вызывающих разрушение клеток разными способами, что сопровождается морфологическими изменениями и иммунологическими последствиями, включая онкогенез.

Партанатоз лежит в основе гибели клеток, опосредованной PARP-1, за счет действия PAR-полимера, приводящего к диссоциации AIF из митохондрий в ядро, конденсации хроматина, фрагментации ДНК и апоптозу. PARP1 играет решающую роль в репарации одноцепочечных (SSB) ДНК, участвуя в нескольких сигнальных путях, что потенциально может привести к индукции механизмов канцерогенеза.

Идентификация полимера PAR как нового сигнала смерти и мониторинг содержания AIF открывают новые возможности ранней диагностики онкопатологии в целом и ГЦК, в частности, а также в поиске новых таргетных лекарственных средств для подавления сверхактивации PARP-1.

### References

1. Tang D, Kang R, Berghe TV, Vandenabeele P, Kroemer. The molecular machinery of regulated cell death. *Cell Res*. 2019;29(5):347-364. doi: 10.1038/s41422-019-0164-5.
2. Tsytkunov VM, Andreev VP, Kravchuk RI. Lizosomalno-zavisimaja gibel gepatocitov pri hronicheskom gepatite S [Lysosomal dependent death of hepatocytes in chronic hepatitis C]. *Gepatologija i gastrojenterologija* [Hepatology and Gastroenterology]. 2020;4(1):34-44. doi: 10.25298/2616-5546-2020-4-1-34-44. edn: OXMDYY. (Russian).
3. Tsytkunov VM, Andreev VP, Prokopchik NI, Kravchuk RI. Vidy programmiruemoj gibeli gepatocitov pri hronicheskom gepatite S [Types of programmable hepatocytes death in chronic hepatitis C]. *Gepatologija i gastrojenterologija* [Hepatology and Gastroenterology]. 2020;4(2):109-125. doi: 10.25298/2616-5546-2020-4-2-109-125. edn: HVMIIG. (Russian).
4. David KK, Andrabi SA, Dawson TM, Dawson VL. Parthanatos, a messenger of death. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2009;14(3):1116-28. doi: 10.2741/3297.
5. Delettre C, Yuste VJ, Moubarak RS, Bras M, Lesbordes-Brion JC, Petres S, Bellalou J, Susin SA. AIFsh, a novel apoptosis-inducing factor (AIF) pro-apoptotic isoform with potential pathological relevance in human cancer. *J Biol Chem*. 2006;281(10):6413-27. doi: 10.1074/jbc.M509884200.
6. Wang H, Yu SW, Koh DW, Lew J, Coombs C, Bowers W, Federoff HJ, Poirier GG, Dawson TM, Dawson VL. Apoptosis-inducing factor substitutes for caspase executioners in NMDA-triggered excitotoxic neuronal

- death. *J Neurosci.* 2004;24(48):10963-73. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3461-04.2004.
7. Jain PG, Patel BD. Medicinal chemistry approaches of poly ADP-Ribose polymerase 1 (PARP1) inhibitors as anticancer agents – A recent update. *Eur J Med Chem.* 2019;165:198-215. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.01.024.
  8. Wang R, Li C, Qiao P, Xue Y, Zheng X, Chen H, Zeng X, Liu W, Boldogh I, Ba X. OGG1-initiated base excision repair exacerbates oxidative stress-induced parthanatos. *Cell Death Dis.* 2018;9(6):628. doi: 10.1038/s41419-018-0680-0.
  9. Andrabi SA, Dawson TM, Dawson VL. Mitochondrial and nuclear cross talk in cell death: parthanatos. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1147:233-241. doi: 10.1196/annals.1427.014.
  10. Wang Y, Kim NS, Haince JF, Kang HC, David KK, Andrabi SA, Poirier GG, Dawson VL, Dawson TM. Poly(ADP-ribose) (PAR) binding to apoptosis-inducing factor is critical for PAR polymerase-1-dependent cell death (parthanatos). *Sci Signal.* 2011;4(167):ra20. doi: 10.1126/scisignal.2000902.
  11. Yu SW, Andrabi SA, Wang H, Kim NS, Poirier GG, Dawson TM, Dawson VL. Apoptosis-inducing factor mediates poly(ADP-ribose) (PAR) polymer-induced cell death. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(48):18314-9. doi: 10.1073/pnas.0606528103.
  12. Zong W, Gong Y, Sun W, Li T, Wang ZQ. PARP1: Liaison of Chromatin Remodeling and Transcription. *Cancers (Basel).* 2022;14(17):4162. doi: 10.3390/cancers14174162.
  13. Park EJ, Min KJ, Lee TJ, Yoo YH, Kim YS, Kwon TK.  $\beta$ -Lapachone induces programmed necrosis through the RIP1-PARP-AIF-dependent pathway in human hepatocellular carcinoma SK-Hep1 cells. *Cell Death Dis.* 2014;5:e1230. doi: 10.1038/cddis.2014.202.
  14. Aizawa S, Brar G, Tsukamoto. Cell Death and Liver Disease. *Gut Liver.* 2020;14(1):20-29. doi: 10.5009/gnl18486.
  15. Paturel A, Hall J, Chemin I. Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibition as a Promising Approach for Hepatocellular Carcinoma Therapy. *Cancers (Basel).* 2022;14(15):3806. doi: 10.3390/cancers14153806.
  16. Calderaro J, Couchy G, Imbeaud S, Amaddeo G, Letouzé E, Blanc JF, Laurent C, Hajji Y, Azoulay D, Bioulac-Sage P, Nault JC, Zucman-Rossi J. Histological subtypes of hepatocellular carcinoma are related to gene mutations and molecular tumour classification. *J Hepatol.* 2017;67(4):727-738. doi: 10.1016/j.jhep.2017.05.014.
  17. Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, Abrams JM, Adam D, Agostinis P, Alnemri ES, Altucci L, Amelio I, Andrews DW, Annicchiarico-Petruzzelli M, Antonov AV, Arama E, Baehrecke EH, Barlev NA, Bazan NG, Bernassola F, Bertrand MJM, Bianchi K, Blagosklonny MV, Blomgren K, Borner C, Boya P, Brenner C, Campanella M, et al. Molecular Mechanisms of Cell Death: Recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ.* 2018;25:486-541. doi: 10.1038/s41418-017-0012-4.
  18. Wang Y, An R, Umanah GK, Park H, Nambiar K, Eacker SM, Kim B, Bao L, Harraz MM, Chang C, Chen R, Wang JE, Kam TI, Jeong JS, Xie Z, Neifert S, Qian J, Andrabi SA, Blackshaw S, Zhu H, Song H, Ming GL, Dawson VL, Dawson TM. A nuclease that mediates cell death induced by DNA damage and poly (ADPribose) polymerase-1. *Science.* 2016;354(6308):aad6872. doi: 10.1126/science.aad6872. aad6872.
  19. Zhang Y, Wu K, Liu Y, Sun S, Shao Y, Li Q, Sui X, Duan C. UHRF2 promotes the malignancy of hepatocellular carcinoma by PARP1 mediated autophagy. *Cell Signal.* 2023;109:110782. doi: 10.1016/j.cellsig.2023.110782.
  20. Yu B, Ding Y, Liao X, Wang C, Wang B, Chen X. Overexpression of PARPBP Correlates with Tumor Progression and Poor Prognosis in Hepatocellular Carcinoma. *Dig Dis Sci.* 2019;64(10):2878-2892. doi: 10.1007/s10620-019-05608-4.
  21. Ward JF. Complexity of damage produced by ionizing radiation. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 2000;65:377-82. doi: 10.1101/sqb.2000.65.377.
  22. Funato K, Otsuka M, Sekiba K, Miyakawa Y, Seimiya T, Shibata C, Kishikawa T, Fujishiro M. Hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma with Smc5/6 complex deficiency is susceptible to PARP inhibitors. *Biochem Biophys Res Commun.* 2022;607:89-95. doi: 10.1016/j.bbrc.2022.03.137.
  23. Zhang X, Wang Y, A G, Qu C, Chen J. Pan-Cancer Analysis of PARP1 Alterations as Biomarkers in the Prediction of Immunotherapeutic Effects and the Association of Its Expression Levels and Immunotherapy Signatures. *Chen. Front Immunol.* 2021;12:721030. doi: 10.3389/fimmu.2021.721030.
  24. Diagnostika jekspressii PD-L1 [Internet]. Available from: <http://www.cancergenome.ru/mutations/PD-L1/> (Russian).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

**Сведения об авторах:**

Цыркунов Владимир Максимович, д-р мед. наук, проф.; Гродненский государственный медицинский университет; e-mail: tvn111@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9366-6789

Керимова Сапартач Ширдогдыевна, Гродненское областное клиническое патологоанатомическое бюро, e-mail: kerimowa.patology@yandex.by, ORCID: 0000-0001-8983-4113

Черняк Сергей Александрович, канд. мед. наук; Гродненский государственный медицинский университет; e-mail: chernyak.s@bk.ru, ORCID: 0000-0001-6558-5044

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Conformity with the principles of ethics.** The study was approved by the local ethics committee.

**Information about authors:**

Tsykunov Vladimir, PhD, MD (Medicine), Professor; Grodno State Medical University; e-mail: tvn111@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9366-6789

Kerimova Sapartach Sh., Grodno Regional Clinical Pathoanatomical Bureau, e-mail: kerimowa.patology@yandex.by, ORCID: 0000-0001-8983-4113

Chernyak Sergej, PhD (Medicine); Grodno State Medical University; e-mail: chernyak.s@bk.ru, ORCID: 0000-0001-6558-5044

Поступила: 10.10.2023

Принята к печати: 21.10.2023

Received: 10.10.2023

Accepted: 21.10.2023