

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФГБОУ ВО «ДАГЕСТАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

М.З. САИДОВ

**КЛЕТОЧНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ
МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА
ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
МОНОГРАФИЯ**

Издательство «Лотос»

Махачкала – 2023

УДК 616-002.77:612.017 (02)

ББК 54.191:28. 073

С – 149

Рецензенты:

Р.И. Атауллаханов, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела иммунной биотехнологии ФГБУ “ГНЦ Институт иммунологии” ФМБА России

М.В. Пащенко, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией клинической иммунологии ФГБУ “ГНЦ Институт иммунологии” ФМБА России

М.З. Саидов

**С-149 Клеточные и молекулярные механизмы патогенеза
иммуновоспалительных ревматических заболеваний**

Монография - Махачкала, Издательство “Лотос”, 2023.- 280 с.

В монографии представлены клеточные и молекулярные основы патогенеза стерильного воспаления при ревматических заболеваниях, базирующиеся на последних достижениях фундаментальной иммунологии и ревматологии. Обсуждается наиболее обоснованная в отношении патогенеза иммуновоспалительных ревматических заболеваний теория опасности, открывающая широкие перспективы разработки средств и методов модуляции стерильного воспалительного процесса при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. Интерпретация клеточных и молекулярных механизмов аутоиммунитета в свете теории опасности приобретает более широкий и обобщающий смысл.

Для иммунологов, ревматологов, патологов.

Монография утверждена и рекомендована к печати Центральной проблемной комиссией ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, протокол №3 от 18.05.2023 г.

Все права автора защищены. Никакая часть этого издания не может быть занесена в память компьютера, либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения автора

УДК 616-002.77:612.017 (02)

ББК 54.191:28. 073

ISBN 978-5-91471-207-2

М.З. Саидов, 2023
Издательство «Лотос»

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ	5
ВВЕДЕНИЕ	7
Глава 1. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КЛЕТОЧНОГО ИНФИЛЬТРАТА ПРИ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ	11
1.1. Клеточный инфильтрат при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях.....	16
1.2. Эктопические лимфоидные структуры, или эктопический лимфоидный неогенез.....	24
1.3. ГЗТ-гранулёмы	29
1.4. Адгезионные лиганд-рецепторные взаимодействия и эндотелиальная реакция при хроническом продуктивном воспалении.....	33
1.5. Провоспалительные хемокины и цитокины	36
1.6. Ангиогенез и эндотелиальная реакция	40
1.7. Аутоантигены как триггеры иммуновоспалительных процессов при ревматических заболеваниях.....	44
1.8. Ассоциации аллелей МНС класса I и II при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях.....	49
Глава 2. АУТОФАГИЯ, АПОПТОЗ, НЕКРОПТОЗ, ПИРОПТОЗ И НЕТОЗ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	64
2.1. Значение аутофагии в воспалении и аутоиммунитете.....	69
2.2. Апоптоз при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях.....	79
2.3. Некроптоз и ассоциированные с повреждением молекулярные паттерны (DAMPs).....	90
2.4. Пироптоз и аутоиммунное воспаление.....	97
2.5. Значение нетоза при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях.....	108
Глава 3. “СИГНАЛЫ ОПАСНОСТИ/ТРЕВОГИ” ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ПРИ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ	133
3.1. Внеклеточный матрикс как источник провоспалительных DAMPs при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях.....	136
3.2. Бигликан как вездесущий структурный компонент внеклеточного матрикса соединительной ткани.....	138

3.3. Декорин.....	143
3.4. Люмикан.....	149
3.5. Фибромодулин.....	153
3.6. Перекрестная реактивность матриксных провоспалительных DAMPs.....	157

Глава 4. DAMP- ОПОСРЕДОВАННОЕ ВОСПАЛЕНИЕ И РЕГУЛИРУЕМАЯ ГИБЕЛЬ КЛЕТОК ПРИ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ.....	167
4.1. Основные свойства PRR рецепторов.....	169
4.2. Функциональные особенности и виды DAMPs.....	176
4.3. DAMP-опосредованная гибель клеток и врождённый иммунитет	188
4.4. DAMP-опосредованная гибель клеток и адаптивный иммунитет.....	194
4.5. DAMP-индуцированное воспаление при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях...	199

Глава 5. СТЕРИЛЬНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ, КРОСС-ПРЕЗЕНТАЦИЯ, АУТОФАГИЯ И АДАПТИВНЫЙ ИММУНИТЕТ ПРИ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ.....	213
5.1. Стерильное воспаление при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях.....	215
5.2. Трансэндотелиальная миграция клеток воспалительного инфильтрата при стерильном воспалении.....	238
5.3. Патогенетическое значение кросс-презентации при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях...	247
5.4. Аутофагия и презентация ауто-DAMP при стерильном воспалении.....	252
5.5. Врожденные лимфоидные клетки и адаптивный иммунитет при стерильном воспалении.....	254

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	273
------------------------	------------

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	277
-------------------------------	------------

ПРЕДИСЛОВИЕ

Изучение патогенеза иммуновоспалительных ревматических заболеваний составляет важную часть клинической медицины, поскольку механизмы возникновения, течения и исхода этой группы болезней базируются на фундаментальных закономерностях нарушений врождённого и адаптивного иммунитета. При этом состояние системы иммунитета можно трактовать не только с точки зрения изменений антиген-специфического иммунного ответа, но и с позиций изменений этой системы, как системы адаптогенеза и иммунного гомеостаза. Необходимо отметить, что известные в настоящее время механизмы аутовоспалительных и аутоиммунных процессов лежат в основе не только ревматических заболеваний, но и более широкого перечня болезней, при которых иммунопатологические процессы являются доминирующими.

В монографии указанные аспекты патогенеза иммуновоспалительных ревматических заболеваний освещаются на основании анализа последних данных, касающихся клеточных и молекулярных основ аутовоспалительных и аутоиммунных процессов при ревматических заболеваниях. Ключевыми особенностями этих процессов являются, прежде всего, продукция провоспалительных молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением рыхлой волокнистой неоформленной и оформленной соединительной ткани, а также при различных видах гибели клеток, таких как апоптоз, пироптоз, некроптоз, нетоз и некроз. Кроме этого, не менее патогенетически значимой является способность рецепторов врождённого иммунитета (PRR-рецепторов) взаимодействовать с провоспалительными DAMPs с последующей активацией внутриклеточных сигнальных путей, адапторных молекул, транскрипционных факторов. Есть все основания считать, что указанные процессы являются «инициальным» звеном патогенеза иммуновоспалительных ревматических заболеваний, а способность PRR-рецепторов клеток врождённого иммунитета взаимодействовать с провоспалительными соединительнотканскими DAMPs является ещё одним фундаментальным качеством врождённой иммунной системы.

Представленные в монографии многочисленные результаты исследований свидетельствуют о том, что состояние эволюционно сформированной реактивности PRR-рецепторов клеток врождённого иммунитета на фоне продукции провоспалительных DAMPs является важнейшей особенностью нарушенного клеточного и тканевого гомеостаза при ревматических заболеваниях. Именно это качество лежит в основе новаторской «теории опасности» Polly Matzinger, в которой участие реактивности как врождённого, так и адаптивного иммунитета отводилась в область динамического клеточного и тканевого гомеостаза. Генерализованность патофизиологических эффектов провоспалительных DAMPs и, соответственно, системность и полиорганность поражения тканей и внутренних органов при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях обусловлены широкой распространённостью рецепторов к «сигналам опасности».

Стерильное воспаление является многоступенчатым процессом, при котором индуцируется последовательность реакций, опосредованных лейкоцитами и резидентными клетками макрофагально-моноцитарного ряда, фибробластами и другими клетками, направленными на очищение очага воспаления от клеточного и тканевого детрита, с последующим восстановлением гомеостаза поврежденной ткани. Микроокружение клеточного воспалительного инфильтрата формирует все условия для индукции тканеспецифического иммунного ответа. Свидетельством этих процессов является появление многочисленных видов аутоантител при ревматических заболеваниях, специфичных практически ко всем тканевым и клеточным структурам. Указанные свойства аутоантител широко используются в диагностической практике.

Представленные в монографии результаты исследований молекулярно-клеточных процессов при DAMP-индуцированном стерильном воспалении свидетельствуют о вовлечении всех известных механизмов врождённого иммунитета при аутовоспалительных процессах, как следствие PRR-DAMP взаимодействий, а также индукции аутореактивного Т-клеточного иммунного ответа и продукции цитопатогенных ауто-АТ. При этом важнейшее место занимает феномен кросс-презентации и аутофагии.

Исследования в области PRR-DAMP взаимодействий позволяют определить соответствующие мишени с целью их фармакологической коррекции. В этом отношении достигнут значительный прогресс в изыскании медикаментозных средств регуляции воспаления при СКВ, РА, синдроме Шегрена, ССД и др. Не меньшее значение имеет оценка сывороточных уровней DAMPs в качестве диагностических и прогностических биомаркеров, а также оценки эффективности лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний.

Монографий, посвящённых научному анализу самых последних данных по клеточным и молекулярным механизмам патогенеза иммуновоспалительных ревматических заболеваний в отечественной литературе нет. Потребность в такого рода обобщающих работах, с детальным анализом текущих научных данных очевидна. Именно эти аспекты отражены в этой работе. Несомненно, настоящая монография вызовет интерес и принесёт большую пользу иммунологам, ревматологам, патологам, а также научным работникам иных специальностей.

Директор Федерального бюджетного учреждения науки
«Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт
эпидемиологии и микробиологии имени Пастера»,
заведующий лабораторией молекулярной иммунологии;
Заведующий кафедрой иммунологии Первого Санкт-
Петербургского государственного медицинского
университета имени акад. И.П.Павлова,
доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

А.А.Тотолян

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении всей истории изучения природы ревматических заболеваний достижения фундаментальной медицины всегда составляли основу интерпретации патогенеза этих болезней и практического применения полученных знаний. Начиная с работ основоположника клеточной иммунологии И.И.Мечникова, идея участия системы иммунитета в воспалении, связанном в т. ч. и с разрушением собственных клеток и тканей, приобрела основополагающий характер и открыла множественные перспективы исследований в этой области. Последующие достижения фундаментальной и прикладной иммунологии сформировали научно-практический базис ревматологии, а также привели к использованию широкого перечня лабораторных исследований, обладающих высокой диагностической ценностью, чувствительностью и специфичностью.

Иммуновоспалительный процесс, лежащий в основе патогенеза ревматических заболеваний, является закономерным результатом клеточно-молекулярных событий, отражающих состояние гиперреактивности системы иммунитета. Важнейшей особенностью гиперреактивности иммунной системы при ревматических заболеваниях является её направленность на собственные иммуногенные тканевые и клеточные структуры с последующим их повреждением и потерей ими функциональных свойств.

Взятые в исторической последовательности все теории иммунитета должны были иметь, в качестве своей неотъемлемой части, объяснение индукции ауто-агрессивных свойств клеток иммунной системы с возможностями контроля подобных качеств этих клеток в лечебных целях. В отношении иммуновоспалительных ревматических заболеваний важным этапом развития представлений о патогенетической уникальности и, одновременно, общности этой группы болезней стала идея о том, что плацдармом иммунопатологических процессов служит рыхлая волокнистая неоформленная и оформленная соединительная ткань. Заслуга американского патолога Р. Клепперера состоит в том, что он обосновал принципиальную патогенетическую взаимосвязь процессов системной прогрессирующей дезорганизации этой ткани с гиперчувствительностью иммунной системы. Дезорганизация соединительной ткани в принципиальном плане претерпевает стадийность. Первый этап связан с признаками мукоидного набухания (слизистый отёк) основного вещества соединительной ткани, дополняющейся стадией фибриноидных изменений, формированием клеточного воспалительного инфильтрата, а также склеротическими процессами и васкулитами.

Фундаментальной особенностью указанных процессов является продукция триггеров аутовоспалительных процессов, т.н. “сигналов опасности/тревоги”, или DAMPs, являющихся молекулярно-клеточными продуктами любых форм гибели клеток и тканевой дезорганизации. Впервые идею о патогенетической значимости провоспалительных DAMPs, в индукции аутовоспалительных процессов была высказана американским исследователем Polly Matzinger в 1994 г. Предложенная Polly Matzinger “теория опасности” отводила участие реактивности системы иммунитета в область динамического тканевого гомеостаза. Нарушение тканевого гомеостаза, что имеет место при дезорганизация основного вещества соединительной ткани и гибели клеток, сопровождается продукцией провоспалительных DAMPs, их взаимодействием с PRR–рецепторами клеток врождённого иммунитета и развитием продуктивного воспаления. Подобный взгляд существенным образом изменил наши представления о функциональном предназначении рецепторов врождённого иммунитета - PRR–рецепторов, их роли в поддержании иммунного гомеостаза и участии системы иммунитета в патогенезе иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Плодотворность подобного подхода и неоспоримая практическая значимость была доказана многочисленными исследованиями и клинической практикой.

Появление “теории опасности” Polly Matzinger было бы невозможным без революционизирующей теории С.А. Janeway, высказанной в 1989 г. и касающейся распознавания высококонсервативных молекулярных структур патогенов (PAMPs) рецепторами врождённого иммунитета – PRR-рецепторами и, как следствие, индуцирующих АГ-специфический адаптивный анти-инфекционный иммунный ответ. Согласно “теории опасности” Polly Matzinger все принципиальные молекулярно-клеточные механизмы PRR-PAMPs взаимодействий и соответствующие провоспалительные следствия этих событий могут быть задействованы и при PRR-DAMPs взаимодействиях. Открытие важнейшего качества одной из основных групп PRR-рецепторов, а именно – TLR1-10 рецепторов, взаимодействовать с DAMPs по принципу лиганд-рецепторных взаимодействий, явилось эпохой в развитии наших представлений о молекулярно-клеточных механизмах патогенеза иммуновоспалительных ревматических заболеваний.

Отметим, что, в свою очередь, теория врождённого иммунитета С.А. Janeway во многом основывалась на критике доминирующей в середине 20-го столетия клонально-селекционной теории F.M. Burnet (модель самораспознавания, или иммунного надзора). Индукция аутоиммунного ответа, или дискриминации "я/не я", при ревматических заболеваниях, согласно теории F.M. Burnet, является следствием активации “дремлющего” ауто-агрессивного клона иммунокомпетентных клеток с последующим развитием воспалительного процесса.

Формирование клеточного воспалительного инфильтрата при ревматических заболеваниях – важнейшее следствие и условие развития патологических процессов в морфо-функциональном и клиническом

выражении. Очаг продуктивного воспаления является источником всех провоспалительных цитокинов, хемокинов, интерферонов, ростовых и ангиогенных факторов и др. При этом *locus morbi* является ареной развёртывания важнейшего патогенетического звена иммуновоспалительных ревматических заболеваний, а именно – индукции всех форм регулируемой гибели клеток, а также некроза клеток. Изучение этих процессов привело к открытию порочного круга, когда индукторами пироптоза, некроптоза, нетоза, провоспалительных апоптоза и аутофагии, а также некроза клеток являются специфические PRR-DAMPs взаимодействия и следствием этих процессов, в свою очередь, является продукция погибающими клетками провоспалительных DAMPs, способствующих прогрессированию клинического течения ревматических заболеваний.

Идентификация внутриклеточных сигнальных путей, адапторных молекул, активации транскрипционных факторов, патофизиологических взаимосвязей указанных процессов при DAMP-индуцированном стерильном воспалении в клетках врождённого и адаптивного иммунитета позволила определить наиболее перспективные клетки-мишени и молекулярные кластеры с целью модуляции их активности в лечебных целях, что подтверждается клинической практикой.

Подчеркнём важное обстоятельство. При интерпретации иммунопатогенеза ревматических заболеваний и формирования КВИ с молекулярно-клеточных позиций применяются все современные, наиболее обоснованные и разработанные модели и схемы из области фундаментальной иммунологии. Речь идёт о феномене кросс-презентации, модели МНС-рестрикции иммунного ответа, модели срыва центральной или периферической толерантности к ауто-АГ, модели ассоциаций аллелей МНС класса I и II с нозологически уникальными ревматическими заболеваниями, модели кандидатных “триггеров” аутоиммунных и аутовоспалительных процессов, участия аутофагии в презентации ауто-DAMP при стерильном воспалении, участия врожденных лимфоидных клеток в индукции врождённого и адаптивного иммунитета при стерильном воспалении. Обоснованность подобного подхода подтверждается разработкой на этой платформе многочисленных генно-инженерных иммунотропных противовоспалительных препаратов, обладающих статистически значимыми лечебными эффектами.

Работ, обобщающих обширный материал в области молекулярно-клеточных механизмов стерильного воспаления при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях, в отечественной литературе нет. Востребованность такого обобщения неоспорима. Материал монографии основан на самых последних достижениях в области экспериментальной и клинической иммунологии, ревматологии, на строгих научных фактах и обоснованных гипотезах. Очевидно, что анализ результатов исследований, оценка научных гипотез и точек зрения расширяют горизонт научной интерпретации патогенеза иммуновоспалительных ревматических

заболеваний и создают широкие возможности клинического применения полученных знаний.

Автор отчётливо осознаёт всю сложность и дискутабельность молекулярно-клеточных аспектов патогенеза иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Исследования в этой области в ведущих мировых лабораториях и клинических центрах продолжаются. Новые данные, несомненно, поменяют наши представления о патогенезе этой уникальной группы заболеваний. Однако, фундаментальные основы теории аутоиммунитета, разработанные нашими великими предшественниками, останутся незыблемыми. Все критические замечания и пожелания по содержанию настоящей монографии будут приняты автором с искренней признательностью и благодарностью.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КЛЕТОЧНОГО ИНФИЛЬТРАТА ПРИ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Более чем двух-тысячелетняя история изучения воспаления являет собой пример того, как углубление наших знаний об этом наиболее широко распространенном общепатологическом (типовом) процессе связано с постоянно обновляющимися теоретическими представлениями о патофизиологической сущности этой реакции. В процессе биологической эволюции сформировались уникальные качества воспаления, при которых течение и исход этого патологического процесса зависит от функциональных свойств всех гомеостатических систем организма, прежде всего, иммунной, эндокринной и нервной.

Воспаление представляет собой сосудисто-мезенхимную реакцию на повреждение, направленную на локализацию, инактивацию и ликвидацию флогогенов, а также на репарацию клеток и тканей организма. При ревматических заболеваниях неотъемлемым компонентом этих процессов является участие иммунной системы. По И. И. Мечникову “воспаление является важнейшим проявлением иммунитета организма“ [7].

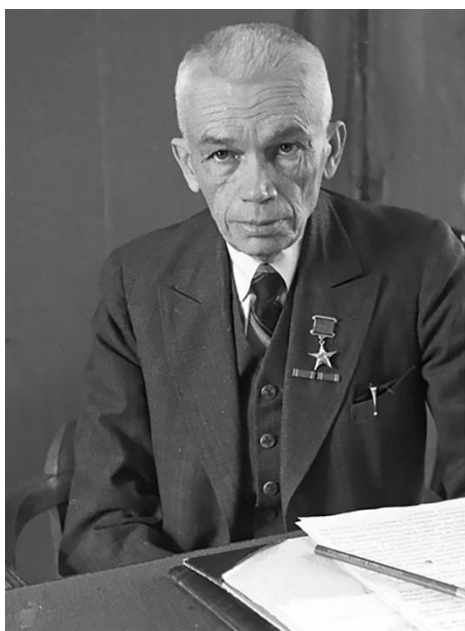
Однако это участие имеет уникальные черты. Реализация основного предназначения иммунной системы, а именно - сохранения структурно-функциональной целостности внутренней среды организма, при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ) приобретает характеристики аутоиммунного ответа на продукты дезорганизации рыхлой волокнистой соединительной ткани со всеми вытекающими из этого последствиями.

В целом, взаимоотношения и взаимовлияния воспаления и реакций гиперчувствительности, аутоиммунитета, иммунодефицитных состояний остаются предметом исследований и неослабевающих дискуссий. Совершенно очевидна и практическая значимость указанных проблем. Индукция иммунного ответа (как врожденного, так и адаптивного) является следствием функциональной активации воспалительных клеток мезенхимного гистогенеза. Отсюда и положение, ставшее аксиомой: иммунологический гомеостаз - есть гомеостаз структурный [3].

Кардинальными признаками воспаления являются формирование под воздействием флогогенов зон первичной и вторичной альтерации, реакций микроциркуляторного русла, выхода жидкой части крови, биоорганических соединений, электролитов из сосудов в ткани – экссудации, скопление эмигрирующих клеток гематогенного происхождения и активация резидентных клеток *in situ* и исход указанных патологических процессов в виде развития склероза и фиброза или разрешения процесса с полной или неполной регенерацией клеток и тканей. При ревматических заболеваниях все указанные процессы могут находиться на разных стадиях своего развития и

эта “разностадийность” обуславливает патоморфологическую картину воспаления на светооптическом уровне.

Эволюционная древность, широкая распространенность, этиологическая и патогенетическая гетерогенность, полиморфизм клинической картины обуславливают выделение различных видов воспаления. Один из них – это хроническое продуктивное воспаление (ХПВ). Исходя из общей схемы воспалительного процесса, ХПВ является третьей стадией воспаления, начинающейся уже на фоне экссудации и эмиграции клеток гематогенного происхождения и характеризующейся ключевым признаком – формированием клеточного воспалительного инфильтрата (КВИ). КВИ является важнейшим патогенетическим звеном при ИВРЗ. Состав инфильтрата формируется из клеток гематогенного происхождения и активированных резидентных клеток *in situ*.



Александр Александрович Богомольц (1881-1946), советский патофизиолог и общественный деятель, академик АН СССР. Автор теории физиологической системы соединительной ткани.

К ним принадлежат клетки макрофагально-моноцитарного гистогенеза (оседлые Мф, моноциты крови), дендритные клетки (плазмоцитоидные ДК, миелоидные ДК, клетки Лангерганса), Т-лимфоциты, В-лимфоциты, нейтрофилы и эозинофилы крови, фибробласты, тучные клетки. Активация этих клеток, продукция и рецепция ими спектра провоспалительных цитокинов (IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-8, TNF- α , TNF- β , IFN- α , IFN- β , IFN- γ и др.), группы провоспалительных хемокинов (СХС-хемокины (CXCL1- CXCL8), СС-хемокины (CCL1 - CCL16), IL-8 и др., факторов ангиогенеза (ангиогенные ростовые факторы - VEGF-A, ангиопоэтины 1 и 2, TGF- β), фактора роста гепатоцитов (HGF), тромбоцитарного ростового фактора (PDGFR α), а также все типы коллагенов, фибронектин и др. являются движущей силой формирования КВИ [91].

Плацдармом ИВРЗ является рыхлая волокнистая неоформленная соединительная ткань. В понимании патогенетической значимости этой ткани при воспалении заметное место отводится работам А. А. Богомольца, в которых он предложил объединить все клетки мезенхимного гистогенеза, способные к фагоцитозу, межклеточной кооперации и имеющие определённую гомеостатическую автономию в “физиологическую систему соединительной ткани” [2]. Другие названия этой системы - “ретикуло-эндотелиальная система” по К. А. Ашоффу, “активная мезенхима” по М. Яффе, “макрофагально-эндотелиальная система”, “система мононуклеарных фагоцитов” [1].

Необходимо отметить, что впервые научное обоснование роли “активной мезенхимы” в воспалительных процессах с позиций общей

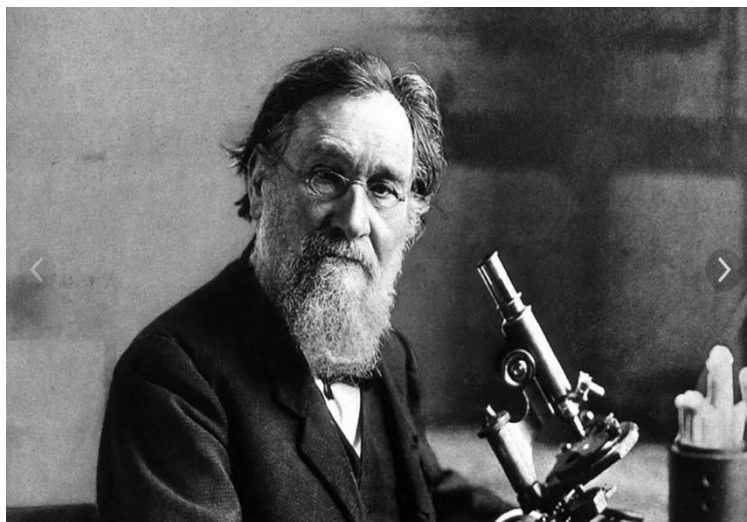
патологии представил основоположник клеточной иммунологии и автор фагоцитарной теории воспаления И. И. Мечников [7].

Важным физиологическим элементом гомеостаза этой ткани являются межклеточные и коллаген-клеточные взаимодействия. Речь идёт о клетках – продуцентах всех типов коллагена, эластина и других компонентах матрикса соединительной ткани, о взаимодействии между разными типами мезенхимных клеток и, как следствие, регуляции стромально-паренхиматозных соотношений, осуществляемых посредством сети хемо- и цитокинов. Хорошо документированы, в т. ч. электронно-микроскопически, макрофагально-лимфоцитарные, макрофагально-нейтрофильные, лимфоцитарно-нейтрофильные, макрофагально-фибробластические, нейтрофильно-фибробластические межклеточные контакты, также отмечено взаимодействие тучных клеток и эозинофилов с сосудистыми элементами, прежде всего, с эндотелиоцитами и все это происходит в основном в веществе рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани. В подобных межклеточных контактах и соответствующих функциональных следствиях проявляется сопряжение воспаления, регенерации и фиброза [6,12].

Гистогенетическая гетерогенность КВИ, множественность межклеточных контактов, активное влияние на воспалительный процесс основного вещества и волокнистых структур соединительной ткани, функциональная

разнонаправленность активированного состояния каждого типа клеток в составе КВИ и, соответственно, разные патофизиологические следствия для организма в целом, подчеркивают многокомпонентность, полисистемность, полисиндромность и этапность ХПВ. Защитно-репаративная сторона ХПВ есть, по сути, функция системы иммунитета. Наличие практически всех клеток иммунной системы в очаге воспаления, их активированное состояние, межклеточные контакты, секреция и рецепция цитокинов, хемокинов являются свидетельством иммунопатогенеза заболеваний, при которых патоморфологически идентифицируется КВИ.

Уникальность реактивности рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани состоит в том, что воздействие различных флогогенов



Илья Ильич Мечников (1845-1908), русский и французский иммунолог, микробиолог, эмбриолог и патолог. Основоположник клеточной иммунологии и фагоцитарной теории воспаления. Почётный член Петербургской АН (1902). Лауреат Нобелевской премии в области физиологии и медицины (1903)

сопровождается однотипной реакцией этой ткани, в каких бы органах она не располагалась. На основании патоморфологической верификации фибриноидных изменений основного вещества соединительной ткани при различных нозологиях американский патолог Р. Клемперер в 1950 г. предложил объединить их в группу болезней коллагена, или коллагенозов, а поражение соединительной ткани отнести за счет состояния гиперчувствительности иммунной системы организма [81]. Последующие многочисленные работы подтвердили патогенетическую обоснованность подобного объединения и доминирующее значение иммунного воспаления как в *locus morbi*, так и при системных проявлениях.



Пауль Клемперер (1887-1964), американский патолог, автор теории иммуновоспалительных коллагеновых (ревматических) болезней

Наиболее обоснованную, подкрепленную собственными наблюдениями, схему патоморфологических изменений при иммуновоспалительных (коллагеновых) болезнях представили А.И.Струков и А.Г.Берларян [13]. В соответствии с таким подходом общим признаком коллагеновых болезней является системная прогрессирующая дезорганизация рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани с обязательным вовлечением в патологический процесс стенок сосудов. В настоящее время эти процессы определяются как ремоделирование соединительной ткани.

В целом, ремоделирование соединительной ткани является интегративным процессом, в который вовлекаются функциональная активность клеток воспалительного инфильтрата, процессы фиброгенеза, неоангиогенеза, дезорганизации внеклеточного матрикса, заживления ран, опухолевого роста [41,70].

Патоморфологически наиболее ранним признаком дезорганизации соединительной ткани является мукоидное набухание (слизистый отёк) основного вещества соединительной ткани вследствие накопления и перераспределения гиалуроновой кислоты, хондроитнсульфатов А, В, С, гепарина и др. с признаками разволокнения коллагенового каркаса, повышения гидрофильности ткани и сосудистой проницаемости. При продолжающемся воздействии триггеров патологического процесса очаги дезорганизации обогащаются белками плазмы крови, в т. ч. фибриногеном, и в совокупности, указанные биоорганические соединения обуславливают приобретение тканью тинкториальных свойств фибрина. Эта фаза определяется как фаза фибриноидных изменений. Гистохимические исследования биопсийного и операционного материалов дали основания для выделения следующих разновидностей фибриноидных изменений – фибриноид без фибрина, фибриноид с фибрином и фибриноидный некроз. Эта

фаза является необратимой и на фоне проявлений дистрофических, некробиотических и некротических изменений соединительной ткани весьма вероятно появление антигенных детерминант, индуцирующих аутоиммунный ответ. Свидетельством подобного взгляда является обязательное присутствие следующей фазы – фазы клеточных реакций, которые можно интерпретировать в т. ч. и как организацию аутоиммунного ответа на ауто-АГ [126].

Эта фаза носит характер диффузных или очаговых мононуклеарно-клеточных инфильтратов и формирования гранулём различной степени зрелости, которые могут носить гигантоклеточный характер. Гранулёмы формируются начиная с этапа фибриноидных изменений и характеризуются накоплением активированных макрофагов и веерообразным расположением этих клеток вокруг масс фибриноида и фагоцитозом продуктов дезорганизации основного вещества соединительной ткани. Наиболее явственно описанная картина встречается при ревматической лихорадке, но базисные характеристики представлены в той или иной мере и форме при всех других ревматических заболеваниях. Патоморфологическая идентификация гранулём при ревматических заболеваниях является свидетельством участия гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) как клеточного типа иммуновоспалительных реакций. Фаза клеточных реакций является фазой реализации иммунопатогенетического аспекта ревматических заболеваний. На светооптическом уровне эта фаза выражается в виде макрофагальной реакции, фагоцитозе клеточного и тканевого детрита, с последующей презентацией антигенного материала лимфоцитам (функции АПК), атрофии лимфоидной ткани с замещением лимфоидных элементов плазматическими клетками (плазматизация лимфоидной ткани), миелоидной метаплазии центров размножения фолликулов лимфатических узлов и селезёнки, формированием фолликулоподобных структур, периваскулярной инфильтрации мононуклеарами (лимфоциты, моноциты), что формирует хронический продуктивный панваскулит.

Завершающий этап указанных изменений – развитие процессов фиброза и склероза, при которых ключевое значение приобретает активность фибробластов. Важной характеристикой этого процесса является сочетание сформировавшихся очагов фиброза и склероза с признаками мукоидного набухания и фибриноидных изменений, что свидетельствует о непрерывном, прогрессирующем течении заболевания. Необходимо подчеркнуть, что все изменения, возникающие при коллагенозах в полной мере относятся и к стенкам сосудов, что обуславливает формирование васкулитов. Описанные процессы свойственны таким хроническим системным иммуновоспалительным ревматическим заболеваниям, как ревматическая лихорадка (РЛ), ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ), системная склеродермия (ССД), дермато-полимиозиты (ПМ), системные васкулиты (СВ).

Какие же молекулярно-клеточные процессы лежат в основе формирования иммуновоспалительного клеточного инфильтрата при ИВРЗ?

1.1. Клеточный инфильтрат при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

Морфологическим субстратом ХПВ является КВИ. С позиций общей патологии в формировании КВИ при ИВРЗ ключевая роль принадлежит состоянию гиперреактивности системы соединительной ткани. Ещё И.В.Давыдовский писал: “гиперергические реакции различной сложности наблюдаются часто и в процессе аутоиммунизации“ и далее “таким образом, воспалительный процесс в принципе является иммунизаторным” [4].



Ипполит Васильевич Давыдовский (1887-1968), советский патологоанатом, академик АМН СССР. Крупнейший философ-медик XX века. С его именем связано становление и развитие патологической анатомии в нашей стране

В ситуации иммуновоспалительного процесса при ревматических заболеваниях гомеостатическая регуляция матрикс-клеточных взаимодействий существенно нарушается. Формируются сложные каскады межклеточных взаимодействий, из которых наиболее патогенетически значимые – это триада: макрофаг-лимфоцит-фибробласт, в которой связующим элементом являются макрофаги (Мф). Мф и гистогенетически близким им клеткам отводится центральная роль в формировании КВИ. Эта роль обусловлена тем, что эволюционно выработанная основное функциональное предназначение Мф, а именно – утилизация отжившего клеточного и тканевого детрита, а также индукция адаптивного АГ-специфического иммунного ответа, в контексте ИВРЗ, трансформируется в презентацию ауто-АГ CD4+ и CD8+Т-лимфоцитам и аутоиммунным ответом на продукты дезорганизации рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани [97].

Накопление Мф в очаге воспаления является признаком разгара этого патологического процесса.

КВИ является динамической структурой, отражающей этапность, рецидивирующее течение и исход ИВРЗ. КВИ может принимать организованные и неорганизованные формы. К первым относятся фолликулоподобные структуры и ГЗТ-гранулёмы, ко вторым – диффузный клеточный воспалительный инфильтрат. Исход указанных форм КВИ может быть в виде его исчезновения; в виде образования рубца вследствие несбалансированного фиброза; в виде обострения воспаления *in situ* за счёт

притока лимфоцитов, моноцитов, нейтрофилов и других клеток; в виде персистенции воспаления.

В процессах несбалансированного фиброза видное участие принимают активированные Мф. Участие этих клеток выражается в том, что продукция ими фибронектина усиливают аттракцию фибробластов в зоне воспаления и стимулируют их коллагенсинтетическую активность. Кроме этого важными факторами активации и пролиферации фибробластов является фактор роста фибробластов 2 (FGF2) и тромбоцитарные факторы роста (PDGF-A, -B, -C и -D) [40]. Под влиянием этих и других факторов микроокружения фибробласты могут нарабатывать коллаген, но также способны секретировать и коллагеназу, вызывающую деградацию основного вещества соединительной ткани, т. е. имеет место сочетание явлений фиброгенеза и фиброклазии, обуславливающих несбалансированный фиброз. Отметим роль макрофагальных ферментов. Протеазы макрофагов способны расщеплять любые белковые компоненты матрикса соединительной ткани, влияя на аутоантигенность последних. Однако в зонах прогрессирующего фиброза количество макрофагов, продуцирующих коллагеназу, существенно уменьшается.

Воздействие кандидатных триггеров иммуновоспалительных процессов приводят к первоначальным признакам дезорганизации рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани, связанной с деполимеризацией основного вещества соединительной ткани (протеогликаны), разволокнением коллагенового каркаса, под воздействием в т. ч. коллагеназ, эластаз и гиалуронидаз, что сопровождается явлением метахромазии, повышением гидрофильности ткани и мукоидным набуханием, повышением сосудистой проницаемости и развитием воспалительного отёка. Нарушение структуры коллагеновых и эластических волокон, увеличение уровня фибронектина, продукция провоспалительных хемокинов и факторов роста эндотелиоцитов способствуют усилению воспаления и ангиогенеза [145].

Патоморфология диффузного КВИ на светооптическом уровне при всех ИВРЗ характеризуется определённой унифицированностью клеточного состава. Воспалительный инфильтрат является преимущественно мононуклеарным. В количественном отношении доминирующими клетками в составе КВИ являются лимфоциты, затем идут клетки макрофагально-моноцитарного ряда.

На рис.1 представлена типичная картина ХПВ при СКВ и при ПМ. Видно, что инфильтрат и при СКВ в дерме, и в поперечнополосатых мышцах при ПМ располагается компактно, довольно выраженный и является мононуклеарным.

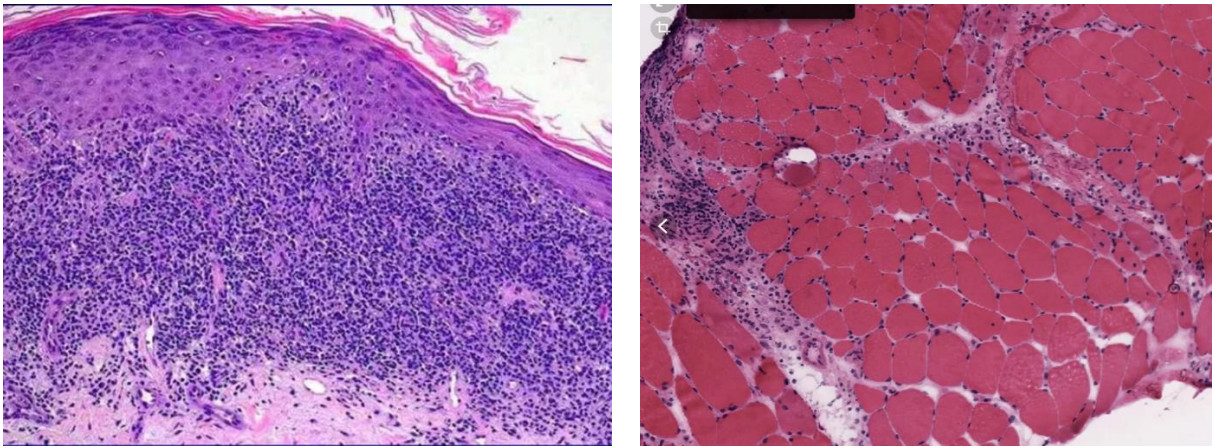


Рис. 1. Клеточный воспалительный инфильтрат в дерме при СКВ, слева (X100). Такой же инфильтрат в поперечнополосатых мышцах при полимиозите, справа (X100), по материалам [5]

Организованная форма инфильтрата в виде гранулёмы, или узелка, представлена на рис.2 слева. В данном случае определяется гранулёма в миокарде при РЛ. Видно, что и в этом случае инфильтрат является мононуклеарным, компактным, морфологически идентифицируемым как узелок. Всем ИВРЗ характерно развитие продуктивного васкулита той или иной степени выраженности с периваскулярной локализацией КВИ. На рис.2 справа представлена картина мононуклеарной инфильтрации при узелковом полиартериите. Важной особенностью этого препарата является наличие периваскулярного фибриноидного некроза. Но это явление определяется не всегда. На рис.3 справа представлена картина продуктивного васкулита с активным периваскулярным инфильтратом, но без признаков некроза. Одновременное присутствие признаков некроза с последующей организацией этих зон в склеротические и активного мононуклеарного инфильтрата свидетельствует о рецидивирующем характере воспаления при ИВРЗ.

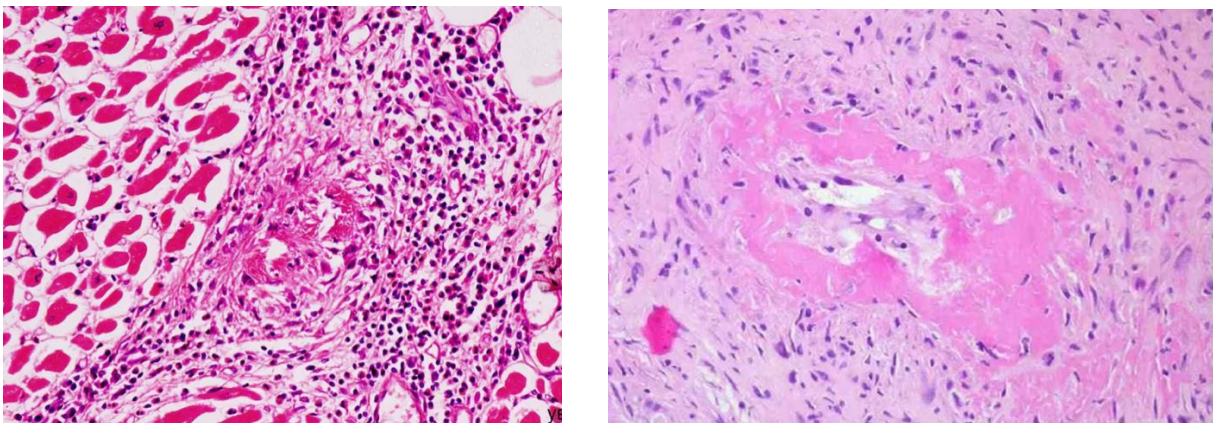


Рис. 2. Узелковый продуктивный миокардит при ревматической лихорадке,слева (X100). Справа картина узелкового полиартериита, виден периваскулярный некроз и преимущественно мононуклеарная инфильтрация (X100), по материалам [5]

Первыми клетками, реагирующими на воздействие кандидатных триггеров ИВРЗ, являются клетки макрофагально-моноцитарного ряда, дендритные клетки (ДК) и активированные эндотелиоциты. Фагоцитарная активность этих клеток по отношению в т. ч. к продуктам дезорганизации соединительной ткани является базисной в отношении индукции межклеточной кооперации по типу “фагоциты-лимфоциты” и формирования микроокружения, оптимального для индукции аутоиммунных процессов *in situ*. Фагоцитоз Мф указанных продуктов, а также материала аутологичных клеток, подвергшихся некробиозу и некрозу *in situ*, ограниченный протеолиз фагоцитированного материала обеспечивает включение клеточно-молекулярного механизма антигенной презентации Т-лимфоцитам, в избытке находящихся в составе воспалительного инфильтрата. В очаге ХПВ идут интенсивные процессы неоангиогенеза. Не исключается, что активированные эндотелиоциты могут приобретать в т. ч. и АГ-презентирующие свойства.

В этих условиях наблюдается известный патоморфологический признак аутоиммунных процессов – плазматизация лимфоидной ткани. В-лимфоциты подвергаются дальнейшему созреванию и превращению в плазматические клетки (CD38+) – продуценты ауто-АГ. Одновременно, активированные В-лимфоциты, находящиеся в микроокружении продуктивного воспаления могут выполнять функции АГ-презентирующих клеток (АПК), внося тем самым свой вклад в прогрессирование аутоиммунного процесса.

Важным является феномен эктопической экспрессии молекул МНС класса I и II на Мф и ДК при ИВРЗ, индуцирующих презентацию ауто-АГ аутоспецифическим клонам Т-лимфоцитов и последующее развитие аутоиммунного ответа [77].

В составе КВИ иммуногистохимически идентифицируются Т-лимфоциты (CD3+), Т-фолликулярные хелперные клетки (Tfh CD4+клетки), Т-цитотоксические клетки (CD8+), В-лимфоциты (CD20+), плазматические клетки (CD38+), макрофаги (CD68+), фолликулярные дендритные клетки (фДК), в меньшем количестве нейтрофилы (Нф), эозинофилы, тучные клетки [42,87,89]. Согласно нашим данным с составе КВИ при ревматоидных синовитах и при дерматомиозите иммуногистохимически идентифицируются преимущественно Т-клетки (CD3+, CD4+), В-клетки (CD20+), макрофаги (CD68+). Также отмечалась тенденция к периваскулярной локализации КВИ и высокий уровень экспрессии ингибитора апоптоза – онкопротеина bcl-2 и маркера ангиогенеза - CD31 [10,11]. Субпопуляционный состав КВИ имеет дифференциально-диагностическое значение. Так при полимиозите CD8+Т-клетки являются преобладающими в КВИ, тогда как CD4+Т-клетки преимущественно проникают в мышечные волокна при дерматомиозите [98].

Необходимо отметить, что активированные мононуклеары непосредственно влияют на активность фибробластов. Эти клетки способны не только стимулировать функции фибробластов (участников КВИ), но и тормозить их, выступая в качестве истинных регуляторов фиброгенеза *in situ*. Так IFN- γ , продуцируемый Th1 CD4+лимфоцитами, макрофагальный IFN- β , а

также TNF- α , способны тормозить коллаген-синтетическую функцию фибробластов [52,170]. Фенотип клеток в составе КВИ коррелирует с эффективностью лечения, что показано, в частности, при РА [48].

Резидентные Мф, а также Мф, трансформировавшиеся из моноцитов гематогенного происхождения, гетерогенны и разделяются на две субпопуляции – М1 и М2. М1 макрофаги, экспрессирующие мембранные маркёры CD215, CD80 и CD86, являются активными участниками воспаления, продуцируя провоспалительные и другие цитокины (TNF- α , TNF- β , IL-6, IL-1 β , CCL2, IL-8, IL-12, IL-23, IFN I типа, GM-CSF), способствуют прогрессированию этого процесса, в то время как М2 макрофаги, имеющие фенотип CD206, CD209, продуцируют противовоспалительные цитокины (TNF- β , IL-10, IL-4, IL-13), обладают противовоспалительными эффектами и вносят свой вклад в процессы ремоделирования соединительной ткани и репаративной регенерации. Возможны взаимные переходы этих клеток. Поляризация М1/М2 зависит от хемо- и цитокинового окружения и наличия рецепторов к ним [99, 166].

Прямое участие клеток макрофагально-моноцитарного ряда в индукции аутоиммунного ответа продемонстрировано при СКВ. Показано, что моноциты гематогенного происхождения в составе КВИ способны дифференцироваться в плазмоцитоидные дендритные клетки (пДК), экспрессирующие высокий уровень CD86 и продуцирующие IFN- α . Такого рода пДК способны активно презентировать ауто-АГ аутореактивным Т-клеткам [25, 47].

Важный вклад в индукцию аутоиммунного ответа вносит т. н. “дефектный” фагоцитоз, при котором фагоцитированный материал может служить источником ауто-АГ. Основное предназначение фагоцитарной активности - утилизация клеточного и тканевого детрита - при ИВРЗ приобретает новые качественные особенности, трансформирующие АГ-презентирующую функцию Мф в направлении аутоиммунизации. Эти процессы документированы, в частности, при СКВ [65].

Неэффективное очищение макрофагами места воспаления от фрагментов клеток, подвергшихся апоптозу, также может служить триггером аутоиммунных процессов. При этом количество Мф (CD68+) в составе КВИ может существенно превышать нормативные показатели, что показано при системной склеродермии [66,97]. Важно, что при этом заболевании М2 макрофаги способствуют активации резидентных фибробластов и прогрессии фиброза за счёт продукции трансформирующего фактора роста β (TGF- β), фактора роста эндотелиоцитов (VEGF) и тромбоцитарного ростового фактора (PDGF) [29].

“Дефектный” фагоцитоз показан и при синдроме Шегрена. При этом синдроме фагоцитоз клеток, подвергшихся апоптозу, сопровождается индукцией аутоиммунного ответа, увеличением уровня провоспалительных цитокинов (IL-6, IFN- γ , TNF- α , IL-1 β), IL-18, хемокинов (CXCL8, CXCL10), VEGF и PDGF [64].

Инфильтрация Мф синовиальной оболочки является одним из важных признаков РА. Патогенетическое значение активированных Мф в составе КВИ при РА определяется способностью этих клеток продуцировать избыточное количество провоспалительных цитокинов, из них ключевой – это TNF- α , а также IL-1, IL-6 и IL-12. Иммуногистохимическими методами показано присутствие этих цитокинов в синовии при РА и определена корреляция воспалительного процесса с их уровнем *in situ* [171].

Активация Мф связана с экспрессией поверхностной молекулы CD40, имеющей свойства рецептора. Взаимодействие CD40 с растворимыми и мембран-ассоциированными молекулами CD154 индуцирует продукцию Мф ряда металлопротеиназ (MMP-1, MMP-3, MMP-9, MMP-11, MMP-12), а также IFN- γ -индуцированную продукцию оксида азота. Молекулы CD154, принадлежащие к семейству TNF, в комбинации с IFN- γ могут вызвать переход M2 Мф в M1 Мф. Таким образом, взаимодействие CD40/CD154 способствует прогрессированию продуктивного воспаления. Источником CD154 являются активированные CD4⁺клетки, фибробласты и тромбоциты [105, 169].

Активированные макрофаги/моноциты продуцируют хемокины (СС-хемокины), IL-8, моноцитарный хемоаттрактант (MCP-1), макрофагальный воспалительный протеин (MIP-1 α), провоспалительные цитокины – IL-1, IL-6, TNF- α и иммунорегуляторные цитокины – IL-10, IL-12. Эти растворимые факторы являются патогенетически важными при ХПВ [130].

Представленный спектр растворимых макрофагальных факторов, их специфичность и многофункциональность позволяет привлечь в место формирования КВИ лимфоциты, моноциты, нейтрофилы и модулировать их активность в соответствии с конкретными условиями микроокружения. Эффекторные Th1 CD4⁺лимфоциты мигрируют в очаг воспаления и, продуцируя IFN- γ , IL-2, TNF- α , обеспечивают развитие ГЗТ. На этом этапе возможно взаимодействие этих клеток с макрофагами, фагоцитировавшими продукты дезорганизации основного вещества соединительной ткани. Это взаимодействие опосредуется через молекулу CD40 на поверхности макрофага, а также с участием IFN- γ .

Клетки в составе КВИ могут подвергаться некротическим и некробиотическим изменениям. Подобное повреждение клеток сопровождается появлением эндогенных сигналов опасности, называемых аларминами, или DAMPs, активирующих фолликулярные дендритные клетки (фДК) и плазмацитоидные дендритные клетки (пДК). DAMP способны взаимодействовать с рецепторами врождённого иммунитета (TLR-2, -4, -7, -9) на ДК и активировать их. Роль ДК в активации адаптивного иммунитета, ведущего к выработке ауто-АТ, хорошо известна. В эктопических зародышевых центрах при ИВРЗ DAMP – активированные ДК, секретируя провоспалительный цитокиновый каскад, прежде всего IFN I типа, индуцируют процессы продуктивного воспаления, в т. ч. и иммунный ответ на

ауто-АТ. Указанные явления определены при РА, при СКВ и при синдроме Шегрена в слюнных железах [125].

К числу наиболее актуальных эндогенных молекул-аларминов, имеющих несомненное патогенетическое значение при ИВРС, относится высокомолекулярный групповой белок 1, обозначаемый как HMGB1. HMGB1 является негистоновым ядерным белком, освобождающимся из клеток, подвергшихся инфекционному повреждению, некрозу, некробиозу, клеточному стрессу. Взаимодействуя с рецепторами врождённого иммунитета (TLR-2, -4, -7, -9), экспрессирующихся на ДК и Мф, HMGB1 способствует продукции IFN- α , IL-1 β , TNF- α плазмацитоидными ДК и Мф, тем самым способствуя прогрессированию продуктивного воспаления *in situ* и усилению АГ-презентирующей функции ДК и Мф. Кроме этого, имеются данные о том, что HMGB1 способен индуцировать анти-HMGB1-антитела, которые относят к общему классу анти-ядерных ауто-АТ при ревматических заболеваниях [120, 167].

Немаловажным свойством HMGB1 является также способность этого белка активировать тканевые металлопротеиназы (MMP1-9) и тканевой пламиноген, активность которых вносит существенный вклад в дезорганизацию рыхлой волокнистой соединительной ткани. Напомним, что к классу MMP принадлежат ферменты коллагеназы и эластазы. Указанные процессы документированы при СКВ [23], при РА [158], при синдроме Шегрена [51], при полимиозите [162].

На рис. 3 представлено фото экспрессии HMGB1 при коллаген-индуцированном артрите. Видно, что иммуногистохимически позитивная реакция на HMGB1 определяется на большинстве клеток в составе КВИ.

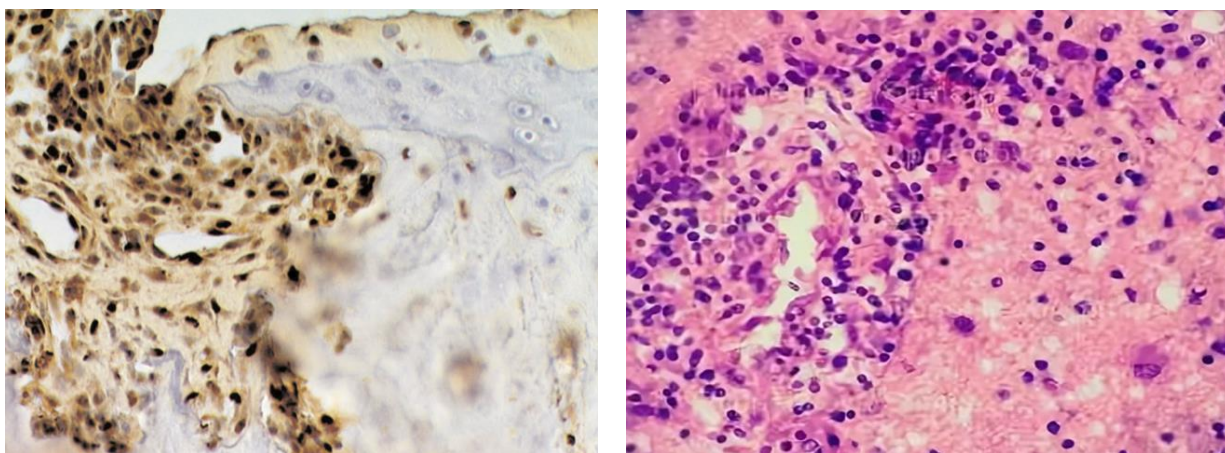


Рис. 3. Экспрессия HMGB1 при коллаген-индуцированном артрите, слева (X100), по материалам [120]. Продуктивный васкулит, периваскулярная инфильтрация мононуклеарами, справа (X100), по материалам [5]

При интерпретации патогенетической значимости КВИ при ревматических заболеваниях в настоящее время внимание уделяется новому феномену, называемому “внеклеточными ловушками”. Первоначально этот

феномен был отнесён к сфере антиинфекционного иммунитета, впоследствии появились данные, не всегда однозначные, об участии “внеклеточных ловушек” в аутоиммунных процессах, в т. ч. и при ревматических заболеваниях – СКВ, РА, васкулитах [76, 83]. В случаях, когда этот процесс осуществляется клетками макрофагально-моноцитарного ряда “внеклеточные ловушки”, обозначаются как “метозис”. В случаях, когда этот процесс осуществляется Нф, он обозначается как “нетозис”. Суть этого феномена сводится к уникальной серии внутриклеточных событий, посредством которых ядерное содержимое, включая хроматин, смешивается с клеточными белками и затем вытесняется из клеток с образованием внеклеточных структур, способных “захватить” и убить микроорганизмы [32,50].

Процессы нетозиса и метозиса относят к формам программируемой клеточной гибели. Первые публикации касательно нейтрофильных “внеклеточных ловушек” (NET) появилось в 2004 году и за этим быстро последовало описание этого феномена и в отношении других клеток – макрофагов, моноцитов, эозинофилов, базофилов, тучных клеток. Поскольку процесс метозиса имеет некоторые черты сходства с фагоцитарным актом, то была предложена точка зрения, согласно которой при метозисе могут присутствовать процессы внутриклеточного ограниченного протеолиза, связанные с презентацией АГ детерминант. В пользу подобного взгляда выступают данные, свидетельствующие о цитрулинизации ДНК-связанных белков – гистонов в процессе нетозиса и приобретения ими ауто-АГ свойств, в частности, при РА [79].

При СКВ функцию нетозиса берёт на себя популяция гранулоцитов низкой плотности (LDG), которая отсутствует у здоровых людей. Процесс LDG-нетозиса при СКВ сопровождается появлением ауто-АГ детерминант, способствующих дальнейшему повреждению соединительной ткани, последующей активации пДК и гиперпродукции IFN I типа. Также предполагается, что при СКВ нетозис является неким связывающим звеном между появлением аутоантител при дезорганизации основного вещества соединительной ткани и индукции процесса метозиса, осуществляемыми пДК и выработкой ауто-АТ против ДНК [35, 57].

Клеточные компоненты нетозиса могут активировать В-клетки через BCR-клеточный рецептор и TLR9 рецептор, с последующей продукцией аутоантител против ДНК и кателицидина LL-37 [92]. Показано, что активированные эндотелиоциты также способны прямо стимулировать Нф к нетозису, которые, пребывая в этом состоянии, могут уже сами вызвать повреждение эндотелия [61].

Как видно из представленных результатов исследований, формирование КВИ при ИВРЗ – это многокомпонентный процесс, направление развития которого зависит от степени и характера дезорганизации рыхлой волокнистой соединительной ткани, микроокружения, клеточного состава и функциональной активности КВИ, спектра продукции и рецепции провоспалительных цито- и хемокинов и других растворимых факторов. Организация КВИ подвергается определённым закономерностям и

характеризуется формированием морфологических форм, имеющих важное патогенетическое значение при ИВРЗ.

1.2. Эктопические лимфоидные структуры, или эктопический лимфоидный неогенез

Уникальной особенностью исходов КВИ является возможность приобретения клеточным инфильтратом определённых структурированных форм, отражающих в определённой мере нозологическую специфичность ревматических заболеваний и потенциальную возможность индукции аутоиммунного ответа в *locus morbi*. Одновременно эти процессы сочетаются с разностадийностью хронического воспаления, когда в воспалённой ткани определяются признаки мукоидного набухания и фибриноидных изменений с явлениями склероза и фиброза. Морфологическая трансформация КВИ в структуры, напоминающие вторичные лимфоидные органы (лимфатические узлы, пейеровы бляшки, селезёнка) получила название “эктопические лимфоидные структуры” (ELS) или “эктопический лимфоидный неогенез”. ELS приобретают многие особенности лимфоидных фолликулов вторичных лимфоидных органов, включая компартиментализацию зон, богатых Т-клетками и В-клетками, и накопление фолликулярных дендритных клеток (фДК). Наиболее ярко ELS представлены при ревматоидных синовитах в виде фолликулоподобных структур в субсиновиальном слое [9].

На рис.4 в качестве сравнительной иллюстрации представлены фото герминативного центра в интактной нёбной миндалине слева и герминативный центр фолликулоподобной структуры в синовиальной оболочке при РА справа. Видно, что в общей морфологической организации этих двух структур прослеживается значительная аналогия.

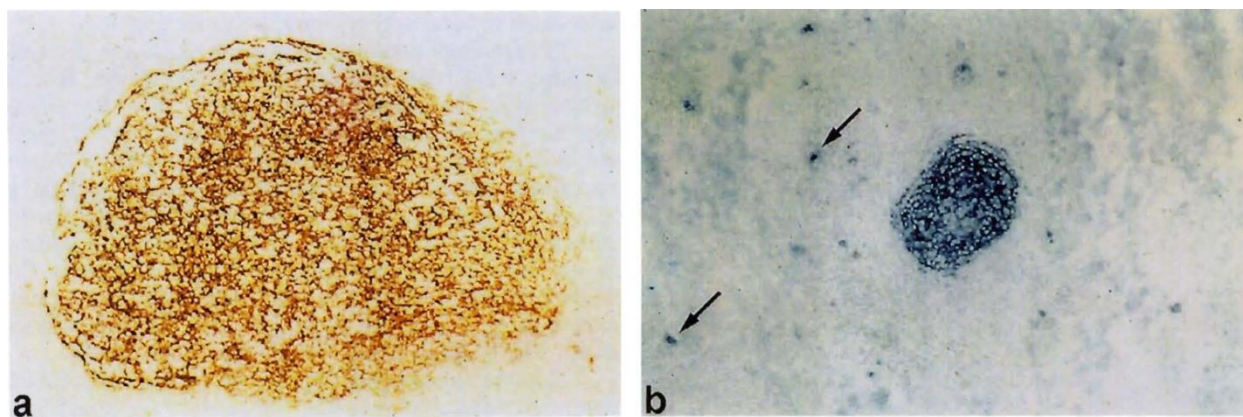


Рис. 4. Слева (а) представлен герминативный центр в интактной нёбной миндалине, справа (b) аналогичная структура в синовиальной оболочке при РА (X 100), по материалам [88]

Клеточное микроокружение в ELS, широкий спектр продуцируемых и рецептируемых клетками воспалительного инфильтрата провоспалительных

цито- и хемокинов, создают оптимальные условия для индукции аутоиммунного ответа *in situ*. CD4⁺ Т-лимфоциты, находящиеся в составе КВИ, являются ключевыми клетками в процессах активации В-лимфоцитов, их дифференцировки в плазматические клетки и продукции последними ауто-АТ. Этот факт отражает известный патоморфологический признак иммуновоспалительных ревматических заболеваний, а именно – плазматизация лимфоидной ткани. В условиях ELS функции Т-хелперных клеток среди всей субпопуляции CD4⁺клеток берут на себя фолликулярные Т-хелперные клетки (Tfh), несущие фенотип CD4⁺ CXCR5⁺ Bcl6⁺. Tfh-клетки продуцируют важный иммунорегуляторный фактор IL-21 и хемокин CXCL13. IL-21 – это цитокин, который способствует пролиферации В-клеток в зародышевых центрах (GC) и их дифференцировке в плазматические клетки. ИЛ-21 могут продуцировать и активированные макрофаги в условиях ELS [146].

Продукция Tfh-клетками хемокина CXCL13 и его взаимодействие с хемокиновым рецептором CXCR5 на В-лимфоцитах способствует формированию агрегатов В-лимфоцитов, которые являются важной составляющей ELS. Выраженная экспрессия CXCR5 на В-лимфоцитах в составе воспалительного инфильтрата определяется при ревматоидных синовитах. Это взаимодействие стимулирует В-лимфоциты к трансформации в плазматические клетки, продуцирующие ауто-АТ локально, в очаге продуктивного воспаления, в условиях ELS [30].

На рис.5 представлены лимфоплазмочитарные инфильтраты при ревматоидном синовите, принимающие формы фолликулоподобных структур и иммуногистохимическую идентификацию хемокина CXCL13 в этих структурах в синовиальной оболочке при РА в крайнем справа фото.

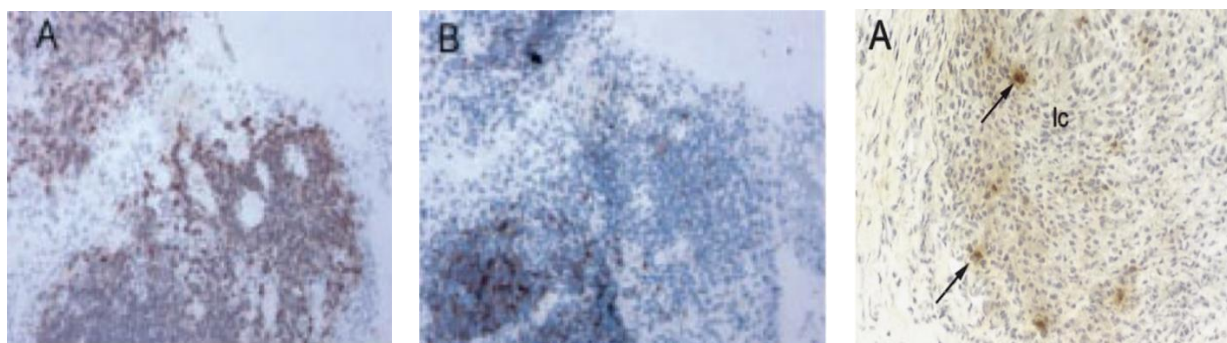


Рис. 5. Слева (А, В) видны лимфоплазмочитарные инфильтраты при ревматоидном синовите, принимающие формы фолликулоподобных структур (X 100), по материалам [160] Крайний справа снимок отражает иммуногистохимическую идентификацию хемокина CXCL13 (указано стрелками) в фолликулоподобной структуре в синовиальной оболочке при РА (X 100), по материалам [68]

Фолликулоподобные структуры включают в себя макрофаги (CD68+), Т-лимфоциты (CD4+), В-лимфоциты (CD20+), дендритные клетки (CD303+). При РА в них определяются большие клеточные агрегаты, включающие скопления фДК, обладающих высокой АГ-презентирующей способностью [122].

На рис.6 представлены фото фолликулоподобных структур в синовиальной оболочке при РА. Видно, что эктопические герминативные центры находятся на разных стадиях своего формирования и функционального состояния. Наличие очагов эктопического лимфоидного неогенеза с герминативными центрами позволяют выделить определённые патофизиологические варианты РА [31].



Рис. 6. Видны множественные эктопические герминативные центры (фолликулоподобные структуры) в синовиальной оболочке при РА на разных стадиях своего развития (X 100), по материалам [78]

Кроме этого, со стадией развития указанных структур (начальные этапы, затем этапы с формированием герминативных центров) хорошо коррелируют с наличием сывороточного ревматоидного фактора (РФ), ревматоидных узелков и, особенно, с тяжестью эрозий суставного хряща. Лимфоидный неогенез при РА определялся в биопсийном материале в 31% случаев [160]. У пациентов с серопозитивным РА могут организовываться агрегаты Т-клеток в синовиальной ткани. Это часто мелкие или средние агрегаты, хотя у ~ 10–15% пациентов развиваются более организованные агрегаты, имеющие черты сходства с герминативными центрами (GC) [100, 121].

Имеются данные, согласно которым значительная роль в эктопическом лимфоидном неогенезе принадлежит цитокинам семейства TNF, хемокинам CXCL13 и CCL21, адгезионным молекулам MAdCAM [68].

Как указывалось выше, принципиально единообразные патоморфологические изменения при системной прогрессирующей дезорганизации рыхлой волокнистой соединительной ткани свойственны всем нозологическим формам ИВРС. Это же касается и лимфоидного неогенеза. В качестве иллюстрации сказанного приводим рис.7, где представлены фолликулоподобная структура в синовиальной оболочке при РА слева и

фолликулоподобная структура в дерме и в мышечной ткани при СКВ. Видно, что морфологическая организация этих структур при РА и СКВ имеет черты определённого сходства. Важен тот факт, что процент мононуклеаров и нейтрофилов, подвергшихся апоптозу и находящихся в фолликулоподобных структурах при СКВ статистически значимо превышал аналогичные показатели в контрольной группе и коррелировал со степенью тяжести клинического течения СКВ [24].

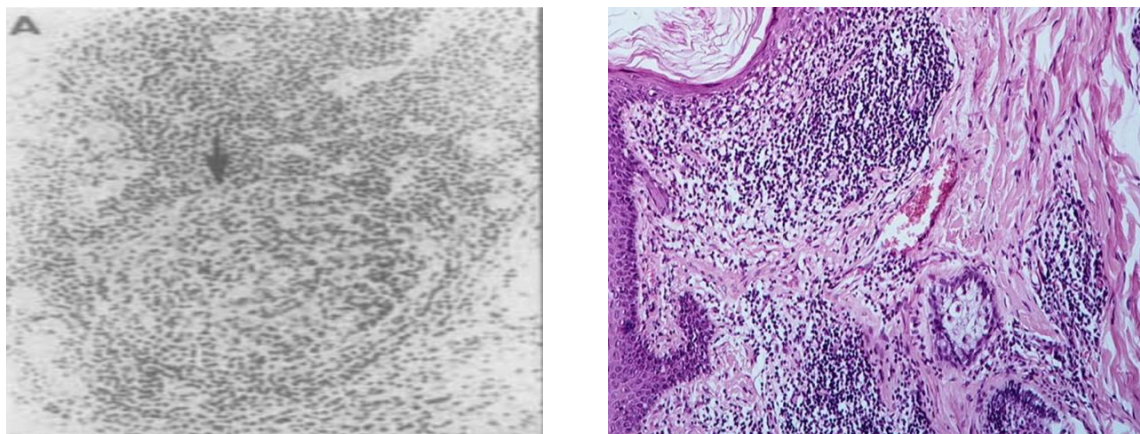


Рис. 7. Слева фолликулоподобная структура с центром размножения (стрелка) в синовиальной оболочке при РА (X 50), по материалам [173]. Справа фолликулоподобные структуры в дерме и в мышечной ткани при системной красной волчанке, X100, по материалам [24]

Лимфоидный неогенез свойственен и для других иммуновоспалительных заболеваний – тиреоидита Хашимото, миастения гравис, *Helicobacter pylori* – индуцированного гастрита [68].

На рис.8 представлена картина фолликулоподобной структуры в щитовидной железе при тиреоидите Хашимото слева и аналогичной структуры при дерматомиозите справа. И в этом случае прослеживается структурная аналогия.

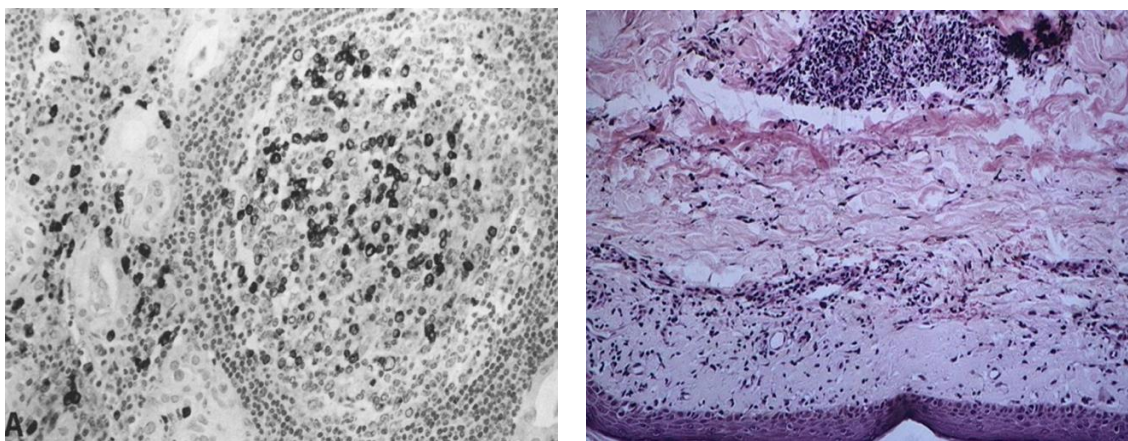


Рис. 8. Слева фолликулоподобная структура в щитовидной железе при тиреоидите Хашимото, по материалам [82]. Справа аналогичная структура при дерматомиозите (X100), по материалам [5]

Эктопический лимфоидный неогенез документирован при синдроме Шегрена, рис.9.

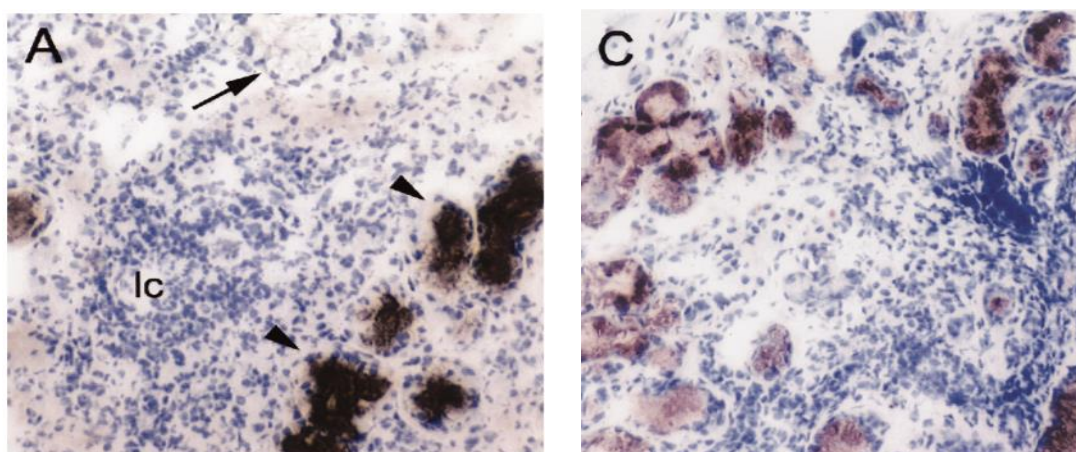


Рис. 9. Лимфоплазмочитарные инфильтраты в слюнной железе при синдроме Шегрена. Видно, что эти инфильтраты принимают формы фолликулоподобных лимфоидных структур (X100), по материалам [132]

Видно, что лимфоплазмочитарные инфильтраты в слюнной железе при синдроме Шегрена. принимают формы фолликулоподобных лимфоидных структур. При этом в лимфоплазмочитарных инфильтратах большинство клеток составляли $CD4+\alpha\beta$ Т-лимфоциты и только 5-15% клеточного инфильтрата относились к В-лимфоцитам, плазматическим клеткам и $CD8+$ лимфоцитам. Также как и при РА, при синдроме Шегрена в КВИ интенсивно экспрессируется хемокин CXCL13, обладающий выраженными свойствами привлекать в очаг провоспалительные клетки. В местах компактного скопления В-лимфоцитов в виде очаговых инфильтратов в слюнных железах при синдроме Шегрена была определена продукция анти-Ro/SSA и анти-La/SSB аутоантител [28, 159].

К числу причин скопления лимфоцитов в очаге воспаления с последующим формированием фолликулоподобных структур при синдроме Щегрена относят и экспрессию аллелей (HLA)-DR, В7.1 и В7.2 на эпителии воспалённых слюнных желёз. В лимфоплазматических инфильтратах Т- и В-лимфоциты располагались в отдельных зонах, напоминающих Т-зависимые и В-зависимые зоны во вторичных лимфоидных органах. Присутствие в подобных лимфоплазматических инфильтратах, напоминающих зародышевые центры, признаков АГ-специфической клональной пролиферации В-лимфоцитов и плазматических клеток подтверждает гипотезу эктопического лимфоидного неогенеза и продукции ауто-АТ [149]. Кроме этого, в этих же локусах определялись посткапиллярные венулы, выстланные высоким эндотелием, где происходит миграция КВИ в очаг воспаления. Для этого процесса необходима продукция белков семейства TNF, а также хемокинов CXCL13 и CCL21, привлекающих к очагу воспаления Т- и В-лимфоциты [69].

В целом, важной особенностью формирования ELS является факт присутствия в них плазматических клеток, продуцирующих ауто-АТ. По литературным данным это определено также при рассеянном склерозе, при СКВ, при отторжении трансплантатов почек и сердца.

Взаимодействия Т-клеток с В-клетками в условиях ELS могут воспроизводить многие ключевые особенности продуктивных взаимодействий в лимфоидных фолликулах вторичных лимфоидных органов. Это касается соматических гипермутаций, переключения синтеза классов иммуноглобулинов и дифференцировки плазматических клеток, что наблюдается, например, в воспалённой синовиальной оболочке при РА в фолликулоподобных структурах или в тубулоинтерстициальных клеточных агрегатах в почках при волчаночном нефрите [38,71,136].

Накопление лимфоцитов и плазматических клеток в хронически воспалённых тканях происходит при многих заболеваниях и для обозначения этих явлений некоторые авторы предлагают термин “лимфоплазматический инфильтрат”, который нередко встречается при описаниях патоморфологии биоптатов.

Таким образом, срыв аутоотолерантности и аутоиммунизация при ИВРЗ создают условия для формирования эктопических лимфоидных структур. Структурно-функциональная организация этих структур отражает состояние гиперреактивности иммунной системы, эффекторная фаза которой связана с образованием ауто-АТ и ауто-реактивных Т-лимфоцитов.

1.3. ГЗТ-гранулёмы

По определению “гранулёма - это компактная (организованная) совокупность зрелых, активированных мононуклеарных фагоцитов и лимфоцитов, которая необязательно сопровождается дополнительными признаками, такими как некроз” и далее “гранулёма отличается от хронического воспалительного инфильтрата характерной организацией

зрелых макрофагов в компактную структуру”. Макрофаги приобретают вид “эпителиоидных” клеток, которые в силу невыясненных причин могут организовываться в гигантские, многоядерные клетки по типу гигантских клеток Лангханса. Можно сказать, что гранулёмы при ИВРЗ являются выражением иммунологической активности КВИ [63,116].

Несмотря на то, что история изучения гранулём и гранулематозного воспаления насчитывает более 150 лет, патофизиологический и иммунологический смысл этой структуры осознан не до конца. Считается, что, в целом, предназначение гранулём – это защита от внутриклеточных патогенов и отграничение очага гранулематозного воспаления. Однако идентифицировать этиологически важный патогенный агент в ревматических гранулёмах не удаётся. Гранулёмы при ИВРЗ относят к клеточной гиперергической реакции врождённого и адаптивного иммунитета, вбирающие в себя признаки продуктивного воспаления *in situ*. Гранулёмы, или узелки, сравнивают с обоюдоострым мечом, влияющим как на элиминацию этиологического агента, так и на тканевую деструкцию [168].

Кандидатными триггерами ревматических гранулём и аутоиммунного ответа могут быть продукты дезорганизации соединительной ткани, в частности, очаги фибриноидного некроза. На рис.10 представлена патоморфологическая картина ревматоидного узелка при ревматоидном артрите (слева), а также гранулёмы в миокарде при ревматической лихорадке. Видно, что мононуклеарные клетки, прежде всего, клетки макрофагально-моноцитарного ряда и лимфоциты в составе КВИ, четко располагаются вокруг очагов фибриноидного некроза.

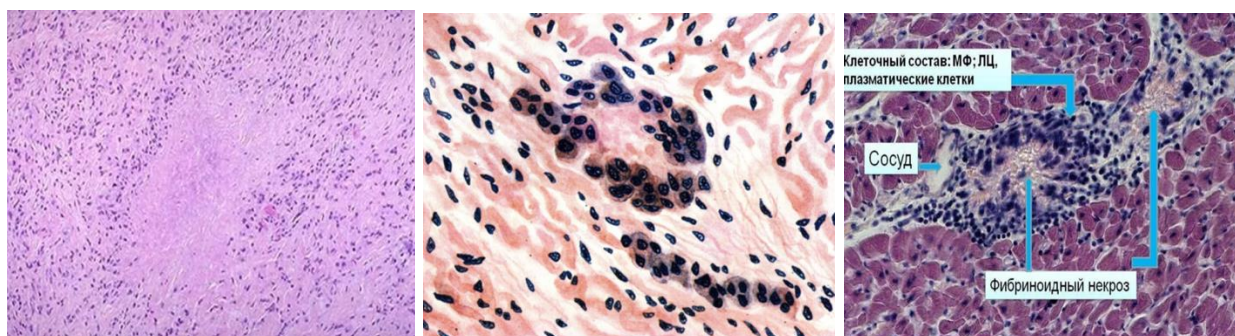


Рис. 10. Слева ревматоидный узелок (X100). Справа два снимка гранулём в миокарде при ревматической лихорадке. В центре гранулём продукты распада основного вещества соединительной ткани, вокруг мононуклеарная инфильтрация (X200), по материалам [14]

Характерной чертой формирования гранулематозного воспаления при ИВРЗ является присутствие признаков гиперергического клеточного иммунного ответа, или, иными словами, гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), в которой центральная роль принадлежит клеткам макрофагально-моноцитарного ряда. К признакам ГЗТ при гранулематозном воспалении при ИВРС относят активированное состояние клеток в составе гранулём, их

компактное расположение, обеспечивающие межклеточные контакты, прежде всего, макрофагально-лимфоцитарные, трансформация макрофагов в эпителиоидные клетки, продукция широкого спектра провоспалительных цитокинов, провоспалительных хемокинов, ростовых факторов, факторов ангиогенеза, интерферонов. Именно поэтому этот тип гранулём носит название ГЗТ-гранулём.

Этапность формирования ГЗТ-гранулём и клеточный состав определяет спектр провоспалительных хемокинов, источниками которых являются активированные клетки макрофагально-моноцитарного ряда, Т-лимфоциты, эндотелиоциты. В составе гранулём находят макрофаги (CD68+), моноциты (CD14+), Т-лимфоциты (включая CD4+Th1, CD4+Th17, CD8+), плазматоидные и миелоидные дендритные клетки (CD205+), В-лимфоциты, естественные киллеры (CD56+), нейтрофилы, эозинофилы [114,116]. Находящиеся в очаге гранулематозного воспаления антиген-специфические CD4+клетки дифференцируются в Th1 CD4+субпопуляцию - эффекторов ГЗТ, с последующей продукцией провоспалительных цитокинов IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-4, IL-12, TNF- α , IFN- γ , провоспалительных хемокинов – IL-8, СС-хемокинов, хемоаттрактантного моноцитарного белка 1 (MCP-1), макрофагального воспалительного протеина 1 α (MIP-1 α), иммунорегуляторных цитокинов – IL-10, IL-12, а также матриксных металлопротеиназ (MMP1-9), витронектина, остеопорина, фибронектина. В продукции указанных растворимых факторов активное участие принимают Мф, ДК и гигантские клетки [102,103].

Подобный широкий хемо-цитокиновый спектр обеспечивает дополнительное привлечение провоспалительных клеток *in situ*. Стимулом для дифференцировки CD4+клеток в направлении Th1 является продукция клетками макрофагально-моноцитарного ряда IL-12 и IL-18, а также продукция естественными киллерами IFN- γ [74,84].

Подчеркнём важное качество ГЗТ-гранулём. Речь идёт о том, что описанная выше последовательность дезорганизации соединительной ткани сопровождается сопряжённой клеточной реакцией и на этапе фибриноидных изменений и фибриноидного некроза эта клеточная реакция может приобретать вид ГЗТ-гранулём. Участки дезорганизации соединительной ткани одновременно служат источником ауто-АГ. Заметно усиливаются АГ-зависимые контакты Мф с лимфоцитами. Наиболее ярко эти процессы представлены в гранулёмах Ашофа-Талалаева при ревматической лихорадке. Тот факт, что клетки макрофагально-моноцитарного ряда, в типичном выражении, веерообразно располагаются вокруг центрального участка фибриноидного некроза, подчёркивает возможность контакта АПК с продуктами дезорганизации соединительной ткани с потенциально ауто-АГ свойствами.

Сказанное иллюстрируется картиной гранулёмы Ашофа-Талалаева при ревматическом миокардите, представленной на рис.11, где определяются крупные гиперхромные (активированные) макрофаги, а также лимфоциты, располагающиеся вокруг и в очагах фибриноидного некроза.

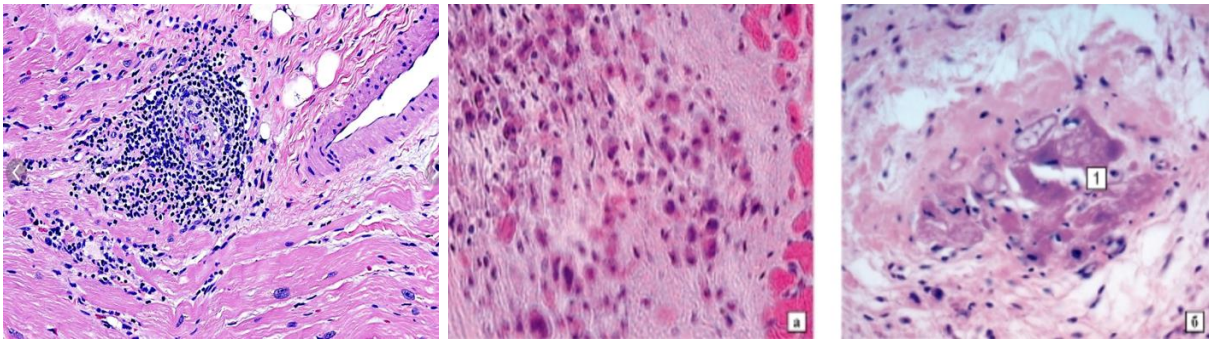


Рис. 11. Гранулёма Ашоффа-Талалаева при ревматическом миокардите. Видны крупные гиперхромные макрофаги, лимфоциты, очаги фибриноидного некроза (X200), по материалам [14]

На Мф и ДК в очагах иммунного гранулематозного воспаления существенно возрастает экспрессия аллелей локусов МНС II класса - HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP, а также маркера CD205. Одновременное присутствие пролиферирующих Т-лимфоцитов формирует возможность индукции аутоиммунного ответа *in situ*. В качестве иллюстрации сказанного приводим снимки препаратов иммунных гранулём при болезни Крона. На рис.12 видны четкая компактная локализация CD205+ клеток в центре иммунных гранулём. CD205 – это мембранный маркёр, экспрессирующийся на активированных Мф и ДК. В этих же местах также четко визуализируются интрагранулематозные CD3+лимфоциты (зелёный цвет) в тесном контакте с CD205+ клетками (красный цвет). Причём CD3+лимфоциты являются пролиферирующими, что документируется по экспрессии маркёра клеточной пролиферации Ki67 [114].

Очевидно, что микроокружение в иммунных гранулёмах, межклеточные контакты создают благоприятные условия для аутоиммунного ответа *in situ*.

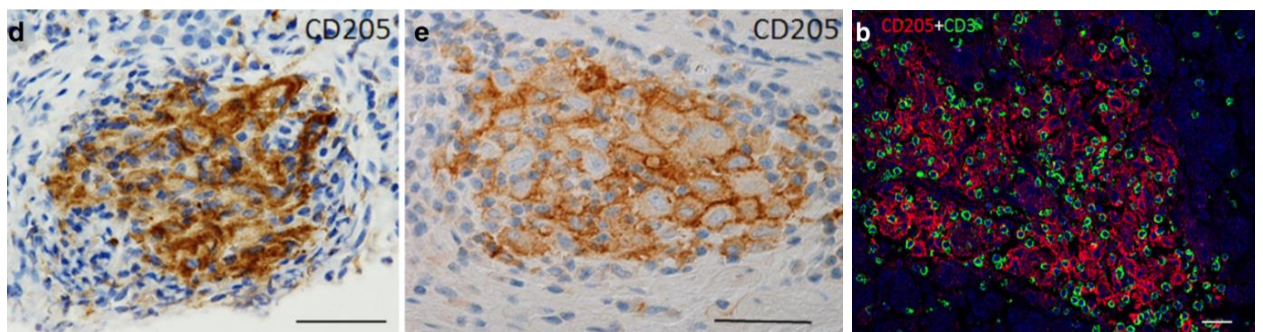


Рис. 12. Иммунные гранулёмы при болезни Крона. Иммуногистохимическая идентификация CD205+ клеток (d,e); CD3+лимфоциты (зелёный цвет) и CD205+макрофаги и дендритные клетки (красный цвет) в иммунной гранулёме, метод иммунофлуоресценции (b), по материалам [114]

Гранулёмы при ИВРЗ морфологически относят к эпителиоидным гранулёмам. Формирование таких компактных мононуклеарных инфильтратов обусловлено деятельностью активированных резидентных

макрофагов и эмиграцией в очаг воспаления из посткапиллярных венул, высланных “высокими“ эндотелиоцитами 2 типа, моноцитов, лимфоцитов, нейтрофилов [141].

Гранулёмы являются мобильной структурой, отражающей стадию воспаления и, в определённой степени, её нозологическую специфичность. Пул резидентных (тканевых) макрофагов на несколько порядков превышает их костномозговой резерв [6]. Формирование ГЗТ-гранулём является преимущественно местным процессом. Моноциты, Т- и В-лимфоциты гематогенного происхождения дополняют клеточный состав этих гранулём. Активация клеток макрофагально-моноцитарного гистогенеза в составе ГЗТ-гранулём – есть в т. ч. и повышение фагоцитарной активности этих клеток в отношении продуктов дезорганизации соединительной ткани с последующей возможностью выполнения АГ-презентирующей функции и индукцией аутоиммунного ответа.

Можно проследить и некоторую общность структурно-функциональной организации между упомянутыми выше фолликулоподобными (эктопическими) лимфоидными структурами (ELS) и ГЗТ-гранулёмами. Эта общность касается прежде всего, во-первых, идентичности клеточного состава, во-вторых, важной роли макрофагов и их производных в формировании этих патоморфологических структур, в-третьих, спектр продуцируемых провоспалительных цито- и хемокинов практически полностью совпадает, в-четвёртых, микроокружение и в том, и в другом случаях создаёт возможность индукции извращённого аутоиммунного ответа на собственные АГ-детерминанты. Если сравнить картину гранулёмы в миокарде при ревматической лихорадке, представленную слева на рис.11 с картиной фолликулоподобной структуры в синовиальной оболочке при РА, представленной на рис.6 и на рис.7 слева, то очевидное сходство этих структур не вызывает сомнений. В процессах формирования ГЗТ-гранулём и прогрессировании воспалительного процесса также очевидно значение ангиогенеза *in situ*. В частности, показано, что пролиферация эндотелия капилляров совпадает во времени с пиком мононуклеарной инфильтрации при гранулематозном воспалении [144].

1.4. Адгезионные лиганд-рецепторные взаимодействия и эндотелиальная реакция при хроническом продуктивном воспалении

“Точкой отсчёта” формирования КВИ является сосудисто-эндотелиальная реакция в ответ на действие любого триггера, результатом которой является ангиогенез. Ангиогенез - это биологический процесс, посредством которого образуются кровеносные сосуды. Этот процесс сопровождается развитием адгезионных межклеточных и клеточно-матриксных взаимодействий, продукцией и рецепцией цито- и хемокинов, эмиграцией клеток из кровотока и активацией резидентных клеток различного гистогенеза и функционального предназначения *in situ*. Очевидна тесная

взаимосвязь и разнонаправленная взаиморегулируемость этих процессов, наиболее демонстративно представленная в виде провоспалительных, аддитивных, синегрических и ингибирующих эффектов цито- и хемокинов. В этих условиях создается микроокружение, благоприятствующее индукции процессов иммуногенеза.

В инициации КВИ значительная роль принадлежит активности эндотелиоцитов. Диапедез лимфоцитов, моноцитов, нейтрофилов, эозинофилов в очаг воспаления происходит преимущественно в области посткапиллярных венул, выстланных “высокими” эндотелиоцитами 2 типа. Трансформации эндотелиоцитов в “высокий” эндотелий, в частности, способствуют продуцируемые активированными Т-лимфоцитами цитокины (IL-1 α , IFN- γ , TNF- α и др.). Активированные эндотелиоциты экспрессируют спектр адгезионных молекул с различным функциональными свойствами. Лиганд-рецепторные взаимодействия между активированными эндотелиоцитами и клетками крови включают в себя десятки молекул, формируя по аналогии с иммунологическим синапсом - синапс эндотелиально-клеточный.

На активированных эндотелиоцитах экспрессируется следующий спектр адгезионных молекул, обеспечивающих диапедез клеток крови в очаг воспаления, начиная с этапа прилипания и роллинга и заканчивая выходом клетки из сосудистого русла: селектины – Р-селектин (CD62P) и Е-селектин (CD62E); из иммуноглобулинового семейства - молекулы VCAM и их разновидности [VCAM-1(CD106), ELAM-1, ICAM-1(CD54), ICAM-2]; CD34 для рецепторов миелоидных клеток; муцин GlyCAM-1.

Рецепторами рециркуляции, или хоминг-рецепторами, на лимфоцитах для указанных молекул являются VLA-4 (CD49d/CD29), LFA-1 (CD11a/CD18), CD44. Кроме этого на лейкоцитах конститутивно экспрессированы L-селектины, рецепторы для Р- и Е-селектинов (PSGL-1). Основной интегрин лимфоцитов LFA-1, представлен и на поверхности моноцитов и макрофагов. Интегрин Mac-1 экспрессируется на Мф, а также на других миелоидных и НК-клетках. Третий интегрин этой группы — p150/p95 — маркер ДК, но он также представлен на других клетках миелоидного ряда. β_1 -интегрины (молекулы группы VLA) взаимодействуют с компонентами межклеточного матрикса (фибронектином, ламинином, коллагеном, фибриногеном) и мембранным рецептором VCAM-1 (CD106).

На активированном эндотелии экспрессируются:
VLA-1 (CD49a/CD29), его лиганды – коллаген I-V типов;
VLA-3 (CD49b/CD29), его лиганды - фибронектин, коллаген I-V типов, ламинин;
VLA-5 (CD49e/CD29), его лиганды - фибронектин, витронектин;
VLA-6 (CD49f/CD29), его лиганды – ламинин;
LPAМ-1 (CD49d/X), его лиганды – фибронектин;
CD51/CD6, его лиганды - витронектин, фибриноген.

Также на активированном эндотелии экспрессируются рецепторы интегринов – ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102), VCAM-1 (CD106) [124, 133].

Таким образом, всё многообразие и специфичность адгезионных взаимодействий активированного эндотелия с клетками крови и межклеточным матриксом обеспечивает процесс эмиграции лейкоцитов из кровяного русла в очаг воспаления, что является важным фактором организации КВИ при ревматических заболеваниях.

Не менее важным фактором организации КВИ и межклеточных взаимодействий *in situ* является экспрессия на активированных эндотелиоцитах аллелей МНС II класса. Показано, что под влиянием IFN- γ на эндотелиоцитах в воспалительном очаге аллели HLA-DR экспрессируются на повышенном уровне, тем самым создавая условия для презентации антигенного материала и инициации аутоиммунного ответа [77].

Патогенез ХПВ неразрывно связан с реализацией разнонаправленной функциональной активности спектра провоспалительных цито- и хемокинов, продуцируемых как клетками воспалительного инфильтрата, так и доставляемых гематогенным и лимфогенным путём. Основными цитокинам, влияющим на функции эндотелиоцитов при ХПВ, являются IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α , TNF- β , IFN- α , IFN- β , IFN- γ , трансформирующий фактор роста β (TGF- β). К некоторым из них (IL-1 β и TNF- α) эндотелиоциты конститутивно экспрессируют рецепторы. Под влиянием этих цитокинов происходит активация эндотелиоцитов с трансформацией в высокий эндотелий и экспрессией ряда мембранных молекул, включая P- и E-селектины, рецепторы L-селектинов и интегринов (ICAM-1, VCAM-1), а также секрецией провоспалительных цитокинов и хемокинов.

Важным свойством провоспалительных цитокинов, в изобилии продуцирующихся в очаге продуктивного воспаления при ревматических заболеваниях, является их прокоагулянтная активность. Известны широкие перекрестные связи между иммунной системой и системой гемостаза. При ХПВ, вирусных инфекциях эти связи сопровождаются усилением сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза. Появился даже термин “иммуотромбоз” в связи с вирусом SARS-CoV-2. Результатом подобных процессов является распространённые микротромбы, имеющие существенное патогенетическое значение. IL-6 способствует продукции активированных тромбоцитов с последующей их агрегацией. TNF- α и IL-2 увеличивает продукцию ингибитора важного тромболитического фактора – плазминогена (PAI-1) с последующим усилением тромбообразования. IFN- γ усиливает продукцию тромбоцитов с тромбогенными эффектами [96].

Известна прокоагулянтная активность IL-1, обусловленная экспрессией на активированном эндотелии фактора III с последующим образованием микротромбов. IL-1 способствует экспрессии адгезионных молекул на эндотелии из группы интегринов и селектинов. Кроме этого, IL-1 стимулирует продукцию эндотелиоцитами сильного вазоконстриктора – эндотелина-1. Другой цитокин - IL-6, способствует пролиферации клеток КВИ. Цитокины из группы TNF и IFN усиливают экспрессию антигенов МНС I и II классов на клетках макрофагально-моноцитарного ряда. К патогенетически важным

свойствам TNF- α нужно отнести стимуляцию неоангиогенеза и репарацию эндотелиоцитов в очаге воспаления. Сильными стимуляторами неоангиогенеза являются группа провоспалительных СХС-хемокинов (CXCL9–CXCL16) и самый важный из них – IL-8. Кроме этого, IL-8 способствует привлечению и аттракции нейтрофилов в очаг воспаления и осуществления ими функции так называемых “нейтрофильных ловушек”, которые усиливают тромбообразование [101].

Очевидно, что адгезионные лиганд-рецепторные взаимодействия и связанные с этим процессы неоангиогенеза являются важными патогенетическими звеньями развития ХПВ и формирования КВИ. Гетерогенность взаимодействующих клеток и молекул подчёркивает многокомпонентность и взаимозависимость процессов. Исходя из представленной картины, весьма перспективны исследования в области таргетной терапии ИВРЗ, а также разработки методов оценки стадии и активности ИВРЗ.

1.5. Провоспалительные хемокины и цитокины

Хемокины представляют собой семейство небольших (8–10 кДа) хемотактических цитокинов, которые контролируют процессы миграции клеток врождённого и приобретённого иммунитета и являются ключевыми факторами формирования КВИ. В настоящее время идентифицировано более 50 хемокинов и 19 рецепторов хемокинов. Хемокины являются секретлируемыми сигнальными белками и классифицируются на четыре основных группы в зависимости от местоположения остатков аминокислоты цистеина: хемокины группы ХС (которые содержат один концевой цистеин), хемокины группы СС (которые имеют два соседних концевых цистеина), хемокины группы СХС (которые имеют два цистеина, разделённых одной другой аминокислотой) и хемокины группы СХЗС (которые имеют два цистеина, разделённых тремя аминокислотами). Хемокиновые рецепторы представляют собой трансмембранные белки, которые связаны с цитоплазматическими G-белками и регулируют миграцию иммунных клеток. Эти рецепторы разделены на группы CCR, CXCR, XCR и CX3CR [59].

Иммобилизация хемокинов в основном в веществе рыхлой неоформленной соединительной ткани (коллаген адсорбирует хемокины) и на поверхности клеток формирует градиент их концентрации, необходимый для направленной миграции клеток в очаг воспаления. При ИВРЗ высокие уровни хемокинов и их рецепторов индуцируют миграционную активность иммунных клеток в поражённые органы и ткани, включая, Мф, ДК, Т-клетки и В-клетки, Нф [106]. Этому способствует связывание провоспалительных хемокинов с базальной мембраной венолярного отдела сосудистого русла, выстланного высоким эндотелием, а также с коллагеновыми волокнами (коллаген IV типа), что также формирует градиент хемоаттрактантов и стимулирует хемотаксис клеток в очаг ХПВ [172].

Весьма существенна роль провоспалительных хемокинов как интегративных факторов между врождённым и адаптивным иммунитетом. Так активация дендритных ДК и Мф в т. ч. и продуктами дезорганизации соединительной ткани посредством PAMP – рецепторов (TLR, NOD1, NOD2) стимулирует эти клетки к продукции хемокинов групп CXCL, CCL, CCR, привлекающих клетки адаптивного иммунитета - Т- и В-лимфоциты за счёт взаимодействия с хемокиновыми рецепторами CCR7 и CXCR4 в очаге воспаления [131].

При РА в сыворотке крови, синовиальной жидкости и непосредственно в синовиальной ткани определяются повышенные уровни хемокинов группы CXС (CXCL1, CXCL2, CXCL5, CXCL8 (ИЛ-8), CXCL9, CXCL10, CXCL12, CXCL13 и CXCL16), хемокинов группы СС (CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL18, CCL19, CCL20, CCL21 и CCL25) и хемокинов группы ХС (XCL1 и XCL2). Каждый из указанных хемокинов имеет свои функциональные особенности, но их всех объединяет конечные провоспалительные эффекты. Более того, уровень и состав хемокинов, в частности, хемоаттрактанта CXCL13, служит маркёром активности воспалительного процесса при РА. Основными продуцентами указанных хемокинов являются синовиальные Мф и фибробласты, фолликулярные ДК, синовиальные эндотелиальные клетки и Нф, т. е. все клетки принимающие активное участие в формировании КВИ. В реализации патофизиологических эффектов указанных хемокинов при РА принимают участие рецепторы хемокинов из группы CXCR, включая CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5 и CXCR6 [113].

При СКВ, также как и при РА, определяется увеличение в сыворотке крови и в почках хемокина CXCL13 и уровень этого хемокина коррелирует с активностью заболевания. Продуцентами этого хемокина являются почечные дендритные клетки. Есть данные о повышении при СКВ уровней хемокинов из группы СС и CXС. Кумуляции Т-лимфоцитов в очагах продуктивного воспаления способствуют хемокиновые рецепторы CXCR3-5, CCR1, CCR2, CCR5, CX3CR1, CXCR3 и CCR5, В-лимфоцитов - рецептор CXCR5, а рецепторы CCR1, CCR2 и CX3CR1 регулируют миграцию моноцитов [53].

У пациентов с ССД определяется повышение хемокинов группы CXС (CXCL3-11 и CXCL16) в сыворотке или плазме. Считается, что основными продуцентами этих хемокинов являются плазматикоидные ДК, локализующиеся в т.ч. и в воспалённой коже. Интересно, что при ССД определяется увеличение рецепторов CCR2 и CX3CR1 и эта повышение коррелирует с увеличением выработки CCL2 фибробластами кожи и увеличением выработки CX3CL1 эндотелиальными клетками кожи [18,36].

При ПМ повышается уровни CXCL9 и CXCL10 хемокинов. Считается, что при этом заболевании продуцентами CXCL10 являются CD68 + макрофаги, а также CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты, тогда как при дерматомиозите продуцентами этого же хемокина являются CD4+ Т-лимфоциты и CD68+ макрофаги [45].

В мышечных биоптатах больных ПМ определяется повышенная экспрессия следующих хемокинов: CCL2, CCL3, CCL4 и CX3CL1. При

дерматомиозите эндотелиальные клетки являются основными продуцентами CCL2, тогда как при полимиозитах макрофаги и CD8+Т-лимфоциты могут быть основными клеточными источниками CCL2 и CX3CL1. Что касается хемокиновых рецепторов, то известно, что в мышцах пациентов с ПМ присутствует большое количество Т-клеток с хемокиновым рецептором CXCR3, моноцитов с хемокиновым рецептором CCR2 и макрофагов с хемокиновым рецептором CX3CR1 [46, 151].

Выраженной хемотаксической активностью в отношении, прежде всего, нейтрофилов, а также Т-лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и базофилов, обладает IL-8, принадлежащий к группе провоспалительных CXС хемокинов. Он также инициирует эмиграцию клеток из сосудов в ткань. IL-8 продуцируется активированными эндотелиоцитами макрофагами и моноцитами. Этот провоспалительный хемокин способен связываться к глюкозаминогликанами межклеточного матрикса,. Благодаря этому значительная часть IL-8 иммобилизуется, что очень важно для формирования градиента его концентрации в тканях, необходимого для хемотаксиса практически всех клеток воспалительного инфильтрата. Все эффекты продуцируемых хемокинов реализуются за счёт взаимодействия с хемокиновыми рецепторами двух основных групп – CCR и CXCR. Все клетки воспалительного инфильтрата экспрессируют указанные рецепторы к хемокинам. Необходимо учитывать, что специфичность хемокиновых рецепторов характеризуется вырожденностью: с одним и тем же рецептором может взаимодействовать до 10 хемокинов

При ИВРЗ продукция провоспалительных цитокинов как в очаге воспаления, так и в системной циркуляции достигает максимальных значений. Речь идёт, прежде всего, о таких классических провоспалительных цитокинах, как IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-8, TNF- α , TNF- β .

Из цитокинов, патогенетически важных при ИВРЗ и принимающих участие в формировании КВИ, большее внимание уделяется IFN I типа, поскольку интерпретация IFN-зависимых механизмов при ревматических заболеваниях является существенной частью при создании персонализированных схем лечения, связанных с применением многочисленных препаратов интерферонового ряда, в т. ч. и генноинженерных [8].

К IFN I типа относятся около 17 генетически детерминированных вариантов IFN и наиболее важными из них являются IFN- α и IFN- β . Основными клетками, продуцирующими IFN- α являются плазмоцитоидные ДК, являющиеся активными участниками КВИ, а продуцентами IFN- β являются большинство ядродержащих клеток КВИ - фибробласты, макрофаги, дендритные клетки, синовиоциты, также находящиеся в составе КВИ. Основными индукторами усиленной продукции IFN I типа являются инфекционные агенты (вирусы, бактерии), которые, взаимодействуя с мембранными TLR рецепторами и цитоплазматическими RIG рецепторами всех перечисленных клеток, активируют их и побуждают к усиленному

синтезу IFN I типа. Однако не исключается роль продуктов дезорганизации основного вещества соединительной ткани в активации IFN-продуцентов.

В целом, группа интерфероновых цитокинов в контексте ИВРЗ выполняет роль координатора врождённого и адаптивного иммунитета. В настоящее время при описании патогенетических механизмов заболеваний, характеризующихся преобладанием активации механизмов врождённого иммунитета, прежде всего PAMP-рецепторов, при отсутствии обнаруживаемых признаков аутореактивности Т- и В-клеток применяют термин “аутовоспаление”. В тех же случаях, когда очевидна аутореактивность сенсibilизированных Т- и В-клеток, в т. ч. и в составе КВИ, говорят об “аутоиммунных заболеваниях” [22].

Конечно, подобное разделение весьма условно, вместе с тем оно применяется с целью определения патогенетического звена, наиболее “чувствительного” к медикаментозной терапии и интерпретации многочисленных данных о селективности иммунотропных средств и воздействий. Подчёркивается значительная роль интерфероновых цитокинов в патогенезе хронических воспалительных заболеваний. Сывороточным уровням IFN I типа отводится роль биомаркёров иммуновоспалительных заболеваний и даже вводится понятие “интерферопатий” [21,43].

В этом отношении весьма важным являются данные, свидетельствующие о том, что ауто-АГ, образовавшиеся в результате деструктивных, воспалительных процессов в рыхлой волокнистой соединительной ткани, взаимодействуют с мембранными TLR7 и TLR9 пДК. Это взаимодействие сопровождается усиленной продукцией пДК IFN I типа, а также провоспалительных цитокинов [104].

Продукция IFN-ов I типа регулируется несколькими поверхностными рецепторами в плазмацитоидных ДК, включая TLR7 и TLR9. Эти же клетки в составе КВИ, продуцируя в больших количествах IFN I типа и IL-6, способствуют дифференцировке В-лимфоцитов в плазматические клетки – источник ауто-АГ [73,152].

Внутриклеточный синтез IFN-ов I типа регулирует фактор 5 (IRF5). В свою очередь гиперпродукция IFN-ов I типа усиливает экспрессию TLR рецепторов на клетках макрофагально-моноцитарного типа, способствуя тем самым индукции аутоиммунного ответа и аутовоспаления. Этот механизм показан, в частности, при СКВ [54,148].

Увеличение уровня IFN I типа как в системной циркуляции, так и в КВИ, способствует прогрессированию и утяжелению воспалительного процесса, включая и местный. При СКВ, РА, болезни Шегрена уровень IFN I типа в сыворотке крови существенно повышен, наряду с повышенным риском развития этих заболеваний [49,67]. Это повышение обусловлено в т. ч. и активностью вышеобозначенных клеток *in situ*. В мышечных биоптатах при аутоиммунных миозитах в составе КВИ обнаруживаются пДК активированные Мф и лимфоциты. Эти клетки интенсивно продуцируют IFN I типа, повышающие экспрессию аллелей МНС I класса. Также интерфероны, продуцируемые клетками врожденного и адаптивного иммунитета, вызывают

повышенную продукцию нескольких ауто-АГ, специфичных для аутоиммунного миозита и дерматомиозита. К ним относятся TRIM21, MDA5 и IFIT3 [95].

Аналогичную роль при ХВЗ играет и группа цитокинов, принадлежащих к семейству IL-1. Главными продуцентами IL-1 являются клетки КВИ – макрофаги и Th1 CD4+ клетки, соответственно. IL-1 β является важным медиатором как врождённого, так и приобретенного иммунитета. Свою провоспалительную активность этот цитокин реализует за счёт активации цитозольных инфламмасом [140]. Рецепторы семейства IL-1 содержат домен, гомологичный цитоплазматическим доменам всех TLR. Следовательно, воспаление, индуцированное взаимодействием соответствующих лигандов с TLR рецепторами вызывает активацию аналогичных сигнальных активационных путей рецепторов семейства IL-1 [16].

Провоспалительную активность семейство IL-1, впрочем, как и все другие провоспалительные цитокины, реализует как в *locus morbi*, так и в системной циркуляции, обуславливая тем самым патогенетическую связь этих цитокинов между врождённым и адаптивным иммунитетом. Эта связь была продемонстрирована при некоторых моногенных интерферопатиях. Резкое возрастание продукции IL-1 β явилось результатом мутаций в генах цитозольных рецепторов врождённого иммунитета - NLRP3 и NLRC4, TLR5 и семейства рецепторов S100. Эти явления имели место при таких заболеваниях как РА, ювенильный полиартрит, ревматическая лихорадка, подагра, кардиоваскулярные болезни, сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром, при опухолях [34,75,107].

Таким образом, продукция и рецепция провоспалительных хемо- и цитокинов, широкий спектр адгезионных лиганд-рецепторных взаимодействий обеспечивает миграцию клеток гематогенного происхождения, а также активацию резидентных клеток в очаге воспаления. Эти процессы являются важным патогенетическим звеном формирования КВИ при ИВРЗ, обуславливающих динамику и исход патологического процесса. Таргетное использование ингибиторов провоспалительных хемо-цитокинов является одним из наиболее патогенетически обоснованных способов лечения ИВРЗ.

1.6. Ангиогенез и эндотелиальная реакция

В комплексе процессов, составляющих патогенетический базис формирования КВИ при ИВРЗ, ангиогенез занимает одну из ключевых позиций. Ангиогенез - это биологический процесс, при котором образуются кровеносные сосуды. В условиях ХПВ этот процесс обозначают ещё термином неоангиогенез, подчёркивая тем самым участие новообразованных сосудов в индукции и прогрессировании ХВП. Неоангиогенез является строго контролируемым процессом, при котором фундаментальную роль играют пролиферативная активность эндотелиоцитов и функциональные свойства этих клеток, приобретаемые ими при активации. Речь идёт о “высоких”

эндотелиоцитах 2 типа посткапиллярных венул. Как отмечалось выше, при выделении “физиологической системы соединительной ткани” по А. А. Богомольцу значительная роль отводилась функциональной активности эндотелиоцитов в норме и при патологических процессах. Этим обусловлено существующее до нынешнего времени другое обозначение этой системы - “ретикуло-эндотелиальная система”, впервые ведённое в начале 20 века немецким патологом К. А. Ашоффом. При ИВРЗ активированные эндотелиоциты, помимо участия в процессах неоангиогенеза, приобретают уникальные качества, связанные в т. ч. с приобретением ими некоторых свойств АГ-презентирующих клеток. Речь идёт о повышении экспрессии этими клетками аллелей МНС II класса под влиянием IFN I типа, провоспалительных хемо- цитокинов [129]. Этому способствует формирование фолликулоподобных структур (эктопический лимфоидный неогенез) и клеточное микроокружение, обеспечивающее продукцию и рецепцию провоспалительных цито- и хемокинов. Активное участие в процессах ангиогенеза при РА отводится межклеточным контактам макрофагов и фибробластов и продукции ими IL-6 и IL-8 [56].

Большое влияние на процесс ангиогенеза оказывают продукция и рецепция ангиогенных и ангиостатических факторов, а также соблюдение баланса между ними. В случае доминирования продукции и рецепции ангиогенных факторов “высоких” эндотелиоцитов 2 типа, последние приобретают свойства, индуцирующие аутоиммунный ответ.

Ангиогенез - это запрограммированный каскад последовательных событий. В зоне воспаления ангиогенные факторы активируют эндотелиоциты, которые, в свою очередь, могут продуцировать протеолитические ферменты, в частности, матричные металлопротеиназы (ММП 1-9) и активаторы плазминогена. Это приводит к деградации базальной мембраны сосудов и периваскулярного внеклеточного матрикса. Эндотелиоциты пролиферируют и мигрируют в периваскулярную область и, таким образом, образуются “первичные сосудистые ростки”. Дальнейшая трансформация этих ростков приводит к образованию морфологически хорошо идентифицируемых “капиллярных петель” с последующим синтезом новой сосудистой мембраны и капиллярного образования. Эндотелиальные клетки высвобождаются из первичных ростков и петель, образуя вторичные и последующие генерации сосудистых образований [85,157]. Особенно ярко процесс неоангиогенеза представлен при РА, который считается важным фактором прогрессирования ревматоидного синовита. Подчёркивая патогенетическую важность этого процесса, некоторые авторы предлагают рассматривать РА в качестве “ангиогенной болезни” [155].

Ангиогенез регулируется сложным каскадом ангиогенных и ангиостатических факторов. Эти факторы могут быть отнесены к различным группам медиаторов системы иммунитета, а перечень и баланс этих факторов существенно различается при ревматических заболеваниях. Так при РА, системной склеродермии, СКВ, при полимиозитах, при системных васкулитах к ангиогенным факторам относят:

- ростовые факторы - фактор роста фибробластов (FGF), сосудистый эндотелиальный ростовой фактор (VEGF), фактор роста гепатоцитов (HGF). Эти факторы могут освобождаться в процессе дезорганизации соединительнотканного матрикса. К этой же группе относят также фактор роста тромбоцитов (PDGF), тромбоцит-активирующий фактор (PAF), эпидермальный фактор роста (EGF), трансформирующий фактор роста бета (TGF- β), инсулиноподобный фактор роста I. VEGF является ключевым регулятором ангиогенеза при воспалении. Он необходим для пролиферации и миграции эндотелиальных клеток. Также этот ростовой фактор стимулирует ангиогенез, индуцируя экспрессию циклооксигеназы 2. VEGF вырабатывается в ответ на стимуляцию цитокинами, такими как TNF- α , TNF- β и IL-1. VEGF высвобождается периваскулярными клетками и синовиальными фибробластами [80,134];

- провоспалительные цитокины – IL-1, IL-6, IL-8, IL-13, IL-15, TNF- α . Причём TNF- α может регулировать неоангиогенез через систему ангиопоэтина 1 и 2. Другие ангиогенные цитокины включают в себя гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, онкостатин M, фактор ингибирующий миграцию макрофагов [17, 138];

- провоспалительные хемокины и их рецепторы - IL-8 (CXCL8), эпителиально-нейтрофильный активирующий протеин-78 (ENA-78, CXCL5), соединительнотканый активирующий протеин-III (CTAP-III, CXCL6), монокин-индуцированный IFN- γ (MIG, CXCL9), моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1, CCL2), макрофагальный воспалительный протеин-1 α (MIP-1 α , CCL3), лимфотаксин (XCL1), RANTES и др. Известно, что хемокины ELR-CXC являются мощными ангиогенными факторами, способными стимулировать хемотаксис эндотелиоцитов, в то время как большинство не-ELR-CXC хемокинов являются сильными ангиостатическими факторами, которые ингибируют хемотаксис эндотелиоцитов, вызванный хемокинами ELR-CXC. Хемокины ELR-CXC связываются с рецепторами CXCR2 и CXCR1, в то время как хемокины не-ELR-CXC связываются с рецепторами CXCR3, CXCR4 и CXCR5. Таким образом, хемокины CXC действуют как ангиогенные или ангиостатические факторы в зависимости от наличия мотива ELR [150,156]. Что же касается хемокиновых рецепторов, участвующих в процессах ангиогенеза, то при РА, СКВ определена экспрессия хемокиновых рецепторов на клетках воспалительного инфильтрата группы CXCR1-5, а также группы CCR1-10. При СКВ установлена связь с рецептором CCR4, экспрессирующимся на CD4⁺ клетках. Хемокиновые ангиогенные рецепторы CXCR2 и CXCR4, экспрессируются на активированных эндотелиоцитах. Напротив, экспрессия хемокинового рецептора CXCR3 способствует ингибированию ангиогенеза [62,112,119];

- компоненты деградации экстрацеллюлярного соединительнотканного матрикса – коллагена I типа, фибронектина, гепарина, ламинина, протеолитических ферментов (MMP1-9), активаторов плазминогена [143];

-некоторые адгезионные молекулы - VCAM-1, эндотелиальные интегрины $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$, тромбоцитарные адгезионные молекулы PECAM, CD31, CD105. Эти молекулы адгезии экспрессируются на активированных эндотелиоцитах [153].

Не меньшее патогенетическое значение имеют ангиостатические факторы. К ним при РА, при системной склеродермии относят TGF- β , IL-1 α , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-12, IFN- α , IFN- γ , хемокины группы ELR-CXC [19].

Интересны в этом отношении взаимоотношения между такими ангиогенными факторами как ангиопоэтины. Если ангиопоэтин 1 способствует неоангиогенезу, то ангиопоэтин 2, ингибируя активность ангиопоэтина 1, снижает интенсивность формирования новых сосудов в месте воспаления. А такие провоспалительные цитокины, как TNF- α и IL-1, могут стимулировать выработку ангиогенных хемокинов и факторов роста, также они увеличивают экспрессию молекул адгезии на эндотелиоцитах [108, 165].

Таким образом, в процесс ангиогенеза вовлечено большое количество разнородных ангиогенных и ангиостатических факторов. Аутокринная и паракринная продукция и рецепция этих факторов всеми видами клеток воспалительного инфильтрата обеспечивает интенсивный ангиогенез в очаге продуктивного воспаления, что способствует распространению и прогрессированию процесса *in situ*. Баланс между этими факторами вносит свой вклад в направлении течения воспалительного процесса либо в сторону прогрессирования, либо в сторону стабилизации. Кроме этого, медикаментозные влияния на процесс ангиогенеза относят к числу наиболее перспективных лечебных мероприятий при лечении ИВРЗ.

Отметим важную роль в ангиогенезе Мф, находящихся в большом количестве в составе воспалительного инфильтрата. Эти клетки продуцируют ангиогенные хемокины CXCL8, CXCL5, CXCL1, CXCL7, CCL2, TNF, IL-15, IL-18, ангиогенные ростовые факторы - VEGF, фактор роста фибробластов, фактор роста гепатоцитов, тромбоцитарный фактор роста и некоторые металлопротеиназы (MMP1-9). Одновременно эти же клетки участвуют в ангиостатических эффектах, продуцируя CXCL10, CXCL9, IFN- γ и тканевые ингибиторы металлопротеиназ [154].

Таким образом, формирование КВИ во многом зависит от растворимых факторов ангиогенеза. Эти факторы могут взаимодействовать друг с другом, что приводит к пролонгированию ангиогенеза, но также они могут стимулировать выработку ангиостатических факторов (отрицательная обратная связь).

1.7. Аутоантигены как триггеры иммуновоспалительных процессов при ревматических заболеваниях

При интерпретации патогенетической значимости КВИ ключевым моментом является идентификация возможных триггеров как системного, так и местного воспалительного процесса. Не исключено, что с указанными процессами связан первый этап индукция аутоиммунного ответа на полипептиды, кислые и нейтральные мукополисахариды и другие полисахаридно-протеиновые комплексы, которые могут формировать субмикроскопические структуры [13].

Триггерами деполимеризации основного вещества соединительной ткани могут быть, прежде всего, вирусные и бактериальные инфекции, интоксикации, гипоксия и др. Особое внимание уделяется инфекционным агентам, прежде всего, в связи с наличием феномена перекрёстной реактивности, или молекулярной мимикрии, АГ-детерминант инфекционных агентов (в частности, стрептококковые АГ при РЛ) и ауто-АГ соединительной ткани. Кроме этого, инфекции могут повышать экспрессию костимуляторных молекул CD80 (B7-1) и CD86 (B7-2) на АПК, CD28 на Т-хелперах, CD40 на В-лимфоцитах, необходимых для презентации ауто-АГ и индукции аутоиммунного ответа. Вирусы, в частности вирус Эпштейн-Барра, могут стать причиной поликлональной активации В-клеток с двояким эффектом. Во-первых, усилением АГ-презентирующей функции В-клеток и, во-вторых, трансформации клонов В-клеток в плазматические клетки – продуценты ауто-АГ.

Важной характеристикой аутоиммунных заболеваний является утрата толерантности с собственным ауто-АГ и индукция иммунного ответа против ауто-АГ, сопровождающегося альтерацией клеток и тканей организма. Подсчитано, что приблизительно из десятка тысяч потенциальных молекул-мишеней только около 300 могут вызвать деструктивный аутоиммунный ответ. Их отличительной чертой является широкое представительство во многих гистогенетически и функционально различных типах клеток и тканей, и конечно же, в рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани. Диапазон наиболее важных целевых молекул включает в себя: ДНК-белковые комплексы, РНК-белковые комплексы, фосфолипидные белковые комплексы, простые белковые антигены и углеводные антигены [129]. Подобные целевые молекулы обнаруживаются в клеточных ядрах, в цитоплазме, во внутриклеточных органеллах и на клеточной мембране. Неудивительно, что спектр ауто-АГ при ревматических заболеваниях, включающий десятки наименований, направлен, прежде всего, на ядерный материал, несущий генетическую информацию и на аппарат белкового синтеза, т. е. на базисные биологические системы, обеспечивающие жизнедеятельность организма. Интересной и важной особенностью ауто-АГ при иммуновоспалительных системных заболеваниях является изменения их конформации и кластеризация, связанные с внутриклеточными структурами во время апоптоза [37]. Эти процессы влияют на возможность появления ауто-

АГ в клетках воспалительного инфильтрата, в частности, в нейтрофилах (например, изменения в структуре эластазы, миелопероксидазы, гистонов) при СКВ [57].

Отличительной особенностью кандидатных ауто-АГ при ИВРЗ является наличие цитруллинированных белков (т.е. белков, содержащих в повышенном количестве аминокислоту цитруллин). Цитруллинированные белки являются продуктом посттрансляционной модификации и включать в себя АГ-детерминанты, индуцирующие аутоиммунный ответ. Эти белки (полипептиды) находятся в большом количестве в синовиальной жидкости, а также в находящихся в этой жидкости моноцитах и нейтрофилах [128].

“Цитруллинизация” также характерна, в частности, для клеток воспалительного инфильтрата при ревматоидном синовите. Предполагается, что при эрозивном воспалении синовиальной оболочки при РА “гиперцитруллинизации” КВИ сопровождается усилением цитолитической активности CD8+ лимфоцитов. Сенсибилизированные CD8+ лимфоциты *in situ* реализуют свой цитолитический потенциал по отношению к ауто-АГ клеток-мишеней синовиальной оболочки за счёт перфоринового механизма и с участием системы комплемента. Показано, что наличие активированных цитотоксических CD8+лимфоцитов, экспрессирующих протеолитический фермент гранзим В (GrB), является одними из лучших предикторов эрозивного синовита при РА [44].

Таким образом, наличие повышенного количества цитруллина на клетках синовиальной оболочки может индуцировать иммуноопосредованные мембранолитические механизмы эрозивного синовита при РА.

Имеются данные, свидетельствующие о значительной роли указанной выше посттрансляционной модификации структуры и цитруллинизации ауто-АГ при РА. Речь идёт о презентации ауто-АГ аллелями МНС I и II класса CD4+ и CD8+ клеткам-эффекторам ревматоидного синовита. Показана статистически значимая ассоциация аллелей HLA-DRB1 с РА. В частности, аминокислотные позиции 11, 13, 71 и 74 полипептидной цепи HLA-DRβ1, кодируемой аллелями SE, вносят наиболее значительный вклад в риск развития ревматоидного синовита [123]. Эти аминокислотные позиции обуславливают феномен перекрестной презентации (антигенной мимикрии). Полипептидная цепь HLA-DRβ1 является высокоцитруллинированной. Выработка ауто-АГ к ауто-АГ в составе полипептидного продукта аллеля HLA-DRβ1 является специфичной для РА [137]. Определён карман P4 в АГ-связывающей щели белковой молекулы МНС II класса, кодируемой аллелем HLA-DRB1 * 04: 01, который конформационно наилучшим образом подходит к цитруллинированным антигенным детерминантам [135].

При РА цитруллинированные пептиды могут генерироваться в избытке, особенно в случае описанных выше иммуноопосредованных мембранолитических механизмов эрозивного синовита при РА [128]. Презентация цитруллинированных антигенных детерминант в составе аллелей HLA-DR может являться ключевым молекулярно-генетическим событием при индукции аутоиммунного ответа при РА. Есть также свидетельства того, что

посттрансляционные модификации конкретных аутоантигенов, могут быть осуществлены путём процессов фосфорилирования и ацетилирования [161]. Приблизительно у 2/3 пациентов с РА определяются ауто-АГ к цитруллинированным белкам [115].

Синовиальные В-клетки продуцируют ауто-АГ, и анализ репертуара В-клеточных рецепторов показывает, что В-клетки памяти, активированные в синовиальных агрегатах, могут дифференцироваться в плазматические клетки локально внутри ткани, даже в отсутствие герминативных центров (GC) в эктопических лимфоидных структурах [71, 100].

Важные данные касаются способности мембранных и цитоплазматических паттерн-распознающих рецепторов клеток врождённого иммунитета – TLR-, NOD- и RIG-рецепторов взаимодействовать с ауто-АГ. Показано, что активация В-лимфоцитов с последующей трансформацией в плазматические клетки, продуцентов ауто-АГ, может быть усилена ауто-АГ, которые связываются с рецептором В-лимфоцитов (BCR) и эндосомными TLR7 и TLR9 [93, 94].

Есть данные о том, что дефицит TLR9 блокирует индукцию ауто-АГ против ДНК на мышинной модели СКВ. Дефицит TLR7 также предотвращает образование ауто-АГ против рибонуклеопротеинов и уменьшает тяжесть течения СКВ [39].

Таким образом, способность к связыванию и активации эндосомных TLR на В-лимфоцитах является важным фактором, определяющим иммуногенность ДНК- и РНК-содержащих ауто-АГ.

Указанная выше способность целевых ауто-АГ взаимодействовать с паттерн-распознающими рецепторами клеток врождённого иммунитета (TLR, NOD и RIG), фагоцитарная активность Мф и ДК по отношению к продуктам деструкции основного вещества соединительной ткани обеспечивает протеолитическую презентацию ауто-АГ Th1 CD4+лимфоцитам в составе аллелей МНС класса II и CD8+ лимфоцитам в составе аллелей МНС класса I, находящихся в КВИ. Протеолиз, катализируемый каспазами, катепсинами и гранзимом В (GrB), влияет на связывание аллелей МНС I и II класса с конкретными ауто-АГ в процессе антигенной презентации, что показано при СКВ, миозите и при РА [44].

В экспрессии ауто-АГ при ИВРЗ большое значение придаётся активности матриксных металлопротеиназ (ММП). ММП представляют собой группу из более чем 20 цинк-содержащих протеиназ, взаимодействующих с компонентами основного вещества соединительной ткани и базальных мембран, в число которых входят коллагеназа и эластаза. Они являются активными участниками ремоделирования волокнистой соединительной ткани и приобретения ею ауто-АГ свойств. ММП ответственны за расщепление компонентов экстрацеллюлярного матрикса, потерю протеогликанов, что имеет место, в частности, при суставной деструкции при РА [109]. Протеолитические эффекты этих ферментов сопровождаются деградацией внеклеточного матрикса соединительной ткани и прежде всего коллагенового каркаса, преимущественно коллагена III типа. Эти процессы

сопровождается появлением в очаге воспаления фрагментов коллагена, включающих три аминокислоты – пролин-глицин-пролин (PGP). PGP-фрагменты обладают выраженной хемотактической активностью по отношению к клеткам макрофагально-моноцитарного ряда и нейтрофилов. Накапливаясь в больших количествах в соединительнотканном матриксе, коллагеновые PGP-фрагменты оказывают выраженный провоспалительный эффект. Кроме этого, подобные и другие фрагменты коллаген-эластического каркаса, появляющиеся в результате протеолитического действия всех 9 видов MMP (напомним, что коллагеназа и эластаза относятся к группе MMP) активно фагоцитируются клетками макрофагально-моноцитарного ряда *in situ* с последующей презентацией CD4+ и CD8+лимфоцитам в качестве ауто-АГ и индукцией аутоиммунного ответа [27, 86, 90].

В очаге ХПВ существенно усиливается активность MMP-8 и MMP-9. В зависимости от компонента основного вещества соединительной ткани, базальных мембран и синовиальной оболочки суставов, с которыми они взаимодействуют, MMP разделяют на коллагеназы (MMP-1, -8, -13), желатиназы А и В (MMP-2, -9), стромелизины (MMP-3, -10, -11), матрилизины (MMP-7, -26). Активность MMP-1, -3, -9, -8, -13 индуцируется IL-1 β , TNF- α и тканевой гипоксией. Некоторые MMP (MMP-1, -13) продуцируются фибробластами и эндотелиоцитами, принимающими участие в процессах ангиогенеза, в частности, при РА [33, 118].

Значительная роль в презентации ауто-АГ принадлежит посттрансляционной модификации структуры ауто-АГ. Наличие конкретных аллелей МНС класса I и II на АГ-презентирующих клетках КВИ обуславливает статистически значимые ассоциации ревматических заболеваний с аллельными вариантами МНС, определяющих генетическую предрасположенность к ИВРЗ. Эти процессы обеспечивают синхронизированную активацию механизмов врождённого и адаптивного иммунитета, как *in situ*, так и при системных проявлениях.

Необходимо отметить, что специфичность TLR-, NOD- и RIG - рецепторов на АГ-презентирующих клетках в составе КВИ обеспечивает взаимодействие также и с нуклеиновыми кислотами бактерий и вирусов и биохимическими производными их ДНК и РНК, являющихся одними из основным кандидатов на роль триггеров иммуновоспалительного процесса при ревматических заболеваниях и формирования КВИ. В частности, речь идёт о вирусах краснухи, японского энцефалита, простого герпеса, цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барра [60, 111].

В схемах иммунопатогенеза ревматических заболеваний большое внимание уделяется феномену антигенной перекрёстной (кросс) презентации. Речь идёт о фагоцитозе и о внутриклеточном ограниченном протеолизе продуктов дезорганизации рыхлой волокнистой соединительной ткани клетками макрофагально-моноцитарного ряда, дендритными клетками различного гистогенеза, клетками Лангерганса. Процессинг пептидов коллагенового каркаса, продуктов деполимеризации основного вещества, некробиотически изменённых клеток, вирусных и бактериальных

инфекционных агентов в очаге воспаления и последующая презентация в составе молекул МНС класса I активированным CD8⁺ Т-лимфоцитам является важным аспектом перекрёстной презентации. Активность коллагеназ, эластаз и других металлопротеиназ (ММП), вызывающих разволокнение и деструкцию коллагеновых и эластических волокон – хорошо документированный факт. На этом этапе формируются перекрест АГ-детерминант рыхлой волокнистой соединительной ткани с изменёнными ауто-АГ и АГ флогогенных агентов. Некоторые аспекты молекулярных процессов АГ перекреста изучены. В частности, показано, что процессинг упомянутых выше пептидов и внеклеточных белков, доставляемых в эндосомы и фагосомы, происходит за счёт цитозольной транслокации эндосомальных антигенов и связывания с протеосомальным комплексом вне эндоплазматического ретикула (ER), где реализуется классический путь презентации пептидов в комплексе с МНС класса I TCR CD8⁺ клеток [26].

В процессе перекрёстной презентации могут участвовать внутриклеточные белки теплового шока, такие как HSP70 и HSP90. Известно, что клетки, подвергающиеся некробиотическим изменениям, экспрессируют повышенные уровни HSP и являются мишенью для фагоцитирующих клеток. HSP относятся к системе эндогенных сигналов опасности – аларминам (DAMP) и они экспрессируются при некротическом повреждении клеток и клеточном стрессе. Внутриклеточные HSP, такие как HSP70 и HSP90, могут участвовать в цитозольной транслокации эндосомальных антигенов или связываться с протеасомой, позиционируя их для приема пептидов по мере их образования. Распознавание макрофагами ассоциированных с мембраной некротических и некробиотических клеток молекул HSP70 и HSP90 с помощью лектиноподобного окисленного рецептора LDL 1 способствует перекрестному представлению клеточных антигенов [110, 174].

Эффективная перекрестная презентация осуществляется *in vivo* с помощью CD24⁺ дендритных клеток, экспрессирующих костимуляторные молекулы, необходимые для активации CD8⁺ клеток. Экспрессия костимуляторных молекул является результатом активации внутриклеточных сигнальных путей после взаимодействия TLR4- и TLR9- рецепторов с лигандами упомянутых выше продуктов дезорганизации основного вещества соединительной ткани и коллагенового каркаса. Не исключается участие инфекционных, в частности, вирусных агентов. ДК привлекаются в очаг воспаления хемокинами CCL3 и CCL4 [127]. Клетки Лангерганса, единственного типа ДК в эпидермисе кожи, также участвуют в АГ перекресте посредством рецепторов XCR1 и CLEC9A [20, 139, 163].

Как отмечалось выше аутоиммунный ответ при ИВРС может быть обусловлен в т. ч. и перекрестной реактивностью (кросс-реактивностью) АГ-детерминант инфекционных агентов и соединительной ткани. При этом модель молекулярной мимикрии, в которой инфекции (бактерии, вирусы) выступают в качестве кандидатных триггеров, является наиболее обоснованной как с клинической точки зрения, так и подтверждённой многочисленными экспериментальными данными [15,72]. Известно, что

вирусная инфекция, взаимодействуя с TLR рецепторами, экспрессирующихся на плазмацитоидных ДК в составе КВИ, является мощным стимулом активации последних и продукции ими провоспалительных цитокинов – IFN I типа, TNF- α , TNF- β IL-1 β и др., мобилизации CD4+ и CD8+лимфоцитов и других клеток воспалительного инфильтрата. Подобный механизм изучен в отношении вирусов Эпштейн-Барра, кори, парвовируса В19 при РА, СКВ, синдроме Шегрена, дерматомиозита [117,147].

1.8. Ассоциации аллелей МНС класса I и II при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

Маркерами активации клеток макрофагально-моноцитарного ряда, дендритных клеток различного гистогенеза, а также эндотелиоцитов в составе КВИ является экспрессия аллелей МНС класса II - HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ. Иммунологический смысл этой активации заключается в том, что клетки указанного гистогенеза могут участвовать в межклеточных контактах и выполнять функции АПК *in situ*. Известно, что аллельные варианты МНС класса II экспрессируются на синовиоцитах суставов при РА, на клетках тубулярного эпителия почек при СКВ и подобная ectopическая экспрессия аллелей МНС класса II свидетельствует о разгаре аутоиммунных процессов. Как неоднократно указывалось, клеточный состав КВИ, его организация вплоть до формирования фолликулоподобных лимфоидных структур, васкуляризация локуса воспаления, продукция и рецепция цито- хемокинов создают условия для индукции иммунного (аутоиммунного) ответа *in situ*, в т. ч. и за счет феномена перекрёстной презентации. Если говорить с общепатологических позиций, то количественный и качественный состав КВИ, наличие фолликулоподобных лимфоидных структур, наличие ГЗТ-гранулём, интенсивная васкуляризация локуса воспаления при ревматических заболеваниях отвечают необходимым условиям индукции иммунного ответа на любой антигенный триггер *in situ*. В принципе аналогичные условия создаются в лимфоидных органах при индукции АГ-специфического иммунного ответа. Таким образом реализуется общепатологический принцип по И.В.Давыдовскому “иммуногенез через болезнь” [4].

Результаты многочисленных работ по ассоциациям аллелей и гаплотипов МНС класса II, а также МНС класса I, с ИВРЗ позволяют обосновать возможность индукции иммунного ответа в месте локализации КВИ на эндогенные АГ детерминанты в составе тех аллелей МНС-II класса, с которыми определена статистически значимая ассоциация при популяционно-иммуногенетических исследованиях. Так, показана статистически значимая ассоциация аллелей локуса HLA-DRB1 с РА. Генотип этого локуса HLA-DRB1*0401/*0404 при РА ассоциирован с повышенным риском заболевания, ранним началом, серопозитивностью, выраженным поражением суставов и наличием ревматоидных узелков. Молекулярная основа подобной ассоциации обусловлена тем, что последовательность пяти аминокислот в позиции 70-74 β -цепи HLA-DR формирует щель, связывающую в т. ч. и ауто-АГ

синовиальной оболочки. В результате Мф и ДК, на которых экспрессируется указанный генотип, осуществляют АГ-презентирующую функцию с последующим аутоиммунным ответом на собственные АГ-детерминанты синовии [58, 142].

С подобных позиций можно обосновать ассоциацию аллеля HLA-DRB1*0405 с РА в азиатской популяции и аллеля HLA-DRB1*1402 у коренных американцев. Интересно, что генотип HLA-DRB1*13:01 европейской популяции ассоциирован с устойчивостью к действию антицитруллиновых ауто-АТ, имеющих большое значение в индукции аутоиммунного ответа при РА, о чём говорилось выше [164].

У больных РА с наличием сывороточного ревматоидного фактора и прогрессирующей деструкцией суставного хряща определяется, по литературным данным, статистически значимая ассоциация с аллелем HLA-DRB1*0401, в то время как ассоциации с аллелями HLA-DRB1*0404 и B1*0101 определяются у серонегативных больных РА с более легким течением болезни. Аллели МНС класса II, такие как HLA-DR3 (DRB1*0301) and HLA-DR2 (DRB1*1501) статистически значимо ассоциированы с СКВ у лиц европеоидной популяции. В других исследованиях на европейской популяции с СКВ определены ассоциации гаплотипов МНС II класса, таких как DRB1*1501/DQB1*0602, DRB1*0301/DQB1*0201 и DRB1*0801/DQB1*0402. При системной склерозе (СС) статистически значимые ассоциации определены с аллелями МНС класса II - HLA-DRB1*01, HLA-DRB1*11 и аллелями МНС класса I - HLA-A*30 и HLA-A*32. При синдроме Шегрена ассоциации определяются с аллелями МНС класса II - HLA-DRB1*15:01 и HLA-DRB1*03:01, а также с аллелями МНС класса I HLA-B*008, HLA-A*024.

Представленные некоторые результаты по популяционно-иммуногенетическим исследованиям иллюстрируют участие АПК в составе КВИ, экспрессирующих конкретную комбинаторику аллелей МНС классов I и II, при ИВРЗ. Указанные аллельные варианты МНС, в соответствии с особенностями молекулярной организации (аминокислотная последовательность, вторичная структура полипептидной цепи, стереохимическая организация), комплементарны процессированным продуктам дезорганизации соединительной ткани, что позволяет Мф и ДК презентировать ауто-АГ в составе аллелей МНС классов I и II CD4+ и CD8+ клеткам с последующей индукцией аутоиммунного ответа. Подобный подход определяет молекулярно-клеточную основу при интерпретации феномена наследственной предрасположенности при ревматических заболеваниях в рамках модели МНС-рестрикции [55].

Резюме

Формирование КВИ - ключевое патогенетическое звено ИВРЗ. КВИ является динамичной структурой, отражающей этапность, рецидивирующее течение и исход ИВРЗ. В процессе хронического воспаления КВИ приобретает

разные морфологически идентифицируемые формы. Организованными формами КВИ при ИВРЗ являются фолликулоподобные структуры (лимфоидный неогенез), ГЗТ-гранулёмы, неорганизованными формами - диффузный клеточный воспалительный инфильтрат.

Фолликулоподобные структуры и ГЗТ-гранулёмы имеют морфо-функциональное сходство с периферическими органами иммунной системы - лимфатическими узлами, пейеровыми бляшками, селезёнкой, что создаёт возможность индукции иммунного ответа на ауто-АГ в очаге воспаления (*locus morbi*).

Та или иная форма КВИ является отражением конкретного этапа иммуновоспалительного процесса. Плацдармом формирования КВИ при ревматических заболеваниях является рыхлая волокнистая неоформленная соединительная ткань. Состояние реактивности этой ткани и гистогенетически близких структур, состав активированных клеток воспалительного инфильтрата, состояние межклеточного матрикса формируют микроокружение, благоприятствующее для индукции АГ-специфического иммунного ответа на ауто-АГ *in situ*. Активация клеток макрофагально-моноцитарного ряда, дендритных клеток, Т- и В-лимфоцитов, тесный межклеточный контакт между ними создают условия для АГ-презентации, формирования иммунологического синапса (аллели МНС класса II – TCR-CD4+ или аллели МНС класса I - TCR-CD8+), экспрессии костимуляторных молекул CD80 (B7-1) и CD86 (B7-2) на АПК, CD28 на Т-хелперах, CD40 на В-лимфоцитах и генерации ауто-АГ или сенсibilизированных Т-лимфоцитов. Разволокнение коллагенового и эластического каркаса, дезорганизация основного вещества соединительной ткани, усиление фагоцитарной активности в отношении образовавшегося тканевого детрита, а также в отношении некротически и некробиотически изменённых клеток, обуславливают цитоплазматический ограниченный протеолиз фагоцитированного материала и презентацию процессированных продуктов в составе аллелей МНС классов I и II CD4+ и CD8+ лимфоцитам. Фактором усиления ауто-АГ свойств клеточного и тканевого детрита является гиперцитрулинизация полипептидов, усиливающих цитолитический потенциал CD8+ лимфоцитов.

Функцию презентации антигенного материала выполняют находящиеся в избытке в составе КВИ Мф, ДК, а также В-лимфоциты, экспрессирующие молекулы МНС классов I и II, а также костимулирующие молекулы. Избыток всего спектра провоспалительных хемо- и цитокинов, продуцируемых в т. ч. и самими клетками воспалительного инфильтрата, вносит дополнительный вклад в усиление фагоцитарной активности Мф и ДК, усилению экспрессии костимуляторных молекул на АПК, экспрессии TLR-рецепторов, увеличению васкуляризации и эндотелиальной реакции на воспаление, усилению адгезионных межклеточных взаимодействий. Плазматизация лимфоидной ткани, столь свойственная ИВРЗ, является отражением активности В-лимфоцитов как в качестве АПК, так и в качестве клеток-предшественников плазматических клеток – продуцентов ауто-АГ. Этот этап можно

рассматривать как момент запуска клеточного и гуморального иммунного ответа на ауто-АГ. Отметим, что во всех описанных процессах четко определяются и процессы пролиферации клеток макрофагально-моноцитарного ряда и лимфоидных клеток.

Тесная взаимосвязь и взаимозависимость между врождённым и адаптивным иммунитетом при ИВРЗ – хорошо документированный факт. В роли кандидатных триггеров ИВРЗ выступают широко распространённые вирусы, а также ряд факторов риска, известных для группы мультифакториальных заболеваний. Особое место в ряду факторов риска отводится иммуногенетическим факторам, а именно - ассоциированным с конкретными ревматическими заболеваниями аллелей МНС классов I и II. Эти факты вполне объяснимы, поскольку индивидуальное носительство определённых аллелей МНС классов I и II, их конформационное состояние, стереохимическая комплементарность ауто-антигенов АГ-связывающим щелям аллелей МНС классов I и II детерминирует индукцию клеточного или гуморального иммунного ответа на ауто-АГ хозяина. Комбинаторика аллелей МНС также в определённой степени определяет ответ и на медикаментозную терапию.

В ответе на ауто-АГ задействованы все известные на сегодняшний день механизмы врождённого и адаптивного иммунитета. При интерпретации иммунопатогенеза ревматических заболеваний и формирования КВИ применяются все модели и схемы из области фундаментальной иммунологии. Прежде всего, это модель МНС-рестрикции, модель молекулярной мимикрии, или перекрёстной (кросс) АГ-презентации, модель срыва центральной или периферической толерантности к ауто-АГ, модель кандидатных “триггеров” аутоиммунных и аутовоспалительных процессов, модель ассоциаций аллелей МНС классов I и II с конкретными, нозологически уникальными, ревматическими заболеваниями. Обоснованность подобного подхода подтверждается разработкой на этой платформе многочисленных генно-инженерных иммуноотропных противовоспалительных препаратов, обладающих статистически значимыми лечебными эффектами.

Патогенетическое значение КВИ не исчерпывается интерпретацией клеточно-молекулярных процессов, лежащих в основе формирования КВИ. Понимание общепатологических и иммунологических закономерностей ХПВ является основой нозологической классификации ИВРЗ. В ревматологии известны многие перекрёстные синдромы, имеющие “размытые” диагностические критерии. Актуальность дальнейшего изучения всех аспектов ХВП при ИВРЗ очевидна, не менее очевидна и востребованность подобных знаний в сфере практической медицины.

Литература

1. Адо А.А. Патология фагоцитов (краткий очерк истории и современного состояния учения о фагоцитозе). М.: Медгиз, 1961, 295 с.
2. Богомолец А.А. Избранные труды в трёх томах. Издательство Академии наук УССР, Киев, 1957, том 2, с.312-323.
3. Воспаление. Руководство для врачей. Под редакцией В.В.Струкова, В.С.Паукова. Медицина, 1995, с. 219.
4. Давыдовский И. В. Общая патология человека. М. Медицина, 1969, с. 425, с.317.
5. Кумар А., Аббас А. К., Фаусто А. Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану, М., Логосфера, 2016, т.2,3.
6. Маянский Д. Н. Хроническое воспаление. Медицина, 1991, с. 24.
7. Мечников И.И. Лекции о сравнительной патологии воспаления. М. АН СССР, 1954, 267 с.
8. Насонов Е.Л., Авдеева А.С. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные // Научно-практическая ревматология, 2019. Т.57, №4. С.452-461. doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-61.
9. Раденска-Лоповок С.Г. Иммуноморфологическая характеристика синовиальной оболочки при ревматических заболеваниях // Архив патологии, 2016. № 4. С. 64-68. doi:10.17116/patol201678464-68.
10. Саидов М.З., Насонова В.А., Османов А.О., Мамаев И.А., Раденска-Лоповок С.Г., Насонов Е.Л. Иммунофенотипирование клеток воспалительного инфильтрата при ревматоидных синовитах // Иммунология, 2002. Т. 23, № 1. С.18-22.
11. Саидов М.З., Насонова В.А., Османов А.О., Мамаев И.А., Раденска-Лоповок С.Г., Насонов Е.Л. Иммуногистохимическое изучение клеток воспалительного инфильтрата при дерматомиозите. Иммунология. 2002. Т.23, № 3. 147-152.
12. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань. 1981, М., Медицина. 312 с.
13. Струков А.И., Бегларян А.Г. Патологическая анатомия и патогенез коллагеновых болезней. Медгиз. 1963 г. 323 с.
14. Эйнгрон А.Г. Патологическая анатомия и патологическая физиология. М. Медицина, 1983. с.304.
15. Alam J., Yong C.K, Choi Y. Potential role of bacterial infection in autoimmune diseases: a new aspect of molecular mimicry. *Immune Network*, 2014, Vol.14, no 1, pp. 7-13. doi: 10.4110/in.2014.14.1.7.
16. Alsina L., Israelsson E., Altman M.C., Dang K.K., Ghandil P., Chaussabel D. A narrow repertoire of transcriptional modules responsive to pyogenic bacteria is impaired in patients carrying loss-of-function mutations in MYD88 or IRAK4. *Nat. Immunol.*, 2014, Vol. 15, no. 12, pp.1134–1142. doi: 10.1038/ni.3028.
17. Angiolillo A.L., Kanegane H., Sgadari C., Reaman G.H., Tosato G. Interleukin-15 promotes angiogenesis in vivo. *Biochem. Biophys. Res. Commu.*, 1997, Vol. 233, no.1, pp. 231-237. doi: 10.1006/bbrc.1997.6435.
18. Arai M., Ikawa Y., Chujo S., Hamaguchi Y., Ishida W., Hasegawa M., Mukaida N., Fujimoto M., Takehara K. Chemokine receptors CCR2 and CX3CR1 regulate skin fibrosis in the mouse model of cytokine-induced systemic sclerosis. *J. Dermatol. Sci.*, 2013, Vol. 69, no.3, pp. 250–258. doi: 10.1016/j.jdermsci.2012.10.010.
19. Auerbach W., Auerbach R. Angiogenesis inhibition: a review. *Pharmac. Ther.*, 1994, Vol. 63, no. 3, pp. 265-311. doi: 10.1016/0163-7258(94)90027-2.
20. Bachem A., Hartung E., Guttler S., Mora A., Zhou X...Kroczyk A. Expression of XCR1 characterizes the Batf3-dependent lineage of dendritic cells capable of antigen cross-presentation. *Front. Immunol.*, 2012, Vol. 3, Article 214. doi: 10.3389/fimmu.2012.00214. eCollection 2.

21. Banchereau J., Pascual V. Type I interferon in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. *Immunity*, 2006, Vol. 25, no.3, pp.383–392. doi: 10.1016/j.immuni.2006.08.010.
22. Banchereau R., Cepika A.M., Banchereau J., Pascual V. Understanding Human Autoimmunity and Autoinflammation Through Transcriptomics. *Annu. Rev. Immunol.*, 2017, Vol. 35, pp.337-370. doi: 10.1146/annurev-immunol-051116-052225.
23. Barkauskaite V., Ek M., Popovic K., Harris H.E., Wahren-Herlenius M., Nyberg F. Translocation of the novel cytokine HMGB1 to the cytoplasm and extracellular space coincides with the peak of clinical activity in experimentally UV-induced lesions of cutaneous lupus erythematosus. *Lupus*, 2007, Vol. 16, no. 10, pp. 794-802. doi.org/10.1177/0961203307081895.
24. Baumann I., Kolowos W., Voll R.E., Manger B., Gaipf U., Neuhuber W.L. Impaired uptake of apoptotic cells into tingible body macrophages in germinal centers of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 2002, Vol. 46, no.1, pp.191–201. doi: 10.1002/1529-0131(200201)46:1<191::AID-ART10027>3.0.CO;2-K.
25. Blanco P., Palucka A.K., Gill M., Pascual V., Banchereau J. Induction of dendritic cell differentiation by IFN- α in systemic lupus erythematosus. *Science*, 2001, Vol. 294, pp.1540–1543. doi: 10.1126/science.1064890.
26. Blander J. M. Regulation of the Cell Biology of Antigen Cross-Presentation. *Annu. Rev. Immunol.*, 2018, Vol.36, pp.717–753. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-041015-055523>.
27. Blissett A.R., Garbellini D., Calomeni E. P., Mihai C., Elton T.S., Agarwai G. Regulation of Collagen Fibrillogenesis by Cell-surface Expression of Kinase Dead DDR2. *J. Mol. Biol.*, 2009, Vol. 385, 902–911 doi:10.1016/j.jmb.2008.10.060.
28. Blokland L.M., Hillen M.R., Kruize A.A., Meller S., Homey B., Smithson G.M. ... van Roon J.. Increased CCL25 and T helper cells expressing CCR9 in the salivary glands of patients with primary sjogren’s syndrome: potential new axis in lymphoid neogenesis. *Arthr. Rheumatol.*, 2017, Vol. 69, no.10, pp.:2038–2051. doi: 10.1002/art. 40182.
29. Braga T.T., Agudelo J.S., Camara N.O. Macrophages during the fibrotic process: M2 as friend and foe. *Front Immunol.*, 2015, Vol. 6, Article 602. doi: 10.3389/fimmu.2015.00602.
30. Breitfeld D., Ohl L., Kremmer E., Ellwart J., Sallusto F., Lipp M. Follicular B helper T cells express CXC chemokine receptor 5, localize to B cell follicles, and support immunoglobulin production. *J. Exp. Med.*, 2000, Vol. 192, no.11, pp.1545–1552. doi: 10.1084/jem.192.11.1545.
31. Bresnihan B, Pontifex E, Thurlings RM, Vinkenoog M, Gabalawy H, Fearon U...Tak P. Synovial tissue sublining CD68 expression is a biomarker of therapeutic response in rheumatoid arthritis clinical trials: consistency across centers. *J. Rheumatol.*, 2009, Vol.36, no. 8, pp.1800-1802. doi:10.3899/jrheum.090348.
32. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C., Fauler B., Uhlemann Y., Weiss D., Weinrauch Y., Zychlinsky A.. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*, 2004, Vol. 303, pp. 1532–1535. doi: 10.1126/science.1092385.
33. Burrage P.S., Mix K.S., Brinckerhoff C.E. Matrix metalloproteinases: role in arthritis. *Front Biosci.*, 2006, Vol. 11, no. 1, pp.529–543. doi: 10.2741/1817.
34. Canna S.W., de Jesus A.A., Gouni S., Brooks S.R., Marrero B.... Golbdach-Mansky R. An activating NLRC4 inflammasome mutation causes autoinflammation with recurrent macrophage activation syndrome. *Nat. Genet.*, 2014, Vol. 46, no.10, pp.1140–1146. doi: 10.1038/ng.3089.
35. Carmona-Rivera C., Zhao W., Yalavarthi, S., Kaplan, M.J. Neutrophil extracellular traps induce endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus through the activation of matrix metalloproteinase-2. *Ann. Rheum. Dis.* 2015, Vol.74, no.7, pp. 1417–1424. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204837.

36. Carulli M. T., Ong V.H., Ponticos M., Shiwen X., Abraham D.J., Black C.V., Denton C.P. Chemokine receptor CCR2 expression by systemic sclerosis fibroblasts: evidence for autocrine regulation of myofibroblast differentiation. *Arthritis Rheum.*, 2005, Vol. 52, no12, pp. 3772–3782. doi: 10.1002/art.21396.
37. Casciola-Rosen L. A., Anhalt G., Rosen A. Autoantigens targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two populations of surface structures on apoptotic keratinocytes. *J. Exp. Med.*, 1994, Vol. 179, no.4, pp.1317–1330. doi: 10.1084/jem.179.4.1317.
38. Chang A., Henderson S.G., Brandt D., Liu N., Guttikonda R., Hsieh C...Clark R. In situ B cell-mediated immune responses and tubulointerstitial inflammation in human lupus nephritis. *J. Immunol.*, 2011, Vol. 186, no.3, pp.1849–1860. doi: 10.4049/jimmunol.1001983.
39. Christensen S.R., Shupe J., Nickerson K., Kashgarian M., Flavell R.A., Shlomchik M.J. Toll-like receptor 7 and TLR9 dictate autoantibody specificity and have opposing inflammatory and regulatory roles in a murine model of lupus. *Immunity*. 2006. Vol. 25, no.3, pp.417–428. doi: 10.1016/j.immuni.2006.07.013.
40. Crawford Y., Kasman I., Yu L. Zhong C., Wu X., Modrusan Z., Kaminker J., Ferrara N. PDGF-C mediates the angiogenic and tumorigenic properties of fibroblasts associated with tumors refractory to anti-VEGF treatment. *Cancer Cell*, 2009, Vol.15, no.1, pp.21-34. doi: 10.1016/j.ccr.2008.12.004.
41. Crosby J. R., Tappan K. A., Seifert R. A., Bowen-Pope D. F. Chimera analysis reveals that fibroblasts and endothelial cells require platelet-derived growth factor receptor-beta expression for participation in reactive connective tissue formation in adults but not during development. *Am. J. Pathol.*, 1999, Vol. 154, pp. 1315–1321.
42. Crotty S. Follicular helper CD4 T cells (TFH). *Ann Rev Immunol.*, 2011, Vol. 29, pp. 621–663. doi: 10.1146/annurev-immunol-031210-101400.
43. Crow Y.J. Type I interferonopathies: a novel set of inborn errors of immunity. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2011; 1238(1), pp.91–98. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06220.x.
44. Darrah E., Rosen A. Granzyme B cleavage of autoantigens in autoimmunity. *Cell Death Differ.*, 2010, Vol.17, no.4, pp.624–632. doi: 10.1038/cdd.2009.197.
45. De Paepe B., Creus K. K., De Bleeker J. L. Chemokines in idiopathic inflammatory myopathies. *Front. Biosci.*, 2008, Vol. 13, pp. 2548–2577. DOI: [10.2741/2866](https://doi.org/10.2741/2866).
46. De Paepe B., Creus K. K., De Bleeker J. L. Role of cytokines and chemokines in idiopathic inflammatory myopathies. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2009, Vol. 21, no.6, pp.610–616. DOI: [10.1097/bor.0b013e3283317b31](https://doi.org/10.1097/bor.0b013e3283317b31).
47. Decker P., Kotter I., Klein R., Berner B., Rammensee H.G. Monocyte-derived dendritic cells over-express CD86 in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*, 2006, Vol. 45, no.9, pp.1087–1095. doi: 10.1093/rheumatology/kei061.
48. Dennis G. Jr., Holweg C.T., Kummerfeld S.K., Choy D.F., Setiadi A.F., Hackney J.A...Townsend M.. Synovial phenotypes in rheumatoid arthritis correlate with response to biologic therapeutics. *Arthr. Res. Ther.*, 2014, Vol.16, no.2, R90. doi: 10.1186/ar4555.
49. Dieguez-Gonzalez R., Calaza M., Perez-Pampin E. Association of interferon regulatory factor 5 haplotypes, similar to that found in systemic lupus erythematosus, in a large subgroup of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2008, Vol. 58, no.5, pp.1264-1274. doi: 10.1002/art.2342.
50. Doster R. S., Rogers L. M., Gaddy J. A., Aronoff D. M. Macrophage Extracellular Traps: A Scoping Review. *J. Innate Immun.*, 2017, Vol.10, no.1, pp.3-13. doi: 10.1159/000480373.
51. Ek M., Popovic K., Harris H.E., Naucner C.S., Wahren-Herlenius M. Increased extracellular levels of the novel proinflammatory cytokine high mobility group box chromosomal protein 1 in minor salivary glands of patients with Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.*, 2006, Vol. 54, no. 7, pp.2289-2294. doi: 10.1002/art.21969.

52. Eming S.A., Wynn T.A., Martin P. Inflammation and metabolism in tissue repair and regeneration. *Science*, 2017, Vol.356, pp.1026–1030. doi: 10.1126/science.aam7928.
53. Fang C., Luo T., Lin, L. The correlational research among serum CXCL13 levels, circulating plasmablasts and memory B cells in patients with systemic lupus erythematosus: a STROBE-compliant article. *Medicine*, 2017, 96(48), e8675. doi: 10.1097/MD.00000000000008675.
54. Feng D., Sangster-Guity N., Stone R., Korczeniewska J., Mancl M.E., Fitzgerald-Bocarsly P., Barnes B.J. Differential requirement of histone acetylase and deacetylase activities for IRF5-mediated proinflammatory cytokine expression. *J. Immunol.*, 2010, Vol. 185, no.10, pp.6003–6012. doi: 10.4049/jimmunol.1000482.
55. Fernando M. A., Stevens C. R., Walsh E. C., Jager F., Goyette P., Plenge R., Vyse T., Rioux J.. Defining the Role of the MHC in Autoimmunity: A Review and Pooled Analysis. *PLoS Genet* 4(4): e1000024. doi:10.1371/journal.pgen.1000024.
56. Firestein G.S. Invasive fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. Passive responders or transformed aggressors? *Arthritis Rheum.*, 1996, Vol. 39, no.11, pp. 1781–1790. doi: 10.1002/art.1780391103.
57. Garcia-Romo G. S., Caielli S., Vega B., Connolly J., Allantaz F....Pascual V. Netting neutrophils are major inducers of type I IFN production in pediatric systemic lupus erythematosus. *Sci. Transl. Med.*, 2011, Vol. 3, issue73, 73ra20. doi: 10.1126/scitranslmed.3001201.
58. Gregersen P.K., Silver J., Winchester R.J. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.*, 1987, Vol. 30, no.11, pp.1205–1213. doi: 10.1002/art.1780301102.
59. Griffith, J. W., Sokol C. L., Luster A. D. Chemokines and chemokine receptors: positioning cells for host defense and immunity. *Annu. Rev. Immunol.*, 2014, Vol. 32, pp. 659–702. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120145.
60. Gross H., Hennard C., Masouris I., Cassel C., Barth S. Binding of the heterogeneous ribonucleoprotein K (hnRNP K) to the Epstein-Barr virus nuclear antigen 2 (EBNA2) enhances viral LMP2A expression. 2012; *PLOS ONE* 7:e42106.
61. Gupta A.K., Joshi M.B., Philippova M., Erne P., Hasler P., Hahn S., Resink T.J. Activated endothelial cells induce neutrophil extracellular traps and are susceptible to NETosis-mediated cell death. *FEBS Lett.*, 2010; 584, pp.3193–3197. doi: 10.1016/j.febslet.2010.06.006.
62. Hase K., Tani K., Shimizu T, Ohmoto Y., Matsushima K., Sone S. Increased CCR4 expression in active systemic Lupus erythematosus. *J. Leukocyte Biol.*, 2001, Vol. 70, pp. 749.
63. Helming L., Gordon S. Molecular mediators of macrophage fusion. *Trends Cell Biol.*, 2009, Vol. 19, no.5, pp.514–522. doi: 10.1016/j.tcb.2009.07.005.
64. Hernandez-Molina G., Michel-Peregrina M., Hernandez-Ramirez D.F., Sanchez-Guerrero J., Llorente L. Chemokine saliva levels in patients with primary Sjogren’s syndrome, associated Sjogren’s syndrome, pre-clinical Sjogren’s syndrome and systemic autoimmune diseases. *Rheumatology*, 2011, Vol. 50, no.7, pp.1288–1292. doi: 10.1093/rheumatology/ker019.
65. Herrmann M., Voll R.E., Zoller O.M., Hagenhofer M., Ponner B.B., Kalden J.R. Impaired phagocytosis of apoptotic cell material by monocyte-derived macrophages from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*,1998, Vol.41, no.7, pp.:1241–1250. doi: 10.1002/1529- 0131(199807)41:7<1241::AID-ART15>3.0.CO;2-H.
66. Higashi-Kuwata N., Makino T., Inoue Y., Takeya M., Ihn H. Alternatively activated macrophages (M2 macrophages) in the skin of patient with localized scleroderma. *Exp Dermatol.*, 2009, Vol. 18, no.8, pp.727–729. doi: 10.1111/j.1600-0625.2008.00828.x.
67. Higgs B.W., Liu Z., White B. , Zhu W., White W., Morehouse C....Yao Y.. Patients with systemic lupus erythematosus, myositis, rheumatoid arthritis and scleroderma share

- activation of a common type I interferon pathway. *Ann. Rheum. Dis.*, 2011, Vol.70, no. 11, pp. 2029-2036. doi: 10.1136/ard.2011.150326.
68. Hjelmström P. Lymphoid neogenesis - de novo formation of lymphoid tissue in chronic inflammation through expression of homing chemokines. *J. Leuk. Biol.*, 2001, Vol.69, pp.331-339. doi: 10.1097/BOR.0b013e32835fd8eb.
 69. Hjelmström P., Fjell J., Nakagawa T., Sacca R., Cuff C.A., Ruddle N.H. Lymphoid tissue homing chemokines are expressed in chronic inflammation. *Am. J. Pathol.*, 2000, Vol.156, no.4, pp.1133-1138. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64981-4.
 70. Horikawa S., Ishii Y., Hamashima T., Yamamoto S., Mori H., Fujimori T...Sasahara M.. PDGFR α plays a crucial role in connective tissue remodeling. *Scientific RepRts.*, 2015; 5:17948. doi: 10.1038/srep17948.
 71. Humby F., Bombardieri M., Manzo A., Kelly S., Blades M.C., Kirkham B. Ectopic lymphoid structures support ongoing production of class- switched autoantibodies in rheumatoid synovium. *PLoS Med.* 2009; 6:e1. doi: 10.1371/journal.pmed.0060001.
 72. Jara L. J., Medina. G., Saavedra M. A. Autoimmune manifestations of infections. *Curr Opin. Rheumatol.* 2018, Vol. 30, no.46, pp.373-379. DOI:10.1097/BOR.0000000000000505.
 73. Jęgo G., Palucka A. K., Blanck J. P., Chalouni C., Pascual V., Banchereau J. Plasmacytoid dendritic cells induce plasma cell differentiation through type I interferon and interleukin 6. *Immunity*, 2003, Vol. 19, no.2, pp.225–234. doi: 10.1016/s1074-7613(03)00208-5.
 74. Jenkins M.K., Khoruts A., Ingulli E., Mueller D.L., McSorley S.J., Reinhardt R., Itano A., Pape A. In vivo activation of antigen- specific CD4 T cells. *Annu. Rev. Immunol.*, 2001, Vol.19, pp. 23–45. doi: 10.1146/annurev.immunol.19.1.23.
 75. Jesus A.A., Goldbach-Mansky R. IL-1 blockade in autoinflammatory syndromes. *Annu. Rev. Med.*, 2014, Vol. 65, pp.223–244. doi: 10.1146/annurev-med-061512-150641.
 76. Jorch S., Kuberski P. An emerging role for neutrophil extracellular traps in noninfectious disease. *NATURE MEDICINE*, 2017, Vol. 23, no.3, pp. 279 – 287. doi:10.1038/nm.4294.
 77. Jurewicz M. M., Stern. L. G. Class II MHC antigen processing in immune tolerance and inflammation. *Immunogenetics*, 2019, Vol. 71, no.3, pp.171-187. doi:10.1007/s00251-018-1095-x.
 78. Kang Y.M., Zhang X., Wagner U. G. Yang H., Beckenbaugh R.D., Kurtin P.J...Weyand C.M. CD8 T Cells Are Required for the Formation of Ectopic Germinal Centers in Rheumatoid Synovitis. *J. Exp. Med.*, 2002, Vol. 195, no.10, pp. 1325–1336. doi.org/10.1084%2Fjem.20011565.
 79. Khandpur R., Carmona-Rivera C., Vivekanandan-Giri A., Gizinski A., Yalavarthi S., Knight J.S. NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis. *Sci. Transl. Med.*, 2013; 5(178):178ra40. doi: 10.1126/scitranslmed.3005580.
 80. Kiselyov A. et al. VEGF/VEGFR signaling as a target for inhibiting angiogenesis. *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2007, Vol. 16, pp. 83–107.
 81. Klemperer P. The concept of collagen diseases. *The American Journal of Pathology*, 1950; Vol. XXVI, no. 4, pp. 505-519.
 82. Knecht, H., Saremaslani, P., Hedinger, C. Immunohistological findings in Hashimoto's thyroiditis, focal lymphocytic thyroiditis and thyroiditis de Quervain. *Virchows Arch.*, 1981; A 393, pp. 215–231. <https://sci-hub.do/10.1007/bf00431078>.
 83. Knight J.S., Carmona-Rivera C., Kaplan M.J. Proteins derived from neutrophil extracellular traps may serve as self-antigens and mediate organ damage in autoimmune diseases. *Front Immunol.*, 2012, Vol. 3, pp.380. doi: 10.3389/fimmu.2012.00380. eCollection 2012.
 84. Kobayashi K., Kaneda K., Kasama T. Immunopathogenesis of Delayed-Type Hypersensitivity. *Microscopy Research and Technique*, 2001, Vol. 53, no.4, pp. 241–245. doi: 10.1002/jemt.1090.

85. Koch A.E. Angiogenesis: implications for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1998, Vol. 41, no.6, pp.951-962. doi:10.1002/1529-0131(199806)41:6<951::AID-ART2>3.0.CO;2-D.
86. Koelink P. J., Overbeek. S. A., Braber S., Henricks P.A., Roda M.A....Kranefeld A.D.. Collagen degradation and neutrophilic infiltration: a vicious circle in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2014, Vol. 63, no.4, pp.578–587. doi:10.1136/gutjnl-2012-303252.
87. Kraan M.C., Haringman J.J., Post W.J., Versendaal J., Breedveld F.C., Tak P.P. Immunohistological analysis of synovial tissue for differential diagnosis in early arthritis. *Rheumatology*, 1999, Vol. 38, no.11, pp.1074–1080. doi: 10.1093/rheumatology/38.11.1074.
88. Krenn V., Souto-Carneiro M. M., Kim H. J., Berek C., Starostik P., Konig A. Histopathology and molecular pathology of synovial B-lymphocytes in rheumatoid arthritis. *Histol. Histopathol.*, 2000, Vol. 15, pp. 791–798. doi: 10.14670/HH-15.791.
89. Kroenke M.A., Eto D., Locci M., Cho M., Davidson T., Haddad E.K., Crotty S. Bcl6 and Maf cooperate to instruct human follicular helper CD4T cell differentiation. *J Immunol.*, 2012, Vol. 188, no.8, pp.3734–3744. doi: 10.4049/jimmunol.1103246.
90. Kuivaniemi H., Tromp G. Type III collagen (COL3A1): Gene and protein structure, tissue distribution, and associated diseases. *Gene*, 2019. Vol 707, pp. 151–171 <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.05.003>.
91. Kunnumakkara A. B., Sailo B. L. , Banik K., Harsha C., Prasad S...Aggarwal B.B. Chronic diseases, inflammation, and spices: how are they linked? *J. Transl. Med.*, 2018; 16:14. doi: 10.1186/s12967-018-1381-2.
92. Lande R., Gregorio J., Facchinetti V., Chatterjee B., Wang Y.H., Homey B.... Gillet M. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature*, 2007, Vol. 449, pp. 564–569. doi: 10.1038/nature06116.
93. Lau C. M., Broughton C., Tabor A. S., Akira S., Flavell R. A. , Mamula M...Marshak-Rothstein A. RNA-associated autoantigens activate B cells by combined B cell antigen receptor/Toll-like receptor 7 engagement. *J. Exp. Med.*, 2005, Vol. 202, no.9, pp.1171–1177. doi: 10.1084/jem.20050630.
94. Leadbetter E. A., Rifkin I. R., Hohlbaum A. M., Beaudette B. C., Shlomchik M.J., Marshak-Rothstein A. Chromatin-IgG complexes activate B cells by dual engagement of IgM and Toll-like receptors. *Nature*, 2002, Vol. 416, pp.603–607.
95. Liao A.P., Salajegheh M., Nazareno R., Kagan J.C., Jubin R.G. Greenberg S.A.. Interferon β is associated with type 1 interferon-inducible gene expression in dermatomyositis. *Ann Rheum Dis.*, 2011, Vol. 70, no.5, pp.831-836. doi: 10.1136/ard.2010.139949.
96. Loo J., Spittle D.A., Newnham M. COVID-19, immunothrombosis and venous thromboembolism: biological mechanisms. *Thorax Published Online First: 06 January 2021*. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216243.
97. Ma W-T., Gao F., Gu K., Chen D-K. The Role of Monocytes and Macrophages in Autoimmune Diseases: A Comprehensive Review. *Front. Immunol.*, 2019; 10:1140. doi: 10.3389/fimmu.2019.01140.
98. Malmstrom V., Venalis P., Albrecht I. T cells in myositis. *Arthritis Res. Ther.*, 2012; 14(6), 230. doi.org/10.1186/ar4116.
99. Mantovani A., Sozzani S., Locati M., Allavena P., Sica A. Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes. *Trends Immunol.*, 2002, Vol. 23, no.11, pp.549–555. doi: 10.1016/s1471-4906(02)02302-5.
100. Manzo A., Bombardieri M., Humby F., Pitzalis C. Secondary and ectopic lymphoid tissue responses in rheumatoid arthritis: from inflammation to autoimmunity and tissue damage/remodeling. *Immunol Rev.*, 2010, Vol. 233, pp.267–285. doi: 10.1111/j.0105-2896.2009.00861.x.
101. Masters S. L., Simon A., Aksentijevich I., Kastner D. L. Horror Autoinflammaticus: The Molecular Pathophysiology of Autoinflammatory Disease. *Annu. Rev. Immunol.*, 2009, Vol. 27, pp.621–668. doi: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141627.

102. McNally A. K., Anderson J. M. Interleukin-4 induces foreign body giant cells from human monocytes/macrophages. Differential lymphokine regulation of macrophage fusion leads to morphological variants of multinucleated giant cells. *Am. J. of Pathology*, 1995, Vol. 147, no.5, pp. 1487–1499.
103. McNally A. K., Jones J. A., Macewan S. R., Colton E., Anderson J.M. Vitronectin is a critical protein adhesion substrate for IL-4-induced foreign body giant cell formation. *Journal of Biomedical Materials Research*, 2008, Vol. 86, no. 2, pp. 535–543. doi: 10.1002/jbm.a.31658.
104. Means T.K., Latz E., Hayashi F., Murali M.R., Golenbock D.T., Luster A.D. Human lupus autoantibody-DNA complexes activate DCs through cooperation of CD32 and TLR9. *J. Clin. Investig.*, 2005, Vol. 115, no. 2, pp. 407–417. doi: 10.1172/JCI23025.
105. Miga A., Masters S., Gonzalez M., Noelle R. J. The role of CD40-CD154 interactions in the regulation of cell mediated immunity. *Immunological Investigations*, 2000, Vol.29, no 2, pp. 111-114. doi: 10.3109/08820130009062292.
106. Miyabe Y., Lian, J., Miyabe, C., Luster, A. D. Chemokines in rheumatic diseases: pathogenic role and therapeutic implications. *Nature Reviews Rheumatology*, 2019, 15:731-46. doi:10.1038/s41584-019-0323-6.
107. Moghaddas F., Masters S.L. Monogenic autoinflammatory diseases: cytokinopathies. *Cytokine*, 2015, Vol. 74, no.2, pp.237–246. doi: 10.1016/j.cyto.2015.02.012.
108. Moore B.B., Keane M.P., Addison C.L., Arenberg D.A., Strieter R.M., CXC chemokine modulation of angiogenesis: the importance of balance between angiogenic and angiostatic members of the family. *J. Invest. Med.*, 1998, Vol. 46, p. 113.
109. Murphy G., Knauper V., Atkinson S., Butler G., English W., Hutton M., Stracke J., Clark I. Matrix metalloproteinases in arthritic disease. *Arthritis Res.*, 2002, 4(Suppl 3):S39–S49. doi: 10.1186/ar572.
110. Murshid A., Gong J., Calderwood S. K. The role of heat shock proteins in antigen cross presentation. *Front. Immunol.*, 2012, Vol.3, Article63. doi: 10.3389/fimmu.2012.00063. eCollection.
111. Nakhasi H.L., Ramanujam M., Atreya C.D., Hobman T.C., Lee N. Rubella virus glycoprotein interaction with the endoplasmic reticulum calreticulin and calnexin. *Arch. Virol.*, 2001, Vol. 146, pp.1–14.
112. Nanki T., Hayashida K., El-Gabalawy H., Suson S., Shi K., Girschick H.J., Yavus S., Lipsky P.E. Stromal cell-derived factor-1-CXC chemokine receptor 4 interactions play a central role in CD4+ T-cell accumulation in rheumatoid arthritis synovium. *J Immunol.*, 2000, Vol. 165, no. 11, pp. 6590–6598. doi: 10.4049/jimmunol.165.11.6590.
113. Nanki T., Shimaoka T., Hayashida K., Taniguchi K., Yonehara S., Miyasaka N.. Pathogenic role of the CXCL16-CXCR6 pathway in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2005, Vol. 52, no.10, pp. 3004–3014. doi: 10.1002/art.21301.
114. Ohtani H. Granuloma cells in chronic inflammation express CD205 (DEC205) antigen and harbor proliferating T lymphocytes: Similarity to antigen-presenting cells. *Pathology International*, 2013, Vol. 63, pp. 85–93. doi:10.1111/pin.12036.
115. Orr C., Najm A., Biniecka M., McGarry T., Ng C.T., Young F., Fearon U., Veale D.J.. Synovial immunophenotype and anti-citrullinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis patients: relationship to treatment response and radiologic prognosis. *Arthr. Rheumatol.*, 2017, Vol. 69, no. 11, pp.2114–2123. doi: 10.1002/art. 40218.
116. Pagan A. J., Ramakrishnan L. The Formation and Function of Granulomas. *Annu. Rev. Immunol.*, 2018, 36:23.1–23.27. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032712-100022>.
117. Page C., Francois C., Goe' b V., Duverlie G. Human parvovirus B19 and autoimmune diseases. Review of the literature and pathophysiological hypotheses. *J. Clin. Virol.*, 2015, Vol. 72, pp.69 – 74.

- 118.Pap T., Shigeyama Y., Kuchen S., Fernihough J.K., Simmen B., Gay R.E. Differential expression pattern of membrane-type matrix metalloproteinases in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2000, Vol. 43, no. 6, pp.1226–1232. doi: 10.1002/1529-0131(200006)43:6<1226::AID-ANR5>3.0.CO;2-4.
- 119.Patel D.D., Zachariah J.P., Whichard L.P. CXCR3 and CCR5 ligands in the rheumatoid arthritis synovium. *Clin. Immunol.*, 2001, Vol. 98, no.1, pp. 39-45. doi: 10.1006/clim.2000.4957.
- 120.Pisetsky D. S., Erlandsson-Harris H., Andersson U. High-mobility group box protein 1 (HMGB1): an alarmin mediating the pathogenesis of rheumatic disease. *Arthritis Research & Therapy*, 2008, 10:209. doi:10.1186/ar2440.
- 121.Pitzalis C., Kelly S., Humby F. New learnings on the pathophysiology of RA from synovial biopsies. *Curr Opin Rheumatol.*, 2013, Vol. 25, no.3, pp. 334–344. doi: 10.1097/BOR.0b013e32835fd8eb.
- 122.Randen, I., Mellbye, O. J., Forre, O., Natvig, J. B. The identification of germinal centres and follicular dendritic cell networks in rheumatoid synovial tissue. *Scand. J. Immunol.*, 1995, Vol.41, no. 5, pp. 481–486. doi: 10.1111/j.1365-3083.1995.tb03596.x.
- 123.Raychaudhuri S., Sandor C., Stahl E.A., Freudenberg J., Lee H.S....de Bakker P.I. Five amino acids in three HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis. *Nat. Genet.*, 2012, Vol. 44, no.3, pp.291–296. doi: 10.1038/ng.1076.
- 124.Reglero-Real N., Colom B., Bodkin J. V., Nourshargh S. et al. Endothelial Cell Junctional Adhesion Molecules: Role and Regulation of Expression in Inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 2016, Vol. 36, no.10, pp. 2048–2057. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.307610.
- 125.Rizzo C., Grasso G., Castaniti G., Ciccia F., Guggino G. Primary Sjogren Syndrome: Focus on Innate Immune Cells and Inflammation. *Vaccines*, 2020, Vol. 8, no.2, pp.1-23. doi:10.3390/vaccines8020272.
- 126.Rock K. L., Kono H. The Inflammatory Response to Cell Death. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.*, 2008, Vol. 3, pp.99–126. doi:10.1146/annurev.pathmechdis.3.121806.151456.
- 127.Rogers G. L., Shirley J. L., Zolotukhin I., Kumar S.P, Sherman A., Perrin G.Q.....Herzog R.W.. Plasmacytoid and conventional dendritic cells cooperate in cross-priming AAV capsid-specific CD8⁺ T cells. *Blood*, 2017, Vol. 129, no.24 pp.3184–3195. doi: 10.1182/blood-2016-11-751040.
- 128.Romero V., Fert-Bober J., Nigrovic P.A., Darrach E., Haque U.J., Lee D.M., van Eyk J., Rosen A., Andrade F. Immune-mediated pore- forming pathways induce cellular hypercitrullination and generate citrullinated autoantigens in rheumatoid arthritis. *Sci. Transl. Med.*, 2013, Vol. 5, 209ra150. doi: 10.1126/scitranslmed.3006869.
- 129.Rosen A., Casciola-Rosen L. Autoantigens as Partners in Initiation and Propagation of Autoimmune Rheumatic Diseases. *Annu. Rev. Immunol.*, 2016, 34:15.1–15.26. doi: 10.1146/annurev-immunol-032414-112205.
- 130.Rossi D., Zlotnik A. The biology of chemokines and their receptors. *Annu. Rev. Immunol.*, 2000, Vol. 18, pp.217–242. doi: 10.1146/annurev.immunol.18.1.217.
- 131.Rot A., Ulrich H. von Andrian. Chemokines in innate and adaptive host defense: Basic Chemokines Grammar for Immune Cells. *Annu. Rev. Immunol.*, 2004, Vol. 22, pp. 891–928. doi: 10.1146/annurev.immunol.22.012703.104543.
- 132.Salomonsson S., Larsson P., Tengner P., Mellquist E., Hjelmstrom P., Wahren-Herlenius M. Expression of the B Cell-Attracting Chemokine CXCL13 in the Target Organ and Autoantibody Production Ectopic Lymphoid Tissue in the Chronic Inflammatory Disease Sjögren's Syndrome. *Scand. J. Immunol.*, 2002, Vol. 55, pp. 336-342. doi: 10.1046/j.1365-3083.2002.01058.x.
- 133.Sarelius I. Y., Glading A. J. Control of vascular permeability by adhesion molecules. *Tissue Barriers*. 2015, 3(1-2): e985954. doi: 10.4161/21688370.2014.985954.

- 134.Sato N., Beitz J.G., Kato J., Yamamoto M., Clark J.W., Calabresi P., Frackelton A.R. Jr. Platelet- derived growth factor indirectly stimulates angiogenesis in vitro. *Am. J. Pathol.*, 1993, Vol. 142, no.4, pp. 1119-1130.
- 135.Scally S.W., Petersen J., Law S.C., Dudek N.L., Nel H.J., Loh K.L....Rossjohn J. A molecular basis for the association of the HLA-DRB1 locus, citrullination, and rheumatoid arthritis. *J. Exp. Med.*, 2013, Vol. 210, no.12, pp.2569–2582. doi: 10.1084/jem.20131241.
- 136.Scheel T., Gursche A., Zacher J., Haupl T., Berek C. V-region gene analysis of locally defined synovial B and plasma cells reveals selected B cell expansion and accumulation of plasma cell clones in rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheumat.*, 2011, Vol. 63, no. 1, pp. 63–72. doi: 10.1002/art.27767.
- 137.Schellekens G.A., de Jong B.A., van den Hoogen F.H., van de Putte L.B., van Venrooij W.J. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J. Clin. Invest.*, 1998, Vol. 101, no.1, pp. 273–281. doi: [10.1172/JCI1316](https://doi.org/10.1172/JCI1316).
- 138.Schonbeck U., Brandt E., Petersen F., Flad H.D., Loppnow H., IL-8 specifically binds to endothelial but not to smooth muscle cells. *J. Immunol.*, 1995, Vol. 154, no 5, pp. 2375-2383.
- 139.Segura E., Amigorena S. Cross-presentation by human dendritic cell subsets. *Immunol.Lett.*, 2014, Vol. 158(1-2), pp.73–78. doi: 10.1016/j.imlet.2013.12.001.
- 140.Sharma D., Kanneganti T.D. The cell biology of inflammasomes: mechanisms of inflammasome activation and regulation. *J. Cell Biol.*, 2016, Vol. 213, no. 6, pp.617–629. <https://doi.org/10.1083/jcb.201602089>.
- 141.Shikama Y., Kobayashi K., Kasahara K., Kara S. Granuloma formation by artificial microparticles in vitro. Macrophages and monokines play a critical role in granuloma formation. *Am. J. Pathol.*, 1989, Vol. 134, no. 6, pp.1189–1199.
- 142.Silver J., Goyert S.M. Epitopes are the functional units of Ia molecules and form the molecular basis for disease susceptibility, human class II histocompatibility antigens. In: *Ferrone S, Solheim BG, Moller E, editors. HLA class II antigens: a comprehensive review of structure and function. Berlin, Springer. 1985, p 32–48.*
- 143.Skotnicki J.S., Zask A., Nelson F.C., Albright J.D., Levin J.I. Design and synthetic considerations of matrix metalloproteinase inhibitors. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1999, 30: 878, pp. 61-72. doi: 10.1111/j.1749-6632.1999.tb07674.x.
- 144.Sneller M. C. Granuloma formation, implications for the pathogenesis of vasculitis. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 2002, Vol. 69, Supplement 2, pp. SII40–SII43. doi: 10.3949/ccjm.69.suppl_2.sii40.
- 145.Sottile J. Regulation of angiogenesis by extracellular matrix. *Biochim. Biophys. Acta*, 2004, Vol. 1654, pp. 13–22.
- 146.Spolski R., Leonard W.J. Interleukin-21: basic biology and implications for cancer and autoimmunity. *Ann. Rev. Immunol.*, 2008, Vol. 26, pp.57–79. doi: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090316.
- 147.Steed A.L., Stappenbeck T.S. Role of viruses and bacteria-virus interactions in autoimmunity. *Curr. Opin. Immunol.*, 2014, Vol. 31, pp.102-107. doi: 10.1016/j.coi.2014.10.006.
- 148.Stone R.C., Feng D., Deng J., Singh S., Yang L., Fitzgerald-Bocarsly P., Eloranta. M., Ronnblom L., Barnes B.J. Interferon regulatory factor 5 activation in monocytes of systemic lupus erythematosus patients is triggered by circulating autoantigens independent of type I interferons. *Arthritis Rheum.*, 2012, Vol. 64, no.3, pp.788–798. doi: 10.1002/art.33395.
- 149.Stott D.I., Hiepe F., Hummel M., Steinhauser G., Berek C. Antigen-driven clonal proliferation of B cells within the target tissue of an autoimmune disease. The salivary glands of patients with Sjögren's syndrome. *J. Clin. Invest.*, 1998, Vol.102, pp.938-946. doi: 10.1172/JCI3234.

150. Strieter R.M., Polverini P.J., Kunkel S.L., Arenberg D.A., Burdick M.D., Kasper J., Shanafelt A.B.. The functional role of the ELR motif in CXC chemokine-mediated angiogenesis. *J. Biol. Chem.*, 1995, Vol. 270, no. 45, pp.27348–27357. doi: 10.1074/jbc.270.45.27348.
151. Suzuki, F., Kubota T., Miyazaki Y., Ishikawa K., Ebisawa M., Hirohata S., Nanki T. Serum level of soluble CX3CL1/ fractalkine is elevated in patients with polymyositis and dermatomyositis, which is correlated with disease activity. *Arthritis Res. Ther.*, 2012, Vol. 14, no.2, R48. doi: 10.1186/ar3761.
152. Swiecki M., Colonna M. The multifaceted biology of plasmacytoid dendritic cells. *Nat. Rev. Immunol.*, 2015, Vol. 15, no 8, pp. 471–485. doi: 10.1038/nri3865.
153. Szekanecz Z., Halloran M.M., Haskell C.J. Mediators of angiogenesis: the role of cellular adhesion molecules. *Trends Glycosci. Glycotechnol. (TIGG)*. 1999, 58: 73.
154. Szekanecz Z., Koch A.E. Macrophages and their products in rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2007, Vol. 19, no.3, pp. 289–295. doi: 10.1097/BOR.0b013e32805e87ae.
155. Szekanecz Z., Koch A.E., Angiogenesis in rheumatoid arthritis. In: *Rubanyi G.M., ed. Angiogenesis in health and disease. Marcel Dekker, New York, Basel. 2000; pp 429-450.*
156. Szekanecz Z., Koch A.E., Chemokines and angiogenesis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2001, Vol. 13, no.3, pp. 202-208. doi: 10.1097/00002281-200105000-00009.
157. Szekanecz Z., Szegedi G., Koch A.E. Angiogenesis in rheumatoid arthritis. *J. Invest. Med.*, 1998, Vol. 46, no. 2, pp.27-41.
158. Taniguchi N., Kawahara K., Yone K., Hashiguchi T., Yamakuchi M., Goto M., Maruyama I. High mobility group box chromosomal protein 1 plays a role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis as a novel cytokine. *Arthritis Rheum.*, 2003, Vol. 48, no. 4, pp. 971-981. doi: 10.1002/art.10859.
159. Tengner P., Halse A-K., Haga H-J., Jonsson R., Wahren- Herlenius M. Detection of anti-Ro/SSA and anti-La/SSB auto-antibody-producing cells in salivary glands from patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.*, 1998, Vol. 41, no. 12, pp.2238-2248. doi: 10.1002/1529-0131(199812)41:12<2238::AID-ART20>3.0.CO;2-V.
160. Thurlings R. M., Wijbrandts C. A., Mebius R. E., Cantaert T., Dinant H.J., Teneke C.T., der Pouw-Kraan M., Verweij C.L., Baeten D., Tak P.P. Synovial Lymphoid Neogenesis Does Not Define a Specific Clinical Rheumatoid Arthritis Phenotype. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*, 2008, Vol. 58, no. 6, pp. 1582–1589. doi: 10.1002/art.23505.
161. Turunen S., Huhtakangas J., Nousiainen T., Valkealahti M., Melkko J., Risteli J., Lehenkari P. Rheumatoid arthritis antigens homocitrulline and citrulline are generated by local myeloperoxidase and peptidyl arginine deiminases 2, 3 and 4 in rheumatoid nodule and synovial tissue. *Arthritis Research & Therapy*, 2016, 18:239. doi 10.1186/s13075-016-1140-9.
162. Ulfgren A.K., Grundtman C., Borg K., Alexanderson H., Andersson U., Harris H.E. Lundberg I.E. Down-regulation of the aberrant expression of the inflammation mediator high mobility group box chromosomal protein 1 in muscle tissue of patients with polymyositis and dermatomyositis treated with corticosteroids. *Arthritis Rheum.*, 2004, Vol. 50, no. 5., pp.1586-1594. doi: 10.1002/art.20220.
163. Van der Aa E., van Montfoort N., Woltman A.M. BDCA3⁺CLEC9A⁺human dendritic cell function and development. *Semin. Cell Dev. Biol.*, 2015, 41:39–48. doi: 10.1016/j.semdb.2014.05.016.
164. van der Woude D., Lie B.A., Lundstrom E., Balsa A., Feitsma A.L., Houwing-Duistermaat J.J., Toes R.E. Protection against anti- citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis is predominantly associated with HLA- DRB1*1301: a meta-analysis of HLA- DRB1 associations with anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis in four European populations. *Arthritis Rheumatol.*, 2010, Vol. 62, no.5, pp.1236–1245. doi: 10.1002/art.27366.

165. Veale D.J., Fearon U. Inhibition of angiogenic pathways in rheumatoid arthritis: potential for therapeutic targeting. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 2006, Vol.20, no.5, pp. 941–947. doi: 10.1016/j.berh.2006.05.004.
166. Vogel D. Y., Glim J. E., Stavenuiter A. W., Breur M., Heijnen P., Amor S., Dijkstra C.D., Beelen R.H. Human macrophage polarization in vitro: maturation and activation methods compared. *Immunobiology*, 2014, Vol. 219, no. 9, pp. 695–703. doi: 10.1016/j.imbio.2014.05.002.
167. Voll R.E., Urbanaviciute V., Herrmann M., Kalden J.R. High mobility group box 1 in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases. *Isr. Med. Assoc. J.*, 2008, no.10, pp. 26-28.
168. Williams G. T., Williams W. J. Granulomatous inflammation - a review. *J. Clin. Pathol.*, 1983, Vol. 3, no. 7, pp. 723-733. doi: 10.1136/jcp.36.7.723.
169. Wu L., Fan J., Matsumoto S., Watanabe T. Induction and regulation of matrix metalloproteinase-12 by cytokines and CD40 signaling in monocyte/macrophages. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2000, Vol. 269, no.3, pp. 808–815. doi.org/10.1006/bbrc.2000.2368.
170. Wynn T.A., Vannella K.M. Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis. *Immunity*, 2016; Vol. 44, no. 3, 450–462. doi: 10.1016/j.immuni.2016.02.015.
171. Yamanaka H. TNF as a target of inflammation in rheumatoid arthritis. *Endocr. Metab. Immune*, 2015, Vol. 15, pp. 129–134. doi: 10.2174/1871530315666150316121808.
172. Yang B.G., Tanaka T., Jang M.H., Bai Z., Hayasaka H., Miyasaka M. Binding of lymphoid chemokines to collagen IV that accumulates in the basal lamina of high endothelial venules: its implications in lymphocyte trafficking. *J Immunol.*, 2007, Vol.179, no. 7, pp. 4376–4382. doi: 10.4049/jimmunol.179.7.4376.
173. Young C. L., Adamson T. C., Vaughan J. H., Fox R. I. Immunohistologic characterization of synovial membrane lymphocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1984, Vol. 27, no. 1, pp. 32–39. <https://sci-hub.do/10.1002/art.1780270106>.
174. Zhu H., Fang X., Zhang D., Wu W., Shao M., Wang L., Gu L. Membrane-bound heat shock proteins facilitate the uptake of dying cells and cross-presentation of cellular antigen. *Apoptosis*, 2016, Vol. 21, no. 1, pp. 96–109. doi: 10.1007/s10495-015-1187-0.

Глава 2

АУТОФАГИЯ, АПОПТОЗ, НЕКРОПТОЗ, ПИРОПТОЗ И НЕТОЗ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ) представляют собой уникальную группу болезней человека, патогенетической основой которых является системный иммуновоспалительный процесс в рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани. Важным свойством ИВРЗ является гиперреактивность иммунной системы, моногенная и/или полигенная генетическая предрасположенность, многофакторность происхождения, при этом на модуляцию фенотипа заболевания сильное влияние оказывают факторы окружающей среды [94].

При интерпретации патогенеза ИВРЗ доминирующими являются представления о нарушениях регуляции врожденной иммунной системы, обуславливающих индукцию системных аутовоспалительных процессов и о нарушениях функций адаптивной иммунной системы, ассоциированных с появлением системных аутоиммунных заболеваний [2, 16].

Триггерами активации врожденной и адаптивной систем иммунитета при ИВРЗ являются молекулярные паттерны, ассоциированные с дезорганизацией рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани - DAMP, называемые также “сигналами опасности” или аларминами. При системных аутовоспалительных процессах DAMP взаимодействуют с мембранными и цитоплазматическими рецепторами распознавания образов - PRR-рецепторами, экспрессирующихся на антиген-презентирующих клетках (АПК) - фолликулярных и плазмацитоидных дендритных клетках (фДК и пДК) с последующей активацией сигнальных путей, приводящих к гиперпродукции, в частности, IL-1 β . IL-1 β является одной из основных эффекторных молекул, стимулирующих аутовоспалительные процессы. Этот цитокин также действует и на эффекторные клетки адаптивной иммунной системы, способствуя экспансии аутореактивных Th1- и Th17-лимфоцитов и ингибируя активность регуляторных Т-лимфоцитов (Treg). IL-1 β в этой ситуации выступает в качестве важного фактора патогенетической взаимосвязи между адаптивным и врожденным иммунитетом. Аналогичные функции выполняют и интерфероновые цитокины. Также врожденная иммунная система играет определенную роль в активации адаптивной иммунной системы с помощью АПК, активация которых обуславливает последующий реактивный ответ В- и Т-клеток. Таким образом краткосрочная или длительная активация врожденного иммунитета может привести к аутоиммунным заболеваниям [112].

Ключевой характеристикой системных аутоиммунных процессов является обнаруживаемая аутореактивность В- и Т-клеток, проявляющаяся в виде продукции цитопатогенных аутоантител и аутореактивных Т-клеток

широкой специфичности, тканевой и органной тропности. Во всех этих случаях DAMP выступают в роли ауто-АГ.

Хотя существуют обоснованные различия между аутовоспалительными и аутоиммунными заболеваниями, тем не менее, они имеют много общего. В обеих группах заболеваний лежащие в их основе иммунопатологические процессы направлены против АГ собственного организма. Эти заболевания носят системный характер, при этом поражается опорно-двигательный аппарат и паренхиматозные органы. Этиологические и патогенетические характеристики позволяют отнести их к группе мультифакториальных заболеваний [121].

В этом контексте модель континуума ИВРЗ подразумевает тесную взаимосвязь хронического продуктивного воспаления (ХПВ), гиперреактивности иммунной системы, причинно-следственных взаимосвязей механизмов врождённого и адаптивного иммунитета и полиорганности поражения. Важнейшей и универсальной характеристикой ХПВ при аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваниях, является формирование клеточного воспалительного инфильтрата (КВИ).

В главе 1 были представлены материалы, свидетельствующие о том, что плацдармом ИВРЗ является рыхлая волокнистая неоформленная соединительная ткань. Уникальность её реактивности состоит в том, что воздействие различных флогенов сопровождается однотипной реакцией этой ткани, в каких бы органах она не располагалась. Морфологическим субстратом ХПВ при ИВРЗ является КВИ. В процессе хронического воспаления КВИ приобретает разные морфологически идентифицируемые формы. Организованными формами КВИ при ИВРЗ являются эктопические фолликулоподобные лимфоидные структуры (ELS) и ГЗТ-гранулемы, неорганизованными формами – диффузный клеточный воспалительный инфильтрат. Фолликулоподобные структуры и ГЗТ-гранулемы имеют морфо-функциональное сходство с периферическими органами иммунной системы – лимфатическими узлами, пейеровыми бляшками, селезенкой, что создает возможность индукции иммунного ответа на ауто-АГ в очаге воспаления (*locus morbi*). КВИ является динамичной структурой, отражающей этапность, рецидивирующее течение и исход ИВРЗ. Динамика состава КВИ является отражением конкретного этапа иммуновоспалительного процесса [4].

Неотъемлемым компонентом патофизиологической динамики ELS, ГЗТ-гранулем и диффузного клеточного воспалительного инфильтрата при ИВРЗ является та или иная форма гибели клеток. Причём гибель клеток при ХПВ не является простым исчезновением последних, но является важным фактором поддержания и прогрессирования воспаления. Содержание этого уникального феномена состоит в том, что потеря целостности клеточной мембраны и высвобождение внутриклеточного содержимого обуславливают организацию цитопатогенного аутовоспаления и аутоиммунного ответа на DAMP, имеющих все характеристики ауто-АГ.

В целом, биологической закономерностью является то, что одним из важнейших факторов поддержания гомеостаза организма является баланс

между выживанием клеток и их гибелью. При этом мобилизуются определённые, эволюционно сформированные механизмы утилизации клеточного детрита (речь идёт, прежде всего, о фагоцитозе этого материала), в большинстве случаев связанные с процессами воспаления и иммуногенеза. Важно отметить, что, с одной стороны, различные формы гибели клеток, сопровождающиеся выделением DAMP, оказывают особое влияние на иммунную реактивность (аутореактивность), а с другой стороны, модуляция процессов гибели клеток с помощью PRR-рецепторов клеток врождённой иммунной системы можно считать важной функциональной особенностью последней [25].

Необходимо отметить, что впервые идею о том, что болезненные процессы сводятся к изменениям в жизнедеятельности элементарных мельчайших частиц животного организма – его клеток, высказал выдающийся немецкий патолог Рудольф Людвиг Карл Вирхов (1821-1902). Появление в 1858 г. его книги «Целлюлярная патология», в которой основополагающей мыслью явилось то, что «вся патология есть патология клеток», ознаменовало собой переход на принципиально новый этап развития теоретической и практической медицины. Безусловно, теория целлюлярной (клеточной) патологии Р. Вирхова является выдающимся достижением в истории медицины.



*Рудольф Людвиг Карл Вирхов (1821-1902), немецкий врач, патолог, физиолог, общественный деятель, основоположник теории клеточной патологии в медицине, автор идеи о преемственности клеток “*Всякая клетка от клетки (omnis cellula ex cellulae)*”*

Формы гибели клеток крайне разнообразны. Их классификация не окончательна и подвергается регулярному пересмотру. В соответствии с рекомендациями Комитета по номенклатуре клеточной смерти (NCDD) в основу классификации клеточной гибели положены, прежде всего, генетически запрограммированные механизмы для целенаправленного устранения избыточных, необратимо поврежденных и/или потенциально опасных клеток. Эти механизмы обуславливают регулируемую гибель клеток (РГК). К случайным формам гибели клеток можно отнести мгновенную гибель клеток, подвергшихся серьезным воздействиям факторов физической природы (например, высокое давление, температура или осмотическое давление), химической природы (например, экстремальные колебания pH) или механические воздействия. В свою очередь РГК задействована в двух диаметрально противоположных

направлениях. Первое – когда РГК может возникнуть в отсутствие каких-либо экзогенных воздействий окружающей микросреды и в этих случаях доминирующими являются генетические механизмы клеточной гибели. Второе – когда гибель клеток возникает в результате слишком интенсивных или длительных воздействий факторов внутриклеточной или внеклеточной микросреды, когда адаптационные механизмы не справляются со стрессом и клетка не в состоянии восстановить свой гомеостаз. В этих случаях в качестве стрессоров могут выступать также и DAMP [62].

Цитологические изменения положены в основу классификации следующих форм гибели клеток: гибель клеток I типа, или апоптоз; гибель клеток II типа, или аутофагия и гибель клеток III типа, или некроз [96].

Результаты изучения сигнальных каскадов, адапторных молекул и транскрипционных факторов, задействованных в клеточной гибели, свидетельствуют о том, что в подавляющем большинстве случаев программы гибели клеток не являются ни изолированными, ни взаимоисключающими. Чаще всего молекулярные пути, способствующие выживанию, задействованы наряду с индукцией сигналов клеточной смерти. Более того, сами по себе стрессовые факторы могут привести к активации не только адаптационных механизмов, но и множества механизмов смерти клеток, которые могут иметь различную степень совпадения. Поэтому считается, что перекрест между путями, способствующими выживанию, и путями, способствующими смерти, определяют, погибнет ли клетка в конечном итоге и с помощью какой генетической программы.

На основании изложенного выше, группа авторов во главе с L. Galluzzi et al., 2012 предложила следующую классификацию регулируемой клеточной гибели:

- апоптоз (вариант апоптоза)
- аутофагия
- каспаз-зависимый внутренний апоптоз
- каспаз-независимый внутренний апоптоз
- корнизация
- энтозис
- внешний апоптоз, обусловленный рецепторами смерти
- митотическая катастрофа
- некроптоз
- нетоз
- партанатоз
- пироптоз

Представленные варианты гибели клеток, в свою очередь, авторы разделяют на *запрограммированные* формы гибели клеток, задействованные в эмбриональном/постэмбриональном периодах развития и тканевого гомеостаза, *регулируемые* формы гибели клеток, опосредованные специализированными молекулярными механизмами и *случайные* формы гибели клеток в виде некроза [61].

Как видим гибель клеток – это многообразный и сложный процесс, не до конца изученный и являющийся весьма перспективной областью молекулярно-генетических исследований. Соответственно классификация форм гибели клеток строится на постоянно обновляющемся потоке научной информации и по этой причине является достаточно вариативной. В контексте предмета настоящего обзора наибольшее патогенетическое значение при ИВРЗ имеют аутофагия, апоптоз, некроптоз, пироптоз и нетоз.

Во всех этих случаях гибель клеток обусловлена реализацией соответствующих генетических программ. Реализация этих программ связана с универсальными, эволюционно закреплёнными внутриклеточными процессами, затрагивающими структурно-функциональное состояние плазмалеммы, внутриклеточных органелл и цитозоля. Речь идёт, прежде всего, об *эндоцитозе*. При эндоцитозе определённый участок плазмалеммы захватывает и обволакивает внеклеточный материал, который таким образом попадает внутрь клетки. Этот материал заключается в эндосому, образованную из фрагментов плазмалеммы, затем эндосома отрывается от плазмалеммы и поступает в цитозоль. Образованию эндосом предшествует формирование т. н. удлинённых *эндоцитозных каналов*.

Выделяют три вида эндоцитоза: фагоцитоз, специфический эндоцитоз и пиноцитоз. При ИВРЗ наибольшее значение имеют первые два. Эндоцитоз активируется в присутствии повреждённых или отмерших клеток, в т. ч. и DAMP. Важно заметить, что одной из ключевых особенностей эндоцитоза является его селективность. Селективность эндоцитоза обусловлена активацией и функционированием адаптерных белков (адаптерных комплексов), в частности, семейства AP (AP1, AP2, AP3, AP4).

В процессе трансформации захваченного материала важная роль принадлежит внутриклеточным органеллам – аппарату Гольджи, эндоплазматическому ретикулуму (ER) и лизосомам, именуемой системой ГЭРЛ. Любой участок плазмалеммы участвует в неспецифическом эндоцитозе, а локальные изменения клеточной мембраны являются сигналом для инициации фагоцитоза.

Сформированные эндосомы, сливаясь друг с другом, а также с лизосомами, преобразуются в *эндоцитозные вакуоли*. В случаях, когда эндоцитозные вакуоли сливаются с первичными лизосомами, образуются вторичные лизосомы, имеющие кислый pH, содержащие широкий набор гидролаз и других ферментов, где обеспечивается распад поглощённых клеткой экзогенных и эндогенных веществ. Этот процесс определяется, как *гетерофагия*. В случаях, когда в лизосомах происходит утилизация только внутриклеточного материала, этот процесс определяется, как *аутофагия*. Важно заметить, что известные механизмы эндоцитоза позволяют рассматривать последний, как аналог активного транспорта веществ через клеточную мембрану.

Во всех описанных процессах есть общая черта, а именно – участие в них всех видов мембран, что даёт основание для их определения, как *мембран-ассоциированные*. Клеточная мембрана может спонтанно

осциллировать, ундулировать, изгибаться, образовывать разнообразные инвагинации. При спонтанной осцилляции и инвагинации мембран может происходить случайный захват внеклеточного материала, в т. ч. и DAMP-ов. Большое значение имеет явление *рециклизации мембран*. Под этим понятием подразумеваются процессы новообразования мембран, кругооборот материала мембран в ходе эндоцитоза, транспорт макромолекул (везикул) от плазмалеммы к системе ГЭРЛ. Рециклизация – основной путь обновления мембран, также рециклизация является фактором устойчивости и стабильности эндоцитоза. Выделяют три пути рециклизации мембран – безлизосомная рециклизация, лизосомная рециклизация и сочетание эндо- и экзоцитоза через аппарат Гольджи. Кроме этого важное значение в клеточном гомеостазе имеет феномен *транскитоза*, при котором клетки, захватывая путём эндоцитоза вещества, в т. ч. и клеточный детрит, переносят их в эндосомах без какой-либо трансформации в цитоплазме к другой стороне клетки, где эндосома сливается с плазмалеммой и выбрасывает содержимое во внеклеточную среду. Таким образом транскитоз имеет отношение к межклеточному обмену макромолекул и транспорту веществ [1].

Описанные процессы являются универсальными для всех видов клеток, прежде всего фагоцитирующих, и являются основой реализации указанных выше основных форм гибели клеток, имеющих неоспоримое патогенетическое значение при ИВРЗ.

2.1. Значение аутофагии в воспалении и аутоиммунитете

К фундаментальным механизмам поддержания клеточного гомеостаза и жизнеспособности клеток относится феномен аутофагии. В соответствии с современными представлениями, аутофагия – это эволюционно консервативный, конститутивный, регулируемый катаболический процесс внутриклеточной лизосомальной деградации нежелательных цитоплазматических компонентов и переработки питательных веществ.

Термин "аутофагия", от греческого "поедание себя", был впервые использован S. L. Clark в 1957 г. и затем бельгийским учёным С. De Duve и др. в 1967 г. (автором открытия лизосом) на основании экспериментальных данных о том, что в гепатоцитах крыс увеличение размера лизосом связано с образованием аутофагической вакуоли с последующей деградацией в ней митохондрий и других внутриклеточных структур [47].

Однако понимание фундаментального биологического смысла этого феномена пришло со времени открытия в 1992 г. японским учёным Yoshinori Ohsumi аутофагосом у дрожжей и 14 генов аутофагии – ATG генов. Работы Yoshinori Ohsumi и его школы объяснили механизмы, с помощью которого клетки устраняют изношенные белковые комплексы и органеллы, которые были слишком велики, чтобы их можно было разрушить другими способами. Накопление таких компонентов повреждает клетки и может привести к её гибели. Аутофагия также является адаптивной реакцией для обеспечения питательными веществами и энергией при воздействии различных стрессоров

[174].

Базальные уровни аутофагии принимают участие в физиологическом обмене белков и удалении старых или поврежденных органелл. Уровень аутофагии повышается в ответ на различные внеклеточные и внутриклеточные стрессовые воздействия, такие как нехватка питательных веществ и факторов роста, гипоксия, накопление белковых агрегатов, бактериальные и вирусные инфекции. Особенно важна аутофагия в процессах эмбриогенеза. При недостатке питательных веществ аутофагия является резервом для выживания клеток, когда разложение аутологичных белков и органелл позволяет перерабатывать их компоненты и использовать их в основных метаболических процессах [129].

В случаях, когда резервы становятся недостаточными, аутофагия может привести к клеточной смерти от автоканнибализма. Важной функцией аутофагии является удаление поврежденных компонентов цитоплазмы.

С учётом различных путей, по которым внутриклеточные компоненты транспортируются в лизосомы, выделено три основных типа аутофагии - макроаутофагия, микроаутофагия и аутофагия, опосредованная шаперонами (СМА).

При макроаутофагии, называемой также аутофагией, часть цитоплазмы (0,5 - 1 мкм в диаметре), включающая в себя белки, органеллы или другие материалы, окружаются изолирующей мембраной, формируя т. н. "*фагофоры*". Фагофоры расширяются и закрываются двухмембранной структурой, образуя *аутофагосомы*. Аутофагосомы, транспортируясь в цитоплазме, сливаются с лизосомами и образуют *аутолизосомы*, что приводит к деградации содержимого аутофагосомы в кислой среде лизосомальными ферментами [128].

Аутофагосомы также могут сливаться с эндосомами, а также, что наиболее важно в контексте настоящего обзора, с загрузочными отсеками МНС класса II. Иными словами, аутофагия является важным компонентом процесса презентации экстрацеллюлярного антигенного материала МНС II класса, включая и DAMP [137, 164].

Показано, что, что эндоплазматический ретикулум (ER) имеет решающее значение для формирования аутофагосом. Цистерны ER имеют в своём составе субдомен, обогащенный фосфатидил-инозитол-3-фосфатом (PI), напоминающий по своей морфологии греческую букву омега и названный *омегасомой*. Омегасомы принимают участие в формировании мембраны фагофоров и, в последующем, аутофагосом, являясь их частью. Также в формировании аутофагосом принимают участие митохондрии, плазмалемма и ядерная мембрана.

Необходимо отметить, что в образовании омегасом принимает участие один из ключевых регуляторных белков аутофагии – беклин-1. Кроме этого беклин-1 является важным компонентом в процессах эндоцитоза и эндоцитозного транспорта. Беклин-1 представляет собой белок с двойными свойствами. В ситуации, когда он взаимодействует с таким регуляторным фактором, как активирующая молекула в регулируемой беклином-1 аутофагии

(AMBRA1), процесс аутофагии запускается. В случаях взаимодействия беклина-1 с белками семейства Bcl-2 процесс аутофагии ингибируется. По этой причине белки семейства Bcl-2 являются не только антиапоптотическими, но и антиаутофагическими.

На протяжении всего процесса созревания аутофагосом важной составляющей аутофагосомальной мембраны является комплекс, состоящий из белков Atg5-Atg12, связанных с микротрубочками, и фосфатидилэтаноламином (PE), обозначенный как LC3-II. По этой причине LC3-II используется в качестве специфического маркера для мониторинга уровней аутофагии [130].

При микроаутофагии цитозольные компоненты, в частности, макромолекулы, фрагменты клеточных мембран, поглощаются непосредственно самой лизосомой посредством инвагинации лизосомальной мембраны. Таким путём клетка способна переваривать аутобелки при нехватке строительного материала или энергии, что может происходить при голодании. Микроаутофагия встречается и в физиологических условиях [126].

Отметим, что при макроаутофагии и микроаутофагии задействованы как селективные, так и неизбирательные механизмы поглощения в т. ч. и больших внутриклеточных структур.

При СМА целевые белки транслоцируются через лизосомальную мембрану в комплексе с белками-шаперонами (такими как белки теплового шока, например, БТШ-70), которые распознаются лизосомально-ассоциированным мембранным протеином (LAMP)-2A, что приводит к их развертыванию и деградации. При этом происходит направленный транспорт частично денатурированных белков из цитоплазмы через мембрану лизосом в её полость, где они и перевариваются. Этот тип аутофагии может индуцироваться голоданием, а также избыточными физическими нагрузками [106].

Все три типа аутофагии взаимосвязаны, в частности, описана прямая перекрестная связь между макроаутофагией и СМА. В эксперименте блокирование макроаутофагии приводит к активации СМА, а блокирование СМА активирует макроаутофагию [83].

Аутофагия - это строго регулируемый процесс и ключевыми участниками этой регуляции являются белки, связанные с аутофагией - Atg белки. Atg белки кодируются ATG генами. На сегодняшний день идентифицирован 41 ген ATG [194].

Белки Atg классифицируются по пяти функциональным группам и из них центральная роль принадлежит белку Atg5. Atg5 необходим для образования аутофагосом. Ингибирование Atg5 приводит к снижению или полной отмене аутофагии. Экспрессия гена ATG5 является неоспоримым маркером запуска процесса аутофагии. Белок Atg5 выполняет и другие функции, в частности, участвуют в восстановлении митохондрий после окислительного повреждения, в негативной регуляции врожденного противовирусного иммунного ответа, в пролиферации и дифференцировке лимфоцитов, в презентации антигена комплексом МНС II, в дифференцировке

адипоцитов и апоптозе. Повышенная экспрессия Atg5 в Т-клетках может способствовать воспалительной демиелинизации при рассеянном склерозе, а также иммуно-опосредованным повреждениям миелина у экспериментальных мышей с аутоиммунным энцефаломиелитом и при СКВ [146].

Результаты полногеномного поиска ассоциаций (GWAS-исследования) свидетельствуют о статистически значимых ассоциациях гена ATG5 с аутоиммунными заболеваниями. Несколько исследований GWAS подтвердили генетические ассоциации между генетическими вариантами ATG5 и СКВ у кавказцев и азиатов. Аналогичные ассоциации были выявлены при других аутоиммунных заболеваниях, включая ревматоидный артрит, системный склероз, болезнь Крона, сахарный диабет 2 типа и множественную миелому. В других работах представлены данные, свидетельствующие о том, что несколько генов, связанных с аутофагией, коррелируют с восприимчивостью к СКВ, включая ATG5, CDKN1B, DRAM1, CLEC16A и ATG16L2 [120, 127, 200].

ATG5 регулирует аутофагическую активность, изменяя поляризацию макрофагов, в провоспалительные M1 или противовоспалительные M2, изменяя тем самым степень воспаления [133].

Кроме этого имеются сведения о следующих функциях ATG5. Экспрессия ATG5 опосредованно активирует нейтрофилы. Регулирующая функция ATG5 включает в себя влияние на секрецию провоспалительных цитокинов – IL-1 α , IL-1 β , IFN- γ . Нокаут гена ATG5 ингибирует пролиферативную активность CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток, вызывая также и их гибель [148, 195].

Важную роль в регуляции аутофагии играет т. н. серин-треониновая протеинкиназа млекопитающих - мишень рапамицина – mTOR (от англ. mammalian target of rapamycin (mTOR)). В клетках mTOR существует как субъединица внутриклеточных мультимолекулярных сигнальных комплексов mTORC1 и mTORC2, регулирующих клеточный рост и выживание. Особенностью mTOR является чувствительность к ингибирующему действию антибиотика стрептомицинового ряда - рапамицину, отсюда и название: мишень рапамицина – mTOR. Основным свойством mTOR в отношении аутофагии является его ингибирующий эффект. В настоящее время принята следующая схема реализации этого эффекта.

В норме комплекс mTORC1 ингибирует аутофагию путем интеграции сигналов от питательных веществ, которые генерируются аминокислотами, факторами роста (инсулиноподобные факторы роста), энергетических сигналов и различных стрессоров, включая гипоксию и повреждение ДНК. Регуляция mTORC2 осуществляется только факторами роста. mTORC1 включает в себя комплекс ULK1, куда входят ключевые белки аутофагии (Atg). При голодании, воздействии стрессовых факторов или в ответ на лечение рапамицином, mTORC1 диссоциирует, отделяя комплекс ULK1 от себя, что приводит к активации ULK1. ULK1 – это серин-пролиновая киназа, участвующая в аутофагии, особенно в условиях дефицита

аминокислот. Активированная ULK1 инициирует аутофагию путём фосфорилирования белков аутофагии Atg13 и FIP200. Напротив, при избытке аминокислот и факторов роста mTORC1 также диссоциирует, но в этих условиях освободившаяся её субъединица mTOR уже ингибирует активность ULK1, подавляет аутофагию и способствует росту клеток [124, 203].

Аутофагия играет важную роль в гомеостазе иммунных клеток. Существует сложная взаимосвязь между белками аутофагии, аутоиммунитетом и воспалением. Упомянутые выше белки аутофагии функционируют, как индукторы аутофагии, так и в качестве ингибиторов иммуновоспалительных реакций [104].

Процесс фагоцитоза, индуцированный активацией TLR рецепторов с последующим формированием фагосом, связан с мобилизацией белков аутофагии – беклина-1, LC3, Atg5 и Atg7 [186].

Дифференцировка и пролиферация Т-лимфоцитов зависят от аутофагии. Показано, что Т-лимфоциты с дефицитом Atg5 проходят все этапы дифференцировки, но количество общих тимоцитов и периферических лимфоцитов снижается. В периферической циркуляции уровень аутофагической гибели Atg5⁻CD8⁺ Т-лимфоцитов был резко увеличен. Одновременно Atg5⁻CD4⁺Т-клетки и Atg5⁻CD8⁺Т-клетки теряли способность пролиферировать после стимуляции Т - клеточного рецептора (TCR) [149].

Митохондрии и ER были расширены в Т-клетках с дефицитом Atg3. Этот же дефицит Atg3 ингибирует аутофагию в Т-лимфоцитах, что приводит к нарушению регуляции гомеостаза митохондрий и ER, накоплению дефектов этих внутриклеточных структур в Т-лимфоцитах и снижению выживаемости этих клеток. Однако имеются данные о том, что аутофагия необходима и для выживания Т-лимфоцитов. Таким образом, аутофагия, вероятно, принимает участие, как в гибели Т-лимфоцитов, так и в выживании их [93].

Аналогичная картина определяется и в отношении В-лимфоцитов. Показано, что аутофагия способствует выживанию В-лимфоцитов, а также развитию ранних предшественников В-лимфоцитов. С другой стороны, аутофагия, по-видимому, является альтернативным путем смерти этих клеток, поскольку стимуляция антигенных рецепторов В-лимфоцитов (BCR) в отсутствие костимуляции вызывает мощную аутофагическую гибель клеток. Элиминация аутореактивных В-лимфоцитов путем индуцирования аутофагии может способствовать снижению аутоиммунного воспаления при ИВРЗ [122]. Ключевой аутофагический белок беклин-1 необходим для поддержания популяций недифференцированных предшественников В - и Т-лимфоцитов.

Весьма важным качеством аутофагии является её участие в феномене кросс-презентации. Напомним, что в комплекс МНС-I встраиваются внутриклеточные пептиды, включая инфекционные АГ и АГ погибших клеток, образующиеся в цитоплазме клетки в процессе ограниченного протеолиза в специальных образованиях – протеасомах и распознающиеся CD8⁺ лимфоцитами. Пептиды, презентруемые в составе молекул МНС-II, имеют внеклеточное происхождение и взаимодействуют с CD4⁺ лимфоцитами. При этом в результате эндоцитоза формируются ранние

эндосомы, содержащие интернализированные белки из межклеточного пространства. В ходе кросс-презентации молекулы МНС-I презентируют внеклеточные экзогенные АГ, которые обычно презентируются МНС-II. Такой способностью обладают МНС-I некоторых антиген-презентирующих клеток, в особенности, плазмацитоидные ДК. Отметим, что эти клетки способны процессировать ауто-АГ продуктов дезорганизации рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани, являющихся патогенетическим базисом ИВРЗ. С другой стороны, внутриклеточные цитозольные АГ могут быть представлены молекулами МНС-II и при этом, вероятно, процессы аутофагии являются доминирующими. В этом случае в кросс-презентацию вовлекаются два вида аутофагии – макроаутофагия и СМА. Также аутофагия может усиливать презентацию эндогенного АГ комплексом МНС-I-CD8+ лимфоцитам. Феномен кросс-презентации особенно актуален при СКВ [136].

Есть ещё одно важное качество кросс-презентации, осуществляемое ДК – это поддержание аутоотолерантности периферических CD8+Т-клеток. Фагоцитируя клеточный и тканевой детрит рыхлой волокнистой соединительной ткани при ИВРЗ, ДК, присутствующие в т.ч. в составе КВИ, посредством кросс-презентации аутоАГ комплексом МНС-II-CD8+ клеткам индуцирует клональную делецию аутореактивных CD8+ клеток [102].

Важными являются результаты исследований, свидетельствующих о том, что в медуллярных эпителиальных клетках тимуса аутофагия способствует комплексованию МНС класса II с ауто-АГ, что способствует отрицательному отбору аутореактивных CD4+ Т-клеток. Нарушение аутофагии может способствовать, соответственно, отмене центральной аутоотолерантности и индукции аутоиммунного ответа на собственные АГ [9].

Аутофагия в лимфатических эндотелиальных клетках (LECs) влияет на активацию Т-клеток при экспериментальном артрите. В то время как генетическая отмена аутофагии в LECs не изменяет иммунный гомеостаз, она вызывает изменения популяции регуляторных Т-клеток (T-reg клеток) в лимфатических узлах у мышей с артритом, что может быть связано с МНС-II-презентацией антигена LECs-клетками. Кроме того, аутофагия в LECs, вызванная воспалением, способствует деградации сфингозинкиназы 1 (SphK1), что приводит к снижению продукции сфингозин-1-фосфата S1P. Эти липиды способствуют выживанию наивных Т-клеток и выходу эффекторных Т-клеток из лимфатических узлов. По этой причине у мышей с артритом, у которых отсутствует аутофагия в LEC, усиливается миграция патогенных Th17 клеток в очаг воспаления, а также инфильтрация воспаленных суставов, что приводит к обострению артрита. Эти результаты подчеркивают значение аутофагии, как важного регулятора иммуномодулирующих функций LECs при воспалительных состояниях [68].

Аутофагия принимает участие во врожденном иммунитете, защищая цитозоль от инфицирования патогенными микробами (стрептококки, стафилококки, туберкулёзная палочка, паразиты). С учётом важности подобных свойств аутофагии, была выделена отдельная её форма,

избирательно устраняющая внутриклеточные патогены, названная *ксенофагией*.

При ИВРЗ взаимодействия рецепторов врожденного иммунитета, (TLR-, NLR- и RIG – рецепторов) с молекулярными паттернами, связанными с дезорганизацией рыхлой волокнистой соединительной ткани при ИВРЗ (DAMP), такими как группа белков высокой подвижности box 1 (HMGB1), комплексы АТФ и ДНК, высвобождаемые из поврежденных клеток, способствует индукции аутоиммунного ответа на ауто-АГ. Активация рецептора В-лимфоцитов (BCR) переносит мембранный TLR9 в аутофагосомы, где TLR9, по - видимому, взаимодействует со своими лигандами (DAMP). Белки аутофагии - Atg5, Atg9 и Atg12 принимают участие в негативной регуляции продукции провоспалительных INF I типа [46].

Взаимосвязь аутофагии с врожденным иммунным ответом весьма демонстративно представлена в работе Ху Y.с соавт. [194]. В качестве индуктора аутофагии авторы использовали липополисахарид (LPS), полученный из *Escherichia coli*. LPS, являющийся составной частью клеточной стенки грам-отрицательных бактерий, как известно, является лигандом для рецептора TLR4, экспрессирующегося на клетках макрофагально-моноцитарного ряда. Подобное связывание индуцирует в т. ч. внутриклеточные молекулярные процессы, описанные выше, приводящие к аутофагии. LPS-индуцированная аутофагия (100 нг/мл) в клеточной линии макрофагов мыши RAW264.7 и в альвеолярных макрофагах человека приводила к перераспределению в цитоплазме клеток ассоциированного с микротрубочками белка 1 легкой цепи 3 (LC3, также известного как аутофагический белок Atg8). Это перераспределение сопровождалось переходом диффузного окрашивания к точечному, типичному для сформировавшейся аутофагосомы.

На рис.13 слева представлены контрольные клетки линии макрофагов мыши RAW264.7, Видно, что окрашивание Atg8 носит диффузный характер. В случае, когда клетки были проинкубированы с LPS в течение 8 часов зелёная флуоресценция Atg8 переходила в точечную, что свидетельствовало о формировании аутофагосом. Зелёная флуоресценция вызывалась антителами к Atg8, меченных зелёным красителем GFP.

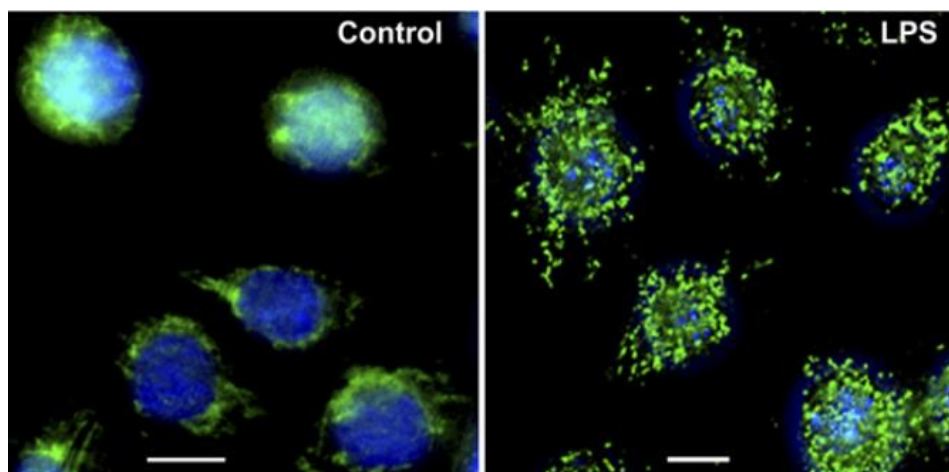


Рис. 13. LPS-индуцированная аутофагия в клеточной линии макрофагов мыши RAW264.7

Примечание. Слева – интактные макрофаги, диффузно окрашенные комплексом антитела к Atg8, меченных зелёным красителем GFP; справа - LPS-индуцированная аутофагия, сопровождающаяся точечной зелёной флуоресценцией. Метод иммунофлуоресценции, по материалам [191]

На рис. 14 представлена картина иммунофлуоресценции комплекса GFP с антителами к Atg8 в альвеолярных макрофагах человека.

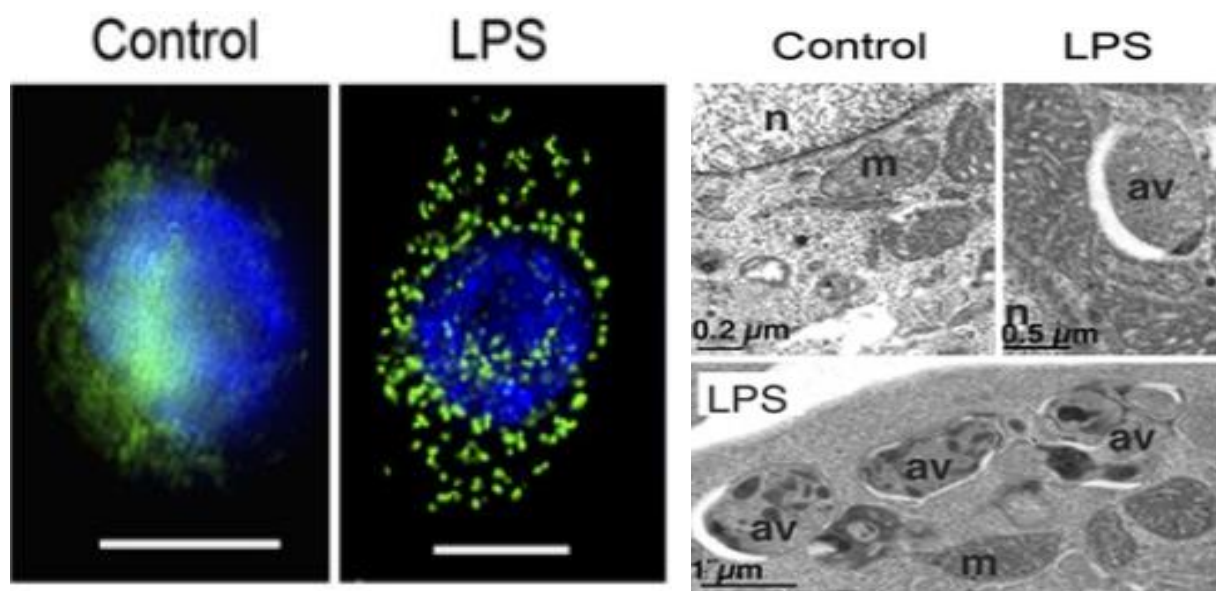


Рис. 14. LPS-индуцированная аутофагия в альвеолярных Мф человека и ультраструктурная идентификация цитоплазматических аутофагических вакуолей.

Примечание. Слева интактные альвеолярные Мф человека, окрашенные диффузно зелёным красителем GFP, конъюгированным с антителами к Atg8; справа - LPS-индуцированная аутофагия в альвеолярных Мф человека,

сопровождающаяся точечной зелёной иммунофлуоресценцией. Крайний справа снимок – электронограмма LPS-стимулированных альвеолярных Мф человека. Четко видны цитоплазматические аутофагические вакуоли.

av - аутофагическая вакуоль; n - ядро; m - митохондрии.

Методы иммунофлуоресценции и просвечивающей электронной микроскопии, по материалам [191]

Видно, что и в этом случае, интактные Мф окрашиваются диффузно, снимок слева. ЛПС-стимуляция альвеолярных макрофагов человека приводит к перераспределению иммунофлуоресценции от диффузной к точечной, что также свидетельствует о формировании аутофагосом, снимок справа. На этом же рис.2 (крайний справа снимок) представлены результаты ультраструктурного анализа LPS-индуцированной аутофагии методом просвечивающей электронной микроскопии в альвеолярных макрофагах человека, подтверждающие наличие маркера аутофагии, а именно – цитоплазматических аутофагических вакуолей.

Очевидно, что аутофагия во всех её проявлениях и формах принимает активное патогенетическое участие при ИВРЗ. Подтверждением сказанного являются результаты следующих, наиболее демонстративных исследований. Показано, что при СКВ ключевым фактором аномальной активации лимфоцитов является передача сигналов от mTOR. Кроме этого, подобной аномальной активации Т-лимфоцитов при СКВ способствует увеличение митохондриальной массы Т-лимфоцитов вследствие гиперполяризации митохондрий, связанной с аутофагией [140].

Также показано, что при СКВ апоптотические клетки накапливаются в зародышевых центрах лимфатических узлов и этот апоптотический материал связывается с поверхностью фолликулярных дендритных клеток (фДК). фДК презентируют ауто-АГ В-клеткам, которые дифференцируются в плазматические клетки, продуцируя ауто-АТ и В-клетки памяти. В этих процессах аутофагия в ДК может способствовать упаковке антигена для оптимальной кросс-презентации молекул МНС-II CD8+ Т-клеткам [137].

Активация аутофагии, обнаруженная на ранних стадиях В-клеток у пациентов с СКВ, была необходима для развития плазмабластов, что свидетельствует о существенной роли аутофагии в выработке аутоантител при СКВ. Макроаутофагия также была повышена в Т-клетках, продуцирующих IFN- γ , а процент клеток с признаками аутофагии положительно коррелировал с активностью заболевания [114]. Более того, в цитоплазме Т-клеток больных СКВ были обнаружены увеличенные аутофагические вакуоли, особенно в наивных CD4+ Т-клетках [12]. Аутофагическая активация периферических Th17/Treg-клеток у пациентов с СКВ может привести к усилению провоспалительного ответа Th17-клеток и снижению функции Treg клеток [13].

Мутации гена ATG5 при СКВ ассоциированы с нарушением регуляции секреции провоспалительных цитокинов, клиренса умирающих клеток и презентации ауто-АГ. Понимание функциональной значимости дефектов

ATG5 и компенсаторных механизмов при всех формах аутофагии может привести к разработке новых вмешательств, направленных на модуляцию, в частности, ATG5 в терапевтических целях при СКВ.

Показана центральная патогенетическая роль аутофагии в процессах деструкции суставов при РА. При РА аутофагия была активирована в остеокластах, в которых определялась повышенная экспрессия беклина-1 и Atg7. В этих же клетках TNF α индуцировал экспрессию генов, связанных с аутофагией, влияя на дифференцировку остеокластов и этот эффект был связан с воспалительной резорбцией костной ткани. Также отмечено усиление аутофагии в синовиальной ткани при РА на основании сверхэкспрессии беклина-1 и LC3 [109].

Двойная роль аутофагии при РА была продемонстрирована в работе Kato M. с соавт. 2014 [82]. Авторы показали, что уровень аутофагической гибели синовиальных фибробластов при РА, подвергнутых клеточному стрессу (точнее т. н. стрессу эндоплазматического ретикулума - ER) был увеличен по сравнению с таковой в синовиальных фибробластах при остеоартрите. Однако эта же аутофагия в этих же клетках, но в которых индуцировался апоптоз, обусловленный ингибированием протеасом, играла защитную роль.

Высокая активность аутофагии, зарегистрированная по уровню мРНК белков аутофагии – беклина-1, Atg5 и LC3 в синовиальной ткани пациентов с РА, коррелировала с уровнями в сыворотке крови маркеров, связанных с активностью РА - С-реактивным белком, СОЭ, ревматоидным фактором и АТ к цитрулинированным пептидам. Возможно, что оценка уровня аутофагии в биоптатах синовиальной ткани может быть полезной при диагностике РА и оценки активности заболевания. Кроме этого, снижение уровня экспрессии генов, связанных с аутофагией, может стать терапевтической мишенью при активном РА [201].

Таким образом, актуальность изучения патогенетического значения всех типов аутофагии при ИВРЗ очевидна. Не менее очевидна взаимосвязь аутофагии с аутоиммунитетом. Механизм аутофагии позволил объяснить индукцию цитотоксического иммунного ответа, основными эффекторами которого являются CD8+клетки, на внеклеточные АГ с участием молекул МНС-I. При ИВРЗ этот феномен кросс-презентации является основополагающим в отношении иммуногенности ауто-АГ, или DAMP, при дезорганизации рыхлой волокнистой соединительной ткани. Особенно важна патогенетическая взаимосвязь аутофагии с апоптозом, некроптозом и пироптозом (см. ниже). При ИВРЗ указанные виды гибели клеток в составе КВИ являются доминирующими и, одновременно, молекулярно-клеточные следствия этих процессов обуславливают формирование патогенетических звеньев при ИВРЗ. Понимание функционального баланса между патогенной и цитопротекторной аутофагией, возможностей модуляции этих процессов крайне важно в отношении патогенетической интерпретации аутофагии при ИВРЗ, что также расширяет спектр мишеней для их фармакологической коррекции.

2.2. Апоптоз при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

Апоптоз относится к важным биологическим процессам, регулирующим гомеостаз миллиардов клеток и являющийся необходимым условием существования многоклеточных организмов. Одной из основных функций апоптоза является элиминация повреждённых, мутантных, инфицированных клеток, а также участие в развитии и функционировании клеток иммунной системы на этапе негативной и позитивной селекции и морфогенезе лимфоидных органов.

Апоптоз представляет собой процесс программируемой клеточной гибели, развивающийся в течение 1-3 часов, сопровождающийся сморщиванием и уменьшением размеров клетки, уплотнением плазмолеммы, формированием мембранных вздутий, конденсацией хроматина, уменьшением размера и фрагментацией ядра. Происходят разрывы ДНК и формирование *нуклеосом*. От клетки отделяются “апоптотические тельца” - фрагменты ядра, окруженные мембраной, которые подвергаются немедленному фагоцитозу Мф. Принципиальным элементом описанных процессов является ферментативная активность группы цистеиновых протеаз, расщепляющих полипептидную связь после остатков аспарагиновой кислоты, называемых *каспазами*. Эти протеазы нацелены на несколько сотен белков для ограниченного контролируемого протеолиза, что сводит к минимуму повреждения и разрушения соседних клеток и позволяет избежать высвобождения иммуностимулирующих молекул. В совокупности эти протеолитические события вызывают фенотипические изменения в клетке, характерные для апоптоза. При этом ключевая роль при апоптозе принадлежит *каспазе-8, каспазе-9 и каспазе-3*. Продукты апоптотического распада клеток не поступают в межклеточное пространство и не вызывают воспаления, в отличие от некроза клеток.

На рис.15 представлена цитоморфология апоптоза. Крайний слева снимок демонстрирует вид двух клеток HeLa, не подвергшихся апоптозу. Посередине эти же две клетки, подвергшиеся апоптозу после 12-часовой экспозиции с даунорубицином (10 мкмоль). Видны классические признаки апоптоза - сморщивание и уменьшение размеров клетки, уплотнение плазмолеммы, формирование обширных мембранных пузырьков. Крайний справа снимок показывает признаки апоптогенного распада клеточного ядра, индуцированного в данном случае обработкой актиномицином D (5 мкмоль) с последующим окрашиванием ядер синим красителем Hoechst. Четко видна фрагментация и конденсация ядер этих же клеток (показано стрелками).

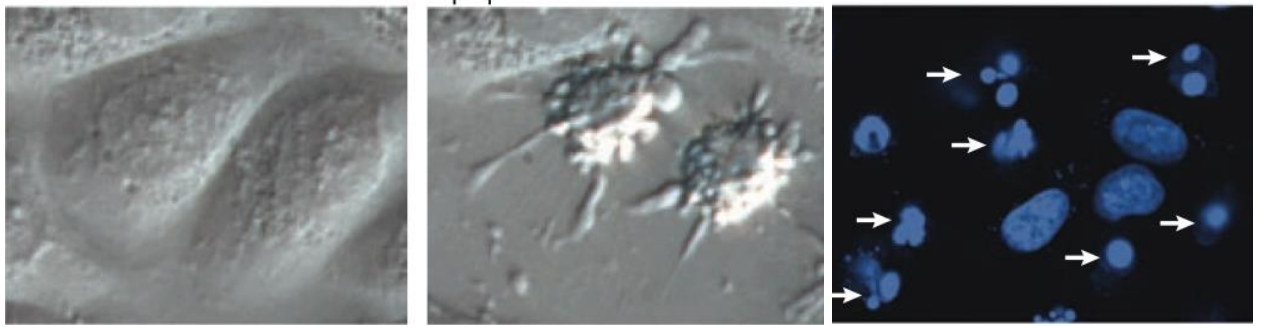


Рис. 15. Цитологические признаки апоптоза. Слева клетки HeLa, не подвергшиеся апоптозу, посередине эти же клетки, подвергшиеся апоптозу, справа апоптогенная фрагментация и конденсация ядер этих же клеток, по материалам [177]

Понятие “апоптоз” было впервые введено в научный обиход в 1972 г. австралийскими учёными Дж. Керром, А. Уайли и А. Карри [85]. В своей работе эти учёные впервые представили подробные цитологические характеристики апоптоза, которые используются до настоящего времени.

Выделяют три фазы развития апоптоза – включения пусковых механизмов (сигнальную), эффекторную (связанную с активацией каспаз) и завершающая фаза – фаза реализации гибели клетки.

Иницируется апоптоз при воздействии разнообразных внеклеточных и внутриклеточных факторов. При этом активируются два основных пути передачи апоптотического сигнала – это рецепторный и митохондриальный.

Рецепторный, или внешний, сигнальный путь начинается с взаимодействия апоптогенных внеклеточных лигандов с рецепторами клеточной гибели, экспрессированными на плазмалемме клеток-мишеней. Это, прежде всего, рецепторы семейства $TNF\alpha$ (TNFR), цитоплазматическая часть которых представлена доменами смерти (DD-домен), необходимые для трансдукции сигналов апоптоза. К ним относятся: Fas-рецептор (APO-1, CD95, DR2), TNFR1 (p55, CD120a, DR1) и рецепторы смерти (death receptors) - DR3, DR4, DR5 и DR6. Лигандами для Fas-рецептора являются Fas-лиганд (FasL, CD178), для TNFR1- цитокин $TNF\alpha$, для DR4 и DR5 - TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand) и для DR3 и DR6 – молекула TL1A.

Взаимодействие указанных лигандов активируют апоптогенные рецепторы и обуславливают последующее взаимодействие с внутриклеточными адапторными белками. Для Fas-рецептора адапторным белком является FADD (Fas-associated death domain). Для рецепторов TNFR1, DR3 и DR6 адаптером является TRADD (TNFR1-associated death domain).

Адаптерные белки, ассоциированные с апоптогенными рецепторами смерти, вступают во взаимодействие с предшественниками эффекторных каспаз – прокаспазами и обуславливают ключевое событие на этом этапе апоптоза, а именно - формирование молекулярных комплексов, в которых происходит активация каспаз. Эти комплексы именуются *апоптосомами*. Примером апоптосомы может служить комплекс FasL-Fas-рецептор-FADD-

прокаспаза-8. FADD, также как и TRADD, вызывают активацию каспазы 8 – ключевого апоптогенного фермента. Принципиальный механизм активации каспазы 10, вероятно, аналогичный.

Митохондриальный, или внутренний, сигнальный путь запуска апоптоза реализуется в результате выхода апоптогенных белков из митохондрий в цитоплазму клетки, вследствие разрыва митохондриальной мембраны или повышения проницаемости внешней мембраны митохондрий. При этом важная роль принадлежит белкам семейства Bcl-2. Их разделяют на проапоптотические (Bid, Bax, Bax-XS, Bak и др.) и антиапоптотические (Bcl-2, Bcl-XL, Mcl-1, Bcl-W и др.). Запуск сигналов к апоптозу связан с проапоптотическими Bcl-2-белками, прежде всего, Bax и Bak. Эти белки встраиваются в наружную мембрану митохондрий и олигомеризуются, нарушая целостность внешней мембраны митохондрий и формируя трансмембранные поры. В результате из межмембранного пространства митохондрий в цитозоль устремляются белки, участвующие в апоптозе – цитохром С, фактор Apaf-1 (Apoptosis Protease Activating Factor-1), флавопротеин AIF, прокаспазы –2, –3 и –9. Apaf-1 представляет собой многодоменный белок, состоящий из трех функциональных областей – это N-концевого домена рекрутирования каспазы (CARD), домена связывания нуклеотидов и олигомеризации (NOD, также называемый NB-ARC) и связанных повторов WD40 в С-концевой половине белка. Фактор Apaf-1 и цитохром С образуют апоптосому с указанными прокаспазами и затем с помощью апоптосом происходит активация, в частности каспазы 9 [139, 154].

Рецепторный и митохондриальный сигнальные пути апоптоза закономерно приводят к активации каспаз. Рецепторный путь приводит к активации эффекторных каспазы 8 и каспазы 3, митохондриальный – к активации эффекторной каспазы 9. Одна из основных функций эффекторных каспаз заключается в прямом и опосредованном разрушении клеточных структур. Протеолизу подвергаются белки клеточного ядра, цитоскелета. Эффекторные каспазы ингибируют антиапоптотические белки, такие как ингибитор DFF, CAD белок, антиапоптотические белки семейства Bcl-2, а также процессы репарации и репликации ДНК.

Сказанное иллюстрируется рис. 16.

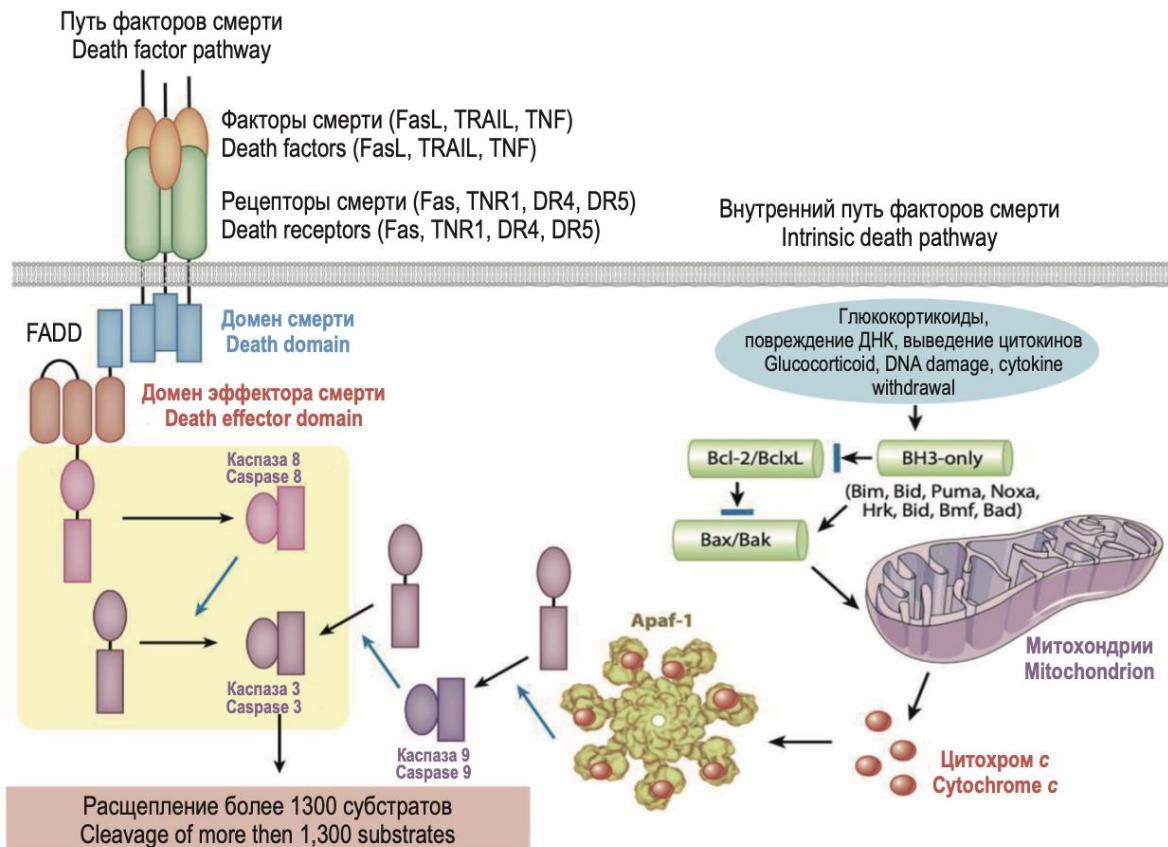


Рис. 16. На схеме отражены основные этапы рецепторного (внешнего) и митохондриального (внутреннего) сигнальных путей апоптоза, приводящих к активации каспаз -3, -8 и -9. Слева представлен рецепторный сигнальный путь, справа – митохондриальный сигнальный путь, по материалам [139]

Как видно из рис.16 при апоптозе сходятся два различных апоптотических сигнальных пути. Рецепторный, внешний путь или путь фактора смерти, активируется такими факторами смерти, как FasL, TNF- α и TRAIL. Связывание факторов смерти с рецепторами смерти (death receptors) вызывает процессинг прокаспазы 8 в зрелую активную каспазу 8. При митохондриальном, внутреннем, сигнальном пути активируются проапоптотические белки Vim, Bid, Bad, Bmf, Hrk, Puma и Noxa и, через ингибирование антиапоптотических белков группы Bcl-2, индуцируют Bax/Bak-олигомеризацию. В результате этого процесса из митохондрий высвобождается цитохром С и, после связывания с фактором Apaf-1, этот комплекс превращает прокаспазу 9 в активную каспазу 9. Каспаза 8, активированная во внешнем пути, и каспаза 9, активированная во внутреннем пути, расщепляют прокаспазу 3 до зрелой каспазы 3, которая расщепляет более 1300 клеточных субстратов для осуществления апоптоза [139].

Изучены другие пути инициации апоптоза, в частности, вследствие активации прокаспазы-12. Этот предшественник фермента локализован в эндоплазматическом ретикулуме. Т.н. стресс эндоплазматического ретикулума (ER-стресс) сопровождается высвобождением и активацией

прокаспазы-12 и связанным с этим нарушениями внутриклеточного гомеостаза ионов кальция.

В завершающей фазе апоптотические клетки подвергаются немедленному фагоцитозу, чему способствует экспрессия на их поверхности молекул, служащих для фагоцитов источником сигналов типа “*съешь меня*”. К ним относятся фосфатидилсерин (PS), в норме локализующийся на внутренней поверхности плазмолеммы и оказывающийся экспонированным снаружи при апоптозе, благодаря каспазной активности, а также тромбоспондин и остатки мембранных гликоконъюгатов.

Ферментативная активность каспазы-8 в очаге воспаления способствует появлению DAMP, таких как кальретикулин (CRT), которые также функционируют как сигнал “*съешь меня*” для фагоцитирующих клеток [143].

Кроме этого, к аналогичным сигнальным молекулам относятся модифицированные окислением молекулы, а также фосфатидилсерин (PS), но локализованный уже на внешнем листке плазмалеммы. PS функционирует как лиганд для молекулы TIM-4, которая экспрессируется на дендритных клетках и способствует поглощению апоптотических клеток [90].

Также было показано, что две другие молекулы, а именно: специфичный для мозга ингибитор ангиогенеза 1 (BAI1) и стабиллин-2 (мембранный рецептор для фосфатидилсерина) способствуют поглощению продуктов апоптоза фагоцитирующими клетками посредством распознавания PS [144].

Некоторые исследователи выделяют ещё один апоптогенный стимул фагоцитоза, а именно: сигнал “*найди меня*”, имея в виду, что подобный сигнал стимулируют, прежде всего хемотаксис Мф. К такого рода сигналам относится лизофосфатидилхолин (LPC), генерирующийся вследствие ферментативной активности фосфолипазы А2 (PLA2), которая, в свою очередь, активируется апоптогенными каспазами [100].

Также к таким сигналам относят высвобождение апоптотическими клетками аденозинтрифосфата (АТФ) и уридинтрифосфата (УТР).

Рецепторный аппарат Мф взаимодействует с указанными поверхностными молекулами, что обеспечивает быстрый фагоцитоз апоптотических клеток. Такое завершение апоптоза очень важно для организма, поскольку предотвращает поступление внутриклеточных компонентов, включая ДНК, в межклеточное пространство и последующее развитие воспаления и аутоиммунных процессов. Таким образом, фагоцитоз Мф апоптотических клеток несёт в себе черты противовоспалительной реакции.

Этой же реакции способствует продукция фагоцитами, после поглощения апоптотических клеток, противовоспалительных цитокинов, образно названных цитокинами “*толерантности ко мне*”. К таким цитокинам относятся известные TGF- β и IL-10. Одновременно снижается секреция *in situ* провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 и IL-12) и таким образом указанные факторы активно создают противовоспалительную среду в местах гибели апоптотических клеток [134].

Однако избыточный фагоцитоз нуклеиновых кислот может быть источником МНС-презентации ауто-АГ, ведущим к развитию ИВРЗ, в частности СКВ. Уменьшению иммуногенности нуклеиновых кислот способствует активированная каспазой ДНКаза (называемая САД) отвечающая за межнуклеосмальное расщепление геномной ДНК, которая обладает более слабыми иммуностимулирующими свойствами, чем высокомолекулярная ДНК [116].

В случаях, когда фагоцитарная активность Мф не обеспечивает полноценную элиминацию апоптотических клеток, эти клетки остаются потенциальными источниками ауто-АГ с последующей возможностью индукции аутоиммунного ответа.

Достаточно интересными являются данные, согласно которым пептиды, полученные из апоптотических клеток, поглощённые Мф и ДК, могут быть представлены на молекулах МНС I класса и использоваться для цитотоксических реакций Т-лимфоцитов. Иными словами, налицо признаки кросс-презентации экстрацеллюлярного антигенного материала CD8+ цитотоксическим Т-лимфоцитам в процессе апоптоза. В индукции аутоиммунного ответа при ИВРЗ данному феномену отводится существенное патогенетическое значение [10].

Важным является вопрос взаимоотношений апоптоза и воспаления. Многие факторы и сигнальные пути, которые активируются воспалением, участвуют в регуляции апоптоза клеток. Ниже представлены некоторые экспериментальные данные, свидетельствующие о противоспалительных качествах апоптоза и эти данные имеют непосредственное отношение к ИВРЗ.

Недавние исследования показали, что каспаза-3 ингибирует выработку интерферонов I типа путем расщепления cGAS (сенсор, обнаруживающий наличие ДНК в цитоплазме), тем самым подавляя апоптоз [141].

Кроме того, иммуносупрессивные цитокины, такие как TGF- β и IL-10, высвобождаются во время фагоцитоза апоптотических клеток [185].

Активация Т-клеток может быть подавлена апоптотическими клетками в эксперименте *in vitro*. Кроме этого было показано, что отсутствие в клетках опухоли меланомы 2 (AIM2) внутриклеточных PRR-рецепторов активирует каспазу 3, параллельно с каспазой-1 [156].

Противоположный эффект наблюдался в случае, когда еще один член цитоплазматического PRR - NLRP3, после взаимодействия с бактериальным порообразующим токсином нигерицином, вызывал активацию апоптотических каспаз [150].

Показано также, что проапоптотические Bcl-2-белки (Bax, Bak и др.) ингибируют активацию NLRP3-инфламмосомы, предотвращая цитозольное высвобождение митохондриальной ДНК [50].

Представленные результаты экспериментальных исследований подтверждаются клиническими наблюдениями. В частности, недостаточная элиминация апоптотических макрофагов при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), фиброзе легких и муковисцидозе приводит к длительной воспалительной реакции [5, 70, 184].

Альвеолярные макрофаги у пациентов с тяжелой астмой, включая детей, не способны полностью элиминировать апоптотические клетки и в этой связи к лечению таких больных подключают средства, стимулирующие фагоцитарную активность Мф [58].

Также известно, что апоптотические клетки индуцируют синтез клетками макрофагально-моноцитарного ряда противовоспалительных медиаторов, таких как TGF- β , простагландин E2 и фактор активации тромбоцитов (PAF).

В связи с представленными результатами была высказана точка зрения, что если некроз активно инициирует иммунный ответ на продукты клеточного распада и участвует в развитии воспаления, то апоптоз является доминирующей формой гибели клеток, *индуцирующей иммунную толерантность*. Однако чрезмерный, ускоренный апоптоз, возникающий при недостаточном удалении апоптотических клеток, например, при СКВ, может привести к массивному накоплению этих клеток, которые подвергаются *вторичному некрозу* [81].

Потеря целостности плазматической мембраны и высвобождение клеточного содержимого вторичными некротическими клетками, которые можно отнести к DAMP, могут спровоцировать иммунный ответ на ауто-АГ и способствовать развитию СКВ. При этом аутоантитела способствуют поглощению вторично некротизированного клеточного материала фагоцитами, что сопровождается секрецией большого количества провоспалительных цитокинов этими клетками [152].

Необходимо обратить внимание на следующий аспект патофизиологии апоптоза, касающийся аутоиммуногенности продуктов этого процесса. В работах [11,160] показано, что незрелые ДК способны к фагоцитозу апоптотических клеток, хотя и не так эффективно, как макрофаги. Эти ДК могут перекрестно представлять вирусные, опухолевые и аутоантигены цитотоксическим CD8+Т-клеткам, активируя их аутоиммунные качества. Одновременно цитотоксические CD8+Т-клетки сами могут индуцировать апоптоз мишеневых клеток посредством Fas-рецепторного механизма.

Было высказано предположение, что апоптотические клетки способствуют созреванию ДК путем усиления экспрессии костимулирующих молекул и индуцирования высвобождения провоспалительных цитокинов, одновременно стимулируя ауто-АГ-презентирующую функцию этих клеток. Эти же апоптотические клетки способны индуцировать и специфические Т-клеточные реакции [76]. ДК обладают ограниченной способностью к лизосомальной деградации (протеолизу) апоптотического материала из-за низкого содержания лизосомальных протеаз. Медленный протеолиз приводит к накоплению сигналов опасности (DAMP), которые взаимодействуют с TLR и NLR рецепторами со всеми вытекающими из этого аутоиммунными и воспалительными последствиями [55].

Дополнительным фактором аутоиммунизации является то, что материал апоптоза стимулирует дифференцировку В-лимфоцитов с Ig-рецепторами для апоптотических клеток в сторону продукции ауто-анти-апоптотических АГ.

Соответственно, В-клетки, которые реагируют с апоптотическими клетками, могут нарушить баланс между толерантностью и аутоиммунитетом.

В свете представленных данных найдено обоснование следующей точке зрения относительно влияния аномального апоптоза на индукцию аутоиммунного ответа при ИВРЗ, рис.17. Согласно схеме, фагоцитоз апоптотических клеток Мф и ДК обычно сопровождается противовоспалительной реакцией и не связан с потерей толерантности. Однако неэффективное удаление апоптотических клеток влияет на образование ауто-АГ, презентация которых Мф и зрелыми ДК Т-клеткам может стимулировать выработку аутоантител.

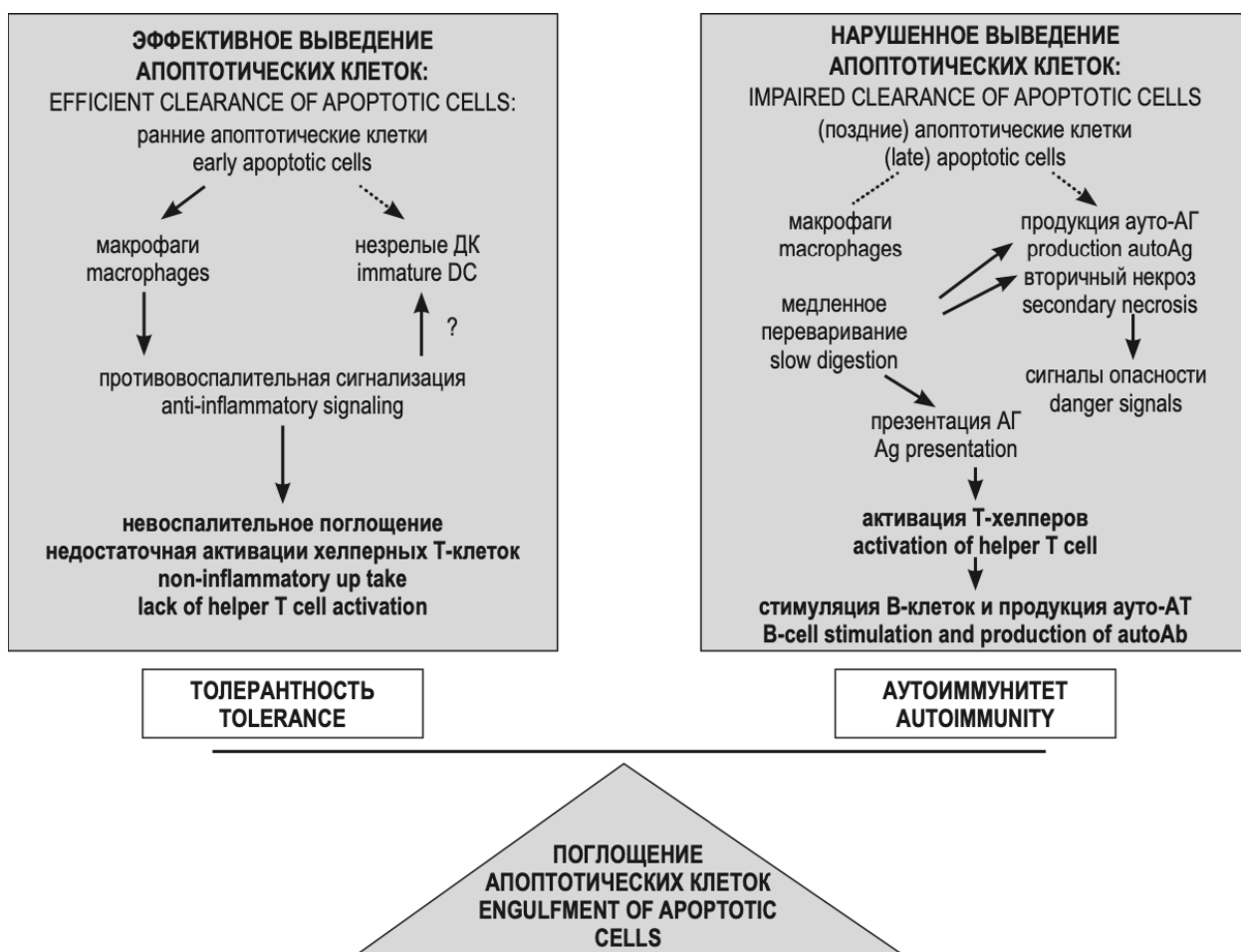


Рис. 17. Баланс между иммунной толерантностью и аутоиммунитетом при ИВРЗ. Слева представлена схема физиологического апоптоза, не приводящего к активации Т-клеточного иммунитета и воспалению; справа представлена схема изменённого апоптоза при ИВРЗ, приводящая к аутоактивации Т- и В-клеточного иммунитета и развитию аутоиммунного воспаления. Сокращения: DC - дендритная клетка, Ag- антиген, Ab - антитело, по материалам [110]

Проиллюстрируем представленные выше принципиальные положения на примере СКВ. У пациентов с СКВ определяются повышенные показатели апоптоза, некроза и аутофагии в КВИ, а также снижение элиминации апоптотических и некротизированных клеток. Эти аномалии приводят к

увеличению нагрузки ауто-АГ, модификациям этих антигенов, что усиливает воспалительные свойства ауто-АГ [40].

Подтверждением сказанного являются данные, согласно которым клубочковые апоптотические нуклеосомы были целью аутоантител против двух-спиральной ДНК при волчаночном нефрите [80].

Макрофаги пациентов с СКВ имели нарушенную способность к фагоцитозу апоптотических клеток, что сопровождалось накоплением апоптотического материала в зародышевых центрах (GCS) лимфатических узлов Фолликулярные ДК в герминативных центрах лимфоидных органов связываются с клеточным апоптозным материалом *in situ* и это может служить сигналом для индукции аутореактивных В-клеток с последующей продукцией ауто-АТ [17]. Более того, снижение регуляции со стороны микро-РНК-98 индуцировало апоптоз в CD4+Т-клетках у пациентов с СКВ через активацию каспаз посредством Fas-рецептора [189].

Апоптотические Т-клетки увеличивались у пациентов с СКВ, что сопровождалось положительной корреляцией с индексом активности СКВ. В дополнение к Т-клеткам, чрезмерный апоптоз также наблюдался в фагоцитах, которые важны для удаления апоптотических клеток. Сыворотки СКВ могут индуцировать апоптоз в моноцитах и лимфоцитах, которые, в свою очередь, могут быть источником ауто-АГ [19]. Т-клетки при СКВ также могут индуцировать апоптоз моноцитов с помощью апоптотических лигандов. В соответствии с этими данными, у пациентов с СКВ наблюдался повышенный апоптоз моноцитов/макрофагов, что способствовало образованию аутоантител и повреждению тканей [45].

Аналогичным образом, повышение уровня апоптотических нейтрофилов и Мф было обнаружено у пациентов с СКВ и этот уровень положительно коррелировал с активностью заболевания [153].

Таким образом, у пациентов с СКВ наблюдается высокий уровень апоптотических клеток, который, по крайней мере частично, объясняется массивным апоптозом в клетках тканей или в фагоцитах. Апоптотические клетки должны быть эффективно поглощены фагоцитами, чтобы предотвратить высвобождение клеточных компонентов, которые могут активировать иммунную систему. Нарушение элиминации апоптотических клеток при СКВ смещает баланс иммунной системы. Увеличение уровня апоптотических нейтрофилов отмечалось в условиях дефектного фагоцитоза этого материала, что является существенным сигналом аутоиммунизации при этом заболевании.

Недавние исследования показали роль опсоинов в формировании иммуногенных и толерогенных характеристик ауто-АГ при ИВРЗ. Для быстрого распознавания и элиминации апоптотических клеток при ИВРЗ необходима опсонизация объекта фагоцитоза. В качестве опсоинов при этом выступает С-реактивный белок (СРБ), а также компонент системы комплемента C1q. СРБ не только способствует классическому пути активации комплемента, но также усиливает опсонизацию и фагоцитоз апоптотических клеток макрофагами [63].

У пациентов с СКВ наблюдался повышенный уровень аутоантител против СРБ, находящийся в прямой зависимости с активностью заболевания и поражением почек [76].

Такая же картина складывается и в отношении С1q компонента комплемента. У пациентов с СКВ наблюдалось повышение антител против С1q, которые положительно коррелировали с нефритом, гипокомплементемией, антителами против dsDNA и циркулирующими иммунными комплексами [169].

Ниже представлена схема, рис.18, демонстрирующая принципы патогенетического участия апоптоза при ИВРЗ на примере СКВ.

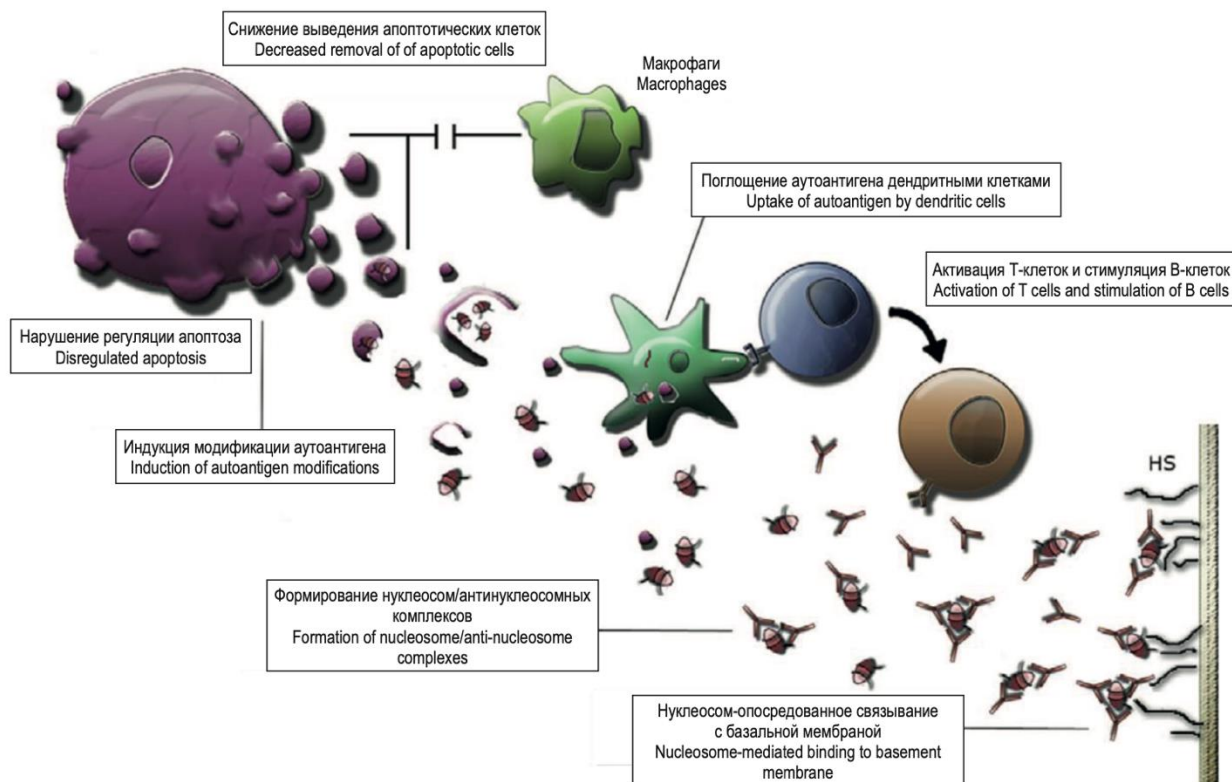


Рис. 18. Схема патогенетического участия апоптоза при волчаночном нефрите, пояснения в тексте, по материалам [135]

Согласно этой схеме, нерегулируемый апоптоз и/или недостаточное удаление апоптотических клеток приводит к высвобождению модифицированного клеточного материала в кровотоки. Это приводит к активации АПК (макрофаги, дендритные клетки), аутоиммунному ответу, опосредованному Т- и В-клетками, образованию цитотоксических патогенных иммунных комплексов, способствующих возникновению гломерулонефрита.

Значение апоптоза изучено при РА. Показано, что Т-лимфоциты и В-лимфоциты в составе КВИ при РА устойчивы к Fas-индуцированному апоптозу и демонстрируют высокую экспрессию антиапоптотических молекул

семейства $V\alpha 1$. Эти клетки защищены от апоптоза фактором-1 α (SDF-1 α), продуцирующимся синовиоцитами и лигандом рецептора хемокина (CXCR)4. Резистентность к апоптозу продемонстрировали и синовиальные фибробласты. Полагают, что такие изменения апоптоза при РА способствуют накоплению воспалительных клеток в составе КВИ в синовиальной оболочке, а также их гиперплазии и инвазивному росту [15, 29].

С использованием проточной цитометрии, показано, что апоптотические гранулоциты были статистически значимо выше у пациентов с РА по сравнению с контрольной группой. Причём это повышение сочеталось с увеличением уровня некротических гранулоцитов и моноцитов. На основании полученных данных авторы делают вывод о том, что нейтрофилы и моноциты при РА подвергаются апоптотическим модификациям, которые сопровождаются вторичным некрозом (см. выше) этих клеток при РА. Подобные сдвиги могут привести к накоплению ауто-АГ, что приводит к прогрессированию РА [95].

Получены интересные результаты, касающиеся патогенетического участия апоптоза при синдроме Шегрена. Показано, что при этом заболевании в биоптатах слюнных желёз повышена экспрессия связанного с лизосомами мембранного белка 3, обозначаемого как LAMP3/CD208/DC-LAMP. Экспрессия LAMP3 индуцирует дисфункцию эпителиальных клеток, приводящую к их апоптозу. Причём эта дисфункция сопровождалась статистически значимым увеличением сывороточных аутоантител, таких как анти-Ro/SSA, анти-La/SSB и антиядерных антител. Соответственно, делается вывод о том, что при болезни Шегрена LAMP3 инициирует апоптоз, а также независимый путь внеклеточного высвобождения известных ауто-АГ, приводящий к образованию аутоантител, связанных с этим заболеванием. Кроме этого, определяется перекрест молекулярных сигнальных путей между LAMP3-индуцированным апоптозом и аутофагией при синдроме Шегрена [175].

Патогенетическое значение апоптоза изучено и при полимиозитах. В частности, показано, что при этих заболеваниях в присутствии IFN I типа апоптотические миоциты вызывают выработку ауто-АГ, лимфоцитарную инфильтрацию *in situ* и непрерывные циклы повреждения и регенерации мышц. Нарушение апоптоза миоцитов при аутоиммунных полимиозитах, недостаточная элиминация апоптотического материала Мф вызывает “неадаптивное ремоделирование” мышц с накоплением коллагена и жира и аутоиммунного ответа на ауто-АГ мышечной ткани [166].

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о неоспоримом патогенетическом значении апоптоза в КВИ при ИВРЗ. Следует обратить внимание, прежде всего, на противовоспалительные свойства апоптоза, а также на то, что апоптоз является формой гибели клеток, индуцирующей иммунную толерантность в т. ч. и к ауто-АГ. Накоплен большой материал, свидетельствующий о том, что регуляция указанных аспектов апоптоза, в частности, сигнальных путей, является одним из перспективных направлений молекулярной иммуотропной терапии ИВРЗ.

2.3. Некроптоз и ассоциированные с повреждением молекулярные паттерны (DAMPs)

Некроз, относящийся к основным категориям патоморфологии, является формой неконтролируемой гибели клеток, завершающейся аутолизом последних. Некроз является следствием воздействия экстремальных факторов, к числу которых, в частности, относятся инфекции, ишемия тканей, ионизирующая радиация, тепло, осмотический шок, механический стресс, замораживание-оттаивание и др. Отметим, что воздействие указанных факторов индуцируют случайную, неконтролируемую гибель клеток. Стадии некроза, а именно: паранекроз, некробиоз и аутолиз, отражают последовательность внутриклеточных процессов, приводящих, в конечном итоге, к набуханию органелл, увеличению объёма клеток, разрушению плазмалеммы, а также клеточного ядра (кариопикноз, кариорексис, кариолизис). Из основных морфологических вариантов некроза (колликвационный, коагуляционный, казеозный и фибриноидный) преобладающим при ИВРЗ является фибриноидный некроз клеток и тканей. Потеря целостности мембраны и высвобождение внутриклеточного содержимого придают некротическим клеткам способность вызывать неинфекционную воспалительную реакцию [22].

Детальное изучение молекулярных внутриклеточных процессов при некрозе показало, что в клетках существует множество сигнальных каскадов с участием адапторных молекул и последующей активацией транскрипционных факторов, напоминающих программу гибели клеток, которые дают основания для выделения определённых форм *регулируемого* некроза. К их числу относится наиболее часто упоминаемый некроптоз. Некроптоз – это генетически контролируемый процесс гибели клеток, характеризующийся грануляцией цитоплазмы, набуханием органелл, разрывом плазмалеммы. Эти признаки присущи и другим формам гибели клеток (этоз, нетоз, пиронекроз, пироптоз). Однако идентификация сигнальных путей, адапторных молекул и активации транскрипционных факторов, свойственных только некроптозу, позволило выделить этот процесс в качестве автономной формы клеточной гибели. При некроптозе отсутствуют такие маркеры апоптоза, как активация каспаз и конденсация хроматина и такие маркеры пироптоза, как активация провоспалительной каспазы-1. Некроптоз широко встречается при ишемических травмах головного мозга, при инфаркте миокарда, при гибели клеток, индуцированной химиотерапией опухолей, при окислительном клеточном стрессе.

Некроптоз представлен и в клетках воспалительного инфильтрата при ИВРЗ. Приятно отметить, что впервые понятие некроптоз вошёл в научный обиход наш соотечественник А. Дегтярёв [44].

Приведём примеры некоторых признаков некроптоза, рис.19. В работе Berghe T. V. с соавт. [21] была использована клеточная линия мышины фибросаркомы L929sAhFas, чувствительная к индукторам некроптоза – TNF и

H_2O_2 . В данном эксперименте основным фактором некроптотического поражения клеток была генерация активных форм кислорода и эта генерация совпадала с началом появления типичных признаков некроптоза. Методом фазово-контрастной и флуоресцентной микроскопии авторы показали, что оба стимула вызывали округление клетки, за которым следовало набухание клеток и грануляция цитоплазмы. Затем наблюдался разрыв плазматической мембраны, которая приобретала раздутый "баллонный" вид. Эти процессы сопровождалась повреждением митохондрий и лизосом. Как при TNF-, так и при H_2O_2 -индуцированной гибели клеток активность каспаз не обнаруживалась, в отличие от Fas-индуцированного апоптоза.

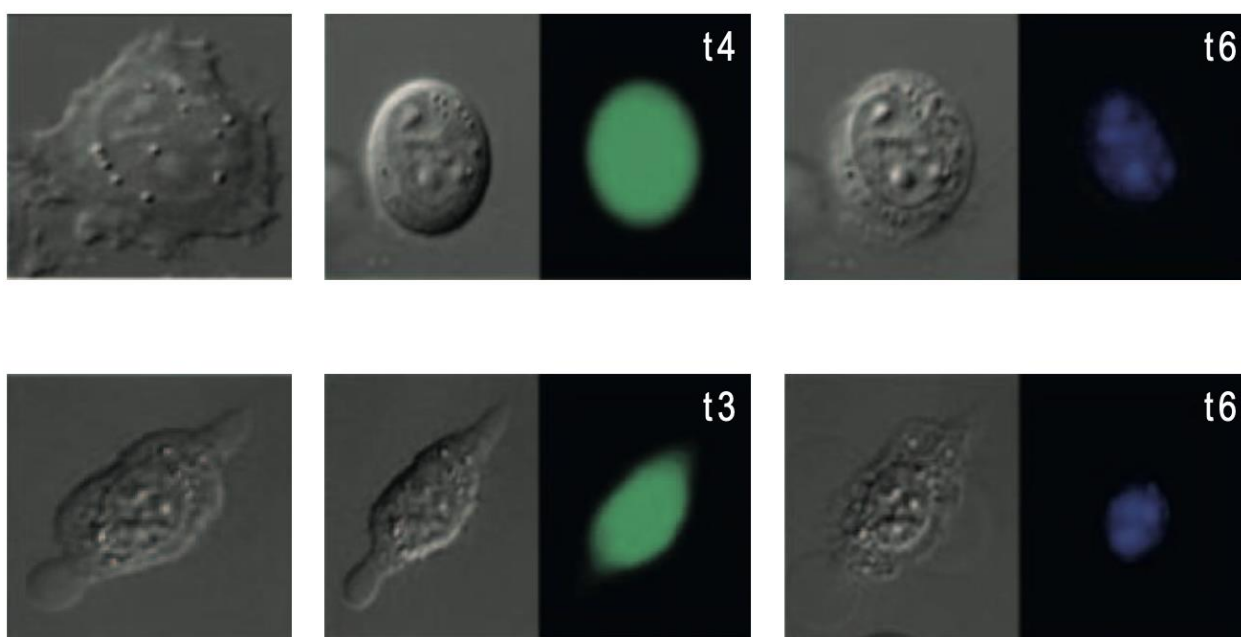


Рис. 19. Картина некроптоза на клеточной линии мышинной фибросаркомы L929sAhFas, полученная методами фазово-контрастной и флуоресцентной микроскопии.

Примечание. Верхний ряд - TNF-индуцированный некроптоз, нижний ряд - H_2O_2 -индуцированный некроптоз. И том, и другом случаях наблюдается округление и набухание клеток, грануляция цитоплазмы с раздутым "баллонным" видом. Зелёная флуоресценция – свидетельство продукции активных форм O_2 , синяя флуоресценция – свидетельство разрывов плазматической мембраны, сопровождающиеся нарушением её проницаемости, по материалам [21]

Как указывалось выше, некроптоз встречается и при ИВРЗ. Воспаление при ИВРЗ является преимущественно продуктивным, сопровождающимся появлением эндогенных сигналов опасности, называемых "ассоциированные с повреждением молекулярные паттерны", или DAMPs. Отличительной особенностью DAMPs является их способность взаимодействовать с рецепторами врождённого иммунитета (TLR-2, -4, -7, -9), экспрессирующихся

на фолликулярных и плазмацитоидных дендритных клетках (пДК и фДК) и активировать их [155].

DAMPs способны взаимодействовать и с другими PRR рецепторами на клетках в составе КВИ (NRL, RLR), тем самым, принимая активное участие в неинфекционном воспалении [36].

В DAMPs включают, в случаях неконтролируемого некроза, HMGB1, IL-1 α , мочевую кислоту, фрагменты ДНК, белки теплового шока (HSP70, HSP90), содержимое митохондрий, АТФ и др. [54, 87].

Номенклатура DAMPs весьма противоречива. В целом, эти молекулы, в физиологических условиях локализующиеся внутриклеточно, могут быть разделены на две группы. Во-первых, это молекулы, которые выполняют невоспалительные функции в клетках и приобретают иммуномодулирующие свойства при их высвобождении во время повреждения клеток или клеточного стресса, например, такие как HMGB1 и АТФ. HMGB1 – это высокомолекулярный, негистоновый, ядерный групповой белок 1, освобождающийся из клеток, подвергшихся инфекционному повреждению, некрозу, некробиозу, клеточному стрессу. И во-вторых, это алармины т. е. молекулы, которые обладают цитокиноподобными функциями, которые высвобождаются при лизисе клеток и способствуют воспалительной реакции. К ним можно отнести, в частности, IL-1 α и IL-33 [142, 158].

DAMPs высвобождаются и при дезорганизации рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани при ИВРЗ, приобретая при этом иммуногенные свойства.

Необходимо иметь в виду, что рецепторы врождённого иммунитета (TLR, NLR, RLR), экспрессирующиеся на дендритных клетках (ДК) и на клетках макрофагально-моноцитарного ряда в составе КВИ при ИВРЗ способны взаимодействовать как с DAMP, так и с молекулярными паттернами, связанными с инфекционными патогенами - PAMP. Факт весьма примечательный, указывающий на сходство между реакциями, вызванными инфекционными патогенами, и воспалительными реакциями на стресс, повреждение или смерть клеток [78].

Подобный взаимный перекрест сигнализации DAMP и PAMP является важным патогенетическим звеном при ИВРЗ. Известно, что инфекциям, прежде всего вирусам, отводится роль триггеров ИВРЗ. В процессе эволюции взаимодействие вирусов и эукариотических клеток привело к отбору генов, которые способствуют гибели инфицированных клеток в т. ч. путём некроптоза и апоптоза. Таким образом блокируется размножение и распространение вирусов в инфицированной клетке и в организме в целом. Однако в процессе той же эволюции выработались адаптивные вирусные механизмы, позволяющие им предотвратить гибель инфицированных клеток хозяина, тем самым, позволяя вирусам неограниченно реплицироваться. К таким механизмам относят формирование специфических ингибиторов каспазы 8, таких как модификатор цитокинового ответа А (CrmA), вирусный ингибитор активации каспазы (v-ICA) и вирусные FLICE-подобные ингибирующие белки (FLIPs) [131].

Ингибция активности *каспазы 8* предотвращает инициирование апоптоза и в то же время является ключевым условием индукции некроптоза. Это послужило поводом для заключения, что в данной ситуации некроптоз выполняет защитные функции “*двери-ловушки*”, которая открывается, когда каспаза-8 ингибируется и на этом фоне запускается процесс некроптоза с последующей гибелью клеток хозяина, а также вирусов, находящихся в ней. Показано, что вирусная инфекция может сопровождаться выделением таких DAMP как Hsp70 и HMGB1, которые прямо взаимодействуют с молекулой – передатчиком сигналов CD24 и лектином Siglec-G/10 (ось CD24-SiglecG/10), экспрессирующихся на клетках макрофагально-моноцитарного ряда и дендритных клетках в составе КВИ при ИВРЗ. И таким образом формируется взаимный перекрест DAMP и PAMP определяющий, будут ли TLR и/или NLR, связанные с CD24 и экспрессирующиеся на вышеуказанных клетках, вызывать воспаление при воздействии DAMP [35].

В конце 80-х годов прошлого столетия было начато изучение так называемых рецепторно-взаимодействующих *серин/треониновых киназ 1 и 3 (RIPK1 и RIPK3, соответственно)*, которые являются ключевыми киназами при некроптозе клеток, индуцированном TNF [100]. Затем был выявлен целый ряд индукторов некроптоза (более десятка) и молекулярные пути реализации этого процесса. К их числу относятся члены семейства фактора некроза опухоли (TNF), TLR рецепторов (TLR3, TLR4) производные ДНК и РНК, RLR рецепторов (RIG-1). [37, 197].

Таким образом, были представлены доказательства того, что есть формы некроза, которые контролируются генетически, зависят от активности RIPK1 и/или RIPK3, не зависят от активности каспаз, что и привело к появлению термина “*некроптоз*” для определения регулируемого некроза [61].

Характерной чертой некроптоза является то, что активность киназ RIPK1 и/или RIPK3 может ингибироваться молекулой, называемой *некростатином 1 (NEC 1)* [42].

В случае, когда некроптоз индуцируется провоспалительным цитокином TNF, задействованные сигнальные пути приводят к ингибированию каспазы 8 с последующим ауто- и трансфосфорилированием киназ RIPK1 и RIPK3, а также MLKL. Этот процесс, в конечном счёте, приводит к их агрегации в микрофиламентоподобные (амилоидоподобные) комплексы, которые называются *некросомами*. Некросомы являются маркерами некроптоза, и их наличие свидетельствует об усилении этого процесса [105].

Некрсомы по своей молекулярной природе разнородны и, в зависимости от молекулярного состава, выделяют следующие их производные – это “*комплекс I*”, содержащий молекулы TRADD, TRAF2/5, RIPK1, IAPs и LUBAC. Этот комплекс, после убиквитинирования, инициирует активацию транскрипционного фактора NF-κB, и остается связанным с рецептором TNFR1. В случае, когда рецептор TNFR1 подвергается эндосомальной интернализации, этот процесс сопровождается высвобождением рецептор-ассоциированного комплекса из TNFR1 и образованию предшественника каспазы 8 - прокаспазы 8, что приводит к образованию “*комплекса II*”.

Прокаспаза 8, подвергаясь процессу ограниченного протеолиза, трансформируется в активную каспазу 8. Комплекс II бывает двух типов – это комплекс IIa, который может вызвать апоптоз, за счёт активации каспазы 8, и комплекс IIb, также называемый некрсомой, инициирующий некроптоз вследствие ингибирования каспазы 8 и фосфорилирования киназ RIPK1 и RIPK3 [145, 197].

Необходимо упомянуть ещё о двух белках, взаимодействующих и регулирующих активность киназ RIPK1 и RIPK3. Это смешанная киназа, подобная белку (MLKL), и митохондриальная фосфатаза 5 (PGAM5). Фосфорилирование MLKL наделяет эту молекулу способностью перемещаться к плазматической мембране и нарушать ее целостность [199].

Таким образом, ключевыми молекулярными событиями индукции некроптоза является индукция процессов фосфорилирования киназ RIPK1, RIPK3 и MLKL и негативная регуляция активности каспазы 8. Однако уникального биохимического маркера некроптоза не существует.

Разумеется, описанные молекулярные события являются сжатой картиной детально изученных молекулярных и межмолекулярных процессов, имеющих место в КВИ при ИВРЗ. Эта картина представлена на рис.20. Она отражает положение дел в этой области на период десятых-двадцатых годов нашего столетия. Исследования в этой области продолжаются.

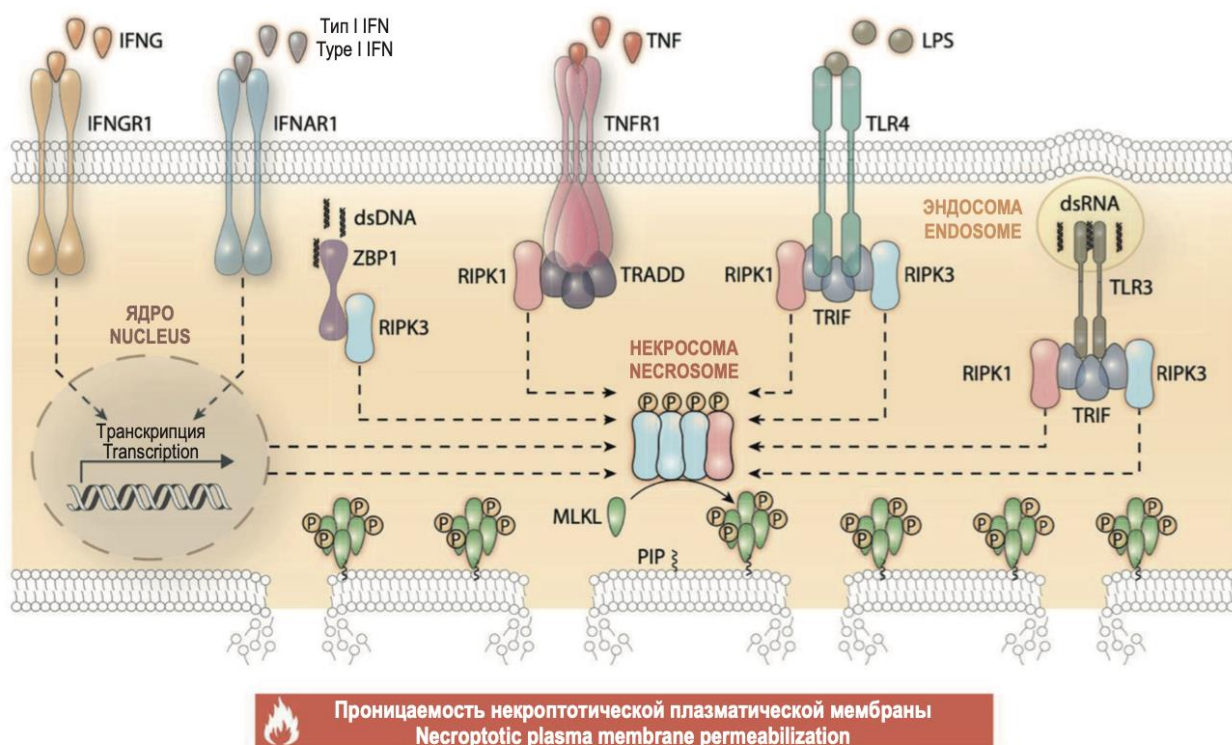


Рис. 20. Молекулярные механизмы некроптоза

Примечание. Некроптоз критически зависит от взаимодействующей с TLR-, TNF-, IFN-рецепторами серин-треониновой протеинкиназы 1 и 3 (RIPK1 и

RIPK3). Для некроптоза также важно фосфорилирование киназы смешанного происхождения (MLKL), приводящего к олигомеризации MLKL, транслокации этой молекулы во внутреннюю часть плазматической мембраны, нарушению её целостности и гибели клеток. Образование некросомы, содержащего RIPK3 и MLKL, которая ускоряет некроптоз, может быть вызвано внеклеточными сигналами (например, связывание с рецептором смерти TNFR1), а также внутриклеточными сигналами (такими как присутствие вирусных нуклеиновых кислот) и регулируется сложной сетью функциональных белок-белковых взаимодействий.

Сокращения: dsDNA - двухцепочечная ДНК; dsRNA - двухцепочечная РНК; IFN - интерферон; IFNAR1 - рецептор интерферона (α и β)1; IFNG, γ -интерферон; IFNGR1- γ -рецептор интерферона ; LPS - липополисахарид; P - фосфат; PIP - фосфатидилинозитол фосфат; TLR - Toll-подобный рецептор; TNF - фактор некроза опухоли; TNFR1 – рецептор 1 к TNF; TRIF - молекула-адаптер Toll-подобного рецептора 1; ZBP1- Z-ДНК-связывающий белок 1; по материалам [60]

Некроптоз присутствует при многих заболеваниях внутренних органов и систем, в т. ч. и аутоиммунных. Знание ключевых этапов этих процессов при некроптозе определяет стратегию разработки препаратов молекулярной таргетной терапии, в частности, при ИВРЗ [88].

Важно, что активность киназы RIPK1 регулирует высвобождение цитокинов и аларминов в некроптотических клетках, в частности, провоспалительного цитокина TNF α [38].

Также было показано, что при потере целостности плазмолеммы, некроптотический материал, находящийся во внеклеточной жидкости, подвергается процессу макропиноцитоза АПК [97]. Факт важный, поскольку при ИВРЗ процессинг некроптотических DAMP в АПК способствует презентации ауто-АГ в составе аллелей МНС I и II классов и индукции аутоиммунного ответа. Однако специфических DAMP, свойственных только некроптозу, не выявлено. Важно, что некроптоз, обусловленный RIPK3, способствует элиминации активированных Т-лимфоцитов, которые подверглись клональной экспансии в ответ на стимуляцию (инфекции, ауто-АГ), что имеет важное значение для поддержания гомеостаза Т-клеток, поскольку его нарушение может привести к иммунодефициту или аутоиммунитету.

К механизмам контроля некроптоза причисляют и аутофагию. Показано, что пролиферация Т - лимфоцитов нарушается в отсутствие генов аутофагии ATG5, ATG7, ATG3 или Беклина-1. Было высказано предположение, что киназа RIPK1 является связующим звеном между гибелью некроптотических клеток и аутофагией в активированных Т – клетках [69].

Показано, что некроптоз может быть вовлечен в патогенез и развитие СКВ, поскольку маркеры некроптоза определялись в В-клетках у пациентов с СКВ [56].

Открытие того, что конститутивная передача сигналов IFN γ способствует устойчивой экспрессии MLKL (смешанная киназа, подобная белку, регулирующая активность киназ RIPK1 и RIPK3, см. выше) и инициации некроптоза, подтверждает взгляд о том, что повышенная передача сигналов IFN γ при СКВ усиливает некроптоз, вызывая повреждение тканей [162].

Как упоминалось выше, некроптоз может способствовать воспалительным реакциям за счет высвобождения DAMP. Эти результаты могут дать определенные доказательства роли некроптоза в патогенезе и развитии СКВ. Кроме этого, следующие результаты указывают на важное патогенетическое значение провоспалительных свойств некроптоза при ИВРЗ. Показано, что некроптотическая сигнализация может индуцировать активацию воспалительной системы NLRP3 и, взаимосвязанный с этой системой - пироптоз, что еще больше усиливает воспалительную реакцию. NLRP3 (или криопирин) - это цитозольный NLR рецептор, взаимодействующий с DAMP и/или PAMP, вовлеченный в активацию каспаз 1 и 5 с последующим образованием активных форм провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-18. NLRP3 экспрессируется клетками макрофагально-моноцитарного ряда и является основным компонентом воспалительных NLRP3-инфламмасом, формирующихся в указанных клетках в условиях продуктивного воспаления при ИВРЗ. Киназа RIPK3, необходимая для некроптоза, также способствует формированию воспалительных NLRP3-инфламмасом [101, 192].

Активацию воспалительных NLRP3-инфламмасом аналогичным образом индуцирует и MLKL, что также приводит к высвобождению IL-1 β [67].

К такому же эффекту приводит и высвобождающийся некроптотическими клетками АТФ, который, после связывания с рецептором P2X7, активирует инфламмасому NLRP3 и генерирует зрелый IL-1 β [170].

Митохондрии, высвобождаемые клетками в составе КВИ, подвергающихся некроптозу, индуцированному TNF- α , могут быть поглощены макрофагами и дендритными клетками человека, что приводит к секреции вышеуказанных провоспалительных цитокинов макрофагами и индуцировать АГ-презентирующую функцию дендритных клеток [115].

При инфекционном воспалении показано, что интерфероны I типа могут способствовать сборке киназ RIPK1 и RIPK3, вызывая некроптоз макрофагов и высвобождение провоспалительных медиаторов (включая IL-1 α , IL-1 β и IFN- γ) [157].

Представленные внутриклеточные молекулярные процессы присутствуют в эктопических лимфоидных структурах (ELS), в ГЗТ-гранулёмах, а также в диффузном клеточном инфильтрате при ревматической лихорадке (РЛ), ревматоидном артрите (РА), системной красной волчанке (СКВ), дермато-полимиозите (ПМ).

Изучение экспрессии маркеров некроптоза и пироптоза методом количественной real time-PCR при экспериментальной СКВ показало, что

экспрессия MLKL, GPX4 и PARP1 значительно повышалась в селезенке по мере прогрессирования заболевания, а CASP1, RIPK1, RIPK3 и CYPD были выше на ранних стадиях, но значительно снижались на более поздних стадиях. Напротив, в почках экспрессия генов, участвующих в пироптозе, например NLRP3 и CASP1, была значительно увеличена, а TNFR1, RIPK1, RIPK3 (маркеры некроптоза), CIAP1/2 и GPX4 были значительно снижены по мере прогрессирования волчаночного нефрита. Таким образом было показана органная специфика экспрессии маркеров регулируемого некроза, зависящая также и от стадии заболевания [72].

Резюмируя вышесказанное можно заключить, что принципиальное патогенетическое значение некроптоза при ИВРЗ заключается в том, что высвобождающиеся при дезорганизации рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани DAMPы, взаимодействуя с NLR-, TNF-, IFN-рецепторами клеток-мишеней активируют (путём фосфорилирования) киназы RIPK1, RIPK3 и MLKL. Транслокация молекулярных комплексов с участием указанных молекул во внутреннюю часть плазматической мембраны, вызывает нарушение её целостности и гибель клеток, т.е. возникает некроптоз. Эти процессы сопровождаются комплексной воспалительной реакцией *in situ* в паренхиматозных органах, в суставной щели, мышцах, коже, подкожной клетчатки, хрящевой ткани и др.

2.4. Пироптоз и аутоиммунное воспаление

Пироптоз (от греческих слов “pyro” - огонь или лихорадка и “ptosis” – падение) – это автономная, регулируемая, генетически запрограммированная форма гибели клеток, являющаяся важным механизмом врождённого иммунитета и принимающая активное патогенетическое участие при ИВРЗ. Автономия пироптоза обусловлена тем, что все внутриклеточные мембранные и молекулярные процессы обусловлены активностью *провоспалительной каспазы-1*, с последующим лизисом клетки и обязательной секрецией провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-18. Т. е. пироптоз является формой гибели клетки в условиях патологии. Необходимо отметить, что каспаза-1 не участвует в родственном пироптозу процессе, а именно – апоптозе. Уникальной особенностью пироптоза является то, что каспаза-1 активируется при непосредственном участии мультибелкового, олигомерного цитоплазматического комплекса, отвечающего за активацию воспалительного ответа – инфламмосомы. При этом генерация каспазы-1 происходит за счёт ограниченного протеолиза предшественника этого фермента – прокаспазы-1. Эта форма гибели клетки впервые была описана Brennan M.A. и Cookson B.T. в 2000 г., как каспаза-1-зависимая неапоптотическая гибель клеток, индуцируемая макрофагами во время инфекции *Salmonella Typhimurium*. Эти же исследователи ввели термин “пироптоз” [26, 41].

Таким образом пироптоз сочетает в себе характеристики апоптоза (фрагментация ДНК) и некроза (воспаление и продукция цитокинов). В виду патогенетической важности процесса пироптоза, приведём результаты

экспериментов первооткрывателей этого процесса, когда впервые была продемонстрирована автономная форма гибели клеток, отличная от апоптоза и некроза, сопровождающаяся выбросом IL-1 β и зависящая от активности каспазы-1.

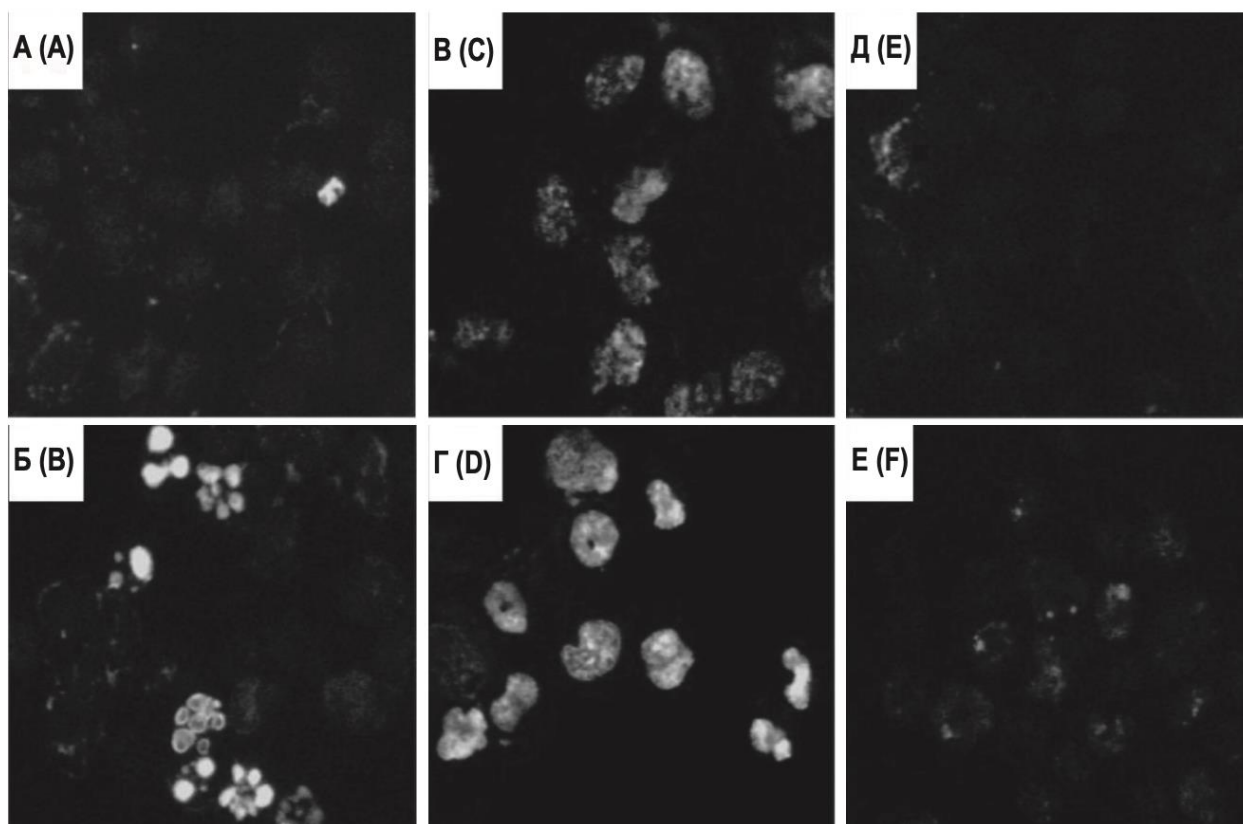


Рис. 21. Результаты флуоресцентного анализа гибели клеток линии J774A.1 при глиотоксин-индуцированном апоптозе (B), при инфицировании *S. Typhimurium* штамм SL1344 (C и D), при инфицировании мутантным штаммом *S. typhimurium* SL1344 prgH (E и F). A – контрольные клетки J774A. Пояснения в тексте, по материалам [26]

На рис.21 представлены результаты флуоресцентного анализа культуры клеток J774A.1, где впервые был зарегистрирован процесс пироптоза. В работе была использована макрофагоподобная клеточная культура J774A.1. Апоптоз клеток J774A.1 индуцировался грибковым ядом – глиотоксином. Некроз этих же клеток индуцировался путём их инфекции *S. Typhimurium* штамм SL1344. В таком варианте эксперимента и апоптоз, и некроз клеток J774A.1 сопровождался формированием крупных фрагментов ДНК, локализовавшихся в цитоплазме. Мутантный штамм *S. typhimurium* SL1344, обозначенный как SL1344 prgH, не вызывал некроза клеток линии J774A.1, но в процессе инфицирования клеток J774A.1 этим мутантным штаммом все цитоплазматические события, связанные с собственно внутриклеточным инфекционным процессом протекали в полной мере. Процесс апоптоза клеток линии J774A.1, вызванный глиотоксином, и процесс некроза этих же клеток, вызванный инфицированием *S. typhimurium* штаммом SL1344 определялся

TUNEL–методом, при котором фрагментированная ДНК окрашивалась аннексином V, меченным флуоресцеина изотиоцианатом (FITC). Результат фиксировался по зелёной флуоресценции препаратов клеток J774A.1 в флуоресцентном микроскопе.

На рис. 21 А – это контрольные клетки J774A, обработанные физиологическим раствором. Видно, что флуоресценция отсутствует, вследствие сохранившейся целостности цитоплазматической мембраны;

В – классическая картина глиотоксин-индуцированного апоптоза клеток J774A. Видна чёткая флуоресценция фрагментов ДНК;

С и D – картина некроза клеток J774A, инфицированных различными дозами *S. typhimurium* штамм SL1344, С- меньшей дозой, D – большей дозой. Также видна чёткая флуоресценция фрагментов ДНК;

Е и F – картина пироптоза клеток J774A, инфицированных мутантным штаммом *S. Typhimurium* - SL1344 prgH. В этом случае на препаратах клеток J774A флуоресценция не определяется, вследствие того, что при этой инфекции клеточная мембрана повреждается, высвобождается цитоплазматическое содержимое, в т. ч. и ДНК, и этот процесс является каспаза-1 зависимым.

Так впервые был идентифицирован процесс клеточной гибели, отличный от апоптоза и некроза, зависимый от активности каспазы-1, сопровождающийся выбросом IL-1 β и названный этими же авторами пироптозом.

Ранним признаком пироптоза является образование в плазмалемме бочкообразных пор диаметром 10-15 нм. Формирование пор обусловлено белками семейства газдерминов (GSDM), состоящего у человека из 6 членов. Порообразующая способность газдерминов обеспечивается протеолитической активностью провоспалительных каспаз, прежде всего каспазы-1. Эти поры формируют клеточные ионные градиенты и в клетку поступает большое количество ионов Ca²⁺, происходит повышение осмотического давления, увеличивается приток воды, возникает набухание клеток и, в конечном счете, осмотический лизис и высвобождение внутриклеточных провоспалительных цитокинов. При этом Ca²⁺ также способствует экзоцитозу лизосом и фагоцитированных частиц. Ионы Ca²⁺ обеспечивают сборку т.н. эндосомального сортировочного комплекса (ESCRT), необходимого для выноса внутриклеточного содержимого во-вне клетки при пироптозе, а также для восстановления повреждённой плазмалеммы [57, 179].

Поскольку порообразование является базисным элементом литической гибели клетки при пироптозе, целесообразно привести схему, иллюстрирующую сказанное, рис.22.

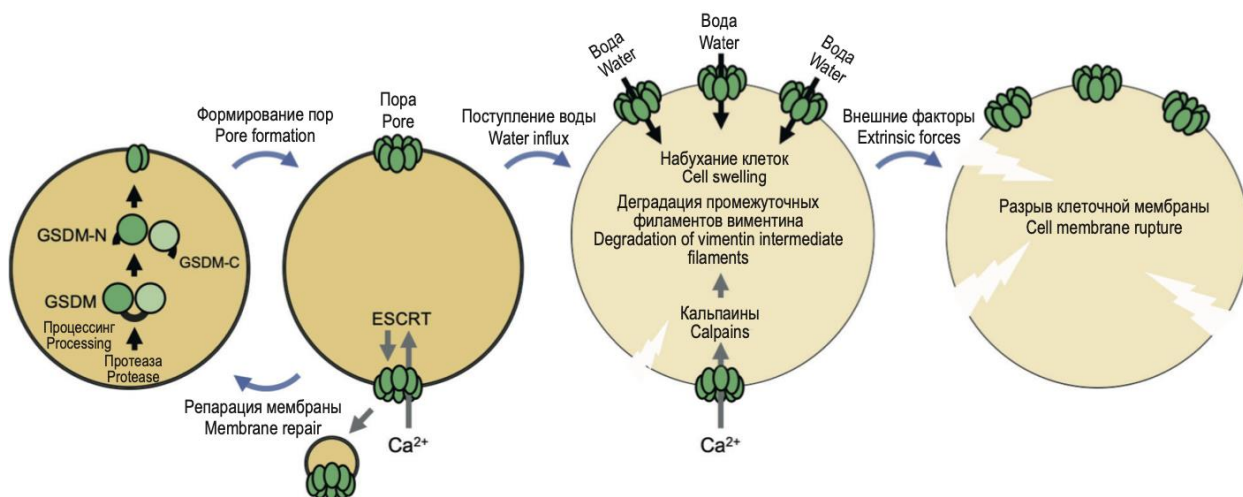


Рис. 22. Молекулярный механизм порообразования при пироптозе.

Примечание. Семейство GSDM находится в клетке в виде неактивных форм. Провоспалительные каспазы (каспаза-1) протеолитически активирует GSDM. N-концевые фрагменты GSDM и кальпаины образуют поры в плазматической мембране. Эти поры вызывают приток воды и ионов Ca^{2+} , обуславливающих сборку эндосомального сортировочного комплекса (ESCRT), набухание клеток и, в конечном счете, разрыв плазмалеммы, по материалам [179]

Следующей отличительной особенностью пироптоза является то, что расщепление ДНК носит фрагментированный характер, эти фрагменты состоят из олигонуклеосом, сопровождается заметной ядерной конденсацией и зависит от активности каспазы-1. Если при апоптозе повреждение ДНК обусловлено работой ДНК-азы, то при пироптозе ДНК-аза остаётся связанной со своим ингибитором - ICAD (Inactive Caspase-Activated DNase), что обуславливает не разрезание, а фрагментацию ДНК.

Активность каспазы-1 приводит к множеству процессов, включающих гибель клеток, модуляцию продукции воспалительных цитокинов, ограничение репликации патогена, контроль микробной инфекции. Пироптоз наряду с некроптозом служит важным механизмом элиминирования заражённых и изменённых клеток, что важно при ИВРЗ. Однако в случаях, когда инфекция принимает генерализованный характер с поражением, в частности, костного мозга пироптоз встречается в гемопоэтических стволовых клетках всех ростков кроветворения. В результате чего индуцируется картина заболеваний, связанных с нарушениями гемопоэза, цитопениями и иммуносупрессией.

Инициирование пироптоза, как показало более углубленное изучение этого процесса, не ограничивается активностью только каспазы-1. Показано, что пироптотическая гибель Мф, инфицированных грам-отрицательными бактериями, такими как *E. coli* и *Citrobacter rodentium*, обусловлена также и активностью каспазы-11. Гуанилат-связывающий белок (GBP) в составе

цитоплазматических вакуолей, позволяет проникать бактериальному липополисахариду (LPS) в цитоплазму, где LPS непосредственно связывается с доменом CARD каспазы-11 с последующей олигомеризацией и активацией этого фермента. В таком варианте процесс пироптоза не нуждается в активности каспазы-1. Каспаза-11 участвует в воспалении, при котором формируется NLRP-3 инфламмосома (см. ниже), параллельно стимулируя продукцию каспаза-1-зависимых цитокинов - IL-1 β и IL-18. Такой путь был назван “неканоническим“ путём формирования воспалительной NLRP-3 инфламмосомы и процесса пироптоза [84]. Рис.23 иллюстрирует сказанное.

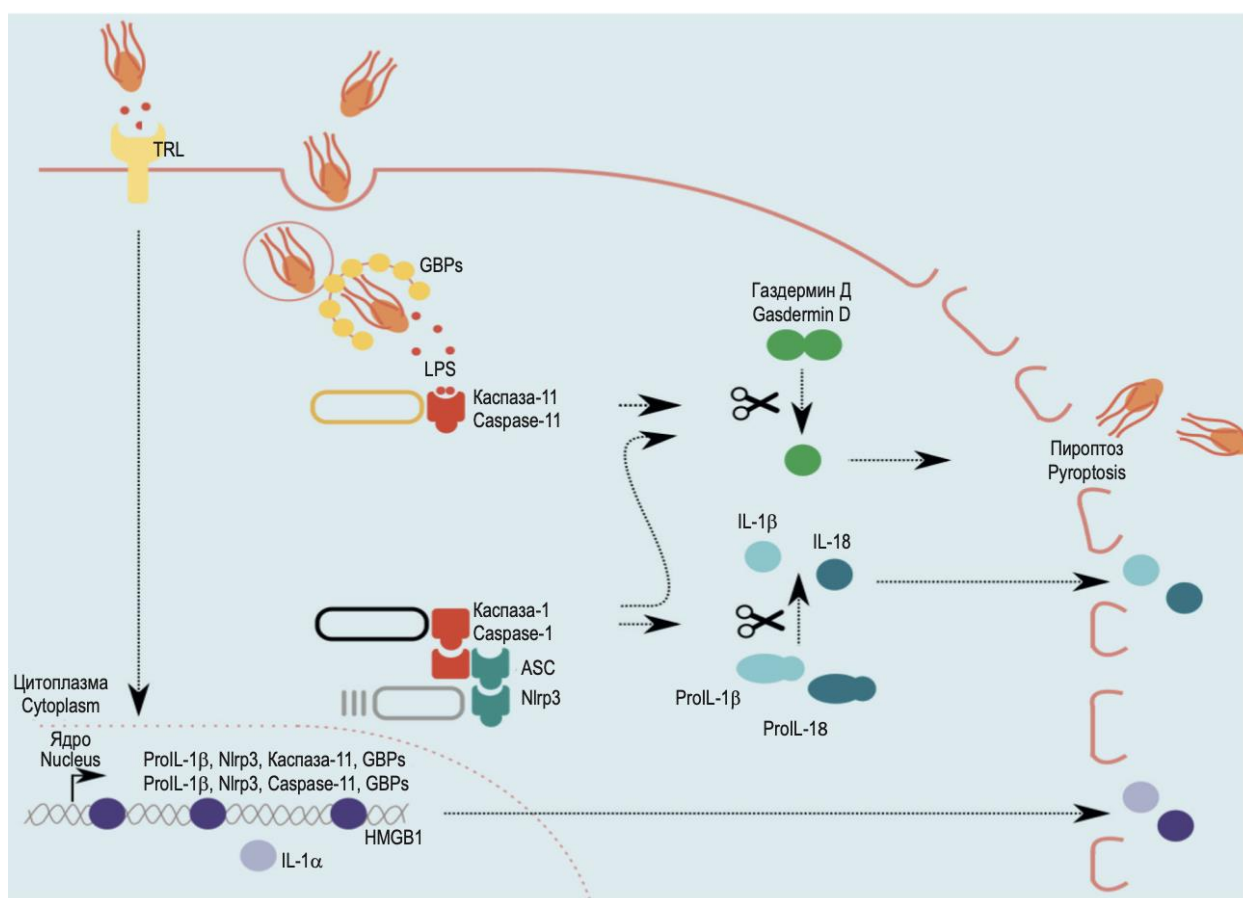


Рис. 23. Молекулярные механизмы активации NLRP-3 инфламмосомы и индукции пироптоза.

Примечание. На первом этапе инициация пироптоза происходит за счёт формирования NLRP-3 инфламмосомы и генерации предшественников провоспалительных цитокинов и каспазы-11. На втором этапе собирается активная NLRP-3 инфламмосома и активируется каспаза-1, которая генерирует зрелые формы IL-1 β и IL-18, а также продукты протеолиза газдермина D. Газдермин D - это белок газдерминового семейства, являющийся субстратом для каспазы-1, который, после ограниченного протеолиза, трансформируется в эффекторные молекулы, нарушающие целостность плазмолеммы. Каспаза-11 активируется независимо от каспазы-1

и, после взаимодействия с внутриклеточными бактериальными ЛПС, способствует пироптозу через протеолиз газдермина D. Пироптоз характеризуется быстрым разрывом плазматической мембраны, что приводит к высвобождению внутриклеточных патогенов, провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-18 и аларминов HMGB1 и IL-1 α , по материалам [183]

Пироптоз регистрируется в клетках иммунной системы - CD4⁺ Т-клетках, В-клетках, макрофагах (Мф), дендритных клетках (ДК), в нейтрофилах, в моноцитах, гепатоцитах, эндотелиоцитах, кератиноцитах, эпителиоцитах, нейронах и других типах клеток. Одна из причин того, что именно в этих клетках индуцируется пироптоз является наличие в них более высоких уровней воспалительных каспаз и прежде всего каспазы-1 [183].

Появились данные о том, что пироптоз является активным участником гибели CD4⁺ клеток в лимфоидной ткани при ВИЧ инфекции, причём одна из причин лихорадки при этой инфекции является гиперпродукция IL-1 β , свойственная пироптозу [49].

Активность каспазы-1 является патогенетическим звеном таких заболеваний как инфаркт миокарда, нейродегенеративные заболевания, воспалительные заболевания кишечника, эндотоксический шок [194].

Пироптоз и высвобождение DAMPs

Пироптоз индуцируется внутриклеточными и внеклеточными сигналами "опасности", генерируемых вторгающимися патогенными микроорганизмами или хозяином в ответ на повреждение клеток и тканей, что имеет место при ИВРЗ. Или, иными словами, PAMP и DAMP [119].

Сенсорами подобных сигналов являются две группы PRR-рецепторов, а именно – мембранные TLR-рецепторы (для внеклеточных сигналов) и цитоплазматические NLR-рецепторы (для внутриклеточных сигналов). В случае связывания внутриклеточных патогенов (PAMP) или продуктов дезорганизации внутриклеточного содержимого (DAMP) с NLR-рецепторами начинается сборка указанного выше мультибелкового, олигомерного цитоплазматического комплекса – инфламмосомы. В инфламмосомах происходит активации каспазы-1, которая необходима для образования и выделения провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-18. IL-18 является продуктом протеолиза IL-1 β , в результате чего эта молекула преобразуется в гликопротеин с молекулярной массой 18 кДа, определяемый как IL-18 и имеющий практически те же свойства, что и IL-1 β .

Инфламмосомы, участвующие в пироптозе, также имеют уникальную особенность, а именно – наличие домена привлечения и активации каспаз - CARD-домена. Посредством CARD-домена инфламмосома связывается с несколькими молекулами прокаспазы-1 и, как следствие ограниченного протеолиза, формируются две молекулы (p10 и p20), которые, объединившись, образуют активную каспазу-1. Активная каспаза-1 превращает про-IL-1 β и про-IL-18 в активные формы этих молекул. Эти цитокины принимают

активное участие в патогенезе ИВРЗ. IL-1 β является пирогенным цитокином, который, после взаимодействия со своим рецептором 1 типа (IL-1R1), мобилизует и активирует клетки иммунной системы. Эта активация приобретает черты аутоиммунного ответа на продукты дезорганизации рыхлой волокнистой соединительной ткани при ИВРЗ. Внеклеточный IL-18, также после взаимодействия со своим рецептором (IL-18R), стимулирует дифференцировку CD4⁺клеток в направлении Th1и этот процесс является ведущим при формировании ГЗТ-гранулём при ИВРЗ [89].

Таким образом, пироптоз клеток в составе КВИ при ИВРЗ является механизмом, способствующим пассивному высвобождению этих крайне активных провоспалительных цитокинов.

В контексте ИВРЗ необходимо подчеркнуть, что из пироптоических пор во вне клеточную среду поступают DAMPs, имеющие ауто-антигенные характеристики и индуцирующие аутоиммунный ответ. На рис.24 представлена схема, иллюстрирующая выброс во внеклеточную среду таких патогенетически важных при ИВРЗ DAMPs, как АТФ, HMGB1, IL-1 α и адаптерного митохондриального белка ASC.

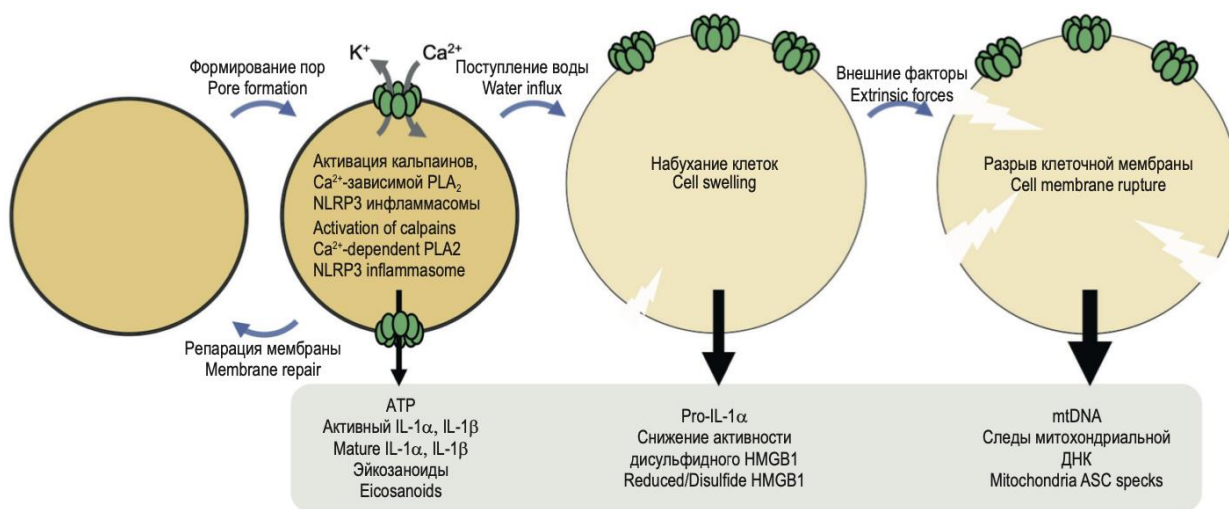


Рис. 24. Формирование цитоплазматических пор в 10-15 нм при пироптозе создают возможность высвобождения цитозольного содержимого

Примечание. В составе этого содержимого находятся такие DAMP, как АТФ, IL-1 α/β , HMGB1, митохондриальная ДНК (мтДНК), и собственно митохондрии, адаптерный белок ASC, способствующий активированию каспазы-1. В пироптоических клетках формируется провоспалительная NLRP-3 инфламасома, по материалам [179]

Механизм пироптоза, как говорилось выше, является литическим, что приводит к выбросу дополнительных воспалительных факторов, из которых наибольший интерес при ИВРЗ представляют факторы, относящиеся к DAMP.

Речь идёт, в частности, о группе ядерных белков с высокой подвижностью (HMGB1), группе белков S100 (24 членов группы с различными внутри- и внеклеточными функциями) и IL-1 α . Отметим, что в физиологических условиях эти белки являются факторами внутриклеточную гомеостаза. При ИВРЗ пироптоз клеток в составе КВИ придаёт этим белкам свойства DAMP, или аларминов [98].

При пироптозе наибольшее значение имеет инфламмасома, сформированная при участии NLR-рецепторов (Nod1 и Nod2), LRR-домена (обогащённый лейцином повторы), NBD-домена (нуклеотид-связывающий домен олигомеризации) и PYD-домена (пириновый домен). Эти инфламмосомы носят название NLRP-1,3,6,7,12 инфламмасом. Наиболее хорошо изучена инфламмасома NLRP-3. С учётом важной роли этой инфламмосомы в воспалении, есть даже вариант этого процесса с названием “*NLRP-3 воспаление*”. Взаимодействие каспазы-1 и NLRP-3 инфламмосомы происходит при помощи адаптерного белка ASC, который и содержит в себе упомянутый выше домен рекрутирования каспазы - CARD-домен. Это происходит потому, что активировать прокаспазу-1 NLRP3 может только в присутствии молекулы-адаптера ASC [8].

NLRP-3 инфламмасома реагирует на множество стимулов, включая токсины, образующие мембранные поры, внеклеточный АТФ (из митохондрий), вирусные ДНК, РНК, ультрафиолетовое облучение и, что особенно важно, *ауто-DAMP*, а именно - ДНК, РНК, гиалуроновую кислоту, АТФ и др. аутологичных клеток, подвергшихся пироптозу, некроптозу, аутофагии и апоптозу в КВИ при ИВРЗ [138, 159].

NLRP-3 инфламмасома обладает многогранными патофизиологическими свойствами. В частности, активность инфламмосомы NLRP3 и каспазы-1 непосредственно связана с выраженностью симптомов таких заболеваний, как сахарный диабет 2 типа и ожирение. Патогенетическая связь обусловлена тем, что каспаза-1 влияет на уровни IL-1 β и IL-18, которые ослабляют секрецию инсулина. Кроме этого, каспаза-1 способствует уменьшению поглощения клетками глюкозы, что связано с состоянием инсулинорезистентности [182].

Мутации в генах NLRP-3 инфламмосомы, сопровождающиеся гиперпродукцией IL-1 β , ассоциированы с развитием таких иммуновоспалительных заболеваний, как неонатальное мультисистемное воспалительное заболевание, подагра, синдром Макла-Уэльса, криопиринопатии [39].

Помимо NLRP-3 инфламмосомы при ИВРЗ немаловажную роль играет другая инфламмасома, а именно - NLRC4 инфламмасома, которая реагирует на такие DAMP, как белок теплового шока - HSP90 и SGT1 (см. выше) И в этом случае признаки воспаления, обусловленные NLRC4 инфламмасомой, являются следствием гиперпродукции IL-1 β и IL-18 и быстрой гибели клеток путём пироптоза. Мутации, ассоциированные со структурой NLRC4 инфламмосомы, сопровождаются существенным увеличением в сыворотке крови уровня маркерного цитокина пироптоза - IL-18 [28].

Очень важное свойство NLRP-3 инфламмосомы и, связанного с ней пироптоза, имеющего непосредственное отношение к патогенезу ИВРЗ – это влияние “NLRP-3 воспаления” на адаптивный иммунитет. Маркерные цитокины пироптоза - IL-1 β и IL-18 играют важную роль в формировании адаптивных иммунных реакций. IL-1 β регулирует раннюю дифференцировку Th17 клеток [7].

Напомним, что субпопуляция Th17-лимфоцитов дифференцируется из активированных CD4⁺ клеток независимо от Th1- и Th2-лимфоцитов и продуцирует ключевые цитокины - IL-17 и IL-23. Th17 клетки принимают участие в патогенезе ИВРЗ за счёт своей провоспалительной активности, которая проявляется в поддержании хронического воспаления. Было показано, что IL-1 β взаимодействует с IL-23, индуцируя развитие $\gamma\delta$ -Т-клеток, продуцирующих IL-17, и тем самым способствует развитию аутоиммунных заболеваний. А синергизм действия IL-18 с IL-12 стимулирует Th1 клетки к продукции IFN- γ , что способствует формированию ГЗТ-гранулём при ИВРЗ [173].

АГ-презентирующая функция Мф и ДК в отношении активации наивных Т-клеток с образованием эффекторных клеток Th1 и Th17 нуждается в присутствии в них NLRP3 инфламмосомы [18].

NLRP3, адапторная молекула ASC и связанная с ними активность каспазы-1, опосредуют контактную гиперчувствительность, которая состоит из опосредованных Т-клетками клеточных иммунных реакций на контактные аллергены [172].

Таким образом, инфламмосома NLRP3 опосредует продукцию IL-1 β и IL-18, которые, взаимодействуя с другими провоспалительными цитокинами, регулируют генерацию Т-эффекторных клеток и влияют на прогрессирование аутоиммунных заболеваний, в т. ч. и ИВРЗ.

Представлены интересные результаты экспериментальных исследований, в которых идентифицирован новый путь регуляции численности активных Мф и этот путь связан с HMGB1- индуцированным пироптозом Мф. HMGB1 - это негистоновый ядерный высокомолекулярный групповой белок 1, присутствующий в ядре и цитоплазме почти всех типов клеток, по своим функциональным свойствам является прототипом молекулы DAMP. HMGB1 высвобождается из клеток, подвергшихся инфекционному повреждению, некрозу, некробиозу или клеточному стрессу и, взаимодействуя с RAGE рецептором, служит медиатором воспаления, индуцирует клеточные иммунные реакции, хемотаксис и высвобождение провоспалительных цитокинов. Взаимодействуя с рецепторами врождённого иммунитета (TLR-2, -4, -7, -9), экспрессирующихся на ДК и Мф, HMGB1 способствует продукции IFN- α , IL-1 β , TNF- α плазмацитоидными ДК и Мф, тем самым способствуя прогрессированию продуктивного воспаления *in situ* и усилению АГ-презентирующей функции ДК и Мф. Кроме этого, имеются данные о том, что HMGB1 способен индуцировать анти-HMGB1-антитела, которые относят к общему классу анти-ядерных ауто-АТ при ревматических заболеваниях [147].

Кроме этого HMGB1 обладает способностью активировать тканевые металлопротеиназы (MMP1-9) и тканевой плазминоген, внося тем самым существенный вклад в дезорганизацию рыхлой волокнистой соединительной ткани.

Показано, что HMGB1, взаимодействуя с TLR2, TLR4 и TLR9 рецепторами Мф, а также с RAGE рецептором, эндоцитируется в цитоплазму этих клеток. Эндоцитоз HMGB1 запускает каскад молекулярных событий, включая высвобождение катепсина В из повреждённых лизосом с последующим образованием пироптосом и активацию каспазы-1. В этой же работе были приведены данные о том, что HMGB1-индуцированный пироптоз Мф также происходит *in vivo* во время эндотоксемии, что свидетельствует о патофизиологическом значении этой формы пироптоза в развитии воспаления. [190]. Сказанное иллюстрируется рис.25.

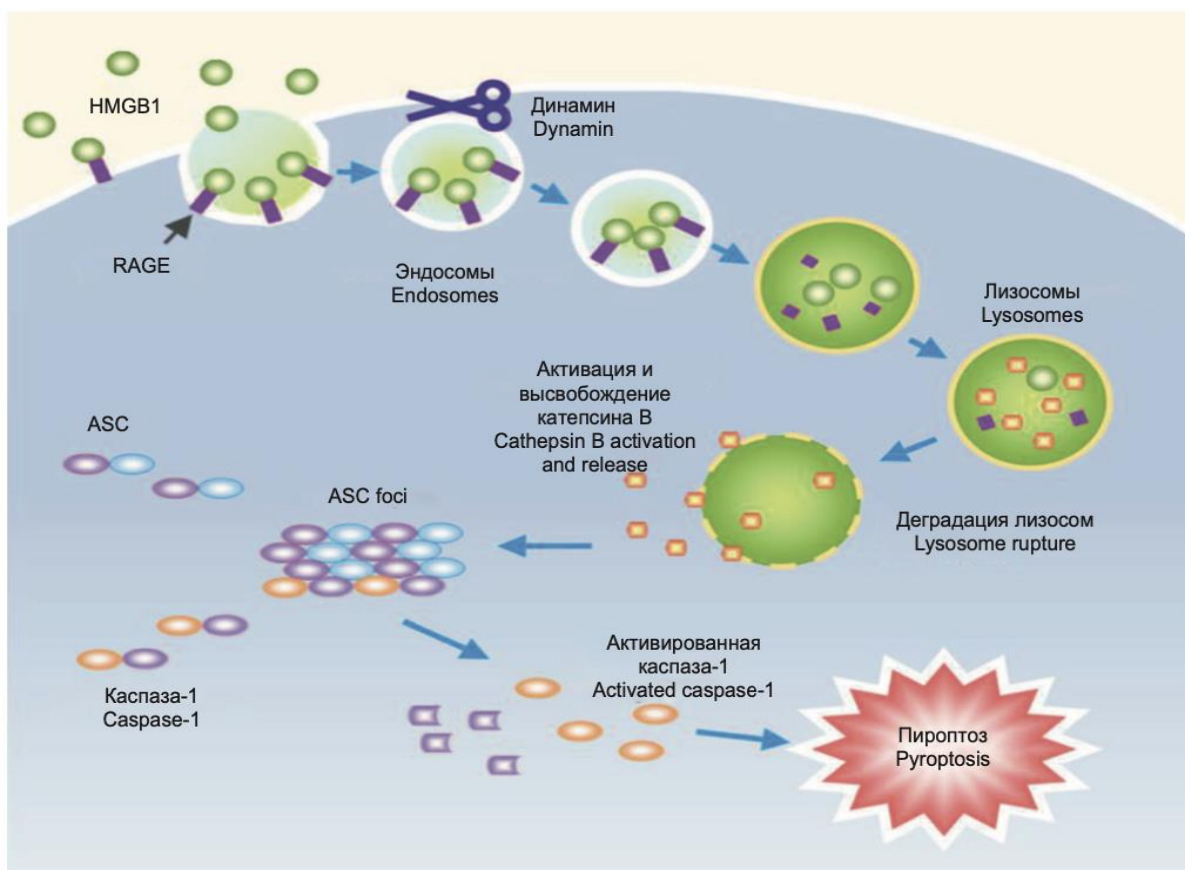


Рис. 25. Модель HMGB1- индуцированного пироптоза макрофагов, пояснения в тексте.

Сокращения: HMGB1 - негистоновый ядерный высокомолекулярный групповой белок 1; RAGE - рецептор, опосредующий хемотаксис и цитокиновую активность HMGB1; ASC – адаптерный белок, содержащий CARD, входящий в состав пироптосом, способствующий переходу прокаспазы-1 в каспазу-1, по материалам [193]

RAGE является трансмембранным белком I типа, членом суперсемейства иммуноглобулинов, экспрессирующийся во многих клеточных популяциях, включая эндотелиоциты, сосудистые гладкомышечные клетки, нейроны, нейтрофилы и макрофаги/моноциты. Одной из функций RAGE является рецепторная функция, опосредующая хемотаксис и цитокиновую активность HMGB1.

ASC – адаптерный белок, содержащий CARD, входящий в состав пироптосом, мобилизирующий прокаспазу-1, что приводит к ее активации и ограниченному протеолизу до функционально активной каспазы -1

Пироптоз и воспалительные заболевания

Появляется всё больше работ, свидетельствующих об активном участии пироптоза при аутовоспалительных и инфекционных заболеваниях. Значимость механизмов пироптоза показана при клинико-генетических исследованиях при т.н. криопирин-ассоциированном периодическом синдроме (CAPS), состоящем из трех патогенетически связанных хронических воспалительных заболеваний возрастающей тяжести, а именно - семейного синдрома холодного аутовоспаления (FCAS), синдрома Макла–Уэллса (MWS) и неонатального мультисистемного воспалительного заболевания (NOMID). При таком синдроме определены мутации, ассоциированные с усилением провоспалительных свойств NLRP-3 инфламмосомы, интенсификацией воспаления, усилением пироптоза и избыточной секреции IL-1 β и IL-18. Системное воспаление, свойственное FCAS, сопровождается лихорадкой, сыпью, болями в суставах и конъюнктивитом. Терапия анакинрой, блокирующей активность IL-1 β , была высокоэффективной при FCAS. Весьма вероятно, что связанные с пироптозом клеток DAMP являются патогенетически значимыми при этом аутовоспалительном заболевании [71, 118].

Все больше работ убедительно свидетельствуют о важной роли пироптоза в патогенезе и прогрессировании СКВ. Избыточная активация пироптогенной NLRP3 инфламмосомы была определена у пациентов с СКВ и волчаночным нефритом [59].

В присутствии антител против dsDNA может индуцироваться активность провоспалительной NLRP3 инфламмосомы. Аналогично, взаимодействие U1-малого ядерного рибонуклеопротеина (U1-snRNP) и антител против него также активирует NLRP3 инфламмосому [167, 168].

На мышинной экспериментальной модели СКВ показано, что ингибирование NLRP3 инфламмосомы с помощью MCC950 уменьшало степень протеинурии и улучшало патоморфологическую картину волчаночного нефрита [59].

Повышенные уровни сывороточного IL-18 определялись у пациентов с СКВ, и эти уровни статистически значимо коррелировали с тяжестью поражения почек и активностью заболевания [73].

Кроме того, высокие уровни HMGB1 были представлены не только в крови, но и в образцах биопсии почек пациентов с СКВ и уровни HMGB1 в сыворотке крови коррелировали с активностью заболевания СКВ [202]. Антитела к HMGB1 также встречаются у пациентов с СКВ [6].

Имеется немало свидетельств активного участия пироптоза при РА. В частности, показано, что IL-18 обнаруживается в синовиальной оболочке пациентов с РА. Экспрессия IL-18 была тесно связана с выраженностью местного воспаления и этот же цитокин способствует хемотаксису активированных моноцитов в синовиальную оболочку [34]. У этих же пациентов обнаружено повышение экспрессия генов каспазы-1 и NLRP3 инфламмосомы и эта экспрессия обнаруживала прямую положительную корреляцию с уровнями IL-1 β и IL-18 [91]. Сыворотка крови пациентов РА индуцировала газдермин D-зависимый пироптоз в моноцитах, и эта способность была связана с активностью заболевания [187].

Наличие CD4+T-клеток, подвергшихся пироптозу при РА, было подтверждено фактом дефицита фермента репарации ДНК (нуклеазы MRE11A) у этих больных. Дефицит нуклеазы MRE11A в CD4+T-клетках при РА вызывал утечку митохондриальной ДНК в цитозоль, с последующей сборкой инфламмосомы, активацией каспазы-1 и, соответственно, индукцией пироптоза в CD4+T-клетках [107].

В адьювантной модели артрита у крыс показано, что экспрессия ASC, NLRP3, каспазы-1, а также IL-1 β и IL-18 была повышена в хондроцитах суставов крыс по сравнению с таковой у нормальных крыс [188].

Таким образом, пироптоз - это литический и воспалительный способ регулируемой гибели клеток, в результате которой внутриклеточные DAMPs вытесняются быстрым разрывом плазматической мембраны. DAMP фагоцитируются клетками макрофагально-моноцитарного ряда и ДК, в результате чего они приобретают свойства ауто-АГ. Наличие в очаге воспаления аутореактивных Т- и В-лимфоцитов обуславливает индукцию аутоиммунного ответа. Одновременно, при пироптозе DAMPs, взаимодействуя с NLR-рецепторами, обуславливает сборку мультибелкового, олигомерного цитоплазматического комплекса – инфламмосом. При ИВРЗ наибольшее патогенетическое значение имеет NLRP3 инфламмосома. Закономерным итогом этих внутриклеточных молекулярных событий является гиперпродукция провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-18, которые вместе с DAMPs, привлекают *in situ* дополнительные иммунные клетки, усиливающие аутоиммунный ответ на ауто-АГ при ИВРЗ.

2.5. Значение некроза при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

Нейтрофилы (Нф) принадлежат к той категории уникальных клеток, которые используют смерть в качестве патогенетического механизма модуляции воспаления, вызванного в т. ч. и DAMP, а также обеспечения эффективного удаления микроорганизмов во время инфекционного процесса.

Короткоживущие Нф способны быстро накапливаться в местах повреждения тканей, при наличии или при отсутствии инфекции, оперативно выполнять свои функции и отмирать с помощью механизмов, описанных ниже

Из известных форм запрограммированной и регулируемой гибели клеток у Нф описано по меньшей мере четыре типа – это апоптоз, аутофагическая гибель, некроптоз и нетоз. В процессах модуляции воспаления и элиминации инфекционных агентов принимают участие преимущественно две формы гибели нейтрофилов - апоптоз и нетоз.

Нетоз, или “внеклеточные сети, или ловушки” первоначально был отнесён к механизмам врождённого антиинфекционного иммунитета, реализуемого только Нф. Однако впоследствии этот феномен был выявлен в клетках макрофагально-моноцитарного ряда и назван “метозом” [51].

Экстернализация хроматина с образованием внеклеточных ловушек также обнаружена в эозинофилах, базофилах и тучных клетках [165].

Впервые новая, уникальная форма гибели Нф, несущая в себе функции врождённого антиинфекционного иммунитета, была описана в работе Brinkmann V. с соавт. в 2004 г. [27].

Авторы показали, что Нф, стимулированные IL-8, фобол-миристат-ацетатом (РМА) или липополисахаридом (ЛПС) при экспериментальной дизентерии и аппендиците у человека высвобождают гранулярные белки и хроматин, которые вместе образуют внеклеточные волокна, связывающие грамм-положительные и грамм-отрицательные бактерии. Эти внеклеточные ловушки (сети) обладали бактерицидными свойствами, которые обеспечивали высокую локальную концентрацию противомикробных агентов и предотвращали распространение микроорганизмов. Необходимо отметить важнейшее свойство нетоза, а именно – интенсивную локальную продукцию активных форм кислорода (АФК), обладающих выраженными бактерицидными свойствами. Первоначально этот феномен был описан, как “кислородный взрыв” при фагоцитозе микробов Нф.

Таким образом был открыт альтернативная форма гибели Нф, при котором реализуется эффекторная функция врождённого антиинфекционного иммунитета. Дальнейшее изучение этого феномена, показало активное участие нетоза при аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваниях.

Нетоз является следствием последовательных внутриклеточных процессов, приводящих к смешиванию содержимого клеточного ядра с белковыми структурами, вытеснению этих образований из клеток и формированию внеклеточной волокнистой сети способной “захватить” и убить микроорганизмы. Сеть состоит из деспирализованной, транскрипционно неактивной ДНК, связанной с цитруллинизированными гистонами и гранулированными цитоплазматическими белками из первичных, вторичных и третичных гранул Нф, включая компоненты, обладающие воспалительной и бактерицидной активностями. К ним относятся эластаза нейтрофилов (NE), миелопероксидаза (МРО), катепсин G, α -дефензины, лактоферрин, пентраксин 3, желатиназа, протеиназа 3 и пептидогликансвязывающие белки [108].

В этих условиях ДНК нейтрофилов трансформируется в гетерохроматин внутри ядра, при этом ДНК оборачивается вокруг гистонов с образованием нуклеосом. При этом происходит важный при ИВРЗ процесс цитрулинизации гистоновых белков, имеющий важное значение при формировании ауто-АГ [87].

В контексте ИВРЗ триггерами нетоза могут быть следующие внеклеточные и внутриклеточные процессы:

- связывание TLR2 Нф-ов грам-положительными бактериями (витальный нетоз);
- связывание липополисахаридов грам-отрицательных бактерий с Нф (витальный нетоз);
- опсонизация объекта фагоцитоза Нф компонентами активированной системы комплемента;
- аутофагия;
- связывание иммуноглобулинов и иммунных комплексов через FcγRIIA
- взаимодействие с рибонуклеопротеин - содержащими иммунными комплексами при СКВ
- некоторые аутоантитела (ANCA, сыворотки больных РА, СКВ);
- цитокины (IL-8, IL-17, TNF-α, G-CSF, IFN-α);
- хемокины;
- лектины и селектины;
- совместное культивирование активированных эндотелиальных клеток с Нф [23, 151].

Помимо бактериальных инфекций, нетоз может быть индуцирован также грибковыми [180], паразитарными [48] возбудителями, а также неинфекционными стимулами - кристаллы мочевой кислоты, кристаллы холестерина, аутоантитела, иммунные комплексы [64].

На рис.26 представлена картина нетоза, вызванного обработкой Нф форбол-миристал-ацетатом (РМА). Отчётливо видно, что РМА вызывает активный процесс формирования межклеточной сети, в которую вовлекаются все Нф. Создается нечто вроде клеточного конгломерата из активированных нейтрофилов, соединённых сетью в единое целое.

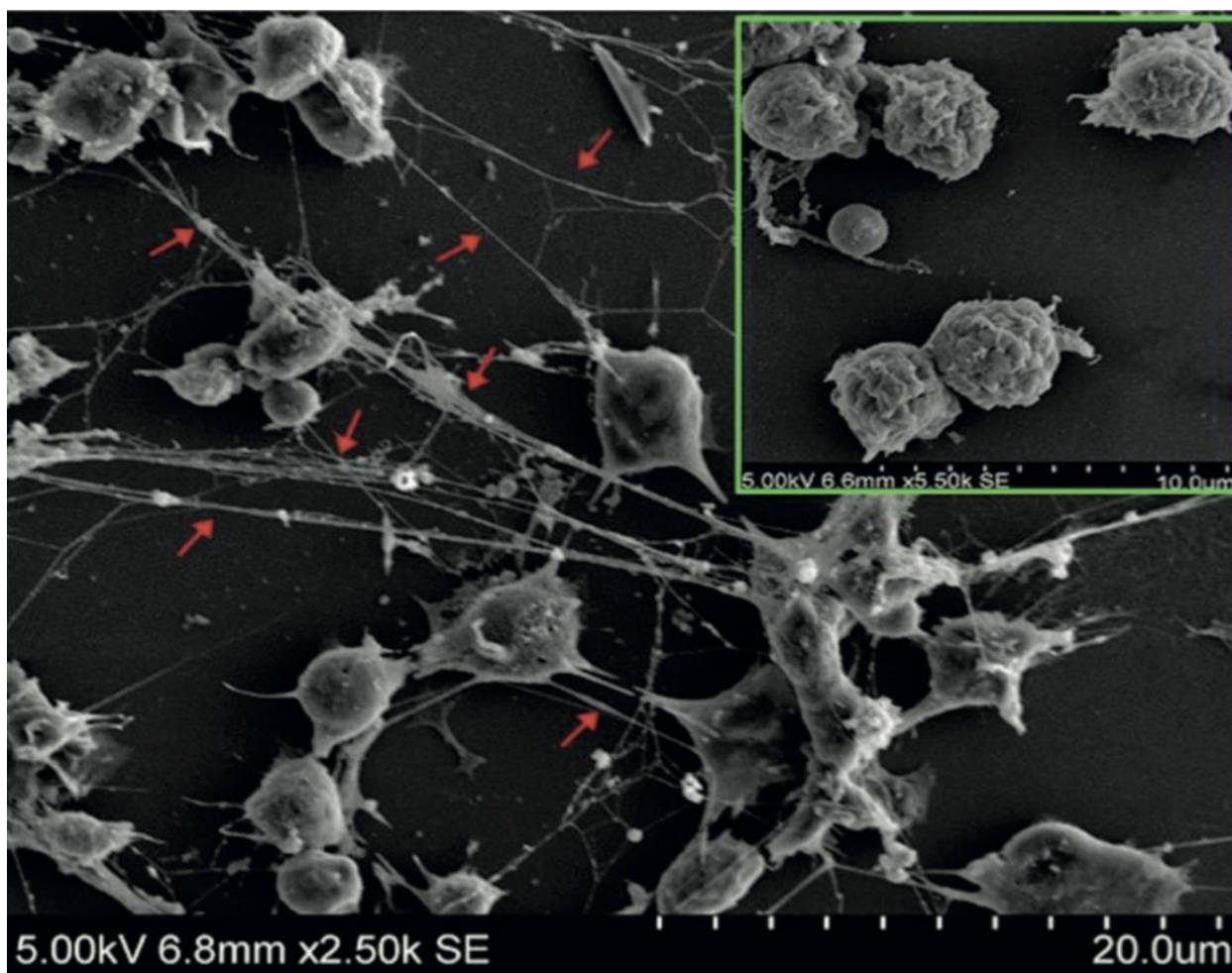


Рис. 26. Картина нетоза, полученная с помощью сканирующего электронного микроскопа

Примечание. Красные стрелки указывают на нейтрофильные сети. Изображение в рамке отражает состояние интактных Нф, по материалам [74]

Не менее выразительны препараты нетоза, полученные методом иммунофлуоресценции. На рис.27 слева представлены интактные контрольные Нф, а справа Нф, стимулированные в течение 3 часов форбол-миристат-ацетатом (РМА). Нетоз определяется по признакам ремоделирования хроматина, визуализирующегося в виде экстрацеллюлярных структур, включающих в себя деспирализованную ДНК, гистоны и нейтрофильные белки – миелопероксидазу и нейтрофильную эластазу. Последняя, зелёного цвета, обрамляет клеточную стенку.

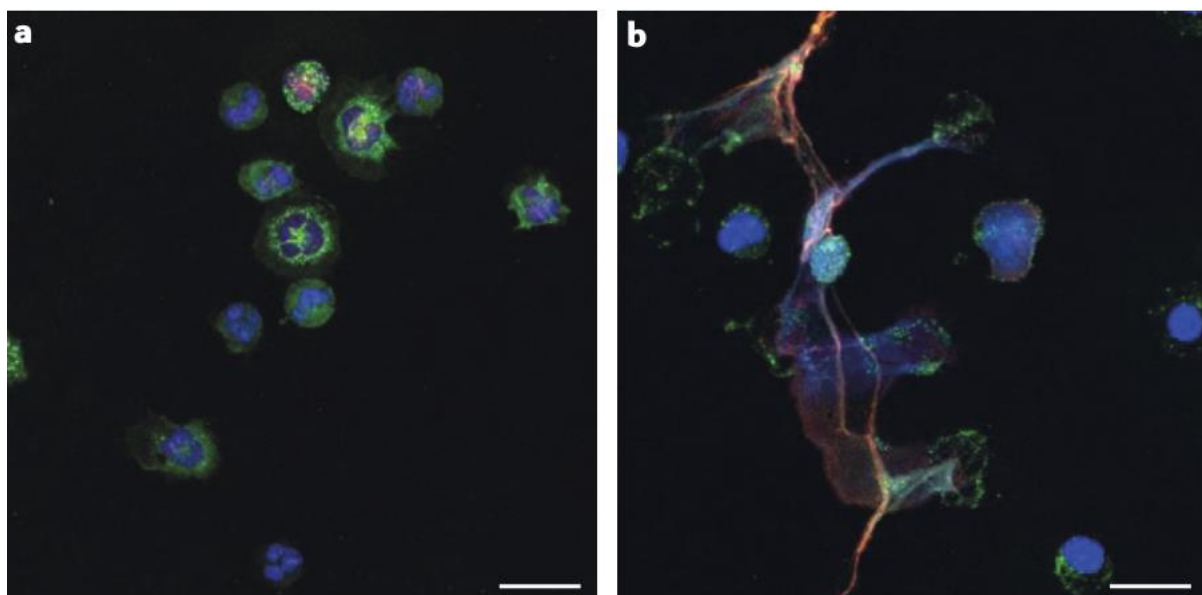


Рис. 27. Нетоз, индуцированный 3-часовой инкубацией Нф с 50 нМ РМА.

Примечание. а – интактные Нф, б – РМА-стимулированный нетоз. Зелёная флуоресценция - МАТ к нейтрофильной эластазе; красная флуоресценция – МАТ к хроматину; ДНК, меченная краской Hoechst - голубая флуоресценция. Метод иммунофлуоресценции, по материалам [14]

Идентифицированы несколько форм нетоза, различающиеся по внутриклеточным механизмам, а также по функциональному предназначению.

Первая форма – суицидальный нетоз. Это медленный процесс (от 120 до 240 минут), первым этапом которого является сборка и активация комплекса NADPH-оксидазы (Nox), способствующей образованию активных форм кислорода (АФК) [3]. АФК обладает выраженными бактерицидными свойствами, но также повышает протеолитическую (а значит и микробицидную) активность протеин-аргинин дезаминазы 4 (PAD4) и эластазы нейтрофилов (NE), а также миелопероксидазы (MPO). PAD4 и NE расщепляют основные ядерные гистоны. Отметим также, что комплекс NADPH-оксидаза способствует транслокации NE из цитозольных гранул в ядро, где она способствует расщеплению хроматина посредством расщепления гистонов.

Одновременно происходит патогенетически важный процесс при ИВРЗ, а именно – гиперцитруллинизация гистонов ферментом PAD4. Это приводит к деконденсации и мобилизации хроматина и, кроме этого, как указывалось выше, к индукции ауто-АГ, и, как следствие, дезорганизации рыхлой волокнистой соединительной ткани. Отметим, что активность фермента PAD4 отличает нетоз от апоптоза, поскольку индукция апоптоза предотвращает активацию PAD4 [151].

Важным свойством PAD4 является то, что во внеклеточной среде активация PAD4 может приводить к образованию цитруллинированных форм

фибриногена, фибронектина, коллагена и других матриксных белков, которые, которые в этой ситуации могут выступать в качестве ауто-АГ при ИВРЗ [53].

Следующий этап суицидального нетоза состоит из МРО-зависимого распада оболочки ядра и смешивания ДНК с белками гранул внутри большой внутриклеточной вакуоли перед выдавливанием сеток из перфораций в плазмалемме с последующей гибелью Нф [125].

При суицидальном нетозе в дополнение к составу сети, указанному выше, в Нф определяется матриксная металлопротеиназа 9 (ММР-9), лизосомальный мембранный белок-2 (LAMP-2) и антибактериальный пептид, полученный из кателицидина, называемый LL-37. Активность этих белков способствует уничтожению некоторых микробов [176].

Отметим, что активация кальциевых и цинковых мембранных каналов способствует генерации АФК и цитруллинизации гистонов ферментом PAD4. Этому способствуют и процессы деградации внутриклеточных бактериальных, вирусных и простейших патогенов при аутофагии [65].

Вторая форма нетоза - витальный нетоз, возникает в ответ на патогенные микроорганизмы и представляет собой относительно быстрый процесс - от 5 до 60 минут. Эта форма нетоза характеризуется тем, что ядро теряет свою характерную дольчатую структуру. Мембрана ядра распадается, хроматин деконденсируется и попадает в цитоплазму, в то время как плазматическая мембрана остается неповрежденной. Затем, по истечении времени, плазмалемма разрывается, что приводит к высвобождению сети. Витальный нетоз зависит от АФК и активности NE [27, 125]. При этом обнаруживается интересное явление. Нф, лишённые ядра вследствие нетоза, сохраняют свою хемотаксическую способность, "преследуя и удерживая" бактерии, в частности, стафилококк [196]. Т. е. этот механизм щадит внешнюю мембрану Нф, тем самым позволяя Нф отчасти выполнять свои функции.

Витальный нетоз индуцируется через рецептор TLR2, а также компонентами активированной системы комплемента (C1q) после контакта с грам-положительными бактериями. Активное участие при этом принимают и тромбоциты, которые посредством своего TLR4 рецептора взаимодействуют с ЛПС грам-отрицательных бактерий и образуют агрегаты с нетозными Нф, благодаря своему прокоагулянтному эффекту.

Третья форма нетоза - *митохондриальный нетоз*. При этом определяется вытеснение митохондриальной ДНК из клеток без предварительной активации комплекса NADPH-оксидазы (Nox). Митохондриальный нетоз может быть индуцирован C5a-компонентом активированной системы комплемента, ЛПС или иммунными комплексами, включающими в себя рибонуклеопротеины [111]. Эта форма нетоза является следствием выработки АФК митохондриями. Подобные "митохондриальные сетки" обнаружены после операций, но также у пациентов с хроническим гранулематозным заболеванием и при СКВ [123].

В нетотически трансформированных Нф определяется интересное свойство – это способность ограничивать воспаление за счет деградации цитокинов и хемокинов [163].

Однако чрезмерный нетоз может привести к повреждению тканей, например, в легких. Патогенетическая значимость нетоза показана при сердечно-сосудистых заболеваниях, атеросклерозе, тромбофилии, эндотелиальной дисфункции, канцерогенезе, а также при аутоиммунных заболеваниях [117].

С момента открытия нетоза интерес к Нф, как к потенциальным активным участникам аутоиммунных заболеваний, существенно вырос. Этот интерес обусловлен тем, что, прежде всего, в количественном отношении эти клетки являются преобладающими среди всех ядродержащих клеток крови. Эти клетки могут быть иммунологически активными и одновременно быть ауто-антигенными мишенями. Последние свойства Нф связаны с широкой вариабельностью качеств этих клеток в ходе иммунного ответа – от секреции цитокинов, продукции антибактериальных агентов и формирования нетоза до стимуляции адаптивного иммунитета.

Нетоз может способствовать индукции аутоиммунитета. Активированные Нф и сети обнаруживаются в высоких концентрациях в очагах воспаления при различных аутоиммунных заболеваниях. Нарушение процесса очищения от сетей, более высокая концентрация сетей или взаимодействие сетей с другими иммунными клетками могут сыграть важную роль в нарушении аутоотолерантности.

Некоторые механизмы заключаются в следующем. Формирующиеся при нетозе сети включают в себя гистоны, последние, взаимодействуя с TLR2, TLR4 и инфламмасомой NLRP3, активируют каспазу-1 (центральный фермент инфламмасы NLRP3), что приводит к высвобождению активного IL-1 β и IL-18. В такой ситуации прослеживаются черты сходства продуктов нетоза с DAMP [79].

Кроме этого, известно, что нетоз активирует созревание Мф и ДК и они усиливают реакцию Т-клеток даже на неоптимальные стимулы [178].

Ферменты, высвобождаемые Нф при нетозе, могут изменять внеклеточные собственные белки, делая их более иммуногенными. Кроме этого, большинство ауто-АГ, высвобождаемых при нетозе, могут стать более иммуногенными благодаря посттрансляционным модификациям. Цитруллинированные гистоны более предпочтительно распознаются ауто-АТ по сравнению с немодифицированными, что зарегистрировано при СКВ, синдроме Фелти, РА [151].

Другие посттрансляционные модификации гистонов, в частности ацетилирование, также могут усиливать иммуностимулирующий потенциал нетоза [181].

Нетоз часто вызывается патогенами. Известно, что инфекции могут способствовать развитию аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваний, в частности, из-за скопления бактерий и аутологичного ядерного хроматина. Эта смесь ДНК человека и бактерий может иметь значение при индуцировании аутоиммунного ответа против ДНК, поскольку бактериальная ДНК содержит гипометилированные CpG-мотивы, которые непосредственно стимулируют TLR рецепторы (TLR9) на В-клетках, Мф и ДК. В результате

сети запускают выработку ауто-АТ В-клетками памяти, активируются плазмацитоидные дендритные клетки (пДК), которые являются основными продуцентами IFN I типа [151]. Подобная последовательность событий. способствует адаптивному иммунному ответу на собственные антигены. Нейтрофильные сети также могут инициировать апоптоз макрофагов через повреждение митохондрий.

Нф являются доминирующими в КВИ при системных васкулитах, в инфильтратах кожи при дерматомиозите, в синовиальном экссудате при РА и на границе паннус/хрящ, где происходит наибольшее повреждение тканей [30, 31, 132].

При СКВ в крови пациентов обнаруживаются повышенные уровни апоптотических, активированных и незрелых нейтрофилов, а процент апоптотических и активированных нейтрофилов положительно коррелирует с активностью заболевания [20].

Также нетоз может быть источником ауто-АГ при ИВРЗ. Нетотически трансформированные Нф могут служить подходящими мишенями для аутоантител. “Нейтрофильный аутоиммунитет”, идентифицируемый, в частности, по факту продукции анти-нейтрофильных цитоплазматических ауто-АТ (ANCA), связан с васкулитами мелких сосудов - микроскопическим полиангиитом, гранулематозом Вегенера, синдромом Черга-Стросса и узелковым полиартериитом [42, 113].

ANCA описаны при системной склеродермии (СС) и СКВ. Кроме этого, ANCA антитела к рибонуклеопротеину (RNP) стимулируют нетоз после обработки Нф провоспалительными цитокинами [86].

Патогенетическая связь между васкулитами и нетозом подтверждается данными о том, что активированные эндотелиоциты способны прямо стимулировать Нф к нетозу, которые, пребывая в этом состоянии, могут уже сами вызвать повреждение эндотелия [66].

Патогенетическое значение нетоза при СКВ подтверждено многочисленными данными. При этом заболевании сети обнаруживаются в коже и почечных клубочках, причём клиренс нетотических клеток существенно нарушен вследствие недостаточной фагоцитарной функции Мф. Это может привести к постоянному присутствию нейтрофильных ауто-АГ. Аутоантитела, элюированные из биопсий при волчаночном нефрите человека, во всех случаях были специфичны к компонентам нетоза [24].

Кроме того, чрезмерное образование и недостаточное очищение от сетей приводят к повышению их остаточного уровня, обуславливающего более высокие концентрации в крови циркулирующей внеклеточной ДНК. Повышенные уровни внеклеточной ДНК патогенетически связаны с активностью волчаночного нефрита [198].

Нетотические сети обычно разрушаются циркулирующими нуклеазами, такими как ДНК-аза. Экспериментально показано, что сыворотка крови от пациентов СКВ нарушает этот процесс, способствуя тем самым накоплению сетей и пролонгации воспаления. Связывается этот эффект с наличием

повышенных уровней антител, направленных против гистонов и ДНК, а также гипокомплементемии (C1q компонента) [103].

Весьма показательны результаты исследования NET-реактивности сывороток крови от больных СКВ.

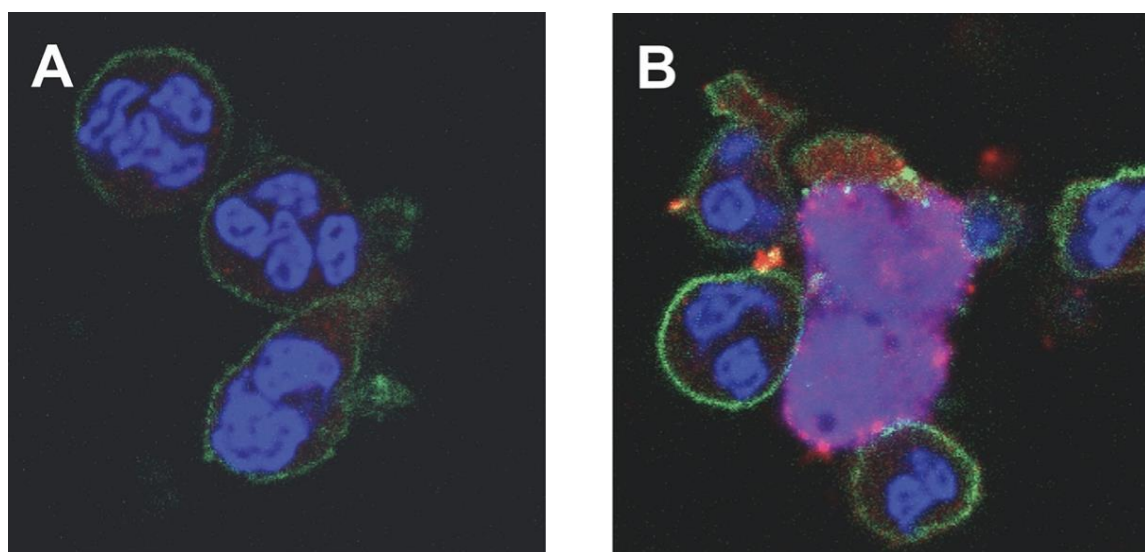


Рис. 28. Иммунофлуоресцентный анализ NET-реактивности сыворотки крови от больных СКВ

Примечание. А -интактные нейтрофилы от здоровых доноров, обработанные сывороткой крови больных СКВ, В - ЛПС-индуцированный нетоз нейтрофилов здоровых доноров, также обработанных сывороткой крови больных СКВ, по материалам [53]

На рис.28 представлены результаты иммунофлуоресцентного исследования NET-реактивности сыворотки крови больных СКВ, свидетельствующие о том, что нетоз при ИВРЗ может быть источником ауто-АГ. А – это интактные нейтрофилы, обработанные сывороткой крови от больных СКВ, В – нейтрофилы, у которых нетоз был индуцирован ЛПС и затем эти клетки были проинкубированы с сывороткой крови больных СКВ. На препаратах ДНК идентифицируется по голубому свечению, IgG от больных СКВ, связавшийся с нетотическими нейтрофилами красного цвета, плазмолемма нейтрофилов окрашена зелёным цветом.

Видно, что при ЛПС-индуцированном нетозе нейтрофилов от здоровых доноров ауто-АТ (IgG-фракция) от больных СКВ связываются со структурами нетотически изменённых нейтрофилов. Аналогичные данные были получены и при синдроме Фелти. Т, е. нетоз может быть потенциальным источником уникальных ауто-АГ при ИВРЗ, которые отсутствуют в нестимулированных нейтрофилах.

Идентифицирована подгруппа Нф низкой плотности, названная гранулоцитами низкой плотности (LDG). Эти клетки обладают повышенной склонностью к спонтанному нетозу, а также к гиперпродукции провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, TNF), измененной фагоцитарной активностью, повышенной способностью синтезировать IFN I типа и цитотоксичностью по отношению к эндотелиальным клеткам [32].

При СКВ матриксные металлопротеиназы (ММП-2 и ММП-9), выделяемые LDG во время формирования сети, могут нарушать эндотелий-зависимую вазорелаксацию и индуцировать апоптоз эндотелиальных клеток [33].

Кроме того, нетотические Нф (LDG подгруппа) являются источником IFN I типа, имеющих крайне важное патогенетическое значение при ИВРЗ. Нарушение клиренса компонентов нетоза в зародышевых центрах вторичных лимфоидных органов может привести к презентации ауто-АГ аутореактивным В-клеткам с последующей продукцией анти-нейтрофильных АТ. Наконец, появляется всё больше работ, свидетельствующих и значительной патогенетической роли митохондриального нетоза при СКВ. Основное значение в этом случае отводится продукции митохондриальных АФК, стимулирующих нетоз. Показана роль нетоза при ANCA-ассоциированных васкулитах (AAV), являющихся первичными системными некротизирующими васкулитами. У пациентов с AAV определяется повышенный уровень нетотически трансформированных Нф в кровотоке, такие же сети были идентифицированы и в образцах биопсии почечной ткани [86].

Эти сетевые структуры являются высокоиммуногенными и запускают адаптивные иммунные реакции, имеющие отношение к аутоиммунитету, приводящие к активации В-клеток и выработке аутоантител [161].

Как отмечалось выше Нф являются наиболее распространенными клетками в синовиальной жидкости и синовиальной оболочке пациентов с РА. Усиленный нетоз наблюдался в циркулирующих Нф, а также в Нф синовиальной жидкости при РА по сравнению с Нф здоровых доноров и пациентов с остеоартритом. Кроме того, сетчатые Нф проникали в синовиальную ткань РА, ревматоидные узлы и кожу. Нетоз коррелировал с уровнями ауто-АТ (АСРА), а также с системными маркерами воспаления. В свою очередь, наличие ауто-АТ (АСРА и RF) при РА и продукция провоспалительных цитокинов может стимулировать Нф к нетозу.

При РА в процессе нетоза на Нф в синовиальной оболочке экспрессировались цитруллинированные ауто-АГ, стимулирующие продукцию таких ауто-АТ как АСРА [171].

Антитела к цитруллинированному виментину эффективно индуцировали образование сети. Более того, провоспалительные цитокины - IL-17 и TNF- α индуцировали нетоз в Нф больных РА. Одновременно нетоз значительно усиливал воспалительный ответ синовиальных фибробластов больных РА за счёт продукции IL-6, IL-8, хемокинов и молекул адгезии. Нф при РА экспрессируют высокие уровни PAD2 и PAD4 и накапливаются в

синовиальной жидкости пациентов с РА во время обострения заболевания [87].

При РА определяется усиленный ЛПС-индуцированный нетоз, что отчётливо видно на рис.29.

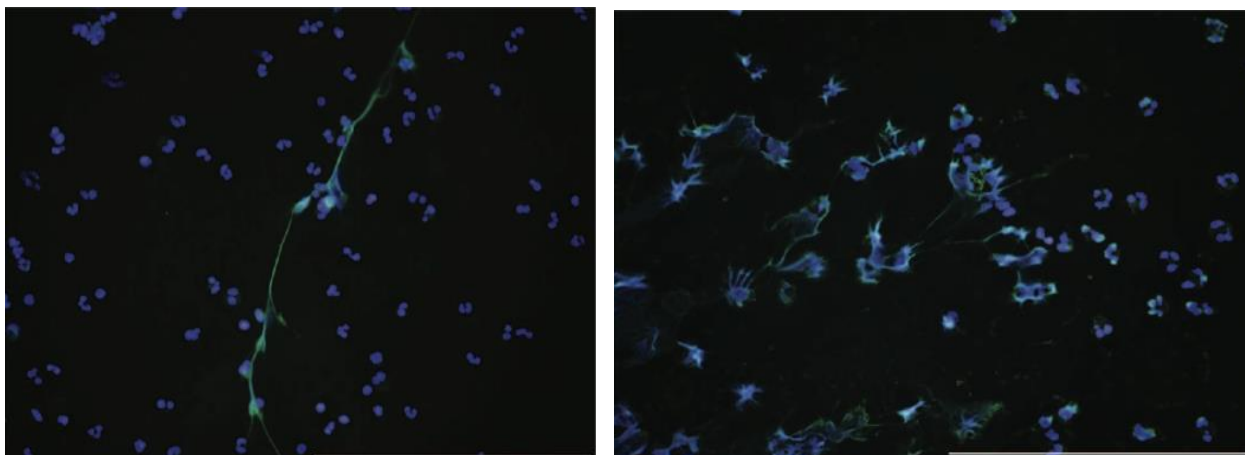


Рис. 29. Нетоз нейтрофилов периферической крови больных РА

Примечание. Нетоз индуцировался действием бактериального липополисахарида (ЛПС). Сети визуализировались при флуоресцентной микроскопии как структуры, содержащие эластазу нейтрофильных клеток (зеленый), а также содержащие соединение 4',6-диамидино-2-фенилиндол (DAPI) (синий). Ув. ×40, по материалам [87]

На представленных препаратах Нф периферической крови и синовиальной жидкости нетоз идентифицируется по зелёному свечению мембраны Нф, обусловленной наличием в ней эластазы нейтрофилов (NE). Справа представлен препарат Нф от больных РА. Отчётливо видно, что эти клетки демонстрируют значительно повышенную способность к образованию сети. Слева представлен препарат с контрольными Нф от здоровых людей, также стимулированными ЛПС. Видно, что в этом случае признаки нетоза практически отсутствуют. Более того, в этой же работе показано, что при РА признаки усиленного спонтанного нетоза наблюдались у нестимулированных Нф течение 1 часа после культивирования и продолжали увеличиваться в течение 2-3 часов. Также сетчатые нейтрофилы были обнаружены в виде инфильтрирующих клеток в синовиальной ткани, ревматических узелках и коже пациентов с РА. Иными словами, патогенетически процесс нетоза при РА встречается во всех очагах продуктивного воспаления (*locus morbi*). Также была обнаружена значительная корреляция между процентом сетчатых Нф и уровнями С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови, скоростью оседания эритроцитов (СОЭ), АСРА и IL-17, т. е. маркёрами системного воспаления. Однако, продолжительность заболевания, острота артрита по клиническим

признакам, титры ревматоидного фактора (РФ) не коррелировали с нетозом [87].

Повышенные уровни нетоза определяются также у пациентов с дерматомиозитом, полимиозитом и ювенильным дерматомиозитом. Это подтверждается высоким содержанием LL37 в плазме и циркулирующими в крови свободной ДНК (cfDNA) и IL-8. Принципиально такая же картина определялась и при ювенильном идиопатическом артрите с системным началом [52].

Из представленных материалов видно, что такая форма запрограммированной и регулируемой гибели Нф, как нетоз, принимает активное патогенетическое участие при ИВРЗ. Несмотря на то, что остаётся ещё много нерешённых вопросов, касающихся нетотических внутриклеточных молекулярных процессов и их функционального предназначения, взаимосвязи продуктивного воспаления и нетоза, тем не менее, имеющиеся знания в этой области позволяют определить направления исследований, связанных с регуляцией этого процесса. С учётом значимости “нейтрофильного иммунитета“ в патогенезе ИВРЗ, можно предположить, что будущие исследования будут связаны в т. ч. с поиском средств и методов воздействия на нетоз, удовлетворяющих запросам клинической практики.

Резюме

Имеющийся на сегодняшний день значительный массив научной информации демонстрирует тесную взаимосвязь между гибелью клеток, воспалением и иммуногенезом. Эта взаимосвязь сформировалась в процессе биологической эволюции, отличается выраженным консерватизмом и подчиняется общебиологическим закономерностям молекулярно-клеточных процессов в клетке. Важнейшим фактором поддержания гомеостаза организма является баланс между выживанием клеток и их гибелью. Высвобождающиеся в процессе гибели клеток в составе КВИ при ИВРЗ DAMPs индуцируют состояние аутореактивности, обусловленной в т. ч. модуляцией процессов гибели клеток с помощью PRR-рецепторов клеток врождённой иммунной системы. Идентифицированные внутриклеточные молекулярные процессы, имеющие причинно-следственные связи с различными формами клеточной гибели, позволяют расширить горизонт научной интерпретации патогенеза ИВРЗ, а также обосновать стратегию модуляции целевых молекул и кандидатных генов при запрограммированной гибели клеток у пациентов с ИВРЗ.

Из представленного в настоящем обзоре материала явствует, что всем видам аутофагии, апоптоза, некроптоза, пироптоза и нетоза принадлежит фундаментальная патогенетическая роль при ИВРЗ.

Значение аутофагии при ИВРЗ обусловлено активным участием этого внутриклеточного процесса в кросс-презентации продуктов дезорганизации рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани с последующей генерацией аутореактивных CD4⁺ и CD8⁺ клеток. Мутации ключевого гена

аутофагии ATG5 ассоциированы с нарушением регуляции секреции провоспалительных цитокинов, клиренса умирающих клеток и презентации ауто-АГ. Наиболее демонстративно эти явления представлены при СКВ. Показана центральная патогенетическая роль аутофагии в процессах деструкции суставов при РА. В диагностических целях оценка уровня аутофагии в биоптатах синовиальной ткани может быть полезной при диагностике РА и оценки активности заболевания. Понимание функционального баланса между патогенной и цитопротекторной аутофагией и возможностями модуляции этих процессов крайне важно в отношении патогенетической интерпретации аутофагии при ИВРЗ.

Существует тесное взаимодействие между аутофагией и апоптозом, подтверждённое перекрестом внутриклеточных молекулярных активационных сигналов (каспазы, связанные с апоптозом, могут взаимодействовать с белками, связанными с аутофагией). В этой связи нашло обоснование следующая точка зрения относительно влияния аномального апоптоза на индукцию аутоиммунного ответа при ИВРЗ: неэффективный фагоцитоз апоптотических клеток Мф и ДК влияет на образование ауто-АГ, презентация которых Мф и зрелыми ДК Т-клеткам может стимулировать выработку аутоантител. Этот процесс присутствует в качестве патогенетического звена при СКВ, РА, синдроме Шегрена, полимиозитах.

Принципиальное патогенетическое значение некроптоза при ИВРЗ обусловлено тем, что высвобождающиеся при дезорганизации рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани DAMPы, взаимодействуя с NLR-, TNF-, IFN-рецепторами клеток-мишеней, активируют ключевые некроптотические киназы RIPK1, RIPK3 и MLKL. Регулирование указанных рецептор-взаимодействующих серин/треониновых киназ 1 и 3 при некроптозе создаёт перспективу разработки молекулярных мишеней и средств модуляции их активности при СКВ и РА. К механизмам контроля некроптоза относят и аутофагию.

В контексте ИВРЗ процесс пироптоза клеток в составе КВИ сопровождается поступлением из пироптотических пор во внеклеточную среду DAMPов, имеющих ауто-антигенные характеристики и индуцирующие аутоиммунный ответ. Из этих же пор во внеклеточную среду массивовано поступают крайне активные провоспалительные цитокины IL-1 β и IL-18. Блокирование их активности составляют одну из целей противовоспалительной терапии при ИВРЗ

Не менее значима патогенетическая роль и нетоза при ИВРЗ. Нф являются доминирующими в КВИ при системных васкулитах, в инфильтратах кожи при дерматомиозите, в синовиальном экссудате при РА и на границе паннус/хрящ. Процесс нетоза этих клеток может быть источником уникальных ауто-АГ при ИВРЗ и одновременно нетотически трансформированные Нф являются подходящими мишенями для аутоантител. “Нейтрофильный аутоиммунитет”, идентифицируемый, в частности, по факту продукции анти-нейтрофильных цитоплазматических ауто-АГ (ANCA), имеет место при микроскопическом полиангите, гранулематозе Вегенера, синдроме Чарга-

Стресса, узловатом полиартериите, системной склеродермии, СКВ, дермато-полимиозите.

Очевидно, что накопленные знания в области патофизиологии аутофагии, апоптоза, некроптоза, пироптоза и нетоза расширяют наше понимание фундаментальных внутриклеточных молекулярных процессов, имеющих прямое и непосредственное влияние на реактивность врожденной и адаптивной систем иммунитета. Молекулярно-клеточные изменения при указанных формах гибели клеток в составе КВИ лежат в основе патогенеза ИВРЗ. Идентификация целевых молекулярных мишеней представляет собой наиболее перспективную стратегическую область разработки медикаментозных средств модуляции продуктивного воспаления при ИВРЗ.

Литература

1. Глебов Р.Н. Эндоцитоз и экзоцитоз. М.: Высшая школа, 1987, 91 с.
2. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н., Новиков А.А. Аутоиммунные ревматические заболевания - проблемы иммунопатологии и персонализированной терапии // Вестник РАМН, 2015. Т. 70, № 2. С. 169–182.
3. Пинегин Б.В., Воробьева Н.В., Пащенко М.В., Черняк Б.В. Роль митохондриальных активных форм кислорода в активации врожденного иммунитета // Иммунология, 2018. Т. 39, № 4. С. 221-229.
4. Саидов М.З. Патогенетическое значение клеточного инфильтрата при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях // Медицинская иммунология, 2021. Т. 23, № 6. С. 1239-1274.
5. Ярилин А.А., Никонова М.Ф., Ярилина А.А., Варфоломеева М.И., Григорьева Т.Ю. Апоптоз, роль в патологии и значимость его оценки при клинико-иммунологическом обследовании больных // Медицинская иммунология, 2000. Т. 2, № 1. С. 7-16.
6. Abdulahad D. A., Westra J., Bijzet J., Limburg P. C., Wallenberg C. G., Bijl M. High mobility group box 1 (HMGB1) and anti-HMGB1 antibodies and their relation to disease characteristics in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Research & Therapy*, 2011, Vol. 13, no. 3, p. R71, doi:10.1186/ar3332.
7. Acosta-Rodriguez E.V., Napolitani G., Lanzavecchia A., Sallusto F. Interleukins 1 β and 6 but not transforming growth factor- β are essential for the differentiation of interleukin 17-producing human T helper cells. *Nat. Immunol.*, 2007, Vol.8, no. 9, pp. 942–949.
8. Agostini L., Martinon F., Burns K., McDermott M.F., Hawkins P.N., Tschopp J. NALP3 forms an IL-1 β -processing inflammasome with increased activity in Muckle-Wells autoinflammatory disorder. *Immunity*, 2004, Vol. 20, no.3, pp. 319–325.
9. Aichinger M., Wu J., Nedjic L. K. Macroautophagy substrates are loaded onto MHC class II of medullary thymic epithelial cells for central tolerance. *J. Exp. Med.*, 2013, Vol. 210, no.2, pp. 287–300.
10. Albert M. I., Sauter B., Bhardwaj N. Dendritic cells acquire antigen from apoptotic cells and induce class-restricted CTLs. *Nature*, 1998, Vol. 392, pp.86–89.
11. Albert M.L., Pearce S.F., Francisco L.M., Sauter B., Roy P., Silverstein R.L., Bhardwaj N. Immature dendritic cells phagocytose apoptotic cells via alphavbeta5 and CD36, and cross-present antigens to cytotoxic T lymphocytes. *J. Exp. Med.*, 1998, Vol. 188, no.7, pp.1359–1368.
12. Alessandri C., Barbati C., Vacirca D., Piscopo P., Confaloni A., Sanchez M., Maselli A., Colasanti T., Conti F., Truglia S., Perl A., Valesini G., Malorni W., Ortona E., Pierdominici M. T lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus are resistant to induction of autophagy. *The FASEB Journal*, 2012, Vol.26, no.11, pp.4722-4732.

13. An N., Chen Y., Wang C., Yang C., Wu Z., Xue J., Ye L., Wang S., Liu H., Pan Q. Chloroquine autophagic inhibition rebalances Th17/Treg-mediated immunity and ameliorates systemic lupus erythematosus. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2017, Vol. 44, no. 1, pp. 412–422.
14. Apel F., Zychlinsky A., Kenny E.F. The role of neutrophil extracellular traps in rheumatic diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2018, Vol.14, no.8, pp. 467–475.
15. Baier A., Meineckel I., Gay S., Pap T. Apoptosis in rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Rheumatology*, 2003, Vol.15, no.3, pp. 274–279.
16. Banchereau R., Cepika A.M., Banchereau J., Pascual V. Understanding human autoimmunity and autoinflammation through transcriptomics. *Annu. Rev. Immunol.*, 2017, Vol. 35, pp. 337-370.
17. Baumann I., Kolowos W., Voll R.E., Manger B., Gaipl U., Neuhuber W., Kirchner T., Kalden J., Herrmann M. Impaired uptake of apoptotic cells into tingible body macrophages in germinal centers of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, 2002, Vol. 46, no. 1, pp. 191–201.
18. Beckley K. D., Wen H., Ting J.P. The Inflammasome NLRs in Immunity, Inflammation, and Associated Diseases. *Annu. Rev. Immunol.*, 2011, Vol. 29, pp. 707–735.
19. Bengtsson A.A., Gullstrand B., Truedsson L., Sturfelt G. SLE serum induces classical caspase-dependent apoptosis independent of death receptors. *Clinical Immunology*, 2008, Vol. 126, no. 1, pp. 57–66.
20. Bennett L., Palucka A. K., Arce E., Cantrell V., Borvak J., Banchereau J., Pascual V. Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. *J. Exp. Med.*, 2003, Vol.197, no. 6, pp. 711–723.
21. Berghe T. V., Vanlangenakker N., Parthoens E., Deckers W., Devos M., Festjens N., Guerin C.J., Brunk U.T., Declercq W., Vandenabeele P. Necroptosis, necrosis and secondary necrosis converge on similar cellular disintegration features. *Cell Death & Differentiation*, 2010, Vol.17, no.6, pp. 922–930.
22. Berghe T.V., Linkermann A., Jouan-Lanhouet S., Walczak H., Vandenabeele P. Regulated necrosis: the expanding network of non-apoptotic cell death pathways. *Nature reviews / Molecular cell biology*, 2014, Vol. 15, pp.135 – 147.
23. Berthelot J.-M., Le Goff B., Neel A., Maugars Y., Hamidou M. NETosis: At the crossroads of rheumatoid arthritis, lupus, and vasculitis. *Joint Bone Spine*, 2017, Vol. 84, no.3, pp. 255–262.
24. Bonnani A., Vaglio A., Bruschi M., Sinico R., Cavagna L., Moroni G., Franceschini F.....Ghiggeri G. Multi-antibody composition in lupus nephritis: isotype and antigen specificity make the difference. *Autoimmun. Rev.*, 2015, Vol.14, no. 8, pp.692–702.
25. Bortoluci K. R., Medzhitov R. Control of infection by pyroptosis and autophagy: role of TLR and NLR. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2010, Vol. 67, no.10, pp. 1643–1651.
26. Brennan M. A., Cookson B. T. Salmonella induces macrophage death by caspase-1-dependent necrosis. *Molecular Microbiology*, 2000, Vol.38, no.1, pp. 31–40.
27. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C., Fauler B., Uhlemann Y., Weiss D., Weinrauch Y., Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*, 2004, Vol. 303, pp. 1532–1535.
28. Broderick L., De Nardo D., Franklin B.S., Hoffman H.M., Latz E. The inflammasomes and autoinflammatory syndromes. *Annu. Rev. Pathol.*, 2015, Vol.10, pp. 395–424.
29. Cai P., Lu Z., Jiang T., Wang Z., Yang Y., Zheng L., Zhao J. Syndecan-4 involves in the pathogenesis of rheumatoid arthritis by regulating the inflammatory response and apoptosis of fibroblast-like synoviocytes. *Journal of Cellular Physiology*, 2020, Vol.235, no. 2, pp. 1746-1758.

30. Caproni M., Torchia D., Cardinali C., Volpi W., Del B. E., D'Agata A., Fabbri P. Infiltrating cells, related cytokines and chemokine receptors in lesional skin of patients with dermatomyositis. *Br. J. Dermatol.*, 2004, Vol. 151, no. 4, pp. 784–791.
31. Carlson J. A., Chen K. R. Cutaneous vasculitis update: small vessel neutrophilic vasculitis syndromes. *Am. J. Dermatopathol.*, 2006, Vol. 28, no.6, pp. 486–506.
32. Carmona-Rivera C., Kaplan M.J. Low-density granulocytes: a distinct class of neutrophils in systemic autoimmunity. *Semin Immunopathol.* 2013, Vol.35, no.4, pp.455–463.
33. Carmona-Rivera C., Zhao W., Yalavarthi S., Kaplan M.J. Neutrophil extracellular traps induce endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus through the activation of matrix metalloproteinase-2. *Ann. Rheum. Dis.*, 2015, Vol.74, no.7, pp.1417–1424.
34. Chadha S., Behl T., Bungau S., Kumar A., Arora R., Gupta A., Uddin V., Zengin G., Aleya L., Setia D., Arora S. Mechanistic insights into the role of pyroptosis in rheumatoid arthritis. *Current Research in Translational Medicine*, 2020, Vol.68, no.4, pp.151-158.
35. Chen G.Y., Chen X., King S., Cavassani K.A., Cheng J., Zheng X., Cao H., Yu H., Qu J., Fang D., Wu W., Bai X., Lui J., Woodiga S., Chen C., Sun L., Hogaboam C., Kunkel S., Zheng P., Lui Y. Amelioration of sepsis by inhibiting sialidase-mediated disruption of the CD24-SiglecG interaction. *Nat. Biotechnol.*, 2011, Vol. 29, no.5, pp. 428–435.
36. Chen G.Y., Nunez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat. Rev. Immunol.*, 2010, Vol.10, no.12, pp. 826–837.
37. Cho Y. S., Challa S., Moquin D., Genga R., Ray T., Guidford M., Chan F. Phosphorylation-driven assembly of the RIP1–RIP3 complex regulates programmed necrosis and virus-induced inflammation. *Cell*, 2009, Vol. 137, no.6, pp. 1112–1123.
38. Christofferson D.E., Li Y., Hitomi J., Zhou W., Upperman C., Zhu H., Gerber S.A., Gygi S., Yuan J. A novel role for RIP1 kinase in mediating TNF α production. *Cell Death & Disease*, 2012, 3(6), e320–e320. doi:10.1038/cddis.2012.64.
39. Church L. D., Cook G. P., McDermott M. F. Primer: inflammasomes and interleukin 1 β in inflammatory disorders. *Nature Clinical Practice Rheumatology*, 2008, Vol. 4, no.1, pp. 34–42.
40. Colonna L., Lood C., Elkon K. B. Beyond apoptosis in lupus. *Current Opinion in Rheumatology*, 2014, Vol. 26, no.5, pp. 459–466.
41. Cookson B. T., Brennan M. A. Pro-inflammatory programmed cell death. *Trends in Microbiology*, 2001, Vol. 9, no.3, pp. 113–114.
42. Darrah E., Andrade F. NETs: the missing link between cell death and systemic autoimmune diseases? *Frontiers in Immunology*, 2013, 3:428. doi:10.3389/fimmu.2012.00428.
43. Degtarev A., Hitomi J., Germscheid M., Chen I., Korkina O., Teng X., Abbott D., Cuny G., Yuan C., Wagner G., Hedrick S., Gerber S., Lugovskoy A., Yuan J. Identification of RIP1 kinase as a specific cellular target of necrostatins. *Nature Chem. Biol.*, 2008, Vol. 4, no. 5, pp. 313–321.
44. Degtarev A., Huang Z., Boyce M., Li Y., Jagtap P., Mizushima N., Cuny G.D., Mitchison T.J., Moskowitz M.A., Yuan J. Chemical inhibitor of nonapoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury. *Nat Chem Biol*, 2005, Vol.1, no.2, pp.112–119.
45. Denny M.F., Chandaroy P., Killen P., Caricchio R., Lewis E., Richardson B., Lee K., Gavalchin J., Kaplan M. Accelerated macrophage apoptosis induces autoantibody formation and organ damage in systemic lupus erythematosus. *Journal of Immunology*, 2006, Vol. 176, no. 4, pp. 2095–2104.
46. Deretic V. Autophagy in immunity and cell-autonomous defense against intracellular microbes. *Immunol. Rev.*, 2011, Vol. 240, no.1, pp. 92–104.
47. Deter R. L., De Duve C. Influence of glucagon, an inducer of cellular autophagy, on some physical properties of rat liver lysosomes. *J. Cell Biol.*, 1967, Vol. 33, no.2, pp. 437–449.

48. Díaz-Godínez C., Carrero J. C. The state of art of neutrophil extracellular traps in protozoan and helminthic infections. *Bioscience Reports*, 2019; 39(1): BSR20180916. doi:10.1042/bsr20180916.
49. Doitsh G., Galloway N. L. K., Geng X., Yang Z., Monroe K. M., Zepeda O., Hunt P., Hatano H., Sowinski S., Munoz-Arias I., Greene W. C. Cell death by pyroptosis drives CD4 T-cell depletion in HIV-1 infection. *Nature*, 2014, Vol. 505(7484), pp. 509–514.
50. Dondelinger Y., Aguilera M.A., Goossens V., Dubuisson C., Grootjans S., Dejardin E., Vandenabeele P., Bertrand M. RIPK3 contributes to TNFR1-mediated RIPK1 kinase-dependent apoptosis in conditions of cIAP1/2 depletion or TAK1 kinase inhibition. *Cell Death Differ.*, 2013, Vol.20, no.10, pp.1381–1392.
51. Doster R. S., Rogers L. M., Gaddy J. A., Aronoff D. M. Macrophage Extracellular Traps: A Scoping Review. *J. Innate Immun.*, 2017, Vol.10, no.1, pp.3-13.
52. Duvvuri B., Pachman L.M., Morgan G., Khojah A.M., Klein-Gitelman M., Curran M.L., Doty S., Lood C. Neutrophil extracellular traps in tissue and periphery in juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheumatol.*, 2020, Vol.72, no. 2, pp. 348–358.
53. Dwivedi N., Radic M. Citrullination of autoantigens implicates NETosis in the induction of autoimmunity. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2013, Vol.73, no.3, pp. 483–491.
54. Eigenbrod T., Park J.H., Harder J., Iwakura Y., Nunez G. Cutting edge: critical role for mesothelial cells in necrosis-induced inflammation through the recognition of IL-1 alpha released from dying cells. *J. Immunol.*, 2008, Vol.181, pp. 8194–8198.
55. Erwig L.P., Henson P.M. Immunological consequences of apoptotic cell phagocytosis. *Am. J. Pathol.*, 2007, Vol. 171, no. 1, pp.2–8.
56. Fan F.H., Dong L.G. et al. Activation-induced necroptosis contributes to B-cell lymphopenia in active systemic lupus erythematosus. *Cell Death & Disease*, 2014, vol. 5, no. 9, article e1416. doi: 10.1038/cddis.2014.375.
57. Fink S. L., Cookson, B. T. Caspase-1-dependent pore formation during pyroptosis leads to osmotic lysis of infected host macrophages. *Cell. Microbiol.*, 2006, Vol. 8, no. 11, pp. 1812–1825.
58. Fitzpatrick A.M., Holguin F., Teague W.G., Brown L.A. Alveolar macrophage phagocytosis is impaired in children with poorly controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol.*, 2008, Vol. 121, no. 6, pp. 1372–1378.
59. Fu R., Guo C., Wang S., Huang Y., Jin O., Haoqiang H., Chen J., Xu B., Zhou M., Zhao J., Sung S., Wang H., Gaskin F., Yang N., Fu S. Podocyte activation of NLRP3 inflammasomes contributes to the development of proteinuria in lupus nephritis. *Arthritis & Rheumatology*, 2017, Vol. 69, no. 8, pp. 1636–1646.
60. Galluzzi L., Kepp O., Chan F. K.-M., Kroemer G. Necroptosis: Mechanisms and Relevance to Disease. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 2017, Vol.12, no.1, pp. 103–130.
61. Galluzzi L., Vitale I., Abrams J. M., Alnemri E. S., Baehrecke E. H., Blagosklonny M. V., ... Kroemer G. Molecular definitions of cell death subroutines: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2012. *Cell Death & Differentiation*, 2012, Vol. 19, no.1, pp. 107–120.
62. Galluzzi L.A., Vitale I., Aaronson S., Abrams J., Adam D., Agostinis P.....Kroemer G. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death & Differentiation*, 2018, Vol. 25, no.3, pp. 486-541.
63. Gershov D., Kim S., Brot N., Elkon K.B. C-reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an antiinflammatory innate immune response: implications for systemic autoimmunity. *The Journal of Experimental Medicine*, 2000, Vol. 192, no. 9, pp. 1353–1364.
64. Granger V., Peyneau M., Chollet-Martin S., de Chaisemartin L. Neutrophil extracellular traps in autoimmunity and allergy: immune complexes at work. *Front Immunol.*, 2019;10:2824. doi: 10.3389/fimmu.2019.02824.

65. Gupta A. K., Giaglis S., Hasler P., Hahn S. Efficient neutrophil extracellular trap induction requires mobilization of both intracellular and extracellular calcium pools and is modulated by cyclosporine A. *2014, PLoS One 2014;9:e97088.* doi: 10.1371/journal.pone.0097088.
66. Gupta A.K., Joshi M.B., Philippova M., Erne P., Hasler P., Hahn S., Resink T.J. Activated endothelial cells induce neutrophil extracellular traps and are susceptible to NETosis-mediated cell death. *FEBS Lett., 2010; 584, pp.3193–3197.* doi: 10.1016/j.febslet.2010.06.006.
67. Gutierrez K.D., Davis M.F., Daniels B.P., Olsen T. M., Ralli-Jain P., Tait S., Jr M., Oberst A. MLKL activation triggers NLRP3-mediated processing and release of IL-1 β independently of gasdermin-D. *Journal of Immunology, 2017, Vol. 198, no. 5, pp. 2156–2164.*
68. Harle G., Kowalski C., Dubrot J., Brighouse D., Clavel G., Pick R., Bessis N., Niven J., Scheiermann C., Gannage M., Hugues S. Macroautophagy in lymphatic endothelial cells inhibits T cell-mediated autoimmunity *J. Exp. Med., 2021 Vol. 218 No. 6. e20201776* <https://doi.org/10.1084/jem.20201776>.
69. He M.X., McLeod I.X., Jia W., He Y.W. Macroautophagy in T lymphocyte development and function. *Front Immunol., 2012, 3, 22.* doi: 10.3389/fimmu.2012.00022.
70. Hodge S., Hodge G., Scicchitano R., Reynolds P.N., Holmes M. Alveolar macrophages from subjects with chronic obstructive pulmonary disease are deficient in their ability to phagocytose apoptotic airway epithelial cells. *Immunol. Cell Biol., 2003, Vol.81, no.4, pp.289–296.*
71. Hoffman H. M., Wanderer A. A. Inflammasome and IL-1 β -mediated disorders. *Curr.Allergy Asthma Rep., 2010, Vol.10, no. 4, pp.229–235.*
72. Honarpisheh M., Desai J., Marschner J. A., Weidenbusch M., Lech M., Vielhauer V., Hans-Joachim Anders, Mulay S. R. Regulated necrosis-related molecule mRNA expression in humans and mice and in murine acute tissue injury and systemic autoimmunity leading to progressive organ damage, and progressive fibrosis. *Bioscience Reports, 2016, 36(6), e00425–e00425.* doi:10.1042/bsr20160336.
73. Jafari-Nakhjavani M. R., Abedi-Azar S., Nejati B. Correlation of plasma interleukin-18 concentration and severity of renal involvement and disease activity in systemic lupus erythematosus. *J. Nephropathol., 2016, Vol. 5, no. 1, pp. 28–33.*
74. Jariwala M. P., Laxer R. M. NETosis in Rheumatic Diseases. *Current Rheumatology Reports, 2021, 23(2).* doi:10.1007/s11926-020-00977-6.
75. Johansson U., Walther-Jallow L., Smed-Sorensen A., Spetz A.L. Triggering of dendritic cell responses after exposure to activated, but not resting, apoptotic PBMCs. *J. Immunol., 2007, Vol.179, no.3, pp.1711–1720.*
76. Jung J.Y., Koh B.R., Kim H.A., Jeon J.Y., Suh C.H. Autoantibodies to C-reactive protein in incomplete lupus and systemic lupus erythematosus. *Journal of Investigative Medicine, 2014, Vol. 62, no. 6, pp. 890–893.*
77. Kessenbrock K., Krumbholz M., Schönemmarck U., Back W., Gross W., Werb Z., Gröne H., Brinkmann V., Jenne D. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis. *Nat. Med., 2009, Vol. 15, no.6, pp. 623–625.*
78. Kaczmarek A., Vandenabeele P., Krysko D. V. Necroptosis: The Release of Damage-Associated Molecular Patterns and Its Physiological Relevance. *Immunity, 2013, Vol.38, no.2, pp.209-223.*
79. Kahlenberg J. M., Carmona-Rivera C., Smith C. K., Kaplan M. Neutrophil extracellular trap-associated protein activation of the NLRP3 inflammasome is enhanced in lupus macrophages. *J. Immunol., 2013, Vol.190, no. 3, pp.1217–1226.*
80. Kalaaji M., Fenton K.A., Mortensen E.S., Olsen R., Sturfelt G., Alm P., Rekvig O. Glomerular apoptotic nucleosomes are central target structures for nephritogenic antibodies in human SLE nephritis. *Kidney International, 2007, Vol. 71, no. 7, pp. 664–672.*

81. Kaplan M. J., Apoptosis in systemic lupus erythematosus. *Clinical Immunology*, 2004, Vol. 112, no. 3, pp. 210–218.
82. Kato M., Ospelt C., Gay R.E., Gay S., Klein K. Dual Role of Autophagy in Stress-Induced Cell Death in Rheumatoid Arthritis Synovial Fibroblasts. *Arthritis & Rheumatology*, 2014, Vol. 66, no.1, pp. 40–48.
83. Kaushik S., Massey A. C., Mizushima N., Cuervo A. M. Constitutive activation of chaperone-mediated autophagy in cells with impaired macroautophagy. *Mol. Biol. Cell*, 2008, Vol. 19, no.5, pp. 2179–2192.
84. Kayagaki N., Warming S., Lamkanfi M., Vande Walle L., Louie S., Dong J., Newton K., Qu Y., Liu J., Heldens S., Zang J., Lee W., Roose-Girma M., Dixit V. Non-canonical inflammasome activation targets caspase-11. *Nature*, 2011, Vol. 479, 117–121.
85. Kerr J. F. R., Wyllie A. H., Currie A. R. Apoptosis: A Basic Biological Phenomenon with Wideranging Implications in Tissue Kinetics. *British Journal of Cancer*, 1972, Vol. 26, no.4, pp. 239–257.
86. Kessenbrock K., Krumbholz M., Schonermarck U., Back W., Gross W.L., Werb Z., Grone H., Brinkmann V., Jenne D. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis. *Nat Med.*, 2009, Vol.15, no.6, pp. 623–625.
87. Khandpur R., Carmona-Rivera C., Vivekanandan-Giri A., Gizinski A., Yalavarthi S., Knight J. S., ... Kaplan M. J. NETs Are a Source of Citrullinated Autoantigens and Stimulate Inflammatory Responses in Rheumatoid Arthritis. *Science Translational Medicine*, 2013, 5(178), 178ra40–178ra40. doi:10.1126/scitranslmed.3005580.
88. Khoury M. K., Gupta K., Franco S. R., Liu B. Necroptosis in the Pathophysiology of Disease. *The American Journal of Pathology*, 2020, Vol.190, no. 2, pp. 272–285.
89. Kobayashi K., Kaneda K., Kasama T. Immunopathogenesis of Delayed-Type Hypersensitivity. *Microscopy Research and Technique*, 2001, Vol. 53, no.4, pp. 241–245.
90. Kobayashi N., Karisola P., Pena-Cruz V., Dorfman D.M., Jinushi M., Umetsu S.E.....Freeman G. TIM-1 and TIM-4 glycoproteins bind phosphatidylserine and mediate uptake of apoptotic cells. *Immunity*. 2007, Vol.27, no.6, pp.927–940.
91. Kolly L., Busso N., Palmer G., Talabot-Ayer D., Chobaz V., So A. Expression and function of the NALP3 inflammasome in rheumatoid synovium. *Immunology*, 2010, Vol.129, no. 2, pp. 178–185.
92. Kono H., Karmarkar D., Iwakura Y., Rock K.L. Identification of the cellular sensor that stimulates the inflammatory response to sterile cell death. *J. Immunol.*, 2010, Vol.184, no.8, pp. 4470–4478.
93. Kovacs J. R., Li C., Yang Q., Li G., Garcia I. G., Ju S., Roodman D. G., Windle J. J., Zhang X., Lu B. Autophagy promotes T-cell survival through degradation of proteins of the cell death machinery. *Cell Death Differ.*, 2012, Vol.19, no.1, pp. 144–152.
94. Krainer J., Siebenhandl S., Weinhäusel A. Systemic autoinflammatory diseases. *Journal of Autoimmunity*, 2020, 102421. doi:10.1016/j.jaut.2020.102421.
95. Kril I., Havrylyuk A., Potomkina H., Chopyak V. Apoptosis and secondary necrosis of neutrophils and monocytes in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis: a cohort study. *Rheumatology International.*, 2020, doi:10.1007/s00296-020-04642-0.
96. Kroemer G.R., Galluzzi L., Vandenabeele P., Abrams J., Alnermi E., Baehrecke E.....Melino G. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death. *Cell Death Differ.*, 2009, Vol. 16, no.1, pp. 3-11.
97. Krysko D.V., Denecker G., Festjens N., Gabriels S., Parthoens E., D’Herde K., Vandenabeele P. Macrophages use different internalization mechanisms to clear apoptotic and necrotic cells. *Cell Death Differ.*, 2006, Vol.13, no. 12, pp. 2011–2022.
98. Lamkanfi M., Sarkar A., Vande Walle L., Vitari A.C., Amer A.O., Wewers M.D., Tracey K.J., Kanneganti T.D., Dixit V.M. Inflammasome-dependent release of the alarmin HMGB1 in endotoxemia. *J. Immunol.*, 2010, Vol. 185, no. 7, pp. 4385–4392.

99. Laster S.M., Wood J.G., Gooding L.R. Tumor necrosis factor can induce both apoptic and necrotic forms of cell lysis. *J. Immunol.*, 1988, Vol. 141, no.8, pp. 2629–2634.
100. Lauber K., Bohn E., Krober S.M., Xiao Y.J., Blumenthal S.G., Lindemann R.K., Marini P., Wiedig C., Zobywalski A., Baksh S., Xu Y., Autenrieth I., Schulze-Jsthoff K., Belka C., Stuhler G., Wesselborg S. Apoptotic cells induce migration of phagocytes via caspase-3-mediated release of a lipid attraction signal. *Cell*, 2003, Vol. 113, no.6, pp. 717–730.
101. Lawlor K.E., Khan N., Mildenhalletal A., Gerlic M., Croker B., Dczuz A.....Vince J. RIPK3 promotes cell death and NLRP3 inflammasome activation in the absence of MLKL. *Nature Communications*, 2015, 6:6282. doi: 10.1038/ncomms7282.
102. Lee J.W., M. Eparaud J., Sun J.E., Becker A.C., Cheng A.R., Yonekura J.K., Heath S.J. Peripheral antigen display by lymph node stroma promotes T cell tolerance to intestinal self. *Nat. Immunol.* 2007. Vol. 8, no. 2, pp.181– 190.
103. Leffler J., Gullstrand B., Jonsen A., Nilsson J.A., Martin M., Blom A.M., Bengtsson A. Degradation of neutrophil extracellular traps covaries with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.*, 2013, Vol.15(4):R84. doi:10.1186/ar4264.
104. Levine B., Mizushima N., Herbert W. Virgin Autophagy in immunity and inflammation. *Nature*, 2011, Vol. 469, pp.323-334.
105. Li J., McQuade T., Siemer A., Napetschnig J., Moriwaki K., Hsiao Y., Damko E., Moquin D., Walz T., McDermott A., Chan F., Wu H. The RIP1/RIP3 necrosome forms a functional amyloid signaling complex required for programmed necrosis. *Cell*, 2012, Vol.150, no. 2, pp. 339–350.
106. Li W., Yang Q., Mao Z. Chaperone-mediated autophagy: machinery, regulation and biological consequences. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2011, Vol. 68, no.5, pp. 749–763.
107. Li Y., Shen Y., Jin K., Wen Z., Cao W., Wu B., Wen R., Tian L., Berry G., Goronzy J., Weyand C. M. The DNA Repair Nuclease MRE11A Functions as a Mitochondrial Protector and Prevents T Cell Pyroptosis and Tissue Inflammation. *Cell Metabolism*, 2019, Vol. 30, no. 3, pp.477-492.
108. Liberale L., Carbone F., Vecchié A., Diaz-Cañestro C., Camici G., Montecucco F., Dallegri F., Bonaventura A. The Pathophysiological Role of Neutrophil Extracellular Traps in Inflammatory Diseases. *Thrombosis and Haemostasis*, 2018, Vol.118, no.1, pp. 6-27.
109. Lin N.Y., Beyer C., Gieb A., Kireva T., Scholtysek C., Uderhardt S., Enrique L. Munoz E.L., Dees C., Distler J.H. Autophagy regulates TNF α -mediated joint destruction in experimental arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2013, Vol.72, no.5, pp.761–768.
110. Lleo, A., Selmi C., Invernizzi P., Podda M., Gershwin M. E. The consequences of apoptosis in autoimmunity. *Journal of Autoimmunity*, 2008, Vol. 31, no.3, pp. 257–262.
111. Lood C., Blanco L. P., Pumalike M. M., Carmona-Rivera C., De Ravin S., Smith C., Malech H., Ledbetter J., Elkon K., Kaplan M. Neutrophil extracellular traps enriched in oxidized mitochondrial DNA are interferogenic and contribute to lupus-like disease. *Nature Medicine*, 2016, Vol. 22, no. 2, pp. 146–153.
112. Lopalco G., Cantarini L., Vitale A., Iannone F., Anelli M. G., Andreozzi, L., Lapadula G., Galeazzi M., Rigante D. Interleukin-1 as a Common Denominator from Autoinflammatory to Autoimmune Disorders: Premises, Perils, and Perspectives. *Mediators of Inflammation*, 2015, 1–21. doi:10.1155/2015/194864
113. Ludemann, J., Utecht, B., and Gross, W. L. Anti-neutrophil cytoplasm antibodies in Wegener’s granulomatosis recognize an elastinolytic enzyme. *J. Exp. Med.*, 1990, Vol. 171, pp. 357–362.
114. Luo X., Y., Yuan J.L., Liu et al J. Increased macroautophagy in interferon-gamma-producing T cells from patients with newly diagnosed systemic lupus erythematosus. *Chinese Medical Journal*, 2018, Vol. 131, no. 13, pp. 1527–1532.

115. Maeda A., Fadeel B. Mitochondria released by cells undergoing TNF- α -induced necroptosis act as danger signals. *Cell Death & Disease*, 2014, 5(7), article e1312. doi: 10.1038/cddis.2014.277.
116. Martin S.J., Henry C.M., Cullen S.P. A perspective on mammalian caspases as positive and negative regulators of inflammation. *Mol. Cell*, 2012, Vol. 46, no. 4, pp. 387–397.
117. Martinod K., Wiltsch T., Farley K., Gallant M., Remold-Donnell E., Wagner D. Neutrophil elastase-deficient mice form neutrophil extracellular traps in an experimental model of deep vein thrombosis. *J. Thromb. Haemost.*, 2016, Vol.14, no.3, pp.551–558.
118. Masters S. L., Simon A., Aksentijevich I., Kastner D. L. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Annu. Rev. Immunol.*, 2009, Vol. 27, pp.621–668.
119. Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science*, 2002, Vol. 296, pp. 301–305.
120. Mayes M.D., Bossini-Castillo L., Gorlova O., Martin J.E., Zhou X., Chen W.V.....Martin J. Immunochip analysis identifies multiple susceptibility loci for systemic sclerosis. *Am. J. Hum. Genet.*, 2014, Vol. 94, no.1, pp. 47–61.
121. McGonagle D., McDermott M. F. A Proposed Classification of the Immunological Diseases. *PLoS Medicine*, 2006, 3(8), e297. doi:10.1371/journal.pmed.0030297.
122. McLeod I. X., He Y. Roles of autophagy in lymphocytes: reflections and directions. *Cell. Mol. Immunol.*, 2010, Vol.7, no. 2, pp. 104–107.
123. Mcllroy D. J., Jarnicki A. G., Au G. G., Lott N., Smith D., Hansbro P., Balogh Z. Mitochondrial DNA neutrophil extra cellular traps are formed after trauma and subsequent surgery. *J. Crit. Care*, 2014, 29(6):1133.e1-e5. doi: 10.1016/j.jcrc.2014.07.013.
124. Mehrpour M., Esclatine A., Beau I., Codogno P. Overview of macroautophagy regulation in mammalian cells. *Cell Res.*, 2010, Vol. 20, no.7, pp. 748–762.
125. Metzler K.D., Goosmann C., Lubojemska A., Zychlinsky A., Papayannopoulos V. A myeloperoxidase-containing complex regulates neutrophil elastase release and actin dynamics during NETosis. *Cell Rep*. 2014, Vol. 8, no.3, pp.883–896.
126. Mijaljica D., Prescott M., Devenish R. J. Microautophagy in mammalian cells: revisiting a 40-year-old conundrum. *Autophagy*, 2011, Vol. 7, no. 7, pp. 673– 682.
127. Mitchell J.S., Li N., Weinhold N., Forsti A., Ali M., van Duin M.....Houlston R. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for multiple myeloma. *Nat Commun.*, 2016, 7:12050. doi: 10.1038/ncomms12050.
128. Mizushima N. Autophagy: process and function. *Genes Dev.*, 2007, Vol. 21, no.22, pp. 2861–2873.
129. Mizushima N., Klionsky D. J. Protein turnover via autophagy: implications for metabolism. *Annu. Rev. Nutr.*, 2007, Vol. 27, pp.19–40.
130. Mizushima N., Yoshimori T., Levine B. Methods in mammalian autophagy research. *Cell*, 2010, Vol. 140, no. 3, pp. 313–326.
131. Mocarski E.S., Upton J.W., Kaiser W.J. Viral infection and the evolution of caspase 8-regulated apoptotic and necrotic death pathways. *Nat. Rev. Immunol.*, 2011, Vol.12, no. 2, pp. 79–88.
132. Mohr W., Westerhellweg H., Wessinghage D. Polymorphonuclear granulocytes in rheumatic tissue destruction. III. An electron microscopic study of PMNs at the pannus-cartilage junction in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1981, Vol. 40, 396–399.
133. Mosser D.M., Edwards J.P. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol.*, 2008, Vol. 8, no. 12, pp. 958–969.
134. Munoz L. E., Lauber K., Schiller M., Manfredi A. A., Herrmann M. The role of defective clearance of apoptotic cells in systemic autoimmunity. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2010, Vol. 6, no. 5, pp.280–289.
135. Munoz L., van Bavel C., Franz S., Berden J., Herrmann M., van der Vlag J. Apoptosis in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2008, Vol.17, no.5, pp. 371–375.

136. Münz C. Autophagy and antigen presentation. *Cellular Microbiology*, 2006, Vol. 8, no. 6, pp. 891–898.
137. Munz C. Antigen processing via autophagy - not only for MHC class II presentation anymore? *Curr. Opin. Immunol.* 2010, Vol.22, pp.89–93.
138. Muruve D. A., Petrilli V., Zaiss A., White L., Clark S., Ross P., Parks R., Tschopp J. The inflammasome recognizes cytosolic microbial and host DNA and triggers an innate immune response. *Nature*, 2008, Vol. 452, pp. 103–107.
139. Nagata S. Apoptosis and Clearance of Apoptotic Cells. *Annu. Rev. Immunol.*, 2018, Vol. 36, pp. 489–517.
140. Nagy G., Barcza M., Gonchoroff N., Phillips P. E., Perl A. Nitric oxide-dependent mitochondrial biogenesis generates Ca²⁺ signaling profile of lupus T cells. *J. Immunol.*, 2004, Vol. 173, no. 6, pp. 3676–3683.
141. Ning X., Wang Y., Jingetal M. Apoptotic caspases suppress type I interferon production via the cleavage of cGAS, MAVS, and IRF3. *Molecular Cell*, Vol. 74, no.1, pp. 19–31.
142. Oppenheim J.J., Yang D. Alarmins: chemotactic activators of immune responses. *Curr. Opin. Immunol.*, 2005, Vol. 17, no.4, pp.359–365.
143. Panaretakis T., Kepp O., Brockmeier U., Tesniere A., Bjorklund A.C., Chapman D.C., Durchschlag M., Joza N., Pierron G., van Endert, P., Yuan J., Zitvogel L., Madeo F., Williams D., Kroemer G. Mechanisms of preapoptotic calreticulin exposure in immunogenic cell death. *EMBO J.*, 2009, Vol. 28, no.5, pp. 578–590.
144. Park S.Y., Jung M.Y., Kim H.J., Lee S.J., Kim S.Y., Lee B.H., Kwon T., Park R., Kim I. Rapid cell corpse clearance by stabilin-2, a membrane phosphatidylserine receptor. *Cell Death Differ.*, 2008, Vol.15, no.1, pp.192–201.
145. Pasparakis M., Vandenabeele P. Necroptosis and its role in inflammation. *Nature*, 2015, Vol. 517(7534), pp. 311–320.
146. Pierdominici M., Vomero M., Barbati C., Colasanti T, Maselli A., Vacirca D., Giovannetti A., Malorni W., Ortona E. Role of autophagy in immunity and autoimmunity, with a special focus on systemic lupus erythematosus. *FASEB J.* ,2012, Vol. 26, no. 4, pp.1400–1412.
147. Pisetsky D. S., Erlandsson-Harris H., Andersson U. High-mobility group box protein 1 (HMGB1): an alarmin mediating the pathogenesis of rheumatic disease. *Arthritis Research & Therapy*, 2008;10(3):209. doi:10.1186/ar2440.
148. Pua H. H., He Y.W. Maintaining T lymphocyte homeostasis: another duty of autophagy. *Autophagy*, 2007, Vol. 3, no.3, pp.266–267.
149. Pua H. H., Guo J., Komatsu M., He Y. W. Autophagy is essential for mitochondrial clearance in mature T lymphocytes. *J. Immunol.*, 2009, Vol. 182, no.7, pp. 4046 – 4055.
150. Puri A.W., Broz P., Shen A., Monack D.M., Bogyo M. Caspase-1 activity is required to bypass macrophage apoptosis upon Salmonella infection. *Nat. Chem. Biol.*, 2012, Vol.8, no.9, 745–747.
151. Radic M. Clearance of apoptotic bodies, NETs, and Biofilm DNA: implications for autoimmunity. *Front Immunol.*, 2014;5:365. doi: 10.3389/fimmu.2014.00365.
152. Radic M., Herrmann M. J., van der Vlag, Rekvig O. P. Regulatory and pathogenetic mechanisms of autoantibodies in SLE. *Autoimmunity*, 2011, Vol. 44, no. 5, pp. 349–356.
153. Ren Y., Tang J., Mok M.Y., Chan A.W., Wu A., Lau C.S. Increased apoptotic neutrophils and macrophages and impaired macrophage phagocytic clearance of apoptotic neutrophils in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, 2003, Vol. 48, no. 10, pp. 2888–2897.
154. Riedl S.J., Salvesen G.S. The apoptosome: signalling platform of cell death. *Nature reviews / Molecular cell biology*, 2007, Vol. 8, no.5, pp. 405 – 413.
155. Rizzo C., Grasso G., Castaniti G., Ciccia F., Guggino G. Primary Sjogren Syndrome: Focus on Innate Immune Cells and Inflammation. *Vaccines*, 2020, Vol. 8, no.2, pp.1-23.
156. Roberts T.L., Idris A., Dunn J.A., Kelly G.M., Burnton C.M., Hodgson S., Hardy L.L., Garceau V., Sweet M.J., Ross L.I., Hume A.D., Stacey J.K. HIN- 200 proteins regulate

- caspase activation in response to foreign cytoplasmic DNA. *Science*, 2009, Vol.323(5917), pp.1057–1060.
157. Robinson N., McComb S., Mulligan R., Dudani R., Krishnan L., Sad S. Type I interferon induces necroptosis in macrophages during infection with *Salmonella enterica*, serovar Typhimurium. *Nature Immunology*, 2012, Vol. 13, no. 10, pp. 954–962.
 158. Rock K.L., Kono H. The inflammatory response to cell death. *Annu. Rev. Pathol.*, 2008, Vol. 3, pp. 99–126.
 159. Rock K.L., Latz E., Ontiveros F., Kono H. The sterile inflammatory response. *Annu. Rev. Immunol.*, 2010, Vol. 28, pp.321–342.
 160. Rubartelli A., Poggi A., Zocchi M.R. The selective engulfment of apoptotic bodies by dendritic cells is mediated by the alpha(v)beta3 integrin and requires intracellular and extracellular calcium. *Eur. J. Immunol.*, 1997, Vol.27, no.8, pp.1893–1900.
 161. Sangaletti S., Tripodo C., Chiodoni C., Guarnotta C., Cappetti B., Casalini P., Piconese S., Parenza M., Guiducci C., Vitali C., Colombo M. Neutrophil extracellular traps mediate transfer of cytoplasmic neutrophil antigens to myeloid dendritic cells toward ANCA induction and associated autoimmunity. *Blood*, 2012, Vol.120, no.15, pp. 3007–3018.
 162. Sarhan J., Liu B.C., Muendleinetal H.I. Constitutive interferon signaling maintains critical threshold of MLKL expression to license necroptosis. *Cell Death and Differentiation*, 2019, Vol. 26, no. 2, pp. 332–347.
 163. Schauer C., Janko C., Munoz L.E., Zhao Y., Kienhofer D., Frey B.....Herrmann M. Aggregated neutrophil extracellular traps limit inflammation by degrading cytokines and chemokines. *Nat. Med.*, 2014, Vol.20, no. 5, pp. 511–517.
 164. Schmid D., Pypaert M. Munz C. Antigen-loading compartments for major histocompatibility complex class II molecules continuously receive input from autophagosomes. *Immunity*, 2007, Vol. 26, no.1, pp. 79–92.
 165. Schorn C., Janko C., Latzko M., Chaurio R., Schett G., Herrmann M. Monosodium urate crystals induce extracellular DNA traps in neutrophils, eosinophils, and basophils but not in mononuclear cells. *Front Immunol.*, 2012;3:277. doi: 10.3389/fimmu.2012.00277.
 166. Sciorati C., Rigamonti E., Manfredi A. A., Rovere-Querini P. Cell death, clearance and immunity in the skeletal muscle. *Cell Death & Differentiation*, 2016, Vol.23, no.6, pp.927–937.
 167. Shin M. S., Kang Y., Lee N., Wahl R., Kim S., Kang K., Lazova R., Kang I. Self double-stranded (ds)DNA induces IL-1 β production from human monocytes by activating NLRP3 inflammasome in the presence of anti- dsDNA antibodies. *Journal of Immunology*, 2013, Vol. 190, no. 4, pp. 1407–1415.
 168. Shin M. S., Kang Y., Wahl E.R., Park H., Lasova R., Leng L., Mamula M., Krishnaswamy S., Bucala R., Kang I. Macrophage Migration Inhibitory Factor Regulates U1 Small Nuclear RNP Immune Complex–Mediated Activation of the NLRP3 Inflammasome. *Arthritis & Rheumatology*, 2019, Vol. 71, no. 1, pp. 109–120.
 169. Siegert C., Daha M., Westedt M.L., van der Voort E., Breedveld F. IgG autoantibodies against C1q are correlated with nephritis, hypocomplementemia, and dsDNA antibodies in systemic lupus erythematosus. *The Journal of Rheumatology*, 1991, vol. 18, no. 2, pp. 230–234.
 170. Silke J., Rickard J.A., Gerlic M. The diverse role of RIP kinases in necroptosis and inflammation. *Nature Immunology*, 2015, Vol. 16, no. 7, pp. 689–697.
 171. Spengler J., Lugonia B., Jimmy Ytterberg A., Zubarev R., Creese A., Pearson M..... Scheel-Toellner D. Release of active peptidyl arginine deiminases by neutrophils can explain production of extracellular citrullinated autoantigens in rheumatoid arthritis synovial fluid. *Arthritis Rheumatol.*, 2015, Vol.67, no.12, pp.3135–3145.
 172. Sutterwala F.S., Ogura Y., Szczepanik M., Lara-Tejero M., Lichtenberger G.S., Grant E. P., Bertin J., Coyle A.J., Galan J.E., Askenase P.W., Fravell R.A. Critical role for

- NALP3/CIAS1/Cryopyrin in innate and adaptive immunity through its regulation of caspase-1. *Immunity*, 2006, Vol. 24, no. 3, pp. 317–327.
173. Sutton C.E., Lalor S.J., Sweeney C.M., Brereton C.F., Lavelle E.C., Mills K.H. Interleukin-1 and IL-23 induce innate IL-17 production from $\gamma\delta$ -T cells, amplifying Th17 responses and autoimmunity. *Immunity*, 2009, Vol. 31, no. 2, pp.331–341.
174. Takeshige K., Baba M., Tsuboi S., Noda T., Ohsumi Y. Autophagy in yeast demonstrated with proteinase-deficient mutants and conditions for its induction. *The Journal of Cell Biology*, 1992, Vol.119, no.2, pp. 301–311.
175. Tanaka T., Warner B. M., Odani T., Ji Y., Mo Y.-Q., Nakamura H., ... Chiorini J. A. LAMP3 induces apoptosis and autoantigen release in Sjögren’s syndrome patients. *Scientific Reports*, 2020, 10(1). doi:10.1038/s41598-020-71669-5
176. Tang S., Zhang Y., Yin S .W., Gao X., Shi W., Wang Y., Huahg X., Wang L., Zou L., Zhao J., Huang Y., Shan L., Gounni A., Wu Y., Zhang J. Neutrophil extracellular trap formation is associated with autophagy-related signalling in ANCA-associated vasculitis. *Clin. Exp. Immunol.*, 2015, Vol.180, no. 3, pp.408–418.
177. Taylor R. C., Cullen S. P., Martin S. J. Apoptosis: controlled demolition at the cellular level. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2008, Vol. 9, no.3, pp. 231–241.
178. Tillack K., Breiden P., Martin R., Sospedra M. T lymphocyte priming by neutrophil extracellular traps links innate and adaptive immune responses. *J. Immunol.*, 2012, Vol.188, no. 7, pp.3150–3159.
179. Tsuchiya K. Switching from Apoptosis to Pyroptosis: Gasdermin-Elicited Inflammation and Antitumor Immunity. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(1), 426. doi:10.3390/ijms22010426.
180. Urban C.F., Reichard U., Brinkmann V., Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps capture and kill *Candida albicans* yeast and hyphal forms. *Cell Microbiol.*, 2006, Vol.8, no.4, pp.668–676.
181. Valesini G., Gerardi M C., Iannuccelli C., Pacucci V., Pendolino M., Shoenfeld Y. Citrullination and autoimmunity. *Autoimmun. Rev.*, 2015, Vol.14, no.6, pp.490–497.
182. Vandanmagsar B., Youm Y. H., Ravussin A., Galgani J. E., Stadler K., Mynatt R. L., Ravussin E., Stephens J. M., Dixit V. D. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nature medicine*, 2011, Vol. 17, no.2. pp. 179–188.
183. Vande Walle L., Lamkanfi M. Pyroptosis. *Current Biology*, 2016, 26(13), R568–R572. doi:10.1016/j.cub.2016.02.019 .
184. Vandivier R.W., Fadok V.A., Ogden C.A., Hoffmann P.R., Brain J.D., Accurso F.J. Impaired clearance of apoptotic cells from cystic fibrosis airways. *Chest.*, 2002;121(3 Suppl):89S.
185. Voll R.E., Herrmann M., Roth E.A., Stach C. Kalden J.R., Girkontaite I. Immunosuppressive effects of apoptotic cells. *Nature*, 1997, Vol. 390, no. 6658, pp. 350–351.
186. Wu M-Y., Lu J-H. Autophagy and Macrophage Functions: Inflammatory Response and Phagocytosis. *Cells*, 2020, 9, 70; doi:10.3390/cells9010070.
187. Wu X., Li K., Yang H., Yang B., Lu X., Zhao L., ... Zhang X. Complement C1q synergizes with PTX3 in promoting NLRP3 inflammasome over-activation and pyroptosis in rheumatoid arthritis. *Journal of Autoimmunity*, 2019, 102336. doi:10.1016/j.jaut.2019.102336.
188. Wu X., Ren G., Zhou R., Ge J., Chen F.-H. The role of Ca²⁺ in acid-sensing ion channel 1a-mediated chondrocyte pyroptosis in rat adjuvant arthritis. *Laboratory Investigation*, 2019, Vol.99, no.4, pp. 499-513.
189. Xie L., Xu J. Role of MiR-98 and its underlying mechanisms in systemic lupus erythematosus. *The Journal of Rheumatology*, 2018, Vol. 45, no. 10, pp. 1397–1405.

190. Xu J., Jiang Y., Wang J., Shi X., Liu Q., Liu Z., Fan J. Macrophage endocytosis of high-mobility group box 1 triggers pyroptosis. *Cell Death & Differentiation*, 2014, Vol. 21, no.8, pp. 1229–1239.
191. Xu Y., Jagannath C., Liu X-D., Sharafkhaneh A., Kolodziejska K., Eissa T. Toll-like Receptor 4 Is a Sensor for Autophagy Associated with Innate Immunity. *Immunity*, 2007, Vol. 27,no.1, pp.135–144.
192. Yang F., He Y., Zhai Z., Sun E. Programmed Cell Death Pathways in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of Immunology Research*, 2019, Article ID 3638562, 1–13. doi:10.1155/2019/363856.
193. Yang Y., Jiang G., Zhang P., Fan J. Programmed cell death and its role in inflammation. *Military Medical Research*, 2015, 2(1). doi:10.1186/s40779-015-0039-0.
194. Yao Z., Delorme-Axford E., Backues S.K., Klionsky D.J. Atg41/Icy2 regulates autophagosome formation. *Autophagy*, 2015, 11:2288–99. doi: 10.1080/15548627.2015.1107692.
195. Ye X., Zhou X-J., Zhang H. Exploring the Role of Autophagy-Related Gene 5 (ATG5) Yields Important Insights Into Autophagy in Autoimmune / Autoinflammatory Diseases. *Front. Immunol.*, 2018, Vol.9: Article 2334. doi: 10.3389/fimmu.2018.02334.
196. Yipp B.G., Kubes P. NETosis: how vital is it? *Blood*, 2013, Vol.122, no.16, pp.2784–2794.
197. Zhang D.W., Shao J., Lin J., Zhang N., Lu B.J., Lin S.C., Dong M.Q., Han J. RIP3, an energy metabolism regulator that switches TNF- induced cell death from apoptosis to necrosis. *Science*, 2009, Vol. 325, pp. 332–336.
198. Zhang S., Lu X., Shu X., Tian X., Yang H., Yang W., Zhang Y., Wang G. Elevated plasma cfDNA may be associated with active lupus nephritis and partially attributed to abnormal regulation of neutrophil extracellular traps (NETs) in patients with systemic lupus erythematosus. *Intern. Med.*, 2014, Vol. 53, no.24, pp.2763–2771.
199. Zhao J., Jitkaew S., Cai, Z., Choksi S., Li Q., Luo J., Liu, Z.G. Mixed lineage kinase domain-like is a key receptor interacting protein 3 down-stream component of TNF-induced necrosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2012, Vol. 109, no.14, pp.5322–5327.
200. Zhou X.J., Lu X.L., Lv J.C., Yang H.Z., Qin L.X., Zhao M.H., Su Y., Li Z., Zhang H. Genetic association of PRDM1-ATG5 intergenic region and autophagy with systemic lupus erythematosus in a Chinese population. *Ann. Rheum. Dis.*, 2011, Vol.70, no.7, pp.1330–1337.
201. Zhu L., Wang H., Wu Y., He Z., Qin Y., Shen Q. The Autophagy Level Is Increased in the Synovial Tissues of Patients with Active Rheumatoid Arthritis and Is Correlated with Disease Severity. *Mediators of Inflammation*, 2017. 1–9. doi:10.1155/2017/7623145.
202. Zickert A., Palmblad K., Sundelin B., Chavan S., Tracey K., Bruchfeld A., Gunnarsson I. Renal expression and serum levels of high mobility group box 1 protein in lupus nephritis. *Arthritis Research & Therapy*, 2012, Vol. 14, no. 1, p. R36. doi: 10.1186/ar3747.
203. Zoncu R., Efeyan A., Sabatini D. M. mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, 2011, Vol.12, no.1, pp. 21–35.

**“СИГНАЛЫ ОПАСНОСТИ/ТРЕВОГИ” ВНЕКЛЕТОЧНОГО
МАТРИКСА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ПРИ
ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ
ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

Как указывалось в главе 1 процессы системной прогрессирующей дезорганизации рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани при ИВРЗ, согласно Р. Klempner [41], а также А.И.Струкову и А.Г.Берларян [3], проявляются такими общепатологическими процессами, как мукоидное набухание, фибриноидные изменения, клеточные реакции, склеротические процессы и васкулиты. Время наступления указанных изменений и их взаимосвязь позволяет трактовать эти изменения как этапы развития патологического процесса. Для ИВРЗ характерны полиморфные изменения, включающие в себя свежие дистрофические изменения соединительной ткани и более старые в форме процессов организации и склероза при наличии выраженного в той или иной степени клеточного воспалительного инфильтрата (КВИ). Эти процессы обуславливают ключевую особенность ИВРЗ, а именно – прогрессирующее течение заболевания.

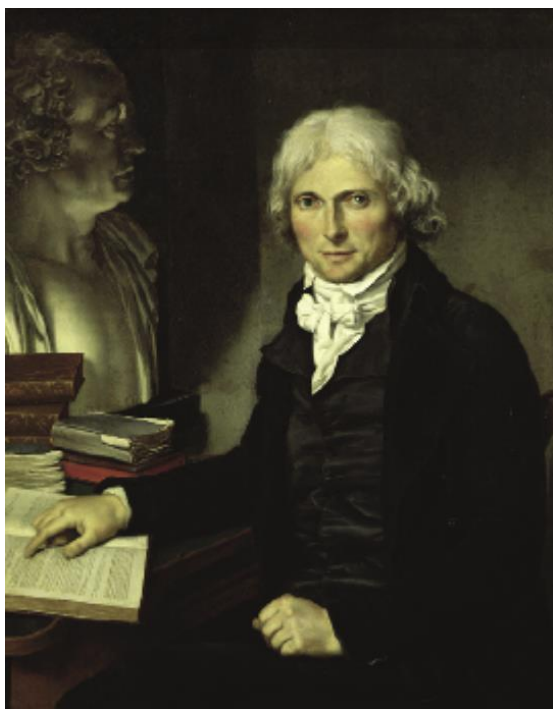
Фундаментальной особенностью указанных процессов является продукция триггеров аутовоспалительных процессов при ИВРЗ - т.н. “сигналов опасности/тревоги”, являющихся продуктами любых форм гибели клеток и тканевой дезорганизации. Впервые патогенетическая значимость “сигналов опасности/тревоги” в индукции аутовоспалительных процессов была представлена в публикации Polly Matzinger, названной “Tolerance, Danger, and the Extended Family” [49]. Эта и последующие публикации Polly Matzinger коренным образом изменили наши представления о патофизиологической сущности аутовоспалительных процессов, прежде всего о функциональном предназначении рецепторов врождённого иммунитета - PRR-рецепторов, их роли в поддержании иммунного гомеостаза и участии системы иммунитета в патогенезе многих заболеваний, в частности, ИВРЗ.

В последующем “сигналы опасности/тревоги”, т.е. эндогенные молекулы, высвобождаемые из поврежденной ткани или погибших клеток, были названы *молекулярными паттернами, связанными с повреждением (damage-associated molecular pattern) – DAMPs*, стимулирующие иммунный ответ посредством взаимодействия с PRR-рецепторами.

Предложенная Polly Matzinger “теория опасности” отводила участие реактивности системы иммунитета в область динамического тканевого гомеостаза. Антигенные субстанции тканей организма, по Polly Matzinger, являются значительной функциональной частью индукции иммунного ответа. Повреждённые ткани определяют, соответственно, ткане-специфический иммунный ответ. Результаты исследований молекулярно-клеточных процессов при DAMP-индуцированном воспалении свидетельствуют о вовлечении всех известных механизмов врождённого иммунитета при

аутовоспалительных процессах, как следствие PRR-DAMP взаимодействий, а также индукции аутореактивного Т-клеточного иммунного ответа и продукции цитопатогенных ауто-АТ. Иными словами, наш организм способен отличать “здоровый” гомеостаз тканей или встречи с чужеродными “дружественными” микроорганизмами от потенциальной “опасности”, которая может исходить от патогенов и/или поврежденной ткани. DAMPs инициируют иммунную воспалительную реакцию, что позволяет АГ-презентирующим клеткам индуцировать адаптивный иммунный ответ.

Впервые идею о значении нарушенных тканевых структур в развитии заболеваний высказал основоположник учения о тканях (гистологии) выдающийся французский анатом, физиолог и врач Мари Франсуа Ксавье Биша (1771-1802). Болезнь, по Биша, является патологическим процессом, протекающий в конкретных тканях, а не в органах в целом. Таким образом Биша вводит понятие «тканевой патологии», при которой болезнь понималась как изначально процесс местного характера (на уровне клеток и тканей) и дальнейшее развитие процесса охватывает другие органы и системы. Безусловно, провидческий дар Биша сыграл выдающуюся роль в развитии общего учения о патогенезе болезней как важнейшей части патологии человека.



Мари Франсуа Ксавье Биша (1771-1802), выдающийся французский анатом, хирург, физиолог, основоположник учения о «тканевой патологии» и медицинской дисциплины - гистологии

С общепатологических позиций под тканевым гомеостазом следует понимать сохранение оптимальных взаимоотношений между составными частями ткани при условии непрерывного изменения степени его функциональной активности в системе целостного организма. Структурную основу тканевого гомеостаза составляют изменения клеток и межклеточного вещества, с помощью которых одновременно обеспечиваются колебания функциональной активности ткани, органа, с одной стороны, и сохранение постоянства его внутренней среды – с другой. Стабильный гомеостаз клетки обеспечивается увеличением или уменьшением числа активно функционирующих внутриклеточных органелл и структур, а также их гиперплазией, приводящей к гипертрофии клетки. Широкий диапазон

функциональной активности ткани и/или органа обеспечивается изменением количества активно функционирующих клеток, их гипертрофией и увеличением числа посредством митоза.

В условиях нормы, т.е. при отсутствии патологического процесса, основу тканевого гомеостаза составляет *физиологическая тканевая (клеточная) регенерация*, обеспечивающая функционирование того или иного органа. При наличии патологического процесса, когда в результате действия флогогенных факторов происходит альтерация участков ткани и/или органа тканевой гомеостаз резко нарушается. В этом случае для восстановления последнего необходимо быстрое возмещение повреждённых частей ткани и/или органа, что обеспечивается процессами *репаративной регенерации*. Репаративная регенерация сопровождается интенсификацией внутриклеточных гиперпластических процессов в сохранившихся клетках, приводящих к клеточной гипертрофии. Кроме этого, при репаративной регенерации существенно возрастает митотическая активность КВИ.

По характеру процессов репаративной регенерации последнюю можно разделить на три группы. В одной нормализация структуры и функции после повреждения обеспечивается преимущественно или исключительно на основе митоза, в другой – путём различных сочетаний клеточной и внутриклеточной регенерации и в третьей – только на основе внутриклеточной регенерации [2]. Необходимо отметить, что изложенные выше краткие основы тканевого гомеостаза отражают концептуальные взгляды основоположника учения о гомеостазе французского учёного Клода Бернара (1813-1878). Его формулировка «Постоянство внутренней среды — залог свободной и независимой жизни» остаётся актуальной и в настоящее время. Становление экспериментальной медицины неразрывно связано с именем Клода Бернара.

В целом, реактивность рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани несёт в себе уникальные качества, состоящие в том, что воздействие различных по своим характеристикам флогогенов сопровождается однотипной реакцией этой ткани, в каких бы органах она не располагалась. Именно это качество составило научную основу учения о коллагенозах Пауля Клемперера, о которой упоминалось в главе 1.



Клод Берна́р (1813 – 1878), выдающийся французский медик, физиолог, патолог, автор теории гомеостаза, основоположник экспериментальной медицины

3.1. Внеклеточный матрикс как источник провоспалительных DAMPs при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

Как известно, внеклеточный матрикс (extracellular matrix, ECM), составляющий основу рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани, обеспечивает механическую поддержку клеток и транспорт химических веществ. Кроме того, клетки соединительной ткани образуют с компонентами внеклеточного матрикса контакты, обеспечивающие сигнальные функции и участвующие в миграции клеток.

Основными компонентами внеклеточного матрикса являются два главных класса макромолекул – это *гликозаминогликаны (ГАГ)* и *фибриллярные белки*, такие как коллаген и эластин.

ГАГ представляют собой неветвящиеся полисахаридные цепочки повторяющихся дисахаридных остатков. По типу сахарных остатков, типу связей между ними, а также по числу и положению сульфатных групп различают четыре главные группы гликозаминогликанов: это 1) гиалуриновая кислота, 2) хондроитинсульфат и дерматансульфат, 3) гепарансульфат и 4) кератансульфат. Количество гликозаминогликанов в соединительной ткани обычно составляет менее 10 % от содержания фибриллярных белков. Однако благодаря своей способности к гелеобразованию гликозаминогликановые цепи занимают большую часть внеклеточного пространства. Благодаря высокой плотности отрицательных зарядов их молекулы притягивают множество таких осмотически активных ионов, как Na^+ , что ведет к насыщению в матрикс большого количества воды.

ГАГ, ковалентно сшитые с белком, формируют *протеогликаны* (агрекан, декорин). Единственным исключением из этого правила является гиалуриновая кислота.

Протеогликаны, которые состоят из одной или нескольких сульфатированных цепей гликозаминогликанов и основных белков, включают большие протеогликаны и малые протеогликаны, богатые лейцином (SLRP) [33,72].

SLRP можно разделить на пять различных классов в зависимости от их количества LRR, аминокислотных остатков на N-конце и их хромосомного состава.

Молекулы протеогликанов в соединительной ткани образуют сильно гидратированное гелеподобное «основное вещество», в которое погружены фибриллярные белки. Полисахаридный гель обеспечивает механическое сопротивление ткани, одновременно позволяя питательным веществам, метаболитам и гормонам быстро переходить из кровеносного русла в клетки ткани и обратно. Коллагеновые волокна усиливают матрикс и упорядочивают его, а другие фибриллярные белки (эластин) придают ему упругость. Многие белки внеклеточного матрикса помогают клеткам достичь своего места назначения, осесть в нем и дифференцироваться.

Функции протеогликанов многообразны. они могут служить селективными фильтрами, регулирующими движение молекул и клеток

согласно их размерам и заряду. Протеогликианы играют важную роль в передаче химических сигналов от клетки к клетке. Они связывают различные сигнальные молекулы (в частности, фактор роста фибробластов - FGF), контролируя их продвижение по матриксу, активность и время функционирования, а также способствуя или препятствуя выполнению ими сигнальной функции. При воспалении гепарансульфат-содержащие протеогликианы иммобилизируют хемокины на эндотелиоцитах кровеносных сосудов *in situ*. Это позволяет хемокинам длительное время стимулировать переход лейкоцитов из кровеносного русла в воспаленную ткань. Сигнальные молекулы, в частности, трансформирующий фактор роста β (TGF β), могут связываться с фибриллярными белками матрикса, а с фибронектином связывается фактор роста эндотелия сосудов (VEGF).

В организации внеклеточного матрикса принимают участие несколько белков-неколлагенов, имеющих мультидоменную структуру, причем каждый домен содержит специфический сайт связывания с другими макромолекулами матрикса и с рецепторами на поверхности клеток. Таким образом эти белки способствуют также и прикреплению к нему клеток. Кроме того, подобно протеогликанам, они направляют движение клеток в развивающихся тканях, формируя пути, вдоль которых могут мигрировать клетки, либо, наоборот, служа преградой на пути клеток в запрещенные области.

Первым из этого класса белков охарактеризован фибронектин, большой гликопротеин, играющий большую роль во взаимодействиях клетки и матрикса. На молекуле фибронектина идентифицирована специфическая последовательность из трех аминокислот (*Arg-Gly-Asp*, или *RGD*), которая встречается в одном из доменов молекулы фибронектина. Эта последовательность - важнейший компонент сайта связывания с клеткой. Даже очень короткие пептиды, в состав которых входит *RGD*-последовательность, способны конкурировать с фибронектином за сайты связывания на поверхности клеток, ингибируя тем самым прикреплению клеток к фибронектиновому матриксу.

В деструкции внеклеточного матрикса принимают участие внеклеточные протеолитические ферменты (протеазами), которые действуют вблизи вырабатывающих их клеток. Многие из этих протеаз принадлежат к одному из двух больших классов. Большинство из них являются металлопротеазами матрикса (ММР1-9), и для их активности необходимы связанные Ca^{2+} и Zn^{2+} , другие представляют собой сериновые протеазы, у которых в активном центре имеется высоко реакционноспособный остаток серина. Металлопротеазы и сериновые протеазы совместно расщепляют коллаген, ламинин и фибронектин. Некоторые металлопротеазы, например *коллагеназы*, высокоспецифичны и расщепляют лишь определенные белки в небольшом количестве сайтов протеолиза. Таким образом, структурная целостность матрикса сохраняется, а степень протеолиза достаточна для миграции клеток.

Ингибиторами активности ММР являются тканевые ингибиторы металлопротеаз (ТИМР), а ингибиторами сериновых протеаз - *серины*.

Ингибиторы продуцируются во внеклеточное пространство и являются специфичными к соответствующей протеазе и прочно связываются с активным ферментом, блокируя его активность [1].

Таким образом, нарушение гомеостатических параметров рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани при ИВРЗ обуславливают важнейшее патогенетическое следствие этих процессов, а именно - продукции провоспалительных DAMPs. Источником DAMPs в этом случае является внеклеточный матрикс. Каждый конкретный представитель “соединительно-тканых” провоспалительных DAMPs имеет уникальные характеристики, лежащие в основе патогенетических механизмов воспаления.

Ниже представлены молекулярно-клеточные основы патогенности наиболее изученных компонентов внеклеточного матрикса, появляющиеся при системной прогрессирующей дезорганизации рыхлой волокнистой соединительной ткани. При ИВРЗ эти компоненты приобретают все свойства внеклеточных провоспалительных DAMPs.

3.2. Бигликан как вездесущий структурный компонент внеклеточного матрикса соединительной ткани

Бигликан является членом семейства малых протеогликанов, богатых лейцином (SLRP) класса I [70]. Ген бигликана картирован в X-хромосоме, кодирующий белковое ядро массой 42 кДа, содержащее богатые лейцином повторы (LRR), с которыми ковалентно связаны одна или две боковые цепи гликозаминогликана (ГАГ) [9].

Специфичные для соединительной ткани хондроитин- или дерматансульфатные ГАГ- цепи бигликана прикрепляются к аминокислотным остаткам на N-конце основного белка. Бигликан, экспрессируется во всех видах соединительной ткани и синтезируется в качестве предшественника, от которого N-концевой пропептид отделяется костным морфогенетическим белком (BMP) с образованием зрелой формы бигликана [74].

Секретируемый бигликан взаимодействует с многочисленными компонентами внеклеточного матрикса (ЕСМ) такими как коллаген I, II, III и VI типов и эластин [22].

Первоначально бигликан считался просто статическим структурным компонентом ЕСМ, однако в последующем выяснилось, что бигликан регулирует процессы костеобразования и сборки коллагеновых волокон [24].

Способность бигликана взаимодействовать с трансформирующим фактором роста β (TGF- β), фактором некроза опухоли (TNF- α), костными морфогенетическими протеинами 2,4 и 6 (BMP-2, -4, -6) показала, что этот небольшой протеогликан, богатый лейцином (SLRP) может выступать в качестве модулятора факторов роста и функций цитокинов [18]. Также показано, что бигликан может выполнять функции сигнальной молекулы при воспалении и быть лигандом TLR-2 и TLR-4 рецепторов, что позволяет определить бигликан как агент, взаимодействующий с врожденной иммунной системой [68].

В целом последние данные свидетельствуют о решающей роли бигликана в регуляции воспаления, росте костей, развитии и регенерации мышц. Перечисленные свойства бигликана позволяют определить этот компонент ЕСМ как мновалентную сигнальную молекулу матриксного происхождения.

Важным качеством растворимой формы бигликана является его способность *действовать как сигнал опасности, свидетельствующий о повреждении соединительной ткани*. После тканевого стресса и повреждения бигликан протеолитически высвобождается из внеклеточного матрикса и превращается в полученный от хозяина немикробный сигнал опасности (молекулярные паттерны, связанные с повреждением - DAMPs), который распознается рецепторами врожденного иммунитета способом, аналогичным функции молекулярных паттернов, связанных с патогеном – PAMPs [17].

Основной белок бигликана может расщепляться несколькими протеолитическими ферментами, такими как BMP1, матриксными металлопротеиназами (ММР-2, ММР-3, ММР-13) и гранзимом В [10].

Показано, что экспрессия бигликана повышена в фибробластах человека из грануляционной ткани, что позволяет предположить его роль в развитии хронических воспалительных поражений. Уровни бигликана также были повышены при экспериментальном воспалении легких слизистой оболочки бронхов у пациентов с астмой [20].

В мышинной модели односторонней обструкции мочеточника (UUO) повышение уровня бигликана в почечной интерстиции сопровождалось инфильтрацией макрофагами, что указывает на то, что бигликан может влиять на инициацию почечного воспаления. В мезангиальных клетках почечного клубочка экспрессия бигликана регулируется оксидом азота (NO). Поскольку NO является важнейшим провоспалительным медиатором при клубочковой болезни почек, наиболее вероятно участие бигликана в воспалительных процессах [64].

Бигликан как эндогенный лиганд врожденного иммунитета

В своей растворимой форме бигликан способен связываться как с TLR2, так и с TLR-4, вызывая быструю активацию клеток врожденного иммунитета с последующей продукцией провоспалительных цитокинов. Посредством TLR2/4-зависимой передачи сигналов бигликан запускает синтез различных хемоаттрактантов для нейтрофилов и макрофагов, таких как MIP-1 α (воспалительный белок макрофагов-1 α), MIP-2, MCP-1 (моноцитарный хемоаттрактантный белок-1) и RANTES [53].

Впоследствии вновь привлеченные макрофаги, стимулируемые провоспалительными цитокинами, в свою очередь, начинают синтезировать бигликан *de novo*, тем самым усиливая воспалительный ответ [54].

На рис.30 представлена схема комплексного воздействия бигликана на клетки врожденного иммунитета. Подчеркнем, что реакционно-способный

бигликан в этих случаях является продуктом системной дезорганизации рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани при ИВРЗ.

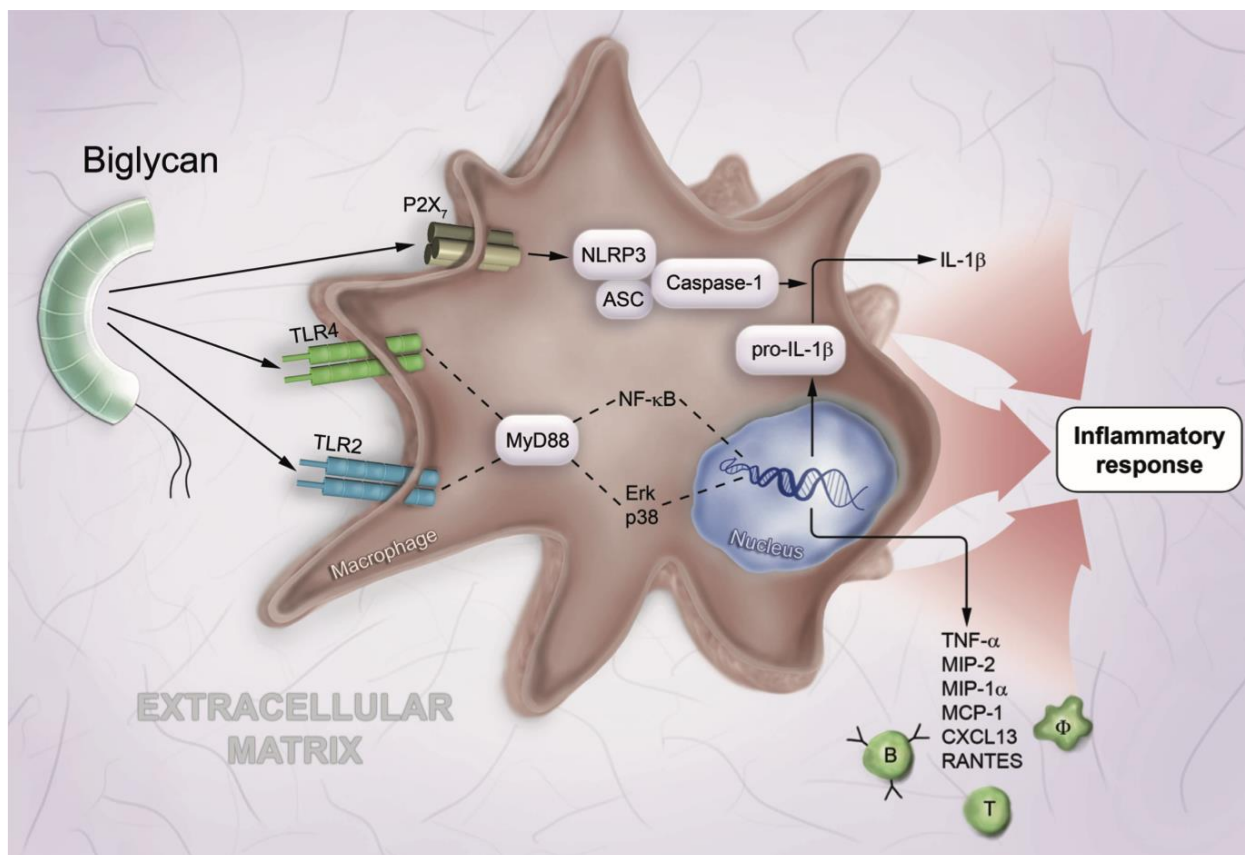


Рис.30. Индукция растворимым бигликаном провоспалительных внутриклеточных сигналов

Примечание. Опосредованная бигликаном провоспалительная сигнализация включает мультирецепторные перекрестные процессы в макрофагах. В макрофагах растворимый бигликан взаимодействует с TLR2 и TLR4 и запускает (через MyD88, NF-κB, Erk и p38) синтез провоспалительных цитокинов, таких как TNF-α и про-IL-1β, а также различных хемоаттрактантов для макрофагов и Т- и В-лимфоцитов, таких как MIP-2, MIP-1α, MCP-1, CXCL13 и RANTES. Связываясь с TLR2/4 и с пуринергическим рецептором P2X7, бигликан индуцирует активацию инфламмосомы NLRP3/ASC и каспазы-1 с последующим расщеплением pro-IL-1β и высвобождением зрелого IL-1β.

Сокращения: ASC, связанный с апоптозом спекоподобный белок, содержащий карбокси-концевую CARD; CXCL - хемокин с мотивом C-X-C; Erk - внеклеточная киназа; IL - интерлейкин; MCP- белок-хемоаттрактант моноцитов; MIP- воспалительный белок макрофагов; MyD88 – цитозольный адаптерный белок, принимающий участие в первичной миелоидной дифференцировке; NF-κB - транскрипционный ядерный фактор; NLRP3 –

инфламмосома, содержащая пириновый домен NLR; p38 - активируемая митогеном протеинкиназа p38; RANTES- хемокин, секретируется нормальными Т-клетками; TNF- фактор некроза опухоли; TLR- Toll-подобный рецептор, по материалам [57].

Помимо того, что бигликан был идентифицирован как вещество, полученное из ЕСМ, дальнейшие исследования привели к появлению дополнительных данных. Во-первых, бигликан должен присутствовать в своей растворимой форме, потому что, будучи связанным с ЕСМ, бигликан не может действовать как DAMP. Во-вторых, величина сигнала бигликана может быть быстро увеличена путем протеолитического высвобождения из ЕСМ без необходимости синтеза de novo. В-третьих, как инфильтрирующие макрофаги, стимулируемые провоспалительными цитокинами, так и, в более поздние моменты времени, резидентные клетки начинают de novo синтезировать бигликан в местах повреждения, чтобы стимулировать и формировать реакцию воспалительного ответа с течением времени. В-четвертых, взаимодействуя с TLR4 (TLR4 является рецептором грамотрицательной бактериальной флоры) и с TLR2 (рецептором грамположительной бактериальной флоры), бигликан выступает в качестве сигнала о повреждении тканей, действуя как усилитель TLR-индуцированного воспаления.

Эти выводы были подтверждены несколькими сообщениями, описывающими совпадение сверхэкспрессии бигликана с усилением воспаления и тяжелым повреждением тканей. Кроме этого, ряд других компонентов ЕСМ, таких как декорин, гиалуронан, версикан, тенасцин-С, фибриноген и фрагменты гепарансульфата были идентифицированы как DAMPs, сигнализирующие врожденной иммунной системе о повреждении тканей [53,87].

Бигликан как автономный индуктор инфламмосомы NLRP3 и продукции IL1 β

Дальнейшие исследования показали, что провоспалительные эффекты бигликана опосредуются не только его взаимодействием с TLR2/4, но и передачей сигналов через семейство NLR, содержащую пириновый домен 3 - NLRP3 инфламмосому. NLRP3 инфламмосома представляет собой цитоплазматический белковый комплекс, содержащий Nod-подобный рецептор (NLR), прокаспазу-1 и молекулу-адаптер ASC (связанный с апоптозом спекоподобный белок, содержащий карбокси-концевой остаток). Активация инфламмосомы приводит к созреванию каспазы-1 с последующим процессингом про-IL-1 β в зрелый IL-1 β [8].

Бигликан индуцирует секрецию зрелого IL-1 β , провоспалительного цитокина, важного как при остром, так и при хроническом воспалении, без какой-либо необходимости в других костимулирующих факторах. Стимулированная бигликаном NLRP3-инфламмосома запускает секрецию зрелого IL-1 β . Для этого требуется индукция двух сигналов. Первый сигнал,

обеспечиваемый взаимодействием бигликана с TLR2/4 или NOD2, с последующей активацией NF-κB и синтезом про-IL-1β и NLRP3. Второй сигнал активирует NLRP3/ASC и каспазу-1 и приводит к расщеплению про-IL-1β. Причём оба эти сигнала бигликан способен запускать автономно, что важно при прогрессировании стерильного воспаления (рисунок 1) [17,82].

Способность запускать провоспалительную сигнализацию в макрофагах и в дендритных клетках свойственно интактному бигликану. В этой ситуации возможно, что тандемные LRRs и боковые цепи ГАГ позволяют бигликану взаимодействовать с различными рецепторами клеточной поверхности и молекулами-адаптерами, чтобы группировать несколько типов рецепторов и управлять их сигнализацией [53].

Показано, что индуцируемая бигликаном активация NLRP3 инфламмосомы имеет патогенетическое значение в мышинных моделях волчаночного стерильного воспаления почек и при сепсисе, вызванном LPS [8].

Предполагается, что при стерильном воспалении растворимый бигликан действует как автономный триггер воспаления, используя кооперативное взаимодействие TLR2/TLR4 рецепторов и P2X7 рецептора. А при воспалении, опосредованном патогеном бигликан усиливает воспалительную реакцию через TLR2, который не участвует в распознавании грамотрицательного патогена. Показано, что бигликан и декорин присутствуют в их растворимой форме во внеклеточном пространстве при стерильных и опосредованных патогенами воспалительных состояниях [50,53].

Синтез бигликана de novo может быть запущен в различных типах клеток с помощью TGF-β. Было показано, что в макрофагах IL-6 и IL-1β стимулируют синтез бигликана [55]. Вполне возможно, что быстрое образование бигликана может превышать способность ЕСМ связывать этот протеогликан, вызывая некоторое попадание бигликана в кровоток. Кроме того, изолированный бигликан может высвобождаться из ЕСМ протеолитическими ферментами, секретлируемыми инфильтрирующими или резидентными клетками в ответ на тканевой стресс или повреждение.

Роль бигликана как связующего звена между врожденным и адаптивным иммунитетом

Подчеркнём, что передача сигналов бигликана является важным связующим звеном между врожденной и адаптивной иммунными системами [77].

В макрофагах и дендритных клетках растворимый бигликан индуцирует продукцию хемокина CXCL13 путем передачи сигналов через TLR2/4. CXCL13 является основным хемоаттрактантом для В-клеток и важным биомаркером активности системной красной волчанки. У пациентов с волчаночным нефритом (LN) и в эксперименте у мышей повышенные уровни бигликана в плазме коррелируют с уровнем циркулирующего CXCL13 и степенью альбуминурии. У мышей с экспериментальной волчанкой, нокаут

или сверхэкспрессия гена бигликана была связана с экспрессией CXCL13, количеством В-клеток в почках, повреждением органов и альбуминурией [53].

Можно предположить, что бигликан, привлекая В-клетки к нелимфоидным органам, способствует развитию эктопических лимфоидных структур (ELS) (см. главу 1) и обострению заболевания. Интересно, что растворимый бигликан способствовал рекрутированию В1-лимфоцитов, которые участвуют в раннем, независимом от Т-клеток иммунном ответе (Moreth et al., 2010). Таким образом, эти данные подчеркивают роль бигликана как мощного индуктора воспаления, который может быстро запускать выработку аутоантител без участия Т-клеток.

Однако бигликан-зависимая регуляция адаптивного иммунитета не ограничивается регуляцией В-лимфоцитов. Передавая сигналы через TLR2/4, растворимый бигликан также регулирует поведение Т-лимфоцитов. Он индуцирует синтез RANTES, тем самым рекрутируя Т-лимфоциты в почки. Кроме того, передавая сигналы как через TLR, так и через их адаптерные молекулы MyD88 и TRIF, бигликан играет решающую роль в МНС класса I и МНС класса II рестриктивной кросс-презентации Т-клеток. Опосредованная бигликаном стимуляция передачи сигналов TLR4 особенно важна для МНС класс II -зависимой, антигенспецифичной активации Т-клеток. Соответственно, в модели экспериментального аутоиммунного миокардита передача сигналов TLR4-зависимого бигликана усиливала презентацию кардиомиоцитарного антигена первичным Т-клеткам [53].

Принимая во внимание все эти данные, отметим очевидную перспективу применения бигликана в качестве терапевтической мишени для вмешательства при стерильном и опосредованном патогенами воспалении. Дальнейшие исследования, касающиеся сложных взаимодействий между бигликаном и рецепторами врожденного иммунитета, позволят получить важные сведения для разработки новых средств лечения ИВРЗ.

3.3. Декорин

Декорин, также как и бигликан, относится к первому классу малых богатых лейцином протеогликанов (SLRP). Другое обозначение декорина - PG40. У человека основной белок декорина состоит из 10-12 повторов, богатых лейцином, а цепь ГАГ ковалентно присоединяется к аминокислотному концу через остаток серина [13].

ГАГ часть декорина представляет собой дерматан сульфат (DS) или хондроитин сульфат (CS), в зависимости от ткани. Кожа, сухожилия и интима артерий включают в себя, в основном, DS, в то время как кости и хрящи включают в себя, в основном, CS [19].

Декорин выполняет множество функций и локализуется не только во внеклеточном матриксе и плотных соединительных тканях, таких как сухожилия и связки, но также присутствует в жидкостях организма, включая плазму крови [32,73].

Помимо взаимодействия с коллагеном, растворимый декорин также участвует в различных биологических процессах, включая воспаление, аутофагию, ангиогенез, клеточный цикл, заживление ран и фиброз [12,35,54].

Ключевой характеристикой декорина в контексте стерильного воспаления является его способность выступать в качестве молекулярного паттерна, ассоциированного с повреждением соединительной ткани - DAMP, с последующей индукцией механизмов врожденного иммунитета. Это обеспечивает декорину его участие в аутоиммунных и воспалительных заболеваниях [50,51].

В физиологических условиях декорин существует в виде димера, однако этот процесс обратим и опосредуется вогнутыми поверхностями молекулы декорина. Димеризация декорина предотвращает связывание его основной области с другими субстратами, тем самым обеспечивая взаимодействия мономерного декорина с другими субстратами ЕСМ [34].

Декорин, в основном, находится в волокнистой соединительной ткани и в первую очередь участвует в образовании коллагеновых волокон в дерме, роговице, сухожилиях и хрящах. Декорин обычно синтезируется и секретируется фибробластами, поддерживая динамический баланс внеклеточного матрикса. Однако эпителиальные клетки и эндотелиальные клетки также могут синтезировать декорин [38].

Также синтез декорина в значительной мере усиливается в процессах ангиогенеза, сопровождающих воспаление.

Недавние исследования показали, что декорин может высвобождаться на ранних стадиях после ферроптоза и участвовать в провоспалительных реакциях [46].

Было показано, что цитокины - IL-6 и IL-10 повышают экспрессию декорина в гладкомышечных клетках и эндотелиальных клетках, в то время как фактор некроза опухоли α (TNF- α) и TGF- β ингибируют транскрипцию декорина. Кроме того, сообщалось, что иммунные клетки способны синтезировать и секретировать декорин. Стимуляция липополисахаридами (ЛПС) повышала уровни продукции декорина в перитонеальных макрофагах [50].

У пациентов с бронхиальной астмой в CD4+ Т-клетках и в CD8+ Т-клетках определялась повышенная экспрессия декорина [16].

Роль декорина в организации внеклеточного матрикса

Декорин участвует в образовании коллагена и может действовать как лиганд при взаимодействии с соответствующими рецепторами. Также декорин непосредственно связывается с различными коллагеновыми волокнами (коллагенами типов I, II, III, IV, V, VI, XII и XIV) [56].

Основной белок декорина связывается с коллагеновыми фибриллами на равномерном расстоянии в 65 нм, а заряженная цепь ГАГ молекулы декорина располагается перпендикулярно коллагеновым фибриллам и соединяет соседние фибриллы, регулируя расстояние между ними. Кроме того, цепь

ГАГ, связанная с молекулой декорина, может присоединяться к тенасцину-Х, модулируя его воздействие на коллаген и целостность ЕСМ [52].

Этот процесс важен для точного расположения и локализации коллагеновых фибрилл в ЕСМ. Таким образом, недостаток декорина приводит к изменениям диаметра фибрилл, а расстояние и биомеханика нарушаются. Кроме того, декорин может взаимодействовать с другими компонентами внеклеточного матрикса, такими как матрилин-1, тенасцин Х, белком, ассоциированным с микрофиламентами (MFAP-2) и фибриллинами, которые участвуют в адгезии и миграции клеток ткани для поддержания механической прочности соединительной ткани [23,81,85].

Декорин также может непосредственно воздействовать с рецепторами на поверхности клетки. В частности, декорин связывается с рецептором Met, кодируемом протоонкогеном c-Met, на поверхности опухолевых клеток, что приводит к быстрому фосфорилированию этого рецептора, его деградации в эндосомах и индукции митохондриальной аутофагии [58].

Изучена способность декорина взаимодействовать с рецептором инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF1R) на поверхности раковых клеток и ингибировать его последующую передачу сигналов. Также показано взаимодействие декорина с рецептором 2 фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR2) на поверхности эндотелиальных клеток, что способствует аутофагии [60].

Декорин также может служить резервуаром для TGF- β , миостатина, фактора роста соединительной ткани (CTGF), фактора роста фибробластов (FGF), фактора роста тромбоцитов (PDGF) и TNF- α с целью регулирования тканевого гомеостаза. В этом отношении поддержание тканевого гомеостаза декорином требует сложных механизмов обратной связи и строгих регуляторных сетей [29].

Декорин и стерильное воспаление

В качестве DAMP декорин связывается с TLR2 и TLR4 на поверхности макрофагов с аффинностью, сравнимой с аффинностью лигандов патогена, вызывая острую воспалительную реакцию, приводящую к быстрой активации внутриклеточных сигнальных путей P38, ERK1/2 и NF- κ B и синтезу провоспалительных факторов TNF- α и IL-12p70 [26]. Одновременно декорин может выступать в качестве конкурентного ингибитора других молекул DAMP, взаимодействующих с TLR2 и TLR4 [13].

Стимулированные декорином эпителиальные клетки слюнных желез, на которых экспрессировался TLR4, повышали уровень транскрипции провоспалительного TNF- α . Кроме того, декорин также играет провоспалительную роль при ряде заболеваний. При хроническом панкреатите декорин значительно повышает уровень макрофагального воспалительного белка-1 (MCP-1) в мононуклеарных клетках периферической крови [56]. В моделях замедленной гиперчувствительности декорин усиливал продукцию IFN- γ [42].

Необходимо отметить, что только интактный декорин, состоящий из основного белка и цепи гликозаминогликанов (ГАГ), может запускать провоспалительный сигнал. Интактный декорин чувствителен к различным ферментам, включая матриксные металлопротеиназы- (ММП-) 2, 3, 7 и 8 [16, 57, 58], которые могут разрушать основные белки, дестабилизировать матрикс и высвобождать цитокины (TGF- β или TNF- α), ранее связанные с декорином.

Декорин и аутофагия

Подробное определение и функциональные характеристики аутофагии представлены в главе 3. Отметим только, что физиологическая аутофагия необходима для нормального функционирования клеток, передачи сигналов и пролиферации, но патологическая аутофагия принимает патогенетическое участие в различных заболеваниях, прежде всего при ИВРЗ [90].

Декорин, являясь компонентом внеклеточного матрикса, влияет на клеточные метаболические процессы. Сообщалось о роли декорина в митохондриальной аутофагии в опухолях эпителиального происхождения и эндотелиальных клетках [22]. Декорин индуцировал экспрессию митостатина при раке молочной железы, что приводило к ультраструктурным изменениям митохондрий [59].

Декорин также может вызывать деполяризацию митохондрий, что приводит к убиквитинированию митохондриальных белков. Декорин стимулировал синтез полиэтиленгликоля 3 (PEG3) в эндотелиальных клетках путем взаимодействия с рецептором фактора роста эндотелия сосудов - VEGFR2. Декорин также может ингибировать активность mTOR после связывания VEGFA с VEGFR2, что приводит к усилению экспрессии транскрипционного фактора EB (TFEB) и ядерной транслокации, способствуя образованию аутофагосом (см. главу 3). Предполагается, что декорин индуцирует аутофагию в эпителиальных клетках кишечника при колитах. В целом можно сделать вывод о том, что декорин может индуцировать аутофагию как при раке, так и при воспалительных состояниях.

Взаимодействие декорина с клетками врождённого иммунитета

Декорин в качестве DAMP может взаимодействовать с несколькими типами клеток врождённого иммунитета, поскольку TLR экспрессируются на многих иммунных клетках. Высвобождаемый аутокринным и паракринным путем декорин взаимодействует с TLR2 и TLR4 на поверхности макрофагов, активируя воспалительные пути P38, MAPK и NF- κ B и усиливая выработку провоспалительных факторов (IL-12p70 и TNF- α) [92].

Декорин может активировать и другие рецепторы. Так внеклеточный декорин, связанный со специфическим рецептором конечного продукта расширенного гликозилирования (AGER) на макрофагах, запускает продукцию провоспалительных цитокинов зависимым от NF- κ B образом.

Декорин также косвенно влиял на экспрессию гена *foxp3* через сигнальный путь TGF- β [46].

Декорин при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

Декорин - это многофункциональный белок, который играет жизненно важную роль в различных биологических процессах. Декорин может быть вовлечен в заболевания, связанные с иммунитетом, по нескольким важным причинам. Во-первых, как один из DAMPs, он может активировать рецепторы врождённого иммунитета (PRR-рецепторы) на клетках врождённого иммунитета. Во-вторых, являясь эндогенным блокатором TGF- β , он снижает уровень противовоспалительного цитокина - IL-10 и поддерживает персистенцию воспаления. Наконец, он может индуцировать продукцию аутоантитела против декорина [92].

Подтверждением сказанного являются результаты исследований взаимодействий между иммунными клетками и внеклеточным матриксом, являющимся одним из наиболее распространенных тканевых компонентов в организме. Хотя его роль в развитии заболеваний до конца не выяснена, он обладает значительным терапевтическим потенциалом.

Так при синдроме Шегрена (СС) показана повышенная активность матриксных металлопротеиназ (ММП) и усиленная деградация декорина в экзокринных железах в мышинной модели первичного синдрома Шегрена - NOD-мыши [88]. В этой же модели было показано, что декорин индуцирует выработку TNF- α и снижает выработку макрофагального хемокина - MIP-1 α и моноцитарного хемокина - MCP-1 в селезенке через TLR4, но не TLR2 [40]. Это указывает на то, что декорин может оказывать различное действие на различные цитокины/хемокины и иммунные клетки при синдроме Шегрена.

Также показано, что, хотя циркулирующие уровни декорина не отличались между мышами NOD.B10 и контрольными мышами. Ауто-АТ против декорина были значительно повышены у NOD.B10 мышей. Одновременно декорин был высоко экспрессирован в тканях слюнной железы, легких и почек этих же мышей [39].

Таким образом имеющиеся данные подтверждают, что продукты распада ЕСМ являются новым источником активации В-клеток при синдроме Шегрена.

При ревматоидном артрите (РА) в синовиальной ткани были обнаружены лимфоидные фолликулы и эктопические зародышевые центры, что позволяет предположить, что хрящевой матрикс может быть потенциальным источником ауто-АГ при РА. Показано, что частота IgM-антител против декорина была самой высокой среди всех матричных молекул. Декорин связывает C1q, ингибируя классический путь комплемента в нормальных условиях, в то время как ауто-АТ связывают декорин и активируют классический путь комплемента, который обладает потенциальным провоспалительным эффектом [28].

Серонегативные спондилоартропатии (СПА) - это хронические воспалительные заболевания, поражающие позвоночник, периферические суставы, связки и сухожилия. Ауто-АТ в синовиальной жидкости к декорину при серонегативных спондилоартропатиях (СПА) были значительно выше по сравнению с пациентами с остеоартритами (ОА), что позволяет предположить, что матриксные белки вовлечены в хронический воспалительный процесс в суставах. При ОА уровень декорина в сыворотке крови повышен и может быть фактором риска развития ОА [66].

Идиопатические воспалительные миопатии (ИМ) представляют собой гетерогенную группу аутоиммунных заболеваний, характеризующихся мышечной слабостью, инфильтрацией воспалительных клеток и сверхэкспрессией молекул МНС1 в мышечных волокнах. При полимиозите (ПМ) эндомизий в основном инфильтруется CD8+Т-клетками, в то время как при дерматомиозите (ДМ) эпимизий в основном инфильтруется CD4+Т-клетками. Декорин может связывать миостатин и ингибировать его стимулирующее влияние на пролиферацию и дифференцировку миогенных клеток. Декорин также может присоединяться к TGF-β2 и стимулировать увеличение мышечной массы. Более того, инъекции декорина в поврежденную мышцу могут вызвать регенерацию мышц [27].

На рис.31 представлена схема, отражающая принципиальные свойства декорина как провоспалительного DAMP.

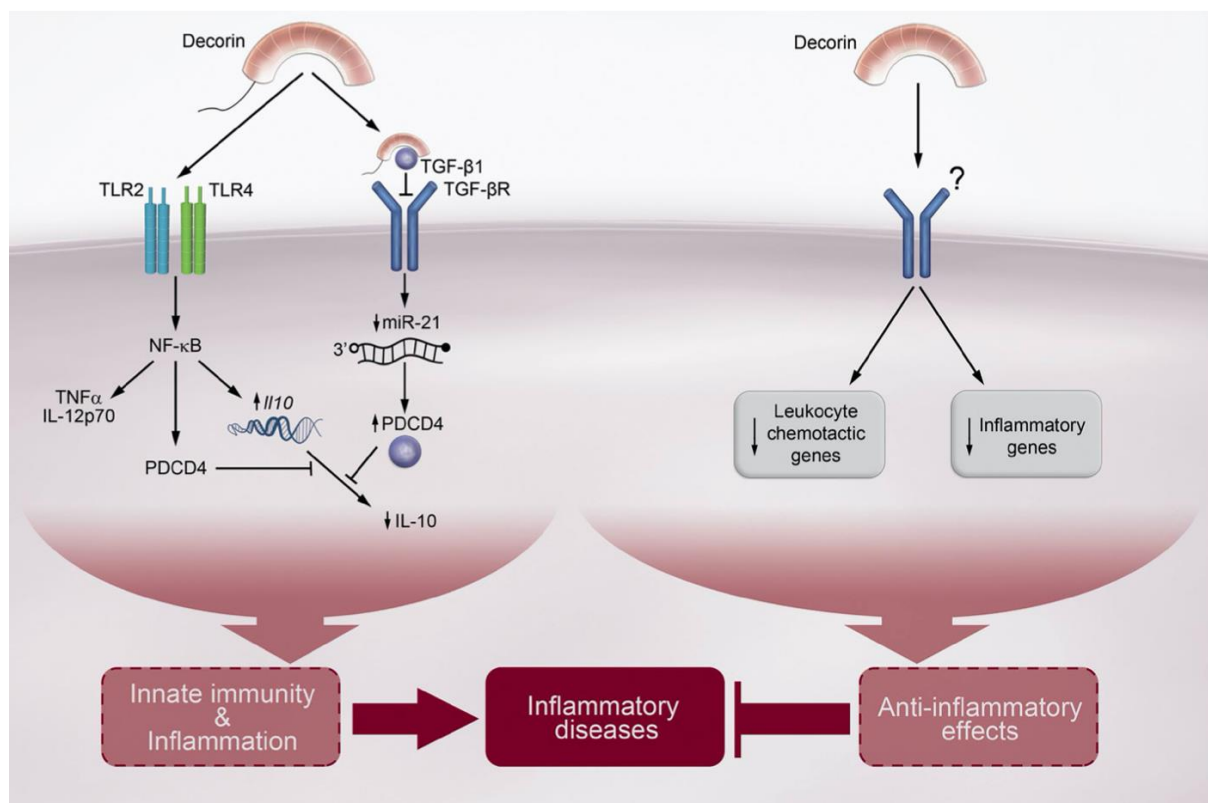


Рис.31. Свойства декорина как провоспалительного DAMP

Примечание. Структура белка декорина имеет решающее значение для определения его про- и противовоспалительной сигнальной реакции. Протеогликановая форма декорина, включающая белковое ядро и ГАГ-цепь, способствует врожденному иммунитету и воспалению с помощью двух механизмов. С одной стороны, декорин, связываясь с TLR2/TLR4, активирует передачу сигналов NF-κB и индуцирует экспрессию провоспалительных цитокинов TNF-α, IL-12 и PDCD4, а также противовоспалительного цитокина IL-10. С другой стороны, связываясь с TGF-β1, декорин блокирует связывание TGF-β1 и последующую активацию рецептора TGF-β (TGFβR), таким образом ингибируя созревание микро-РНК-21, посттранскрипционного ингибитора PDCD4. Повышенное содержание PDCD4 снижает уровень IL-10. Это приводит к воспалению, которое при хронических состояниях может привести к воспалительным и аутоиммунным заболеваниям. Напротив, белковое ядро декорина способствует противовоспалительному эффекту, подавляя экспрессию генов хемотаксиса лейкоцитов и генов воспаления, хотя точные рецепторы, участвующие в передаче сигналов, до сих пор неизвестны. Тем не менее, их противовоспалительный эффект играет важную роль в смягчении воспаления при воспалительных и аутоиммунных заболеваниях.

Сокращения: ГАГ - гликозаминогликан; IL - интерлейкин; NF-κB – транскрипционный ядерный фактор, активирующий В-клетки; TLR - Toll-подобный рецептор; TNF - фактор некроза опухоли; PDCD4 - белок программируемой гибели клеток 4; TGFβ1 - трансформирующий фактор роста β1, по материалам [92].

Таким образом, декорин - это универсальный белок, который взаимодействует с различными рецепторами, ферментами и цитокинами. Декорин участвует в аутофагии, клеточном цикле, воспалении, ангиогенезе и других биологических процессах. Роль декорина в аутоиммунных и воспалительных заболеваниях основана на нескольких существенных аспектах. Во-первых, декорин, как один из DAMPs, может участвовать в активации врожденных иммунных клеток посредством взаимодействия с TLRs или рецепторами ARGE. Во-вторых, иммунная система может вырабатывать ауто-АТ против декорина, которые могут нарушать нормальную функцию растворимого декорина. В-третьих, считается, что декорин опосредует аутофагию в эндотелиальных и в эпителиальных клетках. Наконец, декорин может подавлять эффекты TGF-β1, особенно при фиброзе. Эти результаты свидетельствуют о том, что декорин играет определенную роль в развитии и прогрессировании аутоиммунных и воспалительных заболеваний.

3.4. Люмикан

Люмикан представляет собой протеогликан с массой 40 кДа, который относится к подсемейству SLRPs класса II и первоначально был описан как

один из основных протеогликанов кератансульфата в роговице взрослого человека. Помимо роговицы, высокий уровень люмикана был обнаружен в различных типах тканей, включая артерии, аорту, дерму, легкие, почки и межпозвоночные диски. Однако в этих органах, люмикан присутствует в виде гликопротеина в отличие от роговицы, где он присутствует в виде протеогликана кератансульфата. Люмикан регулирует сборку коллагена в роговице и играет решающую роль в миграции и пролиферации клеток во время эмбрионального развития и восстановления тканей. Помимо его физиологической роли в качестве структурного компонента ЕСМ, люмикан также участвует в регуляции клеточных функций, таких как рост, апоптоз, миграция, инвазия и ангиогенез [15,21].

Механизмы люмикан-зависимой регуляции воспаления

Помимо своих физиологических функций люмикан также участвует в регуляции активности врожденного иммунитета. Также как и бигликан и декорин, люмикан действует как DAMP, но при одном условии, а именно – люмикан способствует передаче сигналов, зависящих от патогена. Показано, что основной белок люмикана образует комплекс с бактериальным компонентом LPS и связывается с CD14 на поверхности макрофагов и нейтрофилов, тем самым представляя комплекс LPS–CD14 для TLR4. TLR4, активируемый комплексом LPS–CD14, запускает синтез воспалительных цитокинов через молекулы-адаптеры, TIRAP и MyD88, а также NF- κ B. Интернализированный TLR4–CD14–бактериальный и люмикан-связанный комплексы через молекулы-адаптеры TRIF и связанную с TRIF молекулу-адаптер TRAM, запускает сигналы, активирующие фактор транскрипции, регулирующий синтез интерферонов тем самым стимулируя выработку интерферонов I типа. Параллельно комплекс TRAM–TRIF способствует секреции провоспалительных цитокинов [83,86].

Помимо своего влияния на опосредованное TLR4 распознавание патогенов и DAMPs, люмикан модулирует воспалительный ответ, регулируя передачу сигналов Fas-лиганда (FasL)–Fas. Связывание FasL с поверхностью моноцитов и макрофагов индуцирует продукцию провоспалительных цитокинов [62].

Другой механизм опосредованной люмиканом регуляции воспалительной реакции связан с его взаимодействием с MAC-1 (aM/ β 2) и LFA-1 (aL/ β 2)125 - двумя основными интегринами клеточной поверхности полиморфноядерных (PMN) лейкоцитов. Связываясь с обоими интегринами, люмикан способствует миграции PMN. PMN являются важнейшими регуляторами воспалительных и аутоиммунных заболеваний. Транспортировка PMN к очагам воспаления является начальной фазой воспалительных заболеваний. Направленная миграция PMNs через ЕСМ представляет собой сложный многоступенчатый процесс, который включает в себя несколько взаимодействий α - и β -интегринов с белками ЕСМ (см. главу 4). Имеются убедительные доказательства того, что люмикан взаимодействует

с субъединицами $\beta 2$, αM и αL интегрин. Также люмикан может быть вовлечен в экстравазацию PMN [67].

Недавние сообщения свидетельствуют о прямом взаимодействии между люмиканом и металлопротеиназами, в частности, с MMP14. Люмикан связывается с каталитическим доменом MMP14 с аффинностью $KD \sim 275$ нМ и конкурентно ингибирует активность MMP14. Кроме того, люмикан подавляет экспрессию MMP14 в эндотелиальных и мезенхимальных стволовых клетках [65].

Было показано, что дефицит MMP14 усиливает воспаление легких и увеличивает смертность при эндотоксемии новорожденных. Это связано с нарушением активации MMP2 и усиленным накоплением DAMPs в легких. Поэтому, вполне возможно, что люмикан-зависимое ингибирование активности MMP14 уменьшает разрешение воспаления [4].

Роль люмикана в разрешении стерильного воспаления

Помимо своих провоспалительных эффектов, люмикан может также играть потенциальную роль в модуляции клеточной миграции и адгезии во время воспаления и репарации тканей посредством связывания с интегрином $\alpha 2\beta 1$ и рецептором TGF- β (TGF β R). Имеются данные о том, что люмикан на основании ингибирования сигнальных путей ERK1/2 и Akt снижает подвижность клеток и индуцирует апоптоз клеток в составе КВИ. Можно предположить, что эти качества люмикана определяют его противовоспалительную роль при ИВРЗ [48,91].

Кроме того, люмикан регулирует адгезию клеток остеосаркомы путем модуляции сигнального пути TGF- $\beta 2$ /Smad2. Хотя точные механизмы ингибирования люмиканом передачи сигналов TGF- $\beta 2$ все еще неясны, известно, что люмикан напрямую связывается с TGF β R1 (ALK5) и способствует ткани при его повреждении [89].

Что же касается роли люмикана в патогенезе стерильного воспаления, то данных по этому вопросу совсем немного. Сообщалось, в частности, что люмикан сверхэкспрессируется при язвенном колите, вызванном тринитробензолсульфоновой кислотой (TNBS) у мышей, и регулирует раннюю стадию воспаления в толстой кишке. В этой модели у мышей дикого типа выявлена повышенная активация NF- κ B, которая была связана с повышенными уровнями CXCL1, TNF- α и более высоким количеством инфильтрирующих нейтрофилов в толстой кишке. Иными словами, люмикану принадлежит ключевая роль в поддержании гомеостаза кишечника путем регулирования воспалительной реакции и защиты тканей от повреждения при язвенном колите [47].

Кроме того, люмикан регулирует прогрессирование рассеянного склероза. У мышей с дефицитом люмикана наблюдалось более раннее начало и повышенная тяжесть заболевания при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите (ЕАЕ). Люмикан способствует апоптозу Th17 клеток через сигнальный путь Fas–FasL и ингибирует экспрессию провоспалительного IL-

17 - цитокина Th17 клеток. Таким образом, люмикан действует как эндогенный ингибитор Th17 клеток, регулируя воспаление, опосредованное Th17 клетками, в сторону его снижения [14].

На основании вышеизложенных данных, можно заключить, что SLRP специфичным для этих молекул образом жестко регулируют воспаление. В то время как люмикан может уменьшать количество Th17 клеток за счет их апоптоза, бигликан через TLR2/TLR4 способствует рекрутированию Th17 клеток в очаг стерильного воспаления.

На рис.32 представлены основные свойства люмикана, выступающего в качестве провоспалительного DAMP при стерильном воспалении, являющемся патогенетической основой ИВРЗ.

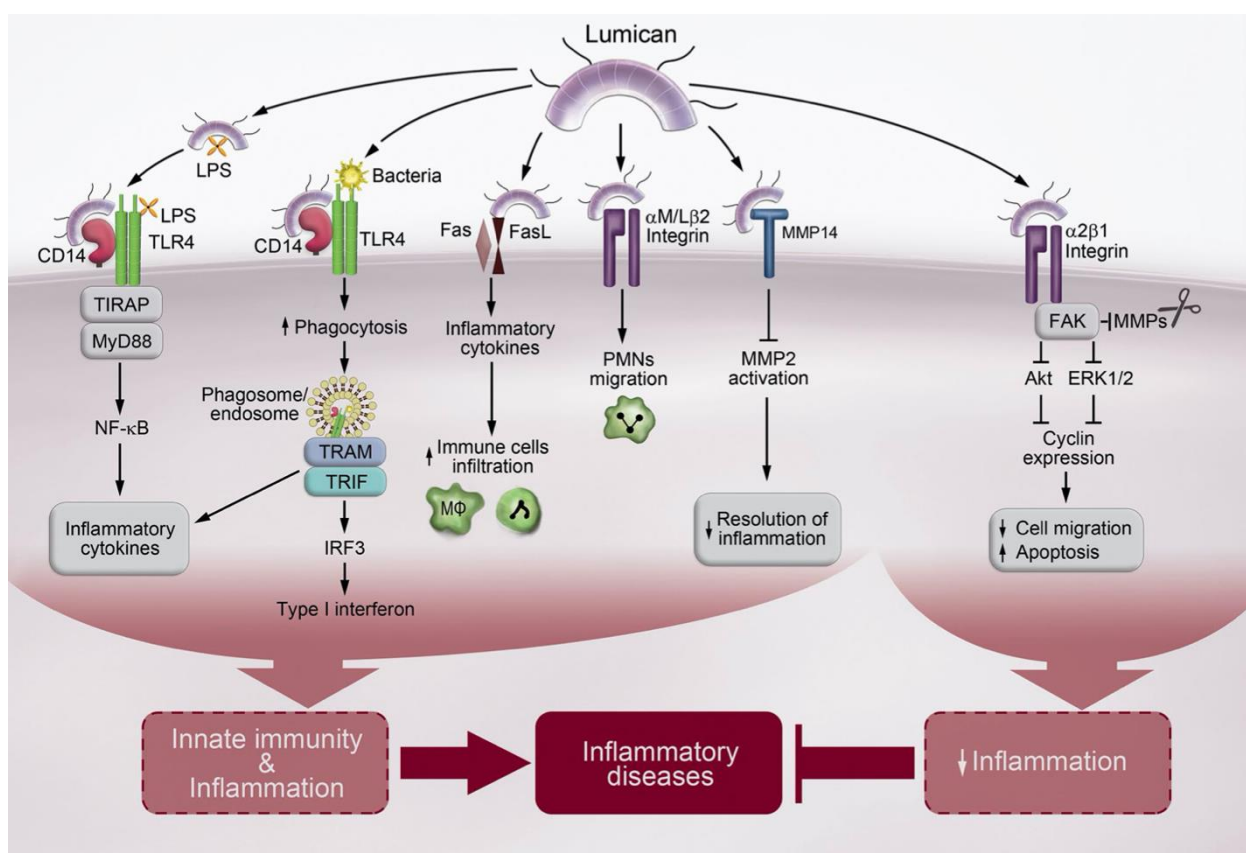


Рис.32. Молекулярные основы патогенности люмикана при стерильном воспалении

Примечание. Люмикан модулирует врожденный иммунитет и воспаление несколькими путями и влияет на исход воспалительных и аутоиммунных заболеваний. При патоген-опосредованном воспалении и в последующем DAMP-опосредованном воспалении люмикан образует комплекс с LPS и посредством взаимодействия с CD14 представляет его TLR4, тем самым запуская опосредованную TIRAP/MyD88 передачу сигналов, которая вызывает активацию NF-κB и повышенную экспрессию воспалительных цитокинов. Люмикан также взаимодействует с бактериями TLR4/CD14-зависимым образом. Следовательно, TLR4-CD14-бактериоотный и люмикан-

связанный комплекс активирует фагоцитоз и интернализуется в эндосомы. Эндосомальный TLR4 взаимодействует с адаптерными молекулами TRAM и TRIF, активируя IRF3, что приводит к выработке интерферонов I типа. Эндосомальный адаптерный комплекс TRAM–TRIF, независимый от IRF3, также приводит к выработке воспалительных цитокинов. Воспалительные цитокины также продуцируются путем связывания люмикана с комплексом Fas-FasL, который увеличивает инфильтрацию нейтрофилами и макрофагами. Аналогичным образом, связываясь с субъединицами интегрин $\beta 2$, αM и αL , люмикан способствует миграции клеток PMN, что может индуцировать врожденный иммунитет и аутоиммунные заболевания. Люмикан, посредством взаимодействия с MMP14, блокирует активацию MMP2 и подавляет рассасывание воспаления при воспалительных заболеваниях. Напротив, взаимодействие люмикана с $\alpha 2\beta 1$ интегрином модифицирует передачу сигналов FAK, которая ингибирует биоактивность MMP и последующую передачу сигналов Akt и ERK1/2. Поскольку Akt и ERK1/2 вовлечены в экспрессию циклина, опосредованное люмиканом ингибирование этих путей приводит к уменьшению миграции клеток и усилению апоптоза и, таким образом, к уменьшению воспаления, которое может оказывать защитное действие при воспалительных и аутоиммунных заболеваниях.

Сокращения: CD - кластер дифференцировки; ERK - киназа, регулируемая внеклеточным сигналом; FAK - киназа фокальной адгезии; FasL - лиганд Fas; IRF3 - фактор регуляции интерферона 3; LPS - липополисахарид; MMP - матриксная металлопротеиназа; MyD88 - первичный ответ миелоидной дифференцировки 88; TIRAP - адаптерная молекула, связанная с Toll-подобными рецепторами; TLR - Toll-подобный рецептор; TRIF – сигнальная молекула, содержащая TIR-домен; TRAM - связанная с TRIF адаптерная молекула; PMN – полиморфноядерные лейкоциты, по материалам [92].

3.5. Фибромодулин

Роль фибромодулина в тканевом гомеостазе

Фибромодулин относится к SLRP класса II и характеризуется наличием белкового ядра 42 кДа, ковалентно присоединенного к одной или нескольким цепям кератансульфата, Фибромодулин, первоначально описанный как протеогликан хряща, повсеместно присутствует в ECM соединительных тканей, где он играет центральную роль в организации коллагеновых фибрилл. Путем взаимодействия с лизил-оксидазой, ферментом, сшивающим коллаген, фибромодулин регулирует состав ECM, чтобы обеспечить среду, благоприятную для миграции клеток. Подобно бигликану и декорину, фибромодулин регулирует передачу сигналов TGF- $\beta 1$, изолируя активную форму этого фактора роста в ECM. Кроме того, фибромодулин оказывает различные тканеспецифические эффекты. Он играет решающую роль в развитии мышц, контролируя миогенные факторы роста и миостатин. Он

также способствует развитию сосудистой сети и регенерации при заживлении кожных ран [36,61].

Про- и противовоспалительные свойства фибромодулина

Фибромодулин играет ключевую роль при воспалительных заболеваниях суставов и влияет на воспалительную реакцию при заживлении ран, атеросклерозе и сердечной недостаточности. Исследования, посвященные изучению РА и остеоартрита, убедительно свидетельствуют о том, что фибромодулин активирует классические и альтернативные пути активации комплемента посредством прямого связывания с компонентами комплемента C1q и C3b [76].

Известно, что фибромодулин взаимодействует с глобулярными детерминантами C1q, запуская классический путь активации комплемента, что впоследствии приводит к отложению C3b и активации уже альтернативного пути комплемента, индуцируя тем самым комплемент-зависимое стерильное воспаление [77].

Активированная система комплемента может дополнительно способствовать адаптивным клеточным иммунным реакциям посредством перекрестных взаимодействий с TLRs, регуляции активности АГ-презентирующих клеток и активации адаптивных иммунных клеток, включая PMN, В- и Т-лимфоциты и тромбоциты. Таким образом, фибромодулин, связываясь с компонентами комплемента C1q и C3b, запускает множество иммунных реакций [31,37].

Кроме этого, фибромодулин также взаимодействует с фактором комплемента Н (FH) и C4b-связывающим белком (C4BP), ингибиторами системы комплемента, ограничивая активацию комплемента ранней частью классического пути. Основываясь на этих механизмах, можно сделать вывод, что фибромодулин оказывает противовоспалительное действие [30].

Таким образом, можно предположить, что в физиологических условиях фибромодулин, подобно бигликану, поддерживает баланс между про- и противовоспалительными реакциями. Однако в условиях патологии этот баланс нарушается, что может вызвать устойчивое воспаление тканей, например, в суставах. Так при воспалительных заболеваниях суставов хрящ разрушается и фибромодулин попадает в синовиальную жидкость [11].

Подобно фибромодулину, декорин и бигликан также являются регуляторами активации системы комплемента. Таким образом, SLRP посредством взаимодействия с различными компонентами системы комплемента либо активируют, либо ингибируют эту систему и жестко регулируют комплемент-зависимую воспалительную реакцию специфичным для молекул образом.

Влияние фибромодулина на активность TGF-β1 при стерильном воспалении

Помимо регуляции воспалительной реакции при заболеваниях суставов, фибромодулин также участвует в стерильном воспалительном процессе заживления кожных ран. Повышенные уровни фибромодулина коррелируют со снижением активности TGF-β1. Это основано на способности белковой части фибромодулина связываться с TGF-β1 в ECM [63].

Количество фибромодулина может уменьшаться в результате протеолиза металлопротеиназами MMP2, MMP8, MMP9 и MMP13, тромбоспондинами ADAMTS-4 и ADAMTS-5, что предотвращало образование комплекса фибромодулин–TGF-β с последующим увеличением биодоступности TGF-β [84].

Таким образом, фибромодулин, связывая TGF-β1 в ECM, предотвращает прогрессирование стерильного воспаления. Аналогичные механизмы были также описаны для декорина и бигликана. Основываясь на дифференциальной локализации SLRP в тканях, можно предположить, что это общий механизм с помощью которого SLRP защищают различные части органа от избытка активного TGF-β1.

Кроме этого роль фибромодулина в качестве провоспалительного DAMP подтверждается следующими данными. Уровень почечного фибромодулина увеличивается у пациентов с мембранозным гломерулонефритом и диабетической нефропатией. Повышение уровня сердечного фибромодулина определялось при сердечной недостаточности. Более высокое содержание фибромодулина, наряду с повышенными уровнями воспалительных цитокинов, было обнаружено в атеросклеротических бляшках у пациентов с сахарным диабетом. При артритах определялось повышение уровня фибромодулина в суставном хряще [45,69,75].

На рис.33 представлены внутриклеточные молекулярные пути запуска комплемент-зависимого воспаления фибромодулином.

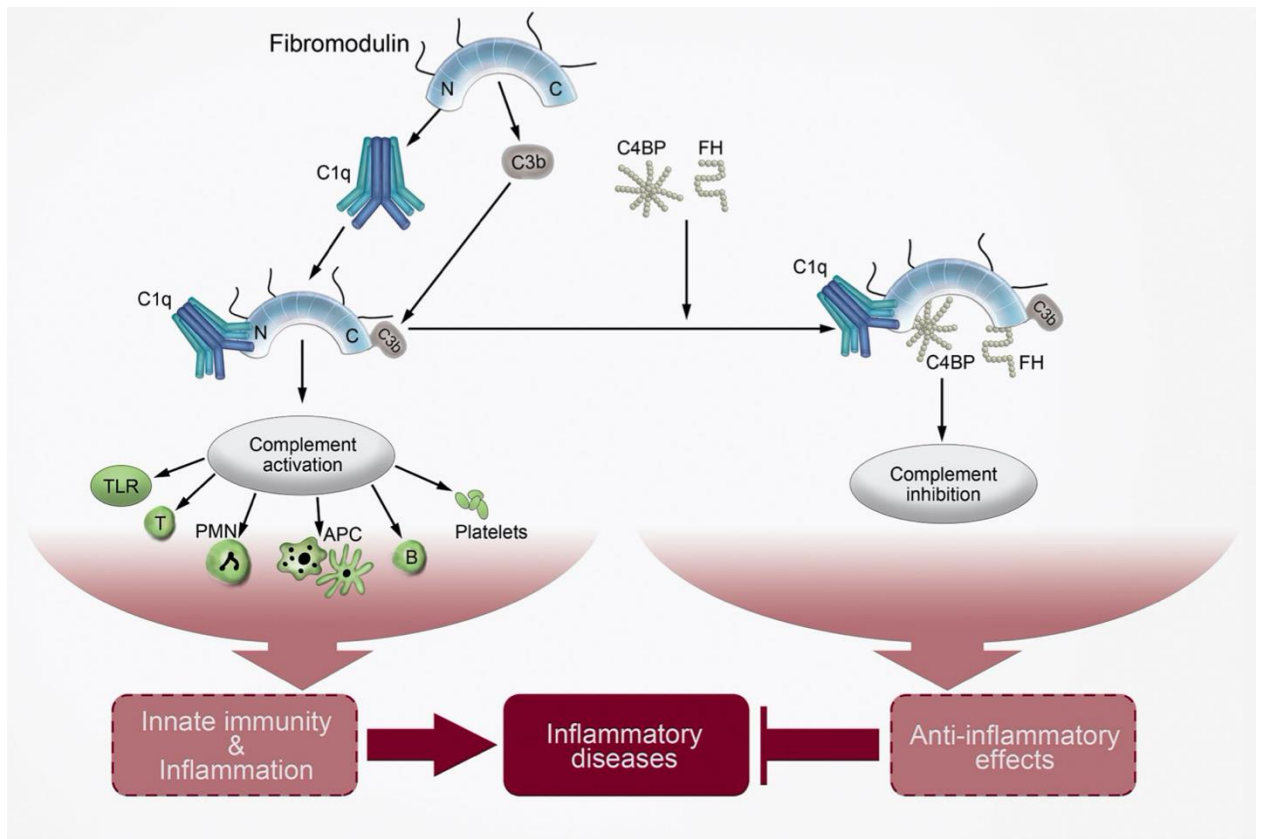


Рис.33. Молекулярные основы патогенности фибромодулина при стерильном воспалении

Примечание. Фибромодулин модулирует врожденный иммунный ответ и воспаление как путем активации, так и путем ингибирования системы комплемента. Фибромодулин через свой N-концевой сайт связывается с компонентом комплемента C1q, что приводит к отложению C3b, и вместе они инициируют активацию комплемента. Запускается воспалительный сигнальный каскад, который включает перекрестное взаимодействие с TLR, регуляцию APC, а также активацию PMN, В-клеток, Т-клеток и тромбоцитов, что способствует врожденному иммунитету и воспалению. Чрезмерно активированное и неразрешенное воспаление приводит к воспалительным и аутоиммунным заболеваниям. Напротив, связывание C4BP и FH с комплексом фибромодулин/C1q/C3b приводит к ингибированию комплемента и, следовательно, к противовоспалительным эффектам.

Сокращения: APC - антигенпрезентирующие клетки; C1q - комплемент 1q; C3b - комплемент 3b; C4BP - белок, связывающий комплемент 4; FH - фактор H; TLR - Toll-подобный рецептор; PMN – полиморфноядерные лейкоциты, по материалам [92].

3.6. Перекрестная реактивность матричных провоспалительных DAMPs

Из представленных выше многочисленных данных очевидно, что малые богатые лейцином протеогликаны (SLRP) различных классов, являющиеся структурными компонентами ECM, в ситуации системной прогрессирующей дезорганизации рыхлой волокнистой соединительной ткани приобретают свойства провоспалительных DAMPs. Молекулярно-клеточные механизмы реализации провоспалительных эффектов бигликана, декорина, люмикана, фибромодулина во многом идентичны или имеют перекрестный характер.

Основополагающей характеристикой реактогенности SLRP при ИВРЗ является их способность взаимодействовать с TLRs с последующей активацией системы врождённого иммунитета. На рис.34 представлены молекулярные пути перекрестной реактивности вышеупомянутых SLRP, а также других представителей протеогликанов – агрекана и версикана. Эти характеристики SLRP в условиях стерильного воспаления при ИВРЗ обеспечивают в т.ч. усиление и прогрессирование патологического процесса. Очевидно, что разработка средств модуляции провоспалительной реактогенности SLRP при ИВРЗ является достаточно перспективным направлением в повышении эффективности терапии ИВРЗ.

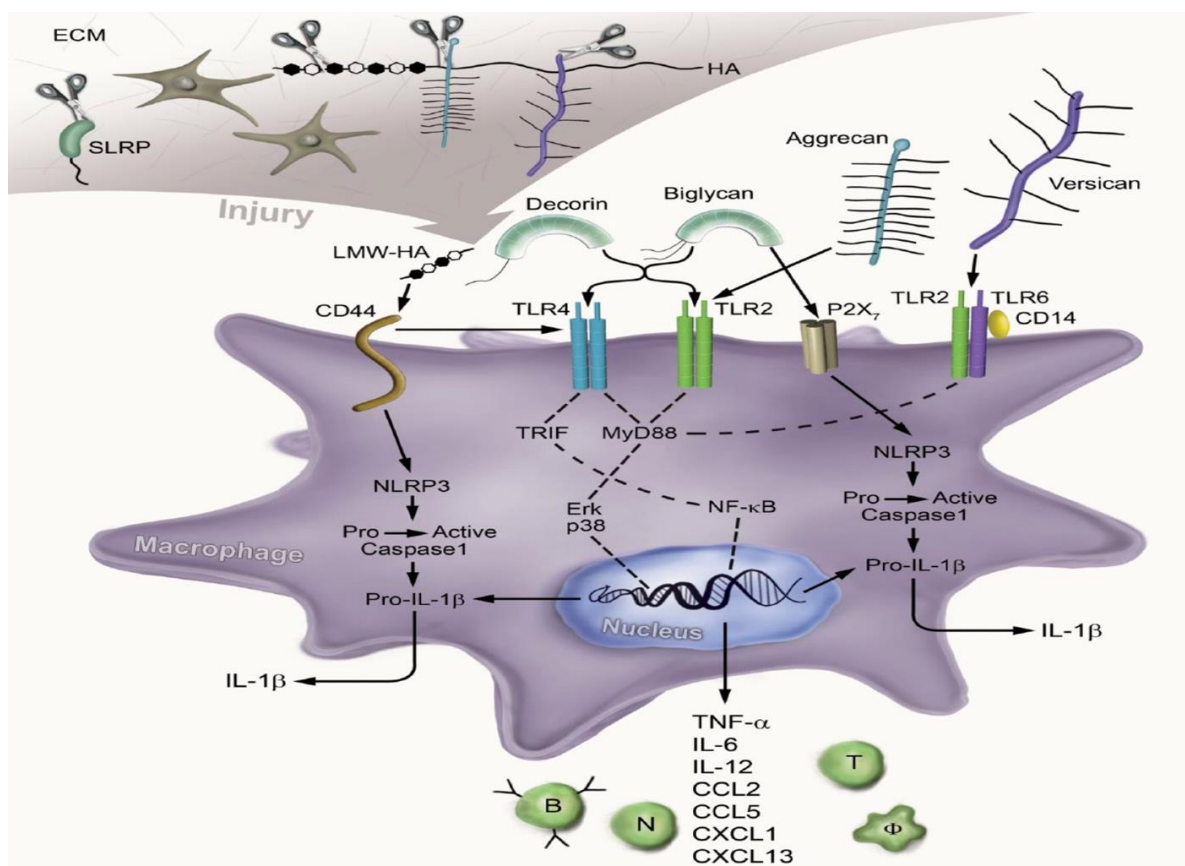


Рис.34. Схема перекрестной реактивности малых протеогликанов экстрацеллюлярного матрикса и индукции провоспалительных сигнальных путей при стерильном воспалении

Примечание. Передача сигналов DAMPs, полученных при дезорганизации ЕСМ соединительной ткани, осуществляется через рецепторы врожденного иммунитета - TLRs. HS-связывающие протеогликаны и SLRP расщепляются протеиназами и образующиеся растворимые молекулы действуют как DAMPs. Они активируют TLR рецепторы на поверхности макрофагов с последующей индукцией стерильного воспаления. Растворимые SLRPs - бигликан и декорин связываются с TLR2 и TLR4, фрагменты агрекана передают сигнал через TLR2, а версикан - через комплекс TLR2/TLR6/CD14. LMW-НА сигнализирует через CD44 и дополнительно стимулирует TLR4-зависимую воспалительную реакцию. Эти взаимодействия способствуют нисходящей передаче сигналов, которая включает вовлечение MyD88 или TRIF; активацию NF-κB и p38, ERK MAPKs; и экспрессию провоспалительных цитокинов и хемокинов. Таким образом эти медиаторы привлекают нейтрофилы, макрофаги, В-лимфоциты и Т-лимфоциты к месту повреждения. Кроме того, растворимый бигликан связывает TLR2/4 с P2X7 и модулирует инфламмасому NLRP3. Напротив, LMW-НА активирует инфламмасому NLRP3 через CD44. Таким образом, бигликан и LMW-НА активируют каспазу-1, которая расщепляет pro-IL-1β в зрелый провоспалительный IL-1β.

Сокращения: ЕСМ - внеклеточный матрикс; DAMPs - молекулярные структуры, связанные с опасностью; HS - гепарансульфат; SLRP - небольшой протеогликан, богатый лейцином; TLR - Toll-подобный рецептор; CD - кластер дифференцировки; LMW-НА - низкомолекулярная гиалуроновая кислота; MyD88 - первичный ответ миелоидной дифференцировки ген 88; TRIF, TIR-домен, содержащий адаптор-индуцирующий интерферон-β; NF-κB, ядерный фактор каппа-усилитель легкой цепи активированных В-клеток; ERK - киназа, регулируемая внеклеточным сигналом; MAPKs - активируемые митогеном протеинкиназы; NLRP3 - NOD-подобный рецепторный пириновый домен-содержащий 3; IL - интерлейкин; НА - гиалуроновая кислота; TNF - фактор некроза опухоли; CCL - лиганд хемокина (мотив C-C); CXCL - лиганд хемокина (мотив C-X-C), по материалам [25].

Резюме

Таким образом при системной дезорганизации соединительной ткани генерируемые из ЕСМ внеклеточные DAMPs являются автономными триггерами воспалительного процесса благодаря прямому взаимодействию со специфическими PRRs. Они способны усиливать и пролонгировать воспалительные реакции, вызванные патогенами. На более поздних стадиях, в зависимости от патологии и задействованного сигнального пути, DAMPs могут действовать для поддержания или уменьшения воспалительной реакции. При этом DAMPs косвенно влияют на врожденный иммунный ответ, модулируя выработку или активность других стерильных стимулов, таких как трансформирующий фактор роста - TGF-β и интерлейкин 1β - IL-1β.

SLRP, несмотря на их структурное и функциональное сходство, модулируют врожденные иммунные и воспалительные реакции специфичным для молекул образом. Хотя определенные рецепторы, медиаторы и сигнальные пути, такие как TLR, TGF β и NF- κ B перекрываются одним или несколькими SLRP, очевидно, что SLRP также селективно взаимодействуют с рецепторами, корцепторами, молекулами-адаптерами и медиаторами для достижения соответствующей клеточной реакции. Кроме этого, один и тот же SLRP может запускать молекулярные пути, вызывающие высвобождение провоспалительных цитокинов или, напротив, ингибирующие их высвобождение. Это достигается либо стимулированием, либо подавлением провоспалительных сигнальных механизмов.

Среди 18 различных генных продуктов, принадлежащих к семейству SLRP, лучше всего охарактеризованы сигнальные механизмы и функциональная значимость бигликана, декорина, люмикана и фибромодулина. Хотя все четыре SLRP в их растворимой форме действуют как сигнальные молекулы, регулирующие воспаление, многие сигнальные пути до сих пор до конца не изучены [92].

В настоящее время подробно описан широкий спектр DAMPs, способствующих множеству разнообразных биологических процессов, включающих поддержание тканевого гомеостаза и регенерацию, либо развитие патологических процессов, таких как хроническое воспаление и фиброгенез [6,71].

Генерируемые из ECM DAMPs, в основном, являются фрагментами ECM, которые появляются в процессах дезорганизации и повреждения тканей и взаимодействуют с PRR, инициируя провоспалительный ответ. В дополнение к этому способу генерации, полученные из ECM DAMPs также могут быть синтезированы de novo активированными макрофагами и резидентными клетками для связывания PRR и поддержания их провоспалительного статуса. Из всех известных TLR. Наиболее реактогенными в отношении DAMPs матриксного происхождения являются TLR2 и TLR4.

Гиалуриновая кислота (ГК), несulfатированный ГАГ без белковой сердцевины, также способны регулировать врожденный иммунный ответ через TLRs посредством различных механизмов, которые зависят от ее молекулярной массы.

Другими мощными активаторами TLR4 являются эндогенные растворимые гликопротеины ECM, такие как тенасцин-С, фибриногена и фибронектин [44,78].

Также было показано, что неколлагеновый матриксный белок матрилин-2, высвобождающийся при повреждении аксонов, подает сигнал через TLR4 в центральную нервную систему.

Имеются доказательства того, что многие из тех же DAMPs, полученных из ECM, которые связываются с PRRs и активируют провоспалительный ответ, также способны связываться с PRRs, способствуя противовоспалительному ответу [7,79]. Так интактный версикан связывает TLR2 и дифференцирует дендритные клетки в противовоспалительный

/иммуносупрессивный фенотип с повышенной продукцией ИЛ-6 и ИЛ-10 и повышенная экспрессия рецепторов ИЛ-6 и ИЛ-10 на клеточной поверхности этих иммунных клеток [80].

Также важны следующие данные. В отличие от других DAMPs ECM происхождения, которые активируют TLR, вызывая либо про-, либо противовоспалительный ответ, такой компонент ECM как протеогликан-4 (PRG4), также известный как лубрицин, способствует только противовоспалительному ответу. Распространенный в нормальных суставах, PRG4 снижается при наличии воспалительных артропатиях, таких как остеоартрит (ОА) и ревматоидный артрит (РА). Связывание PRG4 с CD44, TLR2 и TLR4 на синовиальных фибробластах подавляет выработку ряда провоспалительных медиаторов, включая цитокины и протеазы, и уменьшает пролиферацию синовиальных клеток [5,43].

Общим механизмом, с помощью которого вышеобозначенные SLRP ингибируют воспаление, является их способность регулировать аутофагию. Эта регуляция, возможно, осуществляется переключением воспаления на аутофагию посредством селективного взаимодействия со специфическими корецепторами TLR4. Поэтому исследования, которые исследуют роль SLRP в опосредовании перекрестных реакций рецепторов для инициирования воспаления или селективной аутофагии, будут представлять большой интерес, поскольку они проливают свет на наше понимание молекулярного патогенеза ИВРЗ.

Помимо своей регуляторной роли во врожденном иммунитете, все четыре SLRP (бигликан, декорин, люмикан, фибромодулин) также имеют значение в формировании адаптивного иммунного ответа. Противоположные эффекты бигликана и люмикана на Th17 клетки еще больше подчеркивают специфическую для молекул роль SLRPs в иммунных реакциях. Многие еще неизвестно о передаче сигналов, опосредованных SLRP, необходимы дальнейшие исследования в этом направлении. Тем не менее, существующие данные демонстрируют сложное взаимодействие между клеточными медиаторами и жесткую регуляцию молекулярных путей, наблюдаемых при передаче сигналов, опосредованных SLRP. Очевидно, что имеющиеся на данный момент времени и будущие результаты исследований в области внеклеточных матричных DAMPs открывают широкие перспективы разработки средств модуляции стерильного воспаления при ИВРЗ.

Литература

1. Альбертс Б., Джонсон А., Льюис Д., Рэфф М., Робертс К., Уолтер П. Молекулярная биология клетки: в 3-х томах. Том III, Москва – Ижевск: НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика», Институт компьютерных исследований, 2013, с.1806-1831
2. Гомеостаз. Под редакцией академика АМН СССР проф. П.Д. Горизонтова. Москва “Медицина“, 1976, 463 с.
3. Струков А.И., Бегларян А.Г. Патологическая анатомия и патогенез коллагеновых болезней. Медгиз. 1963 г. 323 с.

4. Aguirre A., Blazquez-Prieto J., Amado-Rodriguez L., Lopez-Alonso I., Batalla-Solis E., Gonzalez-Lopez A., Sanchez-Perez M., Mayoral-Garcia C., Gutierrez- Fernandez A., Albaiceta G.M. Matrix metalloproteinase-14 triggers an anti-inflammatory proteolytic cascade in endotoxemia. *J. Mol. Med. (Berl)*, 2017, Vol.95, no.5, pp.487–497.
5. Al-Sharif A., Jamal M., Zhang L.X., Larson K., Schmidt T.A., Jay G.D., Elsaid K.A. Lubricin/proteoglycan 4 binding to CD44 receptor: a mechanism of the suppression of proinflammatory cytokine-induced synoviocyte proliferation by lubricin. *Arthritis Rheum.*, 2015, Vol.67, no.6, pp.1503–513.
6. Anders H.J., Schaefer L. Beyond tissue injury-damage- associated molecular patterns, toll-like receptors, and inflammasomes also drive regeneration and fibrosis. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2014, Vol.25, no7, no.1387–1400.
7. Asimakopoulos F., Hope C., Johnson M.G., Pagenkopf A., Gromek K., Nagel B. Extracellular matrix and the myeloid-in-myeloma compartment: balancing tolerogenic and immunogenic inflammation in the myeloma niche. *J. Leukoc. Biol.*, 2017, Vol.102, no.2, pp.265– 275.
8. Babelova A., Moreth K., Tsalastra-Greul W., Zeng-Brouwers J., Eickelberg O., Young M.F., Bruckner P., Pfeilschifter J., Schaefer R.M., Grone H.J. Biglycan, a danger signal that activates the NLRP3 inflammasome via toll-like and P2X receptors. *J. Biol. Chem.*, 2009, Vol. 284, pp.24035–24048.
9. Bianco P., Fisher L.W., Young M.F., Termine J.D., Robey P.G. Expression and localization of the two small proteoglycans biglycan and decorin in developing human skeletal and non- skeletal tissues. *J. Histochem. Cytochem.*, 1990, Vol. 38, pp.1549–1563.
10. Boivin W.A., Shackelford M., Vanden Hoek A., Zhao H., Hackett T.L., Knight D.A., Granville D.J. Granzyme B cleaves decorin, biglycan and soluble betaglycan, releasing active transforming growth factor-beta1. *PLoS ONE*. 2012;7:e33163.
11. Brink P., Smith R.K., Tverdal A., Dolvik N.I. Changes in synovial fluid biomarker concentrations following arthroscopic surgery in horses with osteochondritis dissecans of the distal intermediate ridge of the tibia. *Am. J. Vet. Res.*, 2015, Vol.76, no.7, pp.599–607.
12. Buraschi S., Neill T., Iozzo R. V. Decorin is a devouring proteoglycan: remodeling of intracellular catabolism via autophagy and mitophagy. *Matrix Biology*, 2019;75-76, pp.260–270. doi: 10.1016/j.matbio.2017.10.005
13. Buraschi S., Neill T., Owens R. T., Iniguez L.A., Purkins G., Vadigepalli R., Evans B., Schaefer L., Peiper S.C., Wang Z-X., Iozzo R.V. Decorin protein core affects the global gene expression profile of the tumor microenvironment in a triple-negative orthotopic breast carcinoma xenograft model. *PLoS One*. 2012;7(9, article e45559), doi: 10.1371/journal.pone.0045559
14. Castillo E.F., Zheng H., Van Cabanlong C., Dong F., Luo Y., Yang Y., Liu M., Kao W.W., Yang X.O. Lumican negatively controls the pathogenicity of murine encephalitic TH17 cells. *Eur. J. Immunol.*, 2016, Vol.46, no.12, pp.2852–2861.
15. Chakravarti S., Magnuson T., Lass J.H., Jepsen K.J., LaMantia C., Carroll H. Lumican regulates collagen fibril assembly: skin fragility and corneal opacity in the absence of lumican. *J. Cell Biol.*, 1998, Vol.141, no.5, pp.1277–1286.
16. Chatterjee J., Sanapala S., Cobb O., Bewly A., Goldstain A.K., Xia Ge, Garbow J.R., Holtzman M. J., Gutmann D.H. Asthma reduces glioma formation by T cell decorin-mediated inhibition of microglia. *Nature Communications*, 2021;12(1): p.7122. doi: 10.1038/s41467-021-27455-6.
17. Chen G.Y., Nunez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat. Rev. Immunol.* 2010, Vol.10, pp.826–837.
18. Chen X.D., Fisher L.W., Robey P.G., Young M.F. The small leucine-rich proteoglycan biglycan modulates BMP-4-induced osteoblast differentiation. *FASEB J.* 2004,18, pp.948–958.

19. Danielson K. G., Baribault H., Holmes D. F., Graham H., Kadler K. E., Iozzo R. V. Targeted disruption of decorin leads to abnormal collagen fibril morphology and skin fragility. *The Journal of Cell Biology*, 1997, Vol. 136, no.3, pp.729–743.
20. de Kluijver J., Schrupf J.A., Evertse C.E., Sont J.K., Roughley P.J., Rabe K.F., Hiemstra P.S., Mauad T., Sterk P.J. Bronchial matrix and inflammation respond to inhaled steroids despite ongoing allergen exposure in asthma. *Clin. Exp. Allergy*, 2005, Vol. 35, pp.1361–1369.
21. Dolhnikoff M., Morin J., Roughley P.J., Ludwig M.S. Expression of lumican in human lungs. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 1998, Vol.19, no.4, pp.582–587.
22. Douglas T., Heinemann S., Bierbaum S., Scharnweber D., Worch H. Fibrillogenesis of collagen types I, II, and III with small leucine-rich proteoglycans decorin and biglycan. *Biomacromolecules*, 2006, no.7, pp.2388–2393.
23. Elefteriou F., Exposito J. Y., Garrone R., Lethias C. Binding of tenascin-X to decorin. *FEBS Letters* . 2001;495(1-2):44–47. doi: 10.1016/S0014-5793(01)02361-4.
24. Embree M.C., Kilts T.M., Ono M., Inkson C.A., Syed-Picard F., Karsdal M.A., Oldberg A., Bi Y., Young M.F. Biglycan and fibromodulin have essential roles in regulating chondrogenesis and extracellular matrix turnover in temporomandibular joint osteoarthritis. *Am. J. Pathol.*, 2010, Vol.176, no.2, pp.812–826.
25. Frevert C. W., Felgenhauer J., Wygrecka M., Nastase M. V., Schaefer L. Danger-Associated Molecular Patterns Derived From the Extracellular Matrix Provide Temporal Control of Innate Immunity. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 2018, Vol. 66, no.4, pp. 213–227. doi:10.1369/0022155417740880.
26. Frey H., Schroeder N., Manon-Jensen T., Iozzo R. V., Schaefer L. Biological interplay between proteoglycans and their innate immune receptors in inflammation. *The FEBS Journal* . 2013, Vol.280, no.10, pp.2165–2179.
27. Goetsch K. P., Niesler C. U. The extracellular matrix regulates the effect of decorin and transforming growth factor beta-2 (TGF- β 2) on myoblast migration. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2016, Vol.479, no.2, pp.351–357. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.09.079.
28. Groeneveld T. W., Oroszlán M., Owens R. T., Faber-Krol M.C., Bakker A.C., Arlaud G.J., McQuillan D.J., Kishore U., Daha M.R., Roos A. Interactions of the extracellular matrix proteoglycans decorin and biglycan with C1q and collectins. *Journal of Immunology* . 2005, Vol.175, no.7, pp.4715–4723. doi: 10.4049/jimmunol.175.7.4715.
29. Gubbiotti M. A., Vallet S. D., Ricard-Blum S., Iozzo R. V. Decorin interacting network: a comprehensive analysis of decorin-binding partners and their versatile functions. *Matrix Biology* . 2016;55:7–21. doi: 10.1016/j.matbio.2016.09.009.
30. Happonen K.E., Sjoberg A.P., Morgelin M., Heinegard D., Blom A.M. Complement inhibitor C4b-binding protein interacts directly with small glycoproteins of the extracellular matrix. *J. Immunol.*, 2009, Vol.182, no.3, pp.1518–1525.
31. Heeger P.S., Kemper C. Novel roles of complement in T effector cell regulation. *Immunobiology*, 2012, Vol.217, no.2, pp. 216–224.
32. Hosoya T., Oda G., Nakagawa T., Onishi I., Hosoya T., Ishiguro M., Ishikawa T., Uetake H. Plasma levels of decorin increased in patients during the progression of breast cancer. *Journal of Clinical Medicine* . 2021;Vol.10, no.23. doi: 10.3390/jcm10235530.
33. Iozzo R. V. Matrix proteoglycans: from molecular design to cellular function. *Annual Review of Biochemistry*. 1998, Vol.67, no.1, pp. 609–652. doi: 10.1146/annurev.biochem.67.1.609
34. Islam M., Gor J., Perkins S. J., Ishikawa Y., Bachinger H. P., Hohenester E. The concave face of decorin mediates reversible dimerization and collagen binding. *The Journal of Biological Chemistry*, 2013, Vol.288, no.49, pp.35526–35533. doi: 10.1074/jbc.m113.504530.

35. Jarvelainen H., Sainio A., Wight T. N. Pivotal role for decorin in angiogenesis. *Matrix Biology*. 2015;43:15–26. doi: 10.1016/j.matbio.2015.01.023
36. Kalamajski S., Bihan D., Bonna A., Rubin K., Farndale R.W. Fibromodulin interacts with collagen cross-linking sites and activates lysyl oxidase. *J. Biol. Chem.*, 2016, Vol.291, no.15, pp.7951–7960.
37. Killick J., Morisse G., Sieger D., Astier A.L. Complement as a regulator of adaptive immunity. *Semin Immunopathol*. 2018;40(1):37–48.
38. Kinsella M. G., Bressler S. L., Wight T. N. The regulated synthesis of versican, decorin, and biglycan: extracellular matrix proteoglycans that influence cellular phenotype. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*, 2004, Vol.14, no.3, pp.203–234. doi: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.v14.i3.40.
39. Kiripolsky J., Kasperek E. M., Zhu C., Li Q-Z., Wang J., Yu G., Kramer J.M. Immune-intrinsic Myd88 directs the production of antibodies with specificity for extracellular matrix components in primary Sjogren's syndrome. *Frontiers in Immunology*. 2021, Vol.12, article 692216. doi: 10.3389/fimmu.2021.692216
40. Kiripolsky J., Romano R. A., Kasperek E. M., Yu G., Kramer J. M. Activation of Myd88-dependent TLRs mediates local and systemic inflammation in a mouse model of primary Sjogren's syndrome. *Frontiers in Immunology*. 2020;10: p.2963.
41. Klemperer P. The concept of collagen diseases. *The American Journal of Pathology*, 1950; Vol. XXVI, no. 4, pp. 505-519.
42. Königer J., Giese N. A., Bartel M., Mola F., Berberat P.O., diSebastiano P., Giese T., Buchler M.W., Friess H. The ECM proteoglycan decorin links desmoplasia and inflammation in chronic pancreatitis. *Journal of Clinical Pathology*, 2006, Vol.59, no.1, pp.21–27. doi: 10.1136/jcp.2004.023135.
43. Kosinska M.K., Ludwig T.E., Liebisch G., Zhang R., Siebert H.C., Wilhelm J., Kaesser U., Dettmeyer R.B., Klein H., Ishaque B., Rickert M., Schmitz G., Schmidt T.A., Steinmeyer J. Articular joint lubricants during osteoarthritis and rheumatoid arthritis display altered levels and molecular species. *PLoS ONE*. 2015;10(5):e0125192.
44. Lefebvre J.S., Levesque T., Picard S., Pare G., Gravel A., Flamand L., Borgeat P. Extra domain A of fibronectin primes leukotriene biosynthesis and stimulates neutrophil migration through activation of Toll-like receptor 4. *Arthritis Rheum.*, 2011, Vol.63, no.6, pp.1527–1533.
45. Li C., Ha P., Jiang W., Haveles C.S., Zheng Z., Zou M. Fibromodulin - a new target of osteoarthritis management? *Front Pharmacol*. 2019;10:1475.
46. Liu J., Zhu S., Zeng L., Li J., Klionsky D.J., Kroemer G., Jiang J., Tang D., Kang R. DCN released from ferroptotic cells ignites AGER-dependent immune responses. *Autophagy*. 2022, Vol.18, no.9, pp.1–14. doi: 10.1080/15548627.2021.2008692.
47. Lohr K., Sardana H., Lee S., Wu F., Huso D.L., Hamad A.R., Chakravarti S. Extracellular matrix protein lumican regulates inflammation in a mouse model of colitis. *Inflamm. Bowel Dis*. 2012, Vol.18, no.1, pp.143–151. doi: 10.1002/ibd.21713.
48. Lu Z, Xu S. ERK1/2 MAP kinases in cell survival and apoptosis. *IUBMB Life*. 2006, Vol.58, no.11, pp.621–631.
49. Matzinger P. Tolerance, Danger, and the Extended Family. *Annual Review of Immunology*, 1994, Vol. 12, pp. 991–1045.
50. Merline R., Moreth K., Beckmann J., Nastase M.V., Zeng-Brouwers J., Tralhao J.G., Lemarchand P., Pfeilschifter J., Schaefer R.M., Iozzo R.V., Schaefer L. Signaling by the matrix proteoglycan decorin controls inflammation and cancer through PDCD4 and MicroRNA-21. *Science Signaling*, 2011 Nov 15;4(199):ra75. doi: 10.1126/scisignal.2001868.
51. Merline R., Schaefer R. M., Schaefer L. The matricellular functions of small leucine-rich proteoglycans (SLRPs). *Journal of Cell Communication and Signaling* . 2009;3-4(3):323–335.

52. Mohan R. R., Tovey J. C., Gupta R., Sharma A., Tandon A. Decorin biology, expression, function and therapy in the cornea. *Current Molecular Medicine*. 2011, Vol.11, no.2, pp.110–128. doi: 10.2174/156652411794859241.
53. Moreth K., Brodbeck R., Babelova A., Gretz N., Spieker T., Zeng-Brouwers J., Pfeilschifter J., Young M.F., Schaefer R.M., Schaefer L. The proteoglycan biglycan regulates expression of the B cell chemoattractant CXCL13 and aggravates murine lupus nephritis. *J. Clin. Invest.*, 2010, Vol.120, no.12, pp.4251–4272.
54. Moreth K., Iozzo R. V., Schaefer L. Small leucine-rich proteoglycans orchestrate receptor crosstalk during inflammation. *Cell Cycle*, 2012, Vol.11, no.11, pp.2084–2091. doi: 10.4161/cc.20316.
55. Mozes M.M., Bottinger E.P., Jacot T.A., Kopp J.B. Renal expression of fibrotic matrix proteins and of transforming growth factor–beta (TGF-beta) isoforms in TGF-beta transgenic mice. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1999, Vol.10, no.2, pp.271–280.
56. Nareyeck G., Seidler D. G., Troyer D., Rauterberg J., Kresse H., Schonherr E. Differential interactions of decorin and decorin mutants with type I and type VI collagens. *European Journal of Biochemistry*, 2004, Vol.271, no.16, pp.3389–3398.
57. Nastase M. V., Young M. F., Schaefer L. Biglycan. A Multivalent Proteoglycan Providing Structure and Signals *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 2012, Vol.60, no.12, pp. 963–975. doi:10.1369/0022155412456380
58. Neill T., Iozzo R. V. The role of decorin proteoglycan in mitophagy. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(3):804.
59. Neill T., Torres A., Buraschi S., Owens R.T., Hoek J.B., Baffa R., Iozzo R.V. Decorin induces mitophagy in breast carcinoma cells via peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1alpha (PGC-1alpha) and mitostatin. *The Journal of Biological Chemistry*, 2014, Vol.289, no.8, pp.4952–4968. doi: 10.1074/jbc.M113.512566.
60. Neill T., Torres A., Buraschi S., Iozzo R. V. Decorin has an appetite for endothelial cell autophagy. *Autophagy*, 2013, Vol.10, no.9, pp.1626–1628.
61. Oldberg A., Antonsson P., Lindblom K., Heinegard D. A collagen-binding 59-kd protein (fibromodulin) is structurally related to the small interstitial proteoglycans PG-S1 and PG-S2 (decorin). *EMBO J*. 1989;8(9): 2601–4.
62. Park D.R., Thomsen A.R., Frevert C.W., Pham U., Skerrett S.J., Kiener P.A., Liles W.C. Fas (CD95) induces proinflammatory cytokine responses by human monocytes and monocyte-derived macrophages. *J. Immunol*. 2003, Vol. 170, no.12, pp.6209–6216.
63. Penn J.W., Grobbelaar A.O., Rolfe K.J. The role of the TGF-beta family in wound healing, burns and scarring: a review. *Int. J. Burns Trauma*. 2012, Vol.2, no.1, pp.18–28.
64. Pfeilschifter J. Nitric oxide triggers the expression of pro-inflammatory and protective gene products in mesangial cells and the inflamed glomerulus. *Nephrol. Dial Transplant.*, 2002, Vol.17, no.3, pp.347–348.
65. Pietraszek K., Chatron-Colliet A., Brezillon S., Perreau C., Jakubiak-Augustyn A., Krotkiewski H., Maquart F.X., Wegrowski Y. Lumican: a new inhibitor of matrix metalloproteinase-14 activity. *FEBS Lett.*, 2014, Vol.588, no.23, pp. 4319–4324.
66. Polgar A., Falus A., Koo E., et al. Elevated levels of synovial fluid antibodies reactive with the small proteoglycans biglycan and decorin in patients with rheumatoid arthritis or other joint diseases. *Rheumatology (Oxford)*, 2003, Vol.42, no.4, pp.522–527. doi: 10.1093/rheumatology/keg168.
67. Rosales C. Neutrophil: a cell with many roles in inflammation or several cell types? *Front Physiol*. 2018;9:113.
68. Schaefer L., Babelova A., Kiss E., Hausser H.J., Baliova M., Krzyzankova M., Marsche G., Young M.F., Mihalik D., Gotte M., Malle E., Schaefer R.M., Grone H-J. The matrix component biglycan is proinflammatory and signals through Toll-like receptors 4 and 2 in macrophages. *J. Clin. Invest.*, 2005, Vol.115, no.8, pp.2223–2233.

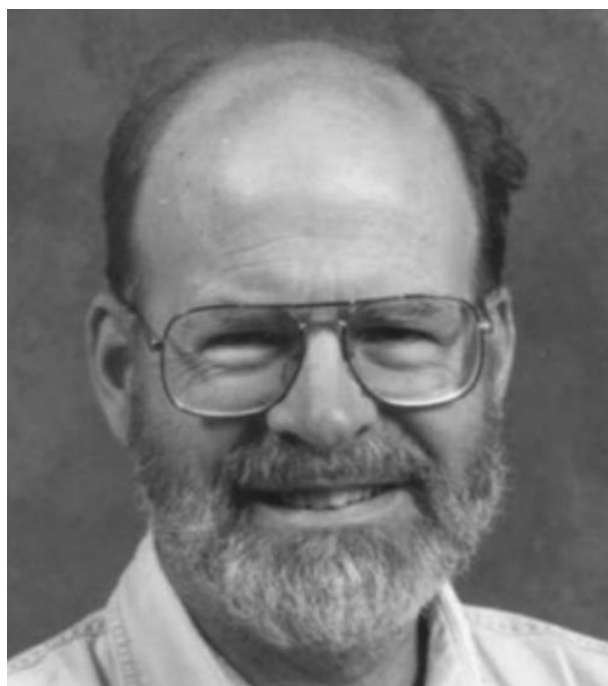
69. Schaefer L., Grone H.J., Raslik I., Robenek H., Ugorcakova J., Budny S., Schaefer R.M., Kresse H. Small proteoglycans of normal adult human kidney: distinct expression patterns of decorin, biglycan, fibromodulin, and lumican. *Kidney Int.* 2000, Vol.58, no.4, pp.1557–1568.
70. Schaefer L., Iozzo R.V. Biological functions of the small leucine-rich proteoglycans: from genetics to signal transduction. *J. Biol. Chem.*, 2008, Vol.283, no.31, pp.21305–21309.
71. Schaefer L. Complexity of danger: the diverse nature of damage-associated molecular patterns. *J. Biol. Chem.*, 2014, Vol.289, no.51, pp.35237–35245.
72. Schaefer L., Schaefer R. M. Proteoglycans: from structural compounds to signaling molecules. *Cell and Tissue Research.*, 2010, Vol.339, no.1, pp.237–246. doi: 10.1007/s00441-009-0821-y
73. Schneider M., Pawlak R., Weber G. R., Dillinger A.E., Kuespert S., Iozzo R.V., Quigley H.A., Ohlmann A., Tamm E.R., Fuchshofer R. A novel ocular function for decorin in the aqueous humor outflow. *Matrix Biology.* 2021;97:1–19. doi:10.1016/j.matbio.2021.02.002.
74. Scott I.C., Imamura Y., Pappano W.N., Troedel J.M., Recklies A.D., Roughley P.J., Greenspan D.S. Bone morphogenetic protein-1 processes probiglycan. *J. Biol. Chem.*, 2000, Vol. 275, pp.30504–30511.
75. Shami A., Tengryd C., Ascitto G., Bengtsson E., Nilsson J., Hultgårdh-Nilsson A., Gonçalves I. Expression of fibromodulin in carotid atherosclerotic plaques is associated with diabetes and cerebrovascular events. *Atherosclerosis*, 2015, Vol.241, no2, pp.701–708.
76. Silawal S., Triebel J., Bertsch T., Schulze-Tanzil G. Osteoarthritis and the complement cascade. *Clin. Med. Insights Arthritis Musculoskelet Disord*, 2018;11: 1179544117751430. doi: 10.1177/1179544117751430
77. Sjoberg A., Onnerfjord P., Morgelin M., Heinegard D., Blom A.M. The extracellular matrix and inflammation: fibromodulin activates the classical pathway of complement by directly binding C1q. *J. Biol. Chem.*, 2005, Vol.280, no.37, pp.32301–32308.
78. Smiley S.T., King J.A., Hancock W.W. Fibrinogen stimulates macrophage chemokine secretion through toll- like receptor 4. *J. Immunol.*, 2001, Vol.167, no.5, pp.2887–2894.
79. Stern R., Asari A.A., Sugahara K.N. Hyaluronan fragments: an information-rich system. *Eur. J. Cell Biol.*, 2006, Vol.85, no.8, pp.699–715.
80. Tang M., Diao J., Gu H., Khatri I., Zhao J., Cattral M.S. Toll-like receptor 2 activation promotes tumor dendritic cell dysfunction by regulating IL-6 and IL-10 receptor signaling. *Cell Rep.*, 2015, Vol.13, no.12, pp.2851–2864.
81. Trask B. C., Trask T. M., Broekelmann T., Mecham R. P. The microfibrillar proteins MAGP- 1 and fibrillin-1 form a ternary complex with the chondroitin sulfate proteoglycan decorin. *Molecular Biology of the Cell*, 2000, Vol.11, no.5, pp.1499–1507.
82. Tschopp J., Schroder K. NLRP3 inflammasome activation: the convergence of multiple signalling pathways on ROS production? *Nat. Rev. Immunol.*, 2010, Vol.10, pp.210–215.
83. Verstak B., Nagpal K., Bottomley S.P., Golenbock D.T., Hertzog P.J., Mansell A. MyD88 adapter-like (Mal)/ TIRAP interaction with TRAF6 is critical for TLR2- and TLR4-mediated NF-kappaB proinflammatory responses. *J. Biol. Chem.*, 2009, Vol.284, no.36, pp.24192–24203.
84. Wen G., Zhang C., Chen Q., Luong le A, Mustafa A., Ye S., Xiao Q. A novel role of matrix metalloproteinase-8 in macrophage differentiation and polarization. *J. Biol. Chem.*, 2015, Vol.290, no.31, pp.19158–19172.
85. Wiberg C., Klatt A. R., Wagener R., et al. Complexes of matrilin-1 and biglycan or decorin connect collagen VI microfibrils to both collagen II and aggrecan. *The Journal of Biological Chemistry*, 2003, Vol.278, no.39, pp.37698–37704. doi: 10.1074/jbc.M304638200.

86. Wu F., Vij N., Roberts L., Lopez-Briones S., Joyce S., Chakravarti S. A novel role of the lumican core protein in bacterial lipopolysaccharide-induced innate immune response. *J. Biol. Chem.*, 2007, Vol.282, no.36, pp.26409–26417.
87. Wu H., Chen G., Wyburn K.R., Yin J., Bertolino P., Eris J.M., Alexander S.I., Sharland A.F., Chadban S.J. TLR4 activation mediates kidney ischemia/reperfusion injury. *J. Clin. Invest.*, 2007, Vol.117, pp.2847–2859.
88. Yamachika S., Brayer J., Oxford G. E., Peck A. B., Humphreys-Beher M. G. Aberrant proteolytic digestion of biglycan and decorin by saliva and exocrine gland lysates from the NOD mouse model for autoimmune exocrinopathy. *Clinical and Experimental Rheumatology* . 2000, Vol.18, no.2, pp.233–240.
89. Yamanaka O., Yuan Y., Coulson-Thomas V.J., Gesteira T.F., Call M.K., Zhang Y., Zhang J., Chang S.H., Xie C., Liu C.Y., Saika S., Jester J.V., Kao W.W. Lumican binds ALK5 to promote epithelium wound healing. *PLoS ONE*. 2013;8(12):e82730.
90. Yin H., Wu H., Chen Y., Zhang J., Zheng M., Chen G., Li L., Lu Q. The therapeutic and pathogenic role of autophagy in autoimmune diseases. *Frontiers in Immunology*, 2018;9:p. 1512. doi: 10.3389/fimmu.2018.01512.
91. Zeltz C., Brezillon S., Kapyla J., Eble J.A., Bobichon H., Terryn C., Perreau C., Franz C.M., Heino J., Maquart F.X., Wegrowski Y. Lumican inhibits cell migration through alpha2beta1 integrin. *Exp. Cell Res.*, 2010, Vol.316, no.17, pp.2922–2931.
92. Zeng-Brouwers J., Pandey S., Trebicka J., Wygrecka M., Schaefer L. Communications via the small leucine-rich proteoglycans: molecular specificity in inflammation and autoimmune diseases. *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 2020, Vol. 68, no.12, pp.887–906. doi: 10.1369/0022155420930303

DAMP- ОПОСРЕДОВАННОЕ ВОСПАЛЕНИЕ И РЕГУЛИРУЕМАЯ ГИБЕЛЬ КЛЕТОК ПРИ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ) относятся к группе мультифакториальных заболеваний, при которых интерпретация патогенеза системного иммуновоспалительного процесса в рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани базируется на концептуальных представлениях о базисных механизмах организации и функционировании иммунной системы. Выход в свет в 1989 г. статьи С.А. Janeway под названием “Approaching the Asymptote? Evolution and Revolution in Immunology. Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology” [50] ознаменовал принципиально новый этап понимания эволюционного предназначения и функциональных основ системы иммунитета. Доминирующая к тому времени теоретическая модель Ф.М. Burnet дискриминации "я/не я" (модель самораспознавания, или иммунного надзора) нарушала принципы АГ-специфического клонального отбора, поскольку, в частности, распознавательная функция, необходимая для иммунной реакции, происходит от неклонально распределенных рецепторов. В рамках принципов этой модели возникали сложности в понимании иммунного распознавания на фундаментальном уровне, то есть различении "я" от "не-я" и защиту хозяина от инфекции. Революционизирующее значение предложенных С.А. Janeway концептуальных основ врождённого иммунитета состояло в том, что эффекторные клетки врождённого иммунитета несут рецепторы, которые позволяют распознавать ассоциированные с патогеном консервативные молекулярные паттерны, не обнаруживаемые в организме хозяина. “Я называю эти рецепторы рецепторами распознавания образов”, пишет С.А. Janeway и далее: “Я думаю, что такие рецепторы будут распознавать общие структурные паттерны в молекулах, обнаруженные у многих микроорганизмов, но не у многоклеточных организмов, в которых развилась эта система защиты. Признание таких структурных различий способствует эволюционному отбору тех рецепторов, которые могут эффективно отличать себя от не-себя”. Эти рецепторы не имеют клонального распределения на лимфоцитах и у них нет иммунологической памяти. С.А. Janeway в цитируемой работе заключает: “Я также выдвигаю гипотезу, что клональное распознавание чужеродных паттернов играет важную роль в функционировании иммунной системы и в защите хозяина. Рецепторы, опосредующие такие события, являются оригинальными, неклональными триггерами механизмов иммунного воздействия”. Таким образом в иммунологический обиход было введено фундаментальное понятие *рецепторов распознавания образов (pattern recognition receptors) или PRR-рецепторов.*

В последующей новаторской работе ученика С.А. Janeway нашего соотечественника Р. Меджитова [75] классическими молекулярно-генетическими методами идентифицирован и клонирован ген, ответственный за конститутивную экспрессию человеческого гомолога Toll-протеина у *Drosophila melanogaster*. Белок Toll у *Drosophila melanogaster* контролирует дорсально–вентральную дифференцировку в эмбрионах этой мушки и одновременно обеспечивает анти-грибковый иммунный ответ. Трансфекция человеческого гомолога этого гена в человеческие клеточные линии сопровождалась активацией транскрипционного фактора NF-κB с последующей продукцией IL-1, IL-6, IL-8 и костимуляторной молекулы B7.1, необходимых для активации Т-клеток. Р. Меджитов документировал активную мРНК человеческого Toll-протеина в моноцитах, макрофагах, дендритных клетках, γ/δ Т-клетках, Th1 и Th2 α/β Т-клетках, эпителиальных клетках, в клетках В-клеточной линии. Так впервые были представлены экспериментальные результаты, свидетельствующие о том, что человеческий гомолог Toll-протеина *Drosophila melanogaster* может индуцировать сигналы, активирующие как врожденный, так и адаптивный иммунный ответ у позвоночных. В последующем это гомолог был обозначен как TLR-рецептор.



Чарльз Олдерсон Джейнсуэй (1943-2003), американский иммунолог, автор современной теории врожденного иммунитета. Член Национальной академии США, профессор Йельского университета, автор базового учебника "Иммунология по Джейнсуэю"

Изучение молекулярно-клеточных основ PRR-распознавания сформировало новую, перспективную область исследований, связанную с изучением сигнальных путей, адапторных молекул и активацией транскрипционных факторов в клетках врожденного иммунитета с последующим запуском двух эффекторных направлений – это индукции АГ-специфического адаптивного иммунного ответа и регулируемой гибели клеток (РГК).

Процесс РГК сопровождается гиперпродукцией одного из основных эффекторных цитокинов - IL-1β, стимулирующего аутовоспаление в рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани, одновременно способствуя экспансии клеток адаптивной иммунной системы - аутореактивных Th1- и Th17-лимфоцитов и ингибируя активность регуляторных Т-лимфоцитов (Treg). При ИВРЗ указанные исходы функциональной активности врожденного и адаптивного иммунитета

патогенетически ассоциированы с хроническим продуктивным воспалением (ХПВ) *in situ*.

Первоначально С.А. Janeway ограничил PRR-распознавание молекулярными паттернами, связанными с микробными патогенами (*pathogen-associated molecular patterns - PAMPs*), действующих как “лиганды” для TLR. Иммуногенность PAMPs, по С.А. Janeway, обеспечивается, во-первых, тем, что PAMPs должны быть уникальными для микробов и отсутствовать в эукариотических клетках, во-вторых, PAMPs должны быть общими для широкого класса микробов, в-третьих, они необходимы для жизнедеятельности микроба и по этой причине не могут быть элиминированы путем генетических мутаций.

Финалом PRR-распознавания является индукция сигналов, участвующих в активации адаптивной иммунной системы, и, как следствие, инициации антиинфекционного адаптивного иммунного ответа. Однако, в соответствии с результатами последних исследований, спектр PRR-лигандов расширился и стал включать в себя также распознавание эндогенных молекул, высвобождаемых из поврежденных или погибших клеток, называемых молекулярными паттернами, связанными с повреждением (*damage-associated molecular pattern - DAMPs*).

Важно заметить, что при дезорганизации рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани и при регулируемой клеточной гибели при ИВРЗ высвобождающиеся DAMPs имеют также все характеристики ауто-АГ, индуцирующие ауто-АГ-специфический адаптивный иммунный ответ.



Руслан Максutowич Меджитов, 1966 г. р., американский иммунолог узбекско-российского происхождения, профессор Йельского университета, член Национальной академии наук США и иностранный член РАН, ученик Ч. Джанузья, автор открытия Толл-подобных рецепторов у позвоночных

4.1. Основные свойства PRR рецепторов

Выделяют четыре основные подсемейства PRR-рецепторов:

- TLR -рецепторы, Toll-подобные трансмембранные белки;
- NLR-рецепторы, содержащие нуклеотид-связывающий домен олигомеризации (NOD) и богатые лейцином повторы (LRR);
- RLR-рецепторы, индуцируемый ретиноевой кислотой ген I (RIG)-I-подобные рецепторы;
- CLR - рецепторы лектина С-типа.

Из них цитоплазматическими являются NOD- и RLR-рецепторы, которые связаны с субклеточными компартментами и эндосомальными мембранами. Также PRR, в частности, TLR-рецепторы, могут быть и внеклеточными, в секретируемых формах, присутствующими в кровотоке и интерстициальных жидкостях [74, 117]. В контексте настоящего обзора патогенетически наиболее важными при ИВРЗ являются TLR – и NLR–рецепторы.

TLR относят к I типу трансмембранных белков, состоящих из экстрацеллюлярных доменов, содержащих богатые лейцином повторы, ответственные за распознавание PAMPs; трансмембранных доменов; внутриклеточных доменов Toll-рецептора интерлейкина 1 (IL–1) (TIR), необходимые для последующей внутриклеточной передачи сигнала. К настоящему времени у людей идентифицировано 10 функционально активных TLR, причём каждый из них выполняет определенную функцию с точки зрения распознавания PAMPs и иммунных реакций [6].

К PAMPs, распознающихся TLR и выступающих в качестве “лигандов” для TLR, относят липиды, липопротеины, белки и нуклеиновые кислоты, полученные из широкого спектра бактерий, вирусов, паразитов и грибов. Распознавание PAMPs TLR рецепторами определяется в различных внутриклеточных компартментах, включая плазмалемму, эндосомы, лизосомы, фаголизосомы, эндоплазматический ретикулум. Считается, что правильная клеточная локализация TLR важна для доступности лигандов, для поддержания толерантности к собственным молекулам, таким как нуклеиновые кислоты, а также для последующей внутриклеточной передачи сигнала [1].

TLR разделяют на две подгруппы в зависимости от их клеточной локализации и соответствующих PAMP-лигандов. Одна группа состоит из TLR1, TLR2, TLR4, TLR5 и TLR6, которые экспрессируются на поверхности клеток и распознают в основном компоненты микробных мембран, такие как липиды, липопротеины и белки. Другая группа состоит из TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9, которые экспрессируются исключительно во внутриклеточных структурах, таких как эндоплазматический ретикулум (ER), эндосомы, лизосомы и эндолизосомы, где они распознают микробные нуклеиновые кислоты.

PRR-распознавание имеет важное качество, а именно – селективность. Наиболее информативные примеры селективности PAMP-TLR взаимодействия следующие. TLR4 был идентифицирован как рецептор, взаимодействующий с бактериальным липополисахаридом (LPS), компонентом внешней мембраны грам-отрицательных бактерий, который может вызвать септический шок. TLR2 участвует в распознавании более широкого спектра PAMPs. К ним относятся бактериальные липопептиды, пептидогликаны и липотейхоевые кислоты из грам-положительных бактерий, липоарабиноманан из микобактерий, зимозан из грибов, гемагглютинин вируса кори и др. TLR2 способен формировать гетеродимеры с TLR1 или TLR6. В частности, гетеродимер TLR2-TLR1 распознает триацилированные

липopeптиды из грам-отрицательных бактерий и микоплазмы, тогда как гетеродимер TLR2-TLR6 распознает диацелированные липopeптиды из грам-положительных бактерий и микоплазмы [53].

TLR5 распознает белковый компонент флагеллина бактериальных жгутиков. Интересно, что плазмацитоподобные дендритные клетки (пДК) в lamina propria в тонком кишечнике, несущие фенотип CD11c + CD11b+, интенсивно экспрессируют TLR5. пДК lamina propria уникальны в смысле стимулирования дифференцировки IL-17-продуцирующих хелперных Т-клеток (Th17-клеток) и Т-хелперных клеток 1-го типа (Th1), а также дифференцировки наивных В-клеток в плазматические клетки, продуцирующие иммуноглобулин А в ответ на флагеллин [112].

Мышинный TLR11, близкий по структуре к TLR5, экспрессируется в эпителиальных клетках почек и мочевого пузыря. Считается, что TLR11 распознает уропатогенные бактериальные компоненты, поскольку мыши с дефицитом TLR11 восприимчивы к заражению этими бактериями [124].

Цитоплазматические TLR-рецепторы, называемые также как чувствительные к нуклеиновым кислотам, локализуются, о чём говорилось выше, в различных внутриклеточных структурах. Считается, что доставка интернализированных нуклеиновых кислот в эндолизосомы имеет решающее значение для взаимодействия с этими TLR. TLR3 первоначально был идентифицирован как рецептор, распознающий синтетический аналог двухцепочечной РНК (dsRNA), полиинозин-полицитидиловой кислоты (поли(I:C)), которая имитирует вирусную инфекцию и индуцирует противовирусные иммунные реакции, стимулируя выработку интерферона I типа (IFN I типа) и воспалительных цитокинов. TLR9 и TLR7 встречаются исключительно в эндоплазматическом ретикулуме в нестимулированных клетках и быстро транспортируются в эндолизосомы после стимуляции лигандом [54]. Лигандами для этих рецепторов являются ssRNA, полученная из РНК-вирусов, таких как вирус везикулярного стоматита, вирус гриппа А, HIV-вирус. После инфицирования клеток эти вирусы попадают в эндолизосомы, где запускается опосредованное TLR7 распознавание вирусных ssRNA и инициируются противовирусные иммунные реакции. Более того, TLR7 также распознает реплицирующийся вирус везикулярного стоматита, который проникает в цитоплазму посредством аутофагии и процесса лизосомальной деградации клеточных белков [63].

TLR9 распознает неметилированные 2'-дезоксирибо(цитидин-фосфат-гуанозин) (CpG) мотивы ДНК, которые часто присутствуют в бактериях и вирусах, но редко встречаются в клетках млекопитающих. Синтетический CpG олигодезоксинуклеотид функционирует как лиганд для TLR9 и непосредственно активирует дендритные клетки (ДК), макрофаги (Мф) и В-клетки и вызывает выраженный CD4+Th1-ответ. TLR9 в максимальной степени экспрессируется в пДК, где он служит датчиком ДНК-вирусной инфекции (цитомегаловируса, ВПГ-1 и ВПГ-2) [41].

TLR8 филогенетически наиболее похож на TLR7. Человеческий TLR8 опосредует распознавание вирусной ssRNA. TLR8 экспрессируется в

различных тканях, причем его самая высокая экспрессия наблюдается в моноцитах и повышается после бактериальной инфекции.

PAMP-TLR взаимодействие сопровождается индукцией сигнального MyD88-зависимого пути который используется всеми TLR, кроме TLR3, и TRIF-зависимым путем, который используется TLR3 и TLR4. Адапторная молекула MyD88 активирует ИЛ-1-рецептор-ассоциированные киназы (IRAK4, IRAK1, IRAK2) и митоген-активируемые киназы (MAPK). Эти киназы и TRAF6 индуцирует воспалительные реакции путем активации транскрипционных факторов NF- κ B и IRF5, индуцирующие экспрессию генов, кодирующих IL-6, IL-12, TNF, INF I типа. Важным элементом TLR-сигналов являются посттранскрипционные модификации белковых молекул, конформационное состояние сигнальных молекул и активация механизмов экспрессии генов-мишеней. Более подробно описание сигнальных путей при TLR-активации представлено в обзоре [53].

Другая группа PRR рецепторов, имеющая ключевое значение в иммунопатогенезе ИБПЗ – это цитоплазматические NLR рецепторы. NLR представляют собой большое семейство PRR рецепторов, которые реагируют на различные стимулы, в том числе на PAMPs, DAMPs, клеточные стрессорные белки. Из PAMPs наиболее значимыми являются пептидогликановые компоненты диаминопимелиновой кислоты (DAP) из грам-отрицательных и грам-положительных бактерий, способствующие формированию, в частности, воспалительной инфламмосомы NLRP3. Идентифицировано 22 варианта NLR-рецепторов у человека, у которых генетические мутации ассоциированы в т.ч. и с ИБПЗ. Структура NLR-рецепторов, в общем, универсальна и включает в себя центральный NOD домен (домен олигомеризации), N-концевой гомотипический CARD домен, ответственный за межбелковые взаимодействия и C-концевые последовательности с лейцин-содержащими повторами (LRR). LRR является той частью NLR-рецепторов, которая связывается с соответствующим лигандом, включая PAMPs и DAMPs.

Функционально NLR-рецепторы делятся на две группы – формирующие и не формирующие воспалительные инфламмосомы [127].

К первой группе относят те NLR, которые формируют мультибелковые, цитоплазматические провоспалительные комплексы – инфламмосомы, активирующие воспалительную каспазу-1. Каспаза-1 необходима для процессинга и созревания воспалительных цитокинов IL-1 β и IL-18 и индукции воспалительной формы клеточной гибели, называемой пироптозом, имеющее неоспоримое патогенетическое значение при ИБПЗ [3]. К таким вариантам NLR относят следующие инфламмосомы - NLRP1, NLRP3, NLRP6, NLRP7, NLRP12, NLRC4 и NAIP [44, 118].

Особую роль в передаче сигналов от DAMPs играет провоспалительная инфламмосома NLRP3. Инфламмосома NLRP3 содержит белок NLRP3, адаптерный белок ASC, домен рекрутирования каспазы - CARD-домен и цистеиновую протеазу - каспазу-1. Сборка NLRP3 инфламмосомы приводит к расщеплению каспазы-1 до ее активной формы, которая, в свою очередь,

расщепляет предшественник про-IL-1 β до зрелого IL-1 β . Интересно, что IL-1 β также классифицируется как DAMP, что делает NLRP3 инфламмасому одновременно и приёмником, и источником DAMP. Активация NLRP3 инфламмасы может происходить в ответ на воздействие ряда DAMPs, в частности, в ответ на АТФ. Соответственно, внеклеточный АТФ активирует пуриnergический рецептор P2X7, присутствующий на поверхности клетки, вызывая отток калия из клетки. Отток калия, в свою очередь, опосредует сборку NLRP3 инфламмасы. Мочевая кислота также может активировать NLRP3 инфламмасому [36].

Бигликан также может активировать NLRP3 инфламмасому путем кластеризации P2X7 с TLR2/4. Гистоны, высвобождаемые из некротических клеток, активируют NLRP3 инфламмасому независимо от P2X7 [7].

С учётом важной роли этой инфламмасы в воспалении, есть даже вариант этого процесса с названием “NLRP-3 воспаление”.

К группе NLR-рецепторов, которые не формируют инфламмасы относят NOD1, NOD2, NLRP10, NLRX1, NLRC5 и СИТА. Эти NLR непосредственно не воздействуют на воспалительные каспазы, но активируют ядерный транскрипционный фактор NF- κ B, митоген-активируемые протеинкиназы (МАРК) и регуляторные генетические факторы продукции INF I типа. Указанные факторы обладают способностью выразенно стимулировать врожденный иммунитет [93, 110].

NOD1 и NOD2 распознают продукты распада компонентов бактериальной клеточной стенки. Кроме того, эти рецепторы реагируют на двухцепочечную ДНК, полученную из патогенов, а также на фрагменты собственной ДНК с последующей индукцией INF I типа [69].

Заметим, что фрагменты собственной ДНК при ИВРЗ могут выступать в качестве ауто-АГ. NOD2 индуцирует INF- β опосредованный противовирусный иммунный ответ вследствие распознавания одноцепочечной вирусной РНК - респираторно-синцитиального вируса (RSV), вируса везикулярного стоматита (VSV) [93].

NOD1 и NOD2 кодируются генами *CARD4* и *CARD15*, соответственно, оба содержат общие NOD и LRR домены в дополнение к N-концевому гомотипическому CARD домену. Несмотря на сходство между этими двумя рецепторами, тем не менее, между ними существуют различия: NOD1 содержит один CARD домен, в то время как NOD2 содержит два CARD домена; экспрессия NOD1 обнаруживается в широком спектре гистогенетически разных типов клеток, тогда как экспрессия NOD2 ограничена миелоидными клетками, кератиноцитами и эпителиальными клетками кишечника, легких и полости рта [110, 111].

TLR- и NLR-рецепторы функционально тесно взаимосвязаны. Показано, что NOD-2 усиливает сигнал с TLRs, действуя в синергии с TLRs и усиливая высвобождение провоспалительных цитокинов [31]. Также к рецепторам этого типа относят DAI (ZBP1-DLM1), который был идентифицирован как предполагаемый цитозольный сенсор для дцДНК и следствием подобного взаимодействия является также выработка INF I типа [103].

Таким образом, NLR-PAMP взаимодействие можно отнести к одним из главных регуляторов врожденного иммунитета, обладающих способностью инициировать и поддерживать устойчивые иммунные реакции посредством образования инфламмасом и активации сигнальных путей NF-κB, IRF и MAPK. Кроме этого такие функции NLR рецепторов, как усиление экспрессии аллелей MHC I и II класса на АПК, вовлекают их в адаптивные иммунные реакции.

Необходимо отметить, что все представленные выше свойства и функциональные особенности TLR- и NOD-рецепторов были изучены, прежде всего, в контексте антиинфекционного иммунитета. Однако эволюционное предназначение этого типа рецепторов врожденного иммунитета оказалось значительно шире. Выяснилось, что любое повреждение тканей, клеток, субклеточных структур активирует врожденную иммунную систему, с последующей неинфекционной “стерильной” иммуновоспалительной реакцией и формированием сопутствующего клеточного воспалительного инфильтрата – КВИ [21].

Как отмечалось в главе 1 в процессе ХПВ клеточный инфильтрат приобретает разные морфологически идентифицируемые формы. Организованными формами КВИ при ИВРЗ являются эктопические фолликулоподобные лимфоидные структуры (ELS) и ГЗТ-гранулемы, неорганизованными формами – диффузный клеточный воспалительный инфильтрат. Фолликулоподобные структуры и ГЗТ-гранулемы имеют морфофункциональное сходство с периферическими органами иммунной системы – лимфатическими узлами, пейеровыми бляшками, селезенкой, что создает возможность индукции иммунного ответа на ауто-АГ в очаге воспаления (*locus morbi*). КВИ является динамичной структурой, отражающей этапность, рецидивирующее течение и исход ИВРЗ. Динамика состава КВИ является отражением конкретного этапа иммуновоспалительного процесса.

Важная составляющая описанных событий – это высвобождение из повреждённых клеток в процессе неинфекционного, “стерильного” воспаления DAMPs, во многих случаях являющихся также продуктами дезорганизации основного вещества рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани. TLR- и NOD-рецепторы, экспрессирующиеся на АПК, обладают способностью взаимодействовать почти со всеми классами DAMPs с последующей индукцией аутовоспалительных и/или аутоиммунных процессов. Важно отметить, что TLR-DAMP взаимодействие индуцирует те же сигнальные пути, адапторные молекулы, транскрипционные факторы, формирует те же провоспалительные инфламماسомы, что и при TLR-PAMP взаимодействии. Результаты исследований молекулярно-клеточного базиса указанной аналогии и патофизиологических следствий этих процессов обусловили новый этап развития фундаментальной и клинической иммунологии.

Более того, имеющиеся результаты многочисленных исследований свидетельствуют ещё об одном крайне важном качестве функциональной активности PRR рецепторов. Речь идёт о TLR- и NLR-опосредованной

модуляции регулируемой гибели клеток. При РГК закономерно высвобождаются внутриклеточные DAMPs, взаимодействующие с TLR- и NOD-рецепторами со всеми вытекающими из этого последствиями. Поскольку различные формы гибели клеток оказывают особое влияние на иммунные реакции, модуляцию процессов гибели клеток с помощью PRR рецепторов можно считать еще одной важной особенностью врожденной иммунной системы [15].

Показано, что такие DAMPs, как внеклеточный АТФ, кристаллы мочевой кислот, ДНК, РНК взаимодействуют с NLR-рецепторами и индуцируют каспаза-1 зависимый пироптоз с последующим выбросом IL-1 β и IL-18 [13]. Некроптоз клеток макрофагально-моноцитарного ряда, в избытке находящихся в КВИ при ИВРЗ и выполняющих функции АПК *in situ*, индуцируется TLR-рецепторами, в частности TLR-3 и TLR-4 [43].

Хорошо изучен TNF-опосредованный апоптоз, а также некроптоз с последующей провоспалительной сигнализацией. Двухпочечная РНК (dsRNA), IFN- γ , АТФ, освобождающиеся при из клеток при ишемии-реперфузии, вызывают некроз клеток с последующим выбросом внутриклеточных DAMPs [52]. Сборка провоспалительной NLRP3-инфламмосомы посредством цитоплазматических NLR рецепторов приводит к активации каспазы-1, секреции IL-1 β , IL-18, IL-33 и индукции пироптоза [33].

Аутофагия принимает активное участие в эндосомально-лизосомальном пути деградации DAMP материала с последующей презентацией АГ в составе МНС II класса и индукцией адаптивного иммунного ответа. Также в процессе аутофагии реализуется феномен кросс-презентации [27].

Внеклеточные и цитозольные PRR экспрессируются не только на клетках иммунной системы. Они встречаются также на всех типах эпителиальных клеток, эндотелиоцитах, включая “высокие“ эндотелиоциты 2 типа, альвеолоцитах, гепатоцитах, на всех клетках крови, на фибробластах, тучных клетках, на большинстве клеток центральной нервной системы и др. Столь широкое представительство PRR рецепторов определяет более широкую сферу их функционального предназначения, нежели выполнения ими только иммунологических функций. Конститутивная экспрессия PRR рецепторов охватывает широкий спектр гомеостатических процессов, включая клеточную дифференцировку, клеточную гибель, эмбриогенез, регенерацию, процессы фиброгенеза, ангиогенеза, отторжение аллотрансплантата [18, 60, 120].

Функциональная разнонаправленность PRR-рецепторов обеспечивается прежде всего такими свойствами этих рецепторов, как способность обеспечивать межклеточные контакты, являться непосредственным участником множества мембран-ассоциированных процессов, а также быть участниками ключевых внутриклеточных сигнальных путей, влияющих на экспрессию генов-мишеней. Напомним, что впервые идентифицированный TLR рецептор - Toll-протеин у *Drosophila melanogaster* был ответственным за

совершенно неиммунологическую функцию в эмбриональный период развития этой мушки, а именно - дорсально–вентральную дифференцировку.

Поэтому нет ничего удивительного в том, что взаимодействия TLR с DAMPs, выступающих в качестве лигандов для TLR и высвобождающиеся при дезорганизации рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани и в процессах регулируемой гибели клеток при ИВРЗ, индуцируют все известные сигнальные внутриклеточные пути, конформационные изменения адапторных молекул, обязательную экспрессию генов провоспалительных цитокинов, необходимых для формирования КВИ. Некоторые представители DAMPs в этом случае приобретают свойства ауто-АГ с последующей индукцией аутореактивных Т-лимфоцитов и продукцией цитопатогенных ауто-АТ.

4.2. Функциональные особенности и виды DAMPs

Как упоминалось выше, модель С.А. Janeway, основывающаяся на конститутивной экспрессии PRR–рецепторов на клетках врождённой иммунной системы, взаимодействующих с высококонсервативными молекулярными структурами микроорганизмов – PAMPs и, как следствие, индуцирующих АГ-специфический адаптивный антиинфекционный иммунный ответ, по сути, сменила доминирующую до того времени модель дискриминации "я/не я" по Ф.М. Burnet (модель самораспознавания, или иммунного надзора).



*Полли Матцингер, 1947 г.р.
иммунолог французского
происхождения, научный
сотрудник Национального
института здравоохранения в
Бетесде, США, автор
новаторской "теории опасности"*

Однако оставалось множество нерешённых вопросов в сфере фундаментальной иммунологии, связанных, в частности, с реактивностью иммунной системы в отношении неинфекционных индукторов иммунного ответа и, прежде всего, продуктов любых форм гибели клеток и тканевой дезорганизации. Выход в 1994 г. публикации Polly Matzinger, названной "Tolerance, Danger, and the Extended Family" [71] коренным образом расширило представления о функциональном предназначении PRR–рецепторов, их роли в поддержании иммунного гомеостаза и участии системы иммунитета в патогенезе многих заболеваний, в частности, ИВРЗ. В цитируемой работе Polly Matzinger пишет: "это эссе представляет собой описание клеточной толерантности, основанной на представлении о том, что движущей силой

иммунной системы является необходимость распознавать опасность и предотвращать разрушение". Т. е. дискриминация "я/не я", по Ф.М. Burnet,

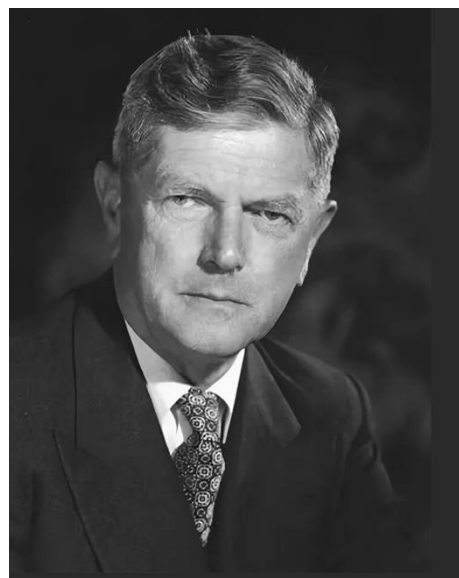
заменяется на распознавание опасности клеточного разрушения.

Более того, предложенная Polly Matzinger “теория опасности” отвергала основные положения “иммунного надзора” по F.M. Burnet, поскольку отводила участие реактивности системы иммунитета в область динамического тканевого гомеостаза. Ткани организма, по Polly Matzinger, являются значительной частью того, что стимулирует иммунный ответ. Повреждённые ткани также определяют иммунный ответ, соответствующий этой ткани.

“Я предложила модель опасности, пишет Polly Matzinger, которая предполагает, что иммунная система больше озабочена повреждением, чем чужеродностью, и *приводится в действие сигналами тревоги от поврежденных тканей, а не распознаванием “не-я”*. И далее: “поскольку клетки, умирающие в результате нормальных запрограммированных процессов, обычно очищаются до того, как они распадутся, в то время как клетки, которые умирают некротически, высвобождают свое содержимое и любой внутриклеточный продукт потенциально может быть сигналом опасности при высвобождении.....Важной особенностью является то, что сигналы опасности/тревоги не должны подаваться здоровыми клетками или клетками, подвергающимися нормальной физиологической гибели.” [70].

В настоящее время эти “сигналы опасности/тревоги” обозначаются как DAMPs, стимулирующие иммунный ответ через PRR-рецепторы. Иными словами, наш организм способен отличать “здоровый” гомеостаз тканей или встречи с чужеродными “дружественными” микроорганизмами от потенциальной “опасности”, которая может исходить от патогенов и/или поврежденной ткани. DAMPs инициируют иммунную воспалительную реакцию, что позволяет АПК индуцировать адаптивный иммунный ответ.

PRR-рецепторы для эндогенных (DAMPs) и экзогенных инфекционных (PAMPs) сигналов могли эволюционировать одновременно. Известно, что эти рецепторы часто взаимодействуют с одними и теми же молекулами. Так, TLR4 является рецептором и для бактериального продукта липополисахарида (LPS) и для эндогенной молекулы клеточного стресса Hsp70, HMGB1, а также внеклеточных продуктов распада гиалуроновой кислоты. TLR2 связывает бактериальные липопротеины и Hsp60. TLR9 связывается с последовательностями CpG ДНК, которые обнаруживаются на множестве клеток. Сенсоры нуклеиновых кислот - TLR7 и TLR9 могут активироваться как чужеродными, так и собственными нуклеиновыми кислотами [68].



Френк Макферлайн Бернет, (1899-1985), крупнейший иммунолог XX века, доктор медицины Мельбурнского университета, лауреат Нобелевской премии по медицине 1960 г., автор клонально-селекционной теории иммунитета

Кроме того, NLRP3-инфламмосома индуцирует секрецию $IL-1\beta$ в ответ на такие DAMP, как АТФ или мочевая кислота, эта же NLRP3-инфламмосома продуцирует $IL-1\beta$ при инфицировании вирусами, грибами и бактериями [98].

Поскольку воспалительные реакции, инициируемые DAMPs, не зависят от патогенной инфекции, их называют “стерильным” воспалением [21].

На рис. 34 представлены иммунные и неиммунные клетки, участвующие в PRR-распознавании при “стерильном” воспалении с соответствующими патофизиологическими следствиями. Нарушения представленных на этой иллюстрации функциональных свойств этих клеток лежат в основе иммунопатогенеза ИВРЗ (более подробно см. ниже).

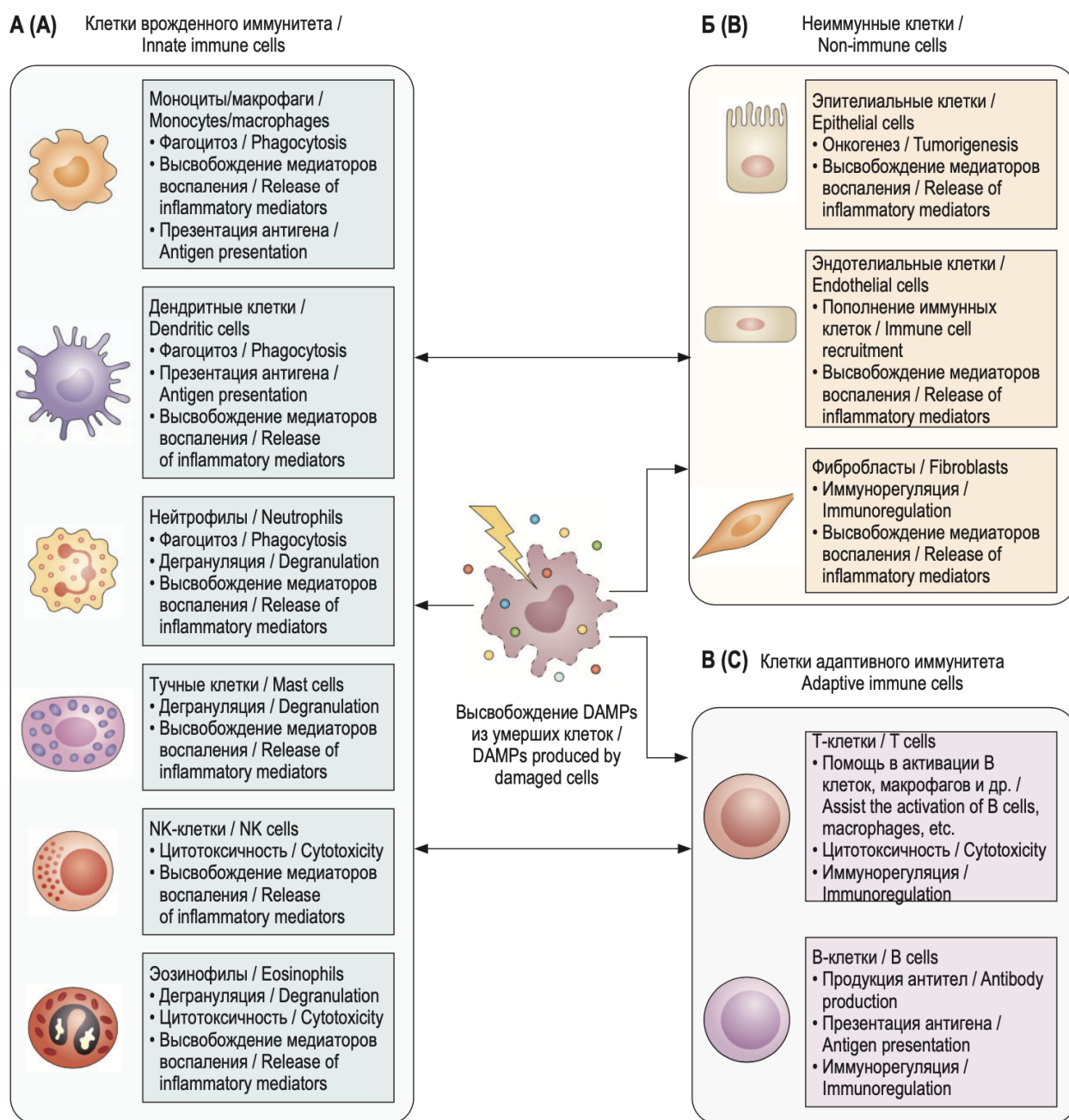


Рис.34. Клетки, экспрессирующие PRR-рецепторы, взаимодействующие с DAMPs и участвующие в “стерильном” воспалении, по материалам [37]

Как видно из рис.34 DAMPs, связанные с повреждением клеток при “стерильном” воспалении, инициируют системные аутовоспалительные и аутоиммунные процессы посредством активации различных типов клеток.

А. Моноциты/макрофаги, дендритные клетки (ДК), нейтрофилы, тучные клетки, естественные киллеры (NK) и эозинофилы - все они экспрессируют PRR-рецепторы. После взаимодействия с DAMPs, эти клетки могут высвобождать провоспалительные медиаторы, которые, в свою очередь, приводят к мобилизации воспалительных клеток и активации адаптивных иммунных реакций. Макрофаги, ДК и нейтрофилы являются профессиональными фагоцитами, которые способны презентировать Т-клеткам пептиды, полученные из DAMP. Активированные DAMPs NK-клетки и эозинофилы могут проявлять цитотоксические эффекты, приводящие к разрушению клеток-мишеней.

В. Несколько типов неиммунных клеток, таких как эпителиальные клетки, эндотелиальные клетки и фибробласты, также экспрессируют PRR-рецепторы и могут быть активированы DAMPs. Активированные DAMPs эпителиальные клетки могут влиять на реакцию врожденных и адаптивных иммунных клеток посредством высвобождения цитокинов и хемокинов, а также посредством экспрессии МНС I и II класса и костимулирующих молекул. Во время “стерильного” воспаления эндотелиальные клетки могут способствовать привлечению иммунных клеток в поврежденную ткань посредством выработки провоспалительных цитокинов, экспрессии молекул адгезии и изменения проницаемости сосудов. Фибробласты могут регулировать функцию врожденных и адаптивных иммунных клеток посредством выработки провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста.

С. DAMPs также могут непосредственно стимулировать адаптивные иммунные клетки, регулируя их активацию, миграцию и дифференцировку.

Таким образом, подобно воспалению, вызванному инфекционными патогенами, DAMPs при “стерильном” воспалении могут активировать клетки врожденного иммунитета (нейтрофилы, макрофаги дендритные клетки) и неиммунные клетки (эпителиальные клетки, эндотелиальные клетки, фибробласты). Активация этих клеток приводит к выработке различных цитокинов и хемокинов, которые, в свою очередь, мобилизуют воспалительные клетки и активируют адаптивные иммунные ответы. Кроме того, некоторые DAMPs также могут непосредственно активировать клетки адаптивной иммунной системы. Все указанные процессы являются патогенетически значимыми при ИВРЗ [92].

Общей особенностью DAMPs является то, что они являются эндогенными факторами, которые изолированы внутриклеточной средой и поэтому скрыты от распознавания иммунной системой в нормальных физиологических условиях. Однако при клеточном стрессе или повреждении

клеток эти молекулы высвобождаются во внеклеточную среду и индуцируют неинфекционное “стерильное” воспаление. Форма гибели клеток влияет на их способность высвобождать иммуностимулирующие DAMPs и их иммуногенность. Так некроз обычно возникает в условиях сильного повреждения (например, ишемии или травмы), однако в таких условиях апоптоз не индуцируется. Важным следствием некротической гибели клеток является потеря целостности плазмалеммы, что позволяет внутриклеточному материалу выходить из клетки. К внутриклеточным DAMPs, полученных из некротических клеток, относят ассоциированный с хроматином высокомолекулярный негистоновый, ядерный белок группы box 1 (HMGB1), белки теплового шока (HSP), пуриновые метаболиты, такие как АТФ и мочевая кислота. Все перечисленные соединения обладают способностью взаимодействовать с TLR-рецепторами [16, 55, 88, 95].

Замечательной чертой этого взаимодействия является то, что несмотря на структурную гетерогенность DAMPs, они обладают общей способностью связывать и активировать одни и те же PRR-рецепторы, такие как, например, TLR2 и TLR4, для запуска иммунного ответа. Иммунная сигнализация, опосредованная TLR-DAMP взаимодействием, увеличивается за счет поверхностных молекул, в частности CD14 и CD36, с последующей активацией всех внутриклеточных сигнальных путей. В отличие от PAMPs, вышеуказанные DAMPs обладают уникальной способностью взаимодействовать с двумя TLR, часто с TLR2 и с TLR4, которые чувствительны как к грам-положительным, так и к грам-отрицательным патогенам. Аффинное связывание таких внеклеточных DAMPs, как бигликан и декорин (см. ниже) с TLR4 сопоставимо с взаимодействием этого же рецептора с LPS. Этот факт подчеркивает, насколько мощными индукторами воспаления являются DAMP, что подтверждается клинической картиной ИВРЗ.

Внеклеточные DAMPs

Внеклеточные DAMPs высвобождаются в результате деградации внеклеточного матрикса во время повреждения тканей, в частности, рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани. При этом такие фрагменты внеклеточного матрикса, такие как гиалуроновая кислота, гепарансульфат и бигликаны, образуются в результате протеолиза ферментами, высвобождаемыми из умирающих клеток, или протеазами, активируемыми в процессе регенерации и ремоделирования тканей [10, 96].

Внеклеточные, растворимые, DAMPs вовлекают множественные PRR-рецепторы, инициируя быструю воспалительную реакцию. Активированные IL-1 α и IL-33 ДК и Мф начинают de novo синтез дополнительных растворимых DAMPs, пополняя тем самым пул внеклеточных DAMPs. Одновременно ряд молекул, которые в нормальных условиях являются изолированными компонентами экстрацеллюлярного матрикса, могут быть протеолитически

высвобождены после повреждения ткани и затем действовать в своей растворимой форме в качестве DAMPs [97].

Молекулярный состав внеклеточных DAMPs довольно неоднороден, начиная от небольших молекул мочевой кислоты или АТФ до крупных белков размером более 100 кДа и даже органелл. В свою очередь, это большое структурное разнообразие позволяет DAMPs обеспечивать перекрестную реактивность между PRR-рецепторами и широким спектром “неиммунных” рецепторов, что, в конечном итоге, влияет на сложность передачи сигналов DAMP [35].

В табл. 1 представлены патогенетически значимые при ИВРЗ внеклеточные DAMPs и взаимодействующие с ними PRR-рецепторы.

Табл. 1. Внеклеточные DAMPs, механизм их высвобождения и взаимодействующие с ними PRR-рецепторы

DAMPs	Механизм высвобождения Release mechanism	Биохимическая принадлежность Biochemical affiliation	Рецепторы Receptors	Ссылки Links
Бигликан Biglican	Протеолиз матричными протеиназами, синтез <i>de novo</i> Proteolysis by matrix proteinases, <i>de novo</i> synthesis	Протеогликаны Proteoglycans	TLR2, TLR4, NLRP3	97
Декорин Decorin	Протеолиз матричными протеиназами, синтез <i>de novo</i> Proteolysis by matrix proteinases, <i>de novo</i> synthesis	Протеогликаны Proteoglycans	TLR2, TLR4	76
Версикан Versikan	Секреция Secretion	Протеогликаны Proteoglycans	TLR2, TLR6, CD14	96
LMW гиалуронан LMW hyaluronan	Протеолиз гиалуронидазами Proteolysis by hyaluronidases	Глюкозаминогликаны Glucosaminoglucans	TLR2, TLR4, NLRP3	51
Гепаран сульфат Heparan Sulfate	Расщепление гепараназой Cleavage by heparinase	Глюкозаминогликаны Glucosaminoglucans	TLR4	38
Фибронектин-FDA+ Fibronectin-FDA+	Протеолиз матричными протеиназами Proteolysis by matrix proteinases	Гликопротеин Glycoprotein	TLR4	51

Фибриноген Fibrinogen	Выход из сосудистого русла Exit from the vascular bed	Гликопротеин Glycoprotein	TLR4	102
Тенасцин С Tenascin C	Синтез <i>de novo</i> Synthesis <i>de novo</i>	Гликопротеин Glycoprotein	TLR4	77

Необходимо обратить внимание, что все представленные в табл.1 DAMPs входят в состав внеклеточного матрикса рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани, т.е. того плацдарма, где развивается системный иммуновоспалительный процесс при ИВРЗ.

Протеогликаны (PGs) являются наиболее хорошо охарактеризованными DAMPs полученными из экстрацеллюлярного матрикса. В структуре PGs гликозаминогликановые боковые цепи способны взаимодействовать с различными PRR-рецепторами и управлять их перекрестной реактивностью. Активность матриксных металлопротеиназ MMP-2, MMP-3, MMP-13 и гранзима В обеспечивает высвобождение из экстрацеллюлярного матрикса протеогликанов, бигликанов, декорина, хондроитин/дерматансульфата выступающих при ИВРЗ в качестве лигандов для TLR2 и TLR4. Таким образом, экстрацеллюлярный матрикс при ИВРЗ служит источником DAMPs, на которые система врождённого иммунитета активно реагирует посредством PRR-рецепторов [79].

Внутриклеточные DAMPs

Помимо экстрацеллюлярных DAMPs существует обширная и разнородная группа внутриклеточных молекул опасности. Гибель клеток вследствие случайного некроза или в случаях регулируемых форм гибели клеток - аутофагии, апоптоза, некроптоза, пироптоза и нетоза сопровождается высвобождением эндогенных молекул из различных компартментов или органелл клеток, которые могут действовать как DAMPs. Эта группа DAMPs более обширна. В табл. 2 представлены основные внутриклеточные DAMPs, имеющие патогенетическое значение при ИВРЗ.

Табл. 2. Внутриклеточные DAMPs, механизм их высвобождения из клетки и взаимодействующие с ними PRR-рецепторы

Клеточные компартменты/ органеллы Cell compartments/ organelles	DAMPs	Механизм высвобождения из клетки Mechanism of release from the cell	Биохимическая принадлежность Biochemical affiliation	Рецепторы Receptors	Ссылки Links
Цитозоль Cytosol	Мочевая кислота; S100 белок; Белки теплового шока (HSP).	Ультрафиолетовое облучение; Вирусная инфекция и ЛПС-стимуляция макрофагов/моноцитов;	Пуриновые нуклеотиды; Ca²⁺связывающий белок; Шапероны.	NLRP3; TLR2,TLR4, RAGE;	101

	Uric acid; S100 protein; Heat Shock Proteins (HSP).	Апоптоз, некроз эпителиальных клеток. Ultraviolet irradiation; Viral infection and LPS-stimulation of macrophages/monocytes; Apoptosis, necrosis of epithelial cells	Purine nucleotides; Ca ²⁺ -binding protein; Chaperones.	TLR2, TLR4.	
Плазмалемма Plasmalemma	Синдеканы; Глипиканы. Syndicates; Glypicans.	Расщепление гепараназой и металлопротеиназами Cleavage by heparanase and metalloproteinases	Протеогликаны Proteoglycans	TLR4; TLR4.	11
Митохондрии Mitochondria	Митохондриальная ДНК; Формилпептиды; АТФ; Интактные митохондрии Mitochondrial DNA; Formyl Peptides; ATP; Intact mitochondria	Повреждение клетки, TNF-α - индуцированный некроптоз. Cell damage, TNF- α - induced necroptosis	Нуклеиновые кислоты; Продукты расщепления митохондриальных белков; Нуклеозид-трифосфаты; Органеллы Nucleic acids; Breakdown products of mitochondrial proteins; Nucleoside triphosphates; Organelles	TLR9 NLRP3	126
Ядро Nucleus	HMGB1; Гистоны; ДНК HMGB1; Histones; DNA	Клетки, подвергшиеся некрозу, апоптозу, некроптозу Cells that have undergone necrosis, apoptosis, necroptosis	ДНК ядра Nucleus DNA	TLR2, TLR4, TLR9, RAGE, NAIM2, LRP3	95
Эндоплазматический ретикулум Endoplasmic reticulum	Кальретикулин Calreticulin	Апоптоз, индуцированный γ-радиацией Induced apoptosis by γ -radiation	Белки эндоплазматического ретикулума. Proteins of the endoplasmic reticulum	CD91	86
Аутофагосомы Autophagosomes	HMGB1; АТФ; IL-1β HMGB1; ATP; IL-1 β	Аутофагия, клеточный голод Autophagy, cellular hunger	Белки; Нуклеозид-трифосфаты; Цитокины Proteins; Nucleoside triphosphates; Cytokines	TLR2, TLR4, TLR9, RAGE; IL-1R	29

Как видно из табл.2 внутриклеточные DAMPs включают в себя биоорганические соединения цитозоля, ядра, клеточных мембран и органелл, обеспечивающих базисные основы жизнедеятельности клетки и высвобождающиеся при её повреждении. Представленные соединения по химическому составу и по функциональным особенностям отличаются от внеклеточных DAMPs. Спектр реагирующих на них PRR-рецепторов более

широкий. Помимо “традиционных” TLR2 и TLR4 он включает в себя TLR9, RAGE-рецептор, IL-1R, молекулы LRP3, CD91, а также цитозольный NLR-рецептор - NLRP3, участвующий в формировании провоспалительной NLRP3-инфламмосомы. Увеличение количества реактогенных PRR-рецепторов и перечня внутриклеточных DAMPs означает расширение патофизиологических следствий PRR-DAMP взаимодействий при ИВРЗ на этапах воспалительного процесса, связанных с разрушением клеток.

С учётом активного участия внутриклеточных DAMPs в патогенезе ИВРЗ, ниже представлены их основные характеристики.

Митохондриальные DAMPs. В процессе некроза клеток, а также в процессах регулируемой клеточной гибели - аутофагии, апоптоза, некроптоза, пироптоза и нетоза митохондрии являются основными органеллами, которые выделяют различные DAMPs (см. табл. 2 и рис. 1). Более того, митохондрии являются единственными органеллами, которые сами по себе действуют как DAMP после высвобождения во время некроптоза. Митохондрии, выделившиеся из некротических клеток, фагоцитируются макрофагами и индуцируют выработку провоспалительных цитокинов – IFN I типа, IL-1 β , TNF- α [66].

При нарушении целостности митохондрии могут высвобождать в кровотоки различные внутримитохондриальные компоненты, такие как мтДНК, мтРНК, формилированные пептиды, АТФ и цитохром-с, которые распознаются упомянутыми выше PRR-рецепторами, обеспечивая PRR-DAMP взаимодействие [126]. мтДНК также опосредует воспалительные реакции во внутриклеточном пространстве посредством активации инфламмосом. В этих процессах принимают участие NLRP3 и AIM2 инфламмосомы, вовлечённые во взаимодействие с мтДНК [39].

Ядерные DAMPs. Транслокация различных ядерных молекул, таких как HMGB1, гистоны или ДНК, является еще одним механизмом формирования внутриклеточных DAMPs во время воспаления или гибели клеток. HMGB1 представляет собой высокомолекулярный ядерный негистоновый ДНК-связывающий белок, который также может транслоцироваться в цитоплазму и затем высвобождаться внеклеточно посредством везикулярного экзоцитоза [87].

HMGB1 может продуцироваться не только активированными моноцитами и макрофагами, но также некротическими или поврежденными фибробластами пассивным способом или при апоптозе [95].

HMGB1 также обнаружен в микрочастицах, полученных из апоптотических клеток HeLa и Jurkat [14].

HMGB-1 взаимодействует с TLR2 и TLR4 рецепторами, а также с рецептором для конечных продуктов расширенного гликирования – RAGE рецептором. При РА наблюдается увеличение синовиальных макрофагов в синовиальной ткани, экспрессирующих TLR2 и TLR4 [45].

Интересно, что гипоксия, присутствующая в воспалённых суставах при РА, вызывает внеклеточное высвобождение HMGB-1, которое было гораздо более заметным, чем высвобождение просто в результате некроза клеток [42].

Уровни HMGB-1 в сыворотке крови у пациентов с РА коррелируют с активностью заболевания. Показано, что провоспалительный цитокин -TNF- α способствует транслокации HMGB-1 из ядра в цитоплазму. Также было показано, что HMGB-1 способствует ангиогенезу, что облегчает попадание лимфоцитов в воспалённый сустав.

При СКВ ДНК-хроматиновые комплексы содержат HMGB-1, который необходим для активации ДК и В-клеток посредством TLR9-зависимой передачи сигналов и с последующей продукцией INF I типа [108].

Гистоны - это ядерные белки, которые, участвующие в образовании хроматина и хромосом на основе двухцепочечной ДНК. Высвобождающиеся при воспалении, а также в процессах некроза, апоптоза и некроза гистоны выступают в качестве патогенетически значимых при ИВРЗ внутриклеточных DAMPs [121].

Цитозольные DAMPs. К ним относится мочевая кислота, которая является одним из основных эндогенных DAMPs. Она конститутивно присутствует во всех клетках, но её уровни повышаются после повреждения клеток [55].

Это конечный продукт распада пуриновых нуклеотидов. Погибающие клетки выделяют внеклеточно мочевую кислоту, которая затем способна вызывать иммунные реакции, такие как индукция созревания ДК и усиление цитотоксической активности CD8⁺ Т-клеток, что является патогенетически значимым при подагре.

Ca²⁺- связывающие белки S100A8 и S100A9 широко вовлечены в индукцию воспаления и фиброза. Они действуют как DAMPs после высвобождения из фагоцитов, реагирующих на клеточный стресс. Показано, что эти белки высвобождаются моноцитами человека после активации протеинкиназы С [32].

Белки теплового шока (HSP) представляют собой класс белков, которые обычно играют роль шаперонов и помогают биосинтетическому механизму в правильном сворачивании белков. Однако HSP могут также действовать как DAMPs, взаимодействуя с TLR рецепторами после высвобождения из внутриклеточного пространства. HSP обычно высвобождаются из погибающих клеток после апоптоза, некроза, а также при клеточном стрессе (рис. 1) [115].

Рецептор для конечных продуктов расширенного гликирования (RAGE). Одним из наиболее хорошо изученных рецепторов DAMPs является RAGE. Этот рецептор не относится к группе PRR-рецепторов. Он имеет три части: внеклеточную часть, которая отвечает за взаимодействие с лигандом через свой V-домен, трансмембранный домен для прикрепления белка к поверхности клетки и цитоплазматический домен, который отвечает за нисходящую внутриклеточную сигнализацию. RAGE также может существовать в усеченных формах после альтернативного сплайсинга или обработки протеазой. В отсутствие своего V-домена он не может связывать лиганды, тогда как в отсутствие трансмембранного домена он становится растворимым и может связывать лиганды, действуя как рецептор-приманка,

предотвращая их связывание и активируя зрелый RAGE. RAGE изначально был идентифицирован как рецептор для конечных продуктов расширенного гликирования (AGEs). Однако позже было показано, что он служит рецептором для ряда DAMPs, включая HMGB, белки S100 и белок, связанный с амилоидом. Важной особенностью RAGE является то, что, несмотря на структурное разнообразие лигандов RAGE, его активация приводит к общему пути: активации транскрипционного фактора NF-κB, продукции TGF-α и пролиферации клеток. Помимо клеток системы иммунитета этот рецептор экспрессируется на альвеолоцитах, миоцитах, эндотелиоцитах, эмбриональных клетках, клетках глии [4, 65].

Сывороточный амилоид А (SAA) представляет собой белок острой фазы воспаления, продуцируемый гепатоцитами. SAA причислен к DAMP на основании того, что он связывает TLR2 и индуцирует воспалительные сигналы [24].

Отметим, что фибробласты кожи пациентов с системной склеродермией (СС) имели более высокие уровни TLR2 по сравнению со здоровыми контрольными фибробластами кожи и были более чувствительны к SAA. Иными словами, SAA является патогенетически важной молекулой при СС вследствие TLR-2 опосредованной индукции провоспалительных цитокинов. Уровень SAA также повышен при РА. Показано, что он индуцирует протеолитические ферменты в синовиальных фибробластах РА, которые опосредуют разрушение сустава и усиливают эффекты миграции клеток, облегчаемые поверхностными интегринами. Кроме этого SAA индуцирует мобилизацию лейкоцитов в очаг воспаления и стимулирует ангиогенез [26].

Высвобождение DAMPs, связанное с аутофагией, пироптозом и некроптозом

При регулируемой гибели клеток могут высвободиться различные DAMPs. В частности, показано опосредованной аутофагией высвобождение HMGB1, АТФ, IL-1β и ДНК, при этом HMGB1 локализуется в аутофагосомах до его высвобождения из клеток (табл. 2 и рис. 1). Эпителиальные клетки, подвергшиеся пироптозу также высвобождают HMGB1. При некроптозе и аутофагии АТФ высвобождается из клеток, активирует провоспалительную инфламмасому NLRP3, что приводит к поглощению умерших клеток макрофагами [8].

IL-1β представляет собой DAMP, который может активно секретироваться клетками в ответ либо на PAMPs, либо на другие DAMPs, но он также может пассивно высвободиться клетками, подвергшихся некрозу или пироптозу (41). Заметим, что аутофагия является фактором, могущим также и ограничить высвобождение IL-1β [125].

На рис.35 представлена наглядная иллюстрация динамики внутриклеточных и внеклеточных DAMPs, имеющих патогенетическое значение при ИВРЗ

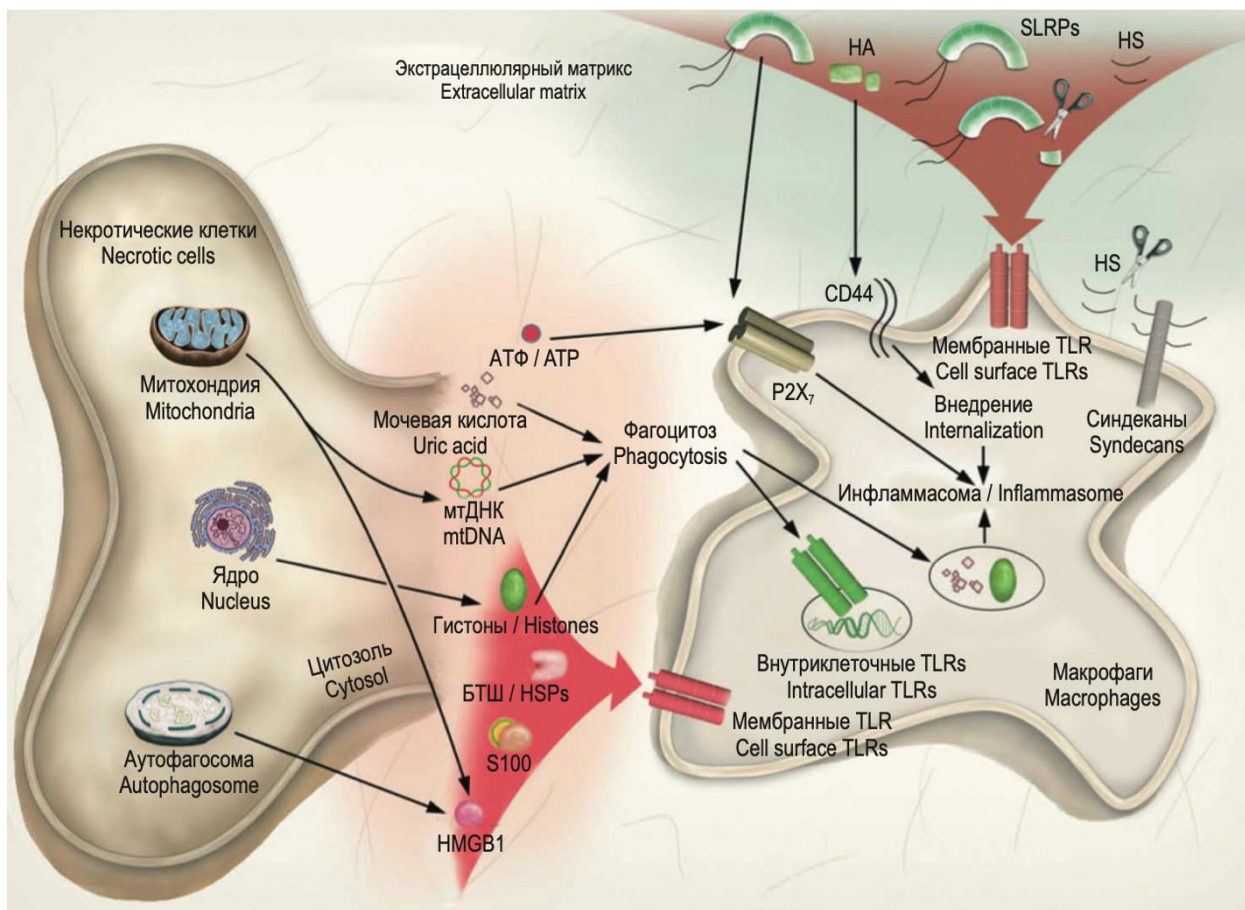


Рис.35. Модель PRR-DAMPs взаимодействий, в которой источником вне- и внутриклеточных DAMPs являются экстрацеллюлярный матрикс рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани, цитозоль, плазмалемма и клеточные органеллы, по материалам [96].

На рис.35 представлена модель, согласно которой вне- и внутриклеточные DAMPs активируют TLR- и NLR-рецепторы, причём последние формируют провоспалительную NLRP3-инфламмасому. После регулируемой гибели клетки или после клеточного некроза различные внутриклеточные DAMP высвобождаются из митохондрий, аутофагосом, ядра и цитозоля. В свою очередь, HMGB1, гистоны, HSP и белки S100 взаимодействуют с TLR-рецепторами клеточной поверхности. мтДНК активирует внутриклеточные TLR-рецепторы после эндоцитоза. Кроме того, гистоны и мочевая кислота активируют NLRP3-инфламмасому после фагоцитоза, тогда как АТФ активирует инфламмасому P2X7-зависимым образом. Кроме этого, при повреждении ткани высвобождаются внеклеточные DAMPs, вследствие активности различных протеиназ (в основном, MMP). Таким образом, такие компоненты внеклеточного матрикса как SLRPs (бигликан, декорин), гиалуронан (HA) и гепаран сульфат (HS) обеспечивают взаимодействие TLR-рецепторов клеточной поверхности с указанными DAMPs. Кроме того, бигликан может активировать инфламмасому через рецептор P2X7. Однако, HA интернализуется CD44-зависимым образом и

после фрагментации на НА-олигосахариды активирует NLRP3-инфламмасому.

Необходимо ещё раз отметить, что все указанные DAMPs являются продуктами дезорганизации рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани и регулируемой клеточной гибели при ИВРЗ. Эти продукты приобретают все характеристики ауто-АГ, активирующие провоспалительные механизмы врождённого и адаптивного иммунитета, являющиеся патогенетическим базисом ИВРЗ.

4.3. DAMP-опосредованная гибель клеток и врождённый иммунитет

В главе 2 было сказано, что регулируемые формы гибели клеток, из которых наиболее значимыми при ИВРЗ являются аутофагия, апоптоз, некроптоз, пироптоз и нетоз, являются важным звеном патогенетической динамики КВИ. Не менее важным является случайная форма гибели клеток в виде некроза. При этом организованными формами клеточного инфильтрата являются эктопические фолликулоподобные лимфоидные структуры и ГЗТ-гранулемы, неорганизованными формами – диффузный клеточный воспалительный инфильтрат. Высвобождающиеся в процессе РГК и некроза DAMPs индуцируют неинфекционное “стерильное” воспаление, сопряжённое с иммунной аутореактивностью и развитием аутовоспалительных и аутоиммунных процессов. Подчеркнём, что иницирующая роль в развитии “стерильного” воспаления принадлежит врождённому иммунитету.

При этом происходит крайне важное явление. Речь идёт о том, что в условиях продуктивного “стерильного” воспаления *in situ* высвободившиеся DAMPs реализуют ещё одно своё функциональное свойство, а именно: способность модулировать гибель клеток хозяина посредством взаимодействия с их PRR рецепторами. Это взаимодействие, в свою очередь, сопровождается индукцией указанных форм регулируемой и случайной гибели клеток с последующей активацией множественных провоспалительных сигналов, способствующих прогрессированию воспалительного процесса. Возникает порочный круг, когда высвободившиеся в процессе “стерильного” воспаления DAMPs становятся причиной гибели клеток в составе КВИ посредством DAMP-PRR взаимодействия. В свою очередь эта гибель клеток становится источником эндогенных DAMPs, что ещё более усиливает воспалительный процесс. Поскольку различные формы гибели клеток оказывают особое влияние на иммунные реакции, модуляцию процессов гибели клеток с помощью PRR рецепторов можно считать ещё одним важным свойством врождённой иммунной системы.

С учётом важной роли DAMPs в патогенезе “стерильного” воспаления, предпринимались усилия по классификации DAMPs. Одна из них, представленная выше, предусматривала деление DAMPs на два класса, в зависимости от источника их происхождения – внеклеточные и внутриклеточные. Однако, с учётом способности DAMPs влиять на

клеточную гибель посредством взаимодействия с PRR рецепторами клеток врождённого иммунитета и модификации этих молекул при патологических процессах, появилась необходимость дополнительного разделения DAMPs на конститутивные DAMPs (сDAMP) и индуцируемые DAMPs (iDAMPs) [128].

К сDAMP принадлежат конститутивно экспрессируемые эндогенные молекулы, которые высвобождаются при некрозе клеток и которые не модифицируются во время их гибели. сDAMP локализуются в ядре, митохондриях и цитозоле и невидимы для сенсоров иммунной системы. К ним относят АТФ, HMGB1, кристаллы мочевой кислоты, гистоны. Также к сDAMP относят структурные компоненты рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани - гиалуронан, коллаген, ламинин, и эластин. сDAMP взаимодействуют PRR-рецепторами на ДК обеспечивая в т.ч. и миграцию ДК в дренирующие лимфатические узлы [106].

К iDAMPs относятся внутриклеточные эндогенные молекулы, высвобождающиеся при некроптозе, пироптозе и нетозе клеток. iDAMPs генерируются в результате “неотранскрипции, неотрансляции и посттрансляционных модификаций”, возникновение которых напрямую зависит от задействованного пути гибели клеток. Примером посттрансляционной модификации iDAMPs является генерирование IL-1 β и IL-18 из их предшественников, опосредованной активностью провоспалительных каспазы-1 или каспазы-11, которое происходит в процессе пироптоза [17].

К важнейшим представителям iDAMPs относят INF I типа. iDAMPs отражают различные пути клеточного стресса (белки теплового шока – HSP), которые задействованы во время повреждения тканей, и они могут быть презентированы АПК в качестве ауто-АГ. Напротив, сDAMP (из-за их конститутивной природы) не отражают разнообразие путей гибели клеток, поскольку выделяются только при некрозе клеток [122].

“Стерильное” воспаление и последующее восстановление тканей зависят от хорошо организованной последовательности миграции лейкоцитов к месту воспаления, где формируется КВИ. При этом любая жизнеспособная клетка может реагировать на выделяющиеся в процессе воспаления DAMPs. Как указывалось выше практически любая клетка, имеющая разное гистогенетическое происхождение, экспрессирует те или иные PRR-рецепторы.

На этом фоне определяются новые функциональные особенности DAMPs. Речь идёт о способности DAMPs формировать градиент концентрации, в частности, в основном веществе рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани. Трансэндотелиальная миграция нейтрофилов в интерстициальное пространство осуществляется благодаря градиенту концентрации таких DAMPs, как N-формильные пептиды, митохондриальная ДНК (мтДНК) и АТФ. При этом нейтрофилы используют свои рецепторы к формильному пептиду, связанному с G-белком, а также рецепторы P2 (P2Rs) и TLR9. Хемотаксис вдоль этого DAMPs-градиента получил название *некротаксис*. Таким образом, при ИВРЗ некротаксис

является ещё одним патогенетически важным механизмом формирования КВИ [128].

Важной особенностью некротаксиса является то, что градиент DAMPs, исходящий непосредственно из очага воспаления (повреждения), обеспечивает наиболее мощный хемотаксический сигнал. В формировании этого градиента принимает участие и аутокринный механизм, состоящий в том, что нейтрофильные АТФ и LTB₄ (липидный медиатор), появляющиеся в очаге воспаления вследствие *нетоза*, могут действовать, соответственно, на рецепторы P2Y₂ и LTB₄ живых нейтрофилов. Этот градиент DAMPs имеет первостепенное значение для эффективной миграции клеток в очаг воспаления [58, 73, 126].

Очевидно, что комбинация интерстициального градиента DAMPs и усиления аутокринного механизма обеспечивает DAMPs-обусловленный хемотаксис нейтрофилов и других клеток в очаг воспаления [23].

Таким образом “стерильное” воспаление при ИВРЗ и формирование КВИ сопровождается индукцией некроза и таких видов РГК, как некроптоз, пироптоз и нетоз и, как следствие, пассивным высвобождением DAMPs. DAMPs, в свою очередь, могут быть причиной гибели клеток, находящихся в составе КВИ, поскольку клетки в составе КВИ экспрессируют PRR рецепторы, взаимодействующие с DAMPs. Тем самым формируется порочный круг. Подчеркнём, что из всех клеток в составе КВИ речь идёт, прежде всего, о PRR-экспрессирующих ДК, их активации, продукции ими провоспалительных цитокинов с последующей презентацией DAMPs в составе аллелей МНС I и II классов в качестве ауто-АГ и индукцией аутореактивных Т-лимфоцитов и выработкой цитопатогенных ауто-АГ.

Рис.36 иллюстрирует участие DAMPs в “стерильном” воспалении и формировании порочного круга в процессах ПГК.

Двойственная патогенетическая роль всех видов DAMPs при ИВРЗ, лежащая в основе формирования порочного круга, является уникальным молекулярно-иммунологическим феноменом, позволяющим пересмотреть те принципы аутоиммунного воспаления, которые были положены в основу патогенеза ревматических заболеваний. Иными словами “теория опасности” Polly Matzinger создаёт некую альтернативу классическим представлениям о доминирующем значении индукции ауто-АГ с последующим цитопатогенным иммунным ответом и аутоиммунным воспалением при ИВРЗ. В этой связи необходимо остановиться на тех формах гибели клеток, при которых выделившиеся DAMPs могут служить причиной индукции всех видов РГК.

Наиболее распространенным видом гибели клеток является некроз, вызывающий пассивное высвобождение DAMPs. Воздействие некротизирующих факторов (токсины, травма, ишемия, гипоксия) сопровождается набуханием клеток, разрывом плазмалеммы и выходом во внеклеточную среду АТФ, HMGB1, АТФ, гистонов, HSP, ДНК, РНК [9, 48].

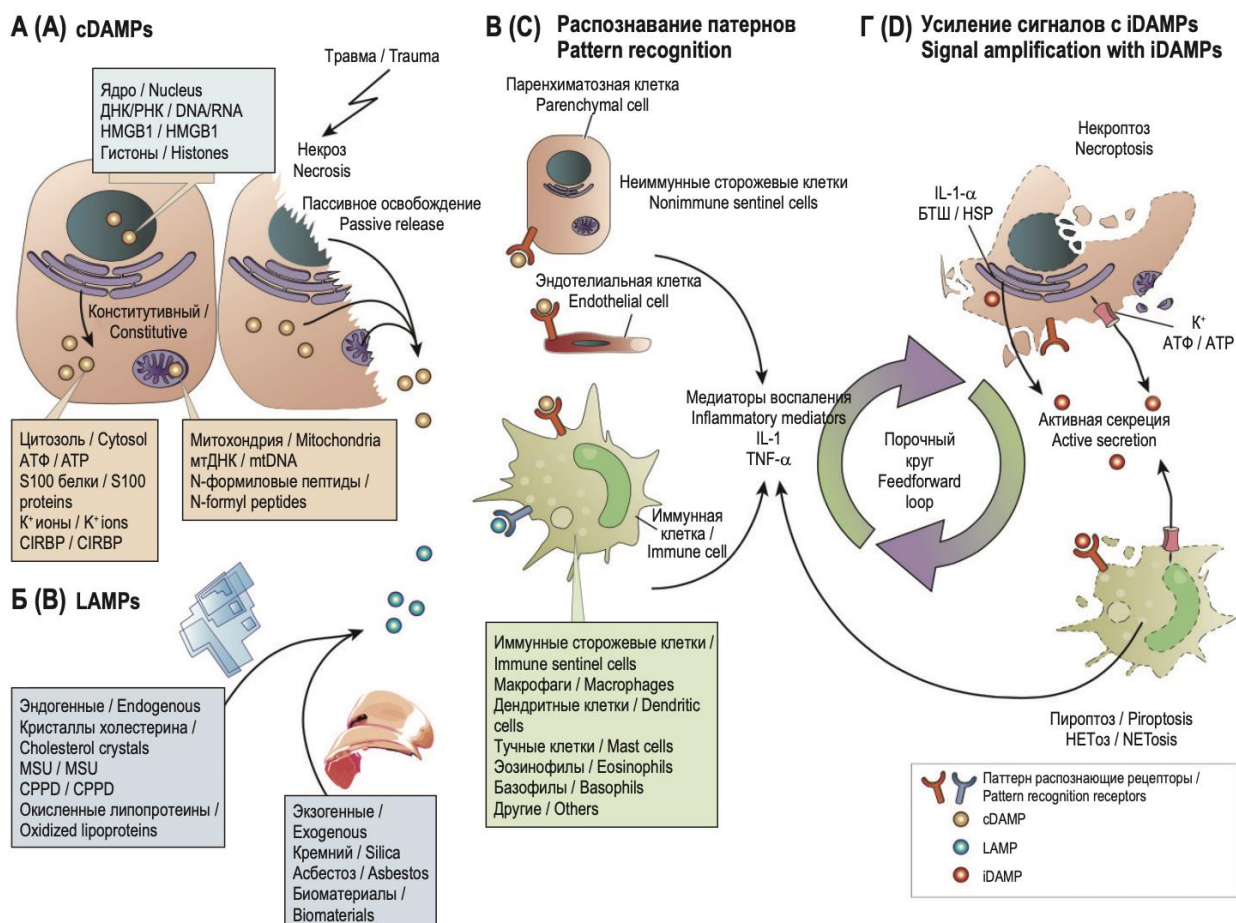


Рис.36. Схема участия DAMPs в “стерильном” воспалении и индукции ПГК - некроптоза, пироптоза и нетоза, пояснения в тексте, по материалам [128].

а - повреждение клеток, например, при некрозе, приводит к высвобождению cDAMPs из соответствующего внутриклеточного компартмента (внеклеточные DAMP не показаны);

с - высвободившиеся cDAMPs распознаются PRR рецепторами на АПК и PRR рецепторами на неиммунных клетках. Подобное PRR-cDAMPs взаимодействие приводит к ПГК и к секреции провоспалительных цитокинов (в частности, TNF- α и IL-1 α) и других медиаторов воспаления.

d - в процессе прогрессирующего воспаления провоспалительные сигналы, такие как IL-1 α и TNF- α и др., индуцируют упомянутые формы ПГК - некроптоз, пироптоз и нетоз. Это приводит к активной (её ещё называют неканонической) продукции iDAMPs. Высвободившиеся iDAMPs, взаимодействуя с PRR рецепторами жизнеспособных клеток, находящихся в составе КВИ, индуцируют в этих клетках некроптоз, пироптоз и нетоз, что формирует порочный круг и способствует прогрессированию воспаления.

При некрозе разрыв плазмалеммы является неконтролируемым, случайным событием. Однако этот разрыв также может быть и регулируемым

процессом, управляемым специфическими каспазами и киназами. В частности, такой вид РГК, как некроптоз, возникает в результате активации рецепторно-взаимодействующих серин/треониновых киназ 1 и 3 (RIPK1 и RIPK3), за которой следует RIPK3-зависимое фосфорилирование домена киназы смешанной линии, подобной псевдокиназе (MLKL) с последующим индуцированием олигомеризации MLKL, что приводит к разрыву плазмалеммы и выделению вышеуказанных DAMPs. Поскольку целостность плазмалеммы теряется при некроптозе способом, аналогичным некрозу, некроптоз также может приводить к высвобождению DAMPs и других клеточных компонентов во внеклеточное пространство [25].

При апоптозе гибель клеток происходит без потери целостности плазмалеммы. Морфологическими признаками апоптоза являются уплотнением плазмалеммы, формированием мембранных вздутий, конденсация хроматина и фрагментация ДНК. Последовательная активация каспаз-8, -9 и -10, а также эндонуклеаз является основным механизмом апоптоза, который состоит из внешнего и внутреннего путей. Оба пути сходятся на общих эффекторных каспазах, т. е. каспазе-3, каспазе-6 и каспазе-7, индуцирующие апоптоз [5,105].

На ранних стадиях апоптоз считается неиммуногенной формой клеточной гибели, которая предотвращает высвобождение внутриклеточного содержимого, поскольку не происходит потери целостности мембраны. Однако апоптоз может быть иммуногенным в условиях стресса, таких как химиотерапия или воздействие физических факторов. Эта форма апоптоза называется “иммуногенная клеточная гибель” и характеризуется высвобождением DAMPs [78].

В соответствии с механизмами такой формы апоптоза, было показано высвобождение таких DAMPs как HMGB1, гистоны, РНК, ДНК а также АТФ [28, 49].

Другой формой каспазо-зависимой гибели клеток является пироптоз, который индуцируется активацией каспазы-1, следующей за активацией провоспалительных инфламмасом, таких как NLRP3, или активацией каспаз-4, -5, и -11, инициируемой внутриклеточным ЛПС. Активация провоспалительных каспаз-1, -4, -5 и -11 индуцирует расщепление газдермина D (GSDMD), способствуя образованию пор в мембране, что обуславливает высвобождение внутриклеточных DAMPs. К ним относятся IL-1 β , HMGB1, АТФ и ДНК [100, 116].

Регулируемый процесс гибели нейтрофилов – нетоз, сопровождается формированием паутиных структур, или сетей, на основе хроматина и деструкцией ядерных и гранулярных мембран. ДНК и гистоны смешиваются с полученными из гранул антимикробными пептидами в цитоплазме и вытесняются во внеклеточное пространство. Нетоз рассматривался как суицидальный процесс, приводящий к гибели клеток, однако позже было обнаружено, что сети могут также высвобождаться и из живых нейтрофилов. При этом высвобождаются такие DAMPs, как гистоны, ДНК, eCIRP (РНК-

шапероновый белок, функционирующий при клеточном стрессе), эластаза нейтрофилов (NE), миелопероксидаза (MPO), HMGB1 [28].

Описан ещё один вид РГК – ферроптоз. Ферроптоз - это запрограммированная гибель клеток, сопровождающаяся накоплением железа и перекисным окислением липидов. Его морфологические особенности включают потерю целостности мембраны, набухание цитоплазмы, набухание цитоплазматических органелл и умеренную конденсацию хроматина. Считается, что при ферроптозе из клеток высвобождаются HMGB1 и ДНК [104].

Помимо различных типов клеточной гибели, DAMP также могут активно высвобождаться из живых клеток путём экскреции, например, белков из эндоплазматического ретикулума (ER) и аппарата Гольджи при клеточном стрессе. Доминирующим механизмом в этих случаях является экзоцитоз, а переносчиками DAMPs могут являться секреторные лизосомы и экзосомы. Лизосомальная секреция типична для клеток, подвергающихся стрессу, она была идентифицирована как один из механизмов высвобождения HMGB1, АТФ и eCIRP . Экзосомные DAMPs включают, но не ограничиваются ими, HMGB1, АТФ, гистоны, HSP, РНК и ДНК [64, 81].

Как видно, DAMPs высвобождаются при различных формах клеточной гибели и экзоцитозе. При этом механизмы высвобождения DAMPs довольно специфичны для каждой из них. Но главное объединяющее качество вышеуказанных DAMPs - это способность взаимодействовать с PRR-рецепторами клеток врождённого иммунитета с последующим развитием аутовоспалительного и аутоиммунного процессов при ИВРЗ.

Обобщённая картина представленных выше результатов исследований отражена на рис.37.

Из рис.37 видно, что клетка, подвергаясь воздействию экзо- и эндогенных стимулов, в числе которых присутствуют PRR-DAMP взаимодействие, задействует все виды РГК и некроза. При этом активируются универсальные внутриклеточные пути передачи сигнала, что может обуславливать перекрест этих путей.

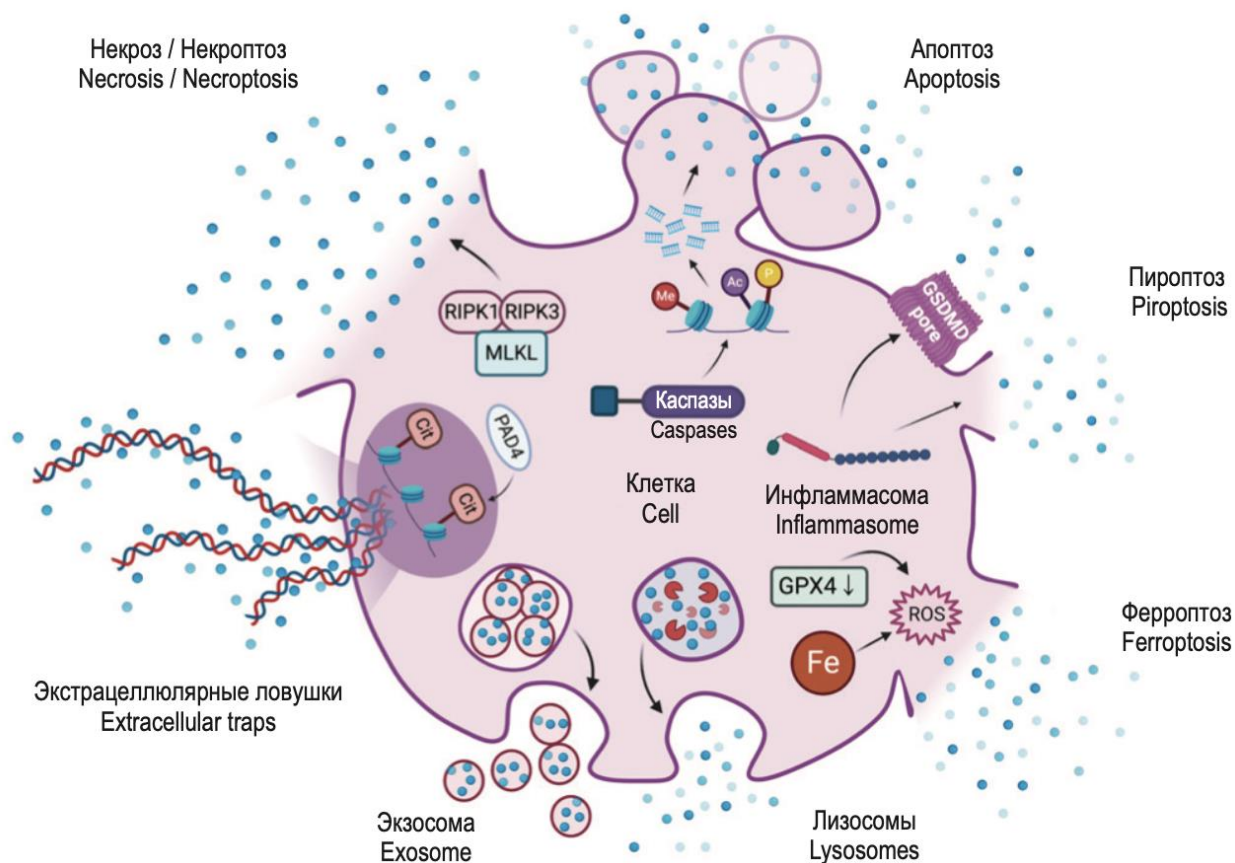


Рис.37. Универсальные механизмы высвобождения DAMPs.

Общие механизмы высвобождения DAMPs из клеток представлены некрозом, некроптозом, апоптозом, пироптозом, ферроптозом, внеклеточными ловушками (нетозом), секреторными лизосомами и экзосомами.

Сокращения. RIPK1 и RIPK3 - рецепторно-взаимодействующие серин-треониновые киназы 1 и 3;
 MLKL - киназа смешанной линии, подобная псевдокиназе;
 GSDMD – газдермин D;
 GPX4 - глутатионпероксидаза 4;
 ROS - активные формы кислорода;
 PAD4 – пептидиларгинин дезаминаза 4;
 Me – метилирование; Ac – ацетилирование; P – фосфорилирование;
 Cit – цитруллинирование, по материалам [80].

4.4. DAMP-опосредованная гибель клеток и адаптивный иммунитет

Воспалительная реакция и гибель клеток, как следствие PRR – DAMPs взаимодействия, является эволюционно консервативным механизмом как у беспозвоночных, так и у позвоночных. Считается, что механизм “стерильного” воспаления способствует заживлению ран и восстановлению тканей. Однако у позвоночных распознавание системой иммунитета DAMPs, присутствующих в поврежденных клетках, инициирует также T- или B-

клеточные ответы. Иными словами, гибель клеток может индуцировать “стерильный” адаптивный иммунный ответ на АГ, ассоциированные с погибшими клетками, при отсутствии микробной инфекции. В этом контексте подобный вид гибели клеток определяется как “иммуногенная клеточная гибель” [83, 123].

Модель DAMP-индуцированного адаптивного иммунного ответа основывается на следующих положениях. Эволюционным предназначением адаптивного иммунитета является защита хозяина от инфекционных микроорганизмов. АГ-специфический Т- и В-клеточный ответ индуцируются АГ-презентирующими клетками - АПК, имевшими предшествующий контакт с патогеном. По С.А. Janeway [50] активация АПК является результатом сигналов PRR-PAMPs взаимодействия. Все виды дендритных клеток (ДК) представляют собой первичные АПК, непосредственно регулирующие адаптивный иммунитет. PRR-активация АПК значительно увеличивает процессинг и презентацию АГ. Кроме этого, PRR-активация АПК индуцирует экспрессию рецепторов хемокинов, которые позволяют ДК мигрировать в Т-зависимые зоны вторичных лимфоидных органов, где эти клетки реализуют свой потенциал относительно АГ-специфической дифференцировки и экспансии Т-клеток [47].

Принципиально эти же самые механизмы АГ-специфической активации Т-клеток присутствуют и при PRR-DAMPs взаимодействии при очевидном отсутствии инфекции, что было зарегистрировано при отторжении аллотрансплантатов, аутоиммунных заболеваниях, опухолях.

Приведём некоторые экспериментальные данные, подтверждающие представленную модель.

Иммуногенность вакцин усиливалась за счёт гибели клеток в месте вакцинации и последующего высвобождения DAMPs, вследствие токсичности квасцов, входящих в качестве адъювантов в состав вакцин [67].

Иммунизация мертвыми клетками, несущими чужеродный антиген, часто индуцирует иммунный ответ аналогичный генерации противоопухолевых CTL путем вакцинации мертвыми опухолевыми клетками [19].

Позитивные эффекты радио- или химиотерапии при раке, по-видимому, обусловлены их способностью вызывать указанную выше “иммуногенную гибель опухолевых клеток”, сопровождающуюся высвобождением HMGB1 и АТФ [56].

Кроме указанных DAMPs, адаптивный иммунный ответ индуцируют, мочевая кислота, белки теплового шока (HSP) или гранулизин [91].

Отметим, что DAMPs-опосредованному адаптивному иммунному ответу способствует указанный выше перекрест реактивности PRR рецепторов в отношении DAMPs и PAMPs. Подобный реактивный перекрест, т.е. передача сигналов от общего рецептора к DAMPs и PAMPs, обусловлен активацией “оси” CD24-SiglecG/10, которая определяет, будут ли TLR и/или NLR, связанные с CD24, вызывать воспаление при воздействии DAMPs. Siglec-G/10 принадлежит к семейству иммуноглобулиноподобных лектинов,

которые могут распознавать структуры, содержащие сиаловую кислоту, присутствующие на CD24. Такие DAMPs, как HMGB1, HSP70 и HSP90, напрямую взаимодействуют с CD24, а комплекс DAMPs-CD24-Siglec G/10 позволяет фосфатазам, таким как SHP-1, подавлять передачу сигналов с TLR и NLR рецепторов. Повышенные уровни сиалидаз приводят к снижению связывания CD24 с Siglec G/10, усиливая взаимодействие между TLR и DAMPs [22, 52].

PRR-DAMPs взаимодействие сопровождается повышенной экспрессией MHC I и II классов на ДК и костимуляторных молекул, а также продукцией провоспалительных цитокинов, что существенно повышает АГ-презентирующий потенциал АПК. Особенно это выражено при взаимодействии ДК с собственными ДНК и РНК (внутриклеточные DAMPs) [61, 122].

В целом экспрессия PRR рецепторов достаточна для контроля индивидуального адаптивного иммунного ответа на DAMP-продукты клеточной гибели. Показано, в частности, что TLR рецепторы контролируют адаптивные иммунные реакции, включая индукцию CD4+Th1-зависимого иммунного ответа и активацию CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов, участвуют в контроле поглощения антигена и отборе антигена для презентации ДК. PRR рецепторы активно контролируют созревание ДК и продукцию цитокинов, а также дифференцировку наивных Т-клеток со стороны регуляторных Т-клеток (Tregs). TLR рецепторы также могут контролировать ответы В-клеток на Т-зависимые и Т-независимые антигены, а также на собственные антигены. Эти рецепторы могут непосредственно активировать В-клетки памяти для выработки антител [46, 84, 85].

Воспалительные и иммуногенные сигналы умирающих клеток являются основным источником антигенов для кросс-презентации ДК DAMP-антигенов CD8+ Т-клеткам. Идентифицирован специализированный DAMP-рецептор на ДК, обозначенный как DNGR-1 (или CLEC9A). Этот рецептор способствует кросс-презентации ДК, в результате чего экзогенный (внеклеточный) DAMP-материал погибших клеток становится мишенью для цитотоксических CD8+ Т-клеток в составе аллелей MHC I класса. Белок, распознаваемый DNGR-1, является F-актином. F-актин относится к универсальным и распространенным компонентам цитоскелета, который обнаруживается в клетках, потерявших целостность плазмалеммы. Таким образом, распознавание цитоскелета PRR рецепторами может служить средством обнаружения клеточных повреждений и инициирования адаптивных иммунных реакций [94, 123].

Конечной точкой DAMP-антигенности погибших клеток является сама клетка-донор антигена. Форма гибели клеток может оказывать глубокое влияние на последующую доступность DAMP-антигенов. Например, индукция аутофагии перед гибелью клеток может облегчить доставку DAMP-антигена в ДК [113].

Кроме того, пул антигенных субстратов для кросс-презентации может быть изменен самим процессом гибели клеток. Было показано, что опосредованное каспазами расщепление клеточных белков во время апоптоза

приводит к образованию неоантигенов, которые приводят к перекрестной презентации неоантигенов ДК и активации аутореактивных CD8⁺ Т-клеток [89].

DAMP-индуцированная клеточная гибель часто сочетается с одновременной реакцией PRR-рецепторов на предсуществующие PAMPs патогенов. Это имеет место, когда ДК взаимодействуют с умирающими клетками, инфицированными вирусами или бактериями. В частности, фагоцитоз умирающих инфицированных вирусом клеток приводит к реакциям CD8⁺ цитотоксических Т-лимфоцитов, зависящих от TLR3, который, в свою очередь, распознает вирусную PAMP (двухцепочечную РНК), содержащуюся в погибшей клетке [99].

Также поглощение погибших клеток ДК сопровождается зависимой от TLR-рецепторов продукцией IL-6, если погибшая клетка содержит бактериальные PAMPs, что затем индуцирует IL-17-продуцирующие Т-клетки [109].

Таким образом существует взаимозависимость между распознаванием DAMPs и PAMPs. Например, способность микробного ЛПС (PAMP) вызывать токсический шок у мышей в значительной степени усиливается HMGB1 (DAMP). Адьювантные свойства многих DAMP сами по себе могут зависеть от загрязнения LPS. Также микробы частично подавляют иммунный ответ, влияя на пути гибели клеток [57].

Очевидно, что изучение синергического и/или антагонистического действия PAMPs и DAMPs на врожденные и адаптивные иммунные реакции является важной областью для дальнейших исследований.

На рис.38 представлена обобщённая схема индукции адаптивного иммунитета в отношении высвобождающихся DAMPs при таких видах РГК, как пироптоз, некроптоз, аутофагия, нетоз, а также при некрозе.

Клетки, подвергшиеся РГК или некрозу, высвобождают такие DAMPs, как высокомолекулярная бокс-группа 1 (HMGB1), ДНК, калретикулин или F-актин. PRR-рецепторы, в частности TLR4, экспрессирующиеся на активированных ДК, взаимодействуют с указанными DAMPs и индуцируют адаптивный иммунный ответ к ним. Другие рецепторы DAMPs, такие как DNGR-1-рецептор, облегчают поглощение и перемещение материала погибших клеток в эндоцитарные компартменты, способствуя использованию DAMP-антигена для кросс-презентации. Как подчёркивалось выше, представленные на рис.5 DAMPs, а также и другие, являются результатом дезорганизации рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани и РГК в воспалительном инфильтрате при ИВРЗ.

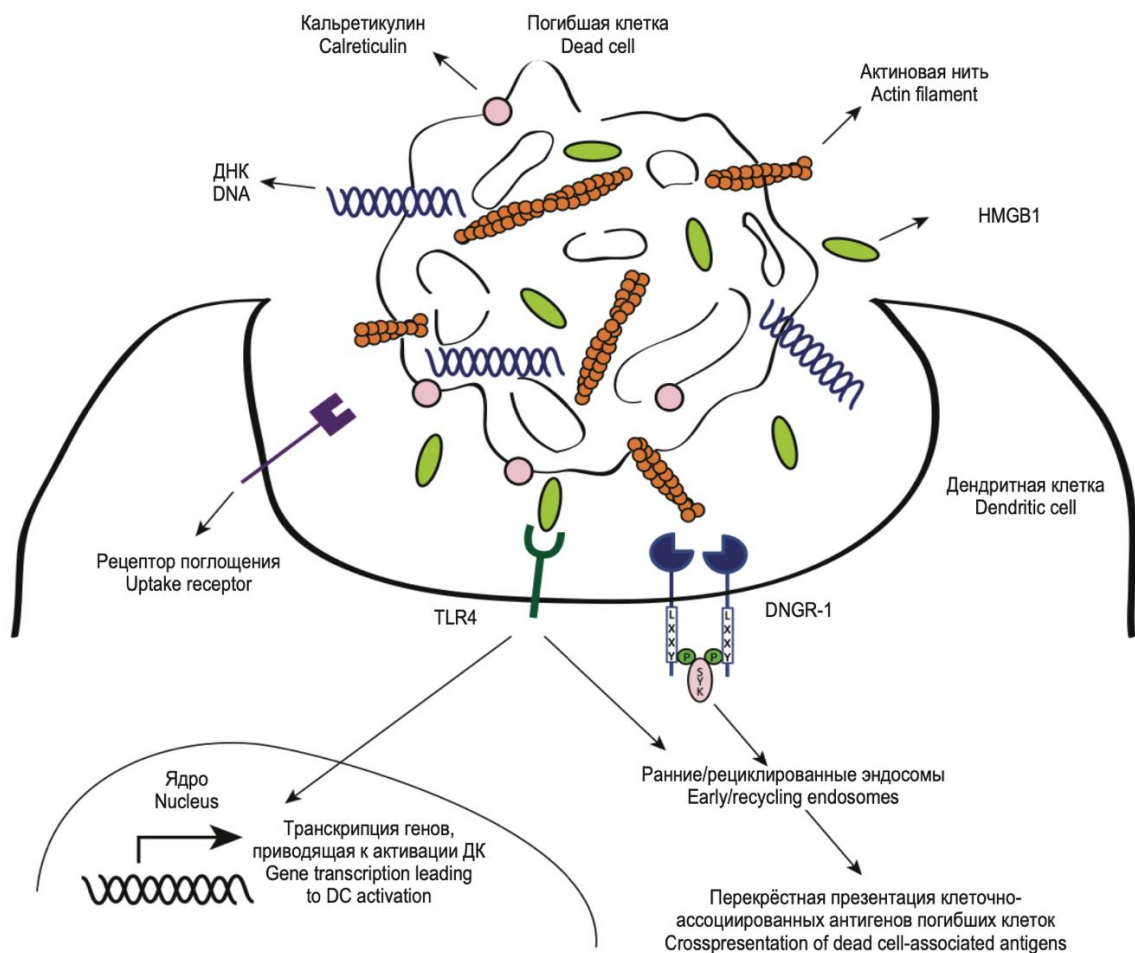


Рис.38. Индукция адаптивного иммунитета к DAMPs, высвободившихся в результате РГК и некроза, по материалам [123].

Таким образом, DAMP-опосредованный адаптивный иммунный ответ является важным патогенетическим звеном при ИВРЗ. Источником DAMPs в этой ситуации являются в т. ч. и клетки, подвергшиеся РГК, а также некрозу. Отметим, что DAMPs, высвободившиеся при РГК, обладают большей иммуногенностью, нежели DAMPs, высвободившиеся в процессе некроза клеток. Поскольку идентифицированные молекулярно-клеточные пути передачи DAMP- сигнала при РГК достаточно хорошо изучены, это открывает широкие перспективы модуляции процессов РГК посредством фармакологических воздействий с целью разработки селективных противовоспалительных средств, что особенно важно при ИВРЗ. В качестве DAMPs, индуцирующих адаптивный иммунный ответ, выступают практически все внутри- и внеклеточные DAMPs, представленные в табл. 1 и табл. 2. Важным свойством DAMP-индуцированного адаптивного иммунного ответа и последующего аутоиммунного воспаления является формирование порочного круга, когда высвобождающиеся DAMPs посредством PRR-DAMPs взаимодействия вызывают РГК с последующим высвобождением дополнительных иммуногенных порций DAMPs и индукции адаптивного иммунного ответа.

4.5. DAMP-индуцированное воспаление при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

Как указывалось выше “теория опасности” Polly Matzinger связывала аутореактивность системы иммунитета с динамическим состоянием тканевого гомеостаза. Повреждение тканей сопровождается нарушением функционального, адаптивного баланса между ними. На этом фоне аутореактивность врождённого иммунитета индуцирует “стерильное” воспаление, патогенетически относящееся к категории аутовоспалительных процессов. К основным этиологическим факторам “стерильного” воспаления относят появление вне- и внутриклеточных DAMPs с последующим PRR-DAMPs взаимодействием клеток врождённого иммунитета и подключением механизмов ауто-АГ-специфического адаптивного иммунного ответа.

Наиболее демонстративно DAMP-обусловленное “стерильное” воспаление представлено при ИВРЗ. Дезорганизация рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани сопровождается массивным поступлением внеклеточных DAMPs в окружающую среду. В этих условиях высокие уровни DAMPs возникают локально и/или системно. Патогенетическая динамика организованных и неорганизованных форм КВИ при ИВРЗ закономерно включает в себя все основные виды РГК, такие как аутофагия, апоптоз, некроптоз, пироптоз и нетоз, а также случайный вид гибели клеток – некроз [3]. Высвобождающиеся при этом внутриклеточные DAMPs включаются в патогенетические звенья воспалительного процесса и формируют порочные круги, приобретая при этом характеристики ауто-АГ (см. выше). Практически все DAMPs, представленные в табл.1 и табл.2, входят в состав рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани, а также выделяются в случаях ПГК и некроза в КВИ при ИВРЗ.

Подчеркнём важную роль митохондриальных DAMPs, высвобождающихся в процессах ПГК и клеточного некроза. Речь идёт о таких DAMPs, как митохондриальные ДНК (мтДНК), мтРНК, АТФ, митохондриальный транскрипционный фактор А (TFAM), N-формил-пептиды (NFP), цитохром С, кардиолипин [39].

В настоящее время имеется достаточно доказательств того, что патофизиологические следствия PRR-DAMPs взаимодействия, опосредованного клетками врожденного иммунитета, несущими PRR, являются патогенетически значимыми при РА. Так при РА в синовиальной оболочке в области продуктивного воспаления определяется широкий спектр DAMPs, в частности, HSP, HMGB1, ДНК хозяина, фибриноген, FNEDA и тенасцин-С и все они относятся к эндогенным лигандам TLR рецепторов. Важно заметить, что уровни указанных DAMPs были статистически значимо выше по сравнению с контролем [72, 107].

Имеются свидетельства активного участия в продуктивном воспалении и прогрессирующей деструкции суставов TLR-2, TLR-4, а также эндосомальных TLR-3, TLR-7 и TLR-9 рецепторов, экспрессирующихся на моноцитах крови, синовиальных фибробластах и на макрофагах синовиальной

жидкости у пациентов с РА. Также есть доказательства модуляции провоспалительной NLRP3-инфламмосомы при этом заболевании. РНК, высвобождаемая клетками синовиальной жидкости у пациентов с РА, активирует расположенный в эндосоме TLR3 на культивируемых фибробластах синовиальной оболочки РА [62].

При СКВ высокие концентрации ДНК-содержащих иммунных комплексов в сыворотке крови, включая комплексы нуклеосома-HMGB1 являются патогномоничными для этого заболевания [114].

Имеются данные, свидетельствующие о том, что рецепторы семейств TLR, NLR и RLR участвуют в патогенезе СКВ посредством взаимодействия с ключевыми DAMPs при этом заболевании, а именно - HMGB1, цитозольными дцДНК и РНК, ДНК-содержащими иммунными комплексами. Это взаимодействие сопровождается выраженной иммуностимуляцией ДК, последующим аутовоспалением и адаптивным аутоиммунный ответом [119].

Возникает интересная закономерность. С одной стороны ДК, активируемые собственными, указанными выше, DAMPs не только продуцируют провоспалительные цитокины и хемокины, но также обладают способностью презентировать АГ аутореактивным Т-клеткам, тем самым приводя, в частности, к выработке аутоантител В-клетками [20].

С другой стороны, другие виды ДК, такие как плазмоцитоидные ДК, после взаимодействия собственных TLR-7 и TLR-9 с теми же DAMPs способствуют выработке антинуклеарных аутоантител и IFN I типа, коррелирующие со степенью тяжести СКВ [40].

У пациентов с активной СКВ наблюдалось усиленное внеклеточное высвобождение мтДНК, как следствие нетоза нейтрофилов. Уровень этих DAMPs коррелировал с индексом активности заболевания, повышенными антителами к мтДНК и показателем IFN I типа. мтДНК в мононуклеарных клетках периферической крови у пациентов с СКВ был статистически значимо выше по сравнению с контролем [34].

Кроме этого, семейство кальций-связывающих белков S100 является надежными биомаркерами воспаления при самых разнообразных заболеваниях. Например, уровни как MRP8, так и MRP14 в синовиальной оболочке и синовиальной жидкости при РА коррелируют с активностью заболевания в большей степени, чем уровни С-реактивного белка [32].

Важно отметить, что подавление провоспалительных следствий TLR-DAMPs взаимодействия открывает множество новых потенциальных мишеней для лечения ИВРЗ. В эксперименте показано, что мыши с дефицитом тенасцина С (внеклеточный DAMP, см. табл. 1) защищены от персистирующего воспаления суставов и разрушения тканей во время антиген-индуцированного артрита [86].

Аналогично, блокада моноклональными АТ HSP90 и HMGB1 (внутриклеточные DAMP, см. табл. 2) снижает активность воспалительного процесса при РА [90].

Антитела к HMGB1 предотвращают активацию клеток сывороткой от пациентов с СКВ [108].

К важным патогенетическим аспектам TLR-DAMPs взаимодействия при ИВРЗ относится нарушение структуры митохондрий и сайтов контакта митохондрий с эндоплазматическим ретикуломом (ER). Подобное нарушение сопровождается выбросом митохондриальных DAMPs, таких как кардиолипид, митохондриальная ДНК (мтДНК) и митохондриальные формил-пептиды. Все перечисленные DAMPs взаимодействуют с PRR-рецепторами ДК и клеток макрофагально-моноцитарного гистогенеза с последующей индукцией воспалительной реакции. Формируется порочный круг, при котором накопление поврежденных митохондрий, генерирующих активные формы O_2 (АФК), сопровождается дальнейшей продукцией митохондриальных DAMPs и активацией NLRP3 инфламмосомы. Кроме этого активируется цитозольный ДНК-сенсор, связывающийся с адаптерным белком из ER, обозначаемый как STING (общее обозначение - cGAS/STING), а также активацией ДНК-зависимого фактора, регулирующего продукцию IFN I типа и обозначаемого как ZBP1. Все описанные процессы обладают провоспалительными характеристиками и могут встречаться при СКВ, РА, синдроме Шегрена, сахарном диабете I типа [12].

Отметим, что при синдроме Шегрена в слюнных железах документирована гиперэкспрессия TLR9, активно взаимодействующего с указанными митохондриальными DAMPs с последующей индукцией провоспалительного cGAS/STING и ZBP1 сигнальных путей. В этом контексте у пациентов с синдромом Шегрена повышен уровень митохондриальной глутамин-оксалоуксусной трансминазы (m-GOT) в слюне и у 3-27% пациентов имеются антимитохондриальные антитела [30].

Представленные данные подтверждают идею о DAMP-опосредованном порочном круге: повышение уровня провоспалительных DAMPs приводит к большему повреждению тканей, что, в свою очередь, значительно увеличивает уровни DAMPs в тканях, которые обуславливают еще большее повреждение тканей. Но низкие уровни DAMPs в тканях способствуют регенерации тканей.

На рис.39 отражён принцип порочного круга, формируемого нарастающим увеличением уровня DAMPs в результате дезорганизации рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани и процессов РГК при ИВРЗ.

Согласно этой схеме, все вероятные этиологические факторы при ИВРЗ (ауто-АГ, микроорганизмы, УФО и др.) вызывают повреждение тканей и клеток. В результате генерируются DAMPs, которые индуцируют провоспалительный каскад путем TLR-DAMP-взаимодействия. В свою очередь, повышается продукция провоспалительных медиаторов, которые вызывают дальнейшее повреждение тканей, что приводит к повышению уровня DAMPs и формированию порочного круга, который может привести к хроническому воспалению и аутоиммунитету. Продукция DAMPs является двояким процессом. С одной стороны они играют важную роль в патогенезе ИВРЗ, а с другой - являются жизненно важными при регенерации тканей.

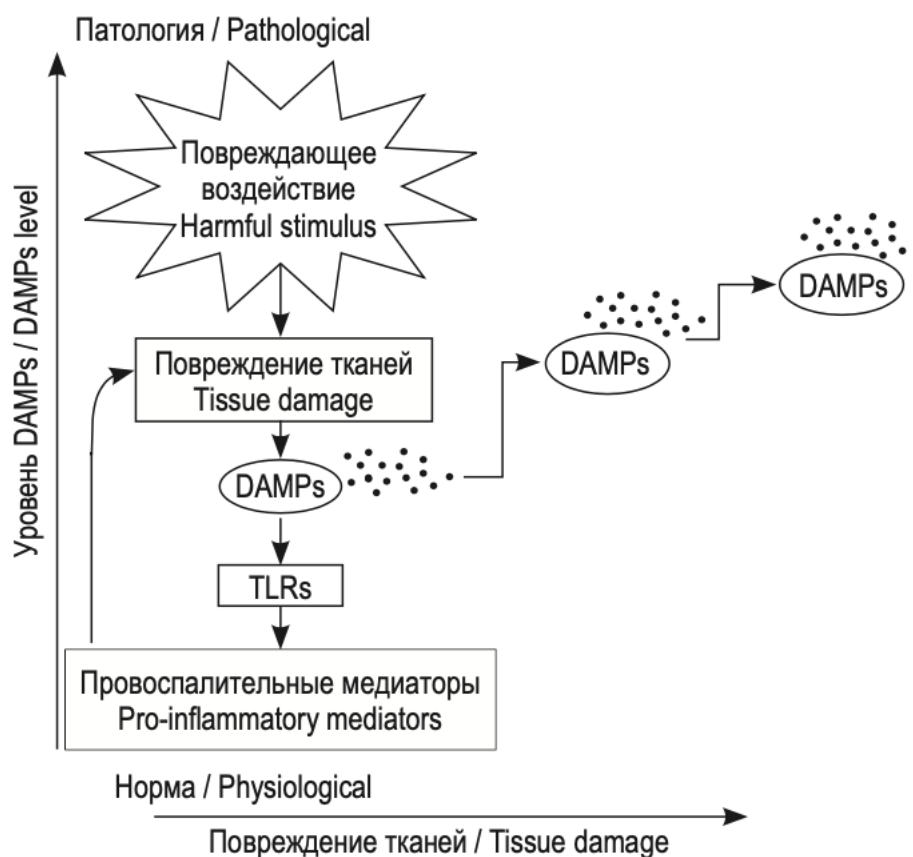


Рис.39. Прогрессирующее увеличение внутри- и внеклеточных DAMPs при дезорганизации рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани и процессах РГК при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях приводит к ещё большему повреждению тканей, по материалам [86].

Патогенная роль нарастающего количества DAMPs при ИВРЗ, индукция PRR-DAMP взаимодействия клеток врождённого иммунитета, формирование на этой основе порочного круга и последующее развитие иммуновоспалительного процесса в обобщённом виде представлены на рис.40.

Повреждение тканей, РГК и некроз клеток при ИВРЗ, массивное выделение DAMPs способствует формированию порочного круга. Нарушение элиминации мертвых клеток или неправильная регуляция апоптоза могут быть основным фактором аутоиммунного воспаления. Внутриклеточные (ядерные) DAMPs, высвобождающиеся из погибших клеток, могут образовывать иммунные комплексы с аутоантителами. Свободные DAMPs (например, нуклеиновые кислоты), распознаются рецепторами семейства TLR, тогда как Fc-фрагмент аутоантител в иммунных комплексах распознается Fc-рецепторами (FCR) на миелоидных клетках. Это, в свою очередь, индуцирует продукцию провоспалительных цитокинов (IFN I типа, IL-6, TNF α), которые способствуют развитию других патофизиологических процессов, включая усиленное ремоделирование/повреждение тканей, аутореактивный адаптивный иммунный ответ и воспалительный ответ остальных клеток врожденного иммунитета в *locus morbi*.

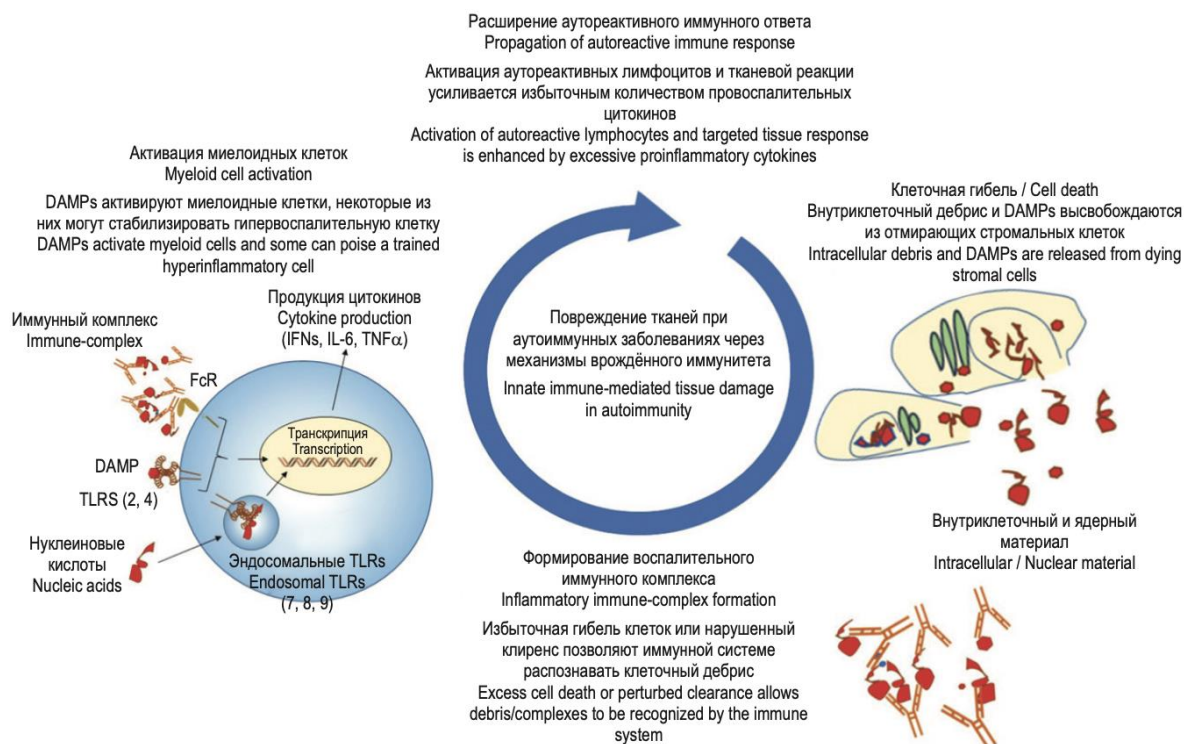


Рис.40. Модель DAMP-индуцированной аутореактивности врождённой и адаптивной систем иммунитета при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях, по материалам [62].

Уровень DAMPs может использоваться в качестве диагностических и прогностических биомаркеров, а также в качестве критерия оценки эффективности лечения. DAMPs можно легко измерить в сыворотке крови обычными биохимическими или иммунологическими методами. В частности, количественные показатели HMGB-1, HSP и др. могут быть использованы в качестве прогностического биомаркера при РА и СКВ. Белки S100 могут быть специфическими биомаркерами при РА и псориатическом артрите. Раннее лечение при РА имеет большое значение для остановки прогрессирования заболевания, и, следовательно, выявление специфических DAMPs до появления синовита является весьма актуальным [82].

Очевидно также, что дальнейшие исследования PRR-DAMP взаимодействия и патофизиологических следствий этого взаимодействия при ИВРЗ придают верификации молекулярно-клеточных мишеней с терапевтическими целями обнадеживающие перспективы.

Резюме

В настоящее время достигнут значительный прогресс в понимании патогенетически значимых молекулярно-клеточных процессов при ИВРЗ. Предложенная в 1994 г. Polly Matzinger “теория опасности” отводит выделению вне- и внутри-клеточных DAMPs ключевую роль в индукции

аутовоспалительных процессов. Результаты исследований молекулярно-клеточных процессов при DAMP-индуцированном воспалении свидетельствуют о вовлечении всех известных механизмов врождённого иммунитета при аутовоспалительных процессах, как следствия PRR-DAMP взаимодействия, а также индукции аутореактивного Т-клеточного иммунного ответа и продукции цитопатогенных ауто-АГ. Таким образом “теория опасности” Polly Matzinger создает некую альтернативу доминирующей патогенетической роли ауто-АГ при ИВРЗ и в качестве этой альтернативы выступают вне- и внутриклеточные DAMPs.

Открытие способности мембранных и цитозольных PRR рецепторов взаимодействовать с DAMPs с последующей активацией сигнальных путей, адапторных молекул и транскрипционных факторов и, как следствие, DAMP-индуцированных форм РГК, таких как аутофагия, апоптоз, некроптоз, пироптоз и нетоз, ознаменовало расширение понимания функциональных свойств врождённого иммунитета. При этом DAMP-индуцированные формы РГК часто сочетаются с одновременной реакцией PRR-рецепторов на предсуществующие в умерших клетках PAMPs патогенов. Указанный феномен имеет место, в частности, в тех случаях, когда ДК взаимодействуют с умирающими клетками, инфицированными вирусами или бактериями. Причём TLR-DAMP взаимодействие активирует те же сигнальные пути, адапторные молекулы, транскрипционные факторы, формирует те же провоспалительные инфламмосомы, что и при TLR-PAMP взаимодействии.

Отметим, что при этом АГ-презентирующая функция ДК выражена в максимальной степени.

С учётом важной роли инфекций в качестве этиологических факторов при ИВРЗ, указанные процессы могут являться ключевыми при индукции феномена кросс-презентации при ИВРЗ.

Высвобождение всех видов DAMPs в процессе дезорганизации основного вещества рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани и РГК, а также способности PRR рецепторов взаимодействовать с DAMPs индуцирует при ИВРЗ неинфекционное “стерильное” воспаление. Отличительные свойства этого воспаления - это полиорганность и рецидивирующее течение.

Важным фактором рецидивирующего течения “стерильного” воспаления при ИВРЗ является формирование DAMP-опосредованного порочного круга. При этом повышение уровня провоспалительных DAMPs как *in situ*, так и в системной циркуляции приводит, посредством PRR-DAMP взаимодействия, к ещё большему количеству клеток, подвергшихся РГК и к ещё большему повреждению тканей. В свою очередь, эти процессы значительно увеличивает уровни провоспалительных DAMPs в тканях, которые обуславливают прогрессирование “стерильного” воспаления при ИВРЗ. Парадоксально, но низкие уровни DAMPs в тканях, также посредством PRR-DAMP взаимодействия, способствуют регенерации тканей. Последнее обстоятельство подчёркивает разнообразие эволюционно сформировавшегося

функционального предназначения PRR рецепторов, которое не ограничивается иммунологическими функциями.

Ещё предстоит осмыслить биологический смысл PRR как следствия PRR-DAMP взаимодействия. Авторы открытия Toll-подобных рецепторов С.А. Janeway и Р. Меджитов отводили им роль сенсоров этиологически значимых патогенов в противоинфекционном иммунитете. Однако многочисленные данные свидетельствуют о более широкой сфере их деятельности. Вероятно, эволюционное предназначение функциональной активности PRR рецепторов сводится к многонаправленности их лиганд-рецепторной активности и поддержанию клеточного и тканевого гомеостаза.

Патогенетическое значение DAMP-обусловленного “стерильного” воспаления при ИВРЗ неоспоримо. Идентифицированы сигнальные пути, адапторные молекулы, транскрипционные факторы, провоспалительные инфламмосомы при всех видах PRR-DAMP-индуцированных PRR. Имеющиеся результаты клеточных, молекулярно-иммунологических и генетических исследований позволяют определить соответствующие мишени с целью их фармакологической коррекции. В этом отношении достигнут значительный прогресс в изыскании медикаментозных средств регуляции воспаления при СКВ, РА, синдроме Шегрена, ССД и др. Не меньшее значение имеет оценка сывороточных уровней DAMPs в качестве диагностических и прогностических биомаркеров, а также оценки эффективности лечения ИВРЗ. Перспективы дальнейших исследований в области DAMP-обусловленного “стерильного” воспаления при ИВРЗ очевидны.

Литература

1. Пинегин Б.В., Пашенков М.В., Пинегин В.Б., Хаитов Р.М. Эпителиальные клетки слизистых оболочек и новые подходы к иммунопрофилактике и иммунотерапии инфекционных заболеваний // *Иммунология*, 2020. Т. 41, № 6. С. 486–500.
2. Саидов М.З. Патогенетическое значение клеточного инфильтрата при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях // *Медицинская иммунология*, 2021. Т. 23, № 6. С. 1239-1274. doi.:10.15789/1563-0625-PVO-2386.
3. Саидов М.З. Аутофагия, апоптоз, некроптоз, пироптоз и нетоз в патогенезе иммуновоспалительных ревматических заболеваний // *Медицинская иммунология*, 2022. Т. 24, № 4. С. 659-704. doi: 10.15789/1563-0625-AAN-2482.
4. Успенская Ю.А., Комлева Ю.К., Пожиленкова Е.А., Салмин В.В., Лопатина О.Л., Фурсов А.А., Лаврентьев П.В., Белова О.А., Салмина А.Б. Лиганды RAGE-белков: роль в межклеточной коммуникации и патогенезе воспаления // *Вестник РАМН*, 2015. Т. 70, № 6. С. 694–703.
5. Ярилин А.А., Никонова М.Ф., Ярилина А.А., Варфоломеева М.И., Григорьева Т.Ю. Апоптоз, роль в патологии и значимость его оценки при клинико-иммунологическом обследовании больных // *Медицинская иммунология*, 2000. Т. 2, № 1. С. 7-16.
6. Akira S., Uematsu S., Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*, 2006, Vol. 124, no.4, pp.783–801.
7. Allam R., Darisipudi M. N., Tschopp J., Anders H. J. Histones trigger sterile inflammation by activating the NLRP3 inflammasome. *Eur. J. Immunol.*, 2013, Vol.43, no.13, pp.3336 – 3342.

8. Ayna G., Krysko D. V., Kaczmarek A., Petrovski G., Vandenabeele P., Fesus L. ATP release from dying autophagic cells and their phagocytosis are crucial for inflammasome activation in macrophages. 2012, PLoS One 7, e40069. doi: 10.1371/journal.pone.0040069.
9. Aziz M., Brenner M., Wang P. Extracellular CIRP (eCIRP) and inflammation. *J. Leukoc. Biol.*, 2019, Vol. 106, no.1, pp.133–146.
10. Babelova A., Moreth K., Tsalastra-Greul W., Zeng-Brouwers J., Eickelberg O., Young M. F. Bruckner P., Pfeischifter J., Schaefer R.M., Grone H-J., Schaefer L. Biglycan, a danger signal that activates the NLRP3 inflammasome via Toll-like and P2X receptors. *Journal of Biological Chemistry*, 2009, Vol. 284, no.36, pp. 24035–24048.
11. Barbouri D., Afratis N., Gialeli C., Vynios D. H., Theocharis A. D., Karamanos, N. K. Syndecans as modulators and potential pharmacological targets in cancer progression. *Front. Oncol.*, 2014, Vol. 4. doi:10.3389/fonc.2014.00004.
12. Barrera M.-J., Aguilera S., Castro I., Carvajal P., Jara D., Molina C., González S., González M-J. Dysfunctional mitochondria as critical players in the inflammation of autoimmune diseases: Potential role in Sjögren's syndrome. *Autoimmunity Reviews*, 2021, 20(8), 102867. doi:10.1016/j.autrev.2021.102867.
13. Bergsbaken T, Fink S. L., Cookson B. T. Pyroptosis: host cell death and inflammation. *Nature reviews | Microbiology*, 2009, Vol. 7, no.2, pp. 99-109.
14. Beyer C., Stearns N. A., Giessl A., Distler J. H., Schett G., Pisetsky D. S. The extracellular release of DNA and HMGB1 from Jurkat T cells during in vitro necrotic cell death. *Innate Immunity*, 2012, Vol.18, no.5, pp. 727–737.
15. Bortoluci K. R., Medzhitov R. Control of infection by pyroptosis and autophagy: role of TLR and NLR. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2010, Vol. 67, no.10, pp. 1643–1651.
16. Bours, M. J., Swennen E. L., Di Virgilio F., Cronstein B. N., Dagnelie P. C. Adenosine 5'-triphosphate and adenosine as endogenous signaling molecules in immunity and inflammation. *Pharmacol. Ther.*, 2006, Vol. 112, no.2, pp. 358–404.
17. Broz P., Dixit V. M. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling. *Nat. Rev. Immunol.*, 2016, Vol. 16, no.7, pp. 407–420.
18. Buhimschi C. S., Baumbusch M. A., Dulay A. T., Oliver E. A., Lee S., Zhao G., Bhandari V., Ehrenkranz R. A., Weiner C.P., Mardi J.A., Buhimschi I. A. Characterization of RAGE, HMGB1, and S100 β in Inflammation-Induced Preterm Birth and Fetal Tissue Injury. *The American Journal of Pathology*, 2009, Vol.175, no.3, pp. 958–975.
19. Casares N., Pequignot M. O., Tesniere A., Ghiringhelli F., Roux S., Chaput N., Schmitt E., Hamai A., Hervas-Stubbs S., Obeid M., Coutant F., Metivier D., Pichard E., Aucouturier P., Pierron G., Garrido C., Zitvogel L., Kroemer G. Caspase-dependent immunogenicity of doxorubicin-induced tumor cell death. *The Journal of Experimental Medicine*, 2005, Vol.202, no.12, pp. 1691–1701.
20. Chan V.S., Nie Y.J., Shen N., Yan S., Mok M.Y., Lau C.S. Distinct roles of myeloid and plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.*, 2012, Vol. 11, no. 12, pp. 890–897.
21. Chen G. Y., Nunez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat. Rev. Immunol.*, 2010, Vol. 10, no. 12, pp.826–837.
22. Chen G.Y., Chen X., King S., Cavassani K.A., Cheng J., Zheng X., Cao H., Yu H., Qu J., Fang D., Wu W., Bai X., Lui J., Woodiga S., Chen C., Sun L., Hogaboam C., Kunkel S., Zheng P., Lui Y. Amelioration of sepsis by inhibiting sialidase-mediated disruption of the CD24-SiglecG interaction. *Nat. Biotechnol.*, 2011, Vol. 29, no.5, pp. 428–435.
23. Chen Y., Corriden R., Inoue Y., Yip L., Hashiguchi N., Zinkernagel A., Nizet V., Insel P.A., Junger W.G. ATP release guides neutrophil chemotaxis via P2Y2 and A3 receptors. *Science*, 2006, Vol. 314, pp. 1792–1795.
24. Cheng N., He R., Tian J., Ye P.P., Ye R.D. Cutting edge: TLR2 is a functional receptor for acute-phase serum amyloid A. *J. Immunol.*, 2008, Vol. 181, no.1, pp. 22–26.

25. Choi M.E., Price D.R., Ryter S.W., Choi A.M.K. Necroptosis: a crucial pathogenic mediator of human disease. *JCI Insight*, 2019, 4:e128834. doi: 10.1172/jci.insight.128834.
26. Connolly M., Veale D. J., Fearon U. Acute serum amyloid A regulates cytoskeletal rearrangement, cell matrix interactions and promotes cell migration in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2011, Vol. 70, no.7, pp. 1296–1303.
27. Dengjel J., Schoor O., Fischer R., Reich M., Kraus M., Muller M., Kreymborg K., Altenberend F., Brandenburg J., Kalbacher H., Brock R., Driessen C., Rammensee H-G., Stevanovic S. Autophagy promotes MHC class II presentation of peptides from intracellular source proteins. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2005, Vol. 102, no 22, pp. 7922–7927.
28. Denning N.L., Aziz M., Gurien S.D., Wang P. DAMPs and NETs in Sepsis. *Front Immunol.*, 2019, 10:2536. doi.org/10.3389/fimmu.2019.02536.
29. Dupont N., Jiang S., Pilli M., Ornatowski W., Bhattacharya D., Deretic V. Autophagy-based unconventional secretory pathway for extracellular delivery of IL-1 β . *EMBO J*. 2011, Vol. 30, no.23, pp.4701–4711.
30. Fayyaz A., Kurien B. T., Scofield R. H. Autoantibodies in Sjögren’s syndrome. *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 2016, Vol.42, no.3, pp. 419–434.
31. Ferwerda G., Girardin S. E., Kullberg B.-J., Le Bourhis L., de Jong D. J., Langenberg D. M. L., van Crevel R., Adema G.J., Ottenhoff T.H.M., van der Meer J.W., Netea, M. G. NOD2 and Toll-Like Receptors Are Nonredundant Recognition Systems of Mycobacterium tuberculosis. *PLoS Pathogens*, 2005, 1(3), e34. doi:10.1371/journal.ppat.0010034.
32. Foell D, Wittkowski H., Vogl T., Roth J. S100 proteins expressed in phagocytes: a novel group of damage-associated molecular pattern molecules. *Journal of Leukocyte Biology*, 2007, Vol. 81, no. 1, pp. 28–37.
33. Franchi L., Eigenbrod T., Munoz-Planillo R., Nunez G. The inflammasome: a caspase-1-activation platform that regulates immune responses and disease pathogenesis. *Nat. Immunol.*, 2009, Vol. 10, no.3, pp. 241–247.
34. Frangou E., Vassilopoulos D., Boletis J., Boumpas D.T. An emerging role of neutrophils and NETosis in chronic inflammation and fibrosis in systemic lupus erythematosus (SLE) and ANCA-associated vasculitides (AAV): implications for the pathogenesis and treatment. *Autoimmun. Rev.*, 2019, Vol.18, no.8, pp.751–760.
35. Frey H., Schroeder N., Manon-Jensen T., Iozzo R. V., Schaefer L. Biological interplay between proteoglycans and their innate immune receptors in inflammation. *FEBS J.*, 2013, vol.280, no.10, pp.2165–2179.
36. Gasse P., Riteau N., Charron S., Girre S., Fick L., Pe’trilli V., Tschopp J., Lagente V., Quesniaux V. F., Ryffel B., Couillin I. Uric acid is a danger signal activating NALP3 inflammasome in lung injury inflammation and fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2009, Vol. 179, no.10, pp.903–913.
37. Gong T., Liu L., Jiang W., Zhou R. DAMP-sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases. *Nature Reviews Immunology*, 2019. doi:10.1038/s41577-019-0215-7.
38. Goodall K. J., Poon I. K., Phipps S., Hulett M. D. Soluble heparan sulfate fragments generated by heparanase trigger the release of pro-inflammatory cytokines through TLR-4. *PLoS One*, 2014, 9(10), e109596. doi: 10.1371/journal.pone.0109596.
39. Grazioli S., Pugin J. Mitochondrial Damage-Associated Molecular Patterns: From Inflammatory Signaling to Human Diseases. *Front. Immunol.*, 2018, 9:832. doi: 10.3389/fimmu.2018.00832.
40. Guéry L., Hugues S. Tolerogenic and activatory plasmacytoid dendritic cells in autoimmunity. *Front Immunol* 2013; 4:59. doi: 10.3389/fimmu.2013.00059.

41. Haas T., Metzger J., Schmitz F., Heit A., Muller T., Lats E., Wagner H. The DNA sugar backbone 2' deoxyribose determines Toll-like receptor 9 activation. *Immunity*, 2008, Vol.28, no. 3, pp. 315–323.
42. Hamada T., Torikai M., Kuwazuru A., Tanaka M., Horai N., Fukuda T., Yamada S., Nagayama S., Hashiguchi K., Sunahara N., Fukuzaki K., Nagata R., Komiya S., Maruyama I., Fukuda T., Abeyama K. Extracellular high mobility group box chromosomal protein 1 is a coupling factor for hypoxia and inflammation in arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2008, Vol.58, no.9, pp. 2675–2685.
43. He S., Liang Y., Shao F., Wang X. Toll-like receptors activate programmed necrosis in macrophages through a receptor-interacting kinase-3-mediated pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011, Vol. 108, no.50, pp. 20054–20059.
44. Hoffman H.M., Wanderer A.A. Inflammasome and IL-1beta-mediated disorders. *Curr. Allergy Asthma Rep.*, 2010, Vol. 10, no. 4, pp. 229-235.
45. Huang Q., Ma Y., Adebayo A. Pope R. M. Increased macrophage activation mediated through toll-like receptors in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2007, Vol. 56, no.7, pp. 2192–2201.
46. Iwasaki A, Medzhitov R. Toll-like receptor control of the adaptive immune responses. *Nat. Immunol.*, 2004, Vol.5, no.10, pp. 987–995.
47. Iwasaki A. Medzhitov R. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. *Science*, 2010, Vol. 327, pp. 291–295.
48. Iyer S.S., Pulskens W.P., Sadler J.J., Butter L.M., Teske G.J., Ulland T.K., Eisenbarth C., Florquin S., Flavell R.A., Leemans J.S., Sutterwala F.S. Necrotic cells trigger a sterile inflammatory response through the Nlrp3 inflammasome. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 2009, Vol. 106, no.48, pp. 20388–20393.
49. Jahr S., Hentze H., Englisch S., Hardt D., Fackelmayer F.O., Hesch R.D., Knippers R. DNA fragments in the blood plasma of cancer patients: quantitations and evidence for their origin from apoptotic and necrotic cells. *Cancer Res.*, 2001, Vol. 61, no. 4, pp.1659–1665.
50. Janeway, C. A. Approaching the Asymptote? Evolution and Revolution in Immunology. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 1989, 54(0), 1–13. doi:10.1101/sqb.1989.054.01.003.
51. Jiang D., Liang J., Noble P. W. Hyaluronan in tissue injury and repair. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, 2007, Vol. 23, pp. 435– 461.
52. Kaczmarek A., Vandenabeele P., Krysko D. V. Necroptosis: The Release of Damage-Associated Molecular Patterns and Its Physiological Relevance. *Immunity*, 2013, Vol.38, no.2, pp.209-223.
53. Kawai T., Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nature Immunology*, 2010, Vol. 11, no.5, pp. 373–384.
54. Kim Y.M., Brinkmann M.M., Paquet, M., Ploegh H.L. UNC93B1 delivers nucleotide-sensing toll-like receptors to endolysosomes. *Nature*, 2008, Vol. 452, pp. 234–238.
55. Kono H., Chen C. J., Ontiveros F., Rock K. L. Uric acid promotes an acute inflammatory response to sterile cell death in mice. *J. Clin. Invest.*, 2010, Vol. 120, no. 6, pp. 1939–1949.
56. Kroemer G., Galluzzi L., Kepp O., Zitvogel L. Immunogenic cell death in cancer therapy. *Annu. Rev. Immunol.*, 2013, Vol.31, pp.51–72.
57. Lamkanfi M., Dixit V.M. Manipulation of host cell death pathways during microbial infections. *Cell Host Microbe*, 2010, Vol. 8, no.1, pp. 44–54.
58. Lämmermann T., Afonso P.V., Angermann B.R., Wang J.M., Kastenmüller W., Parent C.F., German R.N. Neutrophil swarms require LTB4 and integrins at sites of cell death in vivo. *Nature*, 2013, Vol. 498, pp.371–375.
59. Land W. G. Role of Damage-Associated Molecular Patterns in Light of Modern Environmental Research: A Tautological Approach. *International Journal of Environmental Research*, 2020, Vol. 14, no.5, pp. 583–604.

60. Land W.G. The Role of Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs) in Human Diseases Part II: DAMPs as diagnostics, prognostics and therapeutics in clinical medicine. *Sultan Qaboos University Med J.*, 2015, Vol. 15, Iss. 2, pp. e157–170, Epub. 28 May 15.
61. Land W.G. Role of Damage-Associated Molecular Patterns in Human Diseases Part I - Promoting inflammation and immunity. *Sultan Qaboos University Med J.*, 2015, Vol. 15, Iss. 1, pp. e9–21, Epub. 21 Jan 15.
62. Langan D., Rose N. R., Moudgil K. D. Common innate pathways to autoimmune disease. *Clinical Immunology*, 2020, 212, 108361. doi:10.1016/j.clim.2020.108361.
63. Lee H.K., Lund J.M., Ramanathan B., Mizushima N., Iwasaki A. Autophagy-dependent viral recognition by plasmacytoid dendritic cells. *Science*, 2007, Vol. 315, pp.1398– 1401.
64. Li W., Deng, M., Loughran P. A., Yang M., Lin M., Yang C., Gao W., Jin S., Li S., Cai J., Lu B., Billiar T.R., Scott M. J. LPS Induces Active HMGB1 Release From Hepatocytes Into Exosomes Through the Coordinated Activities of TLR4 and Caspase-11/GSDMD Signaling. *Frontiers in Immunology*, 2020, 11:229. doi:10.3389/fimmu.2020.00229.
65. Lu H.Y., Ma J.L., Shan J.Y., Zhang J., Wang Q.X., Zhang Q. High-mobility group box-1 and receptor for advanced glycation end products in preterm infants with brain injury. *World Journal of Pediatrics*. 2016, Vol. 13, no. 3, pp. 228-235.
66. Maeda A., Fadeel B. Mitochondria released by cells undergoing TNF- α -induced necroptosis act as danger signals. *Cell Death Dis.*, 2014, 5(7), e1312. doi:10.1038/cddis.2014.277.
67. Marichal T., Ohata K., Bedoret D., Mesnil C., Sabatel C., Kobiyama K., Lekeux P., Coban C., Akira S., Ishii K.J., Bureau F., Desmet, C. J. DNA released from dying host cells mediates aluminum adjuvant activity. *Nature Medicine*, 2011, Vol.17, no. 8, pp. 996–1002.
68. Marshak-Rothstein A., Rifkin I.R. Immunologically active autoantigens: the role of toll-like receptors in the development of chronic inflammatory disease. *Annu. Rev. Immunol.*, 2007, Vol. 25, pp. 419–441.
69. Martinon F., Mayor A., Tschopp J. The inflammasomes: guardians of the body. *Annu. Rev. Immunol.*, 2009, Vol. 27, pp. 229–265.
70. Matzinger P. The Danger Model: A Renewed Sense of Self. *Science*, 2002, 296(5566), 301–305. doi:10.1126/science.1071059.
71. Matzinger P. Tolerance, Danger, and the Extended Family. *Annual Review of Immunology*, 1994, Vol. 12, pp. 991–1045.
72. McCachren S. S., Lightner V. A.. Expression of human tenascin in synovitis and its regulation by interleukin-1. *Arthritis and Rheumatism*, 1992, Vol. 35, no. 10, pp. 1185–1196.
73. McDonald B., Pittman K., Menezes G. B., Hirota S. A., Slaba I., Waterhouse C.C., Beck P.L., Muruve D.A., Kubes P. Intravascular danger signals guide neutrophils to sites of sterile inflammation. *Science*, 2010, Vol.330, pp.362–366.
74. Medzhitov R., Janeway C.A. Innate immunity: impact on the adaptive immune response. *Curr Opin Immunol.*, 1997, Vol. 9, pp. 4–9.
75. Medzhitov R., Preston-Hurlburt P., Janeway C. A. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature*, 1997, Vol. 388(6640), pp. 394–397.
76. Merline R., Moreth K., Beckmann J., Nastase M. V., Zeng-Brouwers J., Tralhã o J. G., Lemarchand P., Pfeilschifter J., Schaefer R. M., Iozzo R. V., Schaefer L. Signaling by the matrix proteoglycan decorin controls inflammation and cancer through PDCD4 and microRNA-21. *Sci. Signal.*, 2011, 4(199), ra75. doi: 10.1126/scisignal.2001868.
77. Midwood K., Sacre S., Piccinini A. M., Inglis J., Trebault A., Chan E., Drexler S., Sofat N., Kashiwagi M., Orend G., Brennan F., Foxwell B. Tenascin-C is an endogenous activator of Toll-like receptor 4 that is essential for maintaining inflammation in arthritic joint disease. *Nat. Med.*, 2009, Vol.15, no.7, pp.774 –780.

78. Montico B., Nigro A., Casolaro V., Dal Col J. Immunogenic Apoptosis as a Novel Tool for Anticancer Vaccine Development. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, 19(2), 594. doi:10.3390/ijms19020594.
79. Moreth K., Brodbeck R., Babelova A., Gretz N., Spieker T., Zeng- Brouwers J., Pfeilschifter J., Young M. F., Schaefer R. M., Schaefer L. The proteoglycan biglycan regulates expression of the B cell chemoattractant CXCL13 and aggravates murine lupus nephritis. *J. Clin. Invest.*, 2010, Vol. 120, no. 12, pp. 4251– 4272.
80. Murao A., Aziz M., Wang H., Brenner M., Wang P. Release mechanisms of major DAMPs. *Apoptosis*, 2021, Vol. 26(3-4), pp.152–162.
81. Murao A., Brenner M., Aziz M., Wang P. Exosomes in sepsis. *Front Immunol.*, 2020, 11:2140. doi.org/10.3389/fimmu.2020.02140.
82. O'Reilly S. Pound the alarm: danger signals in rheumatic diseases. *Clinical Science*, 2015, Vol.128, no. 5, pp. 297–305.
83. Obeid M., Tesniere A., Ghiringhelli F., Fimia G. M., Apeto L., Perfettini J. L., Castedo M., Mignot G., Panaretakis T., Casares N., Metivier D., Larochette N., van Endert P., Ciccocanti F., Piacentini M., Zitvogel L., Kroemer G. Calreticulin exposure dictates the immunogenicity of cancer cell death. *Nature Medicine*, 2007, Vol.13, no.1, pp. 54–61.
84. Palm N.W., Medzhitov R. Pattern recognition receptors and control of adaptive immunity. *Immunological Reviews*, 2009, Vol. 227, no.1, pp. 221–233.
85. Pasare C, Medzhitov R. Toll-like receptors: linking innate and adaptive immunity. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2005, Vol.560, pp.11–18.
86. Piccinini A. M., Midwood K. S. DAMPening Inflammation by Modulating TLR Signalling. *Mediators of Inflammation*, 2010, 1–21. doi:10.1155/2010/672395.
87. Pisetsky D. S. The Translocation of Nuclear Molecules During Inflammation and Cell Death. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2014, Vol.20, no.7, pp.1117–1125.
88. Quintana, F. J., Cohen I. R. Heat shock proteins as endogenous adjuvants in sterile and septic inflammation. *J. Immunol.*, 2005, Vol. 175 no.5. pp. 2777–2782.
89. Rawson P. M., Molette C., Videtta M., Altieri L., Franceschini D., Donato T., Finocchi L., Propato A., Paroli M., Meloni F., Mastroianni C.M., d’Ettorre G., Sidney J., Sette A., Barnaba V. Cross-presentation of caspase-cleaved apoptotic self antigens in HIV infection. *Nature Medicine*, 2007, Vol. 13, no.12, pp. 1431–1439.
90. Rice J. W., Veal J. M., Fadden R. P., Barabasz A. F., Partridge J. M., Barta T. E., Dubois G.L., Huang K.H., Mabbett S.R., Silinski M. A., Steed P.M., Hall, S. E. Small molecule inhibitors of Hsp90 potently affect inflammatory disease pathways and exhibit activity in models of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 2008, Vol. 58, no. 12, pp. 3765–3775.
91. Rock K.L., Lai J-J., Kono H. Innate and adaptive immune responses to cell death. *Immunol. Rev.*, 2011, Vol. 243, no.1, pp.191–205.
92. Roh J. S. Sohn D. H. Damage-associated molecular patterns in inflammatory diseases. *Immune Netw.*, 2018, 18(4), e27. doi: 10.4110/in.2018.18.e27.
93. Sabbah A., Chang T.H., Harnack R., Frohlich V., Tominaga K., Dube P.H., Xiang Y., Bose S. Activation of innate immune antiviral responses by Nod2. *Nat. Immunol.*, 2009, 10, 1073-1080. doi: 10.1038/ni.1782.
94. Sancho, D., Joffre O.P., Keller A.M., Rogers N.C., Martinez D., Falcon P.H., Rosewell I., Sousa C.R. Identification of a dendritic cell receptor that couples sensing of necrosis to immunity. *Nature*, 2009, Vol. 458, pp. 899–903.
95. Scaffidi P., Misteli T., Bianchi M. E. Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation. *Nature*, 2002, Vol.418(6894), pp. 191–195.
96. Schaefer L. Complexity of Danger: The Diverse Nature of Damage-associated Molecular Patterns. *Journal of Biological Chemistry*, 2014, Vol.289, no.51, pp. 35237–35245.
97. Schaefer L., Babelova A., Kiss E., Hausser H. J., Baliova M., Krzyzankova M., Marsche G., Young M. F., Mihalik D., Go tte M., Malle E., Schaefer R. M., Gro ñe H. J. The matrix

- component biglycan is proinflammatory and signals through Toll-like receptors 4 and 2 in macrophages. *J. Clin. Invest.*, 2005, Vol. 115, no.8, pp. 2223–2233.
98. Schroder K., Zhou R., Tschopp J. The NLRP3 inflammasome: a sensor for metabolic danger? *Science*, 2010, Vol. 327, pp.296–300.
 99. Schulz O., Diebold S. S., Chen M., Näslund T. I., Nolte M. A., Alexopoulou L., Azuma Y-T., Flavell R.A., Lijestrom P., Sousa C.R. Toll-like receptor 3 promotes cross-priming to virus-infected cells. *Nature*, 2005, Vol.433(7028), pp. 887–892.
 100. Shi J., Gao W., Shao F. Pyroptosis: Gasdermin-mediated programmed necrotic cell death. *Trends Biochem. Sci.* 2017, Vol. 42, no. 4, pp.245–254.
 101. Shi Y., Evans J. E., Rock K. L. Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells. *Nature*, 2003, Vol. 425(6957), pp. 516–521.
 102. Smiley S. T., King J. A., Hancock W. W. Fibrinogen stimulates macrophage chemokine secretion through Toll-like receptor 4. *J. Immunol.* 2001, Vol.167, no.5, pp.2887–2894.
 103. Takaoka A., Wang Z., Choi M. K., Yanai H., Negishi H., Ban T., Lu Y., Miyagishi M., Kodama T., Honda K., Ohba Y., Taniguchi T. DAI (DLM-1/ZBP1) is a cytosolic DNA sensor and an activator of innate immune response. *Nature*, 2007, Vol. 448(7152), pp. 501–505.
 104. Tang D., Chen X., Kang R., Kroemer G. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications. *Cell Research*. 2020(1-19). doi:10.1038/s41422-020-00441-1.
 105. Tang D., Kang R., Berghe T.V., Vandenabeele P., Kroemer G. The molecular machinery of regulated cell death. *Cell Res.*, 2019, Vol. 29, no. 5, pp.347–364.
 106. Tang D., Kang R., Coyne C. B., Zeh H. J., Lotze M. T. PAMPs and DAMPs: signal 0s that spur autophagy and immunity. *Immunol. Rev.*, 2012, Vol. 249, pp.158–175.
 107. Taniguchi N., Kawahara K.-I., Yone, K., Hashiguchi T., Yamakuchi M., Goto M., Inoue K., Yamada S., Ijiri K., Matsunaga S., Nakajima T., Komiyama S., Maruyama I. High mobility group box chromosomal protein 1 plays a role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis as a novel cytokine. *Arthritis & Rheumatism*, 2003, Vol.48, no.4, pp.971–981.
 108. Tian, J., Avalos, A. M., Mao, S.-Y., Chen B., Senthil K., Wu H., Parroche P., Drabic S., Golenbock D., Sirois C., Hua J., An L.L., Audoly L., Rosa G.L., Bierhaus A., Naworth P., Marshak-Rothstein A., Crow M.K., Fitzgerald K.A., Latz E., Kiener P.A., Coyle A. J. Toll-like receptor 9–dependent activation by DNA-containing immune complexes is mediated by HMGB1 and RAGE. *Nature Immunology*, 2007, Vol.8, no5, pp. 487–496.
 109. Torchinsky M. B., Garaude J., Martin A. P., Blander J. M. Innate immune recognition of infected apoptotic cells directs TH17 cell differentiation. *Nature*, 2009, Vol. 458(7234), pp. 78–82.
 110. Uehara A., Fujimoto Y., Fukase K., Takada H. Various human epithelial cells express functional Toll-like receptors, NOD1 and NOD2 to produce anti-microbial peptides, but not proinflammatory cytokines. *Mol. Immunol.*, 2007, Vol. 44, no.12, pp.3100-3111.
 111. Uehara A., Imamura T., Potempa J., Travis J., Takada H. Gingipains from *Porphyromonas gingivalis* synergistically induce the production of proinflammatory cytokines through protease-activated receptors with Toll-like receptor and NOD1/2 ligands in human monocytic cells. *Cell Microbiol.*, 2008, Vol. 10, no.5, pp. 1181-1189.
 112. Uematsu S., Fujimoto K., Jang M. H., Yang B.-G., Jung Y.-J., Nishiyama M., Sato S., Tsujimura T., Yamamoto M., Yokoto Y., Kiyono H., Miyasaka M., Ishii J., Akira S. Regulation of humoral and cellular gut immunity by lamina propria dendritic cells expressing Toll-like receptor 5. *Nature Immunology*, 2008, Vol.9, no.7, pp. 769–776.
 113. Uhl M., O Kepp H., Jusforgues-Saklani H., Vicencio J.-M., Kroemer G., Albert M.L. Autophagy within the antigen donor cell facilitates efficient antigen cross-priming of virus-specific CD8⁺ T cells. *Cell Death Differ.* 2009, Vol.16, no.7, pp. 991–1005.
 114. Urbonaviciute V., Furnrohr B. G., Meister S., Munoz L., Heyder P., De Marchis F., Bianchi M.E., Kirschning C., Wagner H., Manfredi A.A., Kalden J.R., Schett G., Rovere-Querini P., Herrmann M., Voll R.E. Induction of inflammatory and immune responses by

- HMGB1- nucleosome complexes: implications for the pathogenesis of SLE. *Journal of Experimental Medicine*, 2008, Vol. 205, no. 13, pp. 3007–3018.
115. Vabulas R. M., Wagner H., Schild, H. Heat shock proteins as ligands of Toll-like receptors. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 2002, Vol. 270, pp. 169–184.
 116. Volchuk A., Ye A., Chi L., Steinberg B.E., Goldenberg N.M. Indirect regulation of HMGB1 release by gasdermin D. *Nature Communications*, 2020, 11(1). doi:10.1038/s41467-020-18443-3.
 117. Walsh D., McCarthy J., O’Driscoll C., Melgar S. Pattern recognition receptors—molecular orchestrators of inflammation in inflammatory bowel disease. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2013, Vol. 24, no. 2, pp. 91–104.
 118. Willingham S.B., Allen I.C., Bergstralh D.T., Brickey W.J., Huang M.T., Taxman D.J., Duncan J.A., Ting J.P. NLRP3 (NALP3, Cryopyrin) facilitates in vivo caspase-1 activation, necrosis, and HMGB1 release via inflammasome-dependent and - independent pathways. *J Immunol.*, 2009, Vol. 183, no. 3, pp. 2008–2015.
 119. Wu J., Chen Z.J. Innate immune sensing and signaling of cytosolic nucleic acids. *Annu. Rev. Immunol.*, 2014, Vol. 32, pp. 461–488.
 120. Wynn T. A., Ramalingam T. R. Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease. *Nature Medicine*, 2012, Vol. 18, no. 7, pp. 1028–1040.
 121. Xu J., Zhang X., Pelayo R., Monestier M., Ammollo C. T., Semeraro F., Taylor F. B., Esmon N. L., Lupu F., Esmon C. T. Extracellular histones are major mediators of death in sepsis. *Nat. Med.*, 2009, Vol. 15, no. 11, pp. 1318–1321.
 122. Yatim N., Cullen S., Albert M. L. Dying cells actively regulate adaptive immune responses. *Nature Reviews Immunology*, 2017, Vol. 17, no. 4, pp. 262–275.
 123. Zelenay S., Reis e Sousa C. Adaptive immunity after cell death. *Trends in Immunology*, 2013, Vol. 34, no 7, pp. 329–335.
 124. Zhang D. Zhang G., Hayden M.S., Greenblatt M.B., Bussey C., Flavell R.A., Ghosh S. A toll-like receptor that prevents infection by uropathogenic bacteria. *Science*, 2004, Vol. 303(5663), pp. 1522–1526.
 125. Zhang Q., Kang R., Zeh H. J., Lotze M. T., Tang D. DAMPs and autophagy: cellular adaptation to injury and unscheduled cell death. *Autophagy*, 2013, Vol. 9, no. 4, pp. 451–458.
 126. Zhang Q., Raoof M., Chen Y., Sumi Y., Sursal T., Junger W., Brohi K., Itagaki K., Hauser, C. J. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature*, 2010, Vol. 464(7285), pp. 104–107.
 127. Zhong, Y., Kinio A., Saleh M. Functions of NOD-Like Receptors in Human Diseases. *Frontiers in Immunology*, 2013, 4. doi:10.3389/fimmu.2013.00333.
 128. Zindel J., Kuberski P. DAMPs, PAMPs, and LAMPs in Immunity and Sterile Inflammation. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 2020, Vol. 15, pp. 493–518.

**СТЕРИЛЬНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ, КРОСС-ПРЕЗЕНТАЦИЯ,
АУТОФАГИЯ И АДАПТИВНЫЙ ИММУНИТЕТ ПРИ
ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ
ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

Уникальной особенностью многовековой истории изучения воспаления является применение постоянно обновляющихся концептуальных подходов и идей, основанных на достижениях медицинской науки на определённых исторических рубежах. Патогенез воспаления включает в себя нарушение функционального состояния всех жизнеобеспечивающих систем органов, тканей и клеток и базируется на последних достижениях в области фундаментальной иммунологии, генетики и молекулярной биологии. Иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ) являют собой пример, когда интерпретация патогенеза ИВРЗ основывается на новаторских теориях иммунитета, формирующих основные направления научных исследований в этой области и клиническое применение полученных знаний.

Ярким примером обобщения и переосмысления общей теории иммунозависимого воспаления является предложенная Polly Matzinger в 1994 г. *“теория опасности”* [90], явившейся некоей альтернативой доминирующей в то время теории дискриминации “я/не я” по F.M. Burnet (модель самораспознавания, или иммунного надзора) [1] и одновременно дополнявшей революционизирующую модель C.A. Janeway, касающуюся PRR – распознавания высококонсервативных молекулярных структур патогенов (PAMPs) и, как следствие, индуцирующих АГ-специфический адаптивный анти-инфекционный иммунный ответ [59].

Основополагающий тезис *“теории опасности”* Polly Matzinger состоял в том, что воспалительный иммунный ответ индуцируется *“сигналами тревоги от поврежденных тканей, а не распознаванием “не-я”*. Иными словами базисные основы *“иммунного надзора”* по F.M. Burnet заменялись на участие реактивности системы иммунитета в нарушении динамического тканевого гомеостаза и появления в процессах тканевой деструкции, некроза клеток и регулируемой гибели клеток (РГК) *“сигналов опасности/тревоги”*, обозначаемые как DAMPs, индуцирующих АГ-специфический адаптивный иммунный ответ через PRR-рецепторы дендритных клеток (ДК), а также клеток макрофагально-моноцитарного ряда.

В главе 1 представлены материалы свидетельствующие о том, что *“инициальный”* этап высвобождения DAMPs, при ИВРЗ связан с процессами системной прогрессирующей дезорганизации рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани, некротической гибелью клеток и РГК, с обязательным вовлечением в патологический процесс стенок сосудов. Эти явления, в аспекте динамики развития патологического процесса на светооптическом уровне, согласно Р. Klempner [69], а также А.И.Струкову и А.Г.Берларян [7] претерпевают стадийность. Начальная стадия связана с

мукоидным набуханием (слизистый отёк) основного вещества соединительной ткани. Следующая стадия – стадия фибриноидных изменений и на этой стадии фибриноидный некроз, являясь этапом необратимого ремоделирования соединительной ткани, становится источником массивного выделения и поступления в крово- и лимфоток, преимущественно внеклеточных DAMPs. На этом фоне формируется важнейшее патогенетическое звено продуктивного воспаления при ИВРЗ – формирование клеточного воспалительного инфильтрата (КВИ). КВИ представлен неорганизованной формой – диффузным клеточным инфильтратом и организованными формами в виде эктопических фолликулоподобных лимфоидных структур (ELS) и ГЗТ-гранулем.

На завершающей стадии указанных процессов превалируют процессы фиброза и склероза, при которых ключевое значение приобретает активность фибробластов. Все вышеобозначенные процессы в полной мере относятся и к стенкам сосудов, что обуславливает формирование васкулитов.

Представленные изменения относятся к категории типовых патологических процессов, основанных на уникальном качестве реактивности рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани, состоящей в том, что воздействие различных по своим характеристикам флогогенов сопровождается однотипной реакцией этой ткани, в каких бы органах она не располагалась.

Важной особенностью продуктивного воспаления и формирования КВИ при ИВРЗ является отсутствие этиологически значимых микроорганизмов, размножение и жизнедеятельность которых обуславливало бы формирование основных звеньев патогенеза ИВРЗ. Подобный вид воспаления носит название *стерильного*, в этиологии которого доминирующими являются провоспалительные вне- и внутриклеточные DAMPs, генерирующиеся при системной прогрессирующей дезорганизации рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани, РГК и некрозе клеток [3,28,111,151].

В условиях иммунозависимого стерильного воспаления эволюционно закреплённые генетические механизмы внутри- и внеклеточных молекулярных процессов (прежде всего ферментных) приобретают характер фундаментальных, что обуславливает широкие терапевтические перспективы как в отношении разработки средств и методов воздействия на молекулярно-клеточные мишени, так и в отношении идентификации кандидатных генов, ассоциированных с ИВРЗ.

Модель С.А.Janeway связывала индукцию анти-инфекционного иммунного ответа с взаимодействием PRR рецепторов на клетках врождённого иммунитета с PAMPs патогенов и последующей активацией АГ-специфического адаптивного анти-инфекционного иммунного ответа. Следствием подобного рода процессов является продукция АТ, специфичных к эпитопам соответствующего патогена, а также индукция АГ-специфических CD8+Т-цитотоксических клеток. Тестирование указанных показателей является широко распространённым в диагностической практике.

Однако, в связи с появлением “теории опасности” Polly Matzinger в 1994 г. и результатами последующих многочисленных исследований, все фундаментальные молекулярно-клеточные механизмы PRR-PAMPs взаимодействий оказались применимы и в отношении PRR-DAMPs взаимодействий. Таким образом стало очевидным, что “анти-инфекционный иммунитет” представляет собой только часть всеобъемлющего механизма индукции иммунного ответа, направленного на поддержание структурно-функционального постоянства внутренней среды организма.

Соответственно, если при анти-инфекционном АГ-специфическом иммунном ответе генерируются АГ-специфические анти-инфекционные АТ и АГ-специфические анти-инфекционные CD8+Т-цитотоксические клетки, то при стерильном АГ-специфическом иммунном ответе в организме генерируется весь спектр нозологически и *DAMP-специфичных ауто-АТ и DAMP-специфических ауто-CD8+Т-цитотоксических клеток*.

Важным и неотъемлемым компонентом патогенетической динамики воспаления при ИВРЗ являются молекулярно-клеточные следствия регулируемой и некротической гибели клеток в КВИ. В обзоре [5] показано, что наиболее значимыми видами регулируемой (некоторые исследователи используют термин “программируемой”) гибели клеток в КВИ при ИВРЗ являются аутофагия, апоптоз, некроптоз, пироптоз и нетоз. По каскаду молекулярно-клеточных процессов между ними существует тесная взаимосвязь. Эта взаимосвязь сформировалась в процессе биологической эволюции, отличается высоким консерватизмом и подчиняется общебиологическим закономерностям молекулярно-клеточных процессов в клетке. Важнейшим качеством указанных видов РГК является продукция провоспалительных вне- и внутриклеточных DAMPs, инициирующих стерильное воспаление при ИВРЗ.

Однако проводить знак равенства между механизмами инфекционного и стерильного воспаления нельзя, поскольку только при стерильном воспалении генерация провоспалительных вне- и внутриклеточных DAMPs является “точкой отсчёта” запуска патологических процессов при ИВРЗ. Важным, но не единственным, источником DAMPs в этих случаях являются некроз клеток и все виды упомянутых выше РГК.

Каковы же основные молекулярно-клеточные закономерности стерильного воспаления при ИВРЗ?

5.1. Стерильное воспаление при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

Стерильное воспаление следует рассматривать как многоступенчатый процесс, при котором индуцируется последовательность реакций, опосредованных лейкоцитами и резидентными клетками макрофагально-моноцитарного ряда, направленных на очищение очага воспаления от клеточного и тканевого детрита, а также провоспалительных DAMPs, присутствующих в *locus morbi*, с последующим восстановлением гомеостаза

поврежденной ткани. Для инициирования этой последовательности необходимо острое воспаление. Однако неконтролируемая активность клеток острого воспаления может быть причиной стойкого повреждения тканей, лежащих в основе нозологических форм ИВРЗ. В ситуации, когда стерильный стимул не устранён, существенно возрастает вероятность хронизации воспаления и продолжения повреждения тканей [92,151].

Ключевой патогенетической особенностью указанных процессов является реактивность PRR рецепторов и, как следствие, PRR-DAMPs взаимодействия с последующим запуском комплексных, взаимозависимых молекулярно-клеточных процессов, итогом которых является картина локальных и/или системных проявлений стерильного воспаления. Широкая распространённость PRR рецепторов как на клетках врождённого иммунитета, так и на клетках практически всех гистогенетических линий, определяет фундаментальную роль PRR рецепторов не только в поддержании тканевого гомеостаза, но и в важном качестве ИВРЗ – прогрессирующем течении и полиорганным поражением. С учётом того, что следствием PRR-DAMPs взаимодействий является активация врождённого иммунитета, динамика патологических изменений позволяет отнести их к категории *системных стерильных аутовоспалительных процессов*. Наблюдающаяся при этом гиперпродукция IL-1 β и IL-1 α обуславливает мобилизацию эффекторных клеток адаптивной иммунной системы, способствуя экспансии аутореактивных Th1- и Th17-лимфоцитов и ингибируя активность регуляторных Т-лимфоцитов (Treg). Указанные “лимфоцитарные” реакции инициируют собственно аутоиммунные процессы [81].

Свойства DAMPs в контексте иммунновоспалительных процессов

DAMPs были идентифицированы по их способности индуцировать воспалительные реакции *in vitro* и/или *in vivo* и по наблюдаемому уменьшению воспаления при избирательном истощении этих агентов, а также по их способности при исходе воспаления стимулировать тканевые регенераторные процессы в *locus morbi* [72,130].

С тех пор как “теория опасности” Polly Matzinger стала доминирующей при интерпретации патогенеза стерильного воспаления, количество выявленных и выявляемых DAMPs продолжает увеличиваться.

DAMPs являются эндогенными факторами, высвобождающимися из вне- или внутриклеточного пространства после повреждения ткани или гибели клеток [115].

В норме внутриклеточный материал изолирован от внешней среды целостной плазмолеммой, что предотвращает выход внутриклеточного содержимого из клетки и экранирует от распознавания иммунной системой. При некрозе, РГК или клеточном стрессе эти молекулы высвобождаются во внеклеточную среду с последующим развитием стерильного воспаления.

Некоторые исследователи расширили смысловое содержание термина “DAMPs” и предположили включать в эту категорию продукцию агентов,

связанных с нарушением клеточного гомеостаза, в частности, при клеточном стрессе, а также молекулярные паттерны индуцированные гипоксией, ацидозом, окислительно-восстановительным дисбалансом, гипертоническим /гипотоническим стрессом, внутриклеточными ионными нарушениями или нарушениями цитоскелета. При этом DAMPs рассматриваются как “внутренние DAMPs”, способные внутриклеточно сигнализировать о ситуации “опасности” [75].

Также были предложены новые термины, такие как "молекулярные паттерны, связанные со стрессом" или "молекулярные процессы, изменяющие гомеостаз", расширяющие перечень агентов, связанных с нарушением клеточно-тканевого гомеостаза [142,144].

В последнее время в перечень DAMPs включены “сигналы опасности”, обладающие подавляющими/ингибирующими эффектами относительно стерильного воспаления. Подобного рода “сигналы опасности” получили название SAMPs (suppressing-associated molecular patterns) [75].

Баланс между уровнями DAMPs и SAMPs необходим для достижения полного поствоспалительного гомеостатического восстановления и репарации ткани. К числу SAMPs относят простагландин E2 (PGE2), резольвины, протектины, марезины и липоксины, которые способствуют разрешению воспалительного процесса и стимулируют регенерацию тканей [49].

Lang W.G. et al., 2020 предлагает модель количественного гомеостатического соотношения DAMP:SAMP по уровню этих агентов в сыворотке крови. Расчёт соотношения DAMP:SAMP позволяет определить этап стерильного воспаления. В случаях, когда это соотношение превышает 1(>1), то эта величина соответствует начальной провоспалительной фазе процесса. Соотношение менее чем 1 (<1) интерпретируется как фаза разрешения стерильного воспаления [76].

Подобно воспалению, вызванному PAMPs патогенов, DAMPs активируют, прежде всего, клетки врождённой иммунной системы, экспрессирующие PRR рецепторы, - моноциты/макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы, естественные киллеры (NK), а также неиммунные клетки, такие как эпителиоциты, эндотелиоциты (включая “высокие” эндотелиоциты 2 типа), фибробласты, эозинофилы, тучные клетки, альвеолоциты, гепатоциты, базофилы, врождённые лимфоидные клетки (см. ниже), клетки центральной нервной системы, мышечные клетки. Столь широкий перечень клеток, реагирующих на DAMPs, позволяет утверждать, что любая жизнеспособная клетка включают в себя мембранные и цитозольные механизмы реагирования на нарушение клеточного гомеостаза.

Перечисленные клетки, участвующие в стерильном воспалении, экспрессируют все четыре основных подсемейства PRR-рецепторов – TLR - рецепторы, NLR-рецепторы, RLR-рецепторы и CLR - рецепторы лектина С-типа. Все перечисленные PRR-рецепторы обладают способностью взаимодействовать со всеми видами провоспалительных DAMPs. DAMPs также активно взаимодействуют и с не-PRR рецепторами, такими как рецептор конечных продуктов расширенного гликирования (RAGE), CD44,

интегрины и CD91. Свойства PRR рецепторов, важных при интерпретации патогенеза ИВРЗ, представлены в предыдущем обзоре [4].

С учётом того, что эпителиальная выстилка (кожа, дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт, урогенитальный тракт) является первым барьером, с которым сталкиваются патогены отметим, что эпителиальные клетки, активированные DAMPs, влияют на реактивность клеток врожденного и адаптивного иммунитета посредством продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов, а также экспрессии аллелей MHC класса I и II и костимулирующих молекул. Эндотелиоциты при стерильном воспалении способствуют привлечению иммунных клеток в поврежденную ткань посредством выработки провоспалительных цитокинов, экспрессии молекул адгезии и изменения проницаемости сосудов. Активным участником стерильного воспаления являются и фибробласты, регулирующие функциональную активность клеток врожденного и адаптивного иммунитета посредством выработки провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста, а также стимулирующие процессы фиброза, склероза и тканевой регенерации [151].

Как указывалось выше важным следствием некротической гибели клеток, а также РГК является потеря целостности плазмалеммы и выход внутриклеточного материала во внешнюю среду. В предыдущем обзоре были представлены материалы, свидетельствующие о том, что такие виды РГК как аутофагия, апоптоз, некроптоз, пироптоз и нетоз являются основным источником провоспалительных DAMPs при ИВРЗ [5]. Такие конститутивно экспрессируемые и компартиментализирующиеся в ядре, митохондриях и цитозоле DAMPs относятся к внутриклеточными и подразделяются на митохондриальные DAMPs, ядерные DAMPs, цитозольные DAMPs, к ним также относят и белки теплового шока (HSP) [115,122,145].

Из перечня внутриклеточных DAMPs наибольшее патогенетическое значение при ИВРЗ имеют следующие: ассоциированный с хроматином высокомолекулярный негистоновый ядерный белок группы box 1 (HMGB1), белки теплового шока (HSP), пуриновые метаболиты, такие как АТФ и мочевая кислота, гистоны, белки S100, белки плазмы, такие как фибриноген, Сс-глобулин, сывороточный амилоид А (SAA). Все перечисленные соединения обладают способностью взаимодействовать с TLR-рецепторами и RAGE рецепторами [113,124].

Отметим, что в условиях продуктивного стерильного воспаления *in situ* может сформироваться порочный круг, когда высвободившиеся DAMPs способны модулировать гибель клеток хозяина посредством взаимодействия с их PRR рецепторами. Это взаимодействие, в свою очередь, сопровождается индукцией всех форм РГК с последующей активацией множественных провоспалительных сигналов, способствующих усилению воспалительного процесса и выбросом дополнительных порций DAMPs, которые, в свою очередь, способствуют прогрессированию стерильного воспаления.

Внеклеточные DAMPs высвобождаются в результате деградации внеклеточного матрикса во время повреждения тканей, в частности, рыхлой

волокнуистой неоформленной соединительной ткани. При этом такие фрагменты внеклеточного матрикса, такие как гиалуроновая кислота, гепарансульфат, бигликаны, коллаген, ламинин и эластин образуются в результате протеолиза ферментами, высвобождаемыми из умирающих клеток, или в результате протеолиза матриксными металлопротеиназами (ММР1-9), активируемыми в процессе регенерации и ремоделирования тканей [12,115].

Наиболее распространенными индукторами стерильного воспаления, в т.ч. и при ИВРЗ, являются DAMPs, высвобождающиеся при некротической гибели клеток, именуемом *некротическое воспаление*. Воздействие некротизирующих факторов (инфекции, токсины, травма, ишемия, гипоксия) сопровождается набуханием клеток, разрывом плазмалеммы и выходом во внеклеточную среду АТФ, HMGB1, АТФ, гистонов, HSP, ДНК, РНК [91].

Важным источником провоспалительных DAMPs при ИВРЗ, как отмечалось выше, являются все виды РГК. На рисунке 1 представлены основные внутриклеточные процессы, приводящих к выделению DAMPs при апоптозе, некроптозе, пироптозе и ферроптозе.

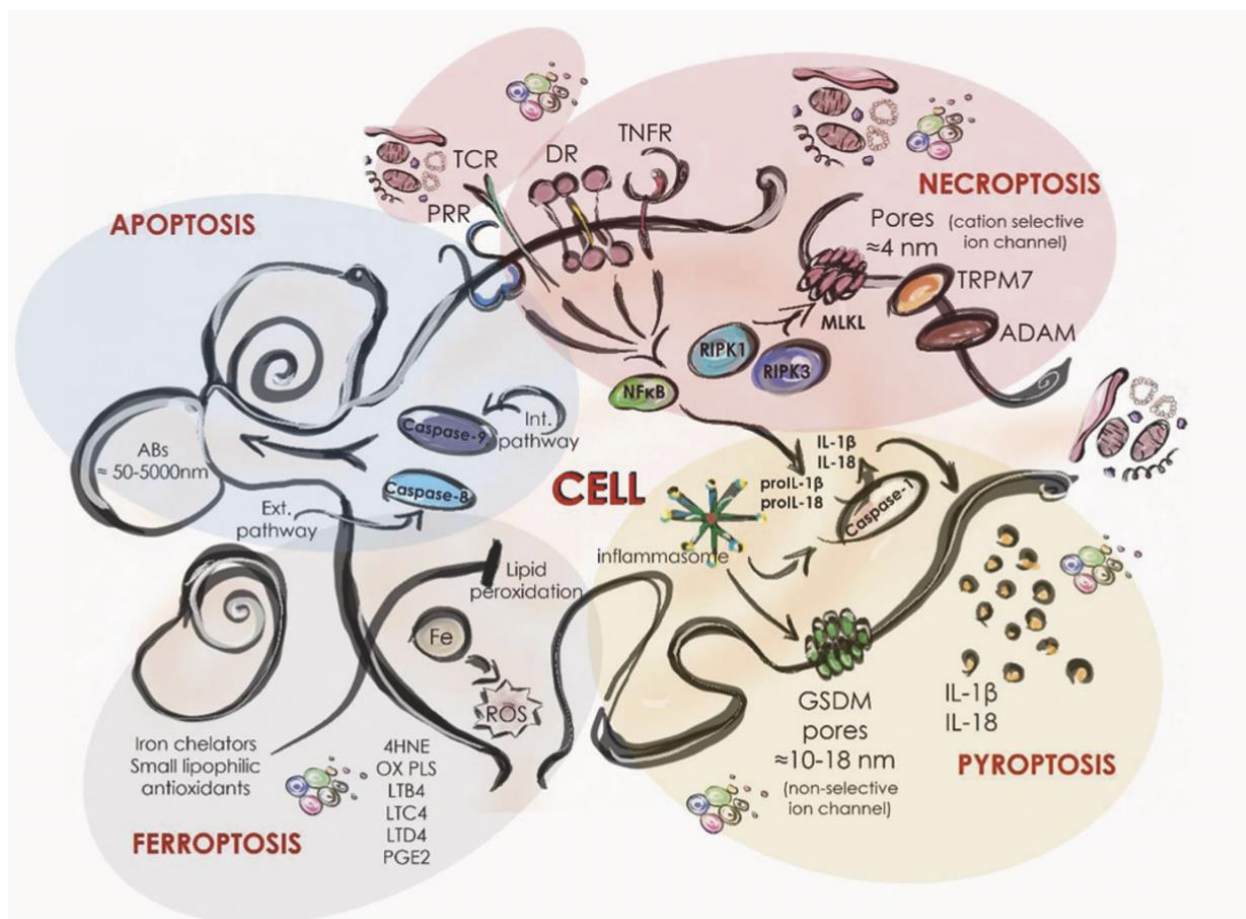


Рис.41. Основные процессы, приводящих к выделению DAMPs при апоптозе, некроптозе, пироптозе и ферроптозе, пояснения в тексте, по материалам [91].

Сокращения: PRR – образ распознающие рецепторы; DR - рецептор смерти; GSDM – газдермины, поры-формирующие белки; ADAM – металлопротеиназы семейства ADAM; TRPM7 – рецептор катионного канала

подсемейство M, член 7; 4HNE - 4-гидроксиноненал; PGE2 - простагландин E2; OX PLS - окисленные глицерофосфолипиды; LTB4 - лейкотриен B4; LTC4 - лейкотриен C4; LTD4 - лейкотриен D4; RIPK1 – рецепторно-взаимодействующая серин/треониновая протеинкиназа; MLKL - доменоподобная псевдокиназа смешанной линии.

Примечание. При апоптозе, в целом имеющим противовоспалительный характер, внутриклеточные процессы, регулируемые каспазами, приводят к трансформации внутриклеточных компонентов и формированию апоптосом. Последующий эффероцитоз (см. ниже) предотвращает высвобождение DAMPs во внеклеточное пространство. Формирование некрсомы в процессе некроптоза приводит к активации катион-селективных ионных каналов, что приводит к лизису клеток вследствие осмотического шока. Пироптоз характеризуется секрецией провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-18 путем активации инфламмасом и образованием объемных неселективных пор, образованных GSDMs. При ферроптозе окислительные процессы сопровождаются накоплением токсичных перекисей липидов, которые в конечном итоге вызывают выделение DAMPs.

Несмотря на то, что как внеклеточные, так и внутриклеточные DAMPs неоднородны структурно и по химической природе, стерильная воспалительная реакция на эти стимулы, в частности, по сосудистым и клеточным проявлениям, как правило, однотипна. Стереотипность этой реакции настолько выраженная, что по патоморфологическим признакам возможно определение даже времени повреждения ткани [111].

Внеклеточные DAMPs вовлекают множественные PRR-рецепторы, инициируя быструю воспалительную реакцию. Активированные IL-1 α и IL-33 ДК и Мф начинают *de novo* синтез дополнительных растворимых DAMPs, пополняя тем самым пул внеклеточных DAMPs. Одновременно ряд молекул, которые в норме являются изолированными компонентами экстрацеллюлярного матрикса, могут быть протеолитически высвобождены после повреждения ткани и затем действовать в своей растворимой форме в качестве DAMPs, в частности, бигликан и тенасцин С [116].

С учётом способности DAMPs влиять на гибель клеток посредством взаимодействия со всеми PRR рецепторами клеток врождённого иммунитета и модификации этих молекул при патологических процессах, появилась необходимость дополнительного разделения DAMPs на конститутивные DAMPs (сDAMP) и индуцируемые DAMPs (iDAMPs) [151].

К сDAMP принадлежат конститутивно экспрессируемые эндогенные молекулы, которые высвобождаются при некрозе клеток и при РГК и которые не модифицируются во время их гибели. сDAMP локализуются в ядре, митохондриях и цитозоле и невидимы для сенсоров иммунной системы. К ним относят АТФ, HMGB1, кристаллы мочевой кислоты, гистоны. Также к сDAMP относят структурные компоненты рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани - гиалуронан, коллаген, ламинин, и

эластин. сDAMP взаимодействуют PRR-рецепторами на ДК обеспечивая в т.ч. и миграцию этих клеток в дренирующие лимфатические узлы [126].

К iDAMPs относятся внутриклеточные эндогенные молекулы, высвобождающиеся при неапоптотических видах запрограммированной гибели клеток - некроптозе, пироптозе и нетозе [5]. iDAMPs генерируются в результате “неотранскрипции, неотрансляции и посттрансляционных модификаций”. Указанные молекулярно-структурные процессы варьируют в зависимости от вида клеточной гибели. Примером посттрансляционной модификации iDAMPs является генерирование IL-1 β и IL-18 из их предшественников, опосредованной активностью провоспалительных каспазы-1 или каспазы-11, которое происходит в процессе пироптоза [20].

К важнейшим представителям iDAMPs относят IFN I типа, а также белки клеточного стресса (белки теплового шока – HSP), которые задействованы во время повреждения тканей и могут быть презентированы АПК в качестве ауто-АГ.

Перечень DAMPs, индуцирующих стерильное воспаление при ИВРЗ, наряду с их происхождением и DAMP-чувствительными рецепторами, представлен в табл.3.

Табл.3. Вне- и внутриклеточные DAMPs, индуцирующие стерильное воспаление при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

DAMPs	DAMP-чувствительные рецепторы DAMP-sensitive receptors
Межклеточный матрикс (протеогликаны, глюкозаминогликаны, гликопротеины) Extracellular matrix (proteoglycans, glucosaminoglycans, glycoproteins)	
Бигликан Biglican	TLR2, TLR4, NLRP3
Декорин Decorin	TLR2, TLR4
Версикан Versikan	TLR2, TLR6, CD14
LMW гиалуронан LMW hyaluronan	TLR2, TLR4, NLRP3
Гепаран сульфат Heparan Sulfate	TLR4
Фибронектин (EDA домен) Fibronectin (EDA domain)	TLR4
Фибриноген Fibrinogen	TLR4
Тенасцин С Tenascin C	TLR4

Цитозольные DAMPs Cytosol DAMPs	
Мочевая кислота Uric acid	NLRP3, P2x7
S100 белок S100 protein	TLR2, TLR4, RAGE
Белки теплового шока (HPS) Heat Shock Proteins (HSP)	TLR2, TLR4, CD91
АТФ ATP	P2X7, P2Y2
F-актин F-actin	DNGR-1
Циклофилин А Cyclophilin A	CD147
Ядерные DAMPs Nuclear DAMPs	
Гистоны Histones	TLR2, TLR4
Негистоновый ядерный высокомобильный групповой белок 1 (HMGB1) Non-histone nuclear highly mobile group (HMGB1)	TLR2, TLR4, RAGE
Негистоновый хромосомный протеин (HMG-14) Non-histone chromosomal protein HMG-14	TLR4
IL-1α	IL-1R
IL-33	ST2
Субъединица гистонового деацетилированного комплекса (SAP130) Histone deacetylase complex subunit SAP130	Mincle
ДНК DNA	TLR9, AIM2
РНК RNA	TLR3, TLR7, TLR8, RIG-1, MDA5
Митохондриальные DAMPs Mitochondrial DAMPs	
Митохондриальная ДНК (mtDNA) Mitochondrial DNA (mtDNA)	TLR9

Митохондриальный транскрипционный фактор А (TFAM) Mitochondrial transcription factor A (TFAM)	RAGE
Формил пептиды Formyl peptides	FPR1
Эндоплазматический ретикулум Endoplasmic reticulum	
Кальретикулин Calreticulin	CD91
Внутриклеточные гранулы Intracellular granules	
Дефензины Defensins	TLR4
Кателицидин (LL37) Cathelicidin (LL37)	P2X5, FPR2
Эозинофильный нейротоксин (EDN) Eosinophilic Neurotoxin (EDN)	TLR2
Гранулизин Granulysin	TLR4
Плазматическая мембрана Plasma membrane	
Синдеканы Sindicans	TLR4
Глипиканы Glypicans	TLR4

Как видно из табл.3 все патогенетически значимые при ИВРЗ DAMPs имеют как внеклеточное, так и внутриклеточное происхождение. DAMP-чувствительные рецепторы относятся преимущественно к группе PRR рецепторов, из которых наиболее активное участие принадлежит TLR4 и TLR2.

Однако необходимо обратить внимание на следующее обстоятельство. Поскольку патофизиологической основой возникновения, развития и исхода ИВРЗ является системная прогрессирующая дезорганизация рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани, то в этих условиях одним из основных источников провоспалительных эндогенных DAMPs являются продукты протеолиза внеклеточного матрикса соединительной ткани, осуществляемым матриксными металлопротеиназами (MMP-2, MMP-3, MMP-13), MMP семейства ADAM, гранзимом В и костным морфогенетическим протеином (BMP-1). К ним относятся бигликан, декорин, версикан, продукты протеолитической деградации коллагенового каркаса, гиалуронан, тенасцин-С, фибриноген и фрагменты гепаран-сульфата. Все указанные соединения

были идентифицированы как DAMPs, взаимодействующие в первую очередь с TLR4 и TLR2, а также с пуринергическими рецепторами P2X7/P2X4, белком 6 связанным с рецепторами липопротеинов низкой плотности (LRP6) [98,147].

Особенностью указанных “соединительнотканых” DAMPs является то, что для реализации функций провоспалительных стерильных агентов эти DAMPs должны, во-первых, присутствовать в растворимой форме, поскольку, будучи связанными с внеклеточным матриксом, они не могут действовать как DAMPs. Во-вторых, их провоспалительный эффект потенцируется путем протеолитического высвобождения из внеклеточного матрикса без необходимости синтеза de novo. В-третьих, макрофаги, присутствующие в КВИ, стимулируемые провоспалительными цитокинами, сами начинают синтезировать эти соединения de novo, в частности, бигликан [103].

DAMP-чувствительные рецепторы при стерильном воспалении

Генерализованность патофизиологических эффектов провоспалительных DAMPs, и соответственно, системность и полиорганность поражения тканей и внутренних органов при ИВРЗ обусловлено широкой распространённостью рецепторов к “сигналам опасности”. Именно мембранный и внутриклеточный рецепторный аппарат и его представительство практически на всех клетках организма обеспечивает реализацию указанных клинических проявлений.

За последние 20 лет было обнаружено множество рецепторов DAMPs, изучены сигнальные пути и значение в патогенезе различных воспалительных заболеваний. Важным свойством рецепторов DAMPs является их перекрёстная реактивность и сопряжённость активируемых ими сигнальных путей, что обуславливает определённую патофизиологическую стереотипность клеточного ответа на DAMP-рецепторное взаимодействие.

Все известные рецепторы DAMPs могут быть разделены на две основные группы – это классические PRR рецепторы и не-PRR трансмембранные белки-рецепторы.

К первой группе относятся:

I – TLR-рецепторы.

Из десяти TLR-рецепторов у человека наиболее активно взаимодействуют с провоспалительными DAMPs при ИВРЗ TLR2, TLR3, TLR4, TLR7 и TLR9.

Нуклеиновые кислоты, высвобождаемые из поврежденных клеток, в частности при СКВ, могут активировать TLR3, TLR7 и TLR9, а внутриклеточные белки, высвобождаемые из поврежденных клеток, и компоненты основного вещества соединительной ткани, подвергшиеся воздействию матриксных металлопротеиназ (ММП1-9), например при РА, могут активировать TLR2 и TLR4 [67].

II - CLR рецепторы (С тип лектиновых рецепторов).

Экспрессия CLR рецепторов традиционно ассоциировалась с индукцией противогрибкового иммунного ответа [51]. Однако некоторые члены семейства CLR обнаруживают свойства рецепторов DAMPs. Прежде всего это

DNGR-1 (CLEC9A) рецептор. DNGR-1 рецептор представляет собой специфичный для дендритных клеток (ДК) рецептор, который взаимодействует с полимерным F-актином, появляющийся во время некротической гибели клеток. DNGR-1 способствует кросс-презентации некротических DAMPs CD8+Т-цитотоксическим клеткам [128].

Второй рецептор – это индуцируемый макрофагами Ca²⁺-зависимый лектиновый рецептор (сокращенно Mincle), являющейся членом суперсемейства лектинов С-типа, кодируемого геном CLEC4E. Mincle рецептор взаимодействует с гликолипидами и белками поврежденной ткани [32].

Третий рецепторный лектин С-типа, взаимодействующий с провоспалительными DAMPs – это Дектин-1. Дектин-1 является хорошо изученным CLR рецептором, отвечающим за распознавание β-глюканов, а также принимающий участие в контроле грибковой инфекции. Дектин-1 индуцирует адаптивный иммунитет, стимулируя реакции Th1 и Th17 клеток [29].

III - семейство цитоплазматических пириновых NLR рецепторов. Особенностью этих рецепторов является их способность инициировать сборку инфламмасом, которые индуцируют секрецию IL-1β и IL-18, что является характерной чертой такого варианта РГК, как пироптоз. При ИВРЗ (СКВ, РА, болезнь Шегрена) наиболее важной из всех инфламмасом является NLRP3 инфламмасома [86].

IV - RIG-I-подобные рецепторы (индуцируемые ретиноевой кислотой ген -I-подобные рецепторы, или RLR-рецепторы). Оптимальными лигандами для RIG-I являются такие DAMPs как короткие РНК, несущие 5'-дифосфатный или трифосфатный фрагмент, а также двухцепочечные РНК [112].

V - цитоплазматические ДНК сенсоры (CDS-рецепторы). В роли этих сенсоров выступают циклическая GMP-AMP-синтаза (сGAS) и белок AIM2, способствующий формированию особого типа инфламмасомы – ДНК-инфламмасомы. Указанные цитоплазматические ДНК сенсоры взаимодействуют с такими внутриклеточными DAMPs как ядерная ДНК и митохондриальная ДНК, появляющиеся при некрозе клеток или РГК [70].

Ко второй группе рецепторов DAMPs относятся следующие не-PRR трансмембранные белки-рецепторы:

I - рецептор для конечных продуктов расширенного гликирования – RAGE рецептор.

Экспрессируется множеством типов клеток, включая моноциты, нейтрофилы, эндотелиальные клетки, клетки гладкой мускулатуры. Может связывать такие DAMPs, как конечные продукты расширенного гликирования (AGEs), белки HMGB1, S100, Aβ, гистоны, фибриноген, сывороточный амилоид А (SAA), ДНК и белки теплового шока (HSP) [56].

II - запускающие рецепторы, экспрессируемые на миелоидных клетках, обозначаемые как TREM1 и TREM2. TREM1 и TREM2 являются врожденными иммунными рецепторами клеточной поверхности, принадлежащими к суперсемейству иммуноглобулиновых рецепторов.

TREM1 экспрессируется на миелоидных клетках, включая моноциты/макрофаги, нейтрофилы и дендритные клетки, а также на неиммунных клетках, таких как эпителиоциты и фибробласты [125].

В отличие от TREM1, TREM2 не экспрессируется нейтрофилами, но высоко экспрессируется другими типами миелоидных клеток, такими как дендритные клетки, макрофаги костного мозга и тканеспецифичные макрофаги [60].

Активация TREM 1 на нейтрофилах и моноцитах активирующим антителом не только запускала секрецию провоспалительных цитокинов и хемокинов, но и усиливала воспалительные реакции за счет синергизма с TLR рецепторами.

В качестве лигандов для TREM1 выступают такие DAMPs как HMGB1, HSP70, распознающий пептидогликан протеин 1 (PGLYRP1) и экстрацеллюлярный актин [42].

Поскольку HMGB1, HSP70 и актин также могут высвобождаться погибшими клетками в стерильных условиях, TREM1 также может усиливать провоспалительные иммунные реакции в ответ на стерильное повреждение. Ингибирование экспрессии TREM1 генетическими или фармакологическими методами подавляет хемотаксис и активацию иммунных клеток и ограничивает развитие воспалительных заболеваний, в частности при РА. Более того, экспрессия TREM1 резко повышается при различных состояниях, которые включают стерильное воспаление, таких как повреждение тканей и фиброз, РА, атеросклероз и рак [125].

DAMPs, высвобождаемые при повреждении тканей, увеличивают экспрессию TREM1 и способствуют его активации, что может запускать и усиливать стерильный иммунный ответ. Экспрессия генетических вариантов TREM2 может увеличивать риск развития нейродегенеративных расстройств.

III – Ca^{2+} -чувствительные рецепторы.

Некротические клетки выделяют большое количество Ca^{2+} во внеклеточное пространство, который действует как хемокин для привлечения моноцитов/макрофагов к местам повреждения тканей посредством активации трансмембранных Ca^{2+} чувствительных рецепторов на этих клетках.

Кроме того, внеклеточный Ca^{2+} может функционировать как DAMP, который стимулирует высвобождение Ca^{2+} в эндоплазматическом ретикулуме и активацию NLRP3 инфламмосомы [77].

IV - ионные каналы.

С провоспалительными DAMPs взаимодействуют два типа ионных каналов. Это каналы перехода рецепторного потенциала - TRP и рецепторы P2X, активирующие различные иммунные клетки.

TRP рецепторы способствуют стерильному воспалению, взаимодействуя с активными формами O_2 (АФК) и АТФ, которые выделяются

из повреждённых митохондрий. Высокие уровни АФК были классифицированы многими исследователями как DAMP, поскольку АФК оказывает повреждающее действие на ткани. TRP рецепторы (в частности, такой представитель как TRPM2) способствует попаданию АФК в ткани и АФК-индуцированному притоку Ca^{2+} [113,143].

Рецепторы P2X, активируя факторы транскрипции, в частности NF- κ B, усиливают продукцию различных цитокинов и хемокинов в различных иммунных клетках и рекрутирование нейтрофилов [114].

Один из представителей этого семейства - рецептор P2X7R является одним из наиболее мощных активаторов стерильного воспаления с участием NLRP3 инфламмосомы с последующим высвобождением зрелого IL-1 β макрофагами, дендритными клетками и нейтрофилами. Чрезмерная активация P2X7R может индуцировать гибель клеток, что усиливает высвобождение DAMPs и стерильное воспаление [36].

V - рецепторы, связанные с G-белком (GPCRs). DAMPs могут индуцировать стерильное воспаление через GPCRs. В частности, рецептор N-формилпептида (For) взаимодействует с эндогенными N-формилированными пептидами. Другой представитель этой группы рецепторов - P2YRs распознаёт внеклеточные нуклеотиды [139].

Таким образом, спектр DAMP-чувствительных рецепторов при стерильном воспалении, имеющих несомненное патогенетическое значение при ИВРЗ, довольно широк и многообразен. В табл.4 обобщены представленные выше данные по DAMP-чувствительным рецепторам, лигандами которых выступают компоненты основного вещества рыхлой волокнистой соединительной ткани, а также белковые, липидные, углеводные соединения, имеющие характеристики провоспалительных DAMPs.

Табл.4. DAMP-чувствительные рецепторы при стерильном воспалении

DAMP чувствительные рецепторы DAMP-sensing receptors	Клетки, экспрессирующие DAMP чувствительные рецепторы Cells expressing DAMP sensing receptors	DAMPs	Провоспалительные эффекты Proinflammatory effects
TLR рецепторы TLR receptors			
	Дендритные клетки, моноциты, макрофаги, нейтрофилы	HMGB1, HSP, SNAPIN, версикан, бигликан, декорин, эозинофильный нейротоксин,	Способствуют выработке провоспалительных цитокинов и хемокинов

TLR2	Dendritic cells, monocytes, macrophages, neutrophils	сурфактантный белок A/D, β-дефензин 3, гистоны, SAA, Aβ, β2-гликопротеин I HMGB1, HSP, SNAPIN, versican, biglycan, decorin, eosinophil-derived neurotoxin, surfactant protein A/D, β-defensin 3, histones, SAA, Aβ, β2-glycoprotein I	Promotes the production of pro-inflammatory cytokines and chemokines
TLR3	Дендритные клетки, моноциты, макрофаги, НК клетки Dendritic cells, monocytes, macrophages, NK cells	мРНК mRNA	Способствует выработке провоспалительных цитокинов, хемокинов и IFN-I типа Promotes the production of pro-inflammatory cytokines, chemokines and IFN-I type
TLR4	Дендритные клетки, моноциты, макрофаги, нейтрофилы, эндотелиоциты Dendritic cells, monocytes, macrophages, neutrophils, endothelial cells	HMGB1, тенасцин-С, HSP, S100s, HMGN1, бигликан, декорин, гепарин сульфат, гиалуроновая кислота, фибриноген, фибронектин, сурфактантный белок A/D, β-дефензин 2, гистоны, SAA, лактоферин, нейтрофильная эластаза HMGB1, tenascin-C, HSP, S100s, HMGN1, biglycan, decorin, heparin sulfate, hyaluronic acid, fibrinogen, fibronectin, surfactant protein A/D, β-defensin 2, histones, SAA, neutrophil elastase	Способствует выработке провоспалительных цитокинов, хемокинов и IFN-I типа Promotes the production of pro-inflammatory cytokines, chemokines and IFN-I type
TLR7	Дендритные клетки, моноциты, макрофаги, В клетки Dendritic cells, monocytes,	IgG–рибонуклеопротеиновый комплекс, микроРНК IgG–ribonucleoprotein complex, microRNAs	Способствует выработке IFNα и других цитокинов и хемокинов Promotes the production of IFNα and other cytokines and chemokines

	macrophages, B cells		
TLR9	Дендритные клетки, моноциты, макрофаги, В клетки Dendritic cells, monocytes, macrophages, B cells	IgG–хроматиновый комплекс, мтДНК, HMGB1 IgG–chromatin complex, mtDNA, HMGB1	Способствует выработке IFNα и других цитокинов и хемокинов Promotes the production of IFN α and other cytokines and chemokines
CLR рецепторы CLR receptors			
DNGR1	В основном на дендритных клетках Mainly on dendritic cells	F-актин F-actin	Способствует кросс-презентации ДК-антигена CD8+ клеткам, ингибирует выработку IL-10 Promotes DC antigen cross-presentation, inhibits IL-10 production
MINCLE	Моноциты, макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы и В-клетки Monocytes, macrophages, dendritic cells, neutrophils and B cells	Sin3A-ассоциированный белок 130, β-глюкозилцерамид Sin3A-associated protein 130, β -glucosylceramide	Способствует выработке провоспалительных цитокинов Promotes pro-inflammatory cytokine production
Dectin-1	Моноциты, макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы, тучные клетки, Т- и В-клетки Monocytes, macrophages, dendritic cells, neutrophils, mast cells, T and B cells	N-гликаны N-glycans	Способствует экспрессии IRF5-зависимого гена Promotes IRF5-dependent gene expression
NLR рецепторы NLR receptors			
NLRP3	Дендритные клетки, нейтрофилы,	MSU, глюкоза, кристаллы холестерина, Aβ, АТФ, oxPAPC, Alu-РНК	Способствует секреции IL-1β и IL-18 и инициирует пироптоз

	моноциты и макрофаги Dendritic cells, neutrophils, monocytes and macrophages	MSU, glucose, cholesterol crystals, A β , ATP, oxPAPC, Alu-RNA	Promotes IL-1 β and IL-18 secretion and initiates pyroptosis
RLR рецепторы RLR receptors			
RIG-1	Эпителиоциты и миелоидные клетки Epithelial cells and myeloid cells	Эндогенная 5'ppp РНК Endogenous 5'ppp RNA	Способствует выработке IFN-I типа и других цитокинов и хемокинов Promotes the production of IFN-I type and other cytokines and chemokines
MDA5	Эпителиоциты и миелоидные клетки Epithelial cells and myeloid cells	Неотредактированная длинная собственная dsРНК, эндогенная ретровирусная РНК Unedited long self-dsRNA, endogenous retroviral RNA	Способствует выработке IFN-I типа и других цитокинов и хемокинов Promotes the production of IFN-I type and other cytokines and chemokines
CDS рецепторы CDS receptors			
cGAS	Эпителиоциты, дендритные клетки, моноциты, макрофаги и Т-клетки Epithelial cells, dendritic cells, monocytes, macrophages and T cells	Цитоплазматическая ДНК Cytoplasmic DNA	Способствует выработке IFN-I типа и других цитокинов и хемокинов Promotes the production of IFN-I type and other cytokines and chemokines
AIM2	Эпителиоциты, дендритные клетки, моноциты, макрофаги, В-клетки и NK клетки Epithelial cells, dendritic cells, monocytes,	Цитоплазматическая ДНК, поврежденная ядерная ДНК Cytoplasmic DNA, damaged DNA in the nucleus	Способствует секреции IL-1β и IL-18 и инициирует пироптоз Promotes IL-1 β and IL-18 secretion and initiates pyroptosis

	macrophages, B cells and NK cells		
RAGE рецепторы RAGE receptors			
RAGE	Практически на всех клетках On almost all cells	AGEs, HMGB1, S100s, Aβ, ДНК AGEs, HMGB1, S100s, Aβ, DNA	Способствует экспрессии провоспалительных генов, а также миграции клеток, пролиферации и апоптозу Promotes the expression of pro-inflammatory genes, as well as cell migration, proliferation and apoptosis
TREM1	Миелоидные клетки, эпителиальные клетки, эндотелиальные клетки и фибробласты Myeloid cells, epithelial cells, endothelial cells and fibroblasts	HMGB1, HSP70, PGLYRP1, актин HMGB1, HSP70, PGLYRP1, actin	Способствует секреции провоспалительных цитокинов и хемокинов Promotes pro-inflammatory cytokine and chemokine secretion
TREM2	Миелоидные клетки, высоко экспрессируются на дендритных клетках, моноцитах, макрофагах и нейтрофилах Myeloid cells, highly expressed in dendritic cells, monocytes, macrophages and neutrophils	PA, PC, PE, PG, PI, PS, CL, SF, SM, APOA1, APOA2, APOB, APOE, APOJ, LDL, HDL, VLDL, Lp(a), HSP60	Модулирует дифференцировку клеток, выживание, фагоцитоз, хемотаксис Modulates cell differentiation, survival, phagocytosis, chemotaxis
TRP и P2X рецепторы TRP и P2X receptors			
TRPM2	Практически на всех клетках On almost all cells	АФК ROS	Способствует выработке хемокинов и активации NLRP3 Promotes chemokine production and NLRP3 activation

P2X7R	Практически на всех клетках On almost all cells	АТФ АТР	Способствует выработке цитокинов и хемокинов, активации инфламмосомы NLRP3 и активации Т-клеток Promotes cytokine and chemokine production, NLRP3 inflammasome activation and T cell activation
Рецепторы, связанные с G-белком (GPCRs) G-protein coupled receptors (GPCRs)			
FRP1, FRP2, P2Y2R, P2Y6R и др.	эпителиальные клетки, нейтрофилы, дендритные клетки, моноциты, макрофаги, Т-клетки epithelial cells, neutrophils, dendritic cells, monocytes, macrophages, T cells	N-формилированные пептиды, катепсин G, FAM19A4, аннексин 1 N-formylated peptides, cathepsin G, FAM19A4, annexin 1	Способствует хемотаксису нейтрофилов и моноцитов и макрофагов Promotes chemotaxis of neutrophils and monocytes and macrophages

Как видно из табл.4 экспрессия рецепторов провоспалительных DAMPs, имеющих патогенетическое значение при ИВРЗ, включает в себя широкий перечень иммунных и неиммунных клеток. Столь широкое распространение этих рецепторов обеспечивают генерализацию, полиорганность, системность и хронизацию стерильного воспаления при ИВРЗ.

Перекрёстная реактивность DAMP-чувствительных рецепторов

Важным качеством DAMP-чувствительных рецепторов является их перекрёстная реактивность. Наряду с широкой экспрессией этих рецепторов практически на всех клетках различных гистогенетических линий, их перекрёстная реактивность вносит дополнительный вклад в инициирование, усиление, генерализацию и разрешение стерильного воспаления.

Речь идёт, прежде всего, о способности двух или более DAMP-чувствительных рецепторов взаимодействовать с одним типом DAMP и синергически генерировать множественные эффекторные реакции. В частности, такие рецепторы DAMPs как TLR2, TLR4, RAGE и TREM1

активируются HMGB1 и индуцируют выработку провоспалительных цитокинов, а также способствуют миграции, пролиферации и дифференцировке различных иммунных клеток.

Другим примером является выделение ядерной ДНК при повреждении клеток, например при СКВ, взаимодействующей как cGAS, так и AIM2, индуцирующую продукцию IFN-I- и каспаза-1-зависимую секрецию IL-1 β и IL-18, а также процесс пироптоза [50,53].

Кроме этого, два или более DAMP-чувствительных рецепторов могут быть последовательно активированы одним и тем же DAMP. Такие эндогенные DAMPs как Alu-РНК, Ca²⁺, MSU и АТФ сначала активируют передачу сигналов с таких DAMP чувствительных рецепторов как GAS, CaSR/GPRC6A, TRPM2 и P2X7R, соответственно, и активация этих рецепторов затем индуцирует сборку воспалительной инфламмосомы NLRP3 [66,149].

Третьим важным качеством перекрёстной реактивности DAMP-чувствительных рецепторов является их способность взаимодействовать друг с другом, тем самым усиливая свои реакции. Например, HMGB1 может связываться с эндогенной ДНК и, взаимодействуя со своим RAGE рецептором, усиливать ДНК-индуцированную активацию TLR9 с последующей гиперпродукцией провоспалительных цитокинов [127].

Синергическое взаимодействие DAMP-чувствительных рецепторов может способствовать активации множества сигнальных путей. Например, бигликан, являющийся лигандом для TLR2 и TLR4, может вызывать активацию и взаимодействие TLR2 и TLR4 с такими не-PRR рецепторами, как P2X4R и P2X7R, что стимулирует сборку NLRP3-инфламмосомы [12].

Возможно сопряжение внутриклеточных сигнальных путей. Так передача сигналов с TREM1 может усиливать воспалительный ответ и индуцировать устойчивую выработку провоспалительных цитокинов за счет синергизма с сигнальными путями активированных TLR рецепторов [18].

Сама по себе активация DAMP-чувствительных рецепторов способствует продукции провоспалительных цитокинов, хемокинов и IFN-I типа, что, в свою очередь, способствует дальнейшему высвобождению DAMPs и прогрессированию стерильного воспаления.

Такие типичные DAMPs, как HMGB1, S100s и АТФ, могут не только пассивно высвобождаться умирающими клетками, но также секретироваться активированными клетками. Например, такие цитокины как IFN γ , TNF- α и IL-1 β , могут индуцировать активную секрецию HMGB1 макрофагами и моноцитами. Эти же цитокины могут увеличивать экспрессию таких DAMP-чувствительных рецепторов как TLRs, cGAS, RLRs и RAGE [13,84].

Таким образом сопряжение указанных механизмов перекрёстной реактивности DAMP-чувствительных рецепторов существенно усиливает интенсивность воспалительного процесса и способствует его прогрессированию.

Однако существует несколько механизмов, позволяющие избежать чрезмерную активацию DAMP-чувствительных рецепторов. Они включают посттрансляционные модификации, активацию ингибиторов, а также деградацию рецепторов и адапторных молекул.

Прежде всего активация DAMP-чувствительных рецепторов может индуцировать окисление и денатурацию внеклеточных DAMPs. Например, активация передачи сигналов HMGB1–RAGE в эозинофилах индуцирует высвобождение пероксидазы эозинофилов и генерацию АФК, которая окисляет и инактивирует HMGB1 [82].

Кроме этого активация этих рецепторов может привести к выработке противовоспалительных медиаторов, подавляющие иммунные реакции. Так, такие противовоспалительные цитокины и липиды как IL-10 и простагландин D2 могут высвобождаться во время стерильного воспаления, что способствует не только супрессии иммунного ответа, но регенерации и заживлению тканей [71].

Наконец, некоторые DAMP-чувствительные рецепторы могут ингибировать активацию другого сигнального рецепторного пути. Например, активация NLRP3-инфламмосомы ингибирует передачу сигналов cGAS посредством расщепления каспазой-1 cGAS [137].

Основные механизмы перекрестной реактивности DAMP-чувствительных рецепторов представлены на рис.42

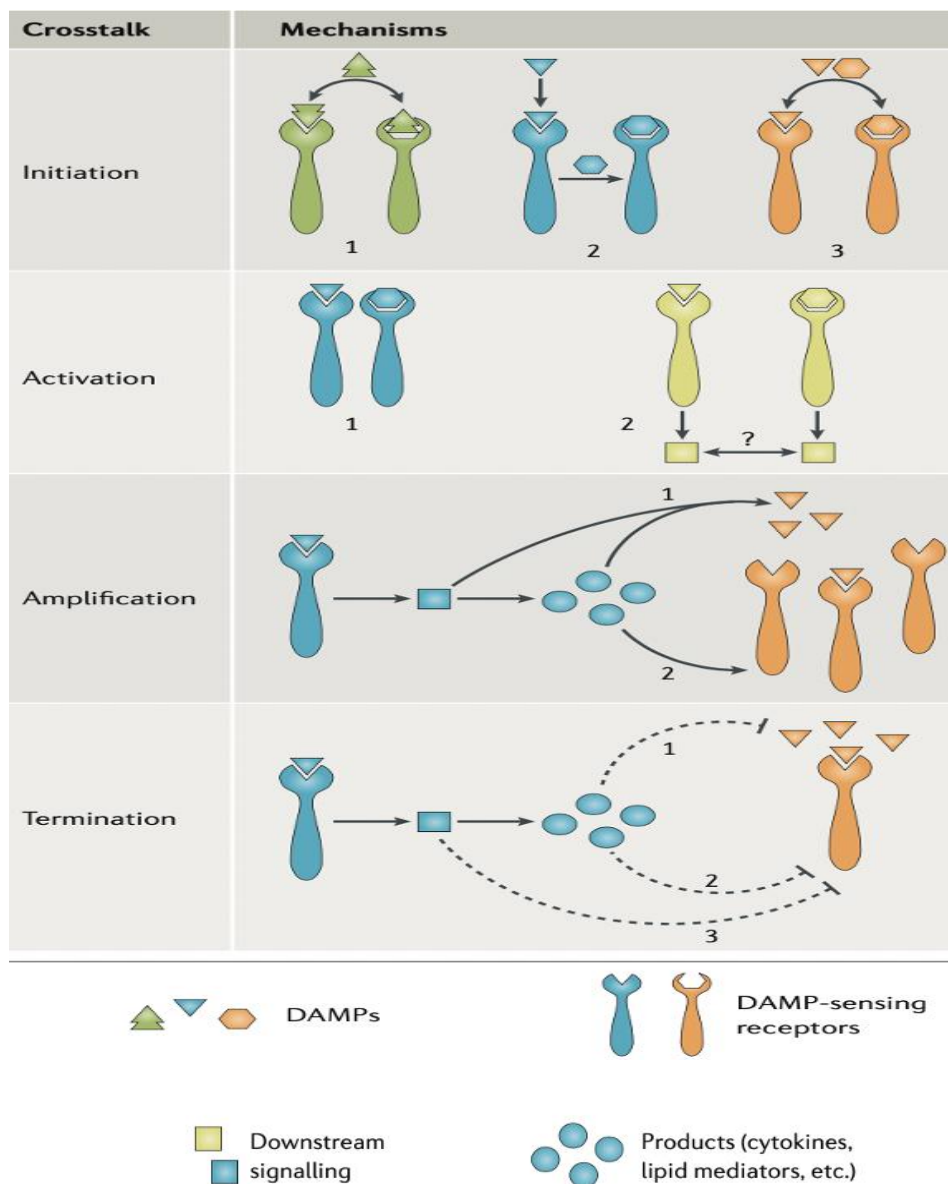


Рис.42. Реактивность DAMP-чувствительных рецепторов при инициации, активации, усилении и завершении стерильного воспаления, пояснения в тексте, по материалам [46].

Примечание. Этап инициации:

1. Два или более DAMP-чувствительных рецепторов распознают одну и ту же молекулу DAMP, например, HMGB1 активирует несколько DAMP-чувствительных рецепторов, таких как TLR2, TLR4, RAGE и TREM1;

2. Одна молекула DAMP может активировать два DAMP-чувствительных рецептора, например, АТФ активирует инфламмасому NLRP3 посредством передачи сигналов с двух DAMP-чувствительных рецепторов - cGAS и P2X7R;

3. Одна молекула DAMP взаимодействует с другой молекулой DAMP и способствует активации DAMP-чувствительных рецепторов, например, HMGB1 связывается с ДНК и усиливает ДНК-индуцированную активацию TLR9 посредством другого DAMP-чувствительного рецептора – RAGE.

Этап активации:

1. Два DAMP-чувствительных рецептора взаимодействуют со своими лигандами непосредственно, например, TLR2 и TLR4 взаимодействуют с P2X4 и P2X7;

2. Два DAMP-чувствительных рецептора синергически индуцируют иммунную сигнализацию, например, TREM 1 усиливает воспалительную реакцию за счет синергизма с TLRs.

Этап усиления:

1. DAMPs, после взаимодействия с DAMP-чувствительными рецепторами, индуцируют иммунный ответ и в процессе иммунного ответа секретируются дополнительные порции провоспалительных DAMPs, например, HMGB1 может активно высвобождаться при активации инфламмосомы или стимуляции цитокинами;

2. Экспрессия DAMP-чувствительных рецепторов может усиливаться на начальных этапах иммунного ответа, например, продукция IFN-I- типа при иммунном ответе может увеличить экспрессию cGAS и RLRs.

Этап завершения:

1. Активация DAMP-чувствительных рецепторов индуцирует окисление и денатурацию внеклеточных DAMPs, например, взаимодействие HMGB1–RAGE индуцирует высвобождение эозинофильной пероксидазы и генерацию АФК с последующим окислением и инактивацией HMGB1;

2. Противовоспалительные цитокины и липиды предотвращают активацию DAMP-чувствительных рецепторов, например, IL-10 подавляет DAMP-индуцированный иммунный ответ;

3. Один DAMP-чувствительный рецептор ингибируется другим активированным DAMP-чувствительным рецептором, например, активация инфламмосомы ингибирует передачу сигналов cGAS через опосредованное каспазой-1 расщепление cGAS.

DAMPs при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

Несомненное патогенетическое значение провоспалительных DAMPs подтверждаются результатами многих исследований. Так уровень S100A8/9/11/12 белков был повышен в синовиальной ткани, синовиальной жидкости и в сыворотке крови пациентов с РА [24]. Уровень другого DAMP - HMGB1 также был повышен в сыворотке крови и синовиальной жидкости у пациентов с РА [45].

Поскольку HMGB1 стимулирует выработку провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α и IL-1 β , нейтрализация HMGB1 защищает суставной хрящ от деградаци и предотвращает разрушение кости в экспериментальных моделях РА [117].

У пациентов с РА, получавших метотрексат, уровни HMGB1 и матриксных металлопротеиназ - MMP-2 и MMP-13, были снижены по сравнению с уровнями этих соединений в сыворотке крови у пациентов с РА без лечения MTX [79].

Воспаление суставов способствует клеточному стрессу, сопровождающемуся увеличением концентрации стрессовых белков теплового шока (HSP) в синовиальной ткани, в частности, уровень HSP70 и другого белка теплового шока - gp96 в синовиальной жидкости пациентов с РА был повышен по сравнению с контролем. Авторы относят эти изменения за счёт активации Мф посредством передачи сигналов с TLR2 [54,87].

Цитруллинированные гистоны и их иммунные комплексы функционируют в качестве DAMPs при РА. В частности, цитруллинированный H2B был повышен в синовиальной жидкости пациентов с РА и активировал Мф с последующей выработкой провоспалительных цитокинов (TNF- α и IL-1 β). H2B входил в состав провоспалительных IgG-содержащих иммунных комплексов. Более того, иммунизация цитруллинированным H2B индуцировала воспалительный артрит на мышинной модели РА [121].

При СКВ экспрессия HMGB1 была статистически значимо выше по сравнению с контролем и коррелировала с индексом активности заболевания СКВ [8]. При волчаночном нефрите уровень HMGB1 в моче был повышен по сравнению с контролем [63]. Окисленная митохондриальная ДНК (мтДНК) была обнаружена в нейтрофилах крови пациентов с СКВ, кроме этого окисленная мтДНК стимулировала выработку IFN I типа путем активации плазмацитоидных ДК [22]. У пациентов с активной СКВ наблюдалось усиленное внеклеточное высвобождение мтДНК как следствие нетоза нейтрофилов. Уровень этих DAMPs коррелировал с индексом активности заболевания, повышенными антителами к мтДНК и показателем IFN I типа [41].

При синдроме Шегрена в слюнных железах документирована гиперэкспрессия TLR9, активно взаимодействующего с митохондриальными DAMPs с последующей индукцией провоспалительного ответа. Соответственно у пациентов с синдромом Шегрена повышен уровень митохондриальной глутамин-оксалоуксусной трансминазы (m-GOT) в слюне и у 3-27% пациентов имеются анти-митохондриальные антитела [39].

При дерматомиозите, полимиозите и ювенильном дерматомиозите определяется увеличение количества Нф, подвергшихся нетозу – источнику внутриклеточных провоспалительных DAMPs. Это подтверждается высоким содержанием LL37 в плазме и циркулирующими в крови свободной ДНК (cfDNA) и IL-8. Принципиально такая же картина определялась и при ювенильном идиопатическом артрите с системным началом [37].

Таким образом, даже из представленных неполных данных очевидно, что патогенетическая роль DAMPs при ИВРЗ является ведущей, также не менее очевидно, что коррекция сигнальных провоспалительных путей

является перспективным направлением изыскания медикаментозных средств модуляции стерильного воспаления.

5.2. Трансэндотелиальная миграция клеток воспалительного инфильтрата при стерильном воспалении

После запуска стерильная воспалительная реакция развиваться очень быстро. Расширение сосудов может произойти в течение нескольких секунд, а выход жидкой части крови и лимфы, а также эмиграция лейкоцитов могут произойти в течение минут или часов [107].

Ключевая роль в этом процессе принадлежит трансэндотелиальной миграции лейкоцитов в очаг воспаления и формирование указанных выше видов КВИ. Не меньшая роль в определении клеточного состава КВИ принадлежит активированным резидентным клеткам макрофагально-моноцитарного ряда и фибробластам. Стерильное воспаление и последующее восстановление тканей зависят от хорошо организованной последовательности миграции лейкоцитов в *locus morbi*.

После того, как лейкоциты транспортируются кровью к месту стерильного воспаления, они должны преодолеть определенные барьеры для выхода из кровотока. Миграция клеток воспалительного инфильтрата через стенку сосуда требует преодоления трех различных барьеров: это миграция через эндотелиальную выстилку, затем через базальную мембрану венолярного отдела капилляров и венул (поскольку именно из этой части сосудистого русла идёт процесс эмиграции лейкоцитов) и оболочку перicyта. Все указанные этапы жестко регулируются [106].

Активация эндотелиоцитов медиаторами воспаления является основным этапом миграции лейкоцитов и может быть разделена на два варианта.

Первый вариант активации – быстрый, или I тип, (минуты), независящий от синтеза функционально активных белков (прежде всего адгезинов), второй тип, или II тип, – медленный (часы), при котором активация зависит от синтеза новых белков. При обоих вариантах определяется усиление кровотока и стимуляция кровеносных сосудов *in situ* для эффективного перемещения лейкоцитов, что приводит к типичным клиническим признакам воспаления: *rubor* (покраснение), *calor* (тепло) и *tumor* (припухлость). Четвертый симптом *dolor* (боль), вызывается раздражением сенсорных нервных волокон С-типа медиаторами воспаления [108].

Быстрая активация эндотелиоцитов опосредуется рецепторами, связанными с цитоплазматическими G-белками (GPCRs), такими как гистаминовые H₁-рецепторы. Эти процессы в конечном итоге приводят к выработке простагландина I₂ (PGI₂) и NO, которые являются мощными сосудорасширяющими агентами, а также способствуют увеличению экспрессии P-селектина за счет быстрого экзоцитоза везикул и индукции кальций-зависимых модификаций клеточной адгезии. Сигналы через GPCRs функционируют в течение 20-30 мин, после чего рецепторы становятся

десенсбилизованными. Примером подобной воспалительной реакции с быстрой активацией эндотелиоцитов являются все виды крапивниц.

Медленная активация обеспечивается активацией эндотелиоцитов II типа, при этом главными эффекторными провоспалительными цитокинами являются TNF- α и IL-1 [108].

Передача сигналов TNF- α в эндотелиоцитах включает активацию транскрипционных факторов - ядерного фактора (NF)- κ B и белка-активатора 1 (AP1) [83]. IL-1 активирует аналогичные пути и этот цитокин в наибольшей степени вовлечен в стерильное воспаление, о чём подробнее будет сказано ниже.

Активация этих факторов транскрипции приводит к индукции синтеза E-селектина, ICAM1, VCAM1, хемокинов и COX2. Синтез этих молекул занимает часы. Эффекты активации II типа аналогичны активации I типа и включают расширение сосудов, повышенную проницаемость эндотелия и адгезию лейкоцитов [108].

Активация II типа не только более устойчива, чем активация типа I, но и имеет тенденцию развиваться по нарастающей с течением времени. Например, экспрессия E-селектина постепенно снижается с течением времени, а экспрессия VCAM1, ICAM1 и CCL2 увеличивается, что приводит к переходу от инфильтрата, богатого нейтрофильными клетками, к инфильтрату, богатому мононуклеарными клетками [105].

Активированные эндотелиоциты посткапиллярных венул в условиях усиленного кровотока экспрессируют E- и P-селектины. Эти селектины взаимодействуют с лейкоцитами, экспрессирующими гликозилированные селектиновые лиганды такие как гликопротеиновый лиганд P-селектина-1 - PSGL-1, гликозилированный CD44, лиганд E-селектина-1. Этот процесс называется “привязыванием или захватом”, но из-за преходящего характера этого взаимодействия лейкоциты могут как бы катиться вдоль сосуда, что обозначается термином “роллинг” [78].

Ещё одной важной группой белков, способствующей рекрутированию лейкоцитов при стерильном воспалении являются интегрины. Их конститутивная экспрессия на клетках воспалительного инфильтрата обычно поддерживаются в состоянии низкой аффинности. В процессе роллинга лейкоцитов эндотелиальный E-селектин индуцирует промежуточное сродство интегринов лейкоцитов. Это запускает низкоаффинные связи между лейкоцитами и эндотелием, что замедляет роллинг лейкоцитов [16].

В результате создаются условия для индукции активирующих эндотелиальных сигналов (хемоаттрактанты и хемокины) и привлечения к месту воспаления лейкоцитов через упомянутые выше цитоплазматические G-белки (GPCRs) на лейкоцитах. В результате между лейкоцитами и эндотелием устанавливается прочная, устойчивой к сдвигу связь. Высокоаффинные интегрины нейтрофилов, такие как α 4 β 7, VLA4 (α 4 β 1) и LFA1 (α L β 2), связываются с соответствующими эндотелиальными лигандами MADCAM1, VCAM1 и ICAM1. Это прочное связывание, или адгезия, приводит к остановке лейкоцитов в месте воспаления [78].

Эффекторные лейкоциты, прочно прикрепившись к эндотелию, инициируют поляризованную подвижность, которая позволяет им перемещаться либо непосредственно через эндотелиальную стенку, либо в пределах венолярного просвета. Процесс прикрепления и бокового перемещения внутри воспаленных сосудов называется “ползанием”, что позволяет лейкоцитам подойти как можно ближе к очагу стерильного повреждения и уменьшить сопутствующий ущерб в здоровых зонах [92].

Молекулярной основой процесса ползания является классический актин-миозиновый механизм и направление клеточного движения обуславливается градиентами хемокинов и липидных хемоаттрактантов [120]. 80-90% клеток воспалительного инфильтрата проникают в *locus morbi* через межэндотелиальные щели. Эти щели в условиях стерильного воспаления формируются в результате структурно-функциональных изменений адгезионных молекул, таких как VE-кадгерины, семейство соединительных адгезионных молекул JAM и молекулы адгезии ESAM [23].

После проникновения через эндотелий лейкоциты должны преодолеть два дополнительных слоя: базальную мембрану и оболочку перицитов. Базальная мембрана представляет собой сложную сеть ламининов и коллагена IV типа. При воспалении зоны низкой плотности ламинина и коллагена IV типа базальной мембраны существенно увеличиваются, что облегчает эмиграцию клеток [133].

Последний барьер формируется перицитами. Перициты окружают эндотелиальные клетки прерывистым образом и тесно связаны с базальной мембраной. Подобно эндотелиальным клеткам, перициты активно участвуют в транспортировке лейкоцитов. Эти клетки экспрессируют PRR рецепторы (прежде всего TLRs и NLRs), что позволяет им оперативно реагировать на иммуностимулирующие сигналы, в частности DAMPs, и воспалительные сигналы, такие как TNF- α и IL-1, с помощью рецептора к TNF- α (TNFR1), TNFR3 и IL-1R [123].

Активированные перициты экспрессируют ключевые молекулы адгезии, такие как ICAM1, VCAM1 и хемокины, в частности, CXCL1, CXCL2, а также фактор, ингибирующий миграцию макрофагов (MIF) [44,132].

Перициты играют ключевую роль в субэндотелиальной подвижности нейтрофилов, процессе, опосредованном интегринами ICAM1–Mac1 и LFA. Субэндотелиальная подвижность обеспечивает более точное попадание этих клеток в *locus morbi* [11].

Нейтрофилы (Нф) являются первыми лейкоцитами, которые попадают в течение 30 мин в очаг стерильного воспаления из кровотока. Основным стимулом направленного движения Нф является градиент хемоаттрактантов, в первую очередь градиент DAMPs, исходящий непосредственно от места повреждения. Трансэндотелиальная миграция Нф в интерстициальное пространство осуществляется благодаря градиенту концентрации таких DAMPs, как N-формильные пептиды, митохондриальная ДНК (мтДНК) и АТФ. При этом Нф используют свои рецепторы к формильному пептиду, связанному с G-белками (FPR), а также рецепторы P2 (P2Rs) и TLR9.

Хемотаксис вдоль этого DAMPs-градиента получил название *некротаксис* [151].

Для эффективного перемещения Нф к месту воспаления необходимо формирование нескольких градиентов хемоаттрактантов. Например, для перемещения на расстояние 600 мкм, что составляет приблизительно 60 длин клеток, количество последующего градиента должно было превалировать над предыдущим градиентом. Это т.н. иерархический хемотаксис был описан McDonald B. et al., 2010 [93].

Важным механизмом повреждения тканей Нф, а также продукции DAMPs, в частности, АТФ, является формирование внеклеточных ловушек (сеток) нейтрофильных клеток – нетоза, а также продукции активных форм O_2 (АФК), протеолитических ферментов и противомикробных белков [5].

Однако, помимо провоспалительных эффектов активированных Нф *in situ* при стерильном воспалении, эти клетки необходимы и для своевременной поствоспалительной регенерации ткани. Нф способствуют восстановлению тканей тремя способами. Во-первых, они удаляют некротический материал посредством фагоцитоза, во-вторых, они вносят значительный вклад в неоангиогенез, продуцируя фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и в-третьих, апоптоз Нф и последующий фагоцитоз нейтрофильного апоптотического материала макрофагами способствуют продукции последними противовоспалительных цитокинов - трансформирующего фактора роста (TGF- β) и IL-10 [47,136].

Фагоцитоз Мф продуктов апоптотической гибели Нф опосредуется фосфатидилсерином (PS), экспрессируемым на апоптотических Нф, и усиливается высвобождением α -дефензинов [95].

Также этот процесс сопровождается поляризацией Мф в сторону фенотипа M2, продуцирующих TGF- β , IL-10, PGE2 и VEGF. M2 субпопуляция Мф способствует поствоспалительной репаративной регенерации тканей. Эта субпопуляция продуцируют липоксин A4, резольвины и протектины, которые ингибируют хемотаксис нейтрофилов и усиливают фагоцитоз апоптотических Нф. Этот процесс получил название *эффероцитоз* [64].

В последнее время на моделях стерильного воспаления с применением метода микроскопии *in vivo* было исследовано явление, называемое обратной трансмиграцией клеток воспалительного инфильтрата – rTEM [34].

rTEM описывает процесс миграции Нф из очага стерильного воспаления обратно в сосудистую сеть. Эту функцию выполняет группа Нф, конститутивно экспрессирующая высокой плотности внутриклеточную адгезионную молекулу-1 - ICAM1^{high} и рецептор-1 к хемокинам группы CXС низкой плотности - CXCR1^{low} [21].

Важным регулятором процесса rTEM является экспрессия на эндотелиоцитах молекул адгезии семейства JAMs (Junctional adhesion molecules) - эндотелиального JAM-C. Блокада или генетическая делеция эндотелиального JAM-C приводили к увеличению rTEM нейтрофилов [140].

Локальное протеолитическое расщепление JAM-C эндотелиальной эластазой нейтрофильных клеток способствует попаданию Нф,

экспрессирующих ICAM1^{high} CXCR1^{low}, в кровотоке, что может привести к системному воспалению [30].

Также гТЕМ регулировался индуцируемым гипоксией фактором 1 α (HIF-1 α) и передачей сигналов CXCL8/CXCR2. CXCL8/CXCR2 были идентифицированы как специфическая пара лиганд–рецептор, которая организует хемотаксис через интерстициальное пространство обратно к кровеносным сосудам [109].

Открытие феномена обратной трансмиграции клеток воспалительного инфильтрата подчёркивает патогенетический динамизм КВИ при стерильном воспалении. Предполагается, что обратная трансмиграция клеток воспалительного инфильтрата может быть средством, с помощью которого стерильное местное воспаление (например, ревматоидный синовит) может распространиться на отдаленные участки (например, легкие) или стать системным. Кроме того не исключается роль гТЕМ в разрешении очага продуктивного воспаления [141]. Рис.43 иллюстрирует основные патофизиологические принципы гТЕМ.

Другими важнейшими клетками, участвующими в формировании КВИ при стерильном воспалении и подвергающимися трансэндотелиальной миграции, являются клетки макрофагально-моноцитарного гистогенеза.

Замечательной особенностью патогенетического участия этих клеток при стерильном воспалении является их локальная пролиферация в *locus morbi*, на что указывает повышенная экспрессия маркера пролиферации Ki67 и усиление адгезивных свойств этих клеток. При этом локальная пролиферация тканевых резидентных Мф была связана с индукцией Th2 адаптивного иммунного ответа [61].

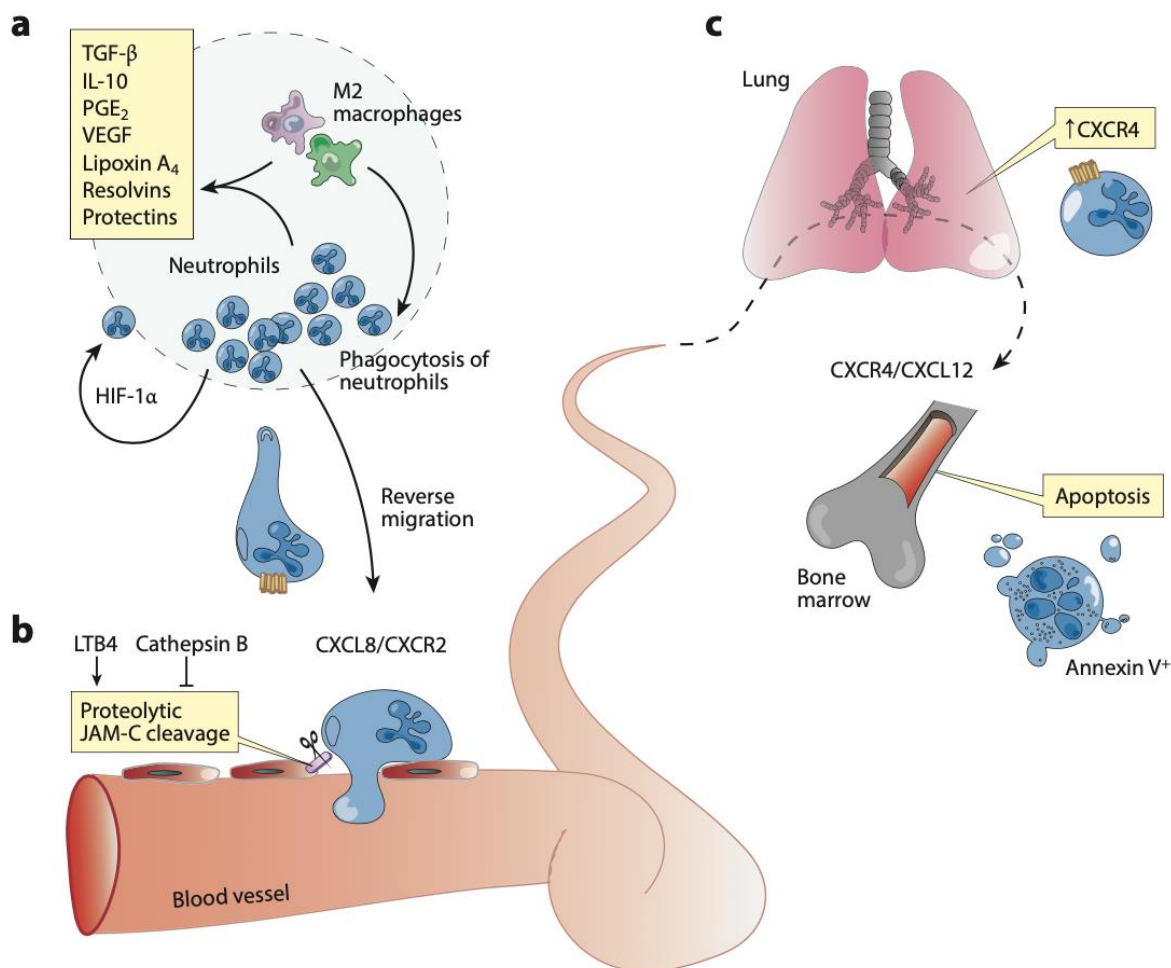


Рис. 43. Обратная трансмиграция лейкоцитов, пояснения в тексте, по материалам [151].

Сокращения: DAMPs - молекулярные паттерны, связанные с повреждением; HIF-1 α - индуцируемый гипоксией фактор 1 α ; JAM-C - соединительная эндотелиальная молекула адгезии C; LTB4 - лейкотриен B4; CXCL8 – хемокин группы CXС, CXCR2 – рецептор к хемокинам группы CXС.

Примечание. (а) По мере элиминации DAMPs с места повреждения нейтрофилы и макрофаги начинают вырабатывать противовоспалительные медиаторы. Некоторые нейтрофилы могут быть фагоцитированы макрофагами. Однако большинство нейтрофилов участвует в обратном миграционном процессе, который необходим для эффективного восстановления гомеостаза. Обратный хемотаксис через интерстициальное пространство зависит от градиента хемоаттрактантов CXCL8/CXCR2.

(б) Обратная трансэндотелиальная миграция в просвет сосуда зависит от протеолитического расщепления эндотелиального адгезина JAM-C. Этот процесс индуцируется LTB4 и катепсином В.

(с) Затем нейтрофилы циркулируют в капиллярах легких, где они, взаимодействуя с CXCR4 рецептором, возвращаются в костный мозг. В

костном мозге нейтрофилы подвергаются апоптозу, становясь чувствительными к аннексину V.

Одновременно *in situ* индуцируется поляризация Мф в сторону фенотипа M2, экспрессирующих маркеры CD273 и CD206, что, как сказано выше, способствует поствоспалительной репаративной регенерации тканей [135].

Хемоаттрактантами в случаях трансэндотелиальной и трансмезотелиальной миграции Мф служит градиент DAMPs, продуцирующийся в очаге стерильного воспаления. При ИВРЗ значимыми в этом отношении являются такие DAMPs как АТФ и взаимодействующий с ним макрофагальный пуринергический рецептор P2X7, а также один из главных компонентов основного вещества соединительной ткани - гиалуроновая кислота и макрофагальный рецептор к ней - CD44 [135].

Отметим, что эффекторные неспецифические механизмы, используемые врожденной иммунной системой для элиминации патогенов и избыточно продуцирующихся DAMPs, являются довольно мощными, обладая при этом потенциалом цитотоксического действия на собственные клетки. Речь идёт, в частности, о продукции активных форм кислорода (АФК), гипохлорита натрия или цитолитических протеаз. И здесь возникает чрезвычайно важное, с точки зрения патогенеза ИВРЗ, обстоятельство. Соотношение защитных и патогенных качеств стерильного воспаления может сместиться в сторону последних и усугубить альтерацию клеток и тканей, вызванную другими агентами, в частности инфекциями. Более того, если стерильный стимул не устранен, это может привести к хроническому воспалению и продолжающемуся повреждению тканей [111].

В этих условиях индуцируется активная патогенная нейтрофильная воспалительная реакция, в которой ключевая роль принадлежит IL-1 α и IL-1 β . Подобное заключение основано на результатах исследований, согласно которым мыши, у которых отсутствовал адаптерный белок MyD88, необходимый для передачи сигнала большинством TLR рецепторов, почти не вызывали нейтрофильного воспаления на такие DAMPs как кристаллы урата натрия (MSU), а также на DAMPs некротических клеток и клеток, повергшихся РГК. Нейтрализация антителами IL-1 ингибирует нейтрофильную воспалительную реакцию у мышей на указанные DAMPs. IL1 α важен для рекрутирования Нф в очаг стерильного воспаления. Также IL1 α , высвобождающийся при некротической гибели клеток, необходим для продукции хемокина CXCL1 (GRO α) клетками воспалительного инфильтрата, индуцирующий хемотаксис Нф и мезотелиальных клеток в очаг стерильного воспаления по градиенту провоспалительных DAMPs [38].

Генерализованность действия IL-1 обусловлена большой распространённостью рецепторов к IL-1 - IL1R. IL-1R широко экспрессируется на клетках разных гистогенетических линий, органах и тканях, что и обуславливает полиорганность эффектов IL-1 при ИВРЗ [26,27,73].

IL1 β является мощным провоспалительным цитокином, который продуцируется главным образом Мф и обладает многими биологическими функциями, которые важны при стерильном воспалении. Речь идёт, прежде всего, об усилении экспрессии молекул адгезии на эндотелиоцитах, важных для рекрутирования Нф и моноцитов и для индукции дополнительных провоспалительных медиаторов [43].

В условиях стерильного воспаления секреция IL1 β достигает своего максимума при такой форме РГК как пироптоз. Этот процесс в значительной степени зависит от формирования мультипротеинового комплекса, называемого инфламмасомой, отличительной особенностью которого является активация каспазы 1. После активации каспаза 1 протеолитически расщепляет предшественник IL1 β до его биологически активной формы. Каспаза 1 также расщепляет ещё одного члена семейства IL1- это IL18 до его активной формы, который также вовлечён в стерильные реакции.

Из всех инфламмасом, обладающих способностью активации каспазы 1 с последующим массивным выбросом активных форм IL1 β и IL18, наибольшее патогенетическое значение при стерильном воспалении имеют инфламмасома NLRP3 и инфламмасома AIM2.

На основании того, что формирование NLRP3 инфламмасы происходит в присутствии таких стерильных раздражителей как диоксид кремния, кристаллы MSU и CPPD55, кристаллы холестерина и бета-амилоидные фибриллы было введено понятие “NLRP-3 воспаление” [48].

Важным продуцентом IL-1 при ИВРЗ являются активированные DAMPs клетки макрофагально-моноцитарного ряда. При этом источником провоспалительных DAMPs являются, прежде всего, клетки в составе КВИ, подвергшиеся некрозу, а также такие виды РГК как аутофагия, пироптоз, некроптоз, нетоз и ферроптоз (рис.1). Перепрограммирование моноцитов *in situ* в провоспалительные M1- макрофаги, несущие фенотип CD80, CD86, CD215, опосредуется взаимодействием этих клеток с IL-4 и IL-10, вырабатываемых в т.ч. и клетками КВИ. Также в подобном перепрограммировании моноцитов в M1-макрофаги *in situ* принимают участие NK клетки, которые альтернативно активируются CD1d+ауто-антиген-презентирующими клетками и цитокинами - IL-12 и IL-18 [151].

Патогенетическая значимость гиперпродукции IL-1 в индукции стерильного воспаления представлена на рис. 44.

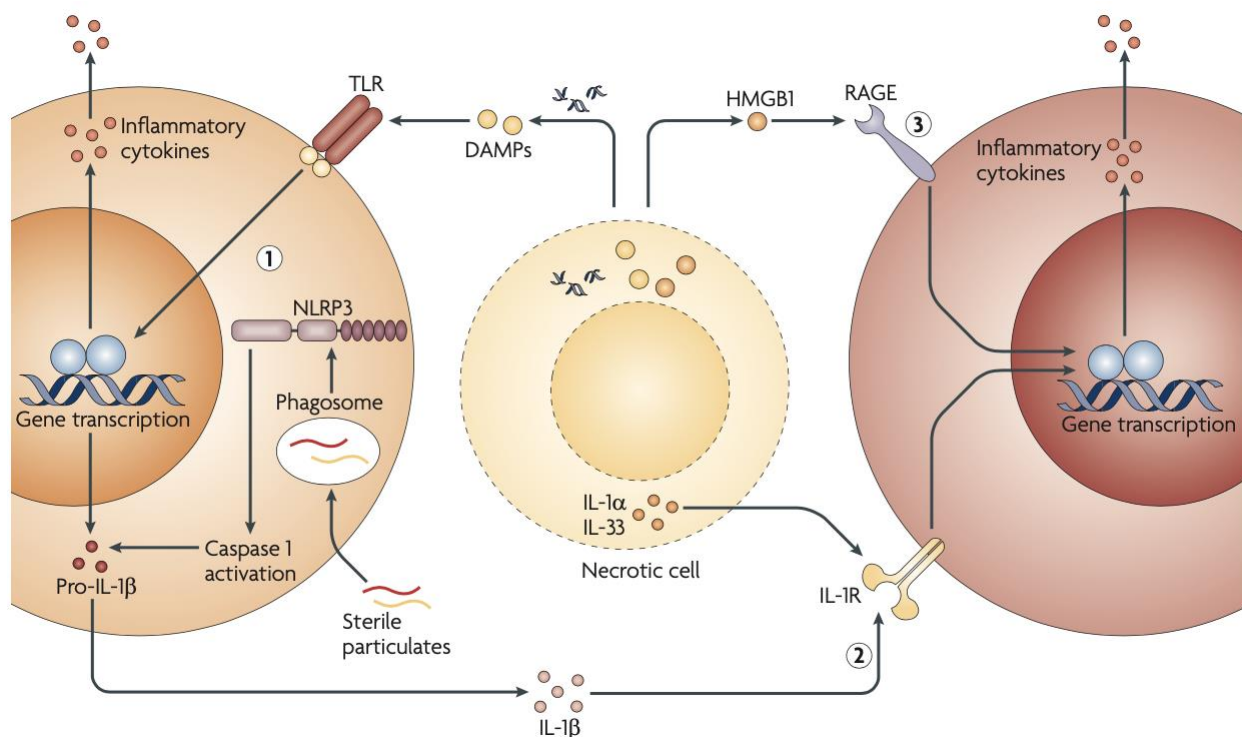


Рис. 44. Некоторые механизмы индукции стерильного воспаления, пояснения в тексте, по материалам [28].

Сокращения: IL-1R - рецептор IL-1; RAGE - рецептор, связывающий конечные продукты расширенного гликирования, такие как гликопротеины и гликаны; HMGB1 - негистоновый ядерный высококомобильный групповой белок 1; TLR - Toll-подобный рецептор; DAMPs - молекулярные паттерны, связанные с повреждением тканей.

На рис. 44 представлены стерильные стимулы, которые включают в себя DAMPs, стерильные частицы и внутриклеточные цитокины, высвобождаемые из некротических клеток. Также DAMPs, высвобождаются и при таких формах РГК как пироптоз, некроптоз, аутофагия, нетоз и ферроптоз. Указанные стерильные стимулы могут активировать иммунную систему и индуцировать стерильное воспаление тремя возможными путями, которые не являются взаимоисключающими. Во-первых, провоспалительные DAMPs и стерильные частицы активируют врождённую систему иммунитета посредством взаимодействия с PRR рецепторами, а именно – TLR-рецепторами и NOD-рецепторами (последние входят в состав NLRP3 инфламмасом), а также с RAGE – рецептором, не принадлежащим к семейству PRR рецепторов. Активация этих рецепторов приводит к усилению продукции IL-1β, рекрутирующего дополнительные воспалительные клетки в очаг воспаления. Во-вторых, внутриклеточные цитокины, такие как IL-1α и IL-33, которые высвобождаются при некрозе клеток и РГК, активируют провоспалительные сигнальные пути, не зависящие от активации PRR рецепторов. В-третьих, эндогенные DAMPs могут непосредственно взаимодействовать с

провоспалительными рецепторами, не принадлежащими к семейству PRR рецепторов, и которые не участвуют в обнаружении микробов.

Не менее важен факт взаимодействия провоспалительных DAMPs с PRR-рецепторами на клетках “первой встречи“, приводящий к выработке другого провоспалительного цитокина - TNF- α , а также вазоактивных аминов (гистамина и серотонина), оксида азота (NO), активных форм кислорода (АФК), нейропептидов и метаболитов арахидоновой кислоты (простагландины, лейкотриены), продуктов активации системы комплемента, имеющих несомненное патогенетическое значение при стерильном воспалении [55].

Помимо Нф и клеток макрофагально-моноцитарного ряда активное участие в стерильном воспалении принимают и тромбоциты. Тромбоциты активируются факторами свертывания, такими как фактор Виллебранда (через гликопротеиновый рецептор GP-Ib), фибриноген и фибронектин (через рецептор GPIIb–GPIIIa), а также при контакте с другими белками внеклеточного матрикса, такими как коллаген (через рецептор GPVI). Кроме того, тромбоциты экспрессируют такие PRR рецепторы, как TLR2 и TLR4 [35,104].

Более того, тромбоциты могут напрямую рекрутировать иммунные клетки. Иллюстративным примером являются связанные с эндотелием тромбоциты, которые экспрессируют P-селектин, который связывает лиганд-1 гликопротеина P-селектина (PSGL1) на лейкоцитах и облегчает их рекрутирование в очаг воспаления [146].

5.3. Патогенетическое значение кросс-презентации при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

В развитии DAMP-опосредованного стерильного воспаления при ИВРЗ важнейшее место занимает феномен кросс-презентации. Кросс-презентации – это способность АПК (в основном дендритных клеток) поглощать, обрабатывать *внеклеточные* пептиды из интернализированных белков, микробных патогенов и трансформированных или умирающих клеток и представлять их с молекулами МНС класса I CD8+Т-цитотоксическим лимфоцитам, несущим Т-клеточные рецепторы (TCR), специфичные к представленному пептиду [15].

Особую значимость кросс-презентации придаёт тот факт, что она позволяет презентировать экзогенные АГ (обычно представляемые в комплексе с молекулами МНС класса II CD4+Т-лимфоцитам) в составе молекул МНС класса I на всех субтипах ДК, что позволяет многократно потенцировать АГ-специфический цитолитический эффект наивных CD8+Т-лимфоцитов. Все представленные выше пептидные варианты DAMPs (табл.1 и табл. 2), после первичного контакта с ДК, обладают способностью индуцировать кросс-презентацию с последующим цитопатогенным действием наивных CD8+Т-лимфоцитов. На основании имеющихся результатов исследований можно утверждать, что кросс-презентация имеет решающее

значение во всех реакциях CD8+ Т-лимфоцитов. Отметим, что, помимо ДК, способностью к перекрёстной презентации (в меньшей степени) обладают Мф, В-лимфоциты, эндотелиоциты, клетки Лангерганса [62].

Кросс-презентация отражает весьма интересную трансформацию внутриклеточных процессов утилизации антигенного материала. В случаях инфицирования всех ядродержащих клеток вирусами или другими внутриклеточными инфекционными агентами, эндогенные инфекционные АГ, комплексируясь с молекулами МНС класса I в эндоплазматическом ретикулуме (ER) с последующим экспонированием на поверхности клетки, индуцируют ауто-цитотоксический ответ наивных CD8+Т-лимфоцитов. Иными словами, инфицированная клетка посредством своей собственной гибели тормозит распространение инфекции в организме. Механизмы же кросс-презентации предусматривают использование МНС класса I пути утилизации экзогенного материала *неинфицированными* ДК с индукцией адаптивного CD8+опосредованного АГ-специфического иммунного ответа и с сохранением жизнеспособности ДК. В случаях ИВРЗ подобный путь является отражением специализированной функции ДК, а в качестве АГ выступают все пептидные провоспалительные DAMPs [15].

Необходимо отметить важное качество процесса кросс-презентации. Во вторичных лимфоидных органах исход кросс-презентации комплекса пептид-молекулы МНС класса I на ДК может быть двояким: либо инактивация, либо примирение наивных CD8+Т-лимфоцитов, в зависимости от сопутствующей экспрессии на ДК костимулирующих молекул CD80/CD86. В ситуации недостаточной экспрессии этих молекул индуцируется супрессия кросс-презентации, в случаях достаточной экспрессии – активация CD8+Т-лимфоцитов. Экспрессия костимулирующих молекул на поверхности ДК является результатом внутренней клеточной сигнализации от TLR рецепторов, активируемых при ИВРЗ провоспалительными DAMPs. В частности, такой DAMP как двухцепочечная (ds) РНК, высвобождаемая из умирающих клеток, является естественным лигандом для TLR3 [100].

Из отдельных подтипов ДК уникальной способностью захватывать процессировать и представлять DAMPs некротических клеток или клеток, подвергшихся РГК, на молекулах МНС класса I CD8+Т-лимфоцитам обладают мышинные ДК, несущие маркер CD8 α , а также ДК человека, экспрессирующие маркер CD141. В последнем случае эти клетки экспрессируют высокий уровень TLR3, они же в состоянии активации продуцируют высокие уровни IFN- β , CXCL10 и IL-12, обеспечивая тем самым оптимальные условия для кросс-презентации в микроокружении КВИ [148].

На CD141+ДК человека селективно экспрессируется один из вариантов лектинов С типа – молекула CLEC9A (называемой также DNGR-1), выполняющей функции регулятора кросс-презентации и сенсора DAMPs. CLEC9A обладает способностью связывается с DAMPs, появляющихся в результате некротической гибели клеток или в результате РГК в составе КВИ [57].

Способность CD141+ ДК к кросс-презентации после стимуляции TLR3 и селективная экспрессия CLEC9A предполагают специализированную роль CD141+ ДК в кросс-презентации DAMPs из мертвых или отмирающих клеток [65].

Взаимодействия DAMPs с CLEC9A активирует иммунорецептор hem1 на основе тирозина (hemITAM) в его внутриклеточной части, который позволяет рекрутировать Syk-тирозинкиназу. HemITAM-зависимые и hemITAM-независимые сигналы от CLEC9A регулируют эндоцитарный трафик материала мертвых клеток и способствуют процессингу и кросс-презентации пептидных DAMPs, ассоциированных с мертвыми клетками. Соответственно CLEC9A (DNGR-1) является ключевым врожденным иммунным рецептором к провоспалительным DAMPs, индуцирующих Т-клеточный адаптивный иммунный ответ [9].

Помимо CLEC9A рецептора в процессах кросс-презентации принимают участие ряд других лектиновых рецепторов С-типа. Показано, что кросс-презентация ДК человека усиливается в случае взаимодействия антигена с лектиновыми рецепторами С-типа “лангерин” и DEC-205 на клетках Лангерганса, а также рецептора CLEC4A на ДК моноцитарного гистогенеза [40].

Подчеркнём ключевой момент кросс-презентации при ИВРЗ, а именно – вовлечённость TLR-рецепторов, экспрессирующихся на ДК и взаимодействующих с провоспалительными пептидными DAMPs, в усиление активации наивных CD8+Т-лимфоцитов. Подобное усиление является следствием повышения эффективности загрузки пептида на МНС класса I в ДК, посредством стимулирования активности цитохромного фермента NOX2 [134].

Эти наблюдения позволяют предположить, в полном соответствии с “теорией опасности” Polly Matzinger, что активированные через DAMP-специфические TLR-рецепторы ДК принимают участие в мониторинге тканевого гомеостаза *in situ*, что позволяет непрерывно взаимодействовать с DAMPs, высвобождающимися в ходе системной прогрессирующей дезорганизации рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани, некротической гибели клеток и РКК при ИВРЗ. Это приводит к эффективной кросс-презентации пептидных “соединительнотканых” DAMPs и индукции аутореактивных CD8+Т-лимфоцитов.

Также в оптимизации кросс-презентации активное участие принимают белки теплового шока (HSP) посредством взаимодействия с “рецепторами-поглотителями” на ДК такими как SREC1/SCARF1, LOX-1 и SR/CD204 [102].

HSP индуцируются во время клеточного стресса и умирающие клетки экспрессируют повышенные уровни HSP. Внутриклеточные HSP, такие как HSP70 и HSP90, могут участвовать в цитозольной транслокации эндосомальных DAMPs. Внеклеточные HSP, такие как gp96, взаимодействуют с CD91- рецептором на поверхности ДК [14].

Распознавание мембраносвязанных HSP на поверхности некротических клеток или клеток, подвергнутых РГК, лектиноподобным рецептором LDL 1 способствует кросс-презентации DAMPs из этих умирающих клеток [150].

Кросс-презентация провоспалительных DAMPs в клетках осуществляется двумя основными путями – вакуолярным и цитозольным. Вакуолярный путь устойчив к ингибиторам протеасом и протекает независимо от протеасомной деградации полипептидов. В этих случаях белки, поступившие в цитозоль посредством эндоцитоза, разлагаются эндосомальными протеазами и полученные пептиды загружаются на молекулы МНС класса I независимо от цитозольной протеасомной деградации и функции транспортера, связанного с обработкой антигена (TAP). Цитозольный путь процессинга DAMPs может блокироваться ингибиторами протеасом. Соответственно в этой ситуации транслокация DAMPs из эндосом в цитоплазму сопровождается протеасомной деградацией DAMPs и продукты деградации, формируя эндосомы, загружаются на молекулы МНС класса I [62].

Необходимо отметить, что во время кросс-презентации внеклеточные белки, доставляемые в эндосомы, физически располагаются в компартменте, отличном от эндоплазматического ретикулума (ER). Молекулы же МНС класса I формируются непосредственно в ER. Комплексообразование внеклеточных белков (в нашем случае DAMPs) с молекулами МНС класса I осуществляется посредством ключевого процесса – формирования цитоплазматического комплекса загрузки пептидов (PLC).

Более подробно указанные внутриклеточные процессы кросс-презентации представлены на рис. 45.

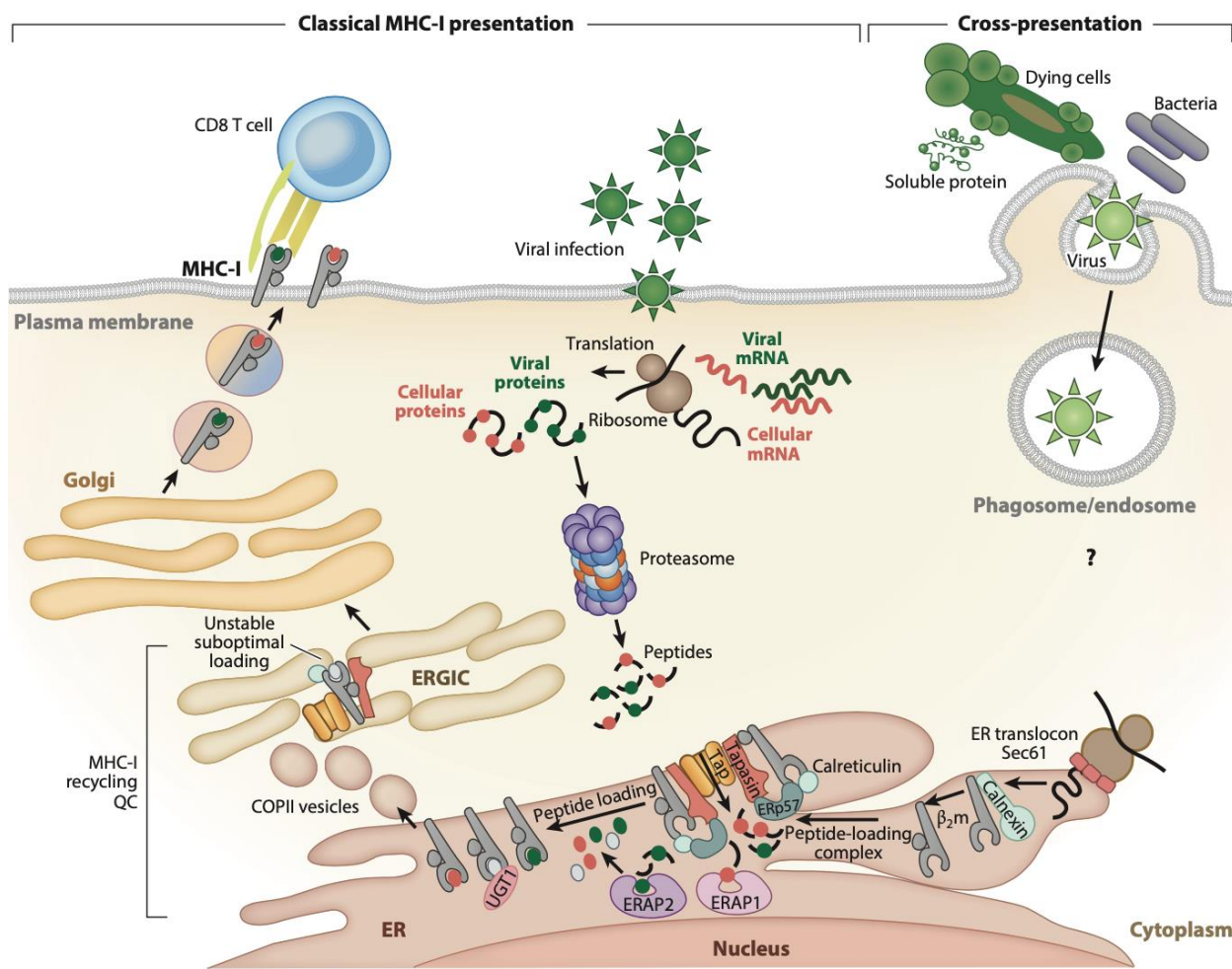


Рис. 45 Основные внутриклеточные процессы кросс-презентации, пояснения в тексте, по материалам [15].

Как видно из рис. 45, задача пространственной загрузки аллелей МНС класса I пептидом из внеклеточного источника решается следующим образом. Загрузка молекул МНС класса I пептидами, полученными из внеклеточного источника, таких как умирающие клетки (зелёного цвета), бактерии или вирусы, проводится поэтапно. Прежде всего формируются эндосомы/фагосомы, как следствие фагоцитоза, либо эндоцитоза указанного антигенного материала. Эндосомы/фагосомы, физически отдалены от эндоплазматического ретикулума (ER), где молекулы МНС класса I синтезируются, сворачиваются и загружаются пептидами. Полипептид с тяжелой цепью молекулы МНС класса I транслоцируется в просвет ER через комплекс Sec61. После взаимодействия с шапероном кальнексином, следует комплексообразование с β_2 -микроглобулином (β_2m). Гетеродимер тяжелой цепи МНС-I/ β_2m на этой стадии нестабилен и посредством кальретикулина этот гетеродимер формирует комплекс загрузки пептидов (PLC). Для стабилизации молекулы молекулы МНС класса I необходима ассоциация этих молекул с тапазином и ERp57 непосредственно в PLC в результате чего формируется канавка, восприимчивая к связыванию высокоаффинных пептидов в ER.

Внутри PLC транспортер, связанный с обработкой антигена (TAP), комплексируется с цитозольными пептидами в ER, которые образуются в результате протеасомной деградации эндогенных белков (в нашем случае с пептидных DAMPs). Эти пептиды дополнительно обрезаются ER-ассоциированными аминопептидазами ERA1 и ERA2, чтобы соответствовать длине пептида, предпочтительной для MHC класса I. После загрузки пептидом молекулы MHC класса I перемещаются в промежуточный отсек между комплексом Гольджи и ER, обозначенном как ERGIC, через везикулы, покрытые COPII, где они подвергаются контролю качества (QC) с помощью калретикулина, тапазина и гликопротеина глюкозилтрансферазы (UGT1). Молекулы MHC класса I с низкоаффинными пептидами (серые овалы) накапливаются в ERGIC. Молекулы MHC класса I с низкоаффинными пептидами служат субстратами для UGT1, а некоторые накапливаются в ERGIC и повторно поступают в PLC для другого цикла загрузки пептидов. Стабильные, оптимально загруженные молекулы MHC класса I, которые проходят контроль качества, высвобождаются и экспортируются в плазматическую мембрану для распознавания CD8+T-лимфоцитами.

Классический путь презентации MHC класса I имеет место во всех ядросодержащих клетках, тогда как кросс-презентация является специализированной функцией, выполняемой преимущественно ДК.

Таким образом, кросс-презентация относится к фундаментальным патогенетическим механизмам стерильного воспаления при ИВРЗ, усиливающих альтерацию клеток и тканей и течение воспалительного процесса.

5.4. Аутофагия и презентация ауто-DAMP при стерильном воспалении

Аутофагия относится к категории фундаментальных, эволюционно консервативных внутриклеточных процессов, обеспечивающих гомеостаз и жизнеспособность клеток за счёт внутриклеточной лизосомальной деградации цитоплазматических компонентов и переработки питательных веществ. Важнейшим качеством аутофагии является участие этого процесса в лизосомальном протеолизе *эндогенных* цитозольных и ядерных пептидов и их доставке в загрузочные отсеки MHC класса II с последующей экспрессией на АПК и индукцией АГ-специфического иммунного ответа. 20-30% природных лигандов MHC класса II происходит из эндогенных цитозольных и ядерных антигенов [33].

В процессах презентации АГ принимают участие два вида аутофагии – макроаутофагия и аутофагия, опосредованная шаперонами (СМА) [5]. При этом определяется интересная закономерность. Если кросс-презентация обуславливает презентацию *внеклеточных* пептидов из интернализированных белков с молекулами MHC класса I CD8+ цитотоксическим Т-лимфоцитам, то аутофагия обеспечивает процессинг *внутриклеточных* пептидов для загрузки на молекулы MHC класса II и индукции CD4+ Т-клеточного адаптивного иммунного ответа.

При стерильном воспалении АГ-презентирующая функция аутофагии, в основном макроаутофагии, обусловлена рецептор-опосредованным эндоцитозом провоспалительных пептидных DAMPs, формированием ключевого молекулярного комплекса LC3-II, состоящего из белков Atg5-Atg12, связанных с микротрубочками и фосфатидилэтаноламином (PE) [97].

Комплекс LC3-II закрепляется на внутренней стороне мембраны аутофагосомы и доставляет клеточные органеллы, такие как митохондрии, а также белковые агрегаты, непосредственно в аутофагосомы. Аутофагосомы, сливаясь с лизосомами, формируют аутолизосомы, где изолированное содержимое расщепляется лизосомальными гидролазами. 50 % аутолизосомы последовательно сливаются с загрузочными отсеками МНС класса II [118].

Показано, что ковалентное связывание антигенов с N-концом комплекса Atg8/LC3 усиливает их презентацию на молекулах МНС класса II CD4+T-клеткам, эпителиальными клетками, В-клетками и дендритными клетками до 20 раз [31].

Во время аутофагии, опосредованной шаперонами (СМА), связанный с лизосомой мембранный белок 2а (LAMP-2а) с помощью белков теплового шока (БТШ70) импортирует цитозольные субстраты сигнальным пептидо-зависимым способом непосредственно в лизосомы [118]. При этом в пузырьках слияния определялись молекулы МНС класса II, связанные с LAMP-2а [101].

Необходимо отметить ключевой момент в отношении участия аутофагии в презентации пептидных ауто-DAMPs при ИВРЗ. Речь идёт об активации PRR рецепторов после взаимодействия с ауто-DAMPs, с последующим инициированием ауто-DAMP-презентирующей функции аутофагии в составе МНС класса II.

В рецептор-опосредованном эндоцитозе и индукции АГ-презентирующей функции аутофагии в отношении пептидных провоспалительных DAMPs при ИВРЗ принимают участие следующие PRR рецепторы, экспрессирующиеся прежде всего на ДК:

I - это группа TLR рецепторов, состоящая из TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9, которые экспрессируются исключительно во внутриклеточных структурах, таких как эндоплазматический ретикулум (ER), эндосомы, лизосомы и эндолизосомы [67].

Значение TLR рецепторов в индукции АГ-презентирующей функции аутофагии подчёркивают, в частности, данные, свидетельствующие о том, что в фагосомах, несущих цитологический признак аутофагии - комплекс Atg8/LC3, был идентифицирован агонист TLR из материала апоптотических клеток [138]. Показано также, что АГ-презентирующая функция ДК с последующей стимуляцией Т-клеток дополнительно усиливается при индукции аутофагии в ДК после стимуляции TLR4, NOD1 и NOD2 [68].

II - это некоторые члены семейства лектиновых рецепторов С типа - CLR рецепторы. В частности, DNGR-1 (CLEC9A) рецептор, специфичный для ДК [128].

III - это семейство цитоплазматических пириновых NLR рецепторов, а также цитоплазматические ДНК сенсоры (CDS-рецепторы), такие как циклическая GMP-AMP-синтаза (cGAS) и белок AIM2 [70]. В случаях цитоплазматической экспрессии указанных PRR рецепторов лизосомальную деградацию пептидных DAMPs, обеспечивает макроаутофагия.

Аутофагия принимает участие в презентации DAMPs, связанные с выработкой аутоантител у пациентов с РА на цитруллинированные пептиды. При этом процесс везикулярного транспорта и презентации указанных пептидов в составе МНС класса II на ДК был связан с наличием белка аутофагии - Atg5 [58].

Однако задействие аутофагии в дендритных клетках в отношении презентации пептидных DAMPs с МНС класса II может способствовать противоположному эффекту, а именно - индукции DAMP-специфической толерантности. Известно, что незрелые ДК очень хорошо улавливают DAMPs из отмирающих клеток и, комплексируясь с молекулами МНС класса II в процессе макроаутофагии, индуцируют толерантность к собственным антигенам [89].

Также необходимо упомянуть о том, что аутофагия ассоциирован с процессом кросс-презентацией DAMP-пептидов на МНС класса I в ДК. Так индукция активности серин-треониновой протеинкиназы - GCN2 в ДК активирует аутофагию в этих клетках, способствуя кросс-презентации на МНС класса I [110]. Этот механизм кросс-презентации может быть объяснен участием белков аутофагии (Atg-белков) в доставке интернализированных антигенов в компартменты, которые содержат молекулы МНС класса I [129].

Механизм аутофагии особенно важен для кросс-презентации растворимых DAMPs, но не DAMPs, доставляемых посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза [96].

Как видно из представленных результатов последних исследований патогенетическое участие аутофагии в презентации ауто-DAMP при стерильном воспалении очевидно и это придаёт дополнительные возможности для научной разработки средств регулирования указанных молекулярно-клеточных процессов.

5.5. Врожденные лимфоидные клетки и адаптивный иммунитет при стерильном воспалении

Выше указывалось, что теоретическим базисом патогенеза стерильного воспаления является теория опасности Polly Matzinger, в соответствии с которой реактивность PRR-рецепторов ДК и клеток макрофагально-моноцитарного ряда позволяет сканировать состояние тканевого гомеостаза организма. При системной прогрессирующей дезорганизации рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани, некроза клеток и РГК генерация “сигналов опасности/тревоги” с последующим PRR-DAMP взаимодействием способствует индукции DAMP-специфического адаптивного иммунного ответа. Важный вклад в указанные процессы вносит

открытый в последнее десятилетие уникальный класс клеток врождённого иммунитета - врожденные лимфоидные клетки (ILCs).

ILCs – это тканевые резидентные лимфоциты, у которых отсутствуют адаптивные АГ-специфические рецепторы (TCR- и BCR-рецепторы). ILCs глубоко интегрированы в структуру практически всех видов тканей и эти клетки являются врожденными аналогами CD4+ Т-клеток-помощников (Th1, Th2 и Th17). Факторы тканевой среды, а также продуцируемый сторожевыми иммунными клетками спектр цитокинов, имеют решающее значение для определения дифференцировки ILCs [10].

Крайне важно то, что биология ILCs выходит за рамки классической иммунологии и функциональная активность этих клеток распространяется в область поддержания тканевого и метаболического гомеостаза, ремоделирования тканей, морфогенеза, репарации, регенерации, а также регуляции воспаления [10].

ILCs разделены на главные подтипы - ILC1, ILC2 и ILC3 в соответствии с направлением их дифференцировки из предшественников ILCs. Эти направления определяются ключевыми факторами транскрипции и факторами тканевого микроокружения.

Как часть врожденного иммунитета, эти клетки рано реагируют на инфекции, а также на провоспалительные DAMPs и регулируют иммунный ответ главным образом за счет выработки ими соответствующей панели цитокинов [91].

Дифференцировку клеток-предшественников в направлении ILC1 определяет экспрессия транскрипционных факторов T-box T-bet с последующей продукцией цитокинов IFN- γ , TNF- α и TGF β 1. На основании идентичности продуцируемых цитокинов ILC1 считается врожденным аналогом Th1 CD4+Т-клеток. У человека ILC1 экспрессируют CD127 - рецептор IL-7. IL-7 является лимфопоэтическим фактором роста, имеющим ключевое значение в созревании и размножении клеток лимфоидного ряда.

Дифференцировка ILC2 зависит от экспрессии транскрипционного фактора Gata-3 и продукции ими IL-4, IL-5 и IL-13. На этом основании ILC2 считается врожденным аналогом Th2 CD4+ Т-клеток. ILC2 несут характерные поверхностные маркёры и рецепторы хемокинов, которые необходимы для их распространения по разным тканям. У человека ILC2 экспрессируют CRTN2, KLRG1, SST2, CD161 и CD25.

Клетки группы ILC3 нуждаются в экспрессии ядерного фактора транскрипции ROR γ t и в активном состоянии секретуют IL-17 и/или IL-22, а также IFN- γ и GM-CSF. Соответственно ILC3 относят к врожденным аналогам Th17 CD4+Т-клеток. ILC3 участвуют во врожденном иммунном ответе на провоспалительные DAMPs, а также на бактериальное и грибковое заражение. Они играют важную роль в обеспечении гомеостаза кишечных бактерий и в регуляции активности Th17 CD4+ Т-клеток. У человека ILC3 локализуются преимущественно в собственной пластинке кишечника, в миндалинах, селезёнке, коже, эндометрии. Представленные цитокины определяют направление иммунного ответа и типы воспаления.

Кроме этого нельзя не упомянуть и об аналогии клеток-естественных киллеров (NK) с функциональной активностью CD8+ цитотоксических Т-клеток [131].

В контексте патогенеза ИВРЗ указанные параллели имеют достаточно обоснованный иммунологический смысл. Речь идёт о том, что при всех формах РГК, индуцирующих стерильное воспаление при ИВРЗ и приводящих к секреции провоспалительных DAMPs или SAMPs [5], первыми клетками, реагирующими на тканевые “сигналы опасности” являются ILCs. Активируясь, ILCs поддерживают и дополняют CD4+Т-клеточный адаптивный иммунный ответ [75].

Роль ILCs в поддержании тканевого и метаболического гомеостаза, ремоделирования тканей, процессах регенерации и регуляции воспаления подчёркивалась выше. Находящиеся в соединительной ткани ILCs активируются на ранних стадиях иммунного ответа, быстро реагируя на провоспалительные DAMPs или цитокины-индукторы, посредством специфических PRR-DAMP взаимодействий. Эти взаимодействия приводят к взаимодополняемости, а не полному дублированию функций адаптивной иммунной системы.

При ИВРЗ внеклеточное появление таких DAMPs как F-актин, HMGB1, HSP60 способствует активации ILC1 посредством PRR-DAMP-взаимодействия и, как следствие, дифференцировке Th0 в направлении Th1 CD4+Т-клеток [19]. При окислительном стрессе при витилиго взаимодействия между указанными DAMPs и Th1-поддерживающими ILC-клетками, приводят к более высокой продукции IFN- γ в ILC1 и NK-клетках [17]. Известно, что клеточный окислительный стресс является важным патогенетическим звеном при ИВРЗ.

ILC2 экспрессируют высокий уровень TLR1, TLR4 и TLR6 (уровень экспрессии этих рецепторов был даже выше, чем у своего аналога адаптивного иммунитета - Th2 CD4+ Т-клеток) и взаимодействие этих рецепторов с DAMPs индуцирует продукцию IL-5 и IL-13. Более того, было обнаружено, что ILC2 экспрессирует CD154 (лиганд рецептора CD40, играющего роль костимулирующей молекулы при активации АПК). Напомним, что CD40L экспрессируется на Th2 CD4+Т-клетках в момент индукции TCR-MHC II+пептид адаптивного иммунного ответа [85].

IL-33 был идентифицирован как некроптотический DAMP из-за его повышенной экспрессии в некроптотических эпидермальных кератиноцитах. Активное участие этого цитокина в индукции Th2 адаптивного иммунного ответа связывает таким образом некроптоз с иммунным ответом 2 типа [74,119]. IL-33 участвует не только в дифференцировке Th2, но и в активации клеток ILC2. Ткане-резидентные ILC2 в легких активируются вдыхаемыми аллергенами через эпителиальный IL-33 [88]. При некроптозе кардиомиоцитов ILC2, продуцируя IL-4, дополнительно усиливают влияние некроптоза на дифференцировку Th0 в направлении Th2 CD4+Т-клеток.

На ILC3 экспрессируются молекулы MHC класса II, что позволяет этим клеткам выполнять АГ-презентирующую функцию в отношении

провоспалительных DAMPs и индукции эффекторных реакций Th17 CD4+Т-клеток [52]. Также ILC3 помогают поддерживать резидентные тканевые регуляторные Т-клетки (T_{reg}) посредством продукции GM-CSF и воздействия этого фактора на толерогенные миелоидные популяции [99]. Существует мнение, что ILC3, также как и ILC2, действуют как важная контрольная точка в генерации, в частности, DAMP-специфичных Т-клеточно-зависимых ответов в поддержании тканевого гомеостаза [94]. Такой DAMP, как внеклеточный АТФ активирует ILC3 с последующей продукцией IL-22 - типичного цитокина Th17 адаптивного иммунного ответа [80]. Кроме того, увеличенное количество ILC3 клеток ассоциируется с повышенным уровнем IL-1 β и усугублением воспалительного артрита у мышей. Соответственно, лечение антагонистами IL-1 эффективно снижало уровень ILC3 клеток и уменьшало воспаление суставов [25].

Рис.46 иллюстрирует взаимодополняемость основных подтипов ILC клеток с вариантами CD4+клеток, имеющих несомненное патогенетическое значение при стерильной воспалении. Учитывая, что основным источником провоспалительных DAMPs при ИВРЗ являются некроз клеток и все формы РГК, на рисунке 6 представлены основные виды DAMPs, генерируемые при конкретных вариантах РГК и некрозе. Также на этом рисунке представлена схема функциональной сопряженности пар ILC1-Th1, ILC2-Th2, ILC3-Th17, обуславливающих индукцию DAMP-специфического адаптивного CD4+Т-клеточного иммунного ответа.

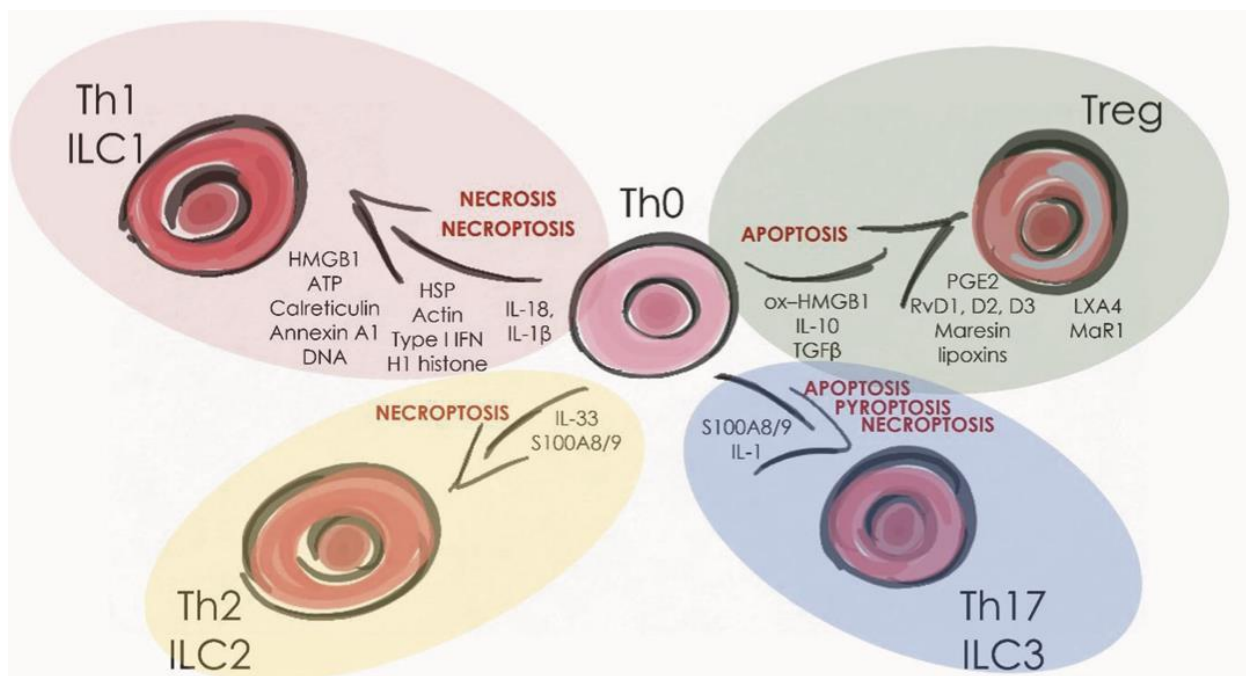


Рис. 46. Зависимость направления дифференцировки Th0-клеток и ILCs от типа РГК и появляющихся при этом в тканевой среде молекул DAMPs или SAMPs, по материалам [91].

Сокращения: HMGB1 - негистоновый ядерный высокомолекулярный групповой белок 1; PGE2 - простагландин E2; TGF β - трансформирующий фактор роста -бета

Из рис.46 видно, что некроз, а также некроптоз, пироптоз и провоспалительный апоптоз клеток, находящихся в составе КВИ *in situ*, сопровождается выбросом провоспалительных DAMPs. Первыми клетками, реагирующими на указанные DAMPs являются тканевые резидентные ILC клетки. Экспрессия указанных выше транскрипционных факторов определяет дифференцировку общего предшественника ILCs в направлении ILC1, ILC2 и ILC3. Взаимодействие PRR рецепторов указанных подтипов ILCs с DAMPs сопровождается продукцией провоспалительных цитокинов, определяющей в т. ч. и направление дифференцировки Th0 клеток. Эти процессы формируют функциональную сопряжённость и взаимодополняемость пар ILC-Th.

Взаимодействие ILC1 с такими DAMPs как HMGB1 АТФ, ДНК, БТШ, кальретикулин, аннексин А1, H1 гистон сопровождается продукцией IFN типа I, IL-18 и IL-1 β , что обуславливает поляризацию хелперных Т-клеток и ILCs в направлении ILC1-Th1.

Взаимодействие ILC2 с такими DAMPs как S100A8/9 сопровождается продукцией, в частности, IL-33 и поляризацией хелперных Т-клеток и ILCs в направлении ILC2-Th2.

Аналогично, взаимодействие S100A8/9 с ILC3 индуцирует продукцию, в частности, IL-1 и поляризацию хелперных Т-клеток и ILCs в направлении ILC3-Th17.

Представленные модели функциональной сопряжённости и взаимодополняемости ILCs и Th-CD4+Т-клеток расширило наши представления об иммунной регуляции, распространив активность врождённого и адаптивного иммунитета в область поддержания тканевого гомеостаза. Дезорганизация рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани при ИВРЗ сопровождаются закономерным выбросом провоспалительных DAMPs. Следствием PRR-DAMP взаимодействия тканевых ILCs и последующего подключения клеточных пар ILC-Th при ИВРЗ является индукция прогрессирующего системного стерильного воспаления.

Резюме

Настоящая глава обобщает предшествующие материалы, посвящённые молекулярно-клеточному базису стерильного воспаления при ИВРЗ. Концептуальные основы патогенеза ИВРЗ, в соответствии с современными представлениями, отводят реактивности врождённого и адаптивного иммунитета роль сенсора провоспалительных внутри- и внеклеточных DAMPs, появляющихся при изменениях гомеостаза рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани. Поскольку эволюционное предназначение системы иммунитета состоит в сохранении структурно-функциональной целостности внутренней среды организма, PRR-DAMP

взаимодействия составляют патогенетическую основу стерильного воспаления при ИВРЗ. Это фундаментальное положение подтверждает известный тезис: иммунологический гомеостаз – есть гомеостаз структурный [7].

Фагоцитарная активность клеток макрофагально-моноцитарного гистогенеза в отношении утилизации тканевого и клеточного детрита (клетки-мусорщики), по сути, является главным эволюционным предназначением этих клеток и сводится к функции поддержания гомеостатических тканевых параметров в пределах физиологических норм. Именно эта функциональная направленность Мф является эволюционно закреплённой и именно ей придавал главенствующее значение автор открытия этих клеток наш великий соотечественник И.И. Мечников. Участие Мф в анти-инфекционном иммунитете является частным примером адаптации макрофагальной активности в отношении индукции иммунного ответа.

Логическим следствием систематического анализа результатов исследований “сигналов опасности/тревоги”, появляющихся при повреждении тканей, стало появление в 1994 г. “теории опасности” Polly Matzinger. Идеологическим базисом этой теории является положение о том, что воспалительный иммунный ответ индуцируется указанными сигналами опасности/тревоги от поврежденных тканей, а не распознаванием “не-я”. Подобное положение коренным образом изменило наше понимание иммунопатогенеза многих заболеваний и прежде всего ИВРЗ. Надо отдать должное дару научного предвидения и глубине анализа научных фактов Polly Matzinger, поскольку основные положения этой теории лежат в основе современных представлений о патогенезе стерильного воспаления при ИВРЗ.

В процессах тканевой деструкции, некроза клеток и РГК появляются триггеры стерильного воспаления при ИВРЗ – провоспалительные DAMPs. Уникальной чертой провоспалительных DAMPs является их способность взаимодействовать с DAMP-чувствительными рецепторами, прежде всего с рецепторами врождённого иммунитета – PRR-рецепторами. Широкая распространённость этих рецепторов как на клетках врождённого иммунитета, так и на клетках тканей различного гистогенеза (таблица 2) позволяет им непрерывно сканировать состояние тканевого гомеостаза организма в целом и немедленно реагировать на появление провоспалительных DAMPs. При этом определение сывороточных провоспалительных DAMPs при ИВРЗ имеет несомненное диагностическое значение, а расчёт соотношения DAMP:SAMP позволяет определить этап стерильного воспаления.

Генерализованность патофизиологических эффектов провоспалительных DAMPs и, соответственно, системность и полиорганность поражения тканей и внутренних органов при ИВРЗ обусловлено широкой распространённостью рецепторов к “сигналам опасности”. При ИВРЗ следствием активности мембранного и внутриклеточного аппарата DAMP-чувствительных рецепторов является прогрессирующее течение стерильного воспаления и полиорганность поражения.

С учётом того, что, в частности, PRR-DAMPs взаимодействия являются триггерами активации врождённого иммунитета, ИВРЗ можно отнести к категории *системных стерильных аутовоспалительных процессов*. Сопутствующая этим процессам гиперпродукция IL-1 β и IL-1 α обуславливает мобилизацию эффекторных клеток адаптивной иммунной системы, способствуя экспансии аутореактивных Th1- и Th17-лимфоцитов и ингибируя активность регуляторных Т-лимфоцитов (Treg). Указанные “лимфоцитарные” процессы индуцируют собственно адаптивный аутоиммунный ответ.

Дополнительный вклад в инициирование, усиление, генерализацию и разрешение стерильного воспаления при ИВРЗ вносит перекрёстная реактивность DAMP-чувствительных рецепторов, т.е. способность двух или более этих рецепторов взаимодействовать с одним типом DAMP и синергически генерировать множественные эффекторные реакции.

Стерильное воспаление является многоступенчатым процессом, при котором индуцируется последовательность реакций, опосредованных лейкоцитами и резидентными клетками макрофагально-моноцитарного ряда, направленных на очищение очага воспаления от клеточного и тканевого детрита, а также провоспалительных DAMPs, присутствующих в *locus morbi*, с последующим восстановлением гомеостаза поврежденной ткани. Инициация этих процессов начинается с этапа острого воспаления. Однако неконтролируемая активность клеток острого воспаления может быть причиной стойкого повреждения тканей, лежащих в основе нозологических форм ИВРЗ. В ситуации, когда стерильный стимул не устранён, существенно возрастает вероятность хронизации воспаления и продолжения повреждения тканей.

Формирование КВИ при системном стерильном воспалении также зависит от хорошо организованной трансэндотелиальной миграции Нф - гTEM. При гTEM документируются процессы миграции Нф из очага стерильного воспаления обратно в сосудистую сеть. Эту функцию выполняет группа Нф, конститутивно экспрессирующая внутриклеточную адгезионную молекулу-1 - ICAM1^{high} высокой плотности и рецептор-1 к хемокинам группы СХС низкой плотности - CXCR1^{low}. Не исключается роль гTEM в разрешении очага продуктивного воспаления. Не меньшая роль в определении клеточного состава КВИ в *locus morbi* принадлежит миграционной активности резидентных клеток макрофагально-моноцитарного ряда и фибробластам.

Хемоаттрактантами в случаях трансэндотелиальной и трансмезотелиальной миграции Мф служит градиент провоспалительных DAMPs, продуцирующихся в очаге стерильного воспаления.

В развитии DAMP-опосредованного стерильного воспаления при ИВРЗ видное место занимает феномен кросс-презентации. На основе презентации *экзогенных, внеклеточных*, DAMPs из интернализированных белков и трансформированных или умирающих клеток с молекулами МНС класса I CD8+Т-цитотоксическим лимфоцитам активируется специфический адаптивный иммунитет.

Также, в полном соответствии с “теорией опасности” Polly Matzinger, активированные через DAMP-специфические TLR-рецепторы ДК принимают участие в мониторинге тканевого гомеостаза *in situ*, что позволяет непрерывно взаимодействовать с DAMPs, высвобождающимися в ходе системной прогрессирующей дезорганизации рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани, некротической гибели клеток и РГК при ИВРЗ. Это приводит к эффективной кросс-презентации дендритными клетками пептидных “соединительнотканых” DAMPs и индукции аутореактивных CD8+Т-лимфоцитов.

При стерильном воспалении не менее патогенетически значима аутофагия. Лизосомальный протеолиз *эндогенных* цитозольных и ядерных пептидов, их доставка в загрузочные отсеки МНС класса II с последующей экспрессией на АПК индуцирует DAMP-специфический адаптивный иммунный ответ. Также важно участие аутофагии, точнее, белков аутофагии (Atg-белков), в кросс-презентации DAMP-пептидов на МНС класса I в ДК.

Модель функциональной сопряженности и взаимодополняемости ILCs и Th-CD4+Т-клеток расширило наши представления об иммунной регуляции, распространив активность врожденного и адаптивного иммунитета в область поддержания тканевого гомеостаза, морфогенеза, репарации, регенерации и воспаления. Следствием PRR-DAMP взаимодействия тканевых ILCs и последующего подключения клеточных пар ILC-Th при ИВРЗ является индукция прогрессирующего системного стерильного воспаления.

Таким образом, представленные в настоящем обзоре материалы отражают различные аспекты патогенеза стерильного воспаления при ИВРЗ. Эти материалы, а также материалы предшествующих обзоров, отражают полную картину современных представлений о молекулярно-клеточных основах патогенеза ИВРЗ и определяют перспективные молекулярные и клеточные мишени с целью регуляции и/или ингибирования активности стерильного воспаления при ИВРЗ.

Литература

1. Бернет Ф. Клеточная иммунология. Мир. 1971 г. 541 с.
2. Воспаление. Руководство для врачей. Под ред. В.В. Струкова, В.С. Паукова. М.: Медицина, 1995. С. 219.
3. Потапнев М.П. Иммунные механизмы стерильного воспаления // Иммунология, 2015. Т. 36, № 5. С.312-318.
4. Саидов М.З. DAMP-опосредованное воспаление и регулируемая гибель клеток при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях // Медицинская иммунология, 2023. Т. 25, № 1. С. 7-38. doi: 10.15789/1563-0625-DMI-2557
5. Саидов М.З. Аутофагия, апоптоз, некроптоз, пироптоз и нетоз в патогенезе иммуновоспалительных ревматических заболеваний // Медицинская иммунология, 2022. Т. 24, № 4. С. 659-704. doi: 10.15789/1563-0625-AAN-2482.
6. Саидов М.З. Патогенетическое значение клеточного инфильтрата при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях // Медицинская иммунология, 2021. Т. 23, № 6. С.1239-1274. doi.:10.15789/1563-0625-PVO-2386.

7. Струков А.И., Бегларян А.Г. Патологическая анатомия и патогенез коллагеновых болезней. Медгиз. 1963 г. 323 с.
8. Abdulahad D.A., Westra J., Bijzet J., Limburg P.C., Kallenberg C.G., Bijl M. High mobility group box 1 (HMGB1) and anti-HMGB1 antibodies and their relation to disease characteristics in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res. Ther.*, 2011;13(3):R71. doi: 10.1186/ar3332
9. Ahrens S., Zelenay S., Sancho D., Hanč P., Kjær S., Feest, C., Fletcher G., Durkin C., Postigo A., Skehel M., Batista F., Thompson B., Way M., Reis e Sousa C., Schulz O. (2012). F-Actin Is an Evolutionarily Conserved Damage-Associated Molecular Pattern Recognized by DNGR-1, a Receptor for Dead Cells. *Immunity*, 2012, Vol.36, no.4, pp. 635-645. doi:10.1016/j.immuni.2012.03.008
10. Almeida F. F., Belz G. T. Innate lymphoid cells: models of plasticity for immune homeostasis and rapid responsiveness in protection. *Mucosal Immunol.* 2016; Vol.9, no.5, pp.1103–1112. doi: 10.1038/mi.2016.64
11. Ayres-Sander C.E., Lauridsen H., Maier C.L., Sava P., Pober J.S., Gonzalez A.L. Transendothelial migration enables subsequent transmigration of neutrophils through underlying pericytes. 2013, *PLOS ONE* 8(3), e6002 doi: 10.1371/journal.pone.0060025.
12. Babelova A., Moreth K., Tsalastra-Greul W., Zeng-Brouwers J., Eickelberg O., Young M. F., Bruckner P., Pfeischieter J., Schaefer R.M., Grone H-J., Schaefer L. Biglycan, a danger signal that activates the NLRP3 inflammasome via Toll-like and P2X receptors. *Journal of Biological Chemistry*, 2009, Vol.284, no.36, pp. 24035–24048. doi: 10.1074/jbc.M109.014266.
13. Bertheloot D. Latz E. HMGB1, IL-1alpha, IL-33 and S100 proteins: dual-function alarmins. *Cell Mol. Immunol.* 2017, Vol.14, no.1, pp.43–64. doi: 10.1038/cmi.2016.34.
14. Binder R. J. Functions of heat shock proteins in pathways of the innate and adaptive immune system. *J. Immunol.* 2014, Vol.193, no.12, pp.5765–5771. doi: 10.4049/jimmunol.1401417
15. Blander J. M. Regulation of the Cell Biology of Antigen Cross-Presentation. *Annual Review of Immunology*, 2018, Vol.36, no.1, pp.717–753. doi:10.1146/annurev-immunol-041015-055523
16. Block H., Herter J.M., Rossaint J., Stadtmann A., Kliche S., Lowel C.A., Zarbock A. Crucial role of SLP-76 and ADAP for neutrophil recruitment in mouse kidney ischemia–reperfusion injury. *J. Exp. Med.* 2012, Vol.209, no.2, pp.407– 421. doi: 10.1084/jem.20111493.
17. Boniface K., Passeron T., Seneschal J., Tulic M.K. Targeting innate immunity to combat cutaneous stress: the vitiligo perspective. *Front Immunol.* 2021;12:613056. doi.org/10.3389/fimmu.2021.613056
18. Bouchon A., Facchetti F., Weigand M. A., Colonna M. TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock. *Nature*, 2001, Vol.410, no.6832, pp.1103–1107. doi: 10.1038/35074114.
19. Brenu E. W., Staines D.R., Tajouri L., Huth T., Ashton K.J., Marshall-Gradisnik S.M. Heat shock proteins and regulatory T cells. *Autoimmune Dis.*, 2013, pp.1-8. doi:10.1155/2013/813256
20. Broz P., Dixit V. M. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling. *Nat. Rev. Immunol.*, 2016, Vol.16, no.7, pp. 407–420. doi: 10.1038/nri.2016.58
21. Buckley C. D., Ross E. A., McGettrick H. M., Osborne C. E., Haworth O., Schmutz C., Stone P.C., Salmon M., Matharu N.M., Vohra R.K., Nash G.B., Rainger G.E. Identification of a phenotypically and functionally distinct population of long-lived

- neutrophils in a model of reverse endothelial migration. *J. Leukoc. Biol.*, 2006, Vol.79, no.2, pp.303–311. doi: 10.1189/jlb.0905496.
22. Caielli S., Athale S., Domic B., Murat E., Chandra M., Banchereau R., Baisch J., Phelps K., Clayton S., Gong M., Wright T., Punaro M., Palucka K., Guiducci C., Banchereau J., Pascual V. Oxidized mitochondrial nucleoids released by neutrophils drive type I interferon production in human lupus. *J. Exp. Med.*, 2016, Vol.213, no.5, pp. 697–713. doi: 10.1084/jem.20151876.
 23. Carman C. V., Sage P. T., Sciuto T. E., de la Fuente M. A., Geha R. S., Ochs H.D., Dvorak H. F., Dvorak A.M., Springer T.A. Transcellular diapedesis is initiated by invasive podosomes. *Immunity*, 2007, Vol.26, no.6, pp.784–797. doi: 10.1016/j.immuni.2007.04.015.
 24. Cerezo A., L., Šumová, B., Prajzlerová, K., Veigl, D., Damgaard, D., Nielsen, C. H., Pavelka K., Vencovský J., Šenolt, L. Calcizzarin (S100A11): a novel inflammatory mediator associated with disease activity of rheumatoid arthritis. *Arthritis Research Therapy*, 2017, Vol.19(1):79. doi:10.1186/s13075-017-1288-y
 25. Chan T. Y., Yen C. L., Huang Y. F., Lo P. C., Nigrovic P.A., Cheng C. Y., Wang W.Z., Wu S. Y., Shieh C. C. Increased ILC3s associated with higher levels of IL-1beta aggravates inflammatory arthritis in mice lacking phagocytic NADPH oxidase. *Eur. J. Immunol.* 2019, Vol.49, no.11, pp.2063–2073. doi: 10.1002/eji.201948141.
 26. Chen C. J., Kono H., Golenbock D., Reed G., Akira S., Rock K. L. Identification of a key pathway required for the sterile inflammatory response triggered by dying cells. *Nat. Med.* 2007, Vol.13, no.7, pp.851–856. doi: 10.1038/nm1603.
 27. Chen C. J., Shi Y., Hearn A., Fitzgerald K., Golenbock D., Reed G., Akira S., Rock K.L. MyD88-dependent IL-1 receptor signaling is essential for gouty inflammation stimulated by monosodium urate crystals. *J. Clin. Invest.* 2006, Vol.116, no.8, pp. 2262–2271. doi: 10.1172/JCI28075.
 28. Chen G. Y., Nunez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat. Rev. Immunol.*, 2010, Vol.10, no.12, pp.826–837. doi: 10.1038/nri2873.
 29. Chiba, S., Ikushima H., Ueki H., Yanai H., Kimura Y., Hangai S., Nishio J., Negishi H., Tamura T., Saijo S., Iwakura Y., Taniguchi T. Recognition of tumor cells by Dectin-1 orchestrates innate immune cells for anti-tumor responses. *eLife*, 3, e04177, 2014. doi: 10.7554/eLife.04177.
 30. Colom B., Bodkin J. V., Beyrau M., Woodfin A., Ody C., Rourke C., Chavakis T., Brohi K., Imhof B., Nourshargh S. Leukotriene B4–neutrophil elastase axis drives neutrophil reverse transendothelial cell migration in vivo. *Immunity*, 2015, Vol.42, no.6, pp.1075–1086. doi: 10.1016/j.immuni.2015.05.010.
 31. Comber J.D., Robinson T. M., Siciliano N. A., Snook A. E., Eisenlohr L. C. Functional macroautophagy induction by influenza A virus without a contribution to MHC-class II restricted presentation. *J. Virol.*, 2011, Vol.85, no.13, pp.6453–6463. doi: 10.1128/JVI.02122-10.
 32. De Rivero Vaccari J. C., Brand F.J., Berti A.F., Alonso O. F., Bullock M. R., Vaccari J.P. Mincle signaling in the innate immune response after traumatic brain injury. *J. Neurotrauma*, 2005, Vol.32, no.4, pp. 228–236. doi: 10.1089/neu.2014.3436.
 33. Dengjel J., Schoor O., Fischer R., Reich M., Kraus M., Muller M., Kreymborg K., Altenberend F., Brandenburg J., Kalbacher H., Brock R., Driessen C., Rammensee H. G., Stevanovic S. Autophagy promotes MHC class II presentation of peptides from intracellular source proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2005, Vol.102, no.22, pp. 7922–7927. doi: 10.1073/pnas.0501190102
 34. De Oliveira S., Rosowski E. E., Huttenlocher A. Neutrophil migration in infection and wound repair: going forward in reverse. *Nat. Rev. Immunol.*, 2016, Vol. 16, pp. 378–391. doi.org/10.1038/nri.2016.49

35. Deppermann C., Kubes P. Start a fire, kill the bug: the role of platelets in inflammation and infection. *Innate Immun.*, 2018, Vol.24, no.6, pp.335–348. doi: 10.1177/1753425918789255.
36. Di Virgilio F., Dal Ben D., Sarti A. C., Giuliani A. L., Falzoni S. The P2X7 receptor in infection and inflammation. *Immunity*, 2017, Vol.47, no.1, pp.15–31. doi: 10.1016/j.immuni.2017.06.020.
37. Duvvuri B., Pachman L.M., Morgan G., Khojah A.M., Klein-Gitelman M., Curran M.L., Doty S., Lood C. Neutrophil extracellular traps in tissue and periphery in juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheumatol.*, 2020, Vol.72, no.2, pp. 348–358. doi: 10.1002/art.41078.
38. Eigenbrod T., Park J. H., Harder J., Iwakura Y., Nunez G. Cutting edge: critical role for mesothelial cells in necrosis-induced inflammation through the recognition of IL-1 α released from dying cells. *J. Immunol.*, 2008, Vol.181, no.12, pp.8194–8198. doi: 10.4049/jimmunol.181.12.8194
39. Fayyaz A., Kurien B. T., Scofield R. H. Autoantibodies in Sjögren's syndrome. *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 2016, Vol.42, no.3, pp. 419–434. doi: 10.1016/j.rdc.2016.03.002
40. Fehres C. M., Kalay H., Bruijns S. C., Musaafir S. A., Ambrosini M., Bloois L., Vliet S.J., Storm G., Garcia-Vallejo J.J., Kooyk Y. Cross-presentation through langerin and DC-SIGN targeting requires different formulations of glycan-modified antigens. *J. Control Release*, 2015, Vol. 203, pp.67–76. doi: 10.1016/j.jconrel.2015.01.040.
41. Frangou E., Vassilopoulos D., Boletis J., Boumpas D.T. An emerging role of neutrophils and NETosis in chronic inflammation and fibrosis in systemic lupus erythematosus (SLE) and ANCA-associated vasculitides (AAV): implications for the pathogenesis and treatment. *Autoimmun. Rev.*, 2019, Vol.18, no.8, pp.751–760. doi: 10.1016/j.autrev.2019.06.011
42. Fu, L., Han L., Xie C., Li W., Lin L., Pan S., Zhou Y., Li Z., Jin M., Zhang A. Identification of extracellular actin as a ligand for triggering receptor expressed on myeloid cells-1 signaling. *Front. Immunol.*, 2017, Vol.8, 917. doi.org/10.3389/fimmu.2017.00917.
43. Gabay C., Lamacchia C., Palmer G. IL-1 pathways in inflammation and human diseases. *Nature Rev. Rheumatol.*, 2010, Vol. 6, no.4, pp. 232–241. doi: 10.1038/nrrheum.2010.4.
44. Girbl T., Lenn T., Perez L., Rolas L., Barkaway A., Thiriout A., Fresno C.D., Lynam E., Hub E., Thelen M., Graham G., Alon R., Sancho D., Andrian U.H., Voisin M-B., Rot A., Nourshargh S. Distinct compartmentalization of the chemokines CXCL1 and CXCL2 and the atypical receptor ACKR1 determine discrete stages of neutrophil diapedesis. *Immunity*, 2018, Vol.49, no.6, pp.1062–1076. doi: 10.1016/j.immuni.2018.09.018.
45. Goldstein R.S., Bruchfeld A., Yang L., Qureshi A.R., Gallowitsch-Puerta M., Patel N.B., Huston B.J., Chavan S., Rosas-Ballina M., Gregersen P.K., Czura C.J., Sloan R.P., Sama A.E., Tracey K.J. Cholinergic anti-inflammatory pathway activity and High Mobility Group Box-1 (HMGB1) serum levels in patients with rheumatoid arthritis. *Mol Med.* 2007, Mar-Apr;13(3-4):203-209. doi: 10.2119/2006-00108.Goldstein.
46. Gong T., Liu L., Jiang W., Zhou R. DAMP-sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases. *Nature Reviews Immunology*, 2020, Vol.20, no.2, pp.95–112. doi:10.1038/s41577-019-0215-7.
47. Gong Y., Koh D. R. Neutrophils promote inflammatory angiogenesis via release of preformed VEGF in an in vivo corneal model. *Cell Tissue Res.*, 2010, Vol. 339, no.2, pp. 437–448. doi: 10.1007/s00441-009-0908-5.

48. Halle A., Hornung V., Petzold G.C., Stewart C.R., Monks B.G., Reinheckel T., Fitzgerald K.A., Latz E., Moore K.J., Golenbock D.T. The NALP3 inflammasome is involved in the innate immune response to amyloid- β . *Nature Immunol.*, 2008, Vol.9, no.8, pp. 857–865. doi: 10.1038/ni.1636.
49. Hangai S., Ao T., Kimura Y., Matsuki K., Kawamura T., Negishi H., Nishio J., Kodama T., Taniguchi T., Yanai H. PGE2 induced in and released by dying cells functions as an inhibitory DAMP. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2016, Vol.113, no.14, pp.3844–3849. doi.org/10.1073/pnas.1602023113.
50. Harding, S. M., Benti J.L., Irianto J., Discher D.E., Minn A.J., Greenberg R.A. Mitotic progression following DNA damage enables pattern recognition within micronuclei. *Nature*, 2017, Vol.548, no.7668, pp.466–470. doi: 10.1038/nature23470.
51. Hardison S. E., Brown G. D. C-type lectin receptors orchestrate antifungal immunity. *Nat. Immunol.*, 2012, Vol.13, no.9, pp.817–822. doi: 10.1038/ni.2369.
52. Hepworth M.R., L.A. Monticelli T.C. Fung C.G. Ziegler S. Grunberg R. Sinha A.R. Mantegazza H.L. Ma A. Crawford J.M. Angelosanto J.V., Wherry E.J., Koni P.A., Bushman F.D., Elson C.O., Eberl G., Artin D., Sonnenberg G.F. Innate lymphoid cells regulate CD4+ T-cell responses to intestinal commensal bacteria. *Nature*, 2013, Vol.498, no.7452, pp.113–117. doi.org/10.1038/nature12240.
53. Hu B., Jin C., Li H-B., Tong J., Ouyang X., Cetinbas N.M., Zhu S., Strowig T., Lam F.C., Zhao C., Henao-Mejia J., Yimaz O., Fitzgerald K.A., Eisenbarth S.C., Elinav E., Flavell R.A. The DNA-sensing AIM2 inflammasome controls radiation-induced cell death and tissue injury. *Science*, 2016, Vol.354, no.6313, pp.765–768. doi: 10.1126/science.aaf7532.
54. Huang Q. Q., Sobkoviak R., Jockheck-Clark A.R., Shi B., Mandelin A.M., Tak P.P., Haines G.K., Nicchitta C.V., Pope R.M. Heat shock protein 96 is elevated in rheumatoid arthritis and activates macrophages primarily via TLR2 signaling. *J. Immunol.* 2009, Vol.182, no.8, pp.4965-4973. doi: 10.4049/jimmunol.0801563.
55. Huber-Lang M., Lambris J.D., Ward P.A. Innate immune responses to trauma. *Nat. Immunol.*, 2018, Vol. 19, no.4, pp.327–341. doi.org/10.1038/s41590-018-0064-8.
56. Hudson B. I. Lippman M. E. Targeting RAGE signaling in inflammatory disease. *Annu. Rev. Med.*, 2018, Vol. 69, pp.349–364. doi.org/10.1146/annurev-med-041316-085215.
57. Huysamen C., Willment J.A., Dennehy K.M., Brown G.D. CLEC9A is a novel activation C-type lectin-like receptor expressed on BDCA3+ dendritic cells and a subset of monocytes. *J. Biol. Chem.*, 2008, Vol.283, no.24, pp.16693–16701. doi: 10.1074/jbc.M709923200.
58. Ireland J.M., Unanue E.R. Autophagy in antigen-presenting cells results in presentation of citrullinated peptides to CD4 T cells. *J. Exp. Med.*, 2011, Vol. 208, no.13, pp.2625–2632. doi: 10.1084/jem.20110640.
59. Janeway, C. A. Approaching the Asymptote? Evolution and Revolution in Immunology. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 1989, Vol. 54, Pt.1, pp. 1–13. doi:10.1101/sqb.1989.054.01.003.
60. Jay T. R., von Saucken V. E., Landreth G. E. TREM2 in neurodegenerative diseases. *Mol. Neurodegener.*, 2017, 12, 56. doi.org/10.1186/s13024-017-0197-5
61. Jenkins S. J., Rucker I. D., Cook P. C., Jones L. H., Finkelman F. D., Local macrophage proliferation, rather than recruitment from the blood, is a signature of TH2 inflammation. *Science*, 2011, Vol.332, no.6035, pp.1284–1288. doi: 10.1126/science.1204351.
62. Joffre O. P., Segura E., Savina A., Amigorena S. Cross-presentation by dendritic cells. *Nature Reviews Immunology*, 2012, Vol.12, no.8, pp.557–569. doi:10.1038/nri3254.

63. Jog N.R., Blanco I., Lee I., Putterman C., Caricchio R. Urinary high-mobility group box-1 associates specifically with lupus nephritis class V. *Lupus*, 2016, Vol.25, no.14, pp.1551-1557. doi: 10.1177/0961203316644331.
64. Jones H. R., Robb C. T., Perretti M., Rossi A. G. The role of neutrophils in inflammation resolution. *Semin. Immunol.*, 2016, Vol.28, no.2, pp.137-145. doi: 10.1016/j.smim.2016.03.007.
65. Jongbloed S. L., Kassianos A. J., McDonald K. J., Clark G. J., Ju X., Angel C. E., Chen C.J., Dunbar P.R., Wadley R.B., Jeet V., Vulink J.A., Hart D.N., Radford K. J. Human CD141+(BDCA-3)+dendritic cells (DCs) represent a unique myeloid DC subset that cross-presents necrotic cell antigens. *The Journal of Experimental Medicine*, 2010, Vol.207, no.6, pp. 1247-1260. doi:10.1084/jem.20092140.
66. Karmakar, M., Katsnelson, M. A. Dubyak, G. R. Neutrophil P2X7 receptors mediate NLRP3 inflammasome-dependent IL-1beta secretion in response to ATP. *Nat. Commun.* 2016, 7, 10555. doi.org/10.1038/ncomms10555
67. Kawasaki, T. Kawai, T. Toll-like receptor signaling pathways. *Front.Immunol.*, 2014, 5, 461. doi:10.3389/fimmu.2014.00461
68. Khan N., Vidyarthi A., Pahari S., Negi S., Aqdas M., Nadeem S., Agnihotri T., Agrewala J.N. Signaling through NOD-2 and TLR-4 bolsters the T cell priming capability of dendritic cells by inducing autophagy. *Sci. Rep. Scientific Reports*, 2016, 6:1908. doi:10.1038/srep19084
69. Klemperer P. The concept of collagen diseases. *Am. J. Pathol*, 1950, Vol. XXVI, no. 4, pp. 505-519.
70. Komada T., Chung H., Lau A., Platnich J.M., Beck P.L., Benediktsson H., Duff H.J., Jenne C.N., Muruve D.A. Macrophage uptake of necrotic cell DNA activates the Aim2 inflammasome to regulate a proinflammatory phenotype in CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2018, Vol.29, no.4, pp. 1165-1181. doi: 10.1681/ASN.2017080863.
71. Kong D., Shen Y., Liu G., Zuo S., Ji Y., Lu A., Nakamura M., Lazarus M., Stratakis C.A., Breyer R.M., Yu Y. PKA regulatory II alpha subunit is essential for PGD2-mediated resolution of inflammation. *J. Exp. Med.*, 2016, Vol. 213, no.10, pp. 2209-2226. doi: 10.1084/jem.20160459.
72. Kono H. Rock K. L. How dying cells alert the immune system to danger. *Nature Rev. Immunol.*, 2008, Vol.8, no.4, pp.279-289. doi:10.1038/nri2215
73. Kono H., Karmarkar D., Iwakura Y. Rock K. L. Identification of the cellular sensor that stimulates the inflammatory response to sterile cell death. *J. Immunol.*, 2010, Vol. 184, no.8, pp.4470-4478. doi: 10.4049/jimmunol.0902485.
74. Kovalenko A., Kim J.C., Kang T.B., Rajput A., Bogdanov K., Dittrich-Breiholz O., Kracht M., Brenner O., Wallach D. Caspase-8 deficiency in epidermal keratinocytes triggers an inflammatory skin disease. *J. Exp. Med.*, 2009, Vol.206, no.10, pp.2161-2177. doi: 10.1084/jem.20090616
75. Land W. G. Role of Damage-Associated Molecular Patterns in Light of Modern Environmental Research: A Tautological Approach. *International Journal of Environmental Research*, 2020, Vol. 14, no.5, pp. 583-604. doi: 10.1007/s41742-020-00276-z
76. Land W G. Use of DAMPs and SAMPs as therapeutic targets or therapeutics: a note of caution. *Mol. Diagn. Ther.*, 2020, Vol.24, no.3, pp.251-262. doi.org/10.1007/s40291-020-00460-z
77. Lee G. S., Subramanian N., Kim A., Aksentijevich I., Goldbach-Mansky R., Sacks D.B., Germain R.N., Kastner D.L., Chae J.J., The calcium-sensing receptor regulates the NLRP3 inflammasome through Ca²⁺ and cAMP. *Nature*, 2012, Vol.492, no.7427, pp. 123-127. doi: 10.1038/nature11588.

78. Ley K., Laudanna C., Cybulsky M. I., Nourshargh S. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. *Nat. Rev. Immunol.*, 2007, Vol.7, no.9, pp.678–689. doi: 10.1038/nri2156.
79. Li Y., Xu P., Xu K., Cai Y.-S., Sun M., Yang L., Sun J., Lu S. Methotrexate affects HMGB1 expression in rheumatoid arthritis, and the downregulation of HMGB1 prevents rheumatoid arthritis progression. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2016, Vol. 420, no.1-2, pp.161–170. doi:10.1007/s11010-016-2783-1
80. Lindahl H., Olsson T. Interleukin-22 Influences the Th1/Th17 Axis. *Front Immunol.* 2021;12:618110. doi.org/10.3389/fimmu.2021.618110
81. Lopalco G., Cantarini L., Vitale A., Iannone F., Anelli M. G., Andreozzi L., Lapadula G., Galeazzi M., Rigante D. Interleukin-1 as a Common Denominator from Autoinflammatory to Autoimmune Disorders: Premises, Perils, and Perspectives. *Mediators of Inflammation*, 2015; 2015:194864. doi:10.1155/2015/194864
82. Lotfi R., Herzog G.I., DeMarco R.A., Beer-Stolz D., Lee J.J., Rubartelli A., Schrezenmeier H., Lotze M.T. Eosinophils oxidize damage-associated molecular pattern molecules derived from stressed cells. *J. Immunol.*, 2009, Vol.183, no. 8, pp. 5023–5031. doi: 10.4049/jimmunol.0900504.
83. Lukens J. R., Gross J. M., Kanneganti T. D. IL-1 family cytokines trigger sterile inflammatory disease. *Front. Immunol.*, 2012, 3:315. doi.org/10.3389/fimmu.2012.00315
84. Ma F., Li B., Liu S., Lye S., Yu Y., Wu A., Cheng G. Positive feedback regulation of type I IFN production by the IFN-inducible DNA sensor cGAS. *J. Immunol.*, 2015, Vol. 194, no.4, pp.1545–1554. doi: 10.4049/jimmunol.1402066.
85. Maggi L., Montaini G., Mazzoni A., Rossetini B., Capone M., Rossi M. C., Santarlasci V., Liotta F., Rossi O., Gallo O., De Palma R., Maggi E., Cosmi L., Romagnani S., Annunziato F. Human circulating group 2 innate lymphoid cells can express CD154 and promote IgE production. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2017, Vol.139, no.3, pp.964–976.e4. doi:10.1016/j.jaci.2016.06.032
86. Mangan M. S. J., Olhava E.J., Roush W.R., Seidel H.M., Glick G.D., Latz E. Targeting the NLRP3 inflammasome in inflammatory diseases. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2018, Vol. 17, no.8, pp.588–606. doi: 10.1038/nrd.2018.97.
87. Martin C.A., Carsons S.E., Kowalewski R., Bernstein D., Valentino M., Santiago-Schwarz F. Aberrant extracellular and dendritic cell (DC) surface expression of heat shock protein (hsp)70 in the rheumatoid joint: possible mechanisms of hsp/DC-mediated cross-priming. *J. Immunol.*, 2003, Vol.171, no.11, pp.5736-5742. doi: 10.4049/jimmunol.171.11.5736.
88. Matha L., Romera-Hernandez M., Steer C.A., Yin Y.H., Orangi M., Shim H., Chang C., Rossi F.M., Takei F. Migration of lung resident group 2 innate lymphoid cells link allergic lung inflammation and liver immunity. *Front Immunol.*, 2021;12:679509. doi.org/10.3389/fimmu.2021.679509
89. Matsuzawa-Ishimoto Y., Hwang S., Cadwell, K. Autophagy and Inflammation. *Annual Review of Immunology*, 2018, Vol. 36, pp.73–101. doi:10.1146/annurev-immunol-042617-053253
90. Matzinger P. Tolerance, Danger, and the Extended Family. *Annual Review of Immunology*, 1994, Vol. 12, pp. 991–1045. doi:10.1146/annurev.iy.12.040194.005015
91. Mázló A., Jenei V., Burai S., Molnár T., Bácsi A., Koncz G. Types of necroinflammation, the effect of cell death modalities on sterile inflammation. *Cell Death and Disease*, 2022, 13:423. doi.org/10.1038/s41419-022-04883-w.
92. McDonald B., Kubes P. Cellular and molecular choreography of neutrophil recruitment to sites of sterile inflammation. *J. Mol. Med.*, 2011, Vol. 89, no 11, pp.1079–1088. doi: 10.1007/s00109-011-0784-9.

93. McDonald B., Pittman K., Menezes G. B., Hirota S. A., Slaba, I., Waterhouse, C. C. M., Beck P.L., Muruve D.A., Kubes, P. Intravascular Danger Signals Guide Neutrophils to Sites of Sterile Inflammation. *Science*, 2010, Vol. 3306, no.6002, pp. 362–366. doi:10.1126/science.1195491
94. Melo-Gonzalez, F., Kammoun, H., Evren, E., Dutton, E. E., Papadopoulou, M., Bradford, B. M., Tanes C., Fardus-Reid F., Swan J.R., Bittinger K., Mabbott N.A., Vallance B.A., Willinger T., Withers D.R., Hepworth M. R. Antigen-presenting ILC3 regulate T cell-dependent IgA responses to colonic mucosal bacteria. *The Journal of Experimental Medicine*, 2019, Vol.216, no.4, pp.728-742. doi:10.1084/jem.20180871
95. Miles K., Clarke D. J., Lu W., Sibinska Z., Beaumont P. E., Davidson D.J., Barr T.A., Campopiano D.J., Gray M. Dying and necrotic neutrophils are anti-inflammatory secondary to the release of α -defensins. *J. Immunol.*, 2009, Vol.183, no.3, pp.2122–2132. doi: 10.4049/jimmunol.0804187.
96. Mintern J. D., Macri C., Chin W. J., Panozza S. E., Segura E., Patterson N.L., Zeller P., Bourges D., Bedoui S., McMillan P.J., Idris A., Nowell C.J., Brown A., Radford J., Johnston A.P., Villadangos J.A. Differential use of autophagy by primary dendritic cells specialized in cross-presentation. *Autophagy*, 2015, Vol.11, no.6, pp.906–917. doi: 10.1080/15548627.2015.1045178.
97. Mizushima N., Yoshimori T., Levine B. Methods in mammalian autophagy research. *Cell*, 2010, Vol. 140, no. 3, pp. 313–326. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.028.
98. Moreth K., Iozzo R.V., Schaefer L. Small leucine-rich proteoglycans orchestrate receptor crosstalk during inflammation. *Cell Cycle*. 2012, Vol.11, no.11, pp.2084–2091. doi.org/10.4161/cc.20316
99. Mortha A., Chudnovskiy A., Hashimoto D., Bogunovic M., Spencer S., Belkaid Y., Merad M. Microbiota-dependent crosstalk between macrophages and ILC3 promotes intestinal homeostasis. *Science*, 2014, Vol.343, pp.1439-1440. doi: 10.1126/science.1252785
100. Mueller D.L., Jenkins M.K., Schwartz R.H. Clonal expansion versus functional clonal inactivation: a costimulatory signalling pathway determines the outcome of T cell antigen receptor occupancy. *Annu. Rev. Immunol.*, 1989, Vol. 7, pp.445–480. doi: 10.1146/annurev.iy.07.040189.002305.
101. Münz, C. Antigen Processing for MHC Class II Presentation via Autophagy. *Frontiers in Immunology*, 2012, Vol. 3. doi:10.3389/fimmu.2012.00009
102. Murshid A., Gong J., Calderwood S. K. The role of heat shock proteins in antigen cross presentation. *Front. Immunol.*, 2012, 3:63. doi.org/10.3389/fimmu.2012.00063
103. Nastase, M. V., Young, M. F., Schaefer, L. (2012). Biglycan. A Multivalent Proteoglycan Providing Structure and Signals *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 2012, Vol.60, no.12, pp.963–975. doi:10.1369/0022155412456380
104. Nieswandt B., Watson S.P. Platelet–collagen interaction: Is GPVI the central receptor? *Blood*, 2003, Vol.102, no.2, pp.449–461. doi: 10.1182/blood-2002-12-3882.
105. Nourshargh S., Alon R. Leukocyte migration into inflamed tissues. *Immunity*, 2014, Vol. 41, no.5, pp.694–707. doi: 10.1016/j.immuni.2014.10.008.
106. Nourshargh S., Hordijk P. L., Sixt M. Breaching multiple barriers: leukocyte motility through venular walls and the interstitium. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2010, Vol.11, no.5, pp.366–378. doi: 10.1038/nrm2889.
107. Peters N. C., Egen J. G., Secundino N., Debrabant A., Kimblin N., Kamhawi S., Lawyer P., Fay M.P., Germain R.N., Sacks D. In vivo imaging reveals an essential role for neutrophils in leishmaniasis transmitted by sand flies. *Science*, 2008, Vol. 321, no.5891, pp.970–974. doi: 10.1126/science.1159194.
108. Pober J. S., Sessa W. C. Evolving functions of endothelial cells in inflammation. *Nat.Rev.Immunol.*, 2007, Vol.7, no.10, pp.803–815. doi: 10.1038/nri2171.

109. Powell D., Tauzin S., Hind L. E., Deng Q., Beebe D. J., Huttenlocher A. Chemokine signaling and the regulation of bidirectional leukocyte migration in interstitial tissues. *Cell Rep.*, 2017, Vol. 19, no.8, pp.1572–1585. doi: 10.1016/j.celrep.2017.04.078.
110. Ravindran R., Khan N., Nakaya H.I., Li S., Loebbermann J., Maddur M.S., Park Y., Jones D.P., Chappert P., Davoust J., Weiss D.S., Virgin H.W., Ron D., Pulendran B. Vaccine activation of the nutrient sensor GCN2 in dendritic cells enhances antigen presentation. *Science*, 2014, Vol. 343, no.6168, pp.313–317. doi: 10.1126/science.1246829.
111. Rock K. L., Latz E., Ontiveros F., Kono H. The Sterile Inflammatory Response. *Annual Review of Immunology*, 2010, Vol.28, pp.321–342. doi:10.1146/annurev-immunol-030409-101311
112. Roers A., Hiller B. Hornung V. Recognition of endogenous nucleic acids by the innate immune system. *Immunity*, 2016, Vol. 44, no.4, pp.739–754. doi: 10.1016/j.immuni.2016.04.002.
113. Roh J. S., Sohn D. H. Damage-associated molecular patterns in inflammatory diseases. *Immune Netw.*, 2018, 18(4):e27. doi: 10.4110/in.2018.18.e27.
114. Savio L. E. B., Mello P.A., da Silva C. G., Coutinho-Silva R. The P2X7 receptor in inflammatory diseases: angel or demon? *Front. Pharmacol.*, 2018, 9:52. doi.org/10.3389/fphar.2018.00052
115. Schaefer L. Complexity of Danger: The Diverse Nature of Damage-associated Molecular Patterns. *Journal of Biological Chemistry*, 2014, Vol.289, no.51, pp. 35237–35245. doi:10.1074/jbc.r114.619304
116. Schaefer L., Babelova A., Kiss E., Hausser H. J., Baliova M., Krzyzankova M., Marsche G., Young M. F., Mihalik D., Goette M., Malle E., Schaefer R. M., Gronhe H. J. The matrix component biglycan is proinflammatory and signals through Toll-like receptors 4 and 2 in macrophages. *J. Clin. Invest.*, 2005, Vol. 115, no.8, pp. 2223–2233. doi: 10.1172/JCI23755.
117. Schierbeck H., Lundbäck P., Palmblad K., Klevenvall L., Erlandsson-Harris H., Andersson U., Ottosson L. Monoclonal anti-HMGB1 (high mobility group box chromosomal protein 1) antibody protection in two experimental arthritis models. *Mol. Med.*, 2011, Vol.17, no.9-10, pp.1039-1044. doi:10.2119/molmed.2010.00264
118. Schmid D., Pypaert M., Münz C. Antigen-Loading Compartments for Major Histocompatibility Complex Class II Molecules Continuously Receive Input from Autophagosomes. *Immunity*, 2007, Vol.26, no.1, pp.79–92. doi:10.1016/j.immuni.2006.10.018
119. Shlomovitz I., Erlich Z., Speir M., Zargarian S., Baram N., Engler M., Edry-Botzer L., Munitz A., Croker B.A., Gerlic M. Necroptosis directly induces the release of full-length biologically active IL-33 in vitro and in an inflammatory disease model. *FEBS J.*, 2019, Vol.286. no.3, pp.507–522. doi: 10.1111/febs.14738.
120. Shulman Z., Shinder V., Klein E., Grabovsky V., Yeger O., Geron E., Montresor A., Bolomini-Vittoti M., Feigelson S.W., Kirchhausen T., Laudanna C., Shakhar G., Alon R. Lymphocyte crawling and transendothelial migration require chemokine triggering of high-affinity LFA-1 integrin. *Immunity*, 2009, Vol. 30, no.3, pp.384–396. doi: 10.1016/j.immuni.2008.12.020.
121. Sohn D.H., Rhodes C., Onuma K., Zhao X., Sharpe O., Gazitt T., Shiao R., Fert-Bober J., Cheng D., Lahey L.J., Wong H.H., Van Eyk J., Robinson W.H., Sokolove J. Local Joint inflammation and histone citrullination in a murine model of the transition from preclinical autoimmunity to inflammatory arthritis. *Arthritis Rheumatol.*, 2015, Vol.67, no.11, pp.2877-2887. doi: 10.1002/art.39283.
122. Sokolove J., Zhao X., Chandra P. E., Robinson W. H. Immune complexes containing citrullinated fibrinogen costimulate macrophages via Toll-like receptor 4

- and Fc γ receptor. *Arthritis & Rheumatism*, 2010, Vol.63, no.1, pp.53–62. doi:10.1002/art.30081
123. Stark K., Eckart A., Haidari S., Tirniceriu A., Lorenz M., von Bruhl, M-L., Gartner F., Khandoga A.G., Legate K.R., Pless R., Hepper I., Lauber K., Walzog B., Massberg S. Capillary and arteriolar pericytes attract innate leukocytes exiting through venules and ‘instruct’ them with pattern-recognition and motility programs. *Nat. Immunol.*, 2013, Vol.14, no.1, pp.41–51. doi: 10.1038/ni.2477.
 124. Sun X.H., Liu Y., Han Y., Wang J. Expression and Significance of high-mobility group protein B1 (HMGB1) and the receptor for advanced glycation end-product (RAGE) in knee osteoarthritis. *Med. Sci. Monit.* 2016, Vol.22, pp.2105-2112. doi: 10.12659/msm.895689.
 125. Tamaro A., Derive M., Gibot S., Leemans J.C., Florquin S., Dessing M.C. TREM-1 and its potential ligands in non-infectious diseases: from biology to clinical perspectives. *Pharmacol. Ther.*, 2017, Vol.177, pp.81–95. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.043.
 126. Tang D., Kang R., Coyne C. B., Zeh H. J., Lotze M. T. PAMPs and DAMPs: signal 0s that spur autophagy and immunity. *Immunol. Rev.*, 2012, Vol. 249, no.1, pp.158–175. doi: 10.1111/j.1600-065X.2012.01146.x
 127. Tian J., Avalos A.M., Mao S-Y., Chen B., Senthil K., Wu H., Parroche P., Drabic S., Golenbock D., Sirois C., Hua J., An L.L., Audoly L., LaRosa G., Bierhaus A., Naworth P., Marsshak-Rothstein A., Crow M.K., Fitzgerald A. K., Latz E., Kiener P.A, Coyle A.J. Toll-like receptor 9-dependent activation by DNA-containing immune complexes is mediated by HMGB1 and RAGE. *Nat. Immunol.*, 2007, Vol.8, no.5, pp.487–496. doi: 10.1038/ni1457.
 128. Tullett K. M., Rojas I. L., Minoda Y., Tan P.S., Zhang J-G., Smith C., Khanna R., Shortman K., Caminschi I., Lahoud M.H., Radford K.J. Targeting CLEC9A delivers antigen to human CD141(+) DC for CD4(+) and CD8(+)T cell recognition. *JCI Insight*, 2016, 1(7): e87102 . doi: 10.1172/jci.insight.87102
 129. Uhl M., Kepp O., Jusforgues-Saklani H., Vicencio J.M., Kroemer G., Albert M.L. Autophagy within the antigen donor cell facilitates efficient antigen cross-priming of virus-specific CD8⁺ T cells. *Cell Death Differ.*, 2009, Vol.16, no.7, pp.991–1005. doi: 10.1038/cdd.2009.8.
 130. Vénéreau E., Ceriotti C., Bianchi M. E. DAMPs from Cell Death to New Life. *Frontiers in Immunology*, 2015, Aug 18;6:422. doi: 10.3389/fimmu.2015.00422.
 131. Vivier E., Artis D., Colonna M., Diefenbach, A., Di Santo J. P., Eberl G., Koyasu S., Locksley R.M., McKenzie A.N., Mebius R.E., Powrie F., Spits H. Innate Lymphoid Cells: 10 Years On. *Cell*, 2018, Vol.174, no.5, pp.1054–1066. doi:10.1016/j.cell.2018.07.017
 132. Voisin M. B., Nourshargh S. Neutrophil transmigration: emergence of an adhesive cascade within venular walls. *J. Innate Immun.* 2013, Vol.5, no.4, pp.336–347. doi: 10.1159/000346659.
 133. Voisin M. B., Pröbstl D., Nourshargh S. Venular basement membranes ubiquitously express matrix protein low-expression regions: characterization in multiple tissues and remodeling during inflammation. *Am. J. Pathol.*, 2010, Vol. 176, no.1, pp.482–495. doi: 10.2353/ajpath.2010.090510.
 134. Vulcano M, Dusi S, Lissandrini D, Badolato R, Mazzi P., Riboldi E., Borroni E., Calleri A., Donini M., Plebani A., Notarangelo L., Musso T., Sozzani S. Toll receptor-mediated regulation of NADPH oxidase in human dendritic cells. *J. Immunol.*, 2004, Vol. 173, no.9, pp.5749–5756. doi: 10.4049/jimmunol.173.9.5749.
 135. Wang J., Kubes P. A reservoir of mature cavity macrophages that can rapidly invade visceral organs to affect tissue repair. *Cell*, 2016, Vol.165, no.3, pp.668–678. doi: 10.1016/j.cell.2016.03.009.

136. Wang J. Neutrophils in tissue injury and repair. *Cell Tissue Res.*, 2018, Vol.371, no.3, pp.531–539. doi: 10.1007/s00441-017-2785-7.
137. Wang Y., Ning X., Gao P., Wu S., Sha M., Lv M., Zhou X., Gao J., Fang R., Meng G., Su X., Jiang Z. Inflammasome activation triggers caspase-1-mediated cleavage of cGAS to regulate responses to DNA virus infection. *Immunity*, 2017, Vol.46, no.3, pp.393–404. doi: 10.1016/j.immuni.2017.02.011.
138. Weidberg H., Shpilka T., Shvets E., Abada A., Shimron, F., Elazar Z. LC3 and GATE-16 N termini mediate membrane fusion processes required for autophagosome biogenesis. *Dev. Cell*, 2011, Vol.20, no.4, pp.444–454. doi: 10.1016/j.devcel.2011.02.006.
139. Weiss E. Kretschmer D. Formyl-peptide receptors in infection, inflammation, and cancer. *Trends Immunol.*, 2018, Vol.39, no.10, pp.815–829. doi: 10.1016/j.it.2018.08.005.
140. Woodfin A, Voisin M B, Beyrau M, Colom B, Caille D, Diapouli F-M., Nash G.B., Chavakis T., Albelda S.M., Rainger G., Meda P., Imhof B.A., Nourshargh S. The junctional adhesion molecule JAM-C regulates polarized transendothelial migration of neutrophils in vivo. *Nat. Immunol.*, 2011, Vol.12, no.8, pp.761–769. doi: 10.1038/ni.2062.
141. Wu D., Zeng Y., Fan Y., Wu J., Mulatibieke T., Ni J., Yu G., Wan R., Wang X., Hu G. Reverse-migrated neutrophils regulated by JAM-C are involved in acute pancreatitis-associated lung injury. *Sci. Rep.*, 2016, 6:20545. doi: 10.1038/srep20545.
142. Xiahou Z., Wang X., Shen J., Zhu X., Xu F., Hu R., Guo D., Li H., Tian Y., Liu Y., Liang H. NMI and IFP35 serve as proinflammatory DAMPs during cellular infection and injury. *Nat. Commun.*, 2017, 8, 950. doi: 10.1038/s41467-017-00930-9
143. Yamamoto S., Shimizu S., Kiyonaka S., Takahashi N., Wajima T., Hara Y., Negoro T., Hiroi T., Kiuchi Y., Okada T., Kaneko S., Lange I., Fleig A., Penner R., Nishi M., Takeshima H., Mori Y. TRPM2-mediated Ca²⁺ influx induces chemokine production in monocytes that aggravates inflammatory neutrophil infiltration. *Nat. Med.*, 2008, Vol.14, no.7, pp.738–747. doi: 10.1038/nm1758.
144. Yatim N., Cullen S., Albert M. L. Dying cells actively regulate adaptive immune responses. *Nature Reviews Immunology*, 2017, Vol.17, no.4, pp. 262–275. doi: 10.1038/nri.2017.9
145. Ye R. D., Sun L. Emerging functions of serum amyloid A in inflammation. *Journal of Leukocyte Biology*, 2015, Vol.98, no.6, pp.923–929. doi:10.1189/jlb.3vmr0315-080r
146. Zarbock A, Singbartl K., Ley K. Complete reversal of acid-induced acute lung injury by blocking of platelet–neutrophil aggregation. *J. Clin. Investig.*, 2006, Vol.116, no.12, pp.3211–3219. doi: 10.1172/JCI29499.
147. Zeng-Brouwers J., Pandey S., Trebicka J., Wygrecka M., Schaefer L. Communications via the Small Leucine-rich Proteoglycans: Molecular Specificity in Inflammation and Autoimmune Diseases. *J. Histochem. Cytochem.* 2020, Vol. 68, no.12, pp. 887–906. doi: 10.1369/0022155420930303
148. Zhang J.-G., Czabotar P. E., Policheni A. N., Caminschi I., San Wan S., Kitsoulis S., Kirsteen M. Tullett K.M., Robin A.Y., Brammananth R., van Delft M.F., Lu J., O'Reilly L.A., Josefsson E.C., Kile B.T., Chin W.J., Mintern J.G., Olshina M.A., Wong W., Baum J., Wright M.D., Huang D.S., Mohandas N., Coppel R.L., Colman P.M., Nicola N.A., Shortman K., Lahoud M. H. The Dendritic Cell Receptor Clec9A Binds Damaged Cells via Exposed Actin Filaments. *Immunity*, 2012, Vol.36, no.4, pp. 646–657. doi:10.1016/j.immuni.2012.03.009

149. Zhong Z., Zhai Y., Liang S., Mori Y., Han R., Sutterwala F.S., Qiao L. TRPM2 links oxidative stress to NLRP3 inflammasome activation. *Nat. Commun.*, 2013, 4, 1611. doi: 10.1038/ncomms2608.
150. Zhu H., Fang X., Zhang D., Wu W., Shao M., Wang L., Gu J. Membrane-bound heat shock proteins facilitate the uptake of dying cells and cross-presentation of cellular antigen. *Apoptosis*, 2016, Vol. 21, no.1, pp.96–109. doi: 10.1007/s10495-015-1187-0.
151. Zindel J., Kubes P. DAMPs, PAMPs, and LAMPs in Immunity and Sterile Inflammation. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 2020, Vol. 15, pp. 493–518. doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032847

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние десятилетия наши представления о молекулярно-клеточных механизмах патогенеза ИВРЗ подверглись принципиальным изменениям. Исследования Р.Клепперер, А.И.Струкова, А.Г.Бегларяна и др. привели к выводам, согласно которым процессы системной прогрессирующей дезорганизации рыхлой волокнистой неоформленной и оформленной соединительной ткани при ИВРЗ претерпевает стадийность и проявляются такими общепатологическими процессами, как мукоидное набухание, фибриноидные изменения, клеточные реакции, склеротические процессы и васкулиты. Осознание патофизиологических следствий указанных изменений было связано, прежде всего, с открытием молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением клеток и тканей (damage-associated molecular pattern) – DAMPs.

Интерпретация указанных общепатологических процессов с позиций реактивности соединительной ткани и поддержания тканевого и клеточного гомеостаза как в системном выражении, так и *in situ*, привела к появлению новаторской “теории опасности” Polly Matzinger в 1994 г. Сигналы “опасности/тревоги”, согласно этой теории, являются свидетельством повреждения ткани, в т.ч. вследствие воспалительного процесса, индуцирующие ткане-специфический иммунный ответ. В этом ответе задействована как врожденная, так и адаптивная иммунная система. В последующем сигналы “опасности/тревоги” были идентифицированы как DAMPs.

Патогенетическая уникальность провоспалительных и иммуногенных качеств рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани состоит в том, что воздействие различных по своим характеристикам флогенов сопровождается однотипной реакцией этой ткани, в каких бы органах она не располагалась. Не менее важна эволюционно сформированная способность рецепторов врожденного иммунитета – PRR-рецепторов, взаимодействовать с продуктами дезорганизации соединительной ткани при ревматических заболеваниях с последующей индукцией ауто-воспалительного ткане- и клеточно-специфического иммунного ответа.

Доминирующими этиологическими факторами стерильного воспаления при ИВРЗ являются провоспалительные вне- и внутриклеточные DAMPs, генерирующиеся при системной прогрессирующей дезорганизации рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани, регулируемой гибели клеток и некрозе клеток. Наиболее важным источником провоспалительных DAMPs при ИВРЗ являются внеклеточный матрикс соединительной ткани, где продуцируются в условиях воспаления такие DAMPs как бигликан, декорин, люмикан, версикан, фибромодулин и др. Также патогенетически значима продукция провоспалительных DAMPs при всех формах регулируемой гибели клеток в составе клеточного воспалительного инфильтрата, таких как апоптоз, пироптоз, некроптоз, нетоз, ферроптоз, а также при некрозе клеток. При последней форме клеточной гибели продукция провоспалительных DAMPs

является наиболее интенсивной. Генерализованность патофизиологических эффектов провоспалительных DAMPs и, соответственно, системность и полиорганность поражения тканей и внутренних органов при ИВРЗ обусловлено широкой распространённостью в организме PRR-рецепторов к “сигналам опасности/тревоги”.

Иммуновоспалительный процесс, лежащий в основе патогенеза ревматических заболеваний, является закономерным результатом клеточно-молекулярных событий, отражающих состояние гиперреактивности системы иммунитета. При ревматических заболеваниях особенностью гиперреактивности иммунной системы является её направленность на собственные иммуногенные тканевые и клеточные структуры с последующим воспалительным повреждением и потерей ими функциональных свойств.

Указанные процессы свидетельствуют о резчайших изменениях тканевого и клеточного гомеостаза с последующим появлением триггеров аутовоспалительных процессов при ИВРЗ – провоспалительных DAMPs, являющихся продуктами любых форм гибели клеток и тканевой дезорганизации.

Стерильное воспаление при ИВРЗ является многоступенчатым процессом, при котором индуцируется последовательность реакций, опосредованных лейкоцитами и резидентными клетками макрофагально-моноцитарного ряда, фибробластами и другими клетками, направленных на очищение очага воспаления от клеточного и тканевого детрита, с последующим восстановлением гомеостаза поврежденной ткани.

Важная роль в этом процессе принадлежит трансэндотелиальной миграции лейкоцитов в очаг стерильного воспаления и формирование клеточного воспалительного инфильтрата. Ключевой особенностью указанных процессов является реактивность PRR рецепторов и, как следствие PRR-DAMPs взаимодействий, последующий запуск молекулярно-клеточных процессов, итогом которых является картина локальных и/или системных проявлений стерильного воспаления. Следствием PRR-DAMPs взаимодействий является активация врождённого иммунитета и запуск молекулярно-клеточных реакций, позволяющих отнести ИВРЗ к категории системных стерильных аутовоспалительных процессов.

Микроокружение клеточного воспалительного инфильтрата формирует все условия для индукции ткане-специфического иммунного ответа. Свидетельством этих процессов является появление многочисленных видов ауто-АТ при ревматических заболеваниях, специфичных практически ко всем тканевым и клеточным структурам. Указанные свойства ауто-АТ широко используются в диагностической практике.

В развитии DAMP-опосредованного стерильного воспаления важнейшее место занимает феномен кросс-презентации и аутофагия. Кросс-презентация обуславливает презентацию внеклеточных DAMPs из интернализированных белков с молекулами МНС класса I аутореактивным CD8+ цитотоксическим Т-лимфоцитам. Аутофагия обеспечивает процессинг внутриклеточных пептидных DAMPs, их загрузку на молекулы МНС класса II

с последующей индукцией CD4+Т-клеточного адаптивного иммунного ответа. Важный вклад в указанные процессы вносят врожденные лимфоидные клетки (ILC). Модель функциональной сопряженности и взаимодополняемости ILCs и Th-CD4+Т-клеток расширило наши представления об иммунной регуляции, распространив активность врожденного и адаптивного иммунитета в область поддержания тканевого гомеостаза, морфогенеза, репарации, регенерации и воспаления. Следствием PRR-DAMP взаимодействий тканевых ILCs и последующего подключения клеточных пар ILC - Th-CD4+Т-клеток является прогрессирование системного стерильного воспаления.

Современные представления о молекулярно-клеточных механизмах патогенеза ИВРЗ связаны с фундаментальными процессами, во многом обусловленными PRR-DAMP взаимодействиями. К ним относятся:

- мембран-ассоциированные и внутриклеточные процессы аутофагии, пироптоза, некроптоза, ферроптоза и нетоза;
- участие аутофагии в презентации ауто-DAMP при стерильном воспалении;
- формирование различных видов внутриклеточных инфламмасом;
- процессы кросс-презентации МНС-рестриктированных продуктов дезорганизации рыхлой волокнистой соединительной ткани;
- участие врожденных лимфоидных клеток в индукции врожденного и адаптивного иммунитета при стерильном воспалении;
- срыва центральной или периферической толерантности к ауто-DAMPs;
- ассоциации аллелей МНС класса I и II с нозологически уникальными ревматическими заболеваниями;
- кандидатные “триггеры” аутоиммунных и аутовоспалительных процессов.

В целом, аутореактивность врожденной и адаптивной иммунных систем проявляется со стороны последней индукцией аутореактивного Т-клеточного иммунного ответа и продукцией цитопатогенных ауто-АТ. Как известно тестирование ауто-АТ имеет важное диагностическое значение в практике врача-ревматолога.

Молекулярно-клеточные механизмы патогенеза ИВРЗ являются базисом нозологической классификации последних. Актуальность подобного подхода обусловлена ещё и тем, что в ревматологии известны многие перекрестные синдромы, имеющие “размытые” диагностические критерии.

Практическая значимость изучения причинно-следственных взаимоотношений молекулярных путей реализации регулируемых форм клеточной гибели и некроза клеток состоит в том, что полученные знания позволяют идентифицировать целевые молекулярные мишени с целью модуляции медикаментозными средствами продуктивного воспаления. Обоснованность подобного подхода подтверждается разработкой на этой платформе многочисленных генно-инженерных иммунотропных противовоспалительных препаратов, обладающих статистически значимыми лечебными эффектами.

Широкие перспективы дальнейших исследований клеточных и молекулярных механизмов патогенеза ИВРЗ не вызывают сомнений. Применение современных высокоспецифичных и высокотехнологичных методов исследований, помимо расширения горизонта научной интерпретации молекулярно-клеточного патогенеза ИВРЗ, позволят существенно расширить перечень клинически эффективных лечебных воздействий не только в ревматологии, но и других областях медицины, где иммуновоспалительные процессы являются доминирующими.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АПК , APC - антиген-презентирующие клетки
АТФ - аденозинтрифосфорная кислота
ГАГ - гликозаминогликаны
ГЗТ - гиперчувствительность замедленного типа
ДК - дендритные клетки
ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота
ИВРЗ - иммуновоспалительные ревматические заболевания
КВИ - клеточный воспалительный инфильтрат
МАТ - моноклональные антитела
МНС класса I и II – главный комплекс гистосовместимости класса I и II
пДК - плазмацитоидные дендритные клетки
ПМ - дермато-полимиозиты
РА - ревматоидный артрит
РЛ - ревматическая лихорадка
РНК - рибонуклеиновая кислота
СВ - системные васкулиты
СКВ - системная красная волчанка
СРБ - С-реактивный белок
ССД - системная склеродермия
фДК – фолликулярные дендритные клетки
ХПВ – хроническое продуктивное воспаление
Мф - макрофаги
АР - адаптерные белки
Ас - ацетилирование
Ме - метилирование
МСР-1 - моноцитарный хемоаттрактант
Р - фосфорилирование
РМА - форбол-миристан-ацетат
ADAM - металлопротеиназы семейства ADAM
ANCA - анти-нейтрофильные цитоплазматические ауто-АТ
ASC - адаптерный белок, содержащий CARD, входящий в состав пироптосом
ATG - гены аутофагии
Atg - белки аутофагии
CCR, CXCR, XCR и CX3CR - рецепторы хемокинов
CD - кластеры дифференцировки
CD4+, CD8+клетки – субпопуляции Т-лимфоцитов
Cit – цитруллинирование,
CLR - рецепторы лектина С-типа
CXCL, CCL, CC – группы хемокинов
DAMPs - молекулярные паттерны, связанные с повреждением тканей, клеток
DR - рецептор смерти
dsDNA - двухцепочечная ДНК
dsRNA - двухцепочечная РНК;

ECM – экстрацеллюлярный матрикс
ELS - эктопические лимфоидные структуры
ERK - киназа, регулируемая внеклеточным сигналом
FAK - киназа фокальной адгезии
FasL - лиганд Fas
FGF2 - фактор роста фибробластов 2
GPX4 - глутатионпероксидаза 4
GSDM – газдермины, поры-формирующие белки
GSDMD – газдермин D
GWAS - исследования полногеномного поиска ассоциаций
HIF-1 α - индуцируемый гипоксией фактор 1 α
HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP – локусы главного комплекса гистосовместимости класса II
HMGB1 - негистоновый ядерный высокомолекулярный групповой белок 1
RAGE – рецептор для конечных продуктов расширенного гликирования
HS – гепарансульфат
HSP - белки теплового шока
IFN - интерфероны
IFNR1 - рецепторы интерферона (α и β)1
IL - интерлейкины
ILC - врожденные лимфоидные клетки
IRF3 - фактор регуляции интерферона 3
JAM-C - соединительная эндотелиальная молекула адгезии C
LDG - гранулоциты низкой плотности
LFA- основной интегрин лимфоцитов
LMW-HA - низкомолекулярная гиалуроновая кислота
LPS - липополисахариды
LTB4 - лейкотриен B4
LTC4 - лейкотриен C4
LTD4 - лейкотриен D4
MAdCAM - адгезионные молекулы
MCP- белок-хемоаттрактант моноцитов
MIP-1 α - макрофагальный воспалительный протеин
MLKL - киназа смешанной линии, подобная псевдокиназе
mTOR - серин-треониновая протеинкиназа млекопитающих - мишень рапамицина
mTORC1 и mTORC2 - мультимолекулярные сигнальные комплексы, регулирующих клеточный рост и выживание
MyD88 – цитозольный адаптерный белок, принимающий участие в первичной миелоидной дифференцировке
NEC - некростатин
NF- κ B - ядерный транскрипционный фактор
NLR-рецепторы, содержащие нуклеотид-связывающий домен олигомеризации (NOD) и богатые лейцином повторы (LRR)
NLRP3 – инфламасома, содержащая пириновый домен NLR

OX PLS - окисленные глицерофосфолипиды
P – фосфат
p38 - активируемая митогеном протеинкиназа p38
PAMPs - молекулярные паттерны, связанные с микробными патогенами
PDGF-A, -B, -C и -D - тромбоцитарные факторы роста
PGE2 - простагландин E2
PIP - фосфатидилинозитол фосфат;
PMN – полиморфноядерные лейкоциты
PRR (pattern recognition receptors) –рецепторы распознавания образов
RANTES- хемокин, секретируется нормальными T-клетками
RIPK1 и RIPK3 - рецептор-взаимодействующие серин-треониновые киназы 1 и 3
RLR - рецепторы, индуцируемый ретиноевой кислотой ген I
ROS - активные формы кислорода
S100A8 и S100A9 - Ca²⁺- связывающие белки
SLRP - богатые лейцином протеогликаны
TGF-β - трансформирующий фактор роста β
Th1 CD4+лимфоциты, Th2 CD4+лимфоциты, Th17 CD4+лимфоциты - субпопуляции CD4+T-лимфоцитов
TIRAP - адаптерная молекула, связанная с Toll-подобными рецепторами
TRAM - связанная с TRIF адапторная молекула
TLR - Toll-подобные рецепторы
TNF - фактор некроза опухолей
TNFR1 - рецептор 1 к TNF;
TRIF - молекула-адаптер Toll-подобного рецептора
TRPM7 - рецептор катионного канала подсемейство M, член 7
ULK1 - серин-пролиновая киназа рецепторов врожденного иммунитета,
VCAM - молекулы иммуноглобулинового семейства
VEGF - фактор роста эндотелиоцитов
ZBP1- Z-ДНК-связывающий белок 1

Марат Зиявдинович САИДОВ

**КЛЕТОЧНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ
ПАТОГЕНЕЗА ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Монография

Под авторской редакцией

Издательство «Лотос»
Республика Дагестан, г. Махачкала, ул. Пушкина, 6

Подписано в печать 17.07.2023. Формат 60×100/16. Бумага офсетная.
Усл. печ. л. 22,75. Тираж 300 экз. Заказ № 1422

Отпечатано с готовых диапозитивов в типографии ООО
«Издательство «Лотос»
Республика Дагестан, г. Махачкала, ул. Времена года, 6

Сведения об авторе



Саидов Марат Зиявдинович

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой патологической физиологии
ФГБОУ ВО “Дагестанский государственный медицинский
университет“ Минздрава РФ, “Заслуженный деятель науки
Республики Дагестан”, Действительный член (академик)
Международной академии наук (Русская секция), член-
корреспондент Петровской академии наук и искусств