

ВРОЖДЁННЫЙ ИММУНИТЕТ И ФЕНОПТОЗ

© 2022 Б.В. Черняк^{1*}, К.Г. Лямзаев^{1,2}

¹ НИИ физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
119992 Москва, Россия; электронная почта: bchernyak1@gmail.com

² Российский геронтологический научно-клинический центр,
Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
129226 Москва, Россия; электронная почта: lyamzaev@gmail.com

Поступила в редакцию 24.10.2022

После доработки 14.11.2022

Принята к публикации 14.11.2022

Представлена гипотеза, согласно которой основным механизмом реализации феноптоза (запрограммированной гибели организма) служит активация реакций врождённой иммунной системы. В подтверждение гипотезы обсуждаются: (1) данные об активном выбросе из клетки сигнальных молекул, вызывающих избыточное воспаление; (2) данные об участии митохондриальной продукции активных форм кислорода в иммунном ответе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMPs), повреждение-ассоциированные молекулярные паттерны (DAMPs), митохондриально-направленные антиоксиданты, воспаление, инфламмосома, запрограммированная гибель, феноптоз.

DOI: 10.31857/S032097252212017X, EDN: NINYOF

Концепция феноптоза как альтруистической запрограммированной гибели отдельных организмов во благо популяции и вида была предложена Владимиром Петровичем Скулачёвым более двух десятилетий назад [1, 2]. В.П. Скулачёв предположил, что дарвиновский отбор мог сформировать механизмы «очищения родственного сообщества от организмов или популяции от особей, которые стали вредными для этого сообщества». В частности, «септический шок... и вызванные стрессом ишемические заболевания мозга и сердца» предлагалось рассматривать как примеры феноптоза [1]. В то же время «медленный феноптоз» был предложен как эквивалентный термин для запрограммированного старения [1–3].

Концепция феноптоза приобрела значительную популярность и послужила катализатором для проведения многочисленных как теоретических, так и экспериментальных исследований. В рамках этой концепции, как нам представляется, существовал важный пробел, а именно: не был предложен специфиче-

ский механизм или механизмы, которые бы осуществляли приговор, вынесенный особи при феноптозе. Подобные механизмы были выявлены для различных типов запрограммированной гибели клеток, таких как апоптоз, некроптоз и пироптоз. В этой заметке мы кратко представим гипотезу, согласно которой основным механизмом реализации феноптоза служит активация реакций врождённой иммунной системы организма. Более детальный анализ литературы в этой области был опубликован нами ранее [4].

Хорошо известно, что активация врождённого иммунитета в ответ на вирусные (включая COVID-19) и бактериальные инфекции, а также на массивные травмы (в частности, при хирургических вмешательствах), ишемические и токсические поражения часто ведёт к тяжёлому течению заболеваний и к смерти. Традиционно принято считать, что это результат ошибочной гиперстимуляции защитных реакций, который служит эволюционной расплатой (trade-off) за высокую эффективность

Принятые сокращения: АФК – активные формы кислорода; митоАФК – митохондриальные активные формы кислорода; DAMPs – damage-associated molecular patterns, молекулярные паттерны, связанные с повреждением.

* Адресат для корреспонденции.

иммунной системы. Основываясь на многочисленных наблюдениях, мы предположили, что такие опасные свойства системы врождённого иммунитета являются следствием закреплённой в эволюции альтруистической суицидальной стратегии, защищающей популяцию от распространения эпидемий и опасных патологий.

Убедительные свидетельства в пользу нашей гипотезы следуют из рассмотрения основных принципов работы врождённого иммунитета. Эти принципы, сформулированные С. А. Janeway [5], гласят, что патогены в организме распознаются относительно небольшим числом рецепторов, которые настроены не на индивидуальные особенности патогена (как в случае адаптивного иммунитета), а на общие черты, присущие большим группам патогенов — так называемыми молекулярными паттернами распознавания патогенов (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs). Эти паттерны включают липополисахариды бактериальной стенки, некоторые белки и пептиды, а также нуклеиновые кислоты вирусов и бактерий. Главным свойством PAMPs является их отсутствие в организме хозяина. Вскоре, однако, выяснилось, что те же рецепторы распознают многие молекулярные компоненты хозяйских клеток. Они получили название «паттернов, связанных с повреждением» (damage-associated molecular patterns, DAMPs). Первоначально предполагалось, что эти молекулы выходят во внеклеточную среду исключительно из повреждённых клеток, однако постепенно стали накапливаться данные о том, что многие DAMPs активно выбрасываются живыми клетками. Например, важным источником DAMPs служат митохондрии. Отчасти это объясняется их происхождением из эндосимбиотических бактерий, хотя некоторые митохондриальные DAMPs не имеют бактериальных гомологов. Митохондрии в клетке производят АТФ сопряжённо с дыханием и неизбежно генерируют активные формы кислорода (АФК). АФК повреждают митохондрии, и одним из механизмов, с помощью которых клетка освобождается от повреждённых органелл, служит их выброс из клетки [6]. Механизмы этого активного процесса не вполне ясны. Возможно, часть митохондриальных DAMPs попадает во внеклеточную среду в качестве мусора, однако показано, что воспалительная активация иммунных клеток значительно усиливает выброс митохондрий, создавая петлю усиления воспаления. Другим примером активного выброса DAMPs служит секреция везикул гранулоцитами. Эти иммунные клетки выбрасывают секреторные гранулы, начинённые

антимикробными пептидами и литическими ферментами, для защиты от патогенов, однако многие из этих молекул распознаются как DAMPs. Важными низкомолекулярными метаболитами, участвующими в активации воспаления при выходе из клетки, служат АТФ, мочевиная кислота и сукцинат. Для всех этих молекул известны системы активного выброса.

Самым ярким примером подвергающихся активному выбросу DAMPs являются ядерные белки HMGB1 и C1RP. В норме они участвуют в регуляции репликации и транскрипции, но оказавшись вне клетки, служат мощными активаторами иммунного ответа. Активное высвобождение ядерных DAMPs требует их посттрансляционной модификации, что позволяет им выйти в цитоплазму, а далее выброс происходит благодаря экзоцитозу секреторных лизосом [7, 8]. Видимо, это связано с активным участием реакций врождённого иммунитета в репарации повреждений тканей. В то же время показано, что эти и другие DAMPs критически важны для развития многих патологий. Так, например, мыши с нокаутом гена *C1RP* выживают при сепсисе, вызывающем гибель контрольных животных [8]. Введение антител, перехватывающих некоторые DAMPs или блокирующих их рецепторы, предотвращает развитие сепсиса, асептического системного воспаления, ишемических поражений и т.д. [9]. Ингибиторы HMGB1 и C1RP рассматриваются как перспективные терапевтические средства для различных воспалительных патологий. Эти наблюдения очень трудно объяснить с точки зрения защитной функции иммунитета, но они хорошо согласуются с гипотезой об участии иммунных реакций в феноптозе.

Другим важным направлением исследований, результаты которых свидетельствуют в пользу нашей гипотезы, являются исследования роли митохондрий в механизмах врождённого иммунитета. Для двух основных типов клеток врождённого иммунитета, нейтрофилов и макрофагов, показана важнейшая роль митохондриальной продукции АФК в воспалительной активации. В нейтрофилах генерация митохондриальных АФК (митоАФК) стимулирует сборку и активацию NADPH-оксидазы на плазматической мембране, что ведёт к массивному выбросу радикалов («окислительному взрыву») [10]. Кроме того, митоАФК способствуют выбросу из нейтрофилов различных видов везикул, заполненных литическими ферментами (так называемая дегрануляция). Наконец, некоторые стимулы вызывают выброс из нейтрофилов ядерного хроматина, который деконденсируется и образует внеклеточные

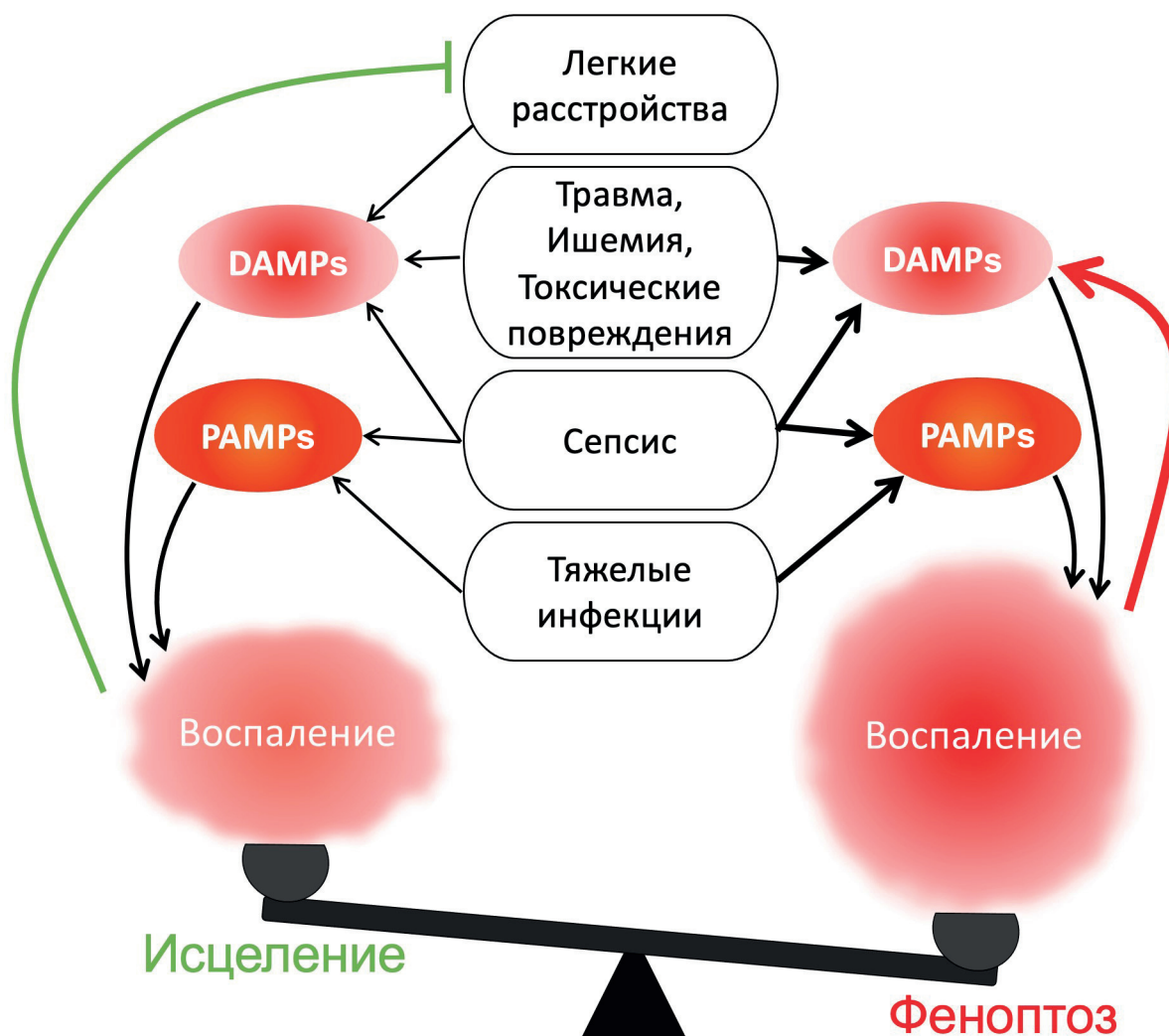
ловушки (neutrophil extracellular traps, NET), что сопровождается некротической гибелью клеток, НЕТозом. Генерация митоАФК является обязательным условием НЕТоза, по крайней мере для некоторых типов стимуляции [11]. В макрофагах митоАФК также служат важным сигналом для воспалительной активации клеток [12].

Наряду с иммунными клетками важную роль в работе системы врождённого иммунитета играют клетки эндотелия. В ответ на воспалительные стимулы они продуцируют воспалительные цитокины, а также экспрессируют на поверхности молекулы адгезии, которые необходимы для проникновения нейтрофилов из крови в очаги воспаления. Как показали наши исследования, для воспалительной активации эндотелия необходима генерация митоАФК [13]. Как в иммунных клетках, так и в эндотелии важным компонентом воспалительного ответа является активация инфламасомы NLRP3, большого мультибелкового комплекса, который катализирует созревание важных воспалительных цитокинов. Установлено, что инфламасомы локализуются на поверхности митохондрий и активируются при участии митоАФК [14].

Данные о роли митоАФК во врождённом иммунитете во многом были получены благодаря применению митохондриально-направленных антиоксидантов (МНА). Эти соединения избирательно накапливаются в отрицательно заряженном матриксе митохондрий благодаря входящему в их состав катионному остатку и нейтрализуют действие митоАФК. Эти антиоксиданты эффективно блокируют воспалительные реакции как иммунных клеток, так и эндотелия. За последнее десятилетие накоплен большой объём данных о терапевтическом действии МНА в животных моделях различных патологий. Наиболее детально исследован SkQ1 [15], митохондриально-направленный антиоксидант, разработанный под руководством В.П. Скулачёва. Показано, что SkQ1 спасает мышей в модели острого асептического воспаления при внутривенном введении фактора некроза опухолей [16], а также в модели пиелонефрита, где острое воспаление было вызвано введением бактериальных препаратов [17]. Кроме того, SkQ1 оказывал терапевтическое действие в моделях ишемического инсульта и инфаркта миокарда, а также в моделях глазных заболеваний [15]. Все эти патологии во многом зависят от воспалительных процессов, и это позволяет предполагать, что противовоспалительное действие SkQ1 по крайней мере отчасти определяет его терапевтическую эффективность. Приведённые данные показывают,

что нормальные клеточные функции (в частности, генерация митоАФК) участвуют в формировании иммунных реакций, которые могут вести к гибели организма (феноптозу). Следует отметить, что как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях долговременный приём традиционных (как правило, природных) антиоксидантов не показал ни значительного терапевтического действия, ни увеличения продолжительности жизни [18]. Можно полагать, что основных причин этому две: (1) низкая эффективность природных антиоксидантов в приемлемых дозах, и (2) существование многочисленных побочных эффектов, обусловленных тем, что АФК необходимы для нормальных физиологических процессов. Имеющиеся данные позволяют надеяться, что митохондриально-направленные антиоксиданты могут быть лишены этих недостатков. Исследования, цитированные выше, показали, что в моделях острых воспалительных патологий SkQ1 обладал выраженным терапевтическим действием. Длительный приём не сопровождался развитием каких-либо патологий у мышей [19]. SkQ1 заметно увеличивал среднюю продолжительность жизни лабораторных мышей [20], и особенно ярко этот эффект был выражен у мутантной короткоживущей линии [21]. Можно предполагать, что такое действие SkQ1 хотя бы отчасти было связано с подавлением врождённого иммунитета.

Концепция феноптоза В.П. Скулачёва включает представление о «медленном феноптозе», который эквивалентен запрограммированному старению. Гипотеза о роли врождённого иммунитета в феноптозе может быть распространена и на этот случай. Во многом она перекликается с гипотезой «воспалительного старения» (inflammaging), предложенной С. Franceschi [22]. В полном согласии с этой гипотезой многолетние эксперименты по селекции долгоживущих мух дрозофил привели к отбору мух с подавленной иммунной системой [23]. Похожий эксперимент, по-видимому, был поставлен в природе в ходе эволюции летучих мышей. У этих животных благодаря точечной мутации одного гена существенно снижен антивирусный иммунитет [24]. Летучие мыши пошли по пути мирного сосуществования с множеством вирусов, что сделало их резервуаром крайне опасных патогенов. Возможно, именно благодаря ослаблению иммунитета летучие мыши живут значительно дольше (10–20 лет, а некоторые виды до 40 лет) большинства животных сходного размера. Предполагается, что снижение иммунитета в этом случае компенсируется очень высокой температурой тела, которая возникает при полёте.



Схема, иллюстрирующая гипотезу о связи реакций врождённого иммунитета и феноптоза. Под «лёгкими расстройствами» на схеме подразумеваются заболевания и повреждения, при которых защитная функция врождённого иммунитета преобладает над самоубийственной. Сепсис, который развивается как ответ организма на инфекцию, отделён от самих инфекций, чтобы подчеркнуть его неконтагиозность

Не исключено, что подобная стратегия реализуется также у некоторых птиц (альбатросы, крупные попугаи), которые живут значительно дольше (100 лет и более), чем их нелетающие сородичи.

Отдельного обсуждения заслуживают недавно обнаруженные особенности иммунной системы у долгоживущих грызунов: голого землекопа (*Heterocephalus glaber*) и слепыша (*Spalax spp.*). У голого землекопа наблюдается более высокое соотношение миелоидных и лимфоидных клеток по сравнению с мышами, усиленная продукция провоспалительных цитокинов в макрофагах, а также присутствует особая субпопуляция нейтрофилов, активно вырабатывающая антимикробные пептиды, что указывает на высокую активность врождённого иммунитета [25]. В то же время у него мутированы гены RIPK3 и MLKL, которые необ-

ходимы для некроптоза – типа некротической гибели клеток, который вызывает сильное воспаление. Это коррелирует с ослабленной инфильтрацией иммунных клеток в повреждённые участки кожи [26]. Интересно, что тот же фенотип наблюдается при ингибировании киназной активности RIPK3 или при нокауте соответствующего гена у мышей [26]. Кроме того, у голого землекопа отсутствуют важные для врождённого иммунитета естественные клетки-киллеры (NK cells), способные уничтожать заражённые вирусом клетки [25]. Адаптивный иммунитет голого землекопа также имеет свои особенности. Показано, что у голого землекопа уменьшено содержание цитотоксических Т-клеток, что коррелирует с замедленной инволюцией тимуса [27]. У слепыша инволюция тимуса при старении протекает нормально, но при этом не повышается уровень экспрессии

факторов дифференцировки Т-клеток, а также генов, отвечающих за цитотоксичность, что характерно для быстро стареющих грызунов. Кроме того, анализ иммуноглобулинов-М у слепыша указывает на более короткую память В-клеток [28]. Все приведённые данные указывают на то, что у долгоживущих грызунов особенности иммунной системы могут способствовать реализации различных стратегий, ведущих к увеличению продолжительности жизни. Возможно, некоторые из стратегий отменяют (как у землекопа) или замедляют (как у слепыша) исполнение программы фенотипа.

Предложенная нами гипотеза на первый взгляд глубоко пессимистична, так как предполагает, что одна из основных защитных систем организма запрограммирована на его уничтожение в критических условиях. Однако если эта гипотеза верна и нам известен механизм, лежащий в основе множества тяжёлых заболеваний и старения, то можно надеяться на разработку средств, которые бы его ослабляли. В конце концов, человек может позволить себе хотя бы на время подавить врождённый иммунитет, ведь у нас есть ещё и адаптивный иммунитет, антибиотики и противовирусные препараты. Одним из прототипов

«лекарства против фенотипа» могут стать митохондриально-направленные антиоксиданты, такие как SkQ1. Хочется верить, что разработка и применение подобных препаратов может сделать нашу жизнь более продолжительной и менее отягощённой самыми различными заболеваниями.

Вклад авторов. Б.В.Ч. выдвинул обсуждаемую гипотезу, Б.В.Ч. и К.Г.Л. работали над текстом, К.Г.Л. создал схему, иллюстрирующую гипотезу.

Финансирование. Работа выполнена в рамках Госзадания «Исследование механизмов преобразования энергии в мембранных системах, связанных с циклическим переносом ионов водорода и натрия ферментами электрон-транспортных цепей, механизмов продукции активных форм кислорода и их роли в физиологии клетки» (АААА-А19-119031390114-5).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Skulachev, V. P. (1999) Phenoptosis: programmed death of an organism, *Biochemistry (Moscow)*, **64**, 1418-1426.
2. Skulachev, V. P. (1997) Aging is a specific biological function rather than the result of a disorder in complex living systems: biochemical evidence in support of Weismann's hypothesis, *Biochemistry (Moscow)*, **62**, 1191-1195.
3. Skulachev, V. P., Shilovsky, G. A., Putyatina, T. S., Popov, N. A., Markov, A. V., Skulachev, M. V., and Sadovnichii, V. A. (2020) Perspectives of *Homo sapiens* lifespan extension: focus on external or internal resources, *Aging (Albany NY)*, **12**, 5566-5584, doi: 10.18632/aging.102981.
4. Chernyak, B. V., Lyamzaev, K. G., and Mulkidjanian, A. Y. (2021) Innate immunity as an executor of the programmed death of individual organisms for the benefit of the entire population, *Int. J. Mol. Sci.*, **22**, 13480, doi: 10.3390/ijms222413480.
5. Janeway, C. A. (1989) Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology, *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.*, **54 Pt. 1**, 1-13, doi: 10.1101/sqb.1989.054.01.003.
6. Lyamzaev, K. G., Zinovkin, R. A., and Chernyak, B. V. (2022) Extrusion of mitochondria: garbage clearance or cell-cell communication signals? *J. Cell Physiol.*, **237**, 2345-2356, doi: 10.1002/jcp.30711.
7. Andersson, U., Yang, H., and Harris, H. (2018) High-mobility group box 1 protein (HMGB1) operates as an alarmin outside as well as inside cells, *Semin. Immunol.*, **38**, 40-48, doi: 10.1016/j.smim.2018.02.011.
8. Aziz, M., Brenner, M., and Wang, P. (2019) Extracellular CIRP (eCIRP) and inflammation, *J. Leukoc. Biol.*, **106**, 133-146, doi: 10.1002/JLB.3MIR1118-443R.
9. Denning, N. L., Aziz, M., Gurien, S. D., and Wang, P. (2019) DAMPs and NETs in sepsis, *Front. Immunol.*, **10**, 2536, doi: 10.3389/fimmu.2019.02536.
10. Vorobjeva, N., Prikhodko, A., Galkin, I., Pletjushkina, O., Zinovkin, R., Sud'ina, G., Chernyak, B., and Pinegin, B. (2017) Mitochondrial reactive oxygen species are involved in chemoattractant-induced oxidative burst and degranulation of human neutrophils *in vitro*, *Eur. J. Cell. Biol.*, **96**, 254-265, doi: 10.1016/j.ejcb.2017.03.003.
11. Vorobjeva, N., Galkin, I., Pletjushkina, O., Golyshev, S., Zinovkin, R., Prikhodko, A., Pinegin, V., Kondratenko, I., Pinegin, B., and Chernyak, B. (2020) Mitochondrial permeability transition pore is involved in oxidative burst and NETosis of human neutrophils, *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.*, **1866**, 165664, doi: 10.1016/j.bbadis.2020.165664.
12. Yin, M., and O'Neill, L. A. J. (2021) The role of the electron transport chain in immunity, *FASEB J.*, **35**, e21974, doi: 10.1096/fj.202101161R.

13. Zinovkin, R. A., Romaschenko, V. P., Galkin, I. I., Zakharova, V. V., Pletjushkina, O. Y., Chernyak, B. V., and Popova, E. N. (2014) Role of mitochondrial reactive oxygen species in age-related inflammatory activation of endothelium, *Aging (Albany NY)*, **6**, 661-674, doi: 10.18632/aging.100685.
14. Zhou, R., Yazdi, A. S., Menu, P., and Tschopp, J. (2011) A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation, *Nature*, **469**, 221-225, doi: 10.1038/nature09663.
15. Skulachev, V. P., Anisimov, V. N., Antonenko, Y. N., Bakeeva, L. E., Chernyak, B. V., Elichev, V. P., Filenko, O. F., Kalinina, N. I., Kapelko, V. I., and Kolosova, N. G. (2009) An attempt to prevent senescence: a mitochondrial approach, *Biochim. Biophys. Acta*, **1787**, 437-461, doi: 10.1016/j.bbabi.2008.12.008.
16. Zakharova, V. V., Pletjushkina, O. Y., Galkin, I. I., Zinovkin, R. A., Chernyak, B. V., Krysko, D. V., Bachert, C., Krysko, O., Skulachev, V. P., and Popova, E. N. (2017) Low concentration of uncouplers of oxidative phosphorylation decreases the TNF-induced endothelial permeability and lethality in mice, *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.*, **1863**, 968-977, doi: 10.1016/j.bbadis.2017.01.024.
17. Plotnikov, E. Y., Morosanova, M. A., Pevzner, I. B., Zorova, L. D., Manskikh, V. N., Pulkova, N. V., Galkina, S. I., Skulachev, V. P., and Zorov, D. B. (2013) Protective effect of mitochondria-targeted antioxidants in an acute bacterial infection, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **110**, E3100-3108, doi: 10.1073/pnas.1307096110.
18. Conti, V., Izzo, V., Corbi, G., Russomanno, G., Manzo, V., De Lise, F., Di Donato, A., and Filippelli, A. (2016) Antioxidant supplementation in the treatment of aging-associated diseases, *Front. Pharmacol.*, **7**, 24, doi: 10.3389/fphar.2016.00024.
19. Anisimov, V. N., Bakeeva, L. E., Egormin, P. A., Filenko, O. F., Isakova, E. F., Manskikh, V. N., Mikhelson, V. M., Panteleeva, A. A., Pasyukova, E. G., Pilipenko, D. I., Piskunova, T. S., Popovich, I. G., Roshchina, N. V., Rybina, O. Y., Saprunova, V. B., Samoylova, T. A., Semenchenko, A. V., Skulachev, M. V., Spivak, I. M., Tsybul'ko, E. A., Tyndyk, M. L., Vyssokikh, M. Y., Yurova, M. N., Zabezhinsky, M. A., and Skulachev, V. P. (2008) Mitochondria-targeted plastoquinone derivatives as tools to interrupt execution of the aging program. 5. SkQ1 prolongs lifespan and prevents development of traits of senescence, *Biochemistry (Moscow)*, **73**, 1329-1342, doi: 10.1134/s0006297908120055.
20. Anisimov, V. N., Egorov, M. V., Krasilshchikova, M. S., Lyamzaev, K. G., Manskikh, V. N., Moshkin, M. P., Novikov, E. A., Popovich, I. G., Rogovin, K. A., Shabalina, I. G., Shekarova, O. N., Skulachev, M. V., Titova, T. V., Vygodin, V. A., Vyssokikh, M. Y., Yurova, M. N., Zabezhinsky, M. A., and Skulachev, V. P. (2011) Effects of the mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 on lifespan of rodents, *Aging (Albany NY)*, **3**, 1110-1119, doi: 10.18632/aging.100404.
21. Shabalina, I. G., Vyssokikh, M. Y., Gibanova, N., Csikasz, R. I., Edgar, D., Hallden-Waldemarson, A., Rozhdestvenskaya, Z., Bakeeva, L. E., Vays, V. B., Pustovidko, A. V., Skulachev, M. V., Cannon, B., Skulachev, V. P., and Nedergaard, J. (2017) Improved health-span and lifespan in mtDNA mutator mice treated with the mitochondrially targeted antioxidant SkQ1, *Aging (Albany NY)*, **9**, 315-339, doi: 10.18632/aging.101174.
22. Franceschi, C., Garagnani, P., Parini, P., Giuliani, C., and Santoro, A. (2018) Inflammaging: a new immunometabolic viewpoint for age-related diseases, *Nat. Rev. Endocrinol.*, **14**, 576-590, doi: 10.1038/s41574-018-0059-4.
23. Fabian, D. K., Garschall, K., Klepsatel, P., Santos-Matos, G., Sucena, É., Kapun, M., Lemaitre, B., Schlötterer, C., Arking, R., and Flatt, T. (2018) Evolution of longevity improves immunity in *Drosophila*, *Evol. Lett.*, **2**, 567-579, doi: 10.1002/evl3.89.
24. Banerjee, A., Baker, M. L., Kulcsar, K., Misra, V., Plowright, R., and Mossman, K. (2020) Novel insights into immune systems of bats, *Front. Immunol.*, **11**, 26, doi: 10.3389/fimmu.2020.00026.
25. Hilton, H. G., Rubinstein, N. D., Janki, P., Ireland, A. T., Bernstein, N., Fong, N. L., Wright, K. M., Smith, M., Finkle, D., Martin-McNulty, B., Roy, M., Imai, D. M., Jojic, V., and Buffenstein, R. (2019) Single-cell transcriptomics of the naked mole-rat reveals unexpected features of mammalian immunity, *PLoS Biol.*, **17**, e3000528, doi: 10.1371/journal.pbio.3000528.
26. Oka, K., Fujioka, S., Kawamura, Y., Komohara, Y., Chujo, T., Sekiguchi, K., Yamamura, Y., Oiwa, Y., Omamiuda-Ishikawa, N., Komaki, S., Sutoh, Y., Sakurai, S., Tomizawa, K., Bono, H., Shimizu, A., Araki, K., Yamamoto, T., Yamada, Y., Oshiumi, H., and Miura, K. (2022) Resistance to chemical carcinogenesis induction via a dampened inflammatory response in naked mole-rats, *Commun. Biol.*, **5**, 287, doi: 10.1038/s42003-022-03241-y.
27. Emmrich, S., Tolibzoda Zakusilo, F., Trapp, A., Zhou, X., Zhang, Q., Irving, E. M., Drage, M. G., Zhang, Z., Gladyshev, V. N., Seluanov, A., and Gorbunova, V. (2021) Ectopic cervical thymi and no thymic involution until midlife in naked mole rats, *Aging Cell*, **20**, e13477, doi: 10.1111/accel.13477.
28. Izraelson, M., Metsger, M., Davydov, A. N., Shagina, I. A., Dronina, M. A., Obratsova, A. S., Miskevich, D. A., Mamedov, I. Z., Volchkova, L. N., Nakonechnaya, T. O., Shugay, M., Bolotin, D. A., Staroverov, D. B., Sharonov, G. V., Kondratyuk, E. Y., Zagaynova, E. V., Lukyanov, S., Shams, I., Britanova, O. V., and Chudakov, D. M. (2021) Distinct organization of adaptive immunity in the long-lived rodent *Spalax galili*, *Nat. Aging*, **1**, 179-189, doi: 10.1038/s43587-021-00029-3.

INNATE IMMUNITY AND PHENOPTOSIS

Hypothesis

B. V. Chernyak¹ and K. G. Lyamzaev^{1,2}¹ *Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University, 119992 Moscow, Russia*² *The “Russian Clinical Research Center for Gerontology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Pirogov Russian National Research Medical University, 129226 Moscow, Russia*

The hypothesis is presented, according to which the main mechanism for the realization of phenoptosis (programmed death of the organism) is the activation of the innate immune system reactions. In support of the hypothesis, we discuss (1) data on the active release of signaling molecules from the cell causing excessive inflammation; (2) data on the involvement of mitochondrial production of reactive oxygen species in the immune response.

Keywords: pathogen-associated molecular patterns (PAMPs), damage-associated molecular patterns (DAMPs), mitochondrially-targeted antioxidants, inflammation, inflammasome, programmed death, phenoptosis