

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

Саидов М.З.

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет», г. Махачкала, Республика Дагестан, Россия

**Резюме.** В патогенезе иммуновоспалительных ревматических заболеваний доминирующим является состояние аутореактивности врожденного иммунитета, индуцирующее неинфекционное «стерильное» воспаление. К отличительным свойствам этого воспаления относится полиорганный и рецидивирующее течение. Ключевым фактором прогрессирования этого воспаления является высвобождение в процессах дезорганизации основного вещества рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани, а также регулируемой и случайной гибели клеток вне- и внутриклеточных «сигналов опасности» – DAMPs. При иммуновоспалительных ревматических заболеваниях к DAMP-индуцированным формам регулируемой гибели клеток относятся аутофагия, апоптоз, некроптоз, пироптоз и нетоз. Мембранные и цитозольные PRR-рецепторы, взаимодействуя с DAMPs, обуславливают указанные DAMP-индуцированные формы регулируемой гибели клеток. При этом DAMP-индуцированные формы регулируемой гибели клеток часто сочетаются с одновременной реакцией PRR-рецепторов на предсуществующие в умерших клетках PAMPs патогенов. TLR-DAMP взаимодействие активирует те же сигнальные пути, адапторные молекулы, транскрипционные факторы, формирует те же провоспалительные инфламмосомы, что и при TLR-PAMP взаимодействии. В этих процессах антиген-презентирующая функция дендритных клеток выражена в максимальной степени. С учетом важной роли инфекций в качестве этиологических факторов при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях, указанные процессы могут являться ключевыми при индукции феномена кросс-презентации. Взаимодействия DAMPs с PRR-рецепторами клеток врожденного иммунитета обуславливают 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 еще большему количеству клеток, подвергшихся регулируемой гибели клеток и к еще большему повреждению тканей. В свою очередь, эти процессы значительно увеличивают уровни провоспалительных DAMPs в тканях, которые обуславливают прогрессирование «стерильного» воспаления при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. Идентифицированы сигнальные пути, адапторные молекулы, транскрипционные факторы, провоспалительные инфламмосомы при всех видах регулируемой гибели клеток, индуцированных PRR-DAMP взаимодействием. Имеющиеся результаты 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 иммуновоспалительных ревматических заболеваний.

**Ключевые слова:** воспаление, ревматические болезни, DAMPs, PRR-рецепторы, гибель клеток, врожденный иммунитет, аутореактивность

## Адрес для переписки:

Саидов Марат Зиявдинович  
ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный  
медицинский университет»  
367000, Россия, Республика Дагестан, г. Махачкала,  
пл. Ленина, 1.  
Тел.: 8 (988) 300-90-45.  
E-mail: marat.saidov.55@mail.ru

## Address for correspondence:

Marat Z. Saidov  
Dagestan State Medical University  
1 Lenin Sq  
Makhachkala  
Republic of Dagestan  
367000 Russian Federation  
Phone: +7 (988) 300-90-45.  
E-mail: marat.saidov.55@mail.ru

## Образец цитирования:

М.З. Саидов «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

© Саидов М.З., 2023

Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

## For citation:

M.Z. Saidov "DAMP-mediated inflammation and regulated cell death in immunoinflammatory rheumatic diseases", *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2023, Vol. 25, no. 1, pp. 7-38.  
doi: 10.15789/1563-0625-DMI-2557

© Saidov M.Z., 2023

The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-DMI-2557

# DAMP-MEDIATED INFLAMMATION AND REGULATED CELL DEATH IN IMMUNOINFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES

Saidov M.Z.

*Dagestan State Medical University, Makhachkala, Republic of Dagestan, Russian Federation*

**Abstract.** The state of autoreactivity of innate immunity dominates in the pathogenesis of immunoinflammatory rheumatic diseases, inducing non-infectious “sterile” inflammation. The distinctive properties of this inflammation include multiorgan affection and recurrent clinical course. The extracellular and intracellular “danger signals” called DAMPs, seem to be a key factor in progression of the inflammatory events. These factors are released by the loose fibrous connective tissue in the course of main substance disorganization, as well as regulated and accidental local cell death. In immune/inflammatory rheumatic diseases, the DAMP-induced patterns of regulated cell death include autophagy, apoptosis, necroptosis, pyroptosis and netosis. Membrane and cytosolic PRR receptors, interacting with DAMPs, promote these DAMP-induced forms of regulated cell death. At the same time, the DAMP-induced modes of regulated cell death are often combined with simultaneous reaction of PRR receptors to the pathogens that preexist in dead cells. TLR-DAMP interaction activates similar signaling pathways, adaptive molecules, transcription factors, forming the same pro-inflammatory inflammasomes as with TLR-PAMP interaction. In these processes, the antigen-presenting function of dendritic cells is expressed to the maximal extent. Given the important role of infections as etiological factors in immunoinflammatory rheumatic diseases, these processes may be the key factor inducing the phenomenon of antigenic cross-presentation. Interactions of DAMPs with PRR receptors of innate immunity cells cause the formation of a DAMP-mediated vicious circle. At the same time, increased levels of proinflammatory DAMPs, both *in situ* and in systemic circulation, leads, *via* the PRR-DAMP interactions, to increasing number of cells prone to regulated cell death and to even more pronounced tissue damage. In turn, these processes significantly increase the levels of pro-inflammatory DAMPs in tissues, thus causing progression of “sterile” inflammation to immunoinflammatory rheumatic diseases. The signaling pathways, adaptive molecules, transcription factors, and pro-inflammatory inflammasomes have been identified in all types of regulated cell death induced by PRR-DAMP interaction. The available research results allow us to determine appropriate targets which may be subjected to pharmacological correction. In this respect, significant progress has been made in search for medicinal tools of regulating inflammation in SLE, RA, Sjogren’s syndrome, SSD, etc. Of sufficient importance are both evaluation of serum DAMP levels as diagnostic and prognostic biomarkers, along with their determination for assessing treatment efficiency in immunoinflammatory rheumatic diseases.

*Keywords: inflammation, rheumatic diseases, DAMPs, PRR receptors, cell death, innate immunity, autoreactivity*

## Введение

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 F.M. 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, т. е. различении «я» от «не я» и защиту хозяина от инфекции. Революционизирующее значение предложенных С.А. Janeway концептуальных основ врожденного иммунитета состояло в том, что эффекторные клетки врожденного 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 антигрибковый 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 этот гомолог был обозначен как TLR-рецептор.

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. Иммунногенность 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.

#### 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 ретиновой 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 ИБПЗ 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, причем 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 грамотрицательных бактерий, который может вызвать септический шок. TLR2 участвует в распознавании более широкого спектра PAMPs. К ним относятся бактериальные липопептиды, пептидогликаны и липотейхоевые кислоты из грамположительных 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 липопептиды из грамотрицательных бактерий и микоплазмы, тогда как гетеродимер TLR2-TLR6 распознает диацилированные липопептиды из грамположительных бактерий и микоплазмы [53].

TLR5 распознает белковый компонент флагеллина бактериальных жгутиков. Интересно, что плазмацитоидные дендритные клетки (пДК) в *lamina propria* в тонком кишечнике, несущие фенотип CD11c<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>, 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].

Мышиный 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 чем 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 является 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 неметирированные 2'-дезоксирибозидин-фосфат-гуанозин (CpG) мотивы ДНК, которые часто присутствуют в бактериях и вирусах, но редко встречаются в клетках млекопитающих. Синтетический CpG олигонуклеотид функционирует как лиганд для TLR9 и непосредственно активирует дендритные клетки (ДК), макрофаги (Мф) и В-клетки и вызывает выраженный CD4<sup>+</sup>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 IL-1-рецептор-ассоциированные киназы (IRAK4, IRAK1, IRAK2) и митоген-активируемые киназы (MAPK). Эти киназы и TRAF6 индуцируют воспалительные реакции путем активации транскрипционных факторов NF-κB и IRF5, индуцирующие экспрессию генов, кодирующих IL-6, IL-12, TNF, IFN 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 грамотрицательных и грамположительных бактерий, способствующие формированию, в частности, воспалительной инфламмосомы NLRP3. Идентифицировано 22 варианта NLR-рецепторов у людей, у которых генетические мутации ассоциированы в том числе 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-1β и IL-18 и индукции воспалительной формы клеточной гибели, называемой пироптозом, имеющей 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 предшественника про-IL-1β до зрелого IL-1β. Интересно, что IL-1β также классифицируется как DAMP, что делает NLRP3 инфламмосому одновременно и приемником, и источником DAMP. Активация NLRP3 инфламмосомы 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 инфламмосомы. Мочевая кислота также может активировать NLRP3 инфламмосому [36].

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

С учетом важной роли этой инфламмосомы в воспалении есть даже вариант этого процесса с названием «NLRP-3 воспаление».

К группе NLR-рецепторов, которые не формируют инфламмосомы, относят NOD1, NOD2, NLRP10, NLRX1, NLRC5 и СИТА. Эти NLR непосредственно не воздействуют на воспалительные каспазы, но активируют ядерный транскрипционный фактор NF-κB, митоген-активируемые протеинкиназы (MAPK) и регуляторные генетические факторы продукции IFN I типа. Указанные факторы обладают способностью выражено 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 IFN I типа [69].

Заметим, что фрагменты собственной ДНК при ИВРЗ могут выступать в качестве ауто-АГ. NOD2 индуцирует IFNβ опосредованный противовирусный иммунный ответ вследствие распознавания одноцепочечной вирусной РНК – респираторно-синцитиального вируса (RSV), вируса ветряночного 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 IFN I типа [103].

Таким образом, NLR-РАМР взаимодействие можно отнести к одним из главных регуляторов врожденного иммунитета, обладающих способностью инициировать и поддерживать устойчивые иммунные реакции посредством образования инфламмосом и активации сигнальных путей

NF-κB, IRF и MAPK. Кроме этого, такие функции NLR-рецепторов, как усиление экспрессии аллелей МНС 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 предыдущем обзоре [2], 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 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.

Важная составляющая описанных событий – это высвобождение из поврежденных 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 инфламмосомы, что и при TLR-РАМР 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 еще об одном крайне важном качестве функциональной активности PRR-рецепторов. Речь идет 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 $\beta$  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 TLR3 и TLR4 [43].

Хорошо изучен TNF-опосредованный апоптоз, а также некроптоз с последующей провоспалительной сигнализацией. Двухпочечная РНК (dsRNA), IFN $\gamma$ , 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 $\beta$ , 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-го 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, выступающие 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.

#### **Функциональные особенности и виды DAMPs**

Как упоминалось выше, модель С.А. Janeway, основывающаяся на конститутивной экспрессии PRR-рецепторов на клетках врожденной 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 F.M. Burnet (модель самораспознавания, или иммунного надзора). Однако оставалось множество нерешенных 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 расширил представления о функциональном пред-

назначении 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 F.M. Burnet заменяется на распознавание опасности клеточно-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. Поврежденные 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 липопroteины 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].

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].

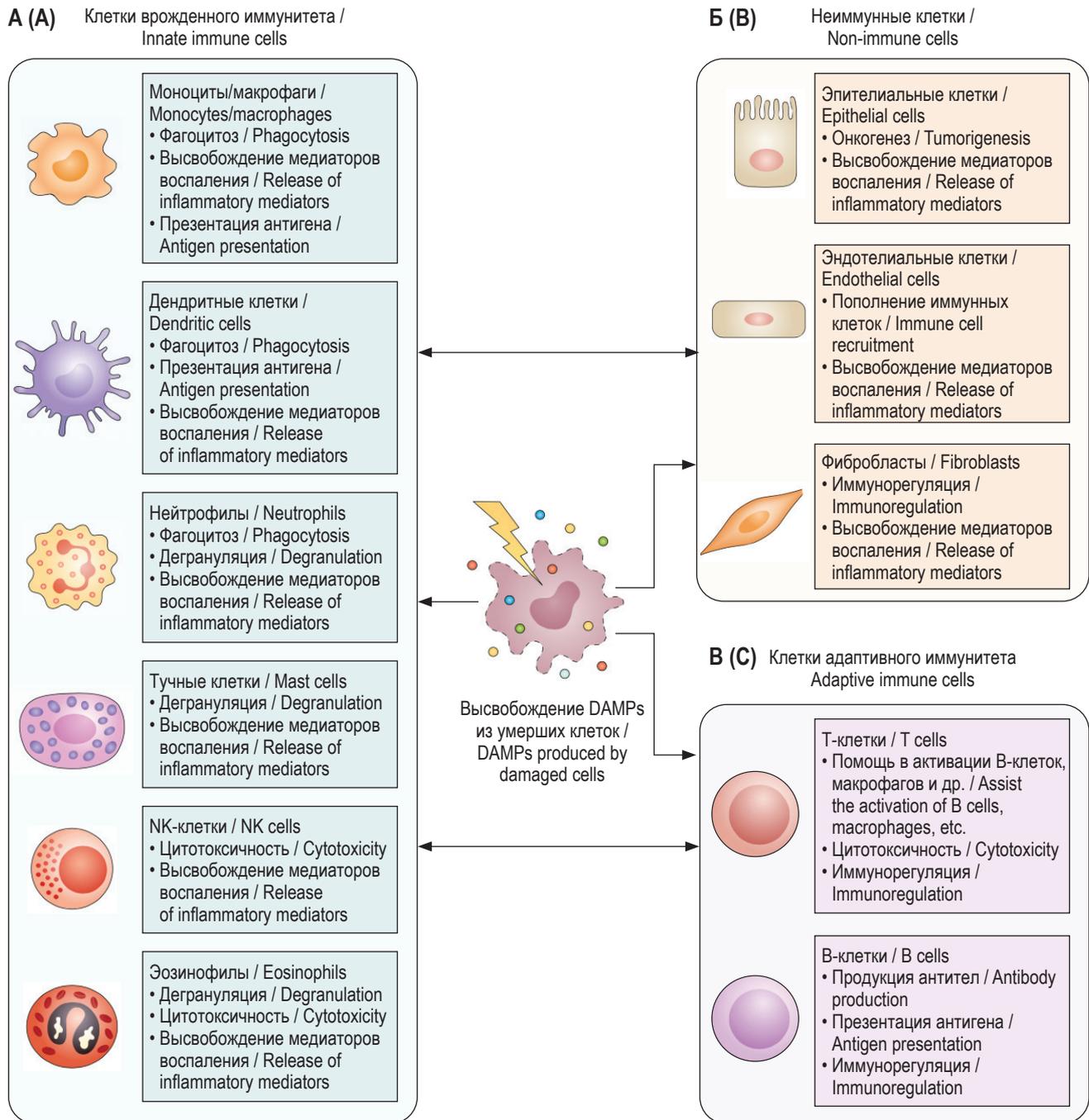
Поскольку воспалительные реакции, инициируемые DAMPs, не зависят от патогенной инфекции, их называют «стерильным» воспалением [21].

На рисунке 1 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).

Как видно из рисунка 1, 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.

Б — 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



**Рисунок 1. Клетки, экспрессирующие PRR-рецепторы, взаимодействующие с DAMPs и участвующие в «стерильном» воспалении, по материалам [37]**

Figure 1. Cells expressing PRR receptors interacting with DAMPs and participating in “sterile” inflammation, according to materials [37]

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 по-

средством выработки провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста.

В – 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, полученным 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 грамположительным, так и к грамотрицательным патогенам. Аффинное связывание таких внекле-

точных 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 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 $\alpha$  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 таблице 1 представлены патогенетически значимые при ИВРЗ внеклеточные DAMPs и взаимодействующие с ними PRR-рецепторы.

Необходимо обратить внимание, что все представленные в таблице 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/дерматан-сульфата, выступающих при ИВРЗ в качестве лигандов для TLR2 и TLR4. Таким образом, экстрацеллюлярный матрикс при ИВРЗ служит источником DAMPs, на которые система врожденного 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 кле-

**ТАБЛИЦА 1. ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ DAMPs, МЕХАНИЗМ ИХ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ И ВЗАИМОДЕЙСТВУЮЩИЕ С НИМИ PRR-РЕЦЕПТОРЫ**

TABLE 1. EXTRACELLULAR DAMPs, THEIR RELEASE MECHANISM AND PRR RECEPTORS INTERACTING WITH THEM

DAMPs	Механизм высвобождения Release mechanism	Биохимическая принадлежность Biochemical affiliation	Рецепторы Receptors	Ссылки Links
Бигликан Biglican	Протеолиз матриксными протеиназами, синтез de novo Proteolysis by matrix proteinases, <i>de novo</i> synthesis	Протеогликаны Proteoglycans	TLR2, TLR4, NLRP3	97
Декорин Decorin	Протеолиз матриксными протеиназами, синтез de novo 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 Glucosaminoglycans	TLR2, TLR4, NLRP3	51
Гепаран сульфат Heparan Sulfate	Расщепление гепараназой Cleavage by heparinase	Глюкозаминогликаны Glucosaminoglycans	TLR4	38
Фибронектин-FDA <sup>+</sup> Fibronectin-FDA <sup>+</sup>	Протеолиз матриксными 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 de novo Synthesis <i>de novo</i>	Гликопротеин Glycoprotein	TLR4	77

ток, которые могут действовать как DAMPs. Эта группа DAMPs более обширна. В таблице 2 представлены основные внутриклеточные DAMPs, имеющие патогенетическое значение при ИВРЗ.

Как видно из таблицы 2, внутриклеточные DAMPs включают в себя биоорганические соединения цитозоля, ядра, клеточных мембран и органелл, обеспечивающих базисные основы жизнедеятельности клетки и высвобождающиеся при ее 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 патологических следствий PRR-DAMP взаимодействий при ИВРЗ на этапах воспалительного процесса, связанных с разрушением клеток.

С учетом 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, выделившись из некротических клеток, фагоцитируются макрофагами и индуцируют выработку провоспалительных цитокинов – IFN I типа, IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  [66].

При нарушении целостности митохондрии могут высвобождать в кровотоке 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, вовлеченные во взаимодействие с мтДНК [39].

#### **Ядерные DAMPs**

Транслокация различных ядерных молекул, таких как HMGB1, гистоны или ДНК, является еще одним механизмом формирования вну-

триклеточных 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 воспаленных 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 $\alpha$  способствует транслокации HMGB-1 из ядра в цитоплазму. Также было показано, что HMGB-1 способствует ангиогенезу, что облегчает попадание лимфоцитов в воспаленный 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 IFN I типа [108].

Гистоны – это ядерные белки, участвующие в образовании хроматина и хромосом на основе двухцепочечной ДНК. Высвобождающиеся при воспалении, а также в процессах нетоза, 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 ее 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 цитотокси-

**ТАБЛИЦА 2. ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ DAMPs, МЕХАНИЗМ ИХ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ИЗ КЛЕТКИ И ВЗАИМОДЕЙСТВУЮЩИЕ С НИМИ PRR-РЕЦЕПТОРЫ**

TABLE 2. INTRACELLULAR DAMPs, THE MECHANISM OF THEIR RELEASE FROM THE CELL AND THE PRR RECEPTORS INTERACTING WITH THEM

Клеточные компартменты / органеллы Cell compartments / organelles	DAMPs	Механизм высвобождения Release mechanism	Биохимическая принадлежность Biochemical affiliation	Рецепторы Receptors	Ссылки Links
Цитозоль Cytosol	Мочевая кислота, S100 белок, белки теплового шока (HSP) Uric acid, S100 protein, Heat Shock Proteins (HSP)	Ультрафиолетовое облучение, вирусная инфекция и ЛПС-стимуляция макрофагов / моноцитов, апоптоз, некроз эпителиальных клеток Ultraviolet irradiation, viral infection and LPS-stimulation of macrophages / monocytes, apoptosis, necrosis of epithelial cells	Пуриновые нуклеотиды, Са <sup>2+</sup> -связывающий белок, шапероны Purine nucleotides, Са <sup>2+</sup> binding protein, chaperones	NLRP3, TLR2, TLR4, RAGE, TLR2, TLR4	101
Плазмалемма Plasmalemma	Синдеканы, глипиканы Syndecans, 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 $\alpha$ -индуцированный некроптоз Cell damage, TNF $\alpha$ -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 $\gamma$ -радиацией Induced apoptosis by $\gamma$ -radiation	Белки эндоплазматического ретикулума Proteins of the endoplasmic reticulum	CD91	86
Аутофагосомы Autophagosomes	HMGB1, АТФ, IL-1 $\beta$ HMGB1, ATP, IL-1 $\beta$	Аутофагия, клеточный голод Autophagy, cellular hunger	Белки, нуклеозид-трифосфаты, цитокины Proteins, Nucleoside triphosphates, Cytokines	TLR2, TLR4, TLR9, RAGE, IL-1R	29

ческой активности CD8<sup>+</sup>T-клеток, что является патогенетически значимым при подагре.

Ca<sup>2+</sup>-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 C [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 TLR2-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, подвергшимися некрозу или пироптозу [41]. Заметим, что аутофагия является фактором, могущим также и ограничить высвобождение IL-1β [125].

На рисунке 2 представлена наглядная иллюстрация динамики внутриклеточных и внеклеточных DAMPs, имеющих патогенетическое значение при ИВРЗ

На рисунке 2 представлена модель, согласно которой вне- и внутриклеточные DAMPs активируют TLR- и NLR-рецепторы, причем 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 об-

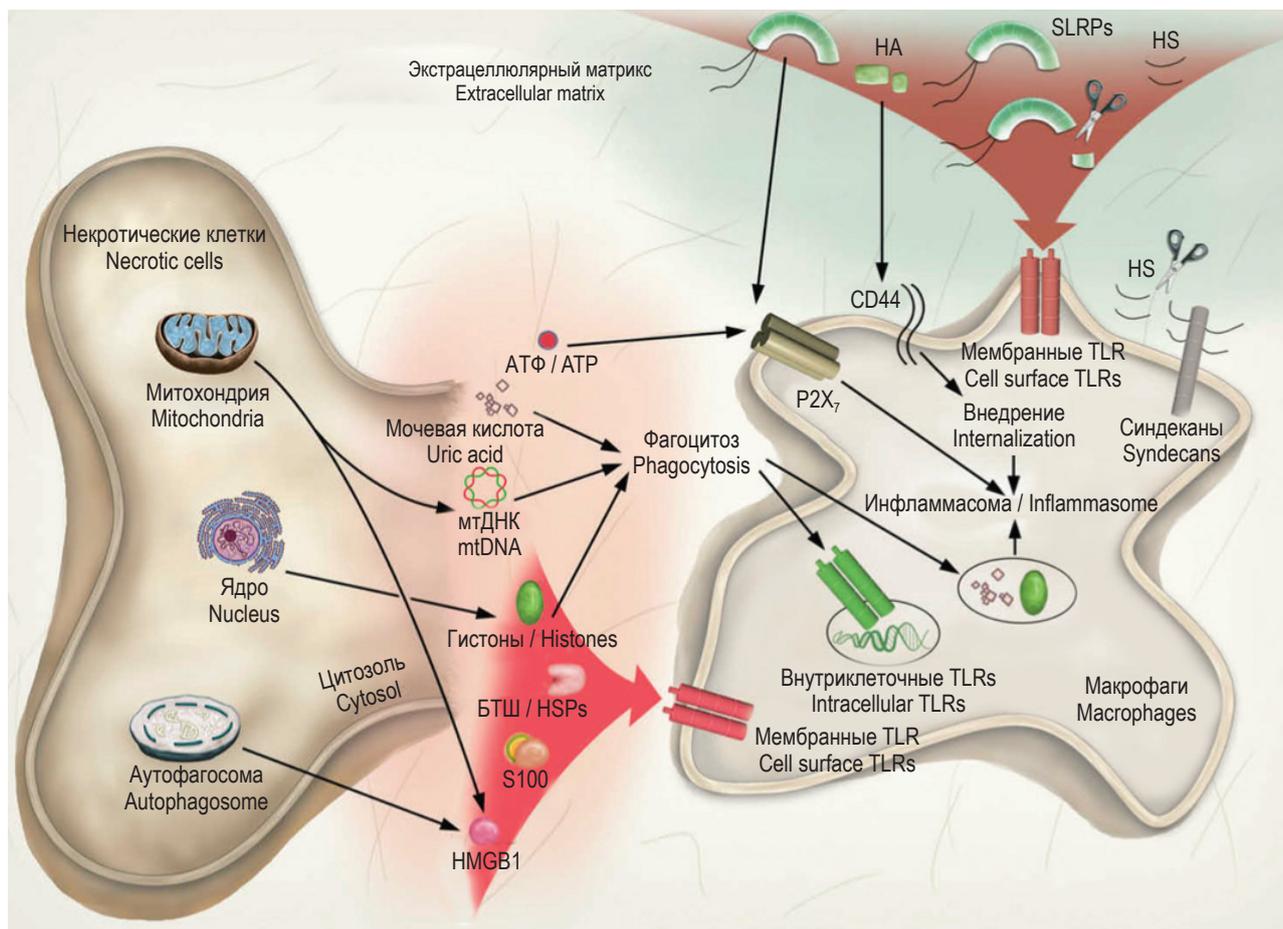
разом. Кроме этого, при повреждении ткани высвобождаются внеклеточные DAMPs, вследствие активности различных протеиназ (в основном, MMP). Таким образом, такие компоненты внеклеточного матрикса, как SLRPs (бигликаны, декорин), гиалуронан (HA) и гепаран сульфат (HS) обеспечивают взаимодействие TLR-рецепторов клеточной поверхности с указанными DAMPs. Кроме того, бигликан может активировать инфламмасому через рецептор P2X7. Однако HA интернализуется CD44-зависимым образом и после фрагментации на HA-олигосахариды активирует NLRP3-инфламмасому.

Необходимо еще 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 про-

воспалительные механизмы врожденного и адаптивного иммунитета, являющиеся патогенетическим базисом ИВРЗ.

#### DAMPs-опосредованная гибель клеток и врожденный иммунитет при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

В предыдущем обзоре [3] было сказано, что регулируемые формы гибели клеток, из которых наиболее значимыми при ИВРЗ являются аутофагия, апоптоз, некроптоз, пироптоз и нектоз, 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



**Рисунок 2. 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]**

Figure 2. Model of PRR-DAMPs interactions in which extracellular matrix of loose fibrous unformed connective tissue, cytosol, plasmalemma and cellular organelles are the source of extracellular and intracellular DAMPs, based on materials [96]

и некроза DAMPs индуцируют неинфекционное «стерильное» воспаление, сопряженное с иммунной аутореактивностью и развитием аутовоспалительных и аутоиммунных процессов. Подчеркнем, что иницирующая роль в развитии «стерильного» воспаления принадлежит врожденному иммунитету.

При этом происходит крайне важное явление. Речь идет о том, что в условиях продуктивного «стерильного» воспаления *in situ* высвободившиеся DAMPs реализуют еще одно свое 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 еще 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 еще одним важным свойством врожденной иммунной системы.

С учетом 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 учетом способности DAMPs влиять на клеточную гибель посредством взаимодействия с PRR-рецепторами клеток врожденного 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, НМGB1, 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 том числе 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 $\beta$  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 IFN 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 идет 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 еще 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 при-

нимает участие и аутокринный механизм, состоящий в том, что нейтрофильные АТФ и ЛТВ4 (липидный медиатор), появляющиеся в очаге воспаления вследствие нетоза, могут действовать, соответственно, на рецепторы P2Y2 и ЛТВ4 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. Подчеркнем, что из всех клеток в составе КВИ речь идет, 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-АТ.

Рисунок 3 иллюстрирует участие DAMPs в «стерильном» воспалении и формировании порочного круга в процессах ПГК.

А – повреждение клеток, например, при некрозе приводит к высвобождению сDAMPs из соответствующего внутриклеточного компартмента (внеклеточные DAMP не показаны).

В – высвободившиеся сDAMPs распознаются PRR-рецепторами на АПК и PRR-рецепторами на неиммунных клетках. Подобное PRR-сDAMPs

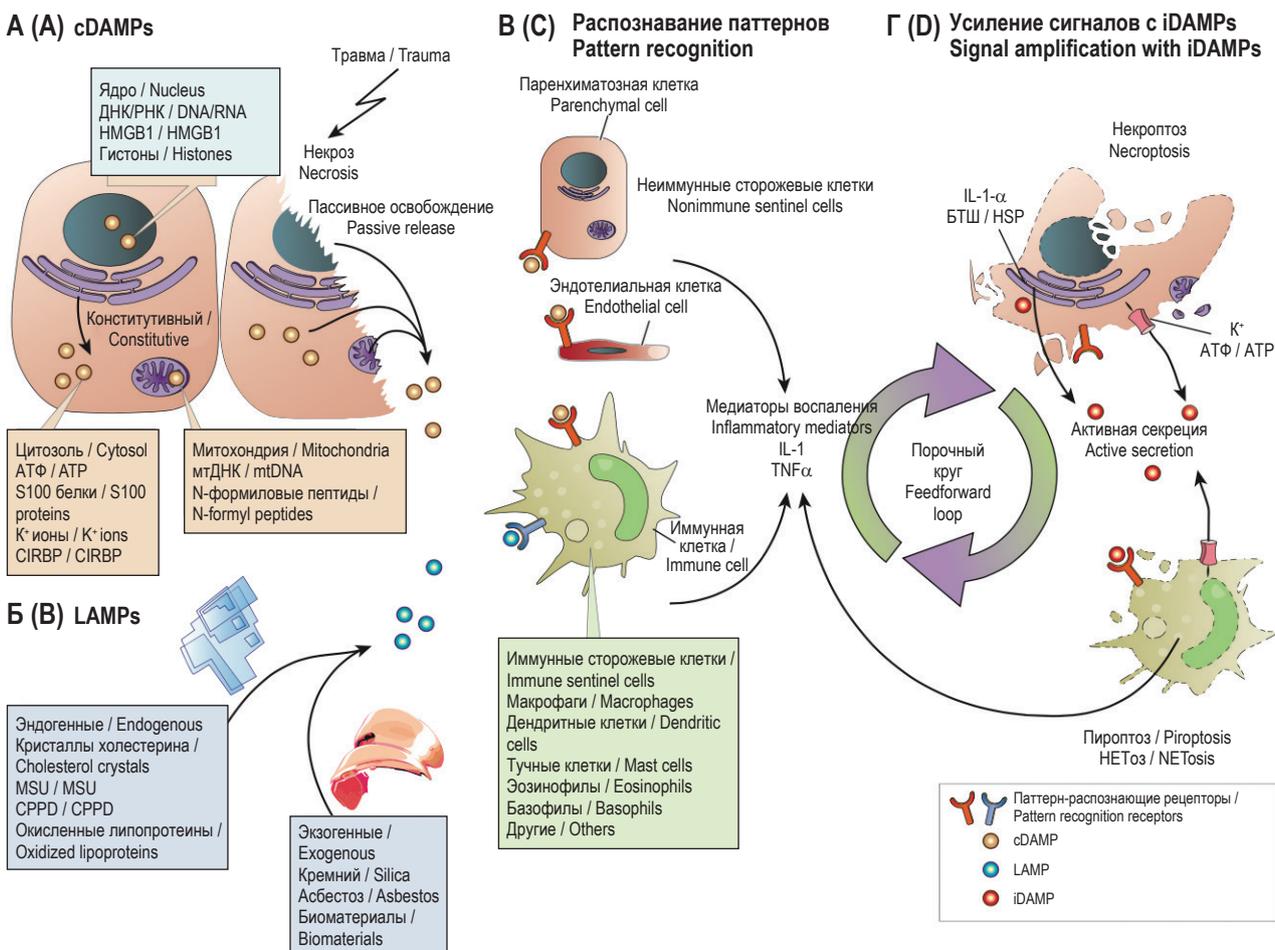


Рисунок 3. Схема участия DAMPs в «стерильном» воспалении и индукции РГК – некроптоза, пироптоза и нетоза, пояснения в тексте, по материалам [128]

Figure 3. Scheme of DAMPs participation in “sterile” inflammation and induction of RDC – necroptosis, pyroptosis and netosis, explanations in the text, based on materials [128]

взаимодействие приводит к РГК и к секреции провоспалительных цитокинов (в частности  $TNF\alpha$  и  $IL-1\alpha$ ) и других медиаторов воспаления.

Г – в процессе прогрессирующего воспаления провоспалительные сигналы, такие как  $IL-1\alpha$  и  $TNF\alpha$  и др., индуцируют упомянутые формы ПГК-некроптоз, пироптоз и нетоз. Это приводит к активной (ее еще 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.

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 создает 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].

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 киназы-1 и киназы-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 каспазы-8, каспазы-9 и каспазы-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 каспазы-4, каспазы-5 и каспазы-11, инициируемой внутриклеточным ЛПС. Активация провоспалительных каспазы-1, каспазы-4, каспазы-5 и каспазы-11 индуцирует расщепление газдермина D (GSDMD), способствуя образованию пор в мембране, что обуславливает высвобождение внутриклеточных DAMPs. К ним относятся  $IL-1\beta$ , 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 еще один вид РГК – ферроптоз. Ферроптоз – это запрограммированная гибель кле-

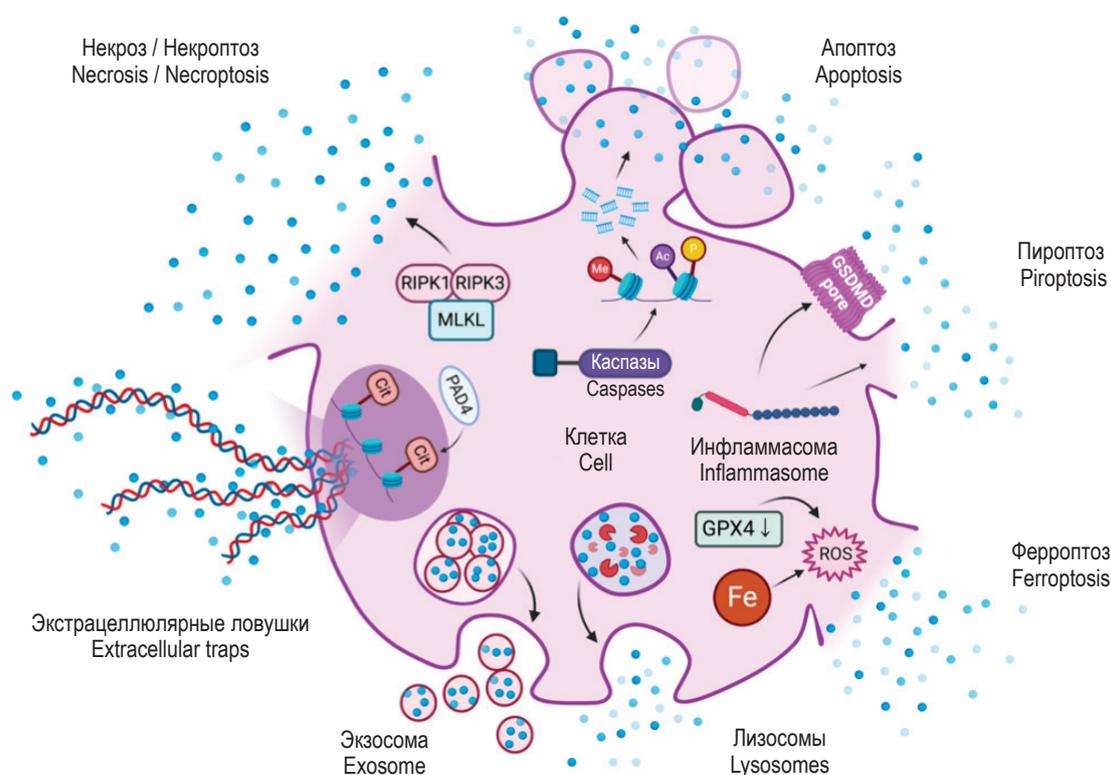
ток, сопровождающаяся накоплением железа и перекисным окислением липидов. Его морфологические особенности включают потерю целостности мембраны, набухание цитоплазмы, набухание цитоплазматических органелл и умеренную конденсацию хроматина. Считается, что при ферроптозе из клеток высвобождаются HMGB1 и ДНК [104].

Помимо различных типов клеточной гибели, DAMP также могут активно высвобождаться из живых клеток путем 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, ATP 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 врожденного иммунитета с последующим развитием аутовоспалительного и аутоиммунного процессов при ИВРЗ.

Обобщенная картина представленных выше результатов исследований отражена на рисунке 4.



**Рисунок 4. Универсальные механизмы высвобождения DAMPs**

Примечание. Общие механизмы высвобождения DAMPs из клеток представлены некрозом, некроптозом, апоптозом, пироптозом, ферроптозом, внеклеточными ловушками (нетозом), секреторными лизосомами и экзосомами. 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].

Figure 4. Universal DAMPs release mechanisms

Note. The general mechanisms of DAMPs release from cells are represented by necrosis, necroptosis, apoptosis, pyroptosis, ferroptosis, extracellular traps (netosis), secretory lysosomes and exosomes. RIPK1 and RIPK3, receptor-interacting serine-threonine kinases 1 and 3; MLKL, mixed-line kinase, similar to pseudokinase; GSDMD, gasdermin D; GPX4, glutathione peroxidase 4; ROS, reactive oxygen species; PAD4, peptidylarginine deaminase 4; Me, methylation; Ac, acetylation; P, phosphorylation; Cit, citrullination, based on materials [80].

Из рисунка 4 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.

#### **DAMP-опосредованная гибель клеток и адаптивный иммунитет при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях**

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 Т- или В-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.

Приведем некоторые экспериментальные данные, подтверждающие представленную модель.

Имуногенность вакцин усиливалась за счет гибели клеток в месте вакцинации и последующего высвобождения DAMPs, вследствие токсичности квасцов, входящих в качестве адьювантов 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, мочевиная 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 МНС 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<sup>+</sup>Th1-зависимого иммунного ответа и активацию CD8<sup>+</sup> цитотоксических Т-лимфоцитов, участвуют в контроле поглощения антигена и отборе антиге-

на 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<sup>+</sup>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<sup>+</sup>Т-клеток в составе аллелей МНС 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<sup>+</sup>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<sup>+</sup> 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 рисунке 5 представлена обобщенная 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 подчеркивалось выше, представленные на рисунке 5 DAMPs, а также и другие, являются результатом дезорганизации рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани и РГК в воспалительном инфильтрате при ИВРЗ.

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 таблицах 1 и 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.

**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 врожденного 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 врожденного иммунитета и подключением механизмов ауто-АГ-специфического адаптивного иммунного ответа.

Наиболее демонстративно DAMP-обусловленное «стерильное» воспаление представлено при ИВРЗ. Дезорганизация рыхлой волокнистой

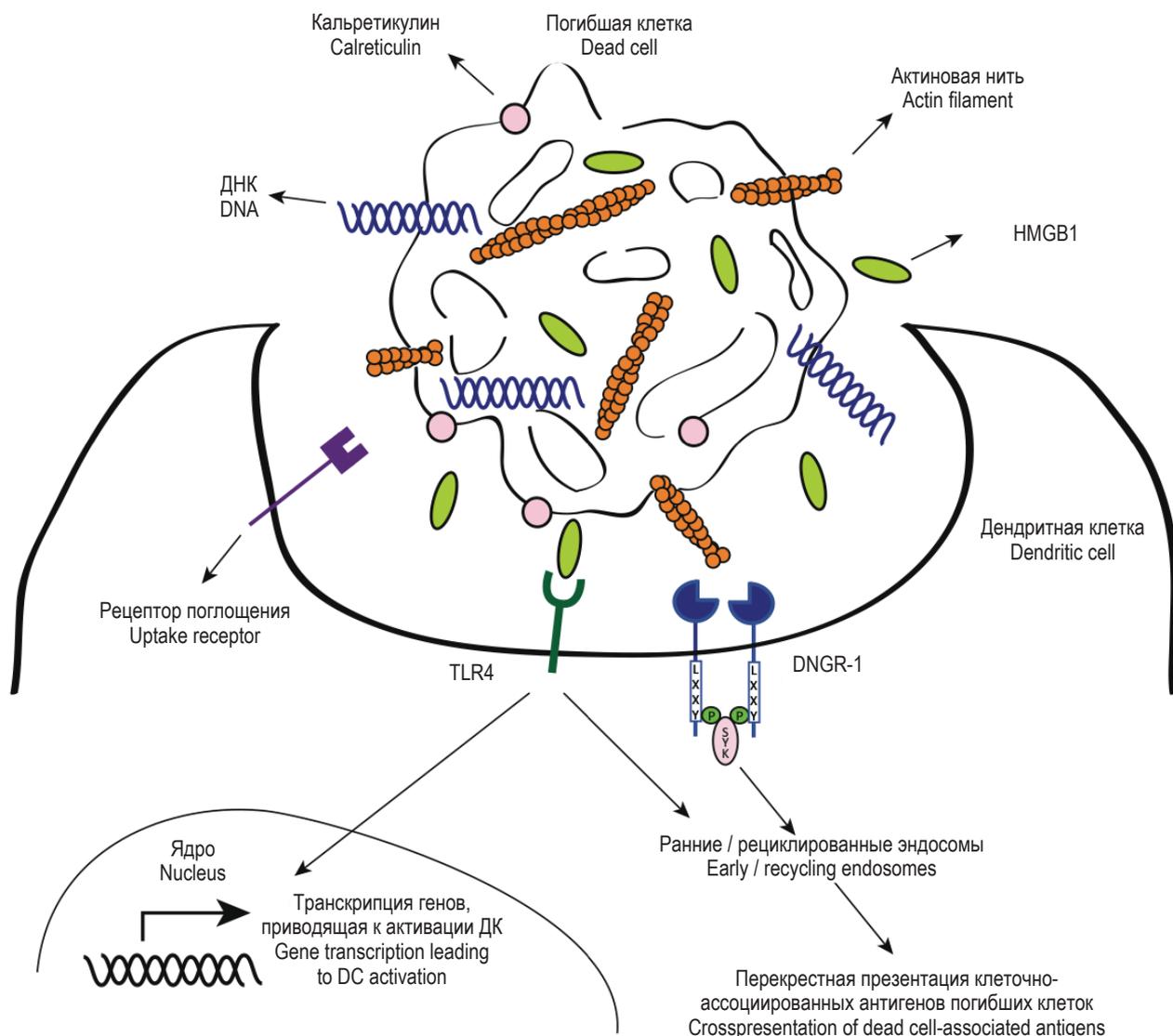


Рисунок 5. Индукция адаптивного иммунитета к DAMPs, высвободившихся в результате РГК и некроза, по материалам [123]

Figure 5. Induction of adaptive immunity to DAMPs released as a result of RDC and necrosis, based on materials [123]

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 таблицах 1 и 2, входят в состав рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани, а также выделяются в случаях ПГК и некроза в КВИ при ИВРЗ.

Подчеркнем важную роль митохондриальных DAMPs, высвобождающихся в процессах ПГК и клеточного некроза. Речь идет 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 TLR2-, TLR4-, а также эндосомальных TLR3-, TLR7- и TLR9-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 аутоиммунным 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 плазмитоидные ДК, после взаимодействия собственных TLR7 и TLR9 с теми же DAMPs способствуют выработке антинуклеарных аутоантител и IFN I типа, коррелирующих 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 кардиолипин, 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<sub>2</sub> (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].

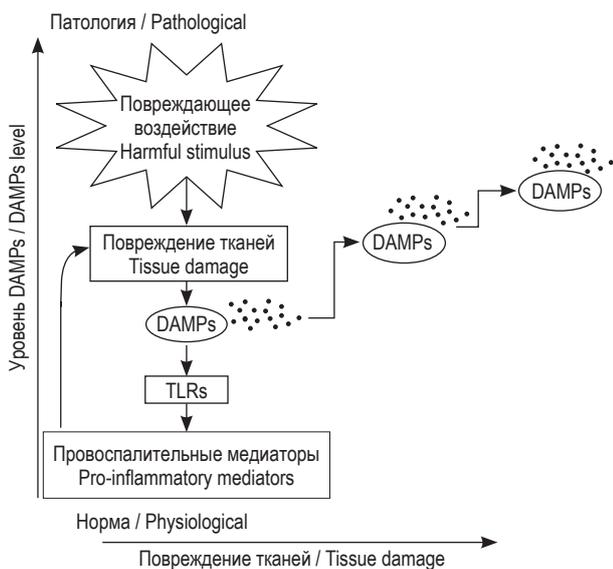
Представленные данные подтверждают идею о DAMP-опосредованном порочном круге: повышение уровня провоспалительных DAMPs приводит к большему повреждению тканей, что, в свою очередь, значительно увеличивает уровни DAMPs в тканях, которые обуславливают еще большее повреждение тканей. Но низкие уровни DAMPs в тканях способствуют регенерации тканей.

На рисунке 6 отражен 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 двойным процессом. С одной стороны, они играют важную роль в патогенезе ИВРЗ, а с другой – являются жизненно важными при регенерации тканей.

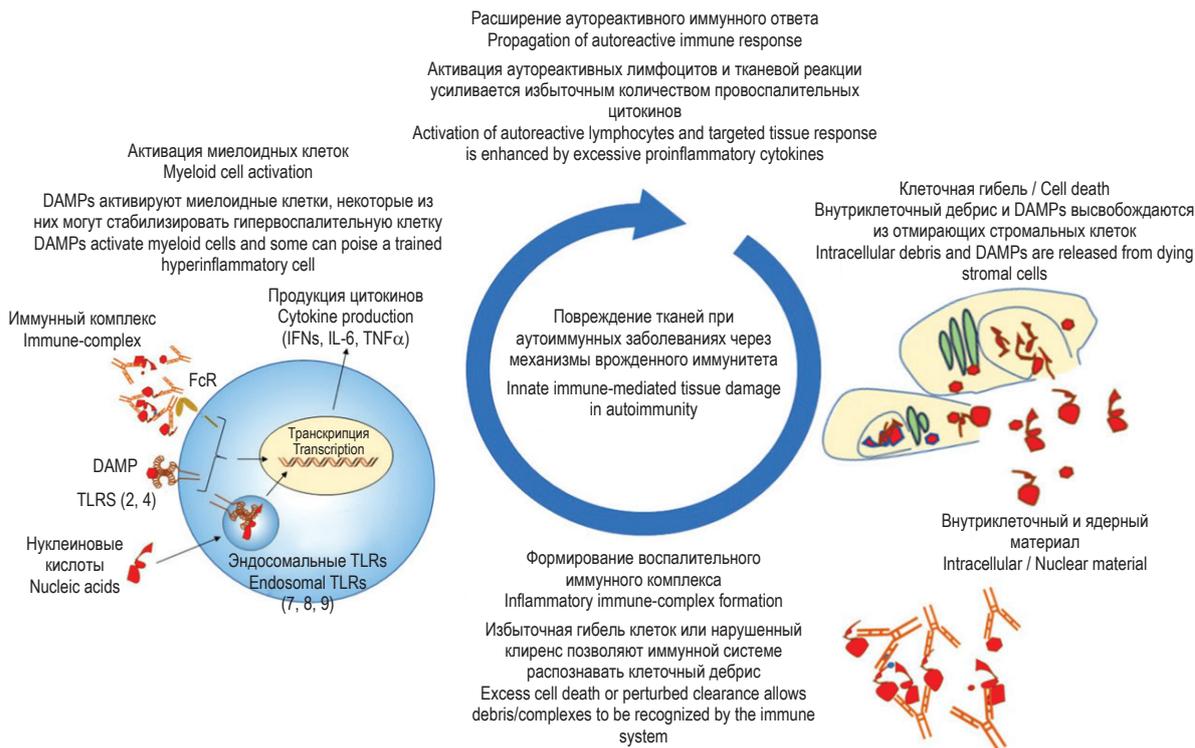
Патогенная роль нарастающего количества DAMPs при ИВРЗ, индукция PRR-DAMP взаимодействия клеток врожденного иммунитета, формирование на этой основе порочного круга и последующее развитие иммуновоспалительного процесса в обобщенном виде представлены на рисунке 7.

Повреждение тканей, РГК и некроз клеток при ИВРЗ, массивное выделение DAMPs способствуют формированию порочного круга. Нарушение элиминации мертвых клеток или неправильная



**Рисунок 6. Прогрессирующее увеличение внутри- и внеклеточных DAMPs при дезорганизации рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани и процессах РГК при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях приводит к еще большему повреждению тканей, по материалам [86]**

Figure 6. Progressive increase in intracellular and extracellular DAMPs during the disorganization of loose fibrous unformed connective tissue and RDC processes in immuno-inflammatory rheumatic diseases leads to even greater tissue damage, according to materials [86]



**Рисунок 7. Модель DAMP-индуцированной аутореактивности врожденной и адаптивной систем иммунитета при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях, по материалам [62]**

Figure 7. Model of DAMP-induced autoreactivity of innate and adaptive immune systems in immuno-inflammatory rheumatic diseases, based on materials [62]

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, TNFα), 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*.

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.

## Заключение

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 врожденного иммунитета при ауто-воспалительных процессах, как следствия PRR-DAMP взаимодействия, а также индукции аутореактивного Т-клеточного иммунного ответа и продукции цитопатогенных ауто-АТ. 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 врожденного иммунитета. При этом DAMP-индуцированные формы РГК часто сочетаются с одновременной реакцией PRR-рецепторов на предсуществующие в умерших клетках PAMPs патогены. Указанный феномен имеет место, в частности в тех случаях, когда ДК взаимодействуют с умирающими клетками, инфицированными вирусами или бактериями. Причем 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 учетом 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 еще большему количеству клеток, подвергшихся РГК, и к еще большему повреждению тканей. В свою очередь, эти процессы значительно увеличивают 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 подчеркивает разнообразие эволюционно сформированного функционального предназначения PRR-рецепторов, которое не ограничивается иммунологическими функциями.

Еще предстоит осмыслить биологический смысл РГК 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 РГК. 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.

## Список литературы / References

1. Пинегин Б.В., Пащенко 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. [Pinegin B.V., Pashenkov M.V., Pinegin V.B., Khaitov R.M. Mucosal epithelial cells and novel approaches to immunoprophylaxy and immunotherapy of infectious diseases. *Immunologiya = Immunologiya*, 2020, Vol. 41, no. 6, pp. 486-500. (In Russ.)]

2. Саидов М.З. Патогенетическое значение клеточного инфильтрата при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях // Медицинская иммунология, 2021. Т. 23, № 6. С. 1239-1274. [Saidov M.Z. Pathogenetic value of cell infiltrate in immunoinflammatory rheumatic diseases. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2021, Vol. 23, no. 6, pp. 1239-1274. (In Russ.)] 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. [Saidov M.Z. Autophagy, apoptosis, necroptosis, pyroptosis and netosis in pathogenesis of immunoinflammatory rheumatic diseases. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2022, Vol. 24, no. 4, pp. 659-704. (In Russ.)]. 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. [Uspenskaya Yu.A., Komleva Yu.K., Pozhilenkova E.A., Salmin V.V., Lopatina O.L., Fursov A.A., Lavrentiev P.V., Belova O.A., Salmina A.B. Ligands of RAGE-proteins: role in intercellular communication and pathogenesis of inflammation. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2015, Vol. 70, no. 6, pp. 694-703. (In Russ.)]
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. [Yarilin A.A., Nikonova M.F., Yarilina A.A., Varfolomeeva M.I., Grigorieva T.Yu. Apoptosis, importance of its evaluation in immunopathological states. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2000, Vol. 2, no. 1, pp. 7-16. (In Russ.)]
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., Fésüs L. ATP release from dying autophagic cells and their phagocytosis are crucial for inflammasome activation in macrophages. *PLoS One*, Vol. 7, no. 6, 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., 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. *J. Biol. Chem.*, 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. *Autoimmun. Rev.*, 2021, Vol. 20, no. 8, 102867. doi:10.1016/j.autrev.2021.102867.
13. Bergsbaken T., Fink S.L., Cookson B.T. Pyroptosis: host cell death and inflammation. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2009, Vol. 7, no. 2, pp. 99-109.
14. Beyer C., Stearns N.A., Giessel 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 Immun.*, 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. *Cell. Mol. Life Sci.*, 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 $\beta$  in inflammation-induced preterm birth and fetal tissue injury. *Am. J. Pathol.*, 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. *J. Exp. Med.*, 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, Vol. 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., Kreyemborg 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.*, 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, Vol. 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 $\beta$ . *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 Pathog.*, 2005, Vol. 1, no. 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. *J. Leukoc. Biol.*, 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., Pétrilli 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. *Nat. Rev. Immunol.*, 2020, Vol. 20, no. 2, pp. 95-112. 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, Vol. 9, no. 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, Vol. 9, 832. doi: 10.3389/fimmu.2018.00832.

40. Guéry L., Hugues S. Tolerogenic and activatory plasmacytoid dendritic cells in autoimmunity. *Front. Immunol.*, 2013, Vol. 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-1 $\beta$ -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., Pulsikens 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. USA*, 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 Harb. Symp. Quant. Biol.*, 1989, Vol. 54, Pt 1, pp. 1-13.
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. *Nat. Immunol.*, 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., Kastentmüller 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. *Int. J. Environ. Res.*, 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-e170.
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-e21
62. Langan D., Rose N.R., Moudgil K.D. Common innate pathways to autoimmune disease. *Clin. Immunol.*, 2020, Vol. 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. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 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 J. Pediatr.*, 2016, Vol. 13, no. 3, pp. 228-235.
66. Maeda A., Fadeel B. Mitochondria released by cells undergoing TNF- $\alpha$ -induced necroptosis act as danger signals. *Cell Death Dis.*, 2014, Vol. 5, no. 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. *Nat. Med.*, 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, Vol. 296, no. 5566, pp. 301-305.
71. Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family. *Annu. Rev. Immunol.*, 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 Rheum.*, 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, no. 6640, pp. 394-397.
76. Merline R., Moreth K., Beckmann J., Nastase M.V., Zeng-Brouwers J., Tralhão 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, Vol. 4, no. 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. *Int. J. Mol. Sci.*, 2018, Vol. 19, no. 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, no. 3-4, pp. 152-162.
81. Murao A., Brenner M., Aziz M., Wang P. Exosomes in sepsis. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 2140. doi: 10.3389/fimmu.2020.02140.
82. O'Reilly S. Pound the alarm: danger signals in rheumatic diseases. *Clin. Sci.*, 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. *Nat. Med.*, 2007, Vol. 13, no. 1, pp. 54-61.
84. Palm N.W., Medzhitov R. Pattern recognition receptors and control of adaptive immunity. *Immunol. Rev.*, 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 Inflamm.*, 2010, Vol. 2010, 672395. doi: 10.1155/2010/672395.
87. Pisetsky D.S. The translocation of nuclear molecules during inflammation and cell death. *Antioxid. Redox Signal.*, 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'Ettoire G., Sidney J., Sette A., Barnaba V. Cross-presentation of caspase-cleaved apoptotic self antigens in HIV infection. *Nat. Med.*, 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 potentially affect inflammatory disease pathways and exhibit activity in models of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 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, Vol. 18, no. 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, Vol. 10, pp. 1073-1080.
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, no. 6894, pp. 191-195.
96. Schaefer L. Complexity of danger: the diverse nature of damage-associated molecular patterns. *J. Biol. Chem.*, 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., Götte M., Malle E., Schaefer R.M., Gröne 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, no. 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, 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, no. 7152, pp. 501-505.
104. Tang D., Chen X., Kang R., Kroemer G. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications. *Cell Res.*, 2021, Vol. 31, no. 2, pp. 107-125.
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., 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 Rheum.*, 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. *Nat. Immunol.*, 2007, Vol. 8, no. 5, 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, no. 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., Yokota 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. *Nat. Immunol.*, 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<sup>+</sup> T cells. *Cell Death Differ.* 2009, Vol. 16, no. 7, pp. 991-1005.
114. Urbanaviciute 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. *J. Exp. Med.*, 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. *Nat. Commun.*, 2020, Vol. 11, no. 1, 4561. 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. *Nat. Med.*, 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. *Nat. Rev. Immunol.*, 2017, Vol. 17, no. 4, pp. 262-275.

123. Zelenay S., Reis Sousa C. Adaptive immunity after cell death. *Trends Immunol.*, 2013, Vol. 34, no. 7, pp. 329-335.
124. Zhang D. A toll-like receptor that prevents infection by uropathogenic bacteria. *Science*, 2004, Vol. 303, 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, no. 7285, pp. 104-107.
127. Zhong, Y., Kinio A., Saleh M. Functions of NOD-like receptors in human diseases. *Front. Immunol.*, 2013, Vol. 4, 333. doi: 10.3389/fimmu.2013.00333.
128. Zindel J., Kuberski P. DAMPs, PAMPs, and LAMPs in immunity and sterile inflammation. *Ann. Rev. Pathol.*, 2020, Vol. 15, pp. 493-518.

---

**Автор:**

Саидов М.З. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет», г. Махачкала, Республика Дагестан, Россия

---

**Author:**

Saidov M.Z., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Pathological Physiology, Dagestan State Medical University, Makhachkala, Republic of Dagestan, Russian Federation

---

Поступила 16.07.2022

Принята к печати 29.07.2022

Дата онлайн-публикации 18.11.2022

---

Received 16.07.2022

Accepted 29.07.2022

Date of publication online 18.11.2022