

## МЕХАНИЗМЫ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА В ПАТОГЕНЕЗЕ ПСОРИАЗА: ПОДХОДЫ К ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ

Меркушова Е.Д., Хасанова Е.М., Ганковская Л.В.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»  
Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Резюме.** Псориаз является хроническим аутовоспалительным, генетически детерминированным дерматозом мультифакториальной природы, для которого характерна гиперпролиферация эпидермиса, нарушение дифференцировки кератиноцитов, а также воспалительная реакция в дерме. Заболевание характеризуется тенденцией к распространению площади поражения и вовлечением в патологический процесс суставной ткани, что значительно сказывается на уровне жизни больных и ведет к их инвалидизации. Известно множество провоцирующих факторов, способствующих возникновению псориаза или прогрессированию уже существующего псориатического процесса у лиц с генетической предрасположенностью. К ним относят неблагоприятные климатические условия, травматизацию кожи, воздействие ультрафиолета, ожоги, инфекции и др.

В данном обзоре описана роль врожденного иммунитета в патогенезе псориаза, а также подробно рассмотрены механизмы участия PAMPs и DAMPs в индукции воспаления. При псориазе одним из наиболее вероятных DAMPs является положительно заряженный кателицидин, способный образовывать комплекс с отрицательно заряженными клеточными полианионами – LL-37/ауто-РНК и LL-37/ауто-ДНК. Взаимодействие лигандов PAMPs/DAMPs со своими рецепторами PRRs ведет к инициации сигнала, ответом на который является активация эффекторных компонентов иммунной системы: запуск сборки инфламмосомного комплекса, активация каспаз, синтез провоспалительных цитокинов и процессинг их незрелых форм.

В обзоре уделено внимание роли TLRs в условиях физиологической нормы, которые распознают сигналы опасности и обеспечивают защиту от патогенов и их своевременную элиминацию, и при развитии патологического процесса. Активация TLRs индуцирует выработку провоспалительных цитокинов, интерферонов и противомикробных пептидов, хемокинов, которые поддерживают развитие псориатического воспаления.

Помимо TLRs, подробно описаны механизмы участия инфламмосомного комплекса в развитии псориаза, который обеспечивает процессинг зрелых форм IL-1 $\beta$  и IL-18. Зрелые формы этих цитокинов опосредуют развитие воспаления в псориатическом очаге. Кроме того, процессинг этих цитокинов каспазами по механизму положительной обратной связи дает дополнительный сигнал к активации транскрипционной активности их генов и способствует хронизации воспаления.

В обзоре представлены данные, подтверждающие участие инфламмосомного воспаления в патогенезе псориаза. Большое внимание уделено описанию фармакологических ингибиторов инфламмосомы, которые в будущем могут быть препаратами выбора для терапии воспалительных заболеваний. Исследование молекулярных механизмов системы врожденного иммунитета позволит выявить новые подходы к прогнозу и разработке таргетной терапии псориаза.

*Ключевые слова:* врожденный иммунитет, псориаз, инфламмосома, Toll-подобные рецепторы, воспаление, таргетная терапия

### Адрес для переписки:

Меркушова Екатерина Дмитриевна  
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский  
медицинский университет имени Н.И. Пирогова»  
Министерства здравоохранения РФ  
117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1.  
Тел.: 8 (915) 256-96-94.  
E-mail: Rina.karmin@outlook.com

### Address for correspondence:

Merkushova Ekaterina D.  
N. Pirogov Russian National Research Medical University  
117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovityanov str., 1.  
Phone: 7 (915) 256-96-94.  
E-mail: Rina.karmin@outlook.com

### Образец цитирования:

Е.Д. Меркушова, Е.М. Хасанова, Л.В. Ганковская  
«Механизмы врожденного иммунитета в патогенезе  
псориаза: подходы к таргетной терапии»  
// Медицинская иммунология, 2020. Т. 22, № 3.  
С. 449-458.  
doi: 10.15789/1563-0625-MOI-1949  
© Меркушова Е.Д. и соавт., 2020

### For citation:

E.D. Merkushova, E.M. Khasanova, L.V. Gankovskaya  
“Mechanisms of innate immunity in pathogenesis of psoriasis:  
approaches to targeted therapy”, *Medical Immunology  
(Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2020, Vol. 22, no. 3,  
pp. 449-458.  
doi: 10.15789/1563-0625-MOI-1949  
DOI: 10.15789/1563-0625-MOI-1949

## MECHANISMS OF INNATE IMMUNITY IN PATHOGENESIS OF PSORIASIS: APPROACHES TO TARGETED THERAPY

Merkushova E.D., Khasanova E.M., Gankovskaya L.V.

*N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation*

**Abstract.** Psoriasis is a chronic auto-inflammatory, genetically determined dermatosis, being multifactorial by origin, characterized by hyperproliferation of epidermis, affected keratinocyte differentiation and inflammatory reaction in dermis. The disease is characterized by a tendency to spread over the area of lesion, and involvement of articular tissue in the pathological process, which significantly affects the living standards of patients and causes their disability. There are many provoking factors that contribute to occurrence of psoriasis, or progression of existing psoriatic process in individuals with a genetic predisposition. These factors include adverse climatic conditions, skin trauma, exposure to ultraviolet light, burns, infections, etc.

This review describes the role of innate immunity in pathogenesis of psoriasis, and describes in detail the mechanisms involved into induction of inflammation of PAMPs and DAMPs. In psoriasis, positively charged catelicidin is considered one of the most important DAMPs, which can form a complex with negatively charged cell polyanions-LL-37/auto-RNA and LL-37/auto-DNA. The interaction of PAMP/DAMP ligands with specific PRR receptors leads to signal activation of effector components of immune system, i.e., assembly of inflammasome complex, caspase activation, synthesis of inflammatory cytokines and processing of their immature forms. The review focuses on the role of TLRs under the conditions of physiological norm, which recognize danger signals and provide protection from pathogens and their timely elimination, and in development of pathological process. Activation of TLRs induces the production of pro-inflammatory cytokines, interferons and antimicrobial peptides, chemokines that support the development of psoriatic inflammation.

In addition to TLRs, the mechanisms of involvement of inflammasomes in the development of psoriasis, which provides processing of mature forms of IL-1 $\beta$  and IL-18, are described in detail. Mature forms of these cytokines mediate the development of inflammation in psoriatic focus. In addition, processing of these cytokines by caspases using the positive feedback mechanism provides an additional signal to activate transcriptional activity of their genes and contributes to perpetuated inflammation.

The review presents data confirming participation of inflammasomes in the pathogenesis of psoriasis. Much attention is paid to description of pharmacological inhibitors of inflammasomes, which in the future may be the drugs of choice for treatment of inflammatory diseases. The study of molecular mechanisms of the innate immune system will reveal new approaches to prognosis and development of targeted therapy for psoriasis.

*Keywords: innate immunity, psoriasis, inflammasome, Toll-like receptors, inflammation, targeted therapy*

Псориаз является аутовоспалительным, генетически детерминированным дерматозом мультифакториальной природы, характеризующимся гиперпролиферацией эпидермальных клеток, нарушением дифференцировки кератиноцитов, воспалительной реакцией в дерме, изменениями в органах и тканях на фоне активации Th1-, Th17-, Th22-лимфоцитов [55].

Среди всех кожных заболеваний псориаз встречается наиболее часто, в среднем от него страдает 2-5% всей мировой популяции [4]. Среди больных псориазом в 20-50% встречается осложнение – псориатический артрит. Псориатический артрит (ПсА) представляет собой хронический прогрессирующий системный воспалительный процесс, ассоциированный с псориазом, характеризующийся преимущественно локализацией в тканях опорно-двигательного аппарата и ведущий к развитию эрозивного артрита, внутрисуставного остеолита и спондилоартрита [5].

Распространенность псориаза, в зависимости от географических особенностей региона, варьирует от 0,1 до 10%. Приблизительно с одинаковой частотой псориаз встречается среди мужчин и женщин, в то время как ПсА более распространен среди мужчин. Псориатический процесс с возрастом становится более распространенным и симметричным, но реже рецидивирует, что свидетельствует о том, что на течение псориаза влияют как генетические, так и средовые факторы [53].

Наиболее важными экзогенными провоцирующими факторами развития псориаза являются:

- физические и химические,
- воспалительные дерматозы: опоясывающий лишай, розовый лишай, аллергический дерматит.

К эндогенным провоцирующим факторам относят:

- инфекции, выступающие источником бактериемии и токсемии, снижающие естественную

резистентность и сенсibiliзирующие организм пациента;

– медикаменты, в том числе соли лития, β-блокаторы, антималярийные препараты, антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты;

– употребление алкоголя и курение, потенцирующие тяжелое, генерализованное течение с укорочением ремиссий, частыми рецидивами, возникновением осложненных форм;

– психогенные факторы (более 50% больных псориазом связывают его развитие с тяжелыми психическими потрясениями).

Известно множество генетических факторов, обуславливающих предрасположенность к развитию псориаза, в том числе большое количество генов, продукты которых участвуют в реакциях иммунной системы [40].

Показано, что в патогенезе псориаза важная роль принадлежит врожденному иммунитету, являющемуся первой линией защиты от патогенов и продуктов тканевой деструкции. В индукции воспаления играют роль высококонсервативные молекулярные структуры PAMPs/MAMPs (patogen-associated molecular patterns/microbe-associated molecular patterns) при инфицировании и DAMPs (damage-associated molecular patterns), высвобождающиеся из собственных клеток организма при их разрушении [26].

Важным этапом в изучении механизма реализации воспаления стало открытие и молекулярная расшифровка DAMPs [10]. Взаимодействие лигандов PAMPs/DAMPs со своими рецепторами PRRs ведет к индукции сигнала, ответом на который является активация эффекторных компонентов иммунной системы: запуск сборки инфламмосомного комплекса, активация каспаз, выработка провоспалительных цитокинов и процессинг их незрелых форм [6].

PRRs обеспечивают раннее распознавание агентов, проникших в клетки организма, активацию сигнальных путей и эффекторных механизмов врожденного иммунитета, направленных на элиминацию патогенов [41]. Каждая молекула этого класса служит маркером большого кластера инфекционных или повреждающих агентов, поэтому процесс их распознавания рецепторами PRRs носит неспецифический характер. Также PRRs рецепторы экспрессируются внутриклеточно в эндосомах или непосредственно в цитозоле для обеспечения всестороннего контроля за проникновением патогенов [39]. Класс паттерн-распознающих рецепторов включает в себя семейство Toll-подобных рецепторов, С-лектиновые рецепторы (Cls) и семейство цитоплазматических белков, индуцируемых геном ретиноевой кислоты – (RIG)-I-подобные рецепторы (RLRs), нуклеотид-связывающие олигомеризационные доменовые рецепторы (NLRs, также называемые NACHT, LRR и PYD-доменовыми белками) и

цитозольные сенсорные молекулы, чувствительные к ДНК [2].

TLRs являются наиболее полно охарактеризованным семейством паттерн-распознающих рецепторов, играющим важную роль в развитии воспалительной реакции и иммунного ответа. TLRs представляют собой эволюционно консервативные и очень древние молекулы [37].

В организме человека выявлено 10 типов TLRs с разным характером экспрессии. TLR1, TLR2, TLR5, TLR6 и TLR10 преимущественно экспрессируются на поверхности клеток, а TLR3, TLR7, TLR8, TLR9 экспрессируются во внутриклеточных везикулах, таких как эндоплазматический ретикулум, эндосомы, лизосомы [7]. TLR человека широко экспрессируются дендритными клетками, моноцитами/макрофагами, нейтрофилами, натуральными клетками-киллерами, В- и Т-лимфоцитами, а также кератиноцитами, хондроцитами, эндотелиальными клетками, фибробластами и нейронами [25].

TLRs распознают множество разнообразных PAMPs и DAMPs, попадающих в организм при инфицировании или разрушении собственных клеток [32].

В условиях физиологической нормы TLRs распознают сигналы опасности и обеспечивают защиту от патогенов и их своевременную элиминацию, и в таком случае воспалительный процесс является необходимым компонентом иммунного ответа. Но при патологическом процессе наблюдается гиперэкспрессия этих рецепторов, и их чрезмерная активация ведет к патологическому повреждению тканей и развитию очагов хронического аутовоспаления. Известно, что TLRs играют важную роль в патогенезе множества заболеваний, в том числе в патогенезе псориазического воспаления [21]. Показано, что воспалительный процесс при псориазе может быть инициирован чрезмерной активацией эндосомальных Toll-подобных рецепторов, в частности TLR7, TLR8 и TLR9 [30]. Известно, что лигандами TLR7, TLR8 и TLR9 являются собственные нуклеиновые кислоты, высвобождающиеся из некротизированных клеток организма [8]. Эндосомальные TLRs широко экспрессируются дендритными клетками. Так, TLR7/TLR8 представлены в везикулах миелоидных дендритных клеток, а плазматочитидные ДК характеризуются экспрессией TLR7, TLR9 [6]. Показано, что рецептор TLR9 также широко экспрессируется кератиноцитами [13].

Известно, что кератиноциты конститутивно вырабатывают антимикробный пептид кателицидин LL-37 в незначительных количествах. Однако при псориазическом процессе наблюдается значительное увлечение уровня его экспрессии кератиноцитами [44]. Также было показано, что в псориазических бляшках повышение уровня экспрессии LL-37 играет ключевую роль в развитии аутовоспаления. Положительно заряженный

кателицидин способен образовывать комплекс с отрицательно заряженными клеточными полианионами — LL-37/ауто-РНК и LL-37/ауто-ДНК. Образовавшиеся комплексы способны активировать плазмацитоподобные и миелоидные дендритные клетки посредством связывания с PRRs семейства TLR. Активация TLR7, TLR8, TLR9 индуцирует выработку провоспалительных цитокинов, включая TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18 и интерфероны I типа IFN $\alpha$  и IFN $\beta$  [38]. Миелоидные ДК после активации вырабатывают цитокины IL-12 и IL-23 [21]. При псориазе эти цитокины играют критически важную роль, так как они направляют дифференцировку наивных Т-лимфоцитов в субпопуляции Th1- и Th17-клеток, активируют пролиферацию кератиноцитов, и в ответ на их выработку наблюдается миграция иммунных клеток — нейтрофилов и макрофагов — в псориазический очаг [30]. IL-6, IL-1, IL-21 и IL-23 являются ключевыми цитокинами для развития клеток Th17 человека из наивных Т-клеток. IL-23 — важный цитокин для поддержания клеток Th17 и играет роль в множественных аутоиммунных процессах, включая псориаз, артрит и аутоиммунный энцефалит. IL-23 является гетеродимерным цитокином, имеющим общую субъединицу p40 с IL-12. Устекинумаб (Stelara) — терапевтический агент, нацеленный на общий компонент p40 IL-23, продемонстрировал замечательную клиническую эффективность при псориазе, подтверждая роль цитокинов Th17 в псориазе человека. Количество клеток Th17 и последующих эффекторных молекул, IL-17A, IL-17F, TNF $\alpha$  и IL-22, увеличивается при псориазических поражениях кожи [28].

Янус-киназы (JAKs) в партнерстве с белками STAT (например, STAT3) являются важными молекулами для передачи сигнала воспалительных цитокинов при псориазе [60]. CP-690 550 (тофацитиниб) — пероральный специфический ингибитор JAK-1,3. JAK-3 является критическим для сигнальной трансдукции IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 и IL-21 в иммунных клетках, что приводит к активации и пролиферации лимфоцитов [12].

Другой ингибитор JAK-киназ INCB18424 нацелен на JAK-1,2. Однако JAK-2 влияет на передачу сигналов от эритропоэтина, тромбопоэтина, GM-CSF, многочисленных интерлейкинов и IFN $\gamma$ , что потенциально может приводить к большому количеству побочных эффектов. Тем не менее было показано, что местное применение INCB18424 позволяет обойти неблагоприятные эффекты, и результаты являются многообещающими. Фаза II испытаний ведется как для CP-690 550, так и для INCB18424 [12].

Более 90% Th-клеток, инфильтрирующих псориазический очаг, экспрессируют хемокиновый рецептор CCR10, лигандами которого являются CCL27 и CCL20. Фактор некроза опухоли TNF $\alpha$  усиливает экспрессию CCL27 и CCL20 в

кератиноцитах у мышей и людей и способствует привлечению эффекторных Т-клеток памяти в коже [35]. Поскольку хемокины, вероятно, играют неотъемлемую роль в рекрутировании и активации Т-клеток при псориазе, CCL27 и CCL20 рассматриваются в качестве возможных терапевтических мишеней.

CCL20 конститутивно экспрессируется на низких уровнях в нормальной коже человека кератиноцитами и эндотелиальными клетками. Однако выработка CCL20 в кератиноцитах и эндотелиальных клетках усиливается провоспалительными цитокинами, такими как TNF $\alpha$ , IL-1, IL-17 и IFN $\gamma$ . При псориазе CCL20 высоко экспрессируется в базальном слое эпидермиса [56]. CCL20 является единственным CCR6-запускающим хемокином и не способен вызывать биологический ответ через другие известные рецепторы хемокинов, однако важно отметить, что  $\beta$ -дефензин, как и другие антибактериальные пептиды, усиленно экспрессирующиеся при псориазе, может являться лигандом для CCR6, приводя к рекрутированию дополнительных клеток CCR6<sup>+</sup>Th17. Гиперэкспрессия хемокинов и их рецепторов показана не только в псориазическом очаге, но и в участках визуально здоровой кожи, что указывает на важную роль хемокинов в развитии псориазического воспаления и системности процесса [1].

Инициированию и поддержанию воспаления при псориазе способствует формирование инфламмосомы. Инфламмосома — это мультипротеиновый комплекс, в состав которого входят одна или несколько молекул паттерн-распознающих рецепторов (NLRP), ASC-адаптерные протеины (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD) и прокаспазы [9]. Этот фундаментальный принцип организации может незначительно варьировать для разных подтипов инфламмосом.

NLRs — это внутриклеточные цитоплазматические рецепторы, распознающие сигналы опасности PAMPs и DAMPs [52]. Семейство NOD-подобных рецепторов, также известных как семейство цитозольных нуклеотид-связывающих олигомеризированных доменовых рецепторов, является важным эффекторным компонентом врожденной иммунной системы. Они экспрессируются в цитоплазме моноцитов/макрофагов, нейтрофилов, дендритных клеток, лимфоцитов, характеризуются высоким уровнем специфичности и играют важную роль в распознавании консервативных мотивов PAMPs и DAMPs [51]. Вариативность молекулярной организации N-концевого участка NLR определяет, будет ли рецептор связываться с PAMP или DAMP, от чего зависит дальнейшая сборка «сигнасомы» или «инфламмосомы» [41].

На данный момент у человека идентифицировано 23 члена семейства рецепторов NLRs, которые отличаются по терминальному эффектор-



ному участку и играют важную роль в развитии воспаления. На основании данных анализа доменной структуры внутри семейства NLR выделяют 5 подсемейств: NLRA, NLRB, NLRC, NLRP и NLRX [16].

Члены семейства NLRC NOD1 и NOD2 являются наиболее важными неинфламмосомными NOD-подобными рецепторами. Известно, что для NOD1 и NOD2 в качестве специфических лигандов выступают компоненты бактериальной инвазии (PAMPs), результатом активации этих рецепторов является сборка эффекторного комплекса сигналы каскады и индукция воспалительных сигнальных каскадов (NF- $\kappa$ B, MAPK), то есть они обладают TLR-подобной активностью [19].

Рецепторы, входящие в подсемейство NLRP (NLR family pyrin domain containing), распознают и экзогенные, и эндогенные сигналы опасности, и их активация опосредует сборку инфламмосомного комплекса, который запускает процессинг провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-18 и активацию пироптоза. Этот механизм ассоциирован с патогенезом многих форм хронических воспалительных заболеваний, в том числе с патогенезом псориаза [20, 58].

Основой NLRP1-инфламмосомы является NLRP1 протеин, состоящий из CARD-, FIIND- (function to find domain), LRR-, NATCH-, PYD- доменов. LRR-домен обеспечивает распознавание и взаимодействие с PAMPs/DAMPs. В отсутствие воспалительных сигналов наблюдается взаимодействие между LRR- и NATCH- доменами, которое играет аутоингибиторную роль, препятствуя АТФ-зависимой олигомеризации NLRP1. Эффекторное действие NLRP1-инфламмосомного комплекса ассоциировано с процессингом неактивных форм провоспалительных цитокинов про-IL-1 $\beta$  и про-IL-18 с участием каспаз-1/5.

Наиболее изученной является инфламмосома NLRP3, которая состоит из центрального NATCH-домена, С-концевого LRR-домена и N-концевого PYD-домена. К запуску сборки NLRP3-инфламмосомы ведет распознавание большого спектра PAMPs/DAMPs. При псориазе наиболее важным активатором среди эндогенных сигналов опасности являются комплексы LL-37/ауто-ДНК/ауто-РНК [17]. Активация NLRP3-инфламмосомного комплекса приводит к протеолитическому расщеплению неактивных форм цитокинов про-IL-1 $\beta$  и про-IL-18 под действием каспаз-1/5.

Каспазы-1/5 являются ферментами, членами семейства цистеиновых протеаз, которые способны протеолитически расщеплять белки по остатку аспарагиновой кислоты, обеспечивая протеолитическое расщепление незрелых форм цитокинов про-IL-1 $\beta$  и про-IL-18 [16].

Провоспалительные цитокины IL-1 $\beta$  и IL-18, участвуют в активации и регуляции процессов

воспаления. IL-1 $\beta$  стимулирует выработку других цитокинов, таких как IL-6, TNF $\alpha$ , IL-1 $\alpha$  и других цитокинов, участвующих в процессах клеточного роста и дифференцировки клеток. Кроме того, IL-1 $\beta$  обеспечивает выход полиморфноядерных клеток в кровь, активацию лимфоцитов, дифференцировку CD4<sup>+</sup>T-лимфоцитов в субпопуляцию Th17, активацию дендритных клеток, генерацию активных форм кислорода и экспрессию молекул адгезии на эпителиальных клетках сосудов [16].

Второй цитокин, IL-18, также относящийся к семейству цитокинов IL-1, обеспечивает дифференцировку CD4<sup>+</sup>T-лимфоцитов в Th1 и Th17 и играет ключевую роль в патогенезе аутоиммунных и хронических воспалительных заболеваний, в том числе в патогенезе псориаза [16].

Другим процессом, который запускается активированной инфламмосомой, является пироптоз. Это строго контролируемая редкая форма клеточной гибели, запускаемая в ответ на активацию молекул прокаспаз, при которой наблюдается нарушение целостности клеточной мембраны и быстрое высвобождение в межклеточное пространство клеточного содержимого. В результате наблюдается генерация новых комплексов LL-37/ауто-РНК/ауто-ДНК, индукция новых воспалительных сигналов и переход воспаления в хроническую стадию. На рисунке 1 представлено участие механизмов врожденного иммунитета в развитии псориазического воспаления. При разрушении кератиноцитов компоненты разрушенных клеток, в частности собственные нуклеиновые кислоты клеток организма – ауто-РНК и ауто-ДНК, – в межклеточном пространстве выступают в роли DAMPs и инициируют развитие воспаления [34].

Роль инфламмосомного комплекса в развитии псориазического процесса находится на стадии изучения. В последние годы появились единичные данные, подтверждающие участие инфламмосомного воспаления в патогенезе псориаза. Так, в исследовании, проведенном Fei Su и соавт. [50], было продемонстрировано, что в биоптатах псориазической кожи экспрессия генов *NLRP3*, *IL1B*, *CASP1* была достоверно повышена более чем в 2,5 раза по сравнению с уровнем экспрессии этих генов в биоптатах нормальной кожи. Johansen и соавт. выявили повышенную активность каспазы-1 в псориазических очагах в сравнении с непораженной кожей. Также Salskov-Iversen и соавт. обнаружили повышение уровня экспрессии гена *Cas-5* в пораженной коже [48]. Показано усиление экспрессии NLRP1 в 6 раз в очаге псориазического поражения по сравнению со здоровой кожей, что может свидетельствовать о вовлечении данного инфламмосомного комплекса в иммунопатогенез псориаза [3].

Участие инфламмосомы NLRP3 в патогенезе множества заболеваний вызывает значительный интерес в научном сообществе к открытию

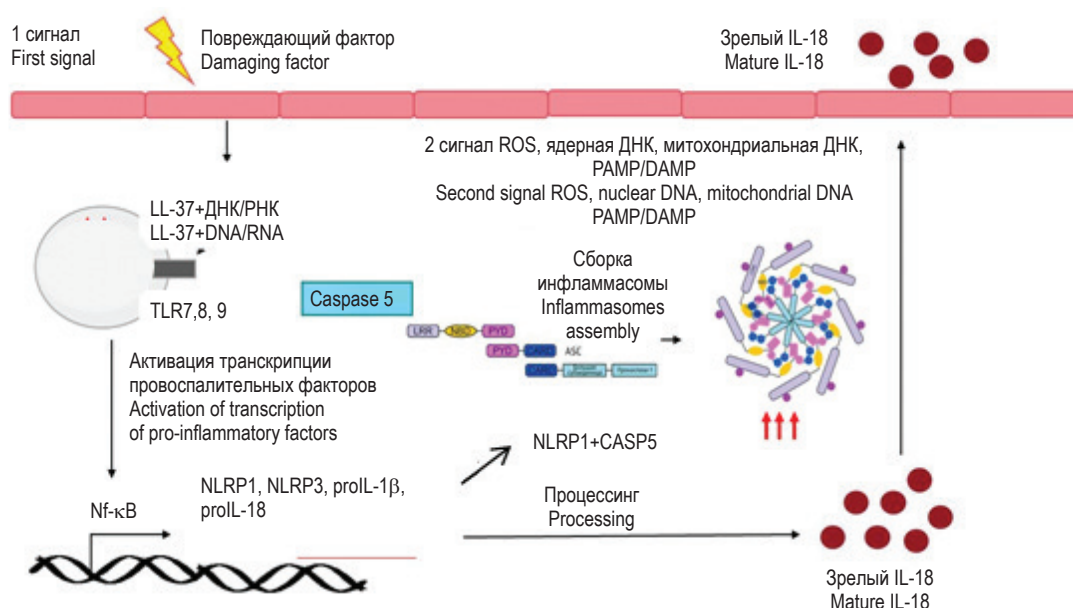


Рисунок 1. Механизмы врожденного иммунитета в развитии псориатического воспаления

**Примечание.** В качестве наиболее вероятного аутоантигена рассматривается цитозольная ДНК/РНК. Повреждение кератиноцитов приводит к выходу ДНК/РНК в цитозоль, образуя в цитоплазме клетки комплекс ДНК/РНК с LL-37, который является мощным активирующим лигандом для TLR7, TLR8, TLR9. Это приводит к активации транскрипционного фактора NF-κB, запуская транскрипцию воспалительных факторов, в частности proIL-1β и proIL-18, а также компонентов инфламмосомного комплекса. Для сборки инфламмосомы необходим второй сигнал, которым могут быть активные формы кислорода, PAMP/DAMP и т.д. Зрелая инфламмосома функционально активна и способна к процессингу proIL-1β и proIL-18, что обеспечивает развитие и поддержание псориатического воспаления.

Figure 1. Mechanisms of innate immunity in the evolution of psoriatic inflammation

Note. Cytosolic DNA/RNA is considered as autoantigen. Damage to keratinocytes leads to the release of DNA/RNA into the cytosol, forming a DNA/RNA complex in the cell's cytoplasm with LL-37, which is a powerful activating ligand for TLR7, TLR8, TLR9. This leads to the activation of the transcription factor NF-κB, triggering the transcription of inflammatory factors, in particular, proIL-1β and proIL-18, as well as components of the inflammasome complex. To assembly an inflammasome, a second signal is needed, which can be the active forms of oxygen, PAMP/DAMP, etc. Mature inflammasome is functionally active and capable of processing proIL-1β and proIL-18, which ensures the development and maintenance of psoriatic inflammation.

эффективных ингибиторов NLRP3. Понимание сложного сигнального каскада инфламмосомы NLRP3 обеспечивает выбор широкого спектра мишеней для ее ингибирования: блокада сборки инфламмосомы, ингибирование активации каспазы-1 и нейтрализация воспалительных цитокинов, процессируемых инфламмосомой NLRP3.

К ингибиторам непрямого действия относят:

1. Глибурид, который является препаратом сульфонилмочевины и широко используется в Соединенных Штатах для лечения сахарного диабета 2 типа. Препарат ингибирует АТФ-чувствительные K<sup>+</sup> каналы в β-клетках поджелудочной железы [45]. Исследование, проведенное Lamkanfi и соавт., показало, что Глибурид предотвращает PAMP-, DAMP-индуцированную активацию NLRP3 в макрофагах. Ингибирующий потенциал препарата, по-видимому, специфичен для инфламмосомы NLRP3, поскольку он не препятствует процессингу IL-1β активированными NLRC4 или NLRP1 [31].

2. Группа ученых во главе с Kuwag и соавт. разработала новую малую молекулу JC124 путем структурной оптимизации глибурида. В их исследованиях изучался терапевтический потенциал JC124 в лечении черепно-мозговой травмы, было продемонстрировано, что он оказывает значительное противовоспалительное действие. Лечение JC124 значительно снижало экспрессию NLRP3, ASC, каспазы-1, про-IL-1β, TNFα и индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) [29].

3. Партенолид, который является растительным лактоном, обладает многочисленными противовоспалительными свойствами и широко применяется в фитопрепаратах при различных воспалительных заболеваниях [23]. Препарат ингибировал активацию каспазы-1 в ответ на стимуляцию NLRP1, NLRC4 и NLRP3, также показано, что партенолид может непосредственно воздействовать на АТФ-азную активность белка NLRP3, вероятно, через модификацию цистеина [27].

4. VX-740 (Pralnacasan) и его аналог для VX-765 являются ингибиторами каспазы-1. Оба соединения действуют путем ковалентной модификации каталитического остатка цистеина в активном центре каспазы-1, блокируя фермент и расщепление проIL-1 $\beta$ /18 [11]. VX-740 показал хорошие результаты для лечения ревматоидного артрита (РА) и остеоартрита (ОА) на моделях мышей [46]. В I и II фазах клинических испытаний у больных РА он проявлял значительный противовоспалительный эффект [49]. Однако гепатотоксичность у животных после длительного применения препарата привела к прекращению дальнейших клинических испытаний [18]. VX-765 показал высокую эффективность при РА, а также снижение уровня IL-1 $\beta$ /18 в мышечной модели дерматита. Он имел положительные результаты для лечения эпилепсии и псориаза у мышей, а также был объявлен для прохождения клинических испытаний [57].

5.  $\beta$ -гидроксibuтират является метаболитом кетона, который был протестирован Youm и соавт. для блокады инфламмосомы NLRP3. Препарат эффективно снижал продукцию IL-1 $\beta$  и IL-18 в моноцитах человека, ингибируя активацию NLRP3, не меняя уровень активности инфламмосом AIM2 или NLRC4 [61].

Прямыми ингибиторами инфламмосом являются:

1. Соединение MCC950 считается одним из самых мощных и селективных ингибиторов воспаления NLRP3. Ранее сообщалось, что MCC950 блокирует процессинг IL-1 $\beta$  каспазой-1 [42], позже было описано, что в мышечных и человеческих макрофагах MCC950 обладает потенциалом блокировать как каноническую, так и неканоническую активацию NLRP3-инфламмосомы, а, следовательно, и продукцию IL-1 $\beta$  путем отмены олигомеризации ASC. Примечательно, что MCC950 не оказывал никакого влияния на активацию инфламмосом AIM2, NLRC4 или NLRP1 [14].

2. Мощный ингибитор NLRP3, 3,4-Метиленидиокси- $\beta$ -нитростирол (МНС) был обнаружен путем скрининга библиотеки ингибиторов киназ. Не и соавт. продемонстрировали, что МНС связывается с доменами LRR и NACHT и подавляет АТФ-азную активность NLRP3, в то время как активация AIM2 или NLRC4 инфламмосом остается незатронутой [22]. Будущие исследования МНС могут дать дополнительную информацию об этом потенциальном ингибиторе.

3. Траниласт (N-[3', 4'-диметоксипинамоил] — антраниловая кислота) является аналогом метаболита триптофана, который показал ингибирующий эффект в лечении кожной анафилаксии [15]. Траниласт является довольно безопасным соединением, и его высокие дозы показали соответствующие уровни переносимости при тестировании у пациентов [43]. Кроме

того, препарат не препятствовал сигналам в восходящем направлении инфламмосомы NLRP3, например экспрессии NLRP3 и про-IL-1 $\beta$ , продукции АФК и повреждения митохондрий. Траниласт продемонстрировал значительные терапевтические и профилактические результаты на моделях мышей подагры, диабета 2 типа и криопирин-ассоциированном аутовоспалительном синдроме [24]. Учитывая высокую безопасность Траниласта, он может иметь существенное значение для лечения заболеваний, вызванных NLRP3.

4. OLT 1177 является активным  $\beta$ -сульфонилнитрильным соединением, которое успешно прошло фазу I клинического испытания для лечения дегенеративного артрита и в настоящее время оценивается в рамках Фазы II клинического испытания [54]. Исследование на мышах модели МСУ зимозан-индуцированного артрита Marchetti и соавт. показано, что OLT 1177 обладает способностью снижать нейтрофильную инфильтрацию и отек суставов, а также ингибировать секрецию IL-1 $\beta$  и IL-6. В исследованиях *in vitro* OLT1177 блокировал как каноническую, так и неканоническую активацию инфламмосомы NLRP3 и показал прямое связывание с NLRP3 для блокирования его АТФ-азной активности. Кроме того, в моноцитах пациентов с криопирин-ассоциированном аутовоспалительным синдромом он снижал активность каспазы-1 и секрецию IL-1 $\beta$ , а также ингибировал вызванное LPS системное воспаление у мышей. OLT1177 применяли перорально в испытаниях фазы I, и препарат показал хорошие уровни безопасности и переносимости, имел длительный период полураспада и не проявлял никакой органной или гематологической токсичности при различных дозах [36]. Исходя из вышесказанного, OLT1177, по-видимому, обладает значительным потенциалом для лечения заболеваний, связанных с NLRP3.

Таким образом, фармакологические ингибиторы, нацеленные на инфламмосомы, в будущем могут быть препаратами выбора для терапии заболеваний, в патогенезе которых задействована активация инфламмосомных комплексов. В недавних исследованиях сообщалось, что NLRP3-индуцированный пироптоз является критическим механизмом, способствующим развитию воспалительных патологий, связанных с NLRP3, в том числе и псориаза [59]. Появляющиеся данные свидетельствуют о том, что гасдермин D является важным белком, ответственным за пироптоз [33], что делает его привлекательной терапевтической мишенью для лечения NLRP3-индуцированных заболеваний, связанных с пироптозом. Некоторые из существующих на данный момент низкомолекулярных ингибиторов NLRP3 продемонстрировали замечательный



терапевтический потенциал. Однако ни один из них в настоящее время не одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) или другими агентами.

Будущие исследования должны использовать уже имеющиеся данные структуры инфламмосом и сосредоточиться на разработке структурированных прямых ингибиторов с улучшенной специфичностью и эффективностью. В послед-

нее десятилетие был сделан большой шаг в определении структуры инфламмосомы, механизмов ее активации и вклада в инициацию и прогрессирование псориаза и псориатического артрита. Понимание роли врожденного иммунитета в патогенезе псориаза позволит выявить новые возможные маркеры ранней диагностики, а также мишени для таргетной терапии данного заболевания.

## Список литературы / References

1. Бельтюкова А.С., Сысоев К.А., Ильина Т.Н., Шемеровская Т.Г., Хобейш М.М., Монахов К.Н., Тотолян А.А. Экспрессия мРНК хемокинов и хемокиновых рецепторов в коже больных псориазом // Медицинская иммунология, 2008. Т. 10, № 4-5. С. 337-346. [Beltiukova A.S., Syssoev K.A., Il'ina T.N., Shemerovskaya T.G., Hobeish M.M., Monakhov K.N., Totolian A.A. Expression of mRNAs for chemokines and chemokine receptors in the skin from patients with psoriasis. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2008, Vol. 10, no. 4-5, pp. 337-346. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2008-4-5-337-346.
2. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 640 с. [Kovalchuk L.V., Gankovskaya L.V., Meshkova R.Ya. *Clinical immunology and allergology with the basics of general immunology*. Moscow: GEOTAR-Media, 2014. 640 p.
3. Меркушова Е.Д., Хасанова Е.М., Свитич О.А., Баткаева Н.В., Гитинова М.М., Ганковская Л.В. Роль TLR9 и компонентов инфламмосомного комплекса в иммунопатогенезе псориаза // Российский иммунологический журнал, 2019. Т. 13 (22), № 2. С. 406-408. [Merkushova E.D., Khasanova E.M., Switich O.A., Batkaeva N.V., Gitinova M.M., Gankovskaya L.V. The role of TLR9 and components of the inflammasoma complex in immunopathogenesis of psoriasis. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2019, Vol. 13, no. 22, pp. 406-408. (In Russ.)]
4. Молочков В.А., Бадюкин В.В., Альбанова В.И., Волнухин В.А. Псориаз и псориатический артрит. М.: Т-во научных изданий КМК; Авторская академия, 2007. 298 с. [Molochkov V.A., Badokin V.V., Albanova V.I., Volnukhin V.A. *Psoriasis and psoriatic arthritis*. Moscow: KMK Scientific Press; Author's Academy. 2007. 298 p.
5. Смирнова С.В., Смольникова М.В. Иммунопатогенез псориаза и псориатического артрита // Медицинская иммунология, 2014. Т. 16, № 2. С. 127-138. [Smirnova S.V., Smolnikova M.V. Immune pathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2014, Vol. 16, no. 2, pp. 127-138. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2014-2-127-138.
6. Ярилин А.А. Иммунология: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с. [Yarilin A.A. *Immunology: textbook*. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 752 p.
7. Anwar M.A., Basith S., Choi S. Negative regulatory approaches to the attenuation of Toll-like receptor signaling. *Exp. Mol. Med.*, 2013, Vol. 45, no. 2, pp. 1-14.
8. Barrat F.J., Meeker T., Gregorio J., Chan J.H., Uematsu S., Akira S., Chang B., Duramad O., Coffman R.L. Nucleic acids of mammalian origin can act as endogenous ligands for toll-like receptors and may promote systemic lupus erythematosus. *J. Exp. Med.*, 2005, Vol. 202, no. 8, pp. 1131-1139.
9. Bauernfeind F. Of inflammasomes and pathogens--sensing of microbes by the inflammasome. *EMBO Mol. Med.*, 2013, Vol. 5, no. 6, pp. 14-26.
10. Bianchi M. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J. Leukoc. Biol.*, 2007, Vol. 81, no. 1, pp. 1-5.
11. Boxer M.B., Shen M., Auld D.S., Wells J.A., Thomas C.J. A small molecule inhibitor of Caspase 1. Probe reports from the NIH Molecular Libraries Program. Bethesda, MD: National Center for Biotechnology Information 2010. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56241/>.
12. Cohen S., Fleischmann R. Kinase inhibitors: a new approach to rheumatoid arthritis treatment. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2010, Vol. 22, no. 2, pp. 330-335.
13. Curry J.L., Qin J.Z., Bonish B., Carrick R., Bacon P., Panella J., Robinson J., Nickoloff B.J. Innate immunerelated receptors in normal and psoriatic skin. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2003, Vol. 127, pp. 178-186.
14. Daniels M.J., Rivers-Auty J., Schilling T., Spencer N.G., Watremez W., Fasolino V., Booth S.J., White C.S., Baldwin A.G., Freeman S., Wong R., Latta C., Yu S., Jackson J., Fischer N., Koziel V., Pillot T., Bagnall J., Allan S.M., Paszek P., Galea J., Harte M.K., Eder C., Lawrence C.B., Brough D. Fenamate NSAIDs inhibit the NLRP3 inflammasome and protect against Alzheimer's disease in rodent models. *Nat. Commun.*, 2016, Vol. 7, 12504. doi: 10.1038/ncomms12504.
15. Darakhshan S., Pour A.B. Tranilast: a review of its therapeutic applications. *Pharmacol. Res.*, 2015, Vol. 91, pp. 15-28.
16. di Virgilio F. The therapeutic potential of modifying inflammasomes and NOD-like receptors. *Pharmacol. Rev.*, 2013, Vol. 65, no. 3, pp. 872-905.
17. Dombrowski Y., Peric M., Koglin S., Kammerbauer C., Göss C., Anz D. Cytosolic DNA triggers inflammasome activation in keratinocytes in psoriatic lesions. *Sci. Transl. Med.*, 2011, Vol. 3, no. 82, pp. 82ra38.



18. Fischer U., Schulze-Osthoff K. Apoptosis-based therapies and drug targets. *Cell Death Differ.*, 2005, Vol. 12, pp. 942-961.
19. Fritz J.H., Girardin S.E., Fitting C., Werts C., Mengin-Lecreux D., Caroff M. et al. Synergistic stimulation of human monocytes and dendritic cells by Toll-like receptor 4 and NOD1- and NOD2-activating agonists. *Eur. J. Immunol.*, 2005, Vol. 35, no. 8, pp. 2459-2470.
20. Garshick M.S., Barrett T.J., Wechter T. Inflammasome signaling and impaired vascular health in psoriasis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2019, Vol. 39, no. 4, pp. 787-798.
21. Hari A., Flach T.L., Shi Y., Mydlarski P.R. Toll-like receptors: role in dermatological disease. *Mediators Inflamm.*, 2011 Vol. 2010, 437246. doi: 10.1155/2010/437246.
22. He Y., Varadarajan S., Muñoz-Planillo R., Burberry A., Nakamura Y., Núñez G. 3, 4-methylenedioxy- $\beta$ -nitrostyrene inhibits NLRP3 inflammasome activation by blocking assembly of the inflammasome. *J. Biol. Chem.*, 2014, Vol. 289, pp. 1142-1150.
23. Heinrich M., Robles M., West J.E., Ortiz de Montellano B.R., Rodriguez E. Ethnopharmacology of Mexican asteraceae (compositae). *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1998, Vol. 38, pp. 539-565.
24. Huang Y., Jiang H., Chen Y., Wang X., Yang Y., Tao J., Deng X., Liang G., Zhang H., Jiang W., Zhou R. Tranilast directly targets NLRP3 to treat inflammasome-driven diseases. *EMBO Mol. Med.*, 2018, Vol. 10, e8689. doi: 10.15252/emmm.201708689.
25. Ioannidis I., Ye F., McNally B., Willette M., Flaño E. Toll-like receptor expression and induction of type I and type III interferons in primary airway epithelial cells. *J. Virol.*, 2013, Vol. 87, no. 6, pp. 3261-3270.
26. Janeway C.A. Jr., Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu. Rev. Immunol.*, 2002, Vol. 20, pp. 197-216. doi: 10.1146/annurev.immunol.20.083001.084359.
27. Juliana C., Fernandes-Alnemri T., Wu J., Datta P., Solorzano L., Yu J.-W., Meng R., Quong A.A., Latz E., Scott C.P., Alnemri E.S. Anti-inflammatory compounds parthenolide and Bay 11-7082 are direct inhibitors of the inflammasome. *J. Biol. Chem.*, 2010, Vol. 285, pp. 9792-9802.
28. Kamata M., Tada Y. Safety of biologics in psoriasis. *J. Dermatol.*, 2018, Vol. 45, no. 3, pp. 279-286.
29. Kuwar R., Rolfe A., Di L., Xu H., He L., Jiang Y. A novel small molecular NLRP3 inflammasome inhibitor alleviates neuroinflammatory response following traumatic brain injury. *J. Neuroinflamm.*, 2019, Vol. 16, 81. doi: 10.1186/s12974-019-1471-y.
30. Lai C.Y., Su Y.W., Lin K.L., Hsu L.C., Chuang T.H. Natural modulators of endosomal toll-like receptor-mediated psoriatic skin inflammation. *J. Immunol. Res.*, 2017, Vol. 2017, 7807313. doi: 10.1155/2017/7807313.
31. Lamkanfi M., Mueller J.L., Vitari A.C., Misaghi S., Fedorova A., Deshayes K., Lee W.P., Hoffman H.M., Dixit V.M. Glyburide inhibits the Cryopyrin/Nalp3 inflammasome. *J. Cell Biol.*, 2009, Vol. 187, pp. 61-70.
32. Lee C.C., Avalos A.M., Ploegh H.L. Accessory molecules for Toll-like receptors and their function. *Nat. Rev. Immunol.*, 2012, Vol. 12, no. 3, pp. 168-179.
33. Liu X., Zhang Z., Ruan J., Pan Y., Magupalli V.G., Wu H., Lieberman J. Inflammasome-activated gasdermin D causes pyroptosis by forming membrane pores. *Nature*, 2016, Vol. 535, pp. 153-158.
34. Lyles M.A., Suárez-Fariñas M., Krueger J.G. Immunology of psoriasis. *Annu. Rev. Immunol.*, 2014, Vol. 32, pp. 227-255.
35. Mabuchi T., Chang T.W., Quinter S., Hwang S.T. Chemokine receptors in the pathogenesis and therapy of psoriasis. *J. Dermatol. Sci.*, 2012, Vol. 65, Iss. 1, pp. 4-11.
36. Marchetti C., Swartzwelter B., Gamboni F., Neff C.P., Richter K., Azam T., Carta S., Tengedal I., Nemkov T., d'Alessandro A., Henry C., Jones G.S., Goodrich S.A., St. Laurent J.P., Jones T.M., Scribner C.L., Barrow R.B., Altman R.D., Skouras D.B., Gattorno M., Grau V., Janciauskiene S., Rubartelli A., Joosten L.A.B., Dinarello C.A. OLT1177, a  $\beta$ -sulfonyl nitrile compound, safe in humans, inhibits the NLRP3 inflammasome and reverses the metabolic cost of inflammation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2018, Vol. 115, pp. 1530-1539.
37. Medzhitov R. TLR-mediated innate immune recognition. *Semin. Immunol.*, 2007, Vol. 19, no. 1, pp. 1-2.
38. Miller L.S. Toll-like receptors in skin. *Adv. Dermatol.*, 2008, Vol. 24, pp. 71-87.
39. Mullen L.M., Chamberlain G., Sacre S. Pattern recognition receptors as potential therapeutic targets in inflammatory rheumatic disease. *Arthritis Res. Ther.*, 2015, Vol. 17, no. 1, 122. doi: 10.1186/s13075-015-0645-y.
40. Nair R.P., Henseler T., Jenisch S., Stuart P., Bichakjian C.K., Lenk W., Westphal E., Guo S.W., Christophers E., Voorhees J.J., Elder J.T. Evidence for two psoriasis susceptibility loci (HLA and 17q) and two novel candidate regions (16q and 20p) by genome-wide scan. *Hum. Mol. Genet.*, 1997, Vol. 6, no. 8, pp. 1349-1356.
41. Oviedo-Boyso J., Bravo-Patiño A., Baizabal-Aguirre V.M. Collaborative action of toll-like and nod-like receptors as modulators of the inflammatory response to pathogenic bacteria. *Mediators Inflamm.*, 2014, Vol. 2014, 432785. doi: 10.1155/2014/432785.
42. Perregaux D.G., McNiff P., Laliberte R., Hawryluk N., Peurano H., Stam E., Egger J., Griffiths R., Dombroski M.A., Gabel C.A. Identification and characterization of a novel class of interleukin-1 post-translational processing inhibitors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2001, Vol. 299, pp. 187-197.
43. Platten M., Ho P.P., Youssef S., Fontoura P., Garren H., Hur E.M., Gupta R., Lee L.Y., Kidd B.A., Robinson W.H., Sobel R.A., Selley M.L., Steinman L. Treatment of autoimmune neuroinflammation with a synthetic tryptophan metabolite. *Science*, 2005, Vol. 310, pp. 850-855.
44. Reinholz M., Ruzicka T., Schaubert J. Cathelicidin LL-37: an antimicrobial peptide with a role in inflammatory skin disease. *Ann. Dermatol.*, 2012, Vol. 24, no. 2, pp. 126-135.
45. Riddle M.C. Editorial: sulfonylureas differ in effects on ischemic preconditioning—is it time to retire glyburide? *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003, Vol. 88, pp. 528-530.

46. Rudolphi K., Gerwin N., Verzijl N., Kraan P.V.D., Berg W.V.D. Pralnacasan, an inhibitor of interleukin-1 $\beta$  converting enzyme, reduces joint damage in two murine models of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2003, Vol. 11, pp. 738-746.
47. Saïd-Sadier N., Ojcius D.M. Alarmins, inflammasomes and immunity. *Biomed. J.*, 2012, Vol. 35, no. 6, pp. 437-449.
48. Salskov-Iversen M.L., Johansen C., Kragballe K., Iversen L. Caspase-5 expression is upregulated in lesional psoriatic skin. *J. Invest. Dermatol.*, 2011, Vol. 131, pp. 670-676.
49. Siegmund B., Zeitz M. Pralnacasan (vertex pharmaceuticals). *IDrugs*, 2003, Vol. 6, pp. 154-158.
50. Su F., Xia Y., Huang M., Zhang L., Chen L. Expression of NLRP3 in Psoriasis is associated with enhancement of interleukin-1 $\beta$  and caspase-1. *Med. Sci. Monit.*, 2018, Vol. 24, pp. 7909-7913.
51. Takagi M., Takakubo Y., Pajarinen J., Naganuma Y., Ôki H., Maruyama M., Goodman S.B. Danger of frustrated sensors: Role of Toll-like receptors and NOD-like receptors in aseptic and septic inflammations around total hip replacements. *J. Orthop. Translat.*, 2017, Vol. 10, pp. 68-85.
52. Takeuchi O., Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*, 2010, Vol. 140, Iss. 6, pp. 805-820.
53. Telfer N.R., Chalmers R.J., Whale K., Colman G. The role of streptococcal infection in the initiation of guttate psoriasis. *Arch. Dermatol.*, 1992, Vol. 128, no. 1, pp. 39-42.
54. Toldo S., Abbate A. The NLRP3 inflammasome in acute myocardial infarction. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2018, Vol. 15, pp. 203-214.
55. Tonel G., Conrad C. Interplay between keratinocytes and immune cells-recent insights into psoriasis pathogenesis. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2009, Vol. 41, no. 5, pp. 963-968.
56. Visscher P., Wray N., Zhang Q., Sklar P., McCarthy M., Brown M., Yang J. 10 years of GWAS discovery: biology, function, and translation. *Am. J. Hum. Genet.*, 2017, Vol. 101, pp. 5-22.
57. Wannamaker W., Davies R., Namchuk M., Pollard J., Ford P., Ku G., Decker C., Charifson P., Weber P., Germann U.A., Kuida K., Randle J.C. (S)-1-((S)-2-[[1-(4-Amino-3-chloro-phenyl)-methanoyl]-amino]-3,3-dimethylbutanoyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid ((2R,3S)-2-ethoxy-5-oxo-tetrahydro-furan-3-yl)-amide (VX-765), an Orally Available Selective Interleukin (IL)-Converting Enzyme/Caspase-1 Inhi. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2007, Vol. 321, pp. 509-516.
58. Williams A., Flavell R.A., Eisenbarth S.C. The role of NOD-like Receptors in shaping adaptive immunity. *Curr. Opin. Immunol.*, 2010, Vol. 22, no. 1, pp. 34-40.
59. Xiao J., Wang C., Yao J.C., Alippe Y., Xu C., Kress D., Civitelli R., Abu-Amer Y., Kanneganti T.D., Link D.C., Mbalaviele G. Gasdermin D mediates the pathogenesis of neonatal-onset multisystem inflammatory disease in mice. *Plos Biol.*, 2018, Vol. 16, no. 11, e3000047. doi: 10.1371/journal.pbio.3000047.
60. Yamaoka K., Tanaka Y. Jak inhibitor; possibility and mechanism as a new disease modifying anti-rheumatic drug. *Jpn J. Clin. Immunology*, 2009, Vol. 32, no. 2, pp. 85-91.
61. Youm Y.-H., Nguyen K.Y., Grant R.W., Goldberg E.L., Bodogai M., Kim D., d'Agostino D., Planavsky N., Lupfer C., Kanneganti T.D., Kang S., Horvath T.L., Fahmy T.M., Crawford P.A., Biragyn A., Alnemri E., Dixit V.D. The ketone metabolite  $\beta$ -hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. *Nat. Med.*, 2015, Vol. 21, pp. 263-269.

---

**Авторы:**

**Меркушова Е.Д.** — ассистент кафедры иммунологии медико-биологического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Хасанова Е.М.** — старший лаборант кафедры иммунологии медико-биологического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Ганковская Л.В.** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой иммунологии медико-биологического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

---

**Authors:**

**Merkushova E.D.**, Assistant Professor, Department of Immunology, Faculty of Biomedical Sciences, N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

**Khasanova E.M.**, Senior Laboratory Assistant, Department of Immunology, Faculty of Biomedical Sciences, N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

**Gankovskaya L.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Immunology, Faculty of Biomedical Sciences, N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

---

Поступила 14.02.2020

Отправлена на доработку 11.03.2020

Принята к печати 20.03.2020

---

Received 14.02.2020

Revision received 11.03.2020

Accepted 20.03.2020