

© Пирожков С.В., Литвицкий П.Ф., 2017
УДК 616-092

Пирожков С.В., Литвицкий П.Ф.

Роль инфламмосом в патогенезе социально-значимых заболеваний человека

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет» им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Россия, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Инфламмосома — важный компонент нативного иммунитета. Она представляет собой макромолекулярный комплекс, включающий сенсорные элементы, адапторные белки и зимоген каспазы-1. Под действием продуктов распада тканей и патогенных микроорганизмов инфламмосома активируется и превращает про-IL-1 β и про-IL-18 в активные интерлейкины. Активация инфламмосом отмечена при многих воспалительных заболеваниях и служит мишенью для терапевтических воздействий. В настоящем обзоре обсуждается вклад инфламмосом в патогенез социально-значимых заболеваний человека, таких, как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, артриты, болезни легких, печени и почек. Результаты клинических исследований и модельных экспериментов на линиях мышей с нокаутированными генами компонентов инфламмосомы говорят о существенной роли этих структур в прогрессировании патологии, связанной с воспалительным повреждением тканей.

Ключевые слова: инфламмосома; NLRP3; IL-1 β ; атеросклероз; ишемическая болезнь сердца; сахарный диабет; болезни легких; гепатит; нефропатия.

Для цитирования: Пирожков С.В., Литвицкий П.Ф. Роль инфламмосом в патогенезе социально-значимых заболеваний человека. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2017; 61(4): 77–89.

DOI: 10.25557/0031-2991.2018.01.77-89

Для корреспонденции: Пирожков Сергей Викторович, доктор мед. наук, проф. каф. патофизиологии, e-mail: arnhem-domain@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 30.08.2017

Pirozhkov S.V., Litvitskiy P.F.

Role of inflammasomes in pathogenesis of diseases with a high impact on public health

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya Str. 8, Bld. 2, Moscow 119991, Russia

An inflammasome becomes activated under the action of tissue decay products or pathogenic microorganisms and converts pro-IL-1 and pro-IL-18 to their active forms. Activation of inflammasomes has been reported in many inflammatory diseases and serves as a target for therapeutic interventions. The present review discusses the contribution of inflammasomes to pathogenesis of diseases with a high impact on public health, such as atherosclerosis, ischemic heart disease, diabetes mellitus, arthritis, diseases of lungs and kidneys. Results of clinical studies and animal experiments on knockout mouse strains with a deficit of inflammasome components suggest a significant role of these structures in progression of pathology associated with inflammatory damage to tissues.

Keywords: inflammasome; NLRP3; IL-1 β ; atherosclerosis; ischemic heart disease; diabetes mellitus, lung diseases; hepatitis; nephropathy.

For citation: Pirozhkov S.V., Litvitskiy P.F. Role of inflammasomes in pathogenesis of diseases with a high impact on public health. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal).* 2017; 61(4): 77–89. (in Russian). DOI: 10.25557/0031-2991.2018.01.77-89

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

For correspondence: Pirozhkov S.V., Dr. Sci., Professor, e-mail: arnhem-domain@yandex.ru

Received 30.08.2017

Инфламмосомы — это крупные белковые комплексы, которые образуются в цитозоле клетки в ответ на сигналы об опасности или наличии патогенных микроорганизмов. Сенсорная молекула (паттерн-распознающий рецептор, или PRR) в составе инфламмосом реагирует на биомолекулы, имеющие определенные структурные компоненты: DAMP (связанные с повреждением молекулярные конфигурации) или PAMP (патоген-ассоциированные молекулярные конфигурации), после чего происходит сборка инфламмосомной частицы, которая служит платформой для активации каспазы-1 — цистеиновой протеазы, опосредующей протеолитический процессинг и активацию цитокинов IL-1 и IL-18. Большинство видов инфламмосом содержат три основных компонента: один из белков семейства NLR (NOD-подобного рецептора), белок ASC (белок-адаптер с доменом активации каспазы) и молекулы каспазы-1 [1]. Инфламмосомные комплексы обозначают по типу NLR белка, входящего в их состав. Таким образом, выделяют инфламмосомы NLRP1, NLRP3, NLRP6, NLRP7, NLRP12 и NLRC4. Описаны еще два типа инфламмосом, которые включают белки семейства PYHIN (пирин и белок, содержащий домен HIN): инфламмосома AIM2 (аббревиатура от «отсутствует при меланоме» — *absent in melanoma*), способная узнавать цитоплазматическую двуцепочечную ДНК (dsDNA) [2], и инфламмосома IFI16 (аббревиатура от «IFN γ -индуцируемый протеин 16»). Из всех упомянутых типов инфламмосом, наибольшее внимание исследователей привлекает NLRP3, которая распознает сигналы опасности и опосредует развитие стерильной воспалительной реакции при различных заболеваниях [3]. В молекуле NLRP3 выделяют три домена: LRR (С-концевой, содержащий обогащенные лейцином повторы), центральный домен NACHT (обладает АТФ-азной активностью и обеспечивает олигомеризацию протеинов) и N-концевой эффекторный (пириновый) домен — PD. ASC состоит из N-терминального PD и С-терминального домена рекрутирования каспазы (CARD). Каспаза-1 включает домен CARD и домен с каспазной активностью. Домен LRR в составе NLRP3 служит для распознавания сигналов, запускающих процесс сборки активной инфламмосомы, в ходе которой компоненты инфламмосомы реагируют между собой аналогичными участками путем гомофильных PYD-PYD и CARD-CARD взаимодействий.

Инфламмосома NLRP3 участвует в иммунном ответе против бактерий, таких, как золотистый стафилококк и гонококк, вирусов Vaccinia и Influenza, грибка *Candida albicans*, гемозоина (малярийного пигмента) [4], но особенностью NLRP3 является ответ на сигналы повреждения клетки (DAMP), такие,

как АТФ и урат, а также на повышенную генерацию активных форм кислорода [5]. Кроме того, инфламмосома NLRP3 активируется частицами кристаллов (квасцов, кремниевой кислоты, мочевой кислоты, асбеста), химическими раздражителями, УФ светом диапазона В, амилоидом β и амилоидным полипептидом (амилином) островков поджелудочной железы [6]. В исследованиях на изолированных макрофагах и экспериментальных моделях установлено, что активацию NLRP3 инфламмосомы вызывают окисленные ЛНП (oxLDL) и кристаллы холестерина [7, 8].

Активная инфламмосома NLRP3 образуется в ответ на флоготенный раздражитель прежде всего в клетках системы иммунобиологического надзора: макрофаги, моноциты, дендритные клетки, нейтрофилы селезенки [9, 10]. Сам процесс активации NLRP3 протекает в два этапа [11, 12]. На первом этапе различные молекулы, содержащие PAMP и DAMP, стимулируют Toll-подобные рецепторы, что приводит к активации сигнального пути ядерного фактора NF- κ B. В результате этого усиливается транскрипция компонентов инфламмосомы, таких, как неактивный белок NLRP3, про-IL-1 β и про-IL-18 [13]. На втором этапе активации инфламмосомы NLRP3 происходит олигомеризация NLRP3 и последующее объединение NLRP3, ASC, и про-каспазы-1 в мультимолекулярный комплекс, который трансформирует про-каспазу-1 в каспазу-1. Последняя расщепляет незрелые формы интерлейкинов до активных IL-1 β и IL-18, в свою очередь, инициирующих и усиливающих воспалительный ответ.

Иммунный ответ, опосредованный инфламмосомами играет важную роль в защите организма от инфекций, однако неадекватная активация инфламмосом является определяющим фактором или вносит существенный вклад в патогенез ряда сердечно-сосудистых, легочных, метаболических заболеваний, артритов, а также болезней печени и почек.

Атеросклероз

При атеросклеротическом поражении сосудов кристаллы холестерина и лейкоциты накапливаются в интима артерий, ограничивая приток крови к органам. С помощью микроскопии в эксперименте на животных показано, что в зоне атеросклеротического поражения сосуда имеются мельчайшие кристаллы холестерина, причем их появление совпадает с началом миграции в интиму воспалительных клеток [14]. В той же работе подтверждается, что кристаллы холестерина активируют NLRP3 инфламмосому в фагоцитах *in vitro* в процессе фаго-лизосомального повреждения. Аналогично, при интраперитонеальной инъекции кристаллы холестерина инициируют острую воспалительную реакцию, которая слабо развивалась

у мышей, дефицитных по компонентам NLRP3 инфламмосомы, катепсинам В и L, а также IL-1. Более того, когда дефицитным по ЛНП-рецептору мышам пересаживали клетки костного мозга с нокаутированными генами NLRP3, ASC, IL-1 α/β и скормливали насыщенный холестерином рацион, ранние атеросклеротические изменения в артериальных сосудах были слабо выражены, а содержание в крови IL-18 — снижено [14].

Аналогичные результаты были получены на другой модели атеросклероза — мышцах, нокаутированных по гену апо-Е. Дефицит каспазы-1 у линии мышей апо-Е⁻/апо-Е⁻ сопровождался уменьшением инфильтрации стенки артерий макрофагами и выраженности атеросклеротического поражения [15].

Минимально модифицированные ЛНП служат пусковым фактором для активации в клетках NLRP3 инфламмосомы. Имеются данные, что этот процесс опосредован гомодимером TLR4/6 и рецептором CD36 [16]. Это, наряду со склонностью минимально модифицированных ЛНП образовывать кристаллы и разрушать мембрану лизосом, может быть достаточным для передачи сигналов, вызывающих усиление секреции IL-1 β . В экспериментах с клеточной линией моноцитов человека Thp-1 показано, что окисленные фракции липопротеинов низкой и высокой плотности ox-LDL и ox-HDL не только усиливают экспрессию гена NLRP3, но и секрецию IL-1 β и IL-18 [AMS-12-28012]. Экспрессия NLRP3 и провоспалительных цитокинов уменьшалась в присутствии нативной фракции липопротеинов высокой плотности.

В ходе экспериментального атеросклероза у мышей в очаге поражения артерии были обнаружены не только макрофаги и дендритные клетки, но и нейтрофилы [14]. IL-1 β играет ключевую роль в привлечении нейтрофилов, а зависимое от IL-1 накопление нейтрофилов в брюшной полости часто используют как *in vivo* маркер активации NLRP3 инфламмосомы и продукции IL-1 [17, 18]. Кристаллы холестерина провоцируют интенсивное накопление нейтрофилов в брюшной полости. Эта реакция слабо проявляется у мышей, имеющих дефицит IL-1, рецептора для IL-1 (IL-1R), компонентов NLRP3 инфламмосомы, а также катепсинов В и L [14].

У пациентов, переживших инфаркт миокарда, в атеросклеротических бляшках сонных артерий выявили значительное увеличение содержания мРНК NLRP3, ASC, каспазы-1, IL-1 β и IL-18 по сравнению со стенкой артерий здоровых лиц [19]. При этом концентрация мРНК NLRP3 была выше в бляшках пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза по сравнению с теми, у кого симптомов не было. Скопление CD68⁺ макрофагов (носителей скэвенджер-рецептора) наблюдалось в тех же участках ате-

росклеротического повреждения артерий, где была высокая экспрессия генов NLRP3 и ASC. Последнее отмечено и в некоторых гладкомышечных клетках.

В связи с тем, что активные формы кислорода (АФК), генерируемые в митохондриях, имеют важное значение для активации NLRP3 в ответ на различные стимулы, удаление поврежденных митохондрий путем аутофагии (митофагия) ослабляет эту активацию [20]. Установлено, что в процессе аутофагии происходит захват и деградация самого комплекса NLRP3-инфламмосомы путем убиквитинации и таким образом регулируется его активность [21]. У мышей линии Atg 5^{-/-} с дефектом аутофагии отмечено ускоренное развитие атеросклероза, что сопровождалось усиленной активацией NLRP3-инфламмосомы [22]. Более того, с учетом ключевой роли лизосом в образовании аутолизосомы и деградации веществ в виде твердых частиц, активация биогенеза лизосом в макрофагах за счет гиперэкспрессии фактора транскрипции EB (TFEB) ингибирует активацию NLRP3-инфламмосомы под действием кристаллов холестерина и этим ослабляет прогрессирование атеросклероза [23].

Повреждение миокарда при инфаркте и ишемии-реперфузии

Воспаление — ключевой процесс, опосредующий повреждение и регенерацию ткани сердца при инфаркте миокарда [24]. Среди множества медиаторов, регулирующих этот процесс в миокарде, заметная роль принадлежит IL-1 β . В экспериментах на животных показано, что нейтрализующие антитела против IL-1 β и препарат анакинра — антагонист рецептора для IL-1 β (IL-1RA), ограничивают повреждение при остром инфаркте миокарда [25]. В одном из исследований использовали две генно-модифицированные линии мышей: нокаутную по гену ASC (ASC-KO) и нокаутную по гену каспазы-1 (caspase-1 KO) [26]. У животных моделировали ишемию-реперфузию миокарда путем окклюзии левой передней нисходящей коронарной артерии. В условиях ишемии-реперфузии экспрессию гена ASC обнаружили в нейтрофилах, инфильтрирующих миокард, и макрофагах, а также в сосудистых клетках и резидентных фибробластах сердца. В миокарде мышей обеих линий наблюдалось существенное уменьшение воспалительной реакции, то есть инфильтрации ткани воспалительными клетками и экспрессии цитокинов/хемокинов, по сравнению с диким генотипом. Кроме того, у трансгенных мышей значительно сокращалась зона инфаркта, фиброза сердца и величина левожелудочковой дисфункции.

Полученные результаты указывают на важность инфламмасом не только в воспалительных клетках костномозгового происхождения, но и в резидентных клетках сердца, таких, как кардиомиоциты и фибробласты [26]. Дальнейшие эксперименты показали, что именно фибробласты, а не кардиомиоциты ответственны за активацию инфламмасом, хотя ген *ASC* экспрессируется в обоих типах клеток. При этом активация инфламмасом при инфаркте миокарда может, предположительно, опосредоваться образованием активных форм кислорода или выходящим током K^+ .

Для того, чтобы секреция $IL-1\beta$ при ишемии-реперфузии многократно возрастала, фибробласты сердца должны получить два сигнала. Первый — для усиления транскрипции про- $IL-1\beta$, что достигается активацией $NF-\kappa B$ через пути, опосредованные Toll-подобным рецептором (TLR). Второй — для процессинга про- $IL-1\beta$ в зрелую форму с помощью инфламмасом. Выделенный фибробластами сердца $IL-1\beta$ инициирует воспалительную реакцию и синтез цитокинов/хемокинов, которые активируют и привлекают клетки воспаления — моноциты/макрофаги и нейтрофилы, в очаг ишемии, что, в свою очередь, приводит к дальнейшему повреждению миокарда.

В эксперименте ингибирование $NLRP3$ и рецептора $P2X7$ с помощью коротких интерферирующих молекул РНК или фармакологического ингибитора предотвращало активацию инфламмасом и гибель кардиомиоцитов при инфаркте миокарда, а также оптимизировало ремоделирование [27]. $P2X7$ представляет собой пуриnergический рецепторный канал, который активируется внеклеточным АТФ, выделяемым из поврежденных клеток. В результате усиливается выходящий ток K^+ с последующей активацией инфламмасом [28].

Таким образом, было показано, что в кардиомиоцитах образуются $NLRP3$ инфламмасомы, но их активация приводит не к секреции $IL-1\beta$, а к зависимой от каспазы-1 клеточной смерти, которая получила название пироптоз [28].

Сахарный диабет

Факторы нативного иммунитета и $NLRP3$ -инфламмасомы могут играть существенную роль в патогенезе сахарного диабета типа II. Показано, что высокие концентрации глюкозы стимулируют секрецию $IL-1\beta$ β -клетками поджелудочной железы, что в последующем приводит к их дисфункции и клеточной смерти.

Действуя на изолированные клетки, $IL-1\beta$ понижал чувствительность к инсулину, усиливая JNK -зависимое фосфорилирование серина в составе субстрата-1 инсулинового рецептора ($IRS-1$), что нарушало

индуцируемую инсулином передачу сигнала по $PI3K$ -Акт пути [29]. В то же время, $IL-1\beta$ стимулирует экспрессию $TNF-\alpha$, который может независимо подавлять сигнал от инсулинового рецептора [30]. Вместе с избытком свободных жирных кислот в крови $IL-1\beta$ провоцирует метаболические стрессорные реакции, такие как стресс эндоплазматического ретикулума и окислительный стресс. Обе эти реакции вызывают развитие воспаления и гибель β -клеток поджелудочной железы, внося вклад в патогенез диабета типа II [31].

В свою очередь, потеря β -клеток усугубляет гипергликемию, запуская порочный круг воспалительной реакции в островковой части поджелудочной железы. На изолированных макрофагах и экспериментальных моделях сахарного диабета типа II показано, что гипергликемия и свободные жирные кислоты активируют $NLRP3$ -инфламмасому, приводя к нарушению метаболизма глюкозы и нарастанию резистентности к инсулину [32, 33]. Глюкоза при высоких концентрациях усиливает инфламмасо-опосредованный синтез $IL-1\beta$ в β -клетках поджелудочной железы при участии белка $TXNIP$ (тиоредоксин-связывающего белка) [34]. Под действием глюкозы в β -клетках у больных сахарным диабетом типа II развивается окислительный стресс, сопровождающийся повышенной продукцией активных форм кислорода (ROS). Последние вызывают конформационные изменения в молекуле $TXNIP$, ускоряют диссоциацию ее комплекса с тиоредоксином и образование комплекса с $NLRP3$, что приводит к сборке активной инфламмасомы [34].

В ряде исследований обнаружено, что у мышей, которых кормили рационом с избытком жиров и которые имели дефицит $NLRP3$, ASC и/или каспазы-1, толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину были выше, чем у мышей дикого фенотипа [29, 34, 35]. Это сопровождалось пониженным содержанием провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, печени и жировой ткани, а также большей эффективностью инсулин- $PI3K$ -Акт сигнального пути у животных первой из этих групп. Данные исследования указывают на прямую связь $NLRP3$ -инфламмасомы, хронического воспаления и резистентности к инсулину.

Островковый амилоидный полипептид ($IAPP$) представляет собой пептидный гормон, секретруемый β -клетками вместе с инсулином. У больных сахарным диабетом типа II $IAPP$ служит источником синтеза амилоида в островках поджелудочной железы. *In vitro* $IAPP$ вызывает активацию $NLRP3$ -инфламмасомы в изолированных макрофагах и дендритных клетках посредством механизма «пертурбации фаголизосом» и при участии катепсинов В и L [36].

Получены данные, что пальмитиновая кислота и церамид — компоненты насыщенного жирами рациона, который способствует сахарному диабету типа II, могут активировать NLRP3-инфламмасому. В макрофагах мышей пальмитат ингибировал АМР-активируемую протеинкиназу (АМРК), вызывая нарушения аутофагии и усиленную генерацию ROS в митохондриях, что является одним из гипотетических механизмов активации инфламмасы NLRP3 [29].

Роль NLRP3-инфламмасы также подтверждается положительным эффектом анакинры у пациентов с сахарным диабетом типа II. Применение этого препарата способствовало улучшению секреторной функции β -клеток и снижению концентрации глюкозы в крови [37]. Также было обнаружено, что сахаропонижающий препарат глибурид снижает активацию NLRP3-инфламмасы под действием различных стимулов и предотвращает образование IL-1 β [38].

Имеются данные о роли инфламмасы NLRP3 и в патогенезе инсулин-зависимого сахарного диабета. Исследования демонстрируют сильную корреляцию между полиморфизмом гена NLRP3 и предрасположенностью к сахарному диабету типа I [39]. На модели стрептозотоцинового диабета у мышей показана усиленная экспрессия NLRP3, ASC и про-IL-1 β в лимфатических узлах поджелудочной железы [40]. Кроме того, у трансгенных мышей, дефицитных по NLRP3 или рецептору для IL-1 (IL-1R), но не ASC, по сравнению с диким фенотипом, гораздо реже развивается сахарный диабет после инъекций стрептозотина, меньше выраженность инсулита в поджелудочной железе, ниже концентрация глюкозы в крови, а в лимфузах меньше количество IL-17- и IFN- γ -продуцирующих Т-лимфоцитов (Th17 и Th1).

Болезни легких

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)

ХОБЛ клинически проявляется хроническим бронхитом, который периодически обостряется на фоне вторичных инфекций, и эмфиземой. Основными факторами патогенеза ХОБЛ считают дисбаланс между активностью протеаз нейтрофилов и содержанием ингибиторов протеаз в плазме крови, интенсивность воспаления в слизистой оболочке дыхательных путей, оксидативный стресс и усиленный апоптоз. Важным причинным фактором ХОБЛ является табачный дым, который действует, прежде всего, на эпителий дыхательных путей, но активирует также воспалительные клетки легочной ткани. В эксперименте табачный дым вызывал накопление нейтрофилов в бронхоальвеолярном пространстве и паренхиме легких. Эта нейтрофильная реакция слабо выражена у трансгенных мышей, имеющих дефицит рецепторов

TLR4 и IL-1R1, а также при низкой экспрессии «гена первичного ответа при миелоидной дифференциации-88» (myeloid differentiation primary response gene 88) [41]. Макрофаги, активированные табачным дымом *in vitro*, генерировали повышенное количество про-IL-1 β , но усиление секреции IL-1 β возникало только при дополнительной стимуляции активатором инфламмасы АТФ. Целенаправленная гиперэкспрессия IL-18, регулируемого инфламмасой, вызывала распространенное воспаление легочной ткани, ремоделирование воздухоносных путей и изменения, подобные эмфиземе [42]. Этот факт указывает на роль IL-18 в патогенезе ХОБЛ.

У нокаутных по гену NLRP3 линии мышей (Nlrp3-/-), подвергнутых действию табачного дыма, в бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БЛЖ) была снижена активность каспазы-1, содержание IL-18 и IL-1 β , а также концентрация нейтрофилов по сравнению с мышами дикого фенотипа [43]. Выключение гена пуриnergического рецептора P2X7, передающего сигнал АТФ, снижало величину активации каспазы-1, секреции IL-1 β и накопления нейтрофилов в стенке бронхов под действием табачного дыма [44].

Вдыхание дыма сигарет здоровыми людьми усиливает продукцию провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF) в ткани легких [45]. В то же время, у пациентов с ХОБЛ, по сравнению с некурящими, в легких увеличено содержание IL-1 β , который стимулирует секрецию мокроты [46]. Концентрация IL-18 в мокроте страдающих ХОБЛ лиц выше по сравнению со здоровыми курящими и некурящими людьми, а значения концентрации IL-18 коррелируют с величиной снижения дыхательной функции [47]. Кроме того, у пациентов с ХОБЛ в БЛЖ повышено содержание внеклеточной АТФ, а концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови, при обострении заболевания, коррелирует с уровнем смертности в течение 30 сут. [48].

Вместе с тем, исследование компонентов инфламмасы NLRP3 в ткани слизистой бронхов и БЛЖ у пациентов со стабильной ХОБЛ различной степени тяжести не выявило различий в активации каспазы-1, а также содержания IL-1 β и IL-18 при сравнении с группами здоровых курящих и некурящих [49]. В связи с противоречивыми результатами, роль NLRP3-инфламмасы в развитии ХОБЛ требует дальнейшего изучения.

Бронхиальная астма

В основе патогенеза аллергической формы бронхиальной астмы (БА) лежит неадекватная реакция Th2-лимфоцитов на распространенные антигены, что сопровождается выбросом биологически активных веществ, вызывающих спазм бронхов и гиперсекрецию

слизи с обструкцией дыхательных путей. Повышенное содержание IL-1 β выявлено в сыворотке крови, мокроте и БЛЖ пациентов с БА [50]. Контакт с аллергеном сопровождается увеличением концентрации внеклеточной АТФ в БЛЖ сенсibilизированных людей и мышей [51].

При моделировании БА установлено, что воспаление слизистой оболочки дыхательных путей связано с дисфункцией митохондрий и генерацией АФК. Угнетение образования АФК с помощью антиоксиданта НесроХ-5 ослабляло аллергическое воспаление в слизистой бронхов мышей, а также снижало активацию NLRP3-инфламмосомы и продукцию IL-1 β [52]. При оценке выраженности аллергической реакции на введение яичного альбумина сенсibilизированным мышам нокаутных линий по генам компонентов инфламмосомы NLRP3: Nlrp3-/-, Asc-/- и Casp1-/- [53], обнаружено, что у нокаутных линий, по сравнению с диким фенотипом, снижена продукция цитокинов Th2-профиля и ограничена эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки дыхательных путей. Кроме того, у мышей, имеющих дефицит рецептора IL-1R1, а также интерлейкинов IL-1 β и IL-1 α , снижена интенсивность иммунного ответа Th2-типа, что указывает на ключевую роль сигнала, идущего от IL-1R1, в аллергическом воспалении. Имеются и противоречащие данные об отсутствии различий в выраженности воспаления дыхательных путей и исходе аллергической реакции у мышей линии Nlrp3-/- и контрольной группы [54]. В более поздних исследованиях NLRP3 идентифицирован как важный регулятор транскрипции генов при дифференциации Th2. Экспрессия NLRP3 в CD4+ Т-лимфоцитах способствовала реализации программы транскрипции, которая не требовала участия ASC и каспазы-1 [55]. Содержание цитокинов Th2-профиля, таких, как IL-5 и IL-4, снижено в ткани легких мышей линии Nlrp3-/-, сенсibilизированных к яичному альбумину, после контакта с этим аллергеном [55].

Инфекционные заболевания легких

Вирус гриппа А типа запускает синтез белка NLRP3 с помощью сигнала от TLR7 рецептора, который стимулирует одноцепочечная вирусная РНК, а M2 белок вируса способствует сборке инфламмосомы за счет усиления выходящего тока K⁺ [56]. При этом NLRP3-инфламмосома обеспечивает противовирусный иммунитет, так как мыши нокаутных линий Nlrp3-/-, Casp1-/- и Asc-/- чувствительны к инфекции и отличаются слабой воспалительной реакцией на вирус гриппа А [57]. Кроме того, NLRP3 важен для защиты от респираторной инфекции, вызванной *Streptococcus pneumoniae*, фактор вирулентности ко-

торого — пневмолизин — идентифицирован как новый активатор инфламмосом [58]. Сообщается, что при хламидийной пневмонии активация NLRP3-инфламмосомы обусловлена митохондриальной дисфункцией, связанной с потерей мембранного потенциала митохондрий, а не с усиленной генерацией АФК [59]. Белок ESAT-6, выделяемый *Mycobacterium tuberculosis*, активирует NLRP3-инфламмосому и стимулирует продукцию IL-1 β [60]. Однако, мыши линии Nlrp3-/- не проявляют повышенной чувствительности к туберкулезу, благодаря компенсаторному миелоид-специфическому и независимому от NLRP3-инфламмосомы увеличению синтеза IL-1 β [60]. Напротив, мыши линии Asc-/-, не синтезирующие компонент NLRP3-инфламмосомы Asc, подвержены туберкулезной инфекции [61].

Фиброз легких

Идиопатический фиброз легких — тяжелое заболевание нижних дыхательных путей неизвестной этиологии. Для него характерно хроническое воспаление интерстициального пространства легких с развитием фиброза и нарушением структуры альвеол. При моделировании блеомицин-индуцированного фиброза легких на мышах линии Nlrp3-/- обнаружено снижение притока нейтрофилов и снижение содержания IL-1 β в ткани. В аналогичных условиях уменьшалась инфильтрация легких нейтрофилами у мышей, имеющих генетически-обусловленный дефицит ASC или каспазы-1, а также у животных, которым вводили ингибитор каспазы-1 Z-yvad-fmk [62]. При этом повреждение легких и воспаление, вызываемые блеомицином, сопровождались повышенным содержанием мочевой кислоты и внеклеточной АТФ в БЛЖ [62, 63]. У пациентов, страдающих идиопатическим фиброзом легких, в БЛЖ также увеличено содержание внеклеточной АТФ [63]. Введение мышам препарата статинов, признанного потенциальным фактором риска для развития фиброза легких, усиливает опосредованное блеомицином повреждение легочной ткани и активацию каспазы-1 [64]. Таким образом, активация NLRP3-инфламмосомы имеет существенное значение в патогенезе фиброза легких и, следовательно, может служить мишенью для терапевтических воздействий.

Муковисцидоз

В основе этого тяжелого наследственного заболевания лежит мутация гена CFTR, кодирующего белок-регулятор хлоридного канала. Муковисцидоз характеризуется образованием густого слизистого секрета, который блокирует дыхательные пути и способствует развитию инфекции. В эксперименте на моделях муковисцидоза подтверждена повышенная эксп-

рессия ASC и активацию каспазы-1 в ткани легких [64]. Активация NLRP3-инфламмосомы в легочной ткани мышшей с муковисцидозом связана с высоким содержанием сигнального липидного медиатора церамида. В эпителиальных клетках, носителях мутации муковисцидоза, инфекция *Pseudomonas aeruginosa* вызывает дисфункцию митохондрий с избыточным накоплением в них Ca^{2+} , что является гипотетическим механизмом опосредованной NLRP3 активации каспазы-1 [65].

Легочная артериальная гипертензия

При этой патологии происходит ремоделирование стенки легочных артериол, приводящее к стойкому высокому сосудистому сопротивлению в системе малого круга кровообращения и правожелудочковой сердечной недостаточности. Моделирование легочной артериальной гипертензии у мышшей посредством экзогенной гипоксии сопровождается активацией NLRP3-инфламмосомы и каспазы-1, а также повышенной секрецией IL-1 β [66]. Мыши линии Asc-/- резистентны к опосредованной гипоксией легочной гипертензии, что проявляется более низким систолическим давлением в правом желудочке и меньшей выраженностью сосудистого ремоделирования по сравнению с мышшами дикого фенотипа [67]. Феномен резистентности к гипоксии не проявлялся у мышшей линии Nlrp3-/-, указывая на возможное участие альтернативных инфламмосомных комплексов, содержащих ASC.

Острое повреждение легких

Для лечения тяжелой дыхательной недостаточности часто используют ингаляцию кислородом. Однако, длительная гипероксия вызывает развитие острого повреждения легких (ОПЛ) и, в последующем, респираторного дистресс-синдрома. В условиях гипероксии у мышшей линии Nlrp3-/- наблюдалась повышенная летальность по сравнению с мышшами дикого фенотипа, хотя между этими группами не было различий в содержании IL-1 β в БЛЖ [68]. При этом у мышшей Nlrp3-/- линии был менее выражен воспалительный ответ на гипероксию и инфильтрация тканей легких нейтрофилами, а также снижена экспрессия и активация сигнального пути Stat3. Введение мышсам Nlrp3-/- нейтрофилов от животных дикого фенотипа снижало смертность от гипоксии, предположительно, за счет активации Stat3. Результаты данной работы свидетельствуют о важности NLRP3 в регуляции сигнального пути Stat3 в клетках альвеолярного эпителия. Этот процесс не зависит от продукции IL-1 β и реализуется путем влияния на функцию макрофагов и нейтрофилов. Кроме того, подчеркивается важность

воспаления как процесса, имеющего позитивное значение для выживания организма в условиях повреждения.

Изучение роли инфламмосом в развитии ОПЛ при механической вентилиции показало, что разрушение ткани сопровождается изменением функции нескольких связанных с инфламмосомой генов, включая IL-1 α , Card-10, IL-1R1 и IL-1R2 [69]. Экспрессия гена Asc ап-регулируется после механической вентилиции, а делеция генов IL-18 или каспазы-1 уменьшает выраженность воспаления и повреждения легких. Последнее связано с ограничением дисфункции альвеоло-капиллярного барьера и отека ткани. Таким образом, инфламмосомы дают существенный вклад в патогенез экспериментального ОПЛ.

Силикоз и асбестоз

Пневмокониоз при вдыхании частиц оксида кремния или асбеста относят к фиброзирующим заболеваниям легких. В их патогенезе основную роль играют альвеолярные макрофаги, которые запускают воспалительную реакцию в ответ на осаждение частиц неорганического вещества на поверхности альвеол. В экспериментах с макрофагами мыши показана увеличенная секреция IL-1 β NLRP3-зависимого типа при контакте с частицами оксида кремния и асбеста [70].

Микрокристаллические артриты

Обнаружение факта активации NLRP3-инфламмосомы под действием эндогенного «сигнала тревоги» в виде скопления в ткани кристаллов веществ стимулировало исследования NLRP3 при микрокристаллических артритах. Острый артрит при подагре вызывается отложением в суставной и околосуставной тканях кристаллов мочевой кислоты. Аналогично, воспаление суставов при псевдоподагре обусловлено депозитами кристаллов пирофосфата кальция. Представления о патогенезе уратного и кальций пирофосфатного артрита были расширены, когда получили данные об активации NLRP3-инфламмосомы и усиленного образования IL-1 при этих патологиях [17]. Используя экспериментальную модель гиперурикемии, а также изолированные макрофаги, подтвердили активацию NLRP3-инфламмосомы при контакте клеток с кристаллами урата натрия [71].

Болезни печени

Инфламмосомы играют важную роль в патогенезе воспалительных заболеваний печени. Заражение изолированных клеток гепатомы человека вирусом гепатита С сопровождается активацией и сборкой NLRP3-инфламмосомного комплекса, что приводит

к выделению значительного количества IL-1 β во внешнюю среду [72].

В настоящее время наиболее распространенной формой хронической болезни печени является неалкогольный липидоз, поражающий до 20-30% лиц в общей популяции и до 75-100% людей, страдающих ожирением [73]. Спектр неалкогольного ожирения печени варьирует от непрогрессирующего стеатоза до прогрессирующего стеатогепатита и гепатоцеллюлярной карциномы. Согласно одной из гипотез, в основе неалкогольного стеатогепатита лежит стресс эндоплазматического ретикулума (ЭР), который запускает в клетке адаптивный ответ — «реакцию на белки с аномальной конфигурацией» (unfolded protein response — UPR) для восстановления гомеостаза. UPR реализуется с помощью трех трансмембранных сенсорных белков: IRE1 α , PKR-подобной киназы ЭР (PERK) и активирующего фактора транскрипции ATF6 [74]. Неэффективный ответ UPR приводит к апоптозу клетки, опосредованному проапоптотическим фактором транскрипции CHOP [75]. Введение LPS мышам с ожирением вызывало активацию IRE1 α и PERK, что сопровождалось гиперэкспрессией CHOP и активацией NLRP3-инфламмосомы. Последнее, в свою очередь, инициировало пироптоз и апоптоз гепатоцитов [76]. Кроме того, стеатоз печени, связанный со стрессом ЭР, гораздо меньше проявлялся у мышей, нокаутированных по гену каспазы-1, по сравнению с диким фенотипом [77]. В другой модели неалкогольного стеатоза печени микровезикулы, выделяемые насыщенными липидами гепатоцитами, активировали NLRP3 инфламмосому после их интернализации другими гепатоцитами или макрофагами [78].

Хронический вирусный гепатит В и С, алкогольная болезнь печени, неалкогольный стеатоз и другие метаболические гепатопатии прогрессируют в цирроз. Декомпенсация цирроза печени часто связана с системным воспалительным ответом, характеризующимся активацией клеток нативного иммунитета и усилением продукции провоспалительных цитокинов (TNF, IL-1, IL-6) в асцитической жидкости. В основе этой системной воспалительной реакции часто лежит массивная транслокация бактерий из просвета кишечника в мезентериальные лимфоузлы, асцитическую жидкость и другие внутренние пространства. В этих условиях активация инфламмосом становится важным защитным механизмом. Показано, что макрофаги, выделенные из асцитической жидкости пациентов с циррозом печени, отличаются более высокой экспрессией мРНК про-IL-1 α и про-IL-1 β , белка AIM2 и конституционной активацией каспазы-1 по сравнению с макрофагами из крови тех же пациентов [79]. Более того, в отличие от макрофагов крови, ак-

тивация AIM2-инфламмосомы в асцитных макрофагах не нуждалась в прайминге, что говорило об их преактивированном состоянии, связанном с наличием фрагментов ДНК бактерий в перитонеальной жидкости. При этом высокие концентрации IL-18 в асцитической жидкости коррелировали с наличием спонтанного бактериального перитонита.

Инфламмосомы могут играть существенную роль в патогенезе алкогольной болезни печени (АБП). Согласно высказанной гипотезе, злоупотребление алкоголем создает условия для активации инфламмосом в купфферовских клетках печени и усиленной секреции IL-1 β , что, в свою очередь, приводит к активации натуральных киллеров и развитию воспаления с инфильтрацией ткани нейтрофилами [80]. Показано, что содержание IL-1 β в крови последовательно возрастает по мере прогрессирования АБП — сначала на 56% у больных алкогольным гепатитом, затем в 2,8 раза у больных циррозом по сравнению со здоровыми лицами [81].

При моделировании алкогольного гепатита обнаружили повышенную экспрессию каспазы-1, IL-18, TNF- α и белка NAIP (neuronal apoptosis inhibitory protein) — NOD-подобного рецептора, который способствует сборке и активации NLRP3-инфламмосомы [82]. При этом содержание NLRP3, ASC, каспазы-1 и IL-18 в гепатоцитах мышей, подвергнутых алкоголизации, коррелировало с количеством телец Мэллори. Это позволило высказать идею, что при алкогольном гепатите тельца Мэллори могут служить индикатором активации инфламмосом.

В другом исследовании с использованием нокаутных линий мышей, дефицитных по каспазе-1, белку ASC или по рецептору к IL-1 β — IL-1R1, подтверждена важность сигнального пути IL-1 для развития алкогольного стеатоза, воспаления и повреждения печени [83]. По мнению исследователей, основную патогенную роль в алкогольной гепатопатии играет активация инфламмосомы в купфферовских фагоцитах.

Стимуляция мононуклеарных клеток печени LPS сопровождалась умеренной секрецией IL-1 β , которая значительно возросла после добавления среды, в которой инкубировали поврежденные алкоголем гепатоциты [84]. Этот эффект частично нивелировался после обработки указанной среды ферментами апиразой и уриказой, которые разрушали АТФ и мочевую кислоту. Отсюда сделано заключение, что АТФ и урат, выделяемые из поврежденных алкоголем гепатоцитов, генерируют сигнал для активации NLRP3-инфламмосомы в мононуклеарных клетках. В то же время, дефицит NLRP3 — сенсора АТФ и урата — ограничивал выраженность алкогольного стеатоза и гепатита у нокаутных мышей по сравнению с диким фенотипом.

Болезни почек

Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы вызывает повышение системного артериального давления, которое, в свою очередь, приводит к прогрессирующему повреждению почек. Действие блокаторов ангиотензинового рецептора АТ1, сохраняющих функцию почек, связано не только с уменьшением артериального давления, но и с подавлением ангиотензин II-зависимого воспаления [85]. Исследования демонстрируют, что ангиотензин II (АТ-II) стимулирует пролиферацию гладких миоцитов стенки сосудов, активирует экспрессию NF-κB и генерацию провоспалительных цитокинов [86]. Взаимодействуя с рецептором АТ1, но не АТ2, АТ-II также инициировал активацию инфламмосомы NLRP3 [87]. Этот эффект АТ-II отменял митохондриальный антиоксидант mitoTEMPO за счет ингибирования образования АФК. Постоянная инфузия мышам раствора с АТ-II в течение 28 сут. вызывала повреждение почечных канальцев, структурные нарушения в митохондриях эпителия канальцев и альбуминурию. Выключение гена NLRP3 с помощью миРНК (малой интерферирующей РНК) защищало клетки эпителия почечных канальцев от опосредованного АТ-II повреждения митохондрий и блокировало активацию NLRP3-инфламмосомы [87]. Аналогичные результаты получены на модели острого повреждения почек контрастным веществом [88]. Инъекции последнего существенно увеличивали экспрессию ASC и NLRP3 в эпителии почечных канальцев, а также апоптоз. Эти изменения были значительно менее выражены у мышей линии NLRP3-/-.

Диабетическая нефропатия (ДН) характеризуется признаками стерильного воспаления в ткани почек. У взрослых людей ДН является ведущей причиной конечной стадии хронической почечной недостаточности. Исследование маркеров активации NLRP3-инфламмосомы у больных сахарным диабетом типа II выявило существенное увеличение концентрации IL-1β в сыворотке крови у пациентов с альбуминурией по сравнению с теми, у кого альбумин в моче отсутствовал [89]. В первой из этих групп пациентов наблюдали выраженную экспрессию NLRP3 в клубочках почек. В модельных экспериментах на мышах со стрептозоцин-индуцированным сахарным диабетом величина альбуминурии и накопление матрикса во внеклеточном пространстве клубочков были существенно меньше у животных нокаутных линий по генам NLRP3 и каспазы-1 (Nlrp3-/- и caspase-1-/-) [89]. Аналогичный эффект давало применение антагониста рецептора для IL-1 анакирина, что также указывало на роль NLRP3-инфламмосомы в патогенезе ДН. В том же исследовании установлено, что моделируемая ДН связана с активацией инфламмосомы в рези-

дентных клетках почки, а не в миелоидных клетках костного мозга. Примечательно, что интерлейкин IL-22 предотвращал активацию NLRP3, расщепление прокаспазы-1 и созревание IL-1β при ДН [90]. Кроме того, введение IL-22 вызывало дозо-зависимую даун-регуляцию NLRP3-инфламмосомы, которая активируется в мезангиальных клетках под действием гипергликемии.

Показана также роль активации NLRC4-инфламмосомы в развитии диабетической нефропатии (ДН) [91]. NLRC4 усиленно экспрессируется в почках при ДН и представляет собой параллельный NLRP3 механизм процессинга и активации pro-IL-1β. Дефицит NLRC4 защищает почки от структурных изменений, характерных для ДН, таких как признаки гиперфильтрации в клубочках, гипертрофия их и канальцев, утолщение базальной мембраны капилляров, накопление компонентов мезангиального матрикса и протеинурия. При этом у мышей NLRC4-дефицитной линии Nlrc4-/- по сравнению с диким фенотипом при моделировании сахарного диабета менее выражены инфильтрация ткани почек F4/80+ макрофагами, усиление продукции IL-1β, активация NF-κB- и MAP-киназного путей, патогенетически связанных с почечной патологией.

IgA-нефропатия представляет собой наиболее часто встречающуюся форму первичного гломерулонефрита. Патогенез ее включает отложение IgA-содержащих иммунных комплексов в мезангиальном пространстве почечных клубочков, активацию комплемента по альтернативному пути и развитие воспаления. Моделирование IgA-нефропатии на мышах позволило установить роль IL-1β-зависимых механизмов, а также выявить усиленную экспрессию NLRP3 и каспазы-1 в клетках клубочков почек [92, 93]. Показано, что иммунные комплексы, содержащие IgA, активируют NLRP3-инфламмосомы в макрофагах, дендритных клетках костномозгового происхождения и клетках интерстиция почек (мезангиальные клетки) и эпителии канальцев [94]. В эксперименте повреждение структуры почек и функциональная недостаточность при IgA-нефропатии значительно менее выражены у нокаутной по гену NLRP3 линии мышей, а также у мышей дикого фенотипа, получавших инъекции shRNA, нейтрализующей NLRP3 [94].

Моделирование хронической болезни почек посредством односторонней обструкции мочеточника часто используют для изучения механизмов фиброза почечной ткани. При этом блокада образования IL-18 предотвращает повреждение почек и развитие фиброза [95]. У мышей линии Nlrp3-/-, выключение гена NLRP3 уменьшает выраженность воспаления и фиброза тубуло-интерстициального пространства на 14-е сут. после односторонней обструкции мочеточ-

ника [96]. Защитный эффект дефицита NLRP3 в данной модели почечной патологии обусловлен уменьшением синтеза коллагена типа I и фибронектина в сочетании с подавлением апоптоза и фенотипической трансформации клеток интерстициального пространства [97]. Кроме того, делеция гена NLRP3 препятствует нарушению функции почек в условиях односторонней обструкции мочеточника за счет уменьшения дисфункции митохондрий, которая проявляется их менее выраженным набуханием, а также поддержанием нормального количества mtDNA и активности митохондриальных АТФ-синтазы и НАДН-дегидрогеназы I. Полученные данные свидетельствуют, что активация инфламмосомы NLRP3 предшествует развитию дисфункции митохондрий и может играть в этом существенную роль [97].

Дисбаланс оксалата в организме приводит к гипероксалаемии, осаждению кристаллов щавелевой кислоты в ткани почек и развитию оксалатной нефропатии. У мышей, рацион которых был обогащен оксалатом, в почечных канальцах наблюдали отложение кристаллов оксалата кальция, а в окружающем интерстициальном пространстве — воспалительную реакцию. При этом в ткани почек обнаружили повышенную экспрессию NLRP3 [98]. Высокое содержание оксалата в рационе у мышей линии Nlrp3^{-/-} не вызывало прогрессирующей почечной недостаточности и летального исхода, как у животных дикого фенотипа.

Кристаллы оксалата кальция активируют NLRP3 в дендритных клетках почек, предположительно, с помощью следующих механизмов:

- 1) фагоцитоза частиц вещества;
- 2) индукции выходящего тока калия под действием кристаллов;
- 3) внеклеточной АТФ, которая выделяется из некритеризированных клеток эпителия почечных канальцев [99].

В заключение надо отметить возрастающее число фактов, указывающих на значение NLRP3 и других типов инфламмосом в патогенезе социально-значимых заболеваний человека. Терапия, нацеленная на NLRP3 и IL-1 β -зависимую сигнальную систему, представляет собой перспективную и потенциально эффективную стратегию лечения таких болезней. В настоящее время отсутствуют препараты, способные специфически ингибировать активацию NLRP3-инфламмосомы, но разработаны блокаторы IL-1, такие, как анакинра — рекомбинантный антагонист рецептора для IL-1(IL-1Ra), рилонцепт — рекомбинантный гибридный белок, состоящий из фрагментов рецептора IL-1 и Fc фрагмента IgG1, канакиумаб — гуманизованное анти-IL-1 β моноклональное антитело [100, 101]. Дальнейшие исследования негативных регуляторов инфламмосом и механизмов

их эффектов позволят создать новые средства для управления воспалительным процессом и лечения многих форм патологии человека.

References

1. Latz E., Xiao T.S., Stutz A. Activation and regulation of the inflammasomes. *Nat. Rev. Immunol.* 2013; 13: 397-411.
2. Sharma D., Kanneganti T.D. The cell biology of inflammasomes: Mechanisms of inflammasome activation and regulation. *J. Cell Biol.* 2016; 213: 617-29.
3. Chen G.Y., Nunez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat. Rev. Immunol.* 2010; 10: 826-37.
4. Martinon F., Burns K., Tschopp J.: The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol. Cell* 2002; 10: 417-426.
5. Martinon F., Mayor A., Tschopp J. The inflammasomes: guardians of the body. *Annu. Rev. Immunol.* 2009; 27: 229-65.
6. Dinarello C.A. A clinical perspective of IL-1beta as the gatekeeper of inflammation. *Eur. J. Immunol.* 2011; 41: 1203-17.
7. Embry C.A., Franchi L., Nunez G., Mitchell T.C. Mechanism of impaired NLRP3 inflammasome priming by monophosphoryl lipid A. *Sci Signal* 2011; 4: ra28.
8. van de Veerdonk F.L., Netea M.G., Dinarello C.A., Joosten L.A. Inflammasome activation and IL-1beta and IL-18 processing during infection. *Trends Immunol.* 2011; 32: 110-6.
9. Guarda G., Zenger M., Yazdi A.S., Schroder K., Ferrero I., Menu P. et al. Differential expression of NLRP3 among hematopoietic cells. *J. Immunol.* 2011; 186: 2529-34. doi:10.4049/jimmunol.1002720.
10. Zhong Y., Kinio A., Saleh M. Functions of NOD-like receptors in human diseases. *Front. Immunol.* 2013; 4: 333. doi:10.3389/fimmu.2013.00333.
11. Sutterwala F.S., Haasken S., Cassel S.L. Mechanism of NLRP3 inflammasome activation. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2014; 1319: 82-95. doi: 10.1111/nyas.12458.
12. Ozaki E., Campbell M., Doyle S.L. Targeting the NLRP3 inflammasome in chronic inflammatory diseases: current perspectives. *J. Inflamm. Res.* 2015; 8: 15-27. doi:10.2147/JIR.S51250.
13. Franchi L., Munoz-Planillo R., Nunez G. Sensing and reacting to microbes through the inflammasomes. *Nat. Immunol.* 2012; 13: 325-332. doi: 10.1038/ni.2231.
14. Duewell P., Kono H., Rayner K.J., Sirois C.M., Vladimer G. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals that form early in disease. *Nature* 2010; 464: 1357-61.
15. Karasawa T., Takahashi M. Role of NLRP3 inflammasomes in atherosclerosis. *J. Atheroscler. Thromb.* 2017; 24: 1-9.
16. Stewart C.R., Stuart L.M., Wilkinson K., van Gils J.M., Denq J. et al. CD36 ligands promote sterile inflammation through assembly of a Toll-like receptor 4 and 6 heterodimer. *Nat. Immunol.* 2010; 11: 155-61.
17. Martinon F., Pettrilli V., Mayor A., Tardivel A., Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006; 440: 237-41.

18. Chen C.J. et al. Identification of a key pathway required for the sterile inflammatory response triggered by dying cells. *Nat. Med.* 2007; 13: 851-6.
19. Varghese G.P., Folkersen L., Strawbridge R.J., Halvorsen B., Yndestad A. et al. NLRP3 inflammasome expression and activation in human atherosclerosis. *J Am Heart Assoc.* 2016; 5:e003031 doi: 10.1161/JAHA.115.003031
20. Zhou R., Yazdi A.S., Menu P., Tschopp J. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation. *Nature* 2011; 469: 221-5.
21. Shi C.S., Shenderov K., Huang N.N., Kabat J., Abu-Asab M., Fitzgerald K.A., Sher A., Kehrl J.H. Activation of autophagy by inflammatory signals limits IL-1 β production by targeting ubiquitinated inflammasomes for destruction. *Nat. Immunol.* 2012; 13: 255-63.
22. Razani B., Feng C., Coleman T., Emanuel R., Wen H. et al. Autophagy links inflammasomes to atherosclerotic progression. *Cell Metab.* 2012; 15: 534-544.
23. Emanuel R., Sergin I., Bhattacharya S., Turner J.N., Epelman S., Settembre C., Diwan A., Ballabio A., Razani B. Induction of lysosomal biogenesis in atherosclerotic macrophages can rescue lipid-induced lysosomal dysfunction and downstream sequelae. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014; 34: 1942-52.
24. Marchant D.J., Boyd J.H., Lin D.C., Granville D.J., Garmaroudi F.S., McManus B.M. Inflammation in myocardial diseases. *Circ. Res.* 2012; 110: 126-44.
25. Abbate A., Salloum F.N., Vecile E. et al. Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, inhibits apoptosis in experimental acute myocardial infarction. *Circulation* 2008; 117: 2670-83.
26. Kawaguchi M., Takahashi M., Hata T. et al. Inflammasome activation of cardiac fibroblasts is essential for myocardial ischemia/reperfusion injury. *Circulation* 2011; 123: 594-604.
27. Mezzaroma E., Toldo S., Farkas D. et al. The inflammasome promotes adverse cardiac remodeling following acute myocardial infarction in the mouse. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2011; 108: 19725-30.
28. Mariathasan S., Weiss D.S., Newton K. et al. Cryopyrin activates the inflammasome in response to toxins and ATP. *Nature* 2006; 440: 228-32.
29. Wen H. et al. Fatty acid-induced NLRP3-ASC inflammasome activation interferes with insulin signaling. *Nat. Immunol.* 2011; 12: 408-15.
30. Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science.* 1993; 259: 87-91.
31. Legrand-Poels S. et al. Free fatty acids as modulators of the NLRP3 inflammasome in obesity/type 2 diabetes. *Biochem. Pharmacol.* 2014; 92: 131-41.
32. Legrand-Poels S., Esser N., L'homme L., Scheen A., Paquot N., Piette J. Free fatty acids as modulators of the NLRP3 inflammasome in obesity/type 2 diabetes. *Biochem. Pharmacol.* 2014; 92: 131-41.
33. Ruscitti P., Cipriani P., DiBenedetto P., Liakouli V., Berardicurti O., Carubbi F. et al. Monocytes from patients with rheumatoid arthritis and type 2 diabetes mellitus display an increased production of interleukin(IL)-1 β via the nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat containing family pyrin 3(NLRP3)-inflammasome activation: a possible implication for therapeutic decision in these patients. *Clin. Exp. Immunol.* 2015; 182: 35-44.
34. Zhou R., Tardivel A., Thorens B., Choi I., Tschopp J. Thioredoxin-interacting protein links oxidative stress to inflammasome activation. *Nat. Immunol.* 2010; 11: 136-40.
35. Stienstra R. et al. Inflammasome is a central player in the induction of obesity and insulin resistance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2011; 108: 15324-29.
36. Masters S.L. et al. Activation of the NLRP3 inflammasome by islet amyloid polypeptide provides a mechanism for enhanced IL-1 β in type 2 diabetes. *Nat. Immunol.* 2010; 11: 897-904.
37. Larsen C.M., Faulenbach M., Vaag A., Volund A., Ehses J.A., et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 1517-26.
38. Lamkanfi M., Mueller J.L., Vitari A.C., Misaghi S., Fedorova A. et al. Glyburide inhibits the Cryopyrin/Nalp3 inflammasome. *J. Cell Biol.* 2009; 187: 61-70.
39. Pontillo A., Brandao L., Guimaraes R., Segat L., Araujo J., Crovella S. Two SNPs in NLRP3 gene are involved in the predisposition to type-1 diabetes and celiac disease in a pediatric population from northeast Brazil. *Autoimmunity.* 2010; 43: 583-9. doi:10.3109/08916930903540432
40. Carlos D., Costa F.R.C., Pereira C.A., Rocha F.A., Yaochite J.N.U., Oliveira G.G. et al. Mitochondrial DNA activates the NLRP3 inflammasome and predisposes to type 1 diabetes in murine model. *Front. Immunol.* 2017; 8: 164. doi: 10.3389/fimmu.2017.00164.
41. Doz E., Noulin N., Boichot E., Gue`non I., Fick L. et al. Cigarette smoke-induced pulmonary inflammation is TLR4/MyD88 and IL-1R1/MyD88 signaling dependent. *J. Immunol.* 2008; 180: 1169-78.
42. Kang M.J., Choi J.M., Kim B.H., Lee C.M., Cho W.K. et al. IL-18 induces emphysema and airway and vascular remodeling via IFN- γ , IL-17A, and IL-13. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185: 1205-17.
43. Eltom S., Belvisi M.G., Stevenson C.S., Maher S.A., Dubuis E., Fitzgerald K.A., Birrell M.A. Role of the inflammasome-caspase-1/IL-1/18 axis in cigarette smoke driven airway inflammation: an insight into the pathogenesis of COPD. *PLoS One.* 2014; 9: e112829.
44. Eltom S., Stevenson C.S., Rastrick J., Dale N., Ramdonck K. et al. P2X7 receptor and caspase 1 activation are central to airway inflammation observed after exposure to tobacco smoke. *PLoS One.* 2011; 6: e24097.
45. Kuschner W.G., D'Alessandro A., Wong H., Blanc P.D. Dose-dependent cigarette smoking-related inflammatory responses in healthy adults. *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 1989-94.
46. Pauwels N.S., Bracke K.R., Dupont L.L., Van Pottelberge G.R., Provoost S. et al. Role of IL-1 α and the Nlrp3/caspase-1/IL-1 β axis in cigarette smoke-induced pulmonary inflammation and COPD. *Eur. Respir. J.* 2011; 38: 1019-28.
47. Rovina N., Dima E., Gerassimou C., Kollintza A., Gratziou C., Roussos C. Interleukin-18 in induced sputum: association with lung function in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2009; 103: 1056-62.
48. Bartziokas K., Papaioannou A.I., Loukides S., Papadopoulos A., Haniotou A., Papiris S., Kostikas K. Serum uric acid as a predictor of mortality and future exacerbations of COPD. *Eur. Respir. J.* 2014; 43: 43-53.
49. Di Stefano A., Caramori G., Barczyk A., Vicari C., Brun P., Zanini A. et al. Innate immunity but not NLRP3 inflammasome activation correlates with severity of stable COPD. *Thorax* 2014; 69: 516-24.

50. Brusselle G.G., Provoost S., Bracke K.R., Kuchmiy A., Lamkanfi M. Inflammasomes in respiratory disease: from bench to bedside. *Chest* 2014; 145: 1121-33.
51. Idzko M., Hammad H., van Nimwegen M., Kool M., Willart M.A. et al. Extracellular ATP triggers and maintains asthmatic airway inflammation by activating dendritic cells. *Nat. Med.* 2007; 13: 913-9.
52. Kim S.R., Kim D.I., Kim S.H., Lee H., Lee K.S. et al. NLRP3 inflammasome activation by mitochondrial ROS in bronchial epithelial cells is required for allergic inflammation. *Cell Death Dis.* 2014; 5: e1498.
53. Besnard A.G., Guillou N., Tschopp J., Erard F., Couillin I. et al. NLRP3 inflammasome is required in murine asthma in the absence of aluminum adjuvant. *Allergy* 2011; 66: 1047-1057.
54. Allen I.C., Jania C.M., Wilson J.E., Tekeppe E.M., Hua X. et al. Analysis of NLRP3 in the development of allergic airway disease in mice. *J. Immunol.* 2012; 188: 2884-93.
55. Bruchard M., Rebe` C., Derange`re V., Togbe` D., Ryffel B. et al. The receptor NLRP3 is a transcriptional regulator of TH2 differentiation. *Nat. Immunol.* 2015; 16: 859-70.
56. Thomas P.G., Dash P., Aldridge J.R.Jr., Ellebedy A.H., Reynolds C. et al. The intracellular sensor NLRP3 mediates key innate and healing responses to influenza A virus via the regulation of caspase-1. *Immunity.* 2009; 30: 566-75.
57. Allen I.C., Scull M.A., Moore C.B., Holl E.K., McElvania-TeKippe E. et al. The NLRP3 inflammasome mediates in vivo innate immunity to influenza A virus through recognition of viral RNA. *Immunity.* 2009; 30: 556-65.
58. McNeela E.A., Burke A., Neill D.R., Baxter C., Fernandes V.E. et al. Pneumolysin activates the NLRP3 inflammasome and promotes proinflammatory cytokines independently of TLR4. *PLoS Pathog.* 2010; 6: e1001191.
59. Shimada K., Crother T.R., Karlin J., Chen S., Chiba N. et al. Caspase-1 dependent IL-1b secretion is critical for host defense in a mouse model of Chlamydia pneumoniae lung infection. *PLoS One.* 2011; 6: e21477.
60. Mishra B.B., Moura-Alves P., Sonawane A., Hachen N., Griffiths G. et al. Mycobacterium tuberculosis protein ESAT-6 is a potent activator of the NLRP3/ASC inflammasome. *Cell Microbiol.* 2010; 12: 1046-63.
61. McElvania Tekippe E., Allen I.C., Hulseberg P.D., Sullivan J.T., McCann J.R. et al. Granuloma formation and host defense in chronic Mycobacterium tuberculosis infection requires PYCARD/ASC but not NLRP3 or caspase-1. *PLoS One* 2010; 5: e12320.
62. Gasse P., Riteau N., Charron S., Girre S., Fick L. et al. Uric acid is a danger signal activating NALP3 inflammasome in lung injury inflammation and fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179: 903-13.
63. Riteau N., Gasse P., Fauconnier L., Gombault A., Couegnat M. et al. Extracellular ATP is a danger signal activating P2X7 receptor in lung inflammation and fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182: 774-83.
64. Xu J.F., Washko G.R., Nakahira K., Hatabu H., Patel A.S. et al. COPD Gene Investigators. Statins and pulmonary fibrosis: the potential role of NLRP3 inflammasome activation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185: 547-556.
65. Rimessi A., Bezzerri V., Patergnani S., Marchi S., Cabrini G., Pinton P. Mitochondrial Ca²⁺-dependent NLRP3 activation exacerbates the Pseudomonas aeruginosa-driven inflammatory response in cystic fibrosis. *Nat. Commun.* 2015; 6: 6201.
66. Villegas L.R., Kluck D., Field C., Oberley-Deegan R.E., Woods C. et al. Superoxide dismutase mimetic, MnTE-2-PyP, attenuates chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension, pulmonary vascular remodeling, and activation of the NALP3 inflammasome. *Antioxid. Redox Signal* 2013; 18: 1753-64.
67. Cero F.T., Hillestad V., Sjaastad I., Yndestad A., Aukrust P. et al. Absence of the inflammasome adaptor ASC reduces hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2015; 309: L378-L387.
68. Mizushima Y., Shirasuna K., Usui F., Karasawa T., Kawashima A. et al. NLRP3 protein deficiency exacerbates hyperoxia-induced lethality through Stat3 protein signaling independent of interleukin-1b. *J. Biol. Chem.* 2015; 290: 5065-77.
69. Dolinay T., Kim Y.S., Howrylak J., Hunninghake G.M., An C.H. et al. Inflammasome-regulated cytokines are critical mediators of acute lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185: 1225-34.
70. Dostert C., Petrilli V., Van Bruggen R., Steele C., Mossman B.T. et al. Innate immune activation through Nalp3 inflammasome sensing of asbestos and silica. *Science.* 2008; 320: 674-7.
71. Hari A., Zhang Y., Tu Z., Detampel P., Stenner M., Ganguly A. et al. (2014). Activation of NLRP3 inflammasome by crystalline structures via cell surface contact. *Sci. Rep.* 2014; 4: 7281.
72. Burdette D., Haskett A., Presser L., McRae S., Iqbal J., Waris G. Hepatitis C virus activates interleukin-1b via caspase-1-inflammasome complex. *J. Gen. Virol.* 2012; 93: 235-246.
73. Henao-Mejia J., Elinav E., Jin C., Hao L., Mehal W.Z., Strowig T. et al. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature* 2012; 482: 179-185.
74. Xu C., Bailly-Maitre B., Reed J.C. Endoplasmic reticulum stress: cell life and death decisions. *J. Clin. Invest.* 2005; 115: 2656-64.
75. McCullough K.D., Martindale J.L., Klotz L.O., Aw T.Y., Holbrook N.J. Gadd153 sensitizes cells to endoplasmic reticulum stress by down-regulating Bcl2 and perturbing the cellular redox state. *Mol. Cell Biol.* 2001; 21: 1249-59.
76. Rousseau D., Bonnafous S. et al. ER stress induces NLRP3 inflammasome activation and hepatocyte death. *Cell Death and Disease.* 2015; 6: e1879; doi:10.1038/cddis.2015.248.
77. Zhang J., Zhang K., Li Z., Guo B. ER Stress-induced inflammasome activation contributes to hepatic inflammation and steatosis. *J. Clin. Cell Immunol.* 2016; 7: doi:10.4172/2155-9899.1000457.
78. Cannito C., Morello E., Bocca C., Foglia B., Benetti E. et al. Microvesicles released from fat-laden cells promote activation of hepatocellular NLRP3 inflammasome: A pro-inflammatory link between lipotoxicity and non-alcoholic steatohepatitis. *PLoS ONE.* 2017; 12(3): e0172575. doi:10.1371/journal.pone.0172575.
79. Gonzalez-Navajas J.M. Inflammasome activation in decompensated liver cirrhosis. *World J. Hepatol.* 2016; 8: 207-10.
80. Cui K., Yan G., Xu C., Chen Y., Wang J. et al. Invariant NKT cells promote alcohol-induced steatohepatitis through interleukin-1b in mice. *J. Hepatol.* 2015; 62: 1311-8.
81. Panchenko L.F., Pirozhkov S.V., Terebilina N.N., Baronets V.Yu., Peregud D.I., Alyabeva T.N., Fedorov I.G.,

Totolyan G.G. Endotoxemia, generation of cytokines and lipid peroxidation activity in alcoholic subjects with different severity of liver injury. *Вопросы наркологии* 2009; 2: 39-48.

82. Peng Y., French B.A., Tillman B., Morgan T., French S.W. The inflammasome in alcoholic hepatitis: its relationship with Mallory-Denk body formation. *Exp. Mol. Pathol.* 2014; 97: 305-13.

83. Petrasek J., Bala S., Csak T., Lippai D., Kodys K. et al. IL-1 receptor antagonist ameliorates inflammasome-dependent alcoholic steatohepatitis in mice. *J. Clin. Invest.* 2012; 122: 3476-89.

84. Petrasek J., Iracheta-Vellve A., Saha B., Satishchandran A., Kodys K. et al. Metabolic danger signals, uric acid and ATP, mediate inflammatory cross-talk between hepatocytes and immune cells in alcoholic liver disease. *J. Leukoc. Biol.* 2015; 98: 249-56.

85. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D., Keane W.F., Mitch W.E. et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 861-9.

86. Ruiz-Ortega M., Lorenzo O., Ruperez M., Konig S., Wittig B., Egido J. Angiotensin II activates nuclear transcription factor kappaB through AT(1) and AT(2) in vascular smooth muscle cells: molecular mechanisms. *Circ. Res.* 2000; 86: 1266-72.

87. Wen Y., Liu Y., Tang T., Lv L., Liu H., Ma K., Liu B. NLRP3 inflammasome activation is involved in Ang II-induced kidney damage via mitochondrial dysfunction. *Oncotarget* 2016; 7: 54290-302.

88. Shen J., Wang L., Jiang N., Mou S., Zhang M. et al. NLRP3 inflammasome mediates contrast media-induced acute kidney injury by regulating cell apoptosis. *Scientific Reports.* 2016; 6: 34682 DOI: 10.1038/srep34682.

89. Shahzad K., Bock F., Dong W., Wang H., Kopf S. et al. Nlrp3-inflammasome activation in non-myeloid-derived cells aggravates diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2015; 87: 74-84.

90. Wang S., Li Y., Fan J., Zhang X., Luan J. et al. Interleukin-22 ameliorated renal injury and fibrosis in diabetic nephropathy through inhibition of NLRP3 inflammasome activation. *Cell Death and Disease.* 2017; 8: e2937; doi:10.1038/cddis.2017.292.

91. Yuan F., Kolb R., Pandey G., Li W., Sun L. et al. Involvement of the NLRC4-inflammasome in diabetic nephropathy. *PLoS ONE* 2016; 11: e0164135. doi:10.1371/journal.pone.0164135

92. Zhu J., Wang H., Yang D. IgA nephropathy with pathologic features of membranoproliferative glomerulonephritis following burn injury. *Case Rep. Nephrol. Urol.* 2014; 4:31-6.

93. Silva G. E. et al. Renal macrophage infiltration is associated with a poor outcome in IgA nephropathy. *Clinics (Sao Paulo)* 2012; 67: 697-703.

94. Tsai Y.-L., Hua K.-F., Chen A., Wei C.-W., Chen W.-S. et al. NLRP3 inflammasome: Pathogenic role and potential therapeutic target for IgA nephropathy. *Scientific Reports.* 2017; 7: 41123 DOI: 10.1038/srep41123.

95. Bani-Hani A.H., Leslie J.A., Asanuma H. et al. IL-18 neutralization ameliorates obstruction-induced epithelial-mesenchymal transition and renal fibrosis. *Kidney Int.* 2009; 76: 500-11.

96. Vilaysane A., Chun J., Seamone M.E. et al. The NLRP3 inflammasome promotes renal inflammation and contributes to CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21: 1732-44.

97. Guo H., Bi X., Zhou P., Zhu S., Ding W. NLRP3 deficiency attenuates renal fibrosis and ameliorates mitochondrial dysfunction in a mouse unilateral ureteral obstruction model of chronic kidney disease. *Mediators of Inflammation.* 2017; 2017: Article ID 8316560.

98. Felix Knauf F., Asplin J.R., Granja I., Schmidt I.M., Moeckel G. et al. NALP3-mediated inflammation is a principal cause of progressive renal failure in oxalate nephropathy. *Kidney Int.* 2013; 84: 895-901.

99. Mulay S.R., Kulkarni O.P., Rupanagudi K.V. et al. Calcium oxalate crystals induce renal inflammation by Nlrp3-mediated IL-1 β secretion. *J. Clin. Invest.* 2013; 123: 236-46.

100. Van Tassell B.W., Toldo S., Mezzaroma E., Abbate A. Targeting interleukin-1 in heart disease. *Circulation* 2013; 128: 1910-23.

101. Abbate A., Van Tassell B.W., Biondi-Zoccai G.G. Blocking interleukin-1 as a novel therapeutic strategy for secondary prevention of cardiovascular events. *BioDrugs.* 2012; 26: 217-33.

Сведения об авторах:

Литвицкий Петр Францевич, доктор мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, зав. каф. патофизиологии ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).