

# СТЕРИЛЬНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ, КРОСС-ПРЕЗЕНТАЦИЯ, АУТОФАГИЯ И АДАПТИВНЫЙ ИММУНИТЕТ ПРИ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Саидов М.З.

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

**Резюме.** Доминирующими этиологическими факторами стерильного воспаления при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях являются провоспалительные вне- и внутриклеточные DAMPs, генерирующиеся при системной прогрессирующей дезорганизации рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани, регулируемой гибели клеток и некрозе клеток. Стерильное воспаление является многоступенчатым процессом, при котором индуцируется последовательность реакций, опосредованных лейкоцитами и резидентными клетками макрофагально-моноцитарного ряда, направленных на очищение очага воспаления от клеточного и тканевого детрита, с последующим восстановлением гомеостаза поврежденной ткани. Важная роль в этом процессе принадлежит транс-эндотелиальной миграции лейкоцитов в очаг стерильного воспаления и формирование клеточного воспалительного инфильтрата. Ключевой особенностью указанных процессов является реактивность PRR-рецепторов и, как следствие PRR-DAMPs взаимодействий, последующий запуск молекулярно-клеточных процессов, итогом которых является картина локальных и/или системных проявлений стерильного воспаления. Следствием PRR-DAMPs взаимодействий является активация врожденного иммунитета и запуск молекулярно-клеточных реакций, позволяющих отнести иммуновоспалительные ревматические заболевания к категории системных стерильных аутовоспалительных процессов. Генерализованность патофизиологических эффектов провоспалительных DAMPs и, соответственно, системность и полиорганность поражения тканей и внутренних органов при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях обусловлено широкой распространенностью рецепторов к «сигналам опасности». В развитии DAMP-опосредованного стерильного воспаления важнейшее место занимает феномен кросс-презентации и аутофагия. Кросс-презентация обуславливает презентацию внеклеточных DAMPs из интернализированных белков с молекулами МНС класса I аутореактивным CD8<sup>+</sup> цитотоксическим Т-лимфоцитам. Аутофагия обеспечивает процессинг внутриклеточных пептидных DAMPs, их загрузку на молекулы МНС класса II с последующей индукцией CD4<sup>+</sup>Т-клеточного адап-

---

## 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 «Стерильное воспаление, кросс-презентация, аутофагия и адаптивный иммунитет при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях» // Медицинская иммунология, 2024. Т. 26, № 3. С. 465-502.  
doi: 10.15789/1563-0625-SIC-2790

© Саидов М.З., 2024  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

## For citation:

M.Z. Saidov "Sterile inflammation, cross-presentation, autophagy and adaptive immunity in immunoinflammatory rheumatic diseases", *Medical Immunology (Russia)/ Meditsinskaya Immunologiya*, 2024, Vol. 26, no. 3, pp. 465-502. doi: 10.15789/1563-0625-SIC-2790

© Saidov M.Z., 2024  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License  
DOI: 10.15789/1563-0625-SIC-2790

тивного иммунного ответа. Важный вклад в указанные процессы вносят врожденные лимфоидные клетки. Модель функциональной сопряженности и взаимодополняемости ILCs и Th-CD4<sup>+</sup>T-клеток расширило наши представления об иммунной регуляции, распространив активность врожденного и адаптивного иммунитета в область поддержания тканевого гомеостаза, морфогенеза, репарации, регенерации и воспаления. Следствием PRR-DAMP взаимодействий тканевых ILCs и последующего подключения клеточных пар ILC – Th-CD4<sup>+</sup>T-клеток является прогрессирование системного стерильного воспаления. Представленные в настоящем обзоре материалы определяют перспективные молекулярные и клеточные мишени с целью регуляции и/или ингибирования активности стерильного воспаления при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях.

*Ключевые слова: стерильное воспаление, ревматические болезни, адаптивный иммунитет, DAMPs, PRR-рецепторы, кросс-презентация, аутофагия*

## **STERILE INFLAMMATION, CROSS-PRESENTATION, AUTOPHAGY AND ADAPTIVE IMMUNITY IN IMMUNOINFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES**

**Saidov M.Z.**

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

**Abstract.** Proinflammatory extracellular and intracellular DAMPs are the dominant etiological factors of sterile inflammation in immuno-inflammatory rheumatic diseases. They are generated by systemic progressive disorganization of loose fibrous unformed connective tissue, programmed cell death and cell necrosis. Sterile inflammation is a multi-stage process which is induced by a sequence of reactions mediated by leukocytes and resident cells of the macrophage-monocyte series, aimed at cleansing the focus of inflammation from cellular and tissue detritus, followed by restoration of homeostasis of damaged tissue. An important role in this process belongs to the transendothelial migration of leukocytes to the focus of sterile inflammation and formation of cellular inflammatory infiltrate. The key feature of these events is the reactivity of PRR receptors followed by a cascade of PRR-DAMPs interactions with subsequent launch of molecular and cellular processes causing the local and/or systemic manifestations of sterile inflammation. Activation of innate immunity is the result of PRR-DAMPs interactions which launches the molecular and cellular reactions. Hence, it is possible to attribute the immunoinflammatory rheumatic diseases to the category of systemic sterile autoinflammatory processes. Generalization of the pathophysiological effects of pro-inflammatory DAMPs and, accordingly, the systemic and multi-organ nature of tissue and internal organ damage in immunoinflammatory rheumatic diseases is due to the wide occurrence of receptors for “danger signals”. The most important place in the development of DAMP-mediated sterile inflammation is occupied by the phenomenon of cross-presentation and autophagy. The cross-presentation causes exposition of extracellular DAMPs from internalized proteins with MHC class I molecules to autoreactive CD8<sup>+</sup> cytotoxic T lymphocytes. Autophagy provides processing of intracellular peptide DAMPs, their loading onto MHC class II molecules with subsequent induction of adaptive immune response in CD4<sup>+</sup>T cell populations. The innate lymphoid cells (ILC) make an important contribution to these processes. The model of functional coupling and complementarity between ILCs and Th-CD4<sup>+</sup>T cells has expanded our understanding of immune regulation by extending the activity of innate and adaptive immunity to the level of maintaining tissue homeostasis, morphogenesis, repair, regeneration and inflammation. Progression of systemic sterile inflammation may be a result of PRR-DAMP interactions of tissue ILCs followed by switching of ILC/Th-CD4<sup>+</sup>T cell partners. The data presented in this review define the promising molecular and cellular targets aiming for regulation and/or inhibition of sterile inflammation in immunoinflammatory rheumatic diseases.

*Keywords: sterile inflammation, rheumatic diseases, adaptive immunity, DAMPs, PRR receptors, cross-presentation, autophagy*

## Введение

Уникальной особенностью многовековой истории изучения воспаления является применение постоянно обновляющихся концептуальных подходов и идей, основанных на достижениях медицинской науки на определенных исторических рубежах. Патогенез воспаления включает в себя нарушение функционального состояния всех жизнеобеспечивающих систем органов, тканей и клеток и базируется на последних достижениях в области фундаментальной иммунологии, генетики и молекулярной биологии. Иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ) являют собой пример, когда интерпретация патогенеза ИВРЗ основывается на новаторских теориях иммунитета, формирующих основные направления научных исследований в этой области и клиническое применение полученных знаний.

Ярким примером обобщения и переосмысления общей теории иммунозависимого воспаления является предложенная Polly Matzinger в 1994 г. «теория опасности» [90], явившаяся некой альтернативой доминирующей в то время теории дискриминации «я/не я» по Burnet F.M. (модель самораспознавания, или иммунного надзора) [1] и одновременно дополнявшей революционизирующую модель Janeway С.А., касающуюся PRR-распознавания высококонсервативных молекулярных структур патогенов (PAMPs) и, как следствие, индуцирующих АГ-специфический адаптивный анти-инфекционный иммунный ответ [59].

Основополагающий тезис «теории опасности» Polly Matzinger состоял в том, что воспалительный иммунный ответ индуцируется «сигналами тревоги от поврежденных тканей, а не распознаванием “не-я”». Иными словами, базисные основы «иммунного надзора» по Burnet F.M. заменялись на участие реактивности системы иммунитета в нарушении динамического тканевого гомеостаза и появление в процессах тканевой деструкции, некроза клеток и регулируемой гибели клеток (РГК) «сигналов опасности/тревоги», обозначаемых как DAMPs, индуцирующих АГ-специфический адаптивный иммунный ответ через PRR-рецепторы дендритных клеток (ДК), а также клеток макрофагально-моноцитарного ряда.

В предыдущем обзоре [6] представлены материалы, свидетельствующие о том, что «инициальный» этап высвобождения DAMPs при ИВРЗ связан с процессами системной прогрессирующей дезорганизации рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани, некроти-

ческой гибелью клеток и РГК, с обязательным вовлечением в патологический процесс стенок сосудов. Эти явления, в аспекте динамики развития патологического процесса на светооптическом уровне, согласно Klempereger P. [69], а также Струкову А.И. и Берляряну А.Г. [7], претерпевают стадийность. Начальная стадия связана с мукоидным набуханием (слизистый отек) основного вещества соединительной ткани. Следующая стадия – стадия фибриноидных изменений, и на этой стадии фибриноидный некроз, являясь этапом необратимого ремоделирования соединительной ткани, становится источником массивированного выделения и поступления в крово- и лимфоток преимущественно внеклеточных DAMPs. На этом фоне формируется важнейшее патогенетическое звено продуктивного воспаления при ИВРЗ – формирование клеточно-воспалительного инфильтрата (КВИ). КВИ представлен неорганизованной формой – диффузным клеточным инфильтратом и организованными формами в виде эктопических фолликулоподобных лимфоидных структур (ELS) и ГЗТ-гранулем.

На завершающей стадии указанных процессов преобладают процессы фиброза и склероза, при которых ключевое значение приобретает активность фибробластов. Все вышеобозначенные процессы в полной мере относятся и к стенкам сосудов, что обуславливает формирование васкулитов.

Представленные изменения относятся к категории типовых патологических процессов, основанных на уникальном качестве реактивности рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани, состоящей в том, что воздействие различных по своим характеристикам флогенов сопровождается однотипной реакцией этой ткани, в каких бы органах она ни располагалась.

Важной особенностью продуктивного воспаления и формирования КВИ при ИВРЗ является отсутствие этиологически значимых микроорганизмов, размножение и жизнедеятельность которых обуславливало бы формирование основных звеньев патогенеза ИВРЗ. Подобный вид воспаления носит название стерильного, в этиологии которого доминирующими являются провоспалительные вне- и внутриклеточные DAMPs, генерирующиеся при системной прогрессирующей дезорганизации рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани, РГК и некрозе клеток [3, 28, 111, 151].

В условиях иммунозависимого стерильного воспаления эволюционно закрепленные генетические механизмы внутри- и внеклеточных моле-

кулярных процессов (прежде всего ферментных) приобретают характер фундаментальных, что обуславливает широкие терапевтические перспективы как в отношении разработки средств и методов воздействия на молекулярно-клеточные мишени, так и в отношении идентификации кандидатных генов, ассоциированных с ИВРЗ.

Модель Janeway С.А. связывала индукцию анти-инфекционного иммунного ответа с взаимодействием PRR-рецепторов на клетках врожденного иммунитета с PAMPs патогенов и последующей активацией АГ-специфического адаптивного анти-инфекционного иммунного ответа. Следствием подобного рода процессов является продукция АТ, специфичных к эпитопам соответствующего патогена, а также индукция АГ-специфических CD8<sup>+</sup>T-цитотоксических клеток. Тестирование указанных показателей является широко распространенным в диагностической практике.

Однако, в связи с появлением «теории опасности» Polly Matzinger в 1994 г. и результатами последующих многочисленных исследований, все фундаментальные молекулярно-клеточные механизмы PRR-PAMPs взаимодействий оказались применимы и в отношении PRR-DAMPs взаимодействий. Таким образом, стало очевидным, что «анти-инфекционный иммунитет» представляет собой только часть всеобъемлющего механизма индукции иммунного ответа, направленного на поддержание структурно-функционального постоянства внутренней среды организма.

Соответственно, если при анти-инфекционном АГ-специфическом иммунном ответе генерируются АГ-специфические анти-инфекционные АТ и АГ-специфические анти-инфекционные CD8<sup>+</sup>T-цитотоксические клетки, то при стерильном АГ-специфическом иммунном ответе в организме генерируется весь спектр нозологически и DAMP-специфичных ауто-АТ и DAMP-специфических ауто-CD8<sup>+</sup>T-цитотоксических клеток.

Важным и неотъемлемым компонентом патогенетической динамики воспаления при ИВРЗ являются молекулярно-клеточные следствия регулируемой и некритической гибели клеток в КВИ. В обзоре [5] показано, что наиболее значимыми видами регулируемой (некоторые исследователи используют термин «программируемой») гибели клеток в КВИ при ИВРЗ являются аутофагия, апоптоз, некроптоз, пироптоз и нептоз. По каскаду молекулярно-клеточных процессов между ними существует тесная взаимосвязь. Эта взаимосвязь сформировалась в процессе биологической эволюции, отличается высоким

консерватизмом и подчиняется общебиологическим закономерностям молекулярно-клеточных процессов в клетке. Важнейшим качеством указанных видов РГК является продукция провоспалительных вне- и внутриклеточных DAMPs, инициирующих стерильное воспаление при ИВРЗ.

Однако проводить знак равенства между механизмами инфекционного и стерильного воспаления нельзя, поскольку только при стерильном воспалении генерация провоспалительных вне- и внутриклеточных DAMPs является «точкой отсчета» запуска патологических процессов при ИВРЗ. Важным, но не единственным, источником DAMPs в этих случаях являются некроз клеток и все виды упомянутых выше РГК.

Каковы же основные молекулярно-клеточные закономерности стерильного воспаления при ИВРЗ?

#### **Стерильное воспаление при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях**

Стерильное воспаление следует рассматривать как многоступенчатый процесс, при котором индуцируется последовательность реакций, опосредованных лейкоцитами и резидентными клетками макрофагально-моноцитарного ряда, направленных на очищение очага воспаления от клеточного и тканевого детрита, а также провоспалительных DAMPs, присутствующих в *locus morbi*, с последующим восстановлением гомеостаза поврежденной ткани. Для инициирования этой последовательности необходимо острое воспаление. Однако неконтролируемая активность клеток острого воспаления может быть причиной стойкого повреждения тканей, лежащих в основе нозологических форм ИВРЗ. В ситуации, когда стерильный стимул не устранен, существенно возрастает вероятность хронизации воспаления и продолжения повреждения тканей [92, 151].

Ключевой патогенетической особенностью указанных процессов является реактивность PRR-рецепторов и, как следствие, PRR-DAMPs взаимодействия с последующим запуском комплексных, взаимозависимых молекулярно-клеточных процессов, итогом которых является картина локальных и/или системных проявлений стерильного воспаления. Широкая распространенность PRR-рецепторов как на клетках врожденного иммунитета, так и на клетках практически всех гистогенетических линий, определяет фундаментальную роль PRR-рецепторов не только в поддержании тканевого гомеостаза, но и в важном качестве ИВРЗ – прогрессирующем течении и полиорганности поражения. С учетом того, что следствием PRR-DAMPs взаимодей-

ствий является активация врожденного иммунитета, динамика патологических изменений позволяет отнести их к категории системных стерильных аутовоспалительных процессов. Наблюдающаяся при этом гиперпродукция IL-1 $\beta$  и IL-1 $\alpha$  обуславливает мобилизацию эффекторных клеток адаптивной иммунной системы, способствуя экспансии аутореактивных Th1- и Th17-лимфоцитов и ингибируя активность регуляторных Т-лимфоцитов (Treg). Указанные «лимфоцитарные» реакции инициируют собственно аутоиммунные процессы [81].

#### **Свойства DAMPs в контексте иммунровоспалительных процессов**

DAMPs были идентифицированы по их способности индуцировать воспалительные реакции *in vitro* и/или *in vivo* и по наблюдаемому уменьшению воспаления при избирательном истощении этих агентов, а также по их способности при исходе воспаления стимулировать тканевые регенераторные процессы в *locus morbi* [72, 130].

С тех пор как «теория опасности» Polly Matzinger стала доминирующей при интерпретации патогенеза стерильного воспаления, количество выявленных и выявляемых DAMPs продолжает увеличиваться.

DAMPs являются эндогенными факторами, высвобождающимися из вне- или внутриклеточного пространства после повреждения ткани или гибели клеток [115].

В норме внутриклеточный материал изолирован от внешней среды целостной плазмолеммой, что предотвращает выход внутриклеточного содержимого из клетки и экранирует от распознавания иммунной системой. При некрозе, РГК или клеточном стрессе эти молекулы высвобождаются во внеклеточную среду с последующим развитием стерильного воспаления.

Некоторые исследователи расширили смысловое содержание термина «DAMPs» и предложили включать в эту категорию продукцию агентов, связанных с нарушением клеточного гомеостаза, в частности при клеточном стрессе, а также молекулярные паттерны, индуцированные гипоксией, ацидозом, окислительно-восстановительным дисбалансом, гипертоническим/гипотоническим стрессом, внутриклеточными ионными нарушениями или нарушениями цитоскелета. При этом DAMPs рассматриваются как «внутренние DAMPs», способные внутриклеточно сигнализировать о ситуации «опасности» [75].

Также были предложены новые термины, такие как «молекулярные паттерны, связанные со стрессом» или «молекулярные процессы, изменяющие гомеостаз», расширяющие перечень

агентов, связанных с нарушением клеточно-тканевого гомеостаза [142, 144].

В последнее время в перечень DAMPs включены «сигналы опасности», обладающие подавляющими/ингибирующими эффектами относительно стерильного воспаления. Подобного рода «сигналы опасности» получили название SAMPs (suppressing-associated molecular patterns) [75].

Баланс между уровнями DAMPs и SAMPs необходим для достижения полного поствоспалительного гомеостатического восстановления и репарации ткани. К числу SAMPs относят простагландин E2 (PGE2), резольвины, протектины, марезины и липоксины, которые способствуют разрешению воспалительного процесса и стимулируют регенерацию тканей [49].

Lang W.G. и соавт. (2020) предлагают модель количественного гомеостатического соотношения DAMP:SAMP по уровню этих агентов в сыворотке крови. Расчет соотношения DAMP:SAMP позволяет определить этап стерильного воспаления. В случаях, когда это соотношение превышает 1 ( $> 1$ ), то эта величина соответствует начальной провоспалительной фазе процесса. Соотношение менее чем 1 ( $< 1$ ) интерпретируется как фаза разрешения стерильного воспаления [76].

Подобно воспалению, вызванному PAMPs патогенов, DAMPs активируют, прежде всего, клетки врожденной иммунной системы, экспрессирующие PRR-рецепторы, – моноциты/макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы, естественные киллеры (NK), а также неиммунные клетки, такие как эпителиоциты, эндотелиоциты (включая «высокие» эндотелиоциты 2-го типа), фибробласты, эозинофилы, тучные клетки, альвеолоциты, гепатоциты, базофилы, врожденные лимфоидные клетки (см. ниже), клетки центральной нервной системы, мышечные клетки. Столь широкий перечень клеток, реагирующих на DAMPs, позволяет утверждать, что любая жизнеспособная клетка включают в себя мембранные и цитозольные механизмы реагирования на нарушение клеточного гомеостаза.

Перечисленные клетки, участвующие в стерильном воспалении, экспрессируют все четыре основных подсемейства PRR-рецепторов – TLR-рецепторы, NLR-рецепторы, RLR-рецепторы и CLR-рецепторы лектина C-типа. Все перечисленные PRR-рецепторы обладают способностью взаимодействовать со всеми видами провоспалительных DAMPs. DAMPs также активно взаимодействуют и с не-PRR-рецепторами, такими как рецептор конечных продуктов расширенного гликирования (RAGE), CD44, интегрин и CD91. Свойства PRR-рецепторов, важных при

интерпретации патогенеза ИВРЗ, представлены в предыдущем обзоре [4].

С учетом того, что эпителиальная выстилка (кожа, дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт, урогенитальный тракт) является первым барьером, с которым сталкиваются патогены, отметим, что эпителиальные клетки, активированные DAMPs, влияют на реактивность клеток врожденного и адаптивного иммунитета посредством продукции провоспалительных цито- и хемокинов, а также экспрессии аллелей МНС класса I и II и костимулирующих молекул. Эндотелиоциты при стерильном воспалении способствуют привлечению иммунных клеток в поврежденную ткань посредством выработки провоспалительных цитокинов, экспрессии молекул адгезии и изменения проницаемости сосудов. Активным участником стерильного воспаления являются и фибробласты, регулирующие функциональную активность клеток врожденного и адаптивного иммунитета посредством выработки провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста, а также стимулирующие процессы фиброза, склероза и тканевой регенерации [151].

Как указывалось выше, важным следствием некротической гибели клеток, а также РГК является потеря целостности плазмалеммы и выход внутриклеточного материала во внешнюю среду. В предыдущем обзоре были представлены материалы, свидетельствующие о том, что такие виды РГК, как аутофагия, апоптоз, некроптоз, пироптоз и нетоз, являются основным источником провоспалительных DAMPs при ИВРЗ [5]. Такие конститутивно экспрессируемые и компартиментализирующиеся в ядре, митохондриях и цитозоле DAMPs относятся к внутриклеточными и подразделяются на митохондриальные DAMPs, ядерные DAMPs, цитозольные DAMPs, к ним также относят и белки теплового шока (HSP) [115, 122, 145].

Из перечня внутриклеточных DAMPs наибольшее патогенетическое значение при ИВРЗ имеют следующие: ассоциированный с хроматином высокомолекулярный негистоновый ядерный белок группы box 1 (HMGB1), белки теплового шока (HSP), пуриновые метаболиты, такие как АТФ и мочевая кислота, гистоны, белки S100, белки плазмы, такие как фибриноген, Сс-глобулин, сывороточный амилоид А (SAA). Все перечисленные соединения обладают способностью взаимодействовать с TLR-рецепторами и RAGE-рецепторами [113, 124].

Отметим, что в условиях продуктивного стерильного воспаления *in situ* может сформироваться порочный круг, когда высвободившиеся

DAMPs способны модулировать гибель клеток хозяина посредством взаимодействия с их PRR-рецепторами. Это взаимодействие, в свою очередь, сопровождается индукцией всех форм РГК с последующей активацией множественных провоспалительных сигналов, способствующих усилению воспалительного процесса и выбросом дополнительных порций DAMPs, которые, в свою очередь, способствуют прогрессированию стерильного воспаления.

Внеклеточные DAMPs высвобождаются в результате деградации внеклеточного матрикса во время повреждения тканей, в частности, рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани. При этом такие фрагменты внеклеточного матрикса, такие как гиалуроновая кислота, гепарансульфат, бигликаны, коллаген, ламинин и эластин образуются в результате протеолиза ферментами, высвобождаемыми из умирающих клеток, или в результате протеолиза матриксными металлопротеиназами (MMP1-MMP9), активируемыми в процессе регенерации и ремоделирования тканей [12, 115].

Наиболее распространенными индукторами стерильного воспаления, в том числе и при ИВРЗ, являются DAMPs, высвобождающиеся при некротической гибели клеток, именуемом некротическим воспалением. Воздействие некротизирующих факторов (инфекции, токсины, травма, ишемия, гипоксия) сопровождается набуханием клеток, разрывом плазмалеммы и выходом во внеклеточную среду АТФ, HMGB1, АТФ, гистонов, HSP, ДНК, РНК [91].

Важным источником провоспалительных DAMPs при ИВРЗ, как отмечалось выше, являются все виды РГК. На рисунке 1 представлены основные внутриклеточные процессы, приводящие к выделению DAMPs при апоптозе, некроптозе, пироптозе и ферроптозе.

Несмотря на то, что как внеклеточные, так и внутриклеточные DAMPs неоднородны структурно и по химической природе, стерильная воспалительная реакция на эти стимулы, в частности по сосудистым и клеточным проявлениям, как правило, однотипна. Стереотипность этой реакции настолько выражена, что по патоморфологическим признакам возможно определение даже времени повреждения ткани [111].

Внеклеточные 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 норме являются

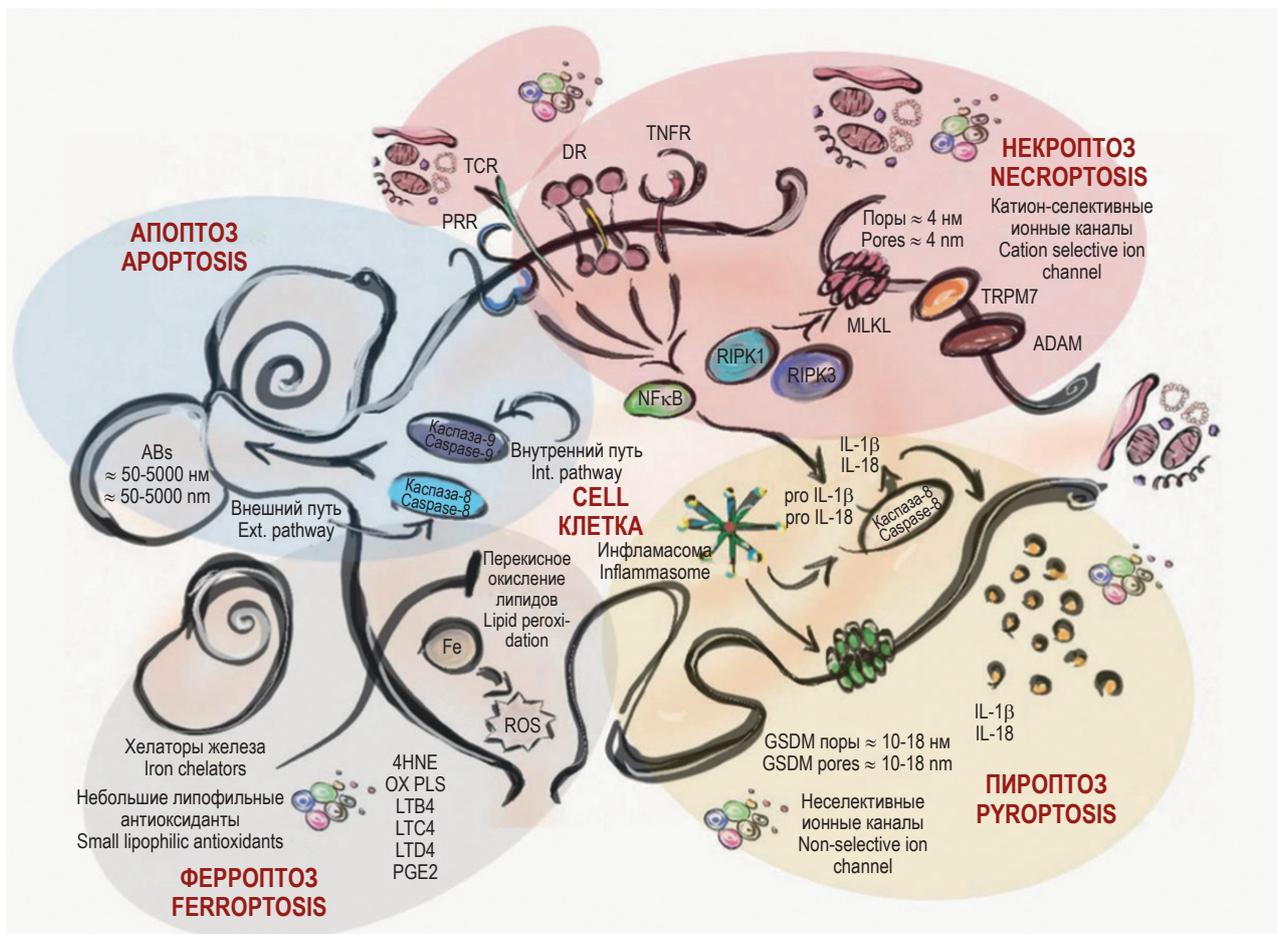


Рисунок 1. Основные процессы, приводящие к выделению DAMPs при апоптозе, некроптозе, пироптозе и ферроптозе, пояснения в тексте, по материалам [91]

Примечание. Сокращения: PRR – образ распознающие рецепторы; DR – рецептор смерти; GSDM – газдермины, поры-формирующие белки; ADAM – металлопротеиназы семейства ADAM; TRPM7 – рецептор катионного канала подсемейство M, член 7; 4HNE – 4-гидроксиноненал; PGE2 – простагландин E2; OX PLS – окисленные глицерофосфолипиды; LTB4 – лейкотриен B4; LTC4 – лейкотриен C4; LTD4 – лейкотриен D4; RIPK1 – рецепторно-взаимодействующая серин/треониновая протеинкиназа; MLKL – доменоподобная псевдокиназа смешанной линии.

При апоптозе, в целом имеющем противовоспалительный характер, внутриклеточные процессы, регулируемые каспазами, приводят к трансформации внутриклеточных компонентов и формированию апоптосом. Последующий эффероцитоз (см. ниже) предотвращает высвобождение DAMPs во внеклеточное пространство. Формирование некрсомы в процессе некроптоза приводит к активации катион-селективных ионных каналов, что приводит к лизису клеток вследствие осмотического шока. Пироптоз характеризуется секрецией провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-18 путем активации инфламмасом и образованием объемных неселективных пор, образованных GSDMs. При ферроптозе окислительные процессы сопровождаются накоплением токсичных перекисей липидов, которые в конечном итоге вызывают выделение DAMPs.

Figure 1. Main processes leading to the release of DAMPs during apoptosis, necroptosis, pyroptosis and ferroptosis, explanations in the text, based on materials [91]

Note. Abbreviations: PRR, image-recognizing receptors; DR, death receptor; GSDM, gasdermines, pores-forming proteins; ADAM, metalloproteinases of the ADAM family; TRPM7, cation channel receptor subfamily M, member 7; 4HNE, 4-hydroxynonenal; PGE2, prostaglandin E2; OX PLS, oxidized glycerophospholipids; LTB4, leukotriene B4; LTC4, leukotriene C4; LTD4, leukotriene D4; RIPK1, receptor-interacting serine/threonine protein kinase; MLKL, domain-like pseudokinase of the mixed line.

In apoptosis, which is generally anti-inflammatory in nature, intracellular processes regulated by caspases lead to the transformation of intracellular components and the formation of apoptosomes. Subsequent efferocytosis (see below) prevents the release of DAMPs into the extracellular space. The formation of necrosome during necroptosis leads to the activation of cation-selective ion channels, which leads to cell lysis due to osmotic shock. Pyroptosis is characterized by the secretion of proinflammatory cytokines IL-1 $\beta$  and IL-18 by activation of inflammasomes and the formation of voluminous nonselective pores formed by GSDMs. In ferroptosis, oxidative processes are accompanied by the accumulation of toxic lipid peroxides, which eventually cause the release of DAMPs.

изолированными компонентами экстрацеллюлярного матрикса, могут быть протеолитически высвобождены после повреждения ткани и затем действовать в своей растворимой форме в качестве DAMPs, в частности бигликан и тенасцин С [116].

С учетом способности DAMPs влиять на гибель клеток посредством взаимодействия со всеми 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) [151].

К сDAMP принадлежат конститутивно экспрессируемые эндогенные молекулы, которые высвобождаются при некрозе клеток и при РГК и которые не модифицируются во время их гибели. сDAMP локализуется в ядре, митохондриях и цитозоле и невидимы для сенсоров иммунной системы. К ним относят АТФ, HMGB1, кристаллы мочевой кислоты, гистоны. Также к сDAMP относят структурные компоненты рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани – гиалуронан, коллаген, ламинин и эластин. сDAMP взаимодействуют с PRR-рецепторами на ДК, обеспечивая в том числе и миграцию этих клеток в дренирующие лимфатические узлы [126].

К iDAMPs относятся внутриклеточные эндогенные молекулы, высвобождающиеся при неапоптотических видах запрограммированной гибели клеток – некроптозе, пироптозе и нетозе [5]. iDAMPs генерируются в результате «неотранскрипции, неотрансляции и посттрансляционных модификаций». Указанные молекулярно-структурные процессы варьируют в зависимости от вида клеточной гибели. Примером посттрансляционной модификации iDAMPs является генерирование IL-1 $\beta$  и IL-18 из их предшественников, опосредованной активностью провоспалительных каспазы-1 или каспазы-11, которое происходит в процессе пироптоза [20].

К важнейшим представителям iDAMPs относят IFN I типа, а также белки клеточного стресса (белки теплового шока – HSP), которые задействованы во время повреждения тканей и могут быть презентированы АПК в качестве ауто-АГ.

Перечень DAMPs, индуцирующих стерильное воспаление при ИВРЗ, наряду с их происхождением и DAMP-чувствительными рецепторами, представлен в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, все патогенетически значимые при ИВРЗ DAMPs имеют как внеклеточное, так и внутриклеточное происхождение.

DAMP-чувствительные рецепторы относятся преимущественно к группе PRR-рецепторов, из которых наиболее активное участие принадлежит TLR4 и TLR2.

Однако необходимо обратить внимание на следующее обстоятельство. Поскольку патофизиологической основой возникновения, развития и исхода ИВРЗ является системная прогрессирующая дезорганизация рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани, то в этих условиях одним из основных источников провоспалительных эндогенных DAMPs являются продукты протеолиза внеклеточного матрикса соединительной ткани, осуществляемым матриксными металлопротеиназами (MMP-2, MMP-3, MMP-13), MMP семейства ADAM, гранзимом В и костным морфогенетическим протеином (BMP-1). К ним относятся бигликан, декорин, версикан, продукты протеолитической дегградации коллагенового каркаса, гиалуронан, тенасцин-С, фибриноген и фрагменты гепарансульфата. Все указанные соединения были идентифицированы как DAMPs, взаимодействующие в первую очередь с TLR4 и TLR2, а также с пуринергическими рецепторами P2X7/P2X4, белком 6 связанным с рецепторами липопротеинов низкой плотности (LRP6) [98, 147].

Особенностью указанных «соединительнотканых» DAMPs является то, что для реализации функций провоспалительных стерильных агентов эти DAMPs должны, во-первых, присутствовать в растворимой форме, поскольку, будучи связанными с внеклеточным матриксом, они не могут действовать как DAMPs. Во-вторых, их провоспалительный эффект потенцируется путем протеолитического высвобождения из внеклеточного матрикса без необходимости синтеза *de novo*. В-третьих, макрофаги, присутствующие в КВИ, стимулируемые провоспалительными цитокинами, сами начинают синтезировать эти соединения *de novo*, в частности бигликан [103].

#### **DAMP-чувствительные рецепторы при стерильном воспалении**

Генерализованность патофизиологических эффектов провоспалительных DAMPs, и соответственно, системность и полиорганность поражения тканей и внутренних органов при ИВРЗ обусловлено широкой распространенностью рецепторов к «сигналам опасности». Именно мембранный и внутриклеточный рецепторный аппарат и его представительство практически на всех клетках организма обеспечивает реализацию указанных клинических проявлений.

За последние 20 лет было обнаружено множество рецепторов DAMPs, изучены сигнальные

**ТАБЛИЦА 1. ВНЕ- И ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ DAMPs, ИНДУЦИРУЮЩИЕ СТЕРИЛЬНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ ПРИ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

TABLE 1. EXTRACELLULAR AND INTRACELLULAR DAMPs INDUCING STERILE INFLAMMATION IN IMMUNO-INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES

DAMPs	DAMP-чувствительные рецепторы DAMP-sensitive receptors
<b>Межклеточный матрикс (протеогликаны, гликозаминогликаны, гликопротеины)</b> Extracellular matrix (proteoglycans, glucosaminoglycans, glycoproteins)	
<b>Бигликан</b> Biglican	TLR2, TLR4, NLRP3
<b>Декорин</b> Decorin	TLR2, TLR4
<b>Версикан</b> Versikan	TLR2, TLR6, CD14
<b>LMW гиалуронан</b> LMW hyaluronan	TLR2, TLR4, NLRP3
<b>Гепаран сульфат</b> Heparan Sulfate	TLR4
<b>Фибронектин (FDA домен)</b> Fibronectin (EDA domain)	TLR4
<b>Фибриноген</b> Fibrinogen	TLR4
<b>Тенасцин С</b> Tenascin C	TLR4
<b>Цитозольные DAMPs</b> Cytosol DAMPs	
<b>Мочевая кислота</b> Uric acid	NLRP3, P2x7
<b>S100 белок</b> S100 protein	TLR2, TLR4, RAGE
<b>Белки теплового шока (HPS)</b> Heat Shock Proteins (HSP)	TLR2, TLR4, CD91
<b>АТФ</b> ATP	P2X7, P2Y2
<b>F-актин</b> F-actin	DNGR-1
<b>Циклофилин А</b> Cyclophilin A	CD147
<b>Ядерные DAMPs</b> Nuclear DAMPs	
<b>Гистоны</b> Histones	TLR2, TLR4
<b>Негистоновый ядерный высококомобильный групповой белок 1 (HMGB1)</b> Non-histone nuclear highly mobile group (HMGB1)	TLR2, TLR4, RAGE
<b>Негистоновый хромосомный протеин (HMG-14)</b> Non-histone chromosomal protein HMG-14	TLR4
<b>IL-1α</b>	IL-1R
<b>IL-33</b>	ST2
<b>Субъединица гистонового деацетилированного комплекса (SAP130)</b> Histone deacetylase complex subunit SAP130	Mincle

Таблица 1 (окончание)  
Table 1 (continued)

DAMPs	DAMP-чувствительные рецепторы DAMP-sensitive receptors
ДНК DNA	TLR9, AIM2
РНК RNA	TLR3, TLR7, TLR8, RIG-1, MDA5
<b>Митохондриальные DAMPs</b> Mitochondrial DAMPs	
Митохондриальная ДНК (mtDNA) Mitochondrial DNA (mtDNA)	TLR9
Митохондриальный транскрипционный фактор А (TFAM) Mitochondrial transcription factor A (TFAM)	RAGE
Формил пептиды Formyl peptides	FPR1
<b>Эндоплазматический ретикулум</b> Endoplasmic reticulum	
Кальретикулин Calreticulin	CD91
<b>Внутриклеточные гранулы</b> Intracellular granules	
Дефензины Defensins	TLR4
Кателицидин (LL37) Cathelicidin (LL37)	P2X5, FPR2
Эозинофильный нейротоксин (EDN) Eosinophilic Neurotoxin (EDN)	TLR2
Гранулизин Granulysin	TLR4
<b>Плазматическая мембрана</b> Plasma membrane	
Синдеканы Sindicans	TLR4
Глипиканы Glypicans	TLR4

пути и значение в патогенезе различных воспалительных заболеваний. Важным свойством рецепторов DAMPs является их перекрестная реактивность и сопряженность активируемых ими сигнальных путей, что обуславливает определенную патофизиологическую стереотипность клеточного ответа на DAMP-рецепторное взаимодействие.

Все известные рецепторы DAMPs могут быть разделены на две основные группы – это классические PRR-рецепторы и не-PRR трансмембранные белки-рецепторы.

К первой группе относятся:

I – TLR-рецепторы.

Из десяти TLR-рецепторов у человека наиболее активно взаимодействуют с провоспалительными

DAMPs при ИБПЗ TLR2, TLR3, TLR4, TLR7 и TLR9.

Нуклеиновые кислоты, высвобождаемые из поврежденных клеток, в частности при СКВ, могут активировать TLR3, TLR7 и TLR9, а внутриклеточные белки, высвобождаемые из поврежденных клеток, и компоненты основного вещества соединительной ткани, подвергшиеся воздействию матриксных металлопротеиназ (MMP1-MMP9), например при РА, могут активировать TLR2 и TLR4 [67].

II – CLR-рецепторы (С-тип лектиновых рецепторов).

Экспрессия CLR-рецепторов традиционно ассоциировалась с индукцией противогрибкового иммунного ответа [51]. Однако некоторые

члены семейства CLR обнаруживают свойства рецепторов DAMPs. Прежде всего это DNGR-1 (CLEC9A) рецептор. DNGR-1-рецептор представляет собой специфичный для дендритных клеток (ДК) рецептор, который взаимодействует с полимерным F-актином, появляющийся во время некротической гибели клеток. DNGR-1 способствует кросс-презентации некротических DAMPs CD8<sup>+</sup>T-цитотоксическим клеткам [128].

Второй рецептор – это индуцируемый макрофагами Ca<sup>2+</sup>-зависимый лектиновый рецептор (сокращенно Mincle), являющийся членом суперсемейства лектинов С-типа, кодируемого геном CLEC4E. Mincle-рецептор взаимодействует с гликолипидами и белками поврежденной ткани [32].

Третий рецепторный лектин С-типа, взаимодействующий с провоспалительными DAMPs – это Дектин-1. Дектин-1 является хорошо изученным CLR-рецептором, отвечающим за распознавание β-глюканов, а также принимающий участие в контроле грибковой инфекции. Дектин-1 индуцирует адаптивный иммунитет, стимулируя реакции Th1- и Th17-клеток [29].

III – семейство цитоплазматических пиринновых NLR-рецепторов. Особенностью этих рецепторов является их способность инициировать сборку инфламмасом, которые индуцируют секрецию IL-1β и IL-18, что является характерной чертой такого варианта РГК, как пироптоз. При ИВРЗ (СКВ, РА, болезнь Шегрена) наиболее важной из всех инфламмасом является NLRP3-инфламмоса [86].

IV – RIG-I-подобные рецепторы (индуцируемые ретиноевой кислотой ген-I-подобные рецепторы, или RLR-рецепторы). Оптимальными лигандами для RIG-I являются такие DAMPs, как короткие РНК, несущие 5'-дифосфатный или трифосфатный фрагмент, а также двухцепочечные РНК [112].

V – цитоплазматические ДНК сенсоры (CDS-рецепторы).

В роли этих сенсоров выступают циклическая GMP-AMP-синтаза (cGAS) и белок AIM2, способствующий формированию особого типа инфламмосом – ДНК-инфламмосом. Указанные цитоплазматические ДНК-сенсоры взаимодействуют с такими внутриклеточными DAMPs, как ядерная ДНК и митохондриальная ДНК, появляющиеся при некрозе клеток или РГК [70].

Ко второй группе рецепторов DAMPs относятся следующие не-PRR трансмембранные белки-рецепторы:

I – рецептор для конечных продуктов расширенного гликирования – RAGE-рецептор.

Экспрессируется множеством типов клеток, включая моноциты, нейтрофилы, эндотелиальные клетки, клетки гладкой мускулатуры. Может связывать такие DAMPs, как конечные продукты расширенного гликирования (AGEs), белки HMGB1, S100, Аβ, гистоны, фибриноген, сывороточный амилоид А (SAA), ДНК и белки теплового шока (HSP) [56].

II – запускающие рецепторы, экспрессируемые на миелоидных клетках, обозначаемые как TREM1 и TREM2. TREM1 и TREM2, являются врожденными иммунными рецепторами клеточной поверхности, принадлежащими к суперсемейству иммуноглобулиновых рецепторов.

TREM1 экспрессируется на миелоидных клетках, включая моноциты/макрофаги, нейтрофилы и дендритные клетки, а также на неиммунных клетках, таких как эпителиоциты и фибробласты [125].

В отличие от TREM1, TREM2 не экспрессируется нейтрофилами, но высоко экспрессируется другими типами миелоидных клеток, такими как дендритные клетки, макрофаги костного мозга и тканеспецифичные макрофаги [60].

Активация TREM1 на нейтрофилах и моноцитах активирующим антителом не только запускала секрецию провоспалительных цитокинов и хемокинов, но и усиливала воспалительные реакции за счет синергизма с TLR-рецепторами.

В качестве лигандов для TREM1 выступают такие DAMPs, как HMGB1, HSP70, распознающий пептидогликан протеин-1 (PGLYRP1) и экстрацеллюлярный актин [42].

Поскольку HMGB1, HSP70 и актин также могут высвобождаться погибшими клетками в стерильных условиях, TREM1 также может усиливать провоспалительные иммунные реакции в ответ на стерильное повреждение. Ингибирование экспрессии TREM1 генетическими или фармакологическими методами подавляет хемотаксис и активацию иммунных клеток и ограничивает развитие воспалительных заболеваний, в частности при РА. Более того, экспрессия TREM1 резко повышается при различных состояниях, которые включают стерильное воспаление, таких как повреждение тканей и фиброз, РА, атеросклероз и рак [125].

DAMPs, высвобождаемые при повреждении тканей, увеличивают экспрессию TREM1 и способствуют его активации, что может запускать и усиливать стерильный иммунный ответ. Экспрессия генетических вариантов TREM2 может увеличивать риск развития нейродегенеративных расстройств.

III – Ca<sup>2+</sup>-чувствительные рецепторы.

Некротические клетки выделяют большое количество  $Ca^{2+}$  во внеклеточное пространство, который действует как хемокин для привлечения моноцитов/макрофагов к местам повреждения тканей посредством активации трансмембранных  $Ca^{2+}$  чувствительных рецепторов на этих клетках.

Кроме того, внеклеточный  $Ca^{2+}$  может функционировать как DAMP, который стимулирует высвобождение  $Ca^{2+}$  в эндоплазматическом ретикулуме и активацию NLRP3-инфламмосомы [77].

IV – ионные каналы.

С провоспалительными DAMPs взаимодействуют два типа ионных каналов. Это каналы перехода рецепторного потенциала – TRP и рецепторы P2X, активирующие различные иммунные клетки.

TRP-рецепторы способствуют стерильному воспалению, взаимодействуя с активными формами  $O_2$  (АФК) и АТФ, которые выделяются из поврежденных митохондрий. Высокие уровни АФК были классифицированы многими исследователями как DAMP, поскольку АФК оказывает повреждающее действие на ткани. TRP-рецепторы (в частности такой представитель, как TRPM2) способствуют попаданию АФК в ткани и АФК-индуцированному притоку  $Ca^{2+}$  [113, 143].

Рецепторы P2X, активируя факторы транскрипции, в частности NF- $\kappa$ B, усиливают продукцию различных цитокинов и хемокинов в различных иммунных клетках и рекрутирование нейтрофилов [114].

Один из представителей этого семейства – рецептор P2X7R – является одним из наиболее мощных активаторов стерильного воспаления с участием NLRP-инфламмосомы с последующим высвобождением зрелого IL-1 $\beta$  макрофагами, дендритными клетками и нейтрофилами. Чрезмерная активация P2X7R может индуцировать гибель клеток, что усиливает высвобождение DAMPs и стерильное воспаление [36].

V – рецепторы, связанные с G-белком (GPCRs).

DAMPs могут индуцировать стерильное воспаление через GPCRs. В частности, рецептор N-формилпептида (For) взаимодействует с эндогенными N-формилированными пептидами. Другой представитель этой группы рецепторов – P2YRs – распознает внеклеточные нуклеотиды [139].

Таким образом, спектр DAMP-чувствительных рецепторов при стерильном воспалении, имеющих несомненное патогенетическое значение при ИВРЗ, довольно широк и многообразен. В таблице 2 обобщены представленные выше данные по DAMP-чувствительным рецепторам, лигандами которых выступают компоненты основного

вещества рыхлой волокнистой соединительной ткани, а также белковые, липидные, углеводные соединения, имеющие характеристики провоспалительных DAMPs.

Как видно из таблицы 2, экспрессия рецепторов провоспалительных DAMPs, имеющих патогенетическое значение при ИВРЗ, включает в себя широкий перечень иммунных и неиммунных клеток. Столь широкое распространение этих рецепторов обеспечивают генерализацию, полиорганность, системность и хронизацию стерильного воспаления при ИВРЗ.

#### **Перекрестная реактивность DAMP-чувствительных рецепторов**

Важным качеством DAMP-чувствительных рецепторов является их перекрестная реактивность. Наряду с широкой экспрессией этих рецепторов практически на всех клетках различных гистогенетических линий, их перекрестная реактивность вносит дополнительный вклад в инициирование, усиление, генерализацию и разрешение стерильного воспаления.

Речь идет, прежде всего, о способности двух или более DAMP-чувствительных рецепторов взаимодействовать с одним типом DAMP и синергически генерировать множественные эффекторные реакции. В частности, такие рецепторы DAMPs, как TLR2, TLR4, RAGE и TREM1, активируются HMGB1 и индуцируют выработку провоспалительных цитокинов, а также способствуют миграции, пролиферации и дифференцировке различных иммунных клеток.

Другим примером является выделение ядерной ДНК при повреждении клеток, например при СКВ, взаимодействующей как cGAS, так и AIM2, индуцирующую продукцию IFN I- и каспаза-1-зависимую секрецию IL-1 $\beta$  и IL-18, а также процесс пироптоза [50, 53].

Кроме этого, два или более DAMP-чувствительных рецепторов могут быть последовательно активированы одним и тем же DAMP. Такие эндогенные DAMPs, как Alu-РНК,  $Ca^{2+}$ , MSU и АТФ, сначала активируют передачу сигналов с таких DAMP-чувствительных рецепторов, как GAS, CaSR/GPRC6A, TRPM2 и P2X7R соответственно, и активация этих рецепторов затем индуцирует сборку воспалительной инфламмосомы NLRP3 [66, 149].

Третьим важным качеством перекрестной реактивности DAMP-чувствительных рецепторов является их способность взаимодействовать друг с другом, тем самым усиливая свои реакции. Например, HMGB1 может связываться с эндогенной ДНК и, взаимодействуя со своим RAGE-рецептором, усиливать ДНК-индуцированную

ТАБЛИЦА 2. DAMP-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ ПРИ СТЕРИЛЬНОМ ВОСПАЛЕНИИ

TABLE 2. DAMP-SENSING RECEPTORS INVOLVED IN STERILE INFLAMMATION

DAMP-чувствительные рецепторы DAMP-sensing receptors	Клетки, экспрессирующие DAMP-чувствительные рецепторы Cells expressing DAMP sensing receptors	DAMPs	Провоспалительные эффекты Proinflammatory effects
<b>TLR-рецепторы</b> TLR receptors			
TLR2	Дендритные клетки, моноциты, макрофаги, нейтрофилы Dendritic cells, monocytes, macrophages, neutrophils	HMGB1, HSP, SNAPIN, версикан, бигликан, декорин, эозинофильный нейротоксин, сурфактантный белок A/D, β-дефензин 3, гистоны, SAA, Aβ, β2-гликопротеин I HMGB1, HSP, SNAPIN, versican, biglycan, decorin, eosinophil-derived neurotoxin, surfactant protein A/D, β-defensin 3, histones, SAA, Aβ, β2-glycoprotein I	Способствуют выработке провоспалительных цитокинов и хемокинов Promotes the production of pro-inflammatory cytokines and chemokines
TLR3	Дендритные клетки, моноциты, макрофаги, НК-клетки Dendritic cells, monocytes, macrophages, NK cells	мРНК mRNA	Способствует выработке провоспалительных цитокинов, хемокинов и IFN I типа Promotes the production of pro-inflammatory cytokines, chemokines and IFN I type
TLR4	Дендритные клетки, моноциты, макрофаги, нейтрофилы, эндотелиоциты Dendritic cells, monocytes, macrophages, neutrophils, endothelial cells	HMGB1, тенасцин-С, HSP, S100s, HMGN1, бигликан, декорин, гепарин сульфат, гиалуроновая кислота, фибриноген, фибронектин, сурфактантный белок A/D, β-дефензин 2, гистоны, SAA, лактоферин, нейтрофильная эластаза HMGB1, tenascin-C, HSP, S100s, HMGN1, biglycan, decorin, heparin sulfate, hyaluronic acid, fibrinogen, fibronectin, surfactant protein A/D, β-defensin 2, histones, SAA, neutrophil elastase	Способствует выработке провоспалительных цитокинов, хемокинов и IFN I типа Promotes the production of pro-inflammatory cytokines, chemokines and IFN I type
TLR7	Дендритные клетки, моноциты, макрофаги, В-клетки Dendritic cells, monocytes, macrophages, B cells	IgG-рибонуклеопротеиновый комплекс, микроРНК IgG-ribonucleoprotein complex, microRNAs	Способствует выработке IFNα и других цитокинов и хемокинов Promotes the production of IFNα and other cytokines and chemokines
TLR9	Дендритные клетки, моноциты, макрофаги, В-клетки Dendritic cells, monocytes, macrophages, B cells	IgG-хроматиновый комплекс, мтДНК, HMGB1 IgG-chromatin complex, mtDNA, HMGB1	Способствует выработке IFNα и других цитокинов и хемокинов Promotes the production of IFNα and other cytokines and chemokines

Таблица 2 (продолжение)  
Table 2 (continued)

DAMP-чувствительные рецепторы DAMP-sensing receptors	Клетки, экспрессирующие DAMP-чувствительные рецепторы Cells expressing DAMP sensing receptors	DAMPs	Провоспалительные эффекты Proinflammatory effects
<b>CLR-рецепторы</b> CLR receptors			
<b>DNGR1</b>	<b>В основном на дендритных клетках</b> Mainly on dendritic cells	<b>F-актин</b> F-actin	<b>Способствует кросс-презентации ДК-антигена CD8<sup>+</sup> клеткам, ингибирует выработку IL-10</b> Promotes DC antigen cross-presentation, inhibits IL-10 production
<b>MINCLE</b>	<b>Моноциты, макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы и В-клетки</b> Monocytes, macrophages, dendritic cells, neutrophils and B cells	<b>Sin3A-ассоциированный белок 130, β-глюкозилцерамид</b> Sin3A-associated protein 130, β-glucosylceramide	<b>Способствует выработке провоспалительных цитокинов</b> Promotes pro-inflammatory cytokine production
<b>Dectin-1</b>	<b>Моноциты, макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы, тучные клетки, Т- и В-клетки</b> Monocytes, macrophages, dendritic cells, neutrophils, mast cells, T and B cells	<b>N-гликаны</b> N-glycans	<b>Способствует экспрессии IRF5-зависимого гена</b> Promotes IRF5-dependent gene expression
<b>NLR-рецепторы</b> NLR receptors			
<b>NLRP3</b>	<b>Дендритные клетки, нейтрофилы, моноциты и макрофаги</b> Dendritic cells, neutrophils, monocytes and macrophages	<b>MSU, глюкоза, кристаллы холестерина, Аβ, АТФ, oxPAPC, Alu-РНК</b> MSU, glucose, cholesterol crystals, Aβ, ATP, oxPAPC, Alu-RNA	<b>Способствует секреции IL-1β и IL-18 и инициирует пироптоз</b> Promotes IL-1β and IL-18 secretion and initiates pyroptosis
<b>RLR-рецепторы</b> RLR receptors			
<b>RIG-1</b>	<b>Эпителиоциты и миелоидные клетки</b> Epithelial cells and myeloid cells	<b>Эндогенная 5'ppp РНК</b> Endogenous 5'ppp RNA	<b>Способствует выработке IFN I типа и других цитокинов и хемокинов</b> Promotes the production of IFN I type and other cytokines and chemokines
<b>MDA5</b>	<b>Эпителиоциты и миелоидные клетки</b> Epithelial cells and myeloid cells	<b>Неотредактированная длинная собственная дцРНК, эндогенная ретровирусная РНК</b> Unedited long self-dsRNA, endogenous retroviral RNA	<b>Способствует выработке IFN I типа и других цитокинов и хемокинов</b> Promotes the production of IFN I type and other cytokines and chemokines
<b>CDS-рецепторы</b> CDS receptors			
<b>cGAS</b>	<b>Эпителиоциты, дендритные клетки, моноциты, макрофаги и Т-клетки</b> Epithelial cells, dendritic cells, monocytes, macrophages and T cells	<b>Цитоплазматическая ДНК</b> Cytoplasmic DNA	<b>Способствует выработке IFN I типа и других цитокинов и хемокинов</b> Promotes the production of IFN I type and other cytokines and chemokines

Таблица 2 (продолжение)  
Table 2 (continued)

<b>DAMP-чувствительные рецепторы</b> DAMP-sensing receptors	<b>Клетки, экспрессирующие DAMP-чувствительные рецепторы</b> Cells expressing DAMP sensing receptors	<b>DAMPs</b>	<b>Провоспалительные эффекты</b> Proinflammatory effects
<b>AIM2</b>	<b>Эпителиоциты, дендритные клетки, моноциты, макрофаги, В-клетки и NK-клетки</b> Epithelial cells, dendritic cells, monocytes, macrophages, B cells and NK cells	<b>Цитоплазматическая ДНК, поврежденная ядерная ДНК</b> Cytoplasmic DNA, damaged DNA in the nucleus	<b>Способствует секреции IL-1β и IL-18 и инициирует пироптоз</b> Promotes IL-1β and IL-18 secretion and initiates pyroptosis
<b>RAGE-рецепторы</b> RAGE receptors			
<b>RAGE</b>	<b>Практически на всех клетках</b> On almost all cells	<b>AGEs, HMGB1, S100s, Аβ, ДНК</b> AGEs, HMGB1, S100s, Aβ, DNA	<b>Способствует экспрессии провоспалительных генов, а также миграции клеток, пролиферации и апоптозу</b> Promotes the expression of pro-inflammatory genes, as well as cell migration, proliferation and apoptosis
<b>TREM1</b>	<b>Миелоидные клетки, эпителиальные клетки, эндотелиальные клетки и фибробласты</b> Myeloid cells, epithelial cells, endothelial cells and fibroblasts	<b>HMGB1, HSP70, PGLYRP1, актин</b> HMGB1, HSP70, PGLYRP1, actin	<b>Способствует секреции провоспалительных цитокинов и хемокинов</b> Promotes pro-inflammatory cytokine and chemokine secretion
<b>TREM2</b>	<b>Миелоидные клетки, высоко экспрессируются на дендритных клетках, моноцитах, макрофагах и нейтрофилах</b> Myeloid cells, highly expressed in dendritic cells, monocytes, macrophages and neutrophils	<b>PA, PC, PE, PG, PI, PS, CL, SF, SM, АРОА1, АРОА2, АРОВ, АРОЕ, АРОJ, LDL, HDL, VLDL, Lp(a), HSP60</b>	<b>Модулирует дифференцировку клеток, выживание, фагоцитоз, хемотаксис</b> Modulates cell differentiation, survival, phagocytosis, chemotaxis
<b>TRP- и P2X-рецепторы</b> TRP и P2X receptors			
<b>TRPM2</b>	<b>Практически на всех клетках</b> On almost all cells	<b>АФК</b> ROS	<b>Способствует выработке хемокинов и активации NLRP3</b> Promotes chemokine production and NLRP3 activation
<b>P2X7R</b>	<b>Практически на всех клетках</b> On almost all cells	<b>АТФ</b> ATP	<b>Способствует выработке цитокинов и хемокинов, активации инфламмосомы NLRP3 и активации Т-клеток</b> Promotes cytokine and chemokine production, NLRP3 inflammasome activation and T cell activation

Таблица 2 (окончание)  
Table 2 (continued)

DAMP-чувствительные рецепторы DAMP-sensing receptors	Клетки, экспрессирующие DAMP-чувствительные рецепторы Cells expressing DAMP sensing receptors	DAMPs	Провоспалительные эффекты Proinflammatory effects
<b>Рецепторы, связанные с G-белком (GPCRs)</b> G-protein coupled receptors (GPCRs)			
<b>FRP1, FRP2, P2Y2R, P2Y6R и др./etc.</b>	<b>Эпителиальные клетки, нейтрофилы, дендритные клетки, моноциты, макрофаги, Т-клетки</b> epithelial cells, neutrophils, dendritic cells, monocytes, macrophages, T cells	<b>N-формилированные пептиды, катепсин G, FAM19A4, аннексин 1</b> N-formylated peptides, cathepsin G, FAM19A4, annexin 1	<b>Способствует хемотаксису нейтрофилов и моноцитов и макрофагов</b> Promotes chemotaxis of neutrophils and monocytes and macrophages

активацию TLR9 с последующей гиперпродукцией провоспалительных цитокинов [127].

Синергическое взаимодействие DAMP-чувствительных рецепторов может способствовать активации множества сигнальных путей. Например, бигликан, являющийся лигандом для TLR2 и TLR4, может вызывать активацию и взаимодействие TLR2 и TLR4 с такими не-PRR-рецепторами, как P2X4R и P2X7R, что стимулирует сборку NLRP3-инфламмосомы [12].

Возможно сопряжение внутриклеточных сигнальных путей. Так, передача сигналов с TREM1 может усиливать воспалительный ответ и индуцировать устойчивую выработку провоспалительных цитокинов за счет синергизма с сигнальными путями активированных TLR-рецепторов [18].

Самопосебеактивация DAMP-чувствительных рецепторов способствует продукции провоспалительных цитокинов, хемокинов и IFN I типа, что, в свою очередь, способствует дальнейшему высвобождению DAMPs и прогрессированию стерильного воспаления.

Такие типичные DAMPs, как HMGB1, S100s и АТР, могут не только пассивно высвобождаться умирающими клетками, но также секретироваться активированными клетками. Например, такие цитокины, как IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , могут индуцировать активную секрецию HMGB1 макрофагами и моноцитами. Эти же цитокины могут увеличивать экспрессию таких DAMP-чувствительных рецепторов, как TLRs, cGAS, RLRs и RAGE [13, 84].

Таким образом сопряжение указанных механизмов перекрестной реактивности DAMP-

чувствительных рецепторов существенно усиливает интенсивность воспалительного процесса и способствует его прогрессированию.

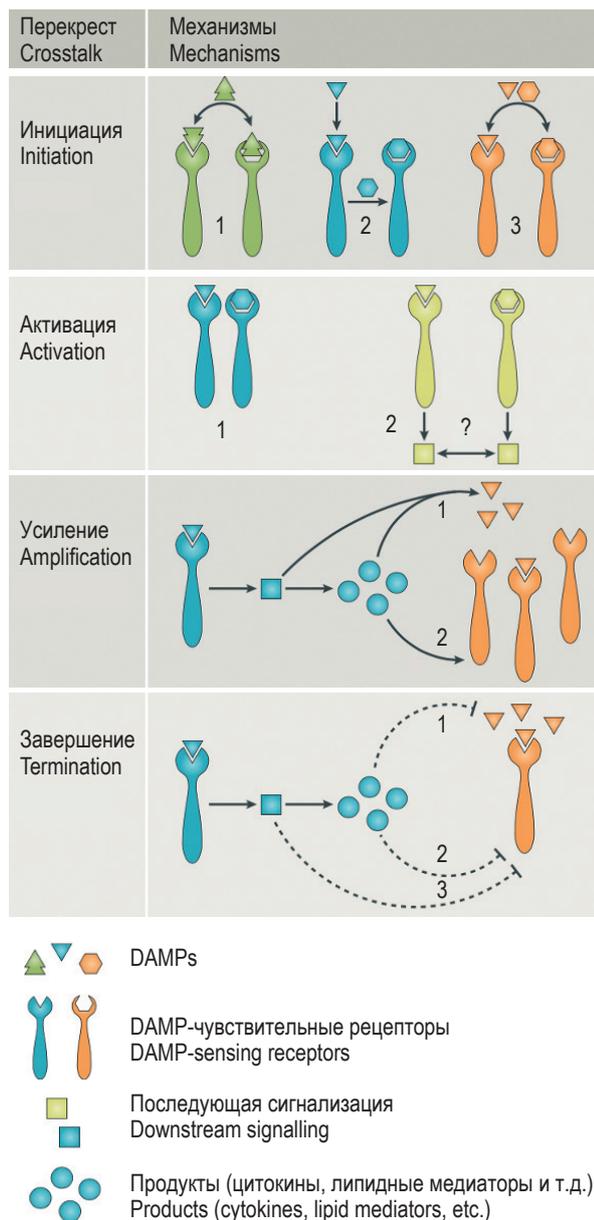
Однако существует несколько механизмов, позволяющих избежать чрезмерной активации DAMP-чувствительных рецепторов. Они включают посттрансляционные модификации, активацию ингибиторов, а также деградацию рецепторов и адапторных молекул.

Прежде всего активация DAMP-чувствительных рецепторов может индуцировать окисление и денатурацию внеклеточных DAMPs. Например, активация передачи сигналов HMGB1–RAGE в эозинофилах индуцирует высвобождение пероксидазы эозинофилов и генерацию АФК, которая окисляет и инактивирует HMGB1 [82].

Кроме этого, активация этих рецепторов может привести к выработке противовоспалительных медиаторов, подавляющих иммунные реакции. Так, такие противовоспалительные цитокины и липиды, как IL-10 и простагландин D2, могут высвобождаться во время стерильного воспаления, что способствует не только супрессии иммунного ответа, но регенерации и заживлению тканей [71].

Наконец, некоторые DAMP-чувствительные рецепторы могут ингибировать активацию другого сигнального рецепторного пути. Например, активация NLRP3-инфламмосомы ингибирует передачу сигналов cGAS посредством расщепления каспазой-1 cGAS [137].

Основные механизмы перекрестной реактивности DAMP-чувствительных рецепторов представлены на рисунке 2.



**Рисунок 2. Реактивность DAMP-чувствительных рецепторов при инициации, активации, усилении и завершении стерильного воспаления, пояснения в тексте, по материалам [46]**

Примечание. Этап инициации:

1. Два или более DAMP-чувствительных рецепторов распознают одну и ту же молекулу DAMP, например, HMGB1 активирует несколько DAMP-чувствительных рецепторов, таких как TLR2, TLR4, RAGE и TREM1.
2. Одна молекула DAMP может активировать два DAMP-чувствительных рецептора, например, АТФ активирует инфламмасому NLRP3 посредством передачи сигналов с двух DAMP-чувствительных рецепторов – cGAS и P2X7R.
3. Одна молекула DAMP взаимодействует с другой молекулой DAMP и способствует активации DAMP-чувствительных рецепторов, например, HMGB1 связывается с ДНК и усиливает ДНК-индуцированную активацию TLR9 посредством другого DAMP-чувствительного рецептора – RAGE.

Этап активации:

1. Два DAMP-чувствительных рецептора взаимодействуют со своими лигандами непосредственно, например, TLR2 и TLR4 взаимодействуют с P2X4 и P2X7.

2. Два DAMP-чувствительных рецептора синергически индуцируют иммунную сигнализацию, например, TREM 1 усиливает воспалительную реакцию за счет синергизма с TLRs.
- Этап усиления:

1. DAMPs, после взаимодействия с DAMP-чувствительными рецепторами, индуцируют иммунный ответ и в процессе иммунного ответа секретируются дополнительные порции провоспалительных DAMPs, например, HMGB1 может активно высвобождаться при активации инфламмасы или стимуляции цитокинами.

2. Экспрессия DAMP-чувствительных рецепторов может усиливаться на начальных этапах иммунного ответа, например, продукция IFN I типа при иммунном ответе может увеличить экспрессию cGAS и RLRs.

Этап завершения:

1. Активация DAMP-чувствительных рецепторов индуцирует окисление и денатурацию внеклеточных DAMPs, например, взаимодействие HMGB1–RAGE индуцирует высвобождение эозинофильной пероксидазы и генерацию АФК с последующим окислением и инактивацией HMGB1.
2. Противовоспалительные цитокины и липиды предотвращают активацию DAMP-чувствительных рецепторов, например, IL-10 подавляет DAMP-индуцированный иммунный ответ.
3. Один DAMP-чувствительный рецептор ингибируется другим активированным DAMP-чувствительным рецептором, например, активация инфламмасы ингибирует передачу сигналов cGAS через опосредованное каспазой-1 расщепление cGAS.

Figure 2. Reactivity of DAMP-sensitive receptors during initiation, activation, enhancement and completion of sterile inflammation, explanations in the text, based on materials [46]  
Note. The initiation stage:

1. Two or more DAMP-sensitive receptors recognize the same DAMP molecule, for example, HMGB1 activates several DAMP-sensitive receptors such as TLR2, TLR4, RAGE and TREM1.
2. One DAMP molecule can activate two DAMP-sensitive receptors, for example, ATP activates the NLRP3 inflammasome by transmitting signals from two DAMP-sensitive receptors – cGAS and P2X7R.
3. One DAMP molecule interacts with another DAMP molecule and promotes the activation of DAMP-sensitive receptors, for example, HMGB1 binds to DNA and enhances DNA-induced activation of TLR9 through another DAMP-sensitive receptor – RAGE.

Activation step:

1. Two DAMP-sensitive receptors interact with their ligands directly, for example, TLR2 and TLR4 interact with P2X4 and P2X7.
2. Two DAMP-sensitive receptors synergistically induce immune signaling, for example, TREM 1 enhances the inflammatory response due to synergy with TLRs.

The reinforcement stage:

1. DAMPs, after interacting with DAMP-sensitive receptors, induce an immune response and additional portions of pro-inflammatory DAMPs are secreted during the immune response, for example, HMGB1 can be actively released upon activation of the inflammasome or stimulation by cytokines.

2. The expression of DAMP-sensitive receptors can be enhanced at the initial stages of the immune response, for example, the production of type I IFN in the immune response can increase the expression of cGAS and RLRs.

Completion stage:

1. Activation of DAMP-sensitive receptors induces oxidation and denaturation of extracellular DAMPs, for example, the HMGB1–RAGE interaction induces the release of eosinophilic peroxidase and the generation of ROS, followed by oxidation and inactivation of HMGB1.
2. Anti-inflammatory cytokines and lipids prevent the activation of DAMP-sensitive receptors, for example, IL-10 suppresses the DAMP-induced immune response.
3. One DAMP-sensitive receptor is inhibited by another activated DAMP-sensitive receptor, for example, activation of the inflammasome inhibits the transmission of cGAS signals through caspase-1 mediated cleavage of cGAS.

**DAMPs при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях**

Несомненное патогенетическое значение провоспалительных DAMPs подтверждаются результатами многих исследований. Так уровень S100A8/9/11/12 белков был повышен в синовиальной ткани, синовиальной жидкости и в сыворотке крови пациентов с РА [24]. Уровень другого DAMP – HMGB1 – также был повышен в сыворотке крови и синовиальной жидкости у пациентов с РА [45].

Поскольку HMGB1 стимулирует выработку провоспалительных цитокинов, таких как TNF $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , нейтрализация HMGB1 защищает суставную хрящ от деградации и предотвращает разрушение кости в экспериментальных моделях РА [117].

У пациентов с РА, получавших метотрексат, уровни HMGB1 и матриксных металлопротеиназ – MMP-2 и MMP-13, были снижены по сравнению с уровнями этих соединений в сыворотке крови у пациентов с РА без лечения MTX [79].

Воспаление суставов способствует клеточному стрессу, сопровождающемуся увеличением концентрации стрессовых белков теплового шока (HSP) в синовиальной ткани, в частности, уровень HSP70 и другого белка теплового шока – gp96 – в синовиальной жидкости пациентов с РА был повышен по сравнению с контролем. Авторы относят эти изменения за счет активации Мф посредством передачи сигналов с TLR2 [54, 87].

Цитруллинированные гистоны и их иммунные комплексы функционируют в качестве DAMPs при РА. В частности, цитруллинированный H2B был повышен в синовиальной жидкости пациентов с РА и активировал Мф с последующей выработкой провоспалительных цитокинов (TNF $\alpha$  и IL-1 $\beta$ ). H2B входил в состав провоспалительных IgG-содержащих иммунных комплексов. Более того, иммунизация цитруллинированным H2B индуцировала воспалительный артрит на мышечной модели РА [121].

При СКВ экспрессия HMGB1 была статистически значимо выше по сравнению с контролем и коррелировала с индексом активности заболевания СКВ [8]. При волчаночном нефрите уровень HMGB1 в моче был повышен по сравнению с контролем [63]. Окисленная митохондриальная ДНК (мтДНК) была обнаружена в нейтрофилах крови пациентов с СКВ, кроме этого окисленная мтДНК стимулировала выработку IFN I типа путем активации плазмацитоидных ДК [22]. У пациентов с активной СКВ наблюдалось усиленное внеклеточное высвобождение мтДНК как следствие нетоза нейтрофилов. Уровень этих DAMPs коррелировал с индексом активности заболевания, повышенными антителами к мтДНК и показателем IFN I типа [41].

При синдроме Шегрена в слюнных железах документирована гиперэкспрессия TLR9, актив-

но взаимодействующего с митохондриальными DAMPs с последующей индукцией провоспалительного ответа. Соответственно, у пациентов с синдромом Шегрена повышен уровень митохондриальной глутамин-оксалоуксусной трансаминазы (m-GOT) в слюне и у 3-27% пациентов имеются анти-митохондриальные антитела [39].

При дерматомиозите, полимиозите и ювенильном дерматомиозите определяется увеличение количества Нф, подвергшихся нетозу – источнику внутриклеточных провоспалительных DAMPs. Это подтверждается высоким содержанием LL37 в плазме и циркулирующими в крови свободной ДНК (cfDNA) и IL-8. Принципиально такая же картина определялась и при ювенильном идиопатическом артрите с системным началом [37].

Таким образом, даже из представленных неполных данных очевидно, что патогенетическая роль DAMPs при ИВРЗ является ведущей, также не менее очевидно, что коррекция сигнальных провоспалительных путей является перспективным направлением изыскания медикаментозных средств модуляции стерильного воспаления.

**Трансэндотелиальная миграция клеток воспалительного инфильтрата при стерильном воспалении**

После запуска стерильная воспалительная реакция развиваться очень быстро. Расширение сосудов может произойти в течение нескольких секунд, а выход жидкой части крови и лимфы, а также эмиграция лейкоцитов могут произойти в течение минут или часов [107].

Ключевая роль в этом процессе принадлежит трансэндотелиальной миграции лейкоцитов в очаг воспаления и формирование указанных выше видов КВИ. Не меньшая роль в определении клеточного состава КВИ принадлежит активированным резидентным клеткам макрофагально-моноцитарного ряда и фибробластам. Стерильное воспаление и последующее восстановление тканей зависят от хорошо организованной последовательности миграции лейкоцитов в *locus morbi*.

После того, как лейкоциты транспортируются кровью к месту стерильного воспаления, они должны преодолеть определенные барьеры для выхода из кровотока. Миграция клеток воспалительного инфильтрата через стенку сосуда требует преодоления трех различных барьеров: это миграция через эндотелиальную выстилку, затем через базальную мембрану веноулярного отдела капилляров и венул (поскольку именно из этой части сосудистого русла идет процесс эмиграции лейкоцитов) и оболочку перицита. Все указанные этапы жестко регулируются [106].

Активация эндотелиоцитов медиаторами воспаления является основным этапом миграции лейкоцитов и может быть разделена на два варианта.

Первый вариант активации — быстрый, или I тип, (минуты), независящий от синтеза функционально активных белков (прежде всего адгезинов), второй тип, или II тип, — медленный (часы), при котором активация зависит от синтеза новых белков. При обоих вариантах определяется усиление кровотока и стимуляция кровеносных сосудов *in situ* для эффективного перемещения лейкоцитов, что приводит к типичным клиническим признакам воспаления: *rubor* (покраснение), *calor* (тепло) и *tumor* (припухлость). Четвертый симптом *dolor* (боль) вызывается раздражением сенсорных нервных волокнах С-типа медиаторами воспаления [108].

Быстрая активация эндотелиоцитов опосредуется рецепторами, связанными с цитоплазматическими G-белками (GPCRs), такими как гистаминовые H<sub>1</sub>-рецепторы. Эти процессы в конечном итоге приводят к выработке простагландина I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) и NO, которые являются мощными сосудорасширяющими агентами, а также способствуют увеличению экспрессии P-селектина за счет быстрого экзоцитоза везикул и индукции кальций-зависимых модификаций клеточной адгезии. Сигналы через GPCRs функционируют в течение 20-30 мин., после чего рецепторы становятся десенситивизированными. Примером подобной воспалительной реакции с быстрой активацией эндотелиоцитов являются все виды крапивниц.

Медленная активация обеспечивается активацией эндотелиоцитов II типа, при этом главными эффекторными провоспалительными цитокинами являются TNF $\alpha$  и IL-1 [108].

Передача сигналов TNF $\alpha$  в эндотелиоцитах включает активацию транскрипционных факторов — ядерного фактора (NF)- $\kappa$ B и белка-активатора-1 (AP1) [83]. IL-1 активирует аналогичные пути и этот цитокин в наибольшей степени вовлечен в стерильное воспаление, о чем подробнее будет сказано ниже.

Активация этих факторов транскрипции приводит к индукции синтеза E-селектина, ICAM1, VCAM1, хемокинов и COX2. Синтез этих молекул занимает часы. Эффекты активации II типа аналогичны активации I типа и включают расширение сосудов, повышенную проницаемость эндотелия и адгезию лейкоцитов [108].

Активация II типа не только более устойчива, чем активация типа I, но и имеет тенденцию развиваться по нарастающей с течением времени. Например, экспрессия E-селектина постепенно снижается с течением времени, а экспрессия VCAM1, ICAM1 и CCL2 увеличивается, что приводит к переходу от инфильтрата, богатого нейтрофильными клетками, к инфильтрату, богатому мононуклеарными клетками [105].

Активированные эндотелиоциты посткапиллярных венул в условиях усиленного кровотока экспрессируют E- и P-селектины. Эти селекти-

ны взаимодействуют с лейкоцитами, экспрессирующими гликозилированные селективные лиганды, такие как гликопротеиновый лиганд P-селектина-1 — PSGL-1, гликозилированный CD44, лиганд E-селектина-1. Этот процесс называется «привязыванием или захватом», но из-за преходящего характера этого взаимодействия лейкоциты могут как бы катиться вдоль сосуда, что обозначается термином «роллинг» [78].

Еще одной важной группой белков, способствующей рекрутированию лейкоцитов при стерильном воспалении, являются интегрины. Их конститутивная экспрессия на клетках воспалительного инфильтрата обычно поддерживаются в состоянии низкой аффинности. В процессе роллинга лейкоцитов эндотелиальный E-селектин индуцирует промежуточное средство интегринов лейкоцитов. Это запускает низкоаффинные связи между лейкоцитами и эндотелием, что замедляет роллинг лейкоцитов [16].

В результате создаются условия для индукции активирующих эндотелиальных сигналов (хемоаттрактанты и хемокины) и привлечения к месту воспаления лейкоцитов через упомянутые выше цитоплазматические G-белки (GPCRs) на лейкоцитах. В результате между лейкоцитами и эндотелием устанавливается прочная, устойчивая к сдвигу связь. Высокоаффинные интегрины нейтрофилов, такие как  $\alpha$ 4 $\beta$ 7, VLA4 ( $\alpha$ 4 $\beta$ 1) и LFA1 ( $\alpha$ L $\beta$ 2), связываются с соответствующими эндотелиальными лигандами MADCAM1, VCAM1 и ICAM1. Это прочное связывание, или адгезия, приводит к остановке лейкоцитов в месте воспаления [78].

Эффекторные лейкоциты, прочно прикрепившись к эндотелию, инициируют поляризованную подвижность, которая позволяет им перемещаться либо непосредственно через эндотелиальную стенку, либо в пределах веноулярного просвета. Процесс прикрепления и бокового перемещения внутри воспаленных сосудов называется «ползанием», что позволяет лейкоцитам подойти как можно ближе к очагу стерильного повреждения и уменьшить сопутствующий ущерб в здоровых зонах [92].

Молекулярной основой процесса ползания является классический актин-миозиновый механизм, и направление клеточного движения обуславливается градиентами хемокинов и липидных хемоаттрактантов [120]. 80-90% клеток воспалительного инфильтрата проникают в *locus morbi* через межэндотелиальные щели. Эти щели в условиях стерильного воспаления формируются в результате структурно-функциональных изменений адгезионных молекул, таких как VE-кадгерина, семейство соединительных адгезионных молекул JAM и молекулы адгезии ESAM [23].

После проникновения через эндотелий лейкоциты должны преодолеть два дополнительных слоя: базальную мембрану и оболочку перици-

тов. Базальная мембрана представляет собой сложную сеть ламининов и коллагена IV типа. При воспалении зоны низкой плотности ламинина и коллагена IV типа базальной мембраны существенно увеличиваются, что облегчает эмиграцию клеток [133].

Последний барьер формируется перицитами. Перициты окружают эндотелиальные клетки прерывистым образом и тесно связаны с базальной мембраной. Подобно эндотелиальным клеткам, перициты активно участвуют в транспортировке лейкоцитов. Эти клетки экспрессируют PRR-рецепторы (прежде всего TLRs и NLRs), что позволяет им оперативно реагировать на иммуностимулирующие сигналы, в частности DAMPs, и воспалительные сигналы, такие как TNF $\alpha$  и IL-1, с помощью рецептора к TNF $\alpha$  (TNFR1), TNFR3 и IL-1R [123].

Активированные перициты экспрессируют ключевые молекулы адгезии, такие как ICAM1, VCAM1 и хемокины, в частности CXCL1, CXCL2, а также фактор, ингибирующий миграцию макрофагов (MIF) [44, 132].

Перициты играют ключевую роль в субэндотелиальной подвижности нейтрофилов, процессе, опосредованном интегринами ICAM1-Mac1 и LFA. Субэндотелиальная подвижность обеспечивает более точное попадание этих клеток в *locus morbi* [11].

Нейтрофилы (Нф) являются первыми лейкоцитами, которые попадают в течение 30 мин. в очаг стерильного воспаления из кровотока. Основным стимулом направленного движения Нф является градиент хемоаттрактантов, в первую очередь градиент DAMPs, исходящий непосредственно от места повреждения. Трансэндотелиальная миграция Нф в интерстициальное пространство осуществляется благодаря градиенту концентрации таких DAMPs, как N-формильные пептиды, митохондриальная ДНК (мтДНК) и АТФ. При этом Нф используют свои рецепторы к формильному пептиду, связанному с G-белками (FPR), а также рецепторы P2 (P2Rs) и TLR9. Хемотаксис вдоль этого DAMPs-градиента получил название «некротаксис» [151].

Для эффективного перемещения Нф к месту воспаления необходимо формирование нескольких градиентов хемоаттрактантов. Например, для перемещения на расстояние 600 мкм, что составляет приблизительно 60 длин клеток, количество последующего градиента должно было превалировать над предыдущим градиентом. Это т. н. иерархический хемотаксис был описан McDonald B. и соавт. (2010) [93].

Важным механизмом повреждения тканей Нф, а также продукции DAMPs, в частности АТФ, является формирование внеклеточных ловушек (сеток) нейтрофильных клеток – нетоза, а также продукции активных форм O<sub>2</sub> (АФК), про-

теолитических ферментов и противомикробных белков [5].

Однако, помимо провоспалительных эффектов активированных Нф *in situ* при стерильном воспалении, эти клетки необходимы и для своевременной поствоспалительной регенерации ткани. Нф способствуют восстановлению тканей тремя способами. Во-первых, они удаляют некротический материал посредством фагоцитоза, во-вторых, они вносят значительный вклад в неогенез, продуцируя фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и, в-третьих, апоптоз Нф и последующий фагоцитоз нейтрофильного апоптотического материала макрофагами способствуют продукции последними противовоспалительных цитокинов – трансформирующего фактора роста (TGF- $\beta$ ) и IL-10 [47, 136].

Фагоцитоз Мф продуктов апоптотической гибели Нф опосредуется фосфатидилсеринем (PS), экспрессируемым на апоптотических Нф, и усиливается высвобождением  $\alpha$ -дефензинов [95].

Также этот процесс сопровождается поляризацией Мф в сторону фенотипа M2, продуцирующих TGF- $\beta$ , IL-10, PGE2 и VEGF. M2-субпопуляция Мф способствует поствоспалительной репаративной регенерации тканей. Эта субпопуляция продуцирует липоксин A4, резольвины и протектины, которые ингибируют хемотаксис нейтрофилов и усиливают фагоцитоз апоптотических Нф. Этот процесс получил название «эффероцитоз» [64].

В последнее время на моделях стерильного воспаления с применением метода микроскопии *in vivo* было исследовано явление, называемое обратной трансмиграцией клеток воспалительного инфильтрата – гТЕМ [34].

гТЕМ описывает процесс миграции Нф из очага стерильного воспаления обратно в сосудистую сеть. Эту функцию выполняет группа Нф, конститутивно экспрессирующая высокой плотности внутриклеточную адгезионную молекулу-1 – ICAM1<sup>high</sup> и рецептор-1 к хемокинам группы CXС низкой плотности – CXCR1<sup>low</sup> [21].

Важным регулятором процесса гТЕМ является экспрессия на эндотелиоцитах молекул адгезии семейства JAMs (Junctional adhesion molecules) – эндотелиального JAM-C. Блокада или генетическая делеция эндотелиального JAM-C приводили к увеличению гТЕМ нейтрофилов [140].

Локальное протеолитическое расщепление JAM-C эндотелиальной эластазой нейтрофильных клеток способствует попаданию Нф, экспрессирующих ICAM1<sup>high</sup> CXCR1<sup>low</sup>, в кровотоки, что может привести к системному воспалению [30].

Также гТЕМ регулировался индуцируемым гипоксией фактором 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) и передачей сигналов CXCL8/CXCR2. CXCL8/CXCR2 были идентифицированы как специфическая пара лиганд–рецептор, которая организует хемотаксис

через интерстициальное пространство обратно к кровеносным сосудам [109].

Открытие феномена обратной трансмиграции клеток воспалительного инфильтрата подчеркивает патогенетический динамизм КВИ при стерильном воспалении. Предполагается, что обратная трансмиграция клеток воспалительного инфильтрата может быть средством, с помощью которого стерильное местное воспаление

(например, ревматоидный синовит) может распространиться на отдаленные участки (например, легкие) или стать системным. Кроме того не исключается роль гТЕМ в разрешении очага продуктивного воспаления [141]. Рисунок 3 иллюстрирует основные патофизиологические принципы гТЕМ.

Другими важнейшими клетками, участвующими в формировании КВИ при стерильном

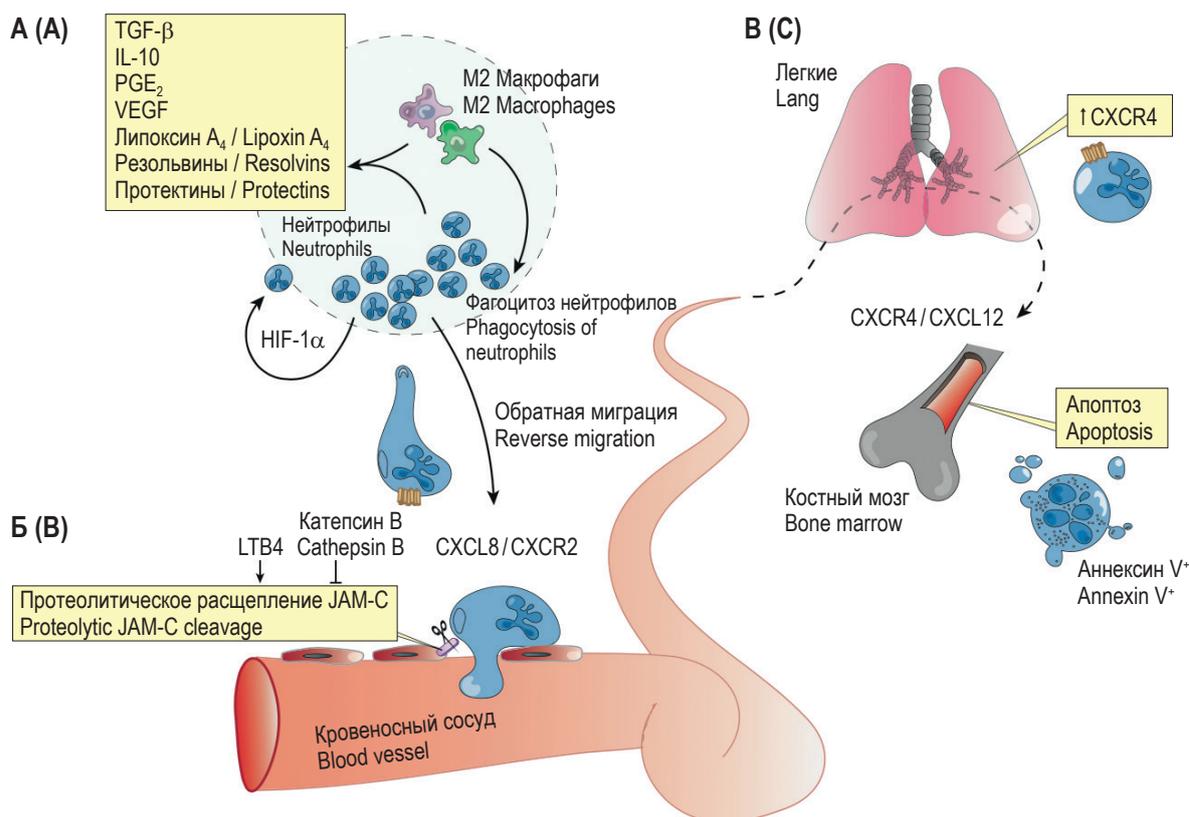


Рисунок 3. Обратная трансмиграция лейкоцитов, пояснения в тексте, по материалам [151]

Примечание. Сокращения: DAMPs – молекулярные паттерны, связанные с повреждением; HIF-1α – индуцируемый гипоксией фактор 1α; JAM-C – соединительная эндотелиальная молекула адгезии C; LTB4 – лейкотриен B4; CXCL8 – хемокин группы CXC; CXCR2 – рецептор к хемокинам группы CXC.

А – по мере элиминации DAMPs с места повреждения нейтрофилы и макрофаги начинают вырабатывать противовоспалительные медиаторы. Некоторые нейтрофилы могут быть фагоцитированы макрофагами. Однако большинство нейтрофилов участвует в обратном миграционном процессе, который необходим для эффективного восстановления гомеостаза. Обратный хемотаксис через интерстициальное пространство зависит от градиента хемоаттрактантов CXCL8/CXCR2. Б – обратная трансэндотелиальная миграция в просвет сосуда зависит от протеолитического расщепления эндотелиального адгезина JAM-C. Этот процесс индуцируется LTB4 и катепсином B.

В – затем нейтрофилы циркулируют в капиллярах легких, где они, взаимодействуя с CXCR4-рецептором, возвращаются в костный мозг. В костном мозге нейтрофилы подвергаются апоптозу, становясь чувствительными к аннексину V.

Figure 3. Reverse transmigration of leukocytes, explanations in the text, based on materials [151]

Note. Abbreviations: DAMPs, molecular patterns associated with damage; HIF-1α, hypoxia-induced factor 1α; JAM-C, connective endothelial adhesion molecule C; LTB4, leukotriene B4; CXCL8, chemokine of the CXC group; CXCR2, receptor for chemokines of the CXC group.

A, as DAMPs are eliminated from the site of injury, neutrophils and macrophages begin to produce anti-inflammatory mediators. Some neutrophils can be phagocytized by macrophages. However, most neutrophils participate in the reverse migration process, which is necessary for the effective restoration of homeostasis. Reverse chemotaxis through the interstitial space depends on the gradient of CXCL8/CXCR2 chemoattractants. B, reverse transendothelial migration into the vessel lumen depends on the proteolytic cleavage of JAM-C endothelial adhesion. This process is induced by LTB4 and cathepsin B.

C, then neutrophils circulate in the capillaries of the lungs, where they interact with the CXCR4 receptor and return to the bone marrow. In the bone marrow, neutrophils undergo apoptosis, becoming sensitive to annexin V.

воспалении и подвергающимися трансэндотелиальной миграции, являются клетки макрофагально-моноцитарного гистогенеза.

Замечательной особенностью патогенетического участия этих клеток при стерильном воспалении является их локальная пролиферация в *locus morbi*, на что указывает повышенная экспрессия маркера пролиферации Ki67 и усиление адгезивных свойств этих клеток. При этом локальная пролиферация тканевых резидентных Мф была связана с индукцией Th2-адаптивного иммунного ответа [61].

Одновременно *in situ* индуцируется поляризация Мф в сторону фенотипа M2, экспрессирующих маркеры CD273 и CD206, что, как сказано выше, способствует поствоспалительной репаративной регенерации тканей [135].

Хемоаттрактантами в случаях трансэндотелиальной и трансмезотелиальной миграции Мф служит градиент DAMPs, продуцирующийся в очаге стерильного воспаления. При ИВРЗ значимыми в этом отношении являются такие DAMPs как АТФ и взаимодействующий с ним макрофагальный пуринергический рецептор P2X7, а также один из главных компонентов основного вещества соединительной ткани — гиалуроновая кислота и макрофагальный рецептор к ней — CD44 [135].

Отметим, что эффекторные неспецифические механизмы, используемые врожденной иммунной системой для элиминации патогенов и избыточно продуцирующихся DAMPs, являются довольно мощными, обладая при этом потенциалом цитотоксического действия на собственные клетки. Речь идет, в частности, о продукции активных форм кислорода (АФК), гипохлорита натрия или цитолитических протеаз. И здесь возникает чрезвычайно важное, с точки зрения патогенеза ИВРЗ, обстоятельство. Соотношение защитных и патогенных качеств стерильного воспаления может сместиться в сторону последних и усугубить альтерацию клеток и тканей, вызванную другими агентами, в частности инфекциями. Более того, если стерильный стимул не устранен, это может привести к хроническому воспалению и продолжающемуся повреждению тканей [111].

В этих условиях индуцируется активная патогенная нейтрофильная воспалительная реакция, в которой ключевая роль принадлежит IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$ . Подобное заключение основано на результатах исследований, согласно которым мыши, у которых отсутствовал адаптерный белок MyD88, необходимый для передачи сигнала большинством TLR-рецепторов, почти не вызывали нейтрофильного воспаления на такие DAMPs, как кристаллы урата натрия (MSU), а также на

DAMPs некротических клеток и клеток, повергшихся РГК. Нейтрализация антителами IL-1 ингибирует нейтрофильную воспалительную реакцию у мышей на указанные DAMPs. IL-1 $\alpha$  важен для рекрутирования Нф в очаг стерильного воспаления. Также IL-1 $\alpha$ , высвобождающийся при некротической гибели клеток, необходим для продукции хемокина CXCL1 (GRO $\alpha$ ) клетками воспалительного инфильтрата, индуцирующий хемотаксис Нф и мезотелиальных клеток в очаг стерильного воспаления по градиенту провоспалительных DAMPs [38].

Генерализованность действия IL-1 обусловлена большой распространенностью рецепторов к IL-1 — IL-1R. IL-1R широко экспрессируется на клетках разных гистогенетических линий, органах и тканях, что и обуславливает полиорганность эффектов IL-1 при ИВРЗ [26, 27, 73].

IL-1 $\beta$  является мощным провоспалительным цитокином, который продуцируется главным образом Мф и обладает многими биологическими функциями, которые важны при стерильном воспалении. Речь идет, прежде всего, об усилении экспрессии молекул адгезии на эндотелиоцитах, важных для рекрутирования Нф и моноцитов и для индукции дополнительных провоспалительных медиаторов [43].

В условиях стерильного воспаления секреция IL-1 $\beta$  достигает своего максимума при такой форме РГК, как пироптоз. Этот процесс в значительной степени зависит от формирования мультипротеинового комплекса, называемого инфламмасомой, отличительной особенностью которого является активация каспазы-1. После активации каспазы-1 протеолитически расщепляет предшественник IL-1 $\beta$  до его биологически активной формы. Каспаза-1 также расщепляет еще одного члена семейства IL-1 — это IL-18 до его активной формы, который также вовлечен в стерильные реакции.

Из всех инфламмасом, обладающих способностью активации каспазы-1 с последующим массивным выбросом активных форм IL-1 $\beta$  и IL-18, наибольшее патогенетическое значение при стерильном воспалении имеют инфламмасома NLRP3 и инфламмасома AIM2.

На основании того, что формирование NLRP3-инфламмасомы происходит в присутствии таких стерильных раздражителей, как диоксид кремния, кристаллы MSU и CPPD55, кристаллы холестерина и бета-амилоидные фибриллы было введено понятие «NLRP-3 воспаление» [48].

Важным продуцентом IL-1 при ИВРЗ являются активированные DAMPs клетки макрофагально-моноцитарного ряда. При этом источ-

ником провоспалительных DAMPs являются, прежде всего, клетки в составе КВИ, подвергшиеся некрозу, а также такие виды РГК, как аутофагия, пироптоз, некроптоз, нетоз и ферроптоз (рис. 1). Перепрограммирование моноцитов *in situ* в провоспалительные М1-макрофаги, несущие фенотип CD80, CD86, CD215, опосредуется взаимодействием этих клеток с IL-4 и IL-10, вырабатываемых в том числе и клетками КВИ. Также в подобном перепрограммировании моноцитов в М1-макрофаги *in situ* принимают участие NK-клетки, которые альтернативно активируются CD1d<sup>+</sup> ауто-антиген-презентирующими клетками и цитокинами – IL-12 и IL-18 [151].

Патогенетическая значимость гиперпродукции IL-1 в индукции стерильного воспаления представлена на рисунке 4.

На рисунке 4 представлены стерильные стимулы, которые включают в себя DAMPs, стерильные частицы и внутриклеточные цитокины, высвобождаемые из некротических клеток. Также DAMPs высвобождаются и при таких формах РГК, как пироптоз, некроптоз, аутофагия, нетоз и ферроптоз. Указанные стерильные стимулы могут активировать иммунную систему и индуцировать стерильное воспаление тремя

возможными путями, которые не являются взаимоисключающими. Во-первых, провоспалительные DAMPs и стерильные частицы активируют врожденную систему иммунитета посредством взаимодействия с PRR-рецепторами, а именно – TLR-рецепторами и NOD-рецепторами (последние входят в состав NLRP3-инфламмасом), а также с RAGE-рецептором, не принадлежащим к семейству PRR-рецепторов. Активация этих рецепторов приводит к усилению продукции IL-1 $\beta$ , рекрутирующего дополнительные воспалительные клетки в очаг воспаления. Во-вторых, внутриклеточные цитокины, такие как IL-1 $\alpha$  и IL-33, которые высвобождаются при некрозе клеток и РГК, активируют провоспалительные сигнальные пути, не зависящие от активации PRR-рецепторов. В-третьих, эндогенные DAMPs могут непосредственно взаимодействовать с провоспалительными рецепторами, не принадлежащими к семейству PRR-рецепторов, и которые не участвуют в обнаружении микробов.

Не менее важен факт взаимодействия провоспалительных DAMPs с PRR-рецепторами на клетках «первой встречи», приводящий к выработке другого провоспалительного цитокина – TNF $\alpha$ , а также вазоактивных аминов (гистамина

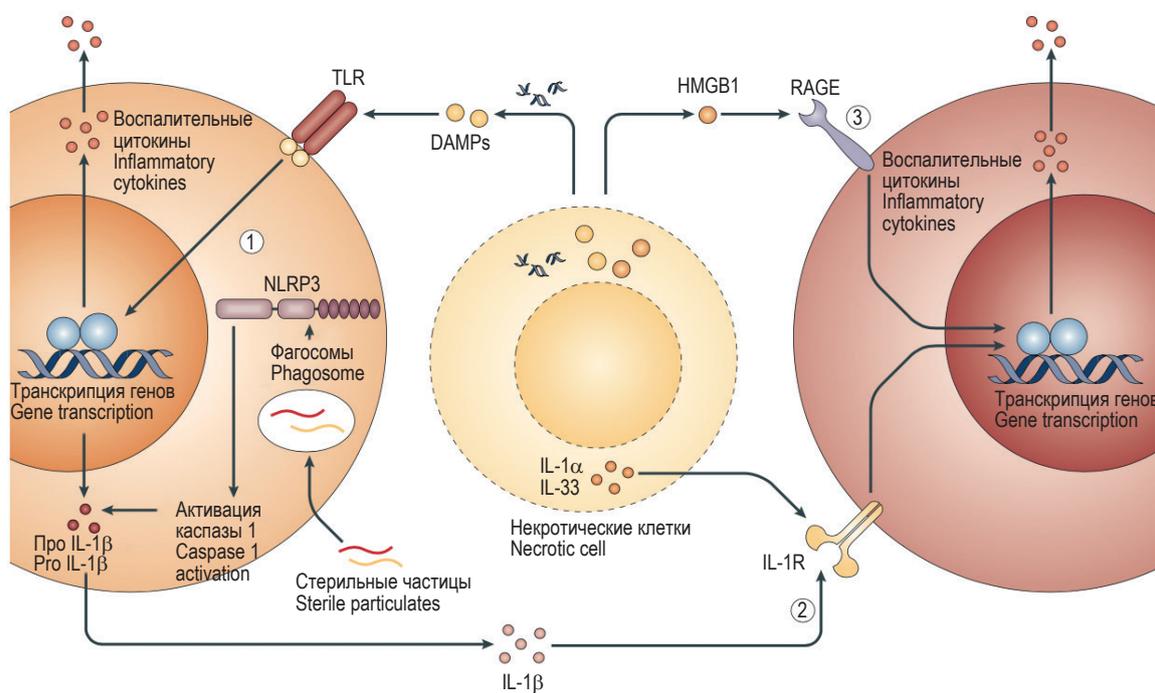


Рисунок 4. Некоторые механизмы индукции стерильного воспаления, пояснения в тексте, по материалам [28]

Примечание. Сокращения: IL-1R – рецептор IL-1; RAGE – рецептор, связывающий конечные продукты расширенного гликирования, такие как гликопротеины и гликаны; HMGB1 – негистоновый ядерный высокоподвижный групповой белок 1; TLR – Toll-подобный рецептор; DAMPs – молекулярные паттерны, связанные с повреждением тканей.

Figure 4. Some mechanisms of induction of sterile inflammation, explanations in the text, based on materials [28]

Note. Abbreviations: IL-1R, IL-1 receptor; RAGE, receptor binding the end products of extended glycation, such as glycoproteins and glycans; HMGB1, non-histone nuclear highly mobile group protein 1; TLR, Toll-like receptor; DAMPs, molecular patterns associated with tissue damage.

и серотонина), оксида азота (NO), активных форм кислорода (АФК), нейропептидов и метаболитов арахидоновой кислоты (простагландины, лейкотриены), продуктов активации системы комплемента, имеющих несомненное патогенетическое значение при стерильном воспалении [55].

Помимо Нф и клеток макрофагально-моноцитарного ряда активное участие в стерильном воспалении принимают и тромбоциты. Тромбоциты активируются факторами свертывания, такими как фактор Виллебранда (через гликопротеиновый рецептор GP-Ib), фибриноген и фибронектин (через рецептор GPIIb-GPIIIa), а также при контакте с другими белками внеклеточного матрикса, такими как коллаген (через рецептор GPVI). Кроме того, тромбоциты экспрессируют такие PRR-рецепторы, как TLR2 и TLR4 [35, 104].

Более того, тромбоциты могут напрямую рекрутировать иммунные клетки. Иллюстративным примером являются связанные с эндотелием тромбоциты, которые экспрессируют P-селектин, который связывает лиганд-1 гликопротеина P-селектина (PSGL1) на лейкоцитах и облегчает их рекрутирование в очаг воспаления [146].

#### **Патогенетическое значение кросс-презентации при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях**

В развитии DAMP-опосредованного стерильного воспаления при ИВРЗ важнейшее место занимает феномен кросс-презентации. Кросс-презентации — это способность АПК (в основном дендритных клеток) поглощать, обрабатывать внеклеточные пептиды из интернализированных белков, микробных патогенов и трансформированных или умирающих клеток и представлять их с молекулами МНС класса I CD8<sup>+</sup>T-цитотоксическим лимфоцитам, несущим T-клеточные рецепторы (TCR), специфичные к представленному пептиду [15].

Особую значимость кросс-презентации придает тот факт, что она позволяет презентировать экзогенные АГ (обычно представляемые в комплексе с молекулами МНС класса II CD4<sup>+</sup>T-лимфоцитам) в составе молекул МНС класса I на всех субтипах ДК, что позволяет многократно потенцировать АГ-специфический цитолитический эффект наивных CD8<sup>+</sup>T-лимфоцитов. Все представленные выше пептидные варианты DAMPs (табл. 1, 2), после первичного контакта с ДК, обладают способностью индуцировать кросс-презентацию с последующим цитопатогенным действием наивных CD8<sup>+</sup>T-лимфоцитов. На основании имеющихся результатов исследований можно утверждать, что кросс-презентация

имеет решающее значение во всех реакциях CD8<sup>+</sup>T-лимфоцитов. Отметим, что, помимо ДК, способностью к перекрестной презентации (в меньшей степени) обладают Мф, В-лимфоциты, эндотелиоциты, клетки Лангерганса [62].

Кросс-презентация отражает весьма интересную трансформацию внутриклеточных процессов утилизации антигенного материала. В случаях инфицирования всех ядродержащих клеток вирусами или другими внутриклеточными инфекционными агентами, эндогенные инфекционные АГ, комплексуясь с молекулами МНС класса I в эндоплазматическом ретикулуме (ER) с последующим экспонированием на поверхности клетки, индуцируют ауто-цитотоксический ответ наивных CD8<sup>+</sup>T-лимфоцитов. Иными словами, инфицированная клетка посредством своей собственной гибели тормозит распространение инфекции в организме. Механизмы же кросс-презентации предусматривают использование МНС класса I пути утилизации экзогенного материала неинфицированными ДК с индукцией адаптивного CD8<sup>+</sup> опосредованного АГ-специфического иммунного ответа и с сохранением жизнеспособности ДК. В случаях ИВРЗ подобный путь является отражением специализированной функции ДК, а в качестве АГ выступают все пептидные провоспалительные DAMPs [15].

Необходимо отметить важное качество процесса кросс-презентации. Во вторичных лимфоидных органах исход кросс-презентации комплекса пептид-молекулы МНС класса I на ДК может быть двояким: либо инактивация, либо примирование наивных CD8<sup>+</sup>T-лимфоцитов, в зависимости от сопутствующей экспрессии на ДК костимулирующих молекул CD80/CD86. В ситуации недостаточной экспрессии этих молекул индуцируется супрессия кросс-презентации, в случаях достаточной экспрессии — активация CD8<sup>+</sup>T-лимфоцитов. Экспрессия костимулирующих молекул на поверхности ДК является результатом внутренней клеточной сигнализации от TLR-рецепторов, активируемых при ИВРЗ провоспалительными DAMPs. В частности, такой DAMP, как двухцепочечная (ds) РНК, высвобождаемая из умирающих клеток, является естественным лигандом для TLR3 [100].

Из отдельных подтипов ДК уникальной способностью захватывать процессировать и представлять DAMPs некротических клеток или клеток, подвергшихся РГК, на молекулах МНС класса I CD8<sup>+</sup>T-лимфоцитам обладают мышечные ДК, несущие маркер CD8 $\alpha$ , а также ДК человека, экспрессирующие маркер CD141. В последнем случае эти клетки экспрессируют высокий

уровень TLR3, они же в состоянии активации продуцируют высокие уровни IFN $\beta$ , CXCL10 и IL-12, обеспечивая тем самым оптимальные условия для кросс-презентации в микроокружении КВИ [148].

На CD141<sup>+</sup> ДК человека селективно экспрессируется один из вариантов лектинов С-типа – молекула CLEC9A (называемой также DNNGR-1), выполняющей функции регулятора кросс-презентации и сенсора DAMPs. CLEC9A обладает способностью связываться с DAMPs, появляющихся в результате некротической гибели клеток или в результате РГК в составе КВИ [57].

Способность CD141<sup>+</sup> ДК к кросс-презентации после стимуляции TLR3 и селективная экспрессия CLEC9A предполагают специализированную роль CD141<sup>+</sup> ДК в кросс-презентации DAMPs из мертвых или отмирающих клеток [65].

Взаимодействие DAMPs с CLEC9A активирует иммунорецептор hemITAM на основе тирозина (hemITAM) в его внутриклеточной части, который позволяет рекрутировать Syk-тирозинкиназу. hemITAM-зависимые и hemITAM-независимые сигналы от CLEC9A регулируют эндоцитарный трафик материала мертвых клеток и способствуют процессингу и кросс-презентации пептидных DAMPs, ассоциированных с мертвыми клетками. Соответственно, CLEC9A (DNNGR-1) является ключевым врожденным иммунным рецептором к провоспалительным DAMPs, индуцирующим Т-клеточный адаптивный иммунный ответ [9].

Помимо CLEC9A-рецептора, в процессах кросс-презентации принимают участие ряд других лектиновых рецепторов С-типа. Показано, что кросс-презентация ДК человека усиливается в случае взаимодействия антигена с лектиновыми рецепторами С-типа «лангерин» и DEC-205 на клетках Лангерганса, а также рецептора CLEC4A на ДК моноцитарного гистогенеза [40].

Подчеркнем ключевой момент кросс-презентации при ИВРЗ, а именно – вовлеченность TLR-рецепторов, экспрессирующихся на ДК и взаимодействующих с провоспалительными пептидными DAMPs, в усиление активации наивных CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитов. Подобное усиление является следствием повышения эффективности загрузки пептида на МНС класса I в ДК, посредством стимулирования активности цитохромно-го фермента NOX2 [134].

Эти наблюдения позволяют предположить, в полном соответствии с «теорией опасности» Polly Matzinger, что активированные через DAMP-специфические TLR-рецепторы ДК принимают участие в мониторинге тканевого гомеостаза *in situ*, что позволяет непрерывно взаимодейство-

вать с DAMPs, высвобождающимися в ходе системной прогрессирующей дезорганизации рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани, некротической гибели клеток и РГК при ИВРЗ. Это приводит к эффективной кросс-презентации пептидных «соединительнотканых» DAMPs и индукции аутореактивных CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитов.

Также в оптимизации кросс-презентации активное участие принимают белки теплового шока (HSP) посредством взаимодействия с «рецепторами-поглотителями» на ДК, такими как SREC1/SCARF1, LOX-1 и SR/CD204 [102].

HSP индуцируются во время клеточного стресса, и умирающие клетки экспрессируют повышенные уровни HSP. Внутриклеточные HSP, такие как HSP70 и HSP90, могут участвовать в цитозольной транслокации эндосомальных DAMPs. Внеклеточные HSP, такие как gp96, взаимодействуют с CD91-рецептором на поверхности ДК [14].

Распознавание мембраносвязанных HSP на поверхности некротических клеток или клеток, подвергнутых РГК, лектиноподобным рецептором LDL-1 способствует кросс-презентации DAMPs из этих умирающих клеток [150].

Кросс-презентация провоспалительных DAMPs в клетках осуществляется двумя основными путями – вакуолярным и цитозольным. Вакуолярный путь устойчив к ингибиторам протеасом и протекает независимо от протеасомной деградации полипептидов. В этих случаях белки, поступившие в цитозоль посредством эндоцитоза, разлагаются эндосомальными протеазами и полученные пептиды загружаются на молекулы МНС класса I независимо от цитозольной протеасомной деградации и функции транспортера, связанного с обработкой антигена (TAP). Цитозольный путь процессинга DAMPs может блокироваться ингибиторами протеасом. Соответственно в этой ситуации транслокация DAMPs из эндосом в цитоплазму сопровождается протеасомной деградацией DAMPs и продукты деградации, формируя эндосомы, загружаются на молекулы МНС класса I [62].

Необходимо отметить, что во время кросс-презентации внеклеточные белки, доставляемые в эндосомы, физически располагаются в компартменте, отличном от эндоплазматического ретикулума (ER). Молекулы же МНС класса I формируются непосредственно в ER. Комплексообразование внеклеточных белков (в нашем случае DAMPs) с молекулами МНС класса I осуществляется посредством ключевого процесса – формирования цитоплазматического комплекса загрузки пептидов (PLC).

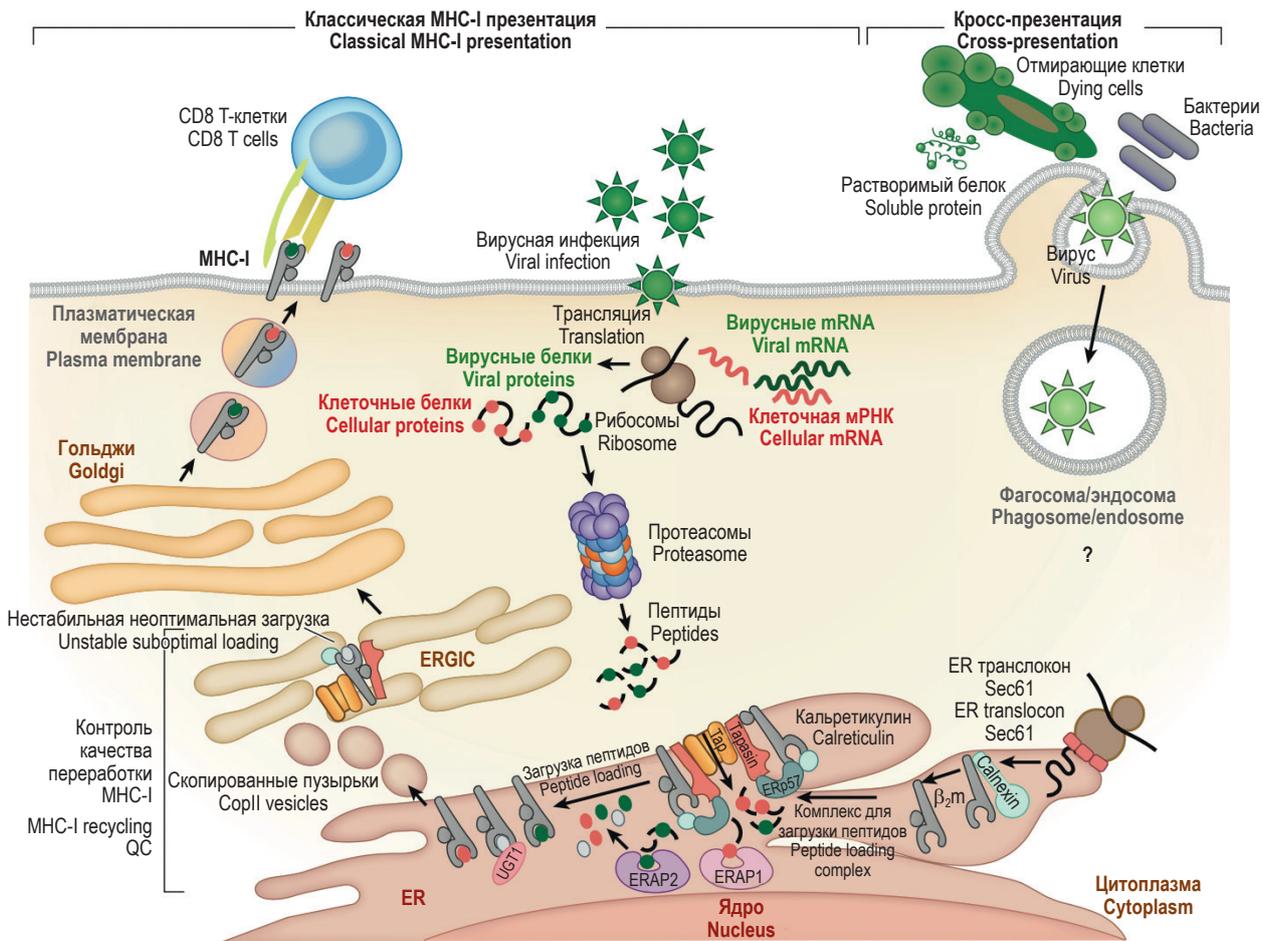


Рисунок 5. Основные внутриклеточные процессы кросс-презентации, пояснения в тексте, по материалам [15]  
Figure 5. Main intracellular processes are cross-presentations, explanations in the text, based on materials [15]

Более подробно указанные внутриклеточные процессы кросс-презентации представлены на рисунке 5.

Как видно из рисунка 5, задача пространственной загрузки аллелей МНС класса I пептидом из внеклеточного источника решается следующим образом. Загрузка молекул МНС класса I пептидами, полученными из внеклеточного источника, таких как умирающие клетки (зеленого цвета), бактерии или вирусы, проводится поэтапно. Прежде всего формируются эндосомы/фагосомы, как следствие фагоцитоза, либо эндоцитоза указанного антигенного материала. Эндосомы/фагосомы, физически отдалены от эндоплазматического ретикула (ER), где молекулы МНС класса I синтезируются, сворачиваются и загружаются пептидами. Полипептид с тяжелой цепью молекулы МНС класса I транслируется в просвет ER через комплекс Sec61. После взаимодействия с шапероном кальнексином, следует комплексообразование с  $\beta_2$ -микроглобулином ( $\beta_2m$ ). Гетеродимер тяжелой цепи МНС-I/ $\beta_2m$  на этой стадии нестабилен и посредством кальретикули-

на этот гетеродимер формирует комплекс загрузки пептидов (PLC). Для стабилизации молекулы молекулы МНС класса I необходима ассоциация этих молекул с тапазином и ERp57 непосредственно в PLC в результате чего формируется канавка, восприимчивая к связыванию высокоаффинных пептидов в ER. Внутри PLC транспортер, связанный с обработкой антигена (TAP), комплексируется с цитозольными пептидами в ER, которые образуются в результате протеасомной деградации эндогенных белков (в нашем случае с пептидных DAMPs). Эти пептиды дополнительно обрезаются ER-ассоциированными аминопептидазами ERAP1 и ERAP2, чтобы соответствовать длине пептида, предпочтительной для МНС класса I. После загрузки пептидом молекулы МНС класса I перемещаются в промежуточный отсек между комплексом Гольджи и ER, обозначенном как ERGIC, через везикулы, покрытые COPII, где они подвергаются контролю качества (QC) с помощью кальретикулина, тапазина и гликопротеина глюкозилтрансферазы (UGT1). Молекулы МНС класса I с низкоаффин-

ными пептидами (серые овалы) накапливаются в ERGIC. Молекулы МНС класса I с низкоаффинными пептидами служат субстратами для UGT1, а некоторые накапливаются в ERGIC и повторно поступают в PLC для другого цикла загрузки пептидов. Стабильные, оптимально загруженные молекулы МНС класса I, которые проходят контроль качества, высвобождаются и экспортируются в плазматическую мембрану для распознавания CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитами.

Классический путь презентации МНС класса I имеет место во всех ядродержащих клетках, тогда как кросс-презентация является специализированной функцией, выполняемой преимущественно ДК.

Таким образом, кросс-презентация относится к фундаментальным патогенетическим механизмам стерильного воспаления при ИВРЗ, усиливающих альтерацию клеток и тканей и течение воспалительного процесса.

#### **Аутофагия и презентация ауто-DAMP при стерильном воспалении**

Аутофагия относится к категории фундаментальных, эволюционно консервативных внутриклеточных процессов, обеспечивающих гомеостаз и жизнеспособность клеток за счет внутриклеточной лизосомальной деградации цитоплазматических компонентов и переработки питательных веществ. Важнейшим качеством аутофагии является участие этого процесса в лизосомальном протеолизе эндогенных цитозольных и ядерных пептидов и их доставке в загрузочные отсеки МНС класса II с последующей экспрессией на АПК и индукцией АГ-специфического иммунного ответа. 20-30% природных лигандов МНС класса II происходит из эндогенных цитозольных и ядерных антигенов [33].

В процессах презентации АГ принимают участие два вида аутофагии – макроаутофагия и аутофагия, опосредованная шаперонами (СМА) [5]. При этом определяется интересная закономерность. Если кросс-презентация обуславливает презентацию внеклеточных пептидов из интернализированных белков с молекулами МНС класса I CD8<sup>+</sup> цитотоксическим Т-лимфоцитам, то аутофагия обеспечивает процессинг внутриклеточных пептидов для загрузки на молекулы МНС класса II и индукции CD4<sup>+</sup>Т-клеточного адаптивного иммунного ответа.

При стерильном воспалении АГ-презентирующая функция аутофагии, в основном макроаутофагии, обусловлена рецептор-опосредованным эндоцитозом провоспалительных пептидных DAMPs, формированием ключевого молекулярного комплекса LC3-II, состоящего из

белков Atg5-Atg12, связанных с микротрубочками и фосфатидилэтаноламином (PE) [97].

Комплекс LC3-II закрепляется на внутренней стороне мембраны аутофагосомы и доставляет клеточные органеллы, такие как митохондрии, а также белковые агрегаты, непосредственно в аутофагосомы. Аутофагосомы, сливаясь с лизосомами, формируют аутолизосомы, где изолированное содержимое расщепляется лизосомальными гидролазами. 50% аутолизосомы последовательно сливаются с загрузочными отсеками МНС класса II [118].

Показано, что ковалентное связывание антигенов с N-концом комплекса Atg8/LC3 усиливает их презентацию на молекулах МНС класса II CD4<sup>+</sup>Т-клеткам, эпителиальными клетками, В-клетками и дендритными клетками до 20 раз [31].

Во время аутофагии, опосредованной шаперонами (СМА), связанный с лизосомой мембранный белок 2а (LAMP-2а) с помощью белков теплового шока (БТШ70) импортирует цитозольные субстраты сигнальным пептидо-зависимым способом непосредственно в лизосомы [118]. При этом в пузырьках слияния определялись молекулы МНС класса II, связанные с LAMP-2а [101].

Необходимо отметить ключевой момент в отношении участия аутофагии в презентации пептидных ауто-DAMPs при ИВРЗ. Речь идет об активации PRR-рецепторов после взаимодействия с ауто-DAMPs, с последующим иницированием ауто-DAMP-презентирующей функции аутофагии в составе МНС класса II.

В рецептор-опосредованном эндоцитозе и индукции АГ-презентирующей функции аутофагии в отношении пептидных провоспалительных DAMPs при ИВРЗ принимают участие следующие PRR-рецепторы, экспрессирующиеся прежде всего на ДК:

I – это группа TLR-рецепторов, состоящая из TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9, которые экспрессируются исключительно во внутриклеточных структурах, таких как эндоплазматический ретикулум (ER), эндосомы, лизосомы и эндолизосомы [67].

Значение TLR-рецепторов в индукции АГ-презентирующей функции аутофагии подчеркивают, в частности, данные, свидетельствующие о том, что в фагосомах, несущих цитологический признак аутофагии – комплекс Atg8/LC3, был идентифицирован агонист TLR из материала апоптотических клеток [138]. Показано также, что АГ-презентирующая функция ДК с последующей стимуляцией Т-клеток дополнительно

усиливается при индукции аутофагии в ДК после стимуляции TLR4, NOD1 и NOD2 [68].

II – это некоторые члены семейства лектиновых рецепторов C-типа – CLR-рецепторы. В частности, DNGR-1 (CLEC9A) рецептор, специфичный для ДК [128].

III – это семейство цитоплазматических пирриновых NLR-рецепторов, а также цитоплазматические ДНК сенсоры (CDS-рецепторы), такие как циклическая GMP-AMP-синтаза (cGAS) и белок AIM2 [70]. В случаях цитоплазматической экспрессии указанных PRR-рецепторов лизосомальную деградацию пептидных DAMPs, обеспечивает макроаутофагия.

Аутофагия принимает участие в презентации DAMPs, связанные с выработкой аутоантител у пациентов с РА на цитруллинированные пептиды. При этом процесс везикулярного транспорта и презентации указанных пептидов в составе МНС класса II на ДК был связан с наличием белка аутофагии – Atg5 [58].

Однако задействование аутофагии в дендритных клетках в отношении презентации пептидных DAMPs с МНС класса II может способствовать противоположному эффекту, а именно индукции DAMP-специфической толерантности. Известно, что незрелые ДК очень хорошо улавливают DAMPs из отмирающих клеток и, комплексуясь с молекулами МНС класса II в процессе макроаутофагии, индуцируют толерантность к собственным антигенам [89].

Также необходимо упомянуть о том, что аутофагия ассоциирован с процессом кросс-презентацией DAMP-пептидов на МНС класса I в ДК. Так, индукция активности серин-треониновой протеинкиназы – GCN2 в ДК активирует аутофагию в этих клетках, способствуя кросс-презентации на МНС класса I [110]. Этот механизм кросс-презентации может быть объяснен участием белков аутофагии (Atg-белков) в доставке интернализированных антигенов в компартменты, которые содержат молекулы МНС класса I [129].

Механизм аутофагии особенно важен для кросс-презентации растворимых DAMPs, но не DAMPs, доставляемых посредством рецепторопосредованного эндоцитоза [96].

Как видно из представленных результатов последних исследований патогенетическое участие аутофагии в презентации ауто-DAMP при стерильном воспалении очевидно и это придает дополнительные возможности для научной разработки средств регулирования указанных молекулярно-клеточных процессов.

#### **Врожденные лимфоидные клетки и адаптивный иммунитет при стерильном воспалении**

Выше указывалось, что теоретическим базисом патогенеза стерильного воспаления является

теория опасности Polly Matzinger, в соответствии с которой реактивность PRR-рецепторов ДК и клеток макрофагально-моноцитарного ряда позволяет сканировать состояние тканевого гомеостаза организма. При системной прогрессирующей дезорганизации рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани, некроза клеток и РГК генерация «сигналов опасности/тревоги» с последующим PRR-DAMP взаимодействием способствует индукции DAMP-специфического адаптивного иммунного ответа. Важный вклад в указанные процессы вносит открытый в последнее десятилетие уникальный класс клеток врожденного иммунитета – врожденные лимфоидные клетки (ILCs).

ILCs – это тканевые резидентные лимфоциты, у которых отсутствуют адаптивные АГ-специфические рецепторы (TCR- и BCR-рецепторы). ILCs глубоко интегрированы в структуру практически всех видов тканей, и эти клетки являются врожденными аналогами CD4<sup>+</sup>T-клеток-помощников (Th1, Th2 и Th17). Факторы тканевой среды, а также продуцируемый сторожевыми иммунными клетками спектр цитокинов, имеют решающее значение для определения дифференцировки ILCs [10].

Крайне важно то, что биология ILCs выходит за рамки классической иммунологии и функциональная активность этих клеток распространяется в область поддержания тканевого и метаболического гомеостаза, ремоделирования тканей, морфогенеза, репарации, регенерации, а также регуляции воспаления [10].

ILCs разделены на главные подтипы – ILC1, ILC2 и ILC3 в соответствии с направлением их дифференцировки из предшественников ILCs. Эти направления определяются ключевыми факторами транскрипции и факторами тканевого микроокружения.

Как часть врожденного иммунитета, эти клетки рано реагируют на инфекции, а также на провоспалительные DAMPs и регулируют иммунный ответ главным образом за счет выработки ими соответствующей панели цитокинов [91].

Дифференцировку клеток-предшественников в направлении ILC1 определяет экспрессия транскрипционных факторов T-box T-bet с последующей продукцией цитокинов IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  и TGF- $\beta$ 1. На основании идентичности продуцируемых цитокинов ILC1 считается врожденным аналогом Th1 CD4<sup>+</sup>T-клеток. У человека ILC1 экспрессируют CD127 – рецептор IL-7. IL-7 является лимфопоэтическим фактором роста, имеющим ключевое значение в созревании и размножении клеток лимфоидного ряда.

Дифференцировка ILC2 зависит от экспрессии транскрипционного фактора Gata-3 и продукции ими IL-4, IL-5 и IL-13. На этом основании ILC2 считается врожденным аналогом Th2 CD4<sup>+</sup>T-клеток. ILC2 несут характерные поверхностные маркеры и рецепторы хемокинов, которые необходимы для их распространения по разным тканям. У человека ILC2 экспрессируют CRTH2, KLRG1, SST2, CD161 и CD25.

Клетки группы ILC3 нуждаются в экспрессии ядерного фактора транскрипции ROR $\gamma$ t и в активном состоянии секретируют IL-17 и/или IL-22, а также IFN $\gamma$  и GM-CSF. Соответственно, ILC3 относят к врожденным аналогам Th17 CD4<sup>+</sup>T-клеток. ILC3 участвуют во врожденном иммунном ответе на провоспалительные DAMPs, а также на бактериальное и грибковое заражение. Они играют важную роль в обеспечении гомеостаза кишечных бактерий и в регуляции активности Th17 CD4<sup>+</sup>T-клеток. У человека ILC3 локализируются преимущественно в собственной пластинке кишечника, в миндалинах, селезенке, коже, эндометрии. Представленные цитокины определяют направление иммунного ответа и типы воспаления.

Кроме этого, нельзя не упомянуть и об аналогии клеток естественных киллеров (NK) с функциональной активностью CD8<sup>+</sup> цитотоксических T-клеток [131].

В контексте патогенеза ИВРЗ указанные параллели имеют достаточно обоснованный иммунологический смысл. Речь идет о том, что при всех формах РГК, индуцирующих стерильное воспаление при ИВРЗ и приводящих к секреции провоспалительных DAMPs или SAMPs [5], первыми клетками, реагирующими на тканевые «сигналы опасности» являются ILCs. Активируясь, ILCs поддерживают и дополняют CD4<sup>+</sup>T-клеточный адаптивный иммунный ответ [75].

Роль ILCs в поддержании тканевого и метаболического гомеостаза, ремоделирования тканей, процессах регенерации и регуляции воспаления подчеркивалась выше. Находящиеся в соединительной ткани ILCs активируются на ранних стадиях иммунного ответа, быстро реагируя на провоспалительные DAMPs или цитокины-индукторы, посредством специфических PRR-DAMP взаимодействий. Эти взаимодействия приводят к взаимодополняемости, а не полному дублированию функций адаптивной иммунной системы.

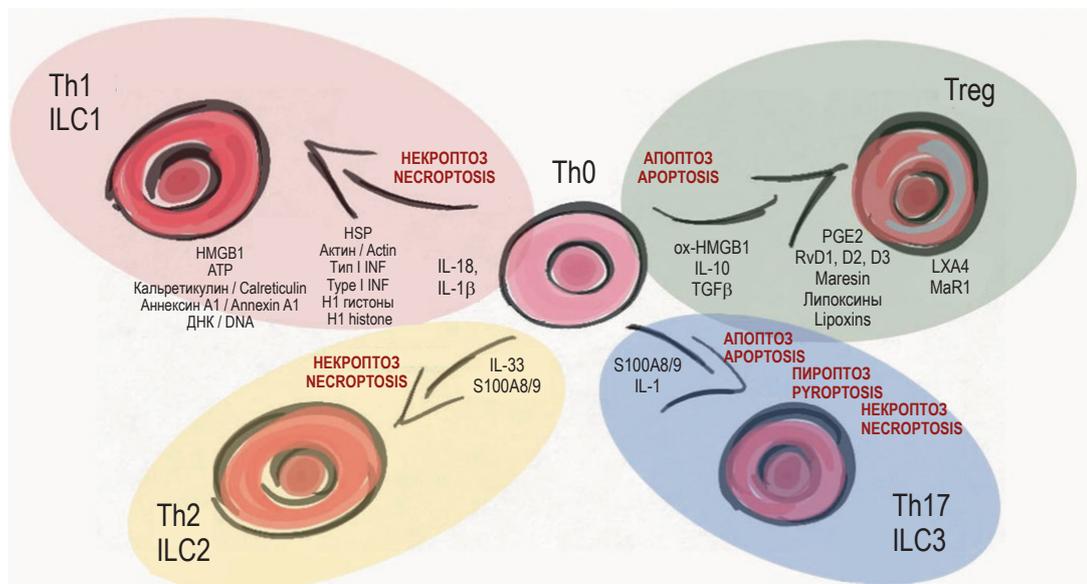
При ИВРЗ внеклеточное появление таких DAMPs, как F-актин, HMGB1, HSP60 способствует активации ILC1 посредством PRR-DAMP-взаимодействия и, как следствие, дифференцировке Th0 в направлении Th1 CD4<sup>+</sup>T-клеток [19].

При окислительном стрессе при витилиго взаимодействия между указанными DAMPs и Th1-поддерживающими ILC-клетками, приводят к более высокой продукции IFN $\gamma$  в ILC1 и NK-клетках [17]. Известно, что клеточный окислительный стресс является важным патогенетическим звеном при ИВРЗ.

ILC2 экспрессируют высокий уровень TLR1, TLR4 и TLR6 (уровень экспрессии этих рецепторов был даже выше, чем у своего аналога адаптивного иммунитета – Th2 CD4<sup>+</sup>T-клеток) и взаимодействие этих рецепторов с DAMPs индуцирует продукцию IL-5 и IL-13. Более того, было обнаружено, что ILC2 экспрессирует CD154 (лиганд рецептора CD40, играющего роль стимулирующей молекулы при активации АПК). Напомним, что CD40L экспрессируется на Th2 CD4<sup>+</sup>T-клетках в момент индукции TCR-MHC II + пептид адаптивного иммунного ответа [85].

IL-33 был идентифицирован как некроптотический DAMP из-за его повышенной экспрессии в некроптотических эпидермальных кератиноцитах. Активное участие этого цитокина в индукции Th2 адаптивного иммунного ответа связывает таким образом некроптоз с иммунным ответом 2-го типа [74, 119]. IL-33 участвует не только в дифференцировке Th2, но и в активации клеток ILC2. Ткане-резидентные ILC2 в легких активируются вдыхаемыми аллергенами через эпителиальный IL-33 [88]. При некроптозе кардиомиоцитов ILC2, продуцируя IL-4, дополнительно усиливают влияние некроптоза на дифференцировку Th0 в направлении Th2 CD4<sup>+</sup>T-клеток.

На ILC3 экспрессируются молекулы MHC класса II, что позволяет этим клеткам выполнять АГ-презентирующую функцию в отношении провоспалительных DAMPs и индукции эффекторных реакций Th17 CD4<sup>+</sup>T-клеток [52]. Также ILC3 помогают поддерживать резидентные тканевые регуляторные T-клетки (Treg) посредством продукции GM-CSF и воздействия этого фактора на толерогенные миелоидные популяции [99]. Существует мнение, что ILC3, так же как и ILC2, действуют как важная контрольная точка в генерации, в частности DAMP-специфичных T-клеточно-зависимых ответов в поддержании тканевого гомеостаза [94]. Такой DAMP, как внеклеточный АТФ, активирует ILC3 с последующей продукцией IL-22 – типичного цитокина Th17 адаптивного иммунного ответа [80]. Кроме того, увеличенное количество ILC3-клеток ассоциируется с повышенным уровнем IL-1 $\beta$  и усугублением воспалительного артрита у мышей. Соответственно, лечение антагонистами IL-1 эффективно снижало уровень ILC3-клеток и уменьшало воспаление суставов [25].



**Рисунок 6. Зависимость направления дифференцировки Th0-клеток и ILCs от типа РГК и появляющихся при этом в тканевой среде молекул DAMPs или SAMPs, по материалам [91]**

**Примечание.** Сокращения: HMGB1 – негистоновый ядерный высокоподвижный групповой белок-1; PGE2 – простагландин E2; TGF-β – трансформирующий фактор роста-бета.

Figure 6. Dependence of the direction of differentiation of Th0 cells and ILCs on the type of RG and the DAMPs or SAMPs molecules appearing in the tissue medium, according to materials [91]

Note. Abbreviations: HMGB1, non-histone nuclear highly mobile group protein 1; PGE2, prostaglandin E2; TGF-β, transforming growth factor – beta.

Рисунок 6 иллюстрирует взаимодополняемость основных подтипов ILC-клеток с вариантами CD4<sup>+</sup> клеток, имеющих несомненное патогенетическое значение при стерильной воспалении. Учитывая, что основным источником провоспалительных DAMPs при ИВРЗ являются некроз клеток и все формы РГК, на рисунке 6 представлены основные виды DAMPs, генерируемые при конкретных вариантах РГК и некрозе. Также на этом рисунке представлена схема функциональной сопряженности пар ILC1-Th1, ILC2-Th2, ILC3-Th17, обуславливающих индукцию DAMP-специфического адаптивного CD4<sup>+</sup>Т-клеточного иммунного ответа.

Из рисунка 6 видно, что некроз, а также некроптоз, пироптоз и провоспалительный апоптоз клеток, находящихся в составе КВИ *in situ*, сопровождается выбросом провоспалительных DAMPs. Первыми клетками, реагирующими на указанные DAMPs, являются тканевые резидентные ILC-клетки. Экспрессия указанных выше транскрипционных факторов определяет дифференцировку общего предшественника ILCs в направлении ILC1, ILC2 и ILC3. Взаимодействие PRR-рецепторов указанных подтипов ILCs с DAMPs сопровождается продукцией провоспалительных цитокинов, определяющей в том числе и направление дифференцировки Th0 клеток. Эти процессы формируют функциональ-

ную сопряженность и взаимодополняемость пар ILC-Th.

Взаимодействие ILC1 с такими DAMPs, как HMGB1 АТФ, ДНК, БТШ, кальретикулин, аннексин А1, Н1 гистон сопровождается продукцией IFN типа I, IL-18 и IL-1β, что обуславливает поляризацию хелперных Т-клеток и ILCs в направлении ILC1-Th1.

Взаимодействие ILC2 с такими DAMPs, как S100A8/9, сопровождается продукцией, в частности IL-33 и поляризацией хелперных Т-клеток и ILCs в направлении ILC2-Th2.

Аналогично, взаимодействие S100A8/9 с ILC3 индуцирует продукцию, в частности IL-1, и поляризацию хелперных Т-клеток и ILCs в направлении ILC3-Th17.

Представленные модели функциональной сопряженности и взаимодополняемости ILCs и Th-CD4<sup>+</sup>Т-клеток расширило наши представления об иммунной регуляции, распространив активность врожденного и адаптивного иммунитета в область поддержания тканевого гомеостаза. Дезорганизация рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани при ИВРЗ сопровождаются закономерным выбросом провоспалительных DAMPs. Следствием PRR-DAMP взаимодействия тканевых ILCs и последующего подключения клеточных пар ILC-Th при ИВРЗ является индукция прогрессирующего системного стерильного воспаления.

## Заключение

Настоящий обзор является заключительным по предшествующему циклу работ, посвященных молекулярно-клеточному базису стерильного воспаления при ИВРЗ [4, 5, 6]. Концептуальные основы патогенеза ИВРЗ, в соответствии с современными представлениями, отводят реактивности врожденного и адаптивного иммунитета роль сенсора провоспалительных внутри- и внеклеточных DAMPs, появляющихся при изменениях гомеостаза рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани. Поскольку эволюционное предназначение системы иммунитета состоит в сохранении структурно-функциональной целостности внутренней среды организма, PRR-DAMP взаимодействия составляют патогенетическую основу стерильного воспаления при ИВРЗ. Это фундаментальное положение подтверждает известный тезис: иммунологический гомеостаз – есть гомеостаз структурный [7].

Фагоцитарная активность клеток макрофагально-моноцитарного гистогенеза в отношении утилизации тканевого и клеточного детрита (клетки-мусорщики) по сути является главным эволюционным предназначением этих клеток и сводится к функции поддержания гомеостатических тканевых параметров в пределах физиологических норм. Именно эта функциональная направленность Мф является эволюционно закрепленной, и именно ей придавал главенствующее значение автор открытия этих клеток, наш великий соотечественник И.И. Мечников. Участие Мф в анти-инфекционном иммунитете является частным примером адаптации макрофагальной активности в отношении индукции иммунного ответа.

Логическим следствием систематического анализа результатов исследований «сигналов опасности/тревоги», появляющихся при повреждении тканей, стало появление в 1994 г. «теории опасности» Polly Matzinger. Идеологическим базисом этой теории является положение о том, что воспалительный иммунный ответ индуцируется указанными сигналами опасности/тревоги от поврежденных тканей, а не распознаванием «не-я». Подобное положение коренным образом изменило наше понимание иммунопатогенеза многих заболеваний и прежде всего ИВРЗ. Надо отдать должное дару научного предвидения и глубине анализа научных фактов Polly Matzinger, поскольку основные положения этой теории лежат в основе современных представлений о патогенезе стерильного воспаления при ИВРЗ.

В процессах тканевой деструкции, некроза клеток и РГК появляются триггеры стерильного воспаления при ИВРЗ – провоспалительные DAMPs. Уникальной чертой провоспалительных

DAMPs является их способность взаимодействовать с DAMP-чувствительными рецепторами, прежде всего с рецепторами врожденного иммунитета – PRR-рецепторами. Широкая распространенность этих рецепторов как на клетках врожденного иммунитета, так и на клетках тканей различного гистогенеза (табл. 2) позволяет им непрерывно сканировать состояние тканевого гомеостаза организма в целом и немедленно реагировать на появление провоспалительных DAMPs. При этом определение сывороточных провоспалительных DAMPs при ИВРЗ имеет несомненное диагностическое значение, а расчет соотношения DAMP:SAMP позволяет определить этап стерильного воспаления.

Генерализованность патофизиологических эффектов провоспалительных DAMPs и, соответственно, системность и полиорганность поражения тканей и внутренних органов при ИВРЗ обусловлено широкой распространенностью рецепторов к «сигналам опасности». При ИВРЗ следствием активности мембранного и внутриклеточного аппарата DAMP-чувствительных рецепторов является прогрессирующее течение стерильного воспаления и полиорганность поражения.

С учетом того, что, в частности, PRR-DAMPs взаимодействия являются триггерами активации врожденного иммунитета, ИВРЗ можно отнести к категории системных стерильных аутовоспалительных процессов. Сопутствующая этим процессам гиперпродукция IL-1 $\beta$  и IL-1 $\alpha$  обуславливает мобилизацию эффекторных клеток адаптивной иммунной системы, способствуя экспансии аутореактивных Th1- и Th17-лимфоцитов и ингибируя активность регуляторных Т-лимфоцитов (Treg). Указанные «лимфоцитарные» процессы индуцируют собственно адаптивный аутоиммунный ответ.

Дополнительный вклад в инициирование, усиление, генерализацию и разрешение стерильного воспаления при ИВРЗ вносит перекрестная реактивность DAMP-чувствительных рецепторов, т. е. способность двух или более этих рецепторов взаимодействовать с одним типом DAMP и синергически генерировать множественные эффекторные реакции.

Стерильное воспаление является многоступенчатым процессом, при котором индуцируется последовательность реакций, опосредованных лейкоцитами и резидентными клетками макрофагально-моноцитарного ряда, направленных на очищение очага воспаления от клеточного и тканевого детрита, а также провоспалительных DAMPs, присутствующих в *locus morbi*, с последующим восстановлением гомеостаза поврежденной ткани. Инициация этих процессов начинается с этапа острого воспаления. Однако

неконтролируемая активность клеток острого воспаления может быть причиной стойкого повреждения тканей, лежащих в основе нозологических форм ИВРЗ. В ситуации, когда стерильный стимул не устранен, существенно возрастает вероятность хронизации воспаления и продолжения повреждения тканей.

Формирование КВИ при системном стерильном воспалении также зависит от хорошо организованной трансэндотелиальной миграции Нф — гТЕМ. При гТЕМ документируются процессы миграции Нф из очага стерильного воспаления обратно в сосудистую сеть. Эту функцию выполняет группа Нф, конститутивно экспрессирующая внутриклеточную адгезионную молекулу-1 — ICAM1<sup>high</sup> высокой плотности и рецептор-1 к хемокинам группы СХС низкой плотности — CXCR1<sup>low</sup>. Не исключается роль гТЕМ в разрешении очага продуктивного воспаления. Не меньшая роль в определении клеточного состава КВИ в *locus morbi* принадлежит миграционной активности резидентных клеток макрофагально-моноцитарного ряда и фибробластам.

Хемоаттрактантами в случаях трансэндотелиальной и трансэпителиальной миграции Мф служит градиент провоспалительных DAMPs, продуцирующихся в очаге стерильного воспаления.

В развитии DAMP-опосредованного стерильного воспаления при ИВРЗ видное место занимает феномен кросс-презентации. На основе презентации экзогенных, внеклеточных, DAMPs из интернализированных белков и трансформированных или умирающих клеток с молекулами МНС класса I CD8<sup>+</sup>T-цитотоксическим лимфоцитам активируется специфический адаптивный иммунитет.

Также, в полном соответствии с «теорией опасности» Polly Matzinger, активированные через DAMP-специфические TLR-рецепторы ДК принимают участие в мониторинге тканевого го-

меостаза *in situ*, что позволяет непрерывно взаимодействовать с DAMPs, высвобождающимися в ходе системной прогрессирующей дезорганизации рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани, некротической гибели клеток и РГК при ИВРЗ. Это приводит к эффективной кросс-презентации дендритными клетками пептидных «соединительнотканых» DAMPs и индукции аутореактивных CD8<sup>+</sup>T-лимфоцитов.

При стерильном воспалении не менее патогенетически значима аутофагия. Лизосомальный протеолиз эндогенных цитозольных и ядерных пептидов, их доставка в загрузочные отсеки МНС класса II с последующей экспрессией на АПК индуцирует DAMP-специфический адаптивный иммунный ответ. Также важно участие аутофагии, точнее, белков аутофагии (Atg-белков), в кросс-презентации DAMP-пептидов на МНС класса I в ДК.

Модель функциональной сопряженности и взаимодополняемости ILCs и Th-CD4<sup>+</sup>T-клеток расширила наши представления об иммунной регуляции, распространив активность врожденного и адаптивного иммунитета в область поддержания тканевого гомеостаза, морфогенеза, репарации, регенерации и воспаления. Следствием PRR-DAMP взаимодействия тканевых ILCs и последующего подключения клеточных пар ILC-Th при ИВРЗ является индукция прогрессирующего системного стерильного воспаления.

Таким образом, представленные в настоящем обзоре материалы отражают различные аспекты патогенеза стерильного воспаления при ИВРЗ. Эти материалы, а также материалы предшествующих обзоров, отражают полную картину современных представлений о молекулярно-клеточных основах патогенеза ИВРЗ и определяют перспективные молекулярные и клеточные мишени с целью регуляции и/или ингибирования активности стерильного воспаления при ИВРЗ.

## Список литературы / References

1. Бернет Ф. Клеточная иммунология. М.: Мир, 1971 г. 541 с. [Burnet M. Cellular immunology]. Moscow: Mir, 1971. 541 p.
2. Воспаление. Руководство для врачей. Под ред. В.В. Струкова, В.С. Паукова. М.: Медицина, 1995. С. 219. [Inflammation. A guide for doctors. Ed. V.V. Strukov, V.S. Paukov]. Moscow: Meditsina, 1995. P. 219.
3. Потапнев М.П. Иммунные механизмы стерильного воспаления // Иммунология, 2015. Т. 36, № 5. С. 312-318. [Potapnev M.P. Immune mechanisms of sterile inflammation. *Immunologiya = Immunology*, 2015, Vol. 36, no. 5, pp. 312-318. (In Russ.)]
4. Саидов М.З. DAMP-опосредованное воспаление и регулируемая гибель клеток при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях // Медицинская иммунология, 2023. Т. 25, № 1. С. 7-38. [Saidov M.Z. DAMP-mediated inflammation and regulated cell death in immunoinflammatory rheumatic diseases. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2023, Vol. 25, no. 1, pp. 7-38. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-DMI-2557.
5. Саидов М.З. Аутофагия, апоптоз, некроптоз, пироптоз и нетоз в патогенезе иммуновоспалительных ревматических заболеваний // Медицинская иммунология, 2022. Т. 24, № 4. С. 659-704. [Saidov M.Z.

Autophagy, apoptosis, necroptosis, pyroptosis and netosis in pathogenesis of immunoinflammatory rheumatic diseases. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2022, Vol. 24, no. 4, pp. 659-704. (In Russ.) doi: 10.15789/1563-0625-AAN-2482.

6. Саидов М.З. Патогенетическое значение клеточного инфильтрата при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях // Медицинская иммунология, 2021. Т. 23, № 6. С. 1239-1274. [Saidov M.Z. Pathogenetic value of cell infiltrate in immunoinflammatory rheumatic diseases. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2021, Vol. 23, no. 6, pp. 1239-1274. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-PVO-2386.

7. Струков А.И., Бегларян А.Г. Патологическая анатомия и патогенез коллагеновых болезней. М.: Медгиз, 1963. 323 с. [Strukov A.I., Beglarian A.G. Pathological anatomy and pathogenesis of collagen diseases]. Moscow: Medgiz, 1963. 323 p.

8. Abdulahad D.A., Westra J., Bijzet J., Limburg P.C., Kallenberg C.G., Bijl M. High mobility group box 1 (HMGB1) and anti-HMGB1 antibodies and their relation to disease characteristics in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res. Ther.*, 2011, Vol. 13, no. 3, R71. doi: 10.1186/ar3332.

9. Ahrens S., Zelenay S., Sancho D., Hanč P., Kjær S., Feest, C., Fletcher G., Durkin C., Postigo A., Skehel M., Batista F., Thompson B., Way M., Reis e Sousa C., Schulz O. F-actin is an evolutionarily conserved damage-associated molecular pattern recognized by DNGR-1, a receptor for dead cells. *Immunity*, 2012, Vol. 36, no. 4, pp. 635-645.

10. Almeida F.F., Belz G.T. Innate lymphoid cells: models of plasticity for immune homeostasis and rapid responsiveness in protection. *Mucosal Immunol.*, 2016, Vol. 9, no. 5, pp. 1103-1112.

11. Ayres-Sander C.E., Lauridsen H., Maier C.L., Sava P., Pober J.S., Gonzalez A.L. Transendothelial migration enables subsequent transmigration of neutrophils through underlying pericytes. *PLoS One*, 2013, Vol. 8, no. 3, e60025. doi: 10.1371/journal.pone.0060025.

12. Babelova A., Moreth K., Tsalstra-Greul W., Zeng-Brouwers J., Eickelberg O., Young M.F., Bruckner P., Pfeischifter J., Schaefer R.M., Grone H.-J., Schaefer L. Biglycan, a danger signal that activates the NLRP3 inflammasome via Toll-like and P2X receptors. *J. Biol. Chem.*, 2009, Vol. 284, no. 36, pp. 24035-24048.

13. Bertheloot D., Latz E. HMGB1, IL-1 $\alpha$ , IL-33 and S100 proteins: dual-function alarmins. *Cell Mol. Immunol.*, 2017, Vol. 14, no. 1, pp. 43-64.

14. Binder R. Functions of heat shock proteins in pathways of the innate and adaptive immune system. *J. Immunol.*, 2014, Vol. 193, no. 12, pp. 5765-5771.

15. Blander J.M. Regulation of the cell biology of antigen cross-presentation. *Annu. Rev. Immunol.*, 2018, Vol. 36, no. 1, pp. 717-753.

16. Block H., Herter J.M., Rossaint J., Stadtmann A., Kliche S., Lowel C.A., Zarbock A. Crucial role of SLP-76 and ADAP for neutrophil recruitment in mouse kidney ischemia-reperfusion injury. *J. Exp. Med.*, 2012, Vol. 209, no. 2, pp. 407-421.

17. Boniface K., Passeron T., Seneschal J., Tulic M.K. Targeting innate immunity to combat cutaneous stress: the vitiligo perspective. *Front. Immunol.*, 2021, Vol. 12, 613056. doi: 10.3389/fimmu.2021.613056.

18. Bouchon A., Facchetti F., Weigand M.A., Colonna M. TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock. *Nature*, 2001, Vol. 410, no. 6832, pp. 1103-1107.

19. Brenu E. W., Staines D.R., Tajouri L., Huth T., Ashton K.J., Marshall-Gradisnik S.M. Heat shock proteins and regulatory T cells. *Autoimmune Dis.*, 2013, Vol. 2013, 813256. doi: 10.1155/2013/813256.

20. Broz P., Dixit V.M. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling. *Nat. Rev. Immunol.*, 2016, Vol. 16, no. 7, pp. 407-420.

21. Buckley C.D., Ross E.A., McGettrick H.M., Osborne C.E., Haworth O., Schmutz C., Stone P.C., Salmon M., Matharu N.M., Vohra R.K., Nash G.B., Rainger G.E. Identification of a phenotypically and functionally distinct population of long-lived neutrophils in a model of reverse endothelial migration. *J. Leukoc. Biol.*, 2006, Vol. 79, no. 2, pp. 303-311.

22. Caielli S., Athale S., Domic B., Murat E., Chandra M., Banchereau R., Baisch J., Phelps K., Clayton S., Gong M., Wright T., Punaro M., Palucka K., Guiducci C., Banchereau J., Pascual V. Oxidized mitochondrial nucleoids released by neutrophils drive type I interferon production in human lupus. *J. Exp. Med.*, 2016, Vol. 213, no. 5, pp. 697-713.

23. Carman C.V., Sage P.T., Sciuto T.E., de la Fuente M.A., Geha R.S., Ochs H.D., Dvorak H.F., Dvorak A.M., Springer T.A. Transcellular diapedesis is initiated by invasive podosomes. *Immunity*, 2007, Vol. 26, no. 6, pp. 784-797.

24. Cerezo A.L., Šumová, B., Prajzlerová K., Veigl D., Damgaard D., Nielsen C.H., Pavelka K., Vencovský J., Šenolt L. Calgizzarin (S100A11): a novel inflammatory mediator associated with disease activity of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.*, 2017, Vol. 19, no. 1, 79. doi:10.1186/s13075-017-1288-y.

25. Chan T.Y., Yen C.L., Huang Y.F., Lo P.C., Nigrovic P.A., Cheng C.Y., Wang W.Z., Wu S.Y., Shieh C.C. Increased ILC3s associated with higher levels of IL-1 $\beta$  aggravates inflammatory arthritis in mice lacking phagocytic NADPH oxidase. *Eur. J. Immunol.*, 2019, Vol. 49, no. 11, pp. 2063-2073.

26. Chen C.J., Kono H., Golenbock D., Reed G., Akira S., Rock K.L. Identification of a key pathway required for the sterile inflammatory response triggered by dying cells. *Nat. Med.*, 2007, Vol. 13, no. 7, pp. 851-856.

27. Chen C.J., Shi Y., Hearn A., Fitzgerald K., Golenbock D., Reed G., Akira S., Rock K.L. MyD88-dependent IL-1 receptor signaling is essential for gouty inflammation stimulated by monosodium urate crystals. *J. Clin. Invest.*, 2006, Vol. 116, no. 8, pp. 2262-2271.

28. Chen G.Y., Nunez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat. Rev. Immunol.*, 2010, Vol. 10, no. 12, pp. 826-837.

29. Chiba S., Ikushima H., Ueki H., Yanai H., Kimura Y., Hangai S., Nishio J., Negishi H., Tamura T., Saijo S., Iwakura Y., Taniguchi T. Recognition of tumor cells by Dectin-1 orchestrates innate immune cells for anti-tumor responses. *eLife*, 2014, Vol. 3, e04177. doi: 10.7554/eLife.04177.

30. Colom B., Bodkin J.V., Beyrau M., Woodfin A., Ody C., Rourke C., Chavakis T., Brohi K., Imhof B., Nourshargh S. Leukotriene B4-neutrophil elastase axis drives neutrophil reverse transendothelial cell migration *in vivo*. *Immunity*, 2015, Vol. 42, no. 6, pp. 1075-1086.
31. Comber J.D., Robinson T.M., Siciliano N.A., Snook A.E., Eisenlohr L.C. Functional macroautophagy induction by influenza A virus without a contribution to MHC-class II restricted presentation. *J. Virol.*, 2011, Vol. 85, no. 13, pp. 6453-6463.
32. de Rivero Vaccari J.C., Brand F.J., Berti A.F., Alonso O.F., Bullock M.R., Vaccari J.P. Mincle signaling in the innate immune response after traumatic brain injury. *J. Neurotrauma*, 2005, Vol. 32, no. 4, pp. 228-236.
33. 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. USA.*, 2005, Vol. 102, no. 22, pp. 7922-7927.
34. de Oliveira S., Rosowski E.E., Huttenlocher A. Neutrophil migration in infection and wound repair: going forward in reverse. *Nat. Rev. Immunol.*, 2016, Vol. 16, no. 6, pp. 378-391.
35. Deppermann C., Kubers P. Start a fire, kill the bug: the role of platelets in inflammation and infection. *Innate Immun.*, 2018, Vol. 24, no. 6, pp. 335-348.
36. di Virgilio F., dal Ben D., Sarti A.C., Giuliani A.L., Falzoni S. The P2X7 receptor in infection and inflammation. *Immunity*, 2017, Vol. 47, no. 1, pp. 15-31.
37. Duvvuri B., Pachman L.M., Morgan G., Khojah A.M., Klein-Gitelman M., Curran M.L., Doty S., Lood C. Neutrophil extracellular traps in tissue and periphery in juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheumatol.*, 2020, Vol. 72, no. 2, pp. 348-358.
38. Eigenbrod T., Park J.H., Harder J., Iwakura Y., Nunez G. Cutting edge: critical role for mesothelial cells in necrosis-induced inflammation through the recognition of IL-1 $\alpha$  released from dying cells. *J. Immunol.*, 2008, Vol. 181, no. 12, pp. 8194-8198.
39. Fayyaz A., Kurien B.T., Scofield R.H. Autoantibodies in Sjögren's syndrome. *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 2016, Vol. 42, no. 3, pp. 419-434.
40. Fehres C.M., Kalay H., Bruijns S.C., Musaafr S.A., Ambrosini M., Bloois L., Vliet S.J., Storm G., Garcia-Vallejo J.J., Kooyk Y. Cross-presentation through langerin and DC-SIGN targeting requires different formulations of glycan-modified antigens. *J. Control Release*, 2015, Vol. 203, pp. 67-76.
41. Frangou E., Vassilopoulos D., Boletis J., Boumpas D.T. An emerging role of neutrophils and NETosis in chronic inflammation and fibrosis in systemic lupus erythematosus (SLE) and ANCA-associated vasculitides (AAV): implications for the pathogenesis and treatment. *Autoimmun. Rev.*, 2019, Vol. 18, no. 8, pp. 751-760.
42. Fu, L., Han L., Xie C., Li W., Lin L., Pan S., Zhou Y., Li Z., Jin M., Zhang A. Identification of extracellular actin as a ligand for triggering receptor expressed on myeloid cells-1 signaling. *Front. Immunol.*, 2017, Vol. 8, 917. doi: 10.3389/fimmu.2017.00917.
43. Gabay C., Lamacchia C., Palmer G. IL-1 pathways in inflammation and human diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2010, Vol. 6, no. 4, pp. 232-241.
44. Girbl T., Lenn T., Perez L., Rolas L., Barkaway A., Thiriot A., Fresno C.D., Lynam E., Hub E., Thelen M., Graham G., Alon R., Sancho D., Andrian U.H., Voisin M-B., Rot A., Nourshargh S. Distinct compartmentalization of the chemokines CXCL1 and CXCL2 and the atypical receptor ACKR1 determine discrete stages of neutrophil diapedesis. *Immunity*, 2018, Vol. 49, no. 6, pp. 1062-1076.
45. Goldstein R.S., Bruchfeld A., Yang L., Qureshi A.R., Gallowitsch-Puerta M., Patel N.B., Huston B.J., Chavan S., Rosas-Ballina M., Gregersen P.K., Czura C.J., Sloan R.P., Sama A.E., Tracey K.J. Cholinergic anti-inflammatory pathway activity and High Mobility Group Box-1 (HMGB1) serum levels in patients with rheumatoid arthritis. *Mol. Med.*, 2007, Vol. 13, no. 3-4, pp. 203-209.
46. 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.
47. Gong Y., Koh D.R. Neutrophils promote inflammatory angiogenesis via release of preformed VEGF in an *in vivo* corneal model. *Cell Tissue Res.*, 2010, Vol. 339, no. 2, pp. 437-448.
48. Halle A., Hornung V., Petzold G.C., Stewart C.R., Monks B.G., Reinheckel T., Fitzgerald K.A., Latz E., Moore K.J., Golenbock D.T. The NALP3 inflammasome is involved in the innate immune response to amyloid- $\beta$ . *Nat. Immunol.*, 2008, Vol. 9, no. 8, pp. 857-865.
49. Hangai S., Ao T., Kimura Y., Matsuki K., Kawamura T., Negishi H., Nishio J., Kodama T., Taniguchi T., Yanai H. PGE2 induced in and released by dying cells functions as an inhibitory DAMP. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2016, Vol. 113, no. 14, pp. 3844-3849.
50. Harding S.M., Benti J.L., Irianto J., Discher D.E., Minn A.J., Greenberg R.A. Mitotic progression following DNA damage enables pattern recognition within micronuclei. *Nature*, 2017, Vol. 548, no. 7668, pp. 466-470.
51. Hardison S.E., Brown G.D. C-type lectin receptors orchestrate antifungal immunity. *Nat. Immunol.*, 2012, Vol. 13, no. 9, pp. 817-822.
52. Hepworth M.R., Monticelli L.A., Fung T.C., Ziegler C.G.K., Grunberg S., Sinha R., Mantegazza A.R., Ma H., Crawford A., Angelosanto J.M., Wherry E.J., Koni P.A., Bushman F.D., Elson C.O., Eberl G., Artis D., Sonnenberg G.F. Innate lymphoid cells regulate CD4<sup>+</sup> T-cell responses to intestinal commensal bacteria. *Nature*, 2013, Vol. 498, no. 7452, pp. 113-117.
53. Hu B., Jin C., Li H-B., Tong J., Ouyang X., Cetinbas N.M., Zhu S., Strowig T., Lam F.C., Zhao C., Henao-Mejia J., Yimaz O., Fitzgerald K.A., Eisenbarth S.C., Elinav E., Flavell R.A. The DNA-sensing AIM2 inflammasome controls radiation-induced cell death and tissue injury. *Science*, 2016, Vol. 354, no. 6313, pp. 765-768.

54. Huang Q.Q., Sobkoviak R., Jockheck-Clark A.R., Shi B., Mandelin A.M., Tak P.P., Haines G.K., Nicchitta C.V., Pope R.M. Heat shock protein 96 is elevated in rheumatoid arthritis and activates macrophages primarily via TLR2 signaling. *J. Immunol.*, 2009, Vol. 182, no. 8, pp. 4965-4973.
55. Huber-Lang M., Lambris J.D., Ward P.A. Innate immune responses to trauma. *Nat. Immunol.*, 2018, Vol. 19, no. 4, pp. 327-341.
56. Hudson B.I., Lippman M.E. Targeting RAGE signaling in inflammatory disease. *Annu. Rev. Med.*, 2018, Vol. 69, pp. 349-364.
57. Huysamen C., Willment J.A., Dennehy K.M., Brown G.D. CLEC9A is a novel activation C-type lectin-like receptor expressed on BDCA3<sup>+</sup> dendritic cells and a subset of monocytes. *J. Biol. Chem.*, 2008, Vol. 283, no. 24, pp. 16693-16701.
58. Ireland J.M., Unanue E.R. Autophagy in antigen-presenting cells results in presentation of citrullinated peptides to CD4 T cells. *J. Exp. Med.*, 2011, Vol. 208, no. 13, pp. 2625-2632.
59. 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.
60. Jay T.R., von Saucken V.E., Landreth G.E. TREM2 in neurodegenerative diseases. *Mol. Neurodegener.*, 2017, Vol. 12, no. 1, 56. doi: 10.1186/s13024-017-0197-5.
61. Jenkins S.J., Rucker I.D., Cook P.C., Jones L.H., Finkelman F.D., Local macrophage proliferation, rather than recruitment from the blood, is a signature of TH2 inflammation. *Science*, 2011, Vol. 332, no. 6035, pp. 1284-1288.
62. Joffre O.P., Segura E., Savina A., Amigorena S. Cross-presentation by dendritic cells. *Nat. Rev. Immunol.*, 2012, Vol. 12, no. 8, pp. 557-569.
63. Jog N.R., Blanco I., Lee I., Putterman C., Caricchio R. Urinary high-mobility group box-1 associates specifically with lupus nephritis class V. *Lupus*, 2016, Vol. 25, no. 14, pp. 1551-1557.
64. Jones H.R., Robb C.T., Perretti M., Rossi A.G. The role of neutrophils in inflammation resolution. *Semin. Immunol.*, 2016, Vol. 28, no. 2, pp. 137-145.
65. Jongbloed S.L., Kassianos A.J., McDonald K.J., Clark G.J., Ju X., Angel C.E., Chen C.J., Dunbar P.R., Wadley R.B., Jeet V., Vulink J.A., Hart D.N., Radford K.J. Human CD141<sup>+</sup>(BDCA-3)<sup>+</sup>dendritic cells (DCs) represent a unique myeloid DC subset that cross-presents necrotic cell antigens. *J. Exp. Med.*, 2010, Vol. 207, no. 6, pp. 1247-1260.
66. Karmakar M., Katsnelson M.A., Dubyak G.R. Neutrophil P2X7 receptors mediate NLRP3 inflammasome-dependent IL-1 $\beta$  secretion in response to ATP. *Nat. Commun.*, 2016, Vol. 7, 10555. doi: org/10.1038/ncomms10555.
67. Kawasaki T., Kawai T. Toll-like receptor signaling pathways. *Front. Immunol.*, 2014, Vol. 5, 461. doi: 10.3389/fimmu.2014.004.
68. Khan N., Vidyarthi A., Pahari S., Negi S., Aqdas M., Nadeem S., Agnihotri T., Agrewala J.N. Signaling through NOD-2 and TLR-4 bolsters the T cell priming capability of dendritic cells by inducing autophagy. *Sci. Rep.*, 2016, Vol. 6, 1908. doi: 10.1038/srep19084.
69. Klemperer P. The concept of collagen diseases. *Am. J. Pathol.*, 1950, Vol. XXVI, no. 4, pp. 505-519.
70. Komada T., Chung H., Lau A., Platnich J.M., Beck P.L., Benediktsson H., Duff H.J., Jenne C.N., Muruve D.A. Macrophage uptake of necrotic cell DNA activates the Aim2 inflammasome to regulate a proinflammatory phenotype in CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2018, Vol. 29, no. 4, pp. 1165-1181.
71. Kong D., Shen Y., Liu G., Zuo S., Ji Y., Lu A., Nakamura M., Lazarus M., Stratakis C.A., Breyer R.M., Yu Y. PKA regulatory II alpha subunit is essential for PGD2-mediated resolution of inflammation. *J. Exp. Med.*, 2016, Vol. 213, no. 10, pp. 2209-2226.
72. Kono H., Rock K.L. How dying cells alert the immune system to danger. *Nat. Rev. Immunol.*, 2008, Vol. 8, no. 4, pp. 279-289.
73. Kono H., Karmakar D., Iwakura Y., Rock K.L. Identification of the cellular sensor that stimulates the inflammatory response to sterile cell death. *J. Immunol.*, 2010, Vol. 184, no. 8, pp. 4470-4478.
74. Kovalenko A., Kim J.C., Kang T.B., Rajput A., Bogdanov K., Dittrich-Breiholz O., Kracht M., Brenner O., Wallach D. Caspase-8 deficiency in epidermal keratinocytes triggers an inflammatory skin disease. *J. Exp. Med.*, 2009, Vol. 206, no. 10, pp. 2161-2177.
75. 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.
76. Land W.G. Use of DAMPs and SAMPs as therapeutic targets or therapeutics: a note of caution. *Mol. Diagn. Ther.*, 2020, Vol. 24, no. 3, pp. 251-262.
77. Lee G.S., Subramanian N., Kim A., Aksentijevich I., Goldbach-Mansky R., Sacks D.B., Germain R.N., Kastner D.L., Chae J.J., The calcium-sensing receptor regulates the NLRP3 inflammasome through Ca<sup>2+</sup> and cAMP. *Nature*, 2012, Vol. 492, no. 7427, pp. 123-127.
78. Ley K., Laudanna C., Cybulsky M.I., Nourshargh S. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. *Nat. Rev. Immunol.*, 2007, Vol. 7, no. 9, pp. 678-689.
79. Li Y., Xu P., Xu K., Cai Y.-S., Sun M., Yang L., Sun J., Lu S. Methotrexate affects HMGB1 expression in rheumatoid arthritis, and the downregulation of HMGB1 prevents rheumatoid arthritis progression. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2016, Vol. 420, no. 1-2, pp. 161-170.
80. Lindahl H., Olsson T. Interleukin-22 Influences the Th1/Th17 Axis. *Front. Immunol.*, 2021, Vol. 12, 618110. doi: 10.3389/fimmu.2021.618110.
81. Lopalco G., Cantarini L., Vitale A., Iannone F., Anelli M.G., Andreozzi L., Lapadula G., Galeazzi M., Rigante D. Interleukin-1 as a common denominator from autoinflammatory to autoimmune disorders: premises, perils, and perspectives. *Mediators Inflamm.*, 2015, Vol. 2015, 194864. doi: 10.1155/2015/194864.

82. Lotfi R., Herzog G.I., DeMarco R.A., Beer-Stolz D., Lee J.J., Rubartelli A., Schrezenmeier H., Lotze M.T. Eosinophils oxidize damage-associated molecular pattern molecules derived from stressed cells. *J. Immunol.*, 2009, Vol. 183, no. 8, pp. 5023-5031.
83. Lukens J.R., Gross J.M., Kanneganti T.D. IL-1family cytokines trigger sterile inflammatory disease. *Front. Immunol.*, 2012, Vol. 3, 315. doi: 10.3389/fimmu.2012.00315.
84. Ma F., Li B., Liu S., Lyer S., Yu Y., Wu A., Cheng G. Positive feedback regulation of type I IFN production by the IFN-inducible DNA sensor cGAS. *J. Immunol.*, 2015, Vol. 194, no. 4, pp. 1545-1554.
85. Maggi L., Montaini G., Mazzoni A., Rossetti B., Capone M., Rossi M.C., Santarlasci V., Liotta F., Rossi O., Gallo O., de Palma R., Maggi E., Cosmi L., Romagnani S., Annunziato F. Human circulating group 2 innate lymphoid cells can express CD154 and promote IgE production. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2017, Vol. 139, no. 3, pp. 964-976.e4.
86. Mangan M.S.J., Olhava E.J., Roush W.R., Seidel H.M., Glick G.D., Latz E. Targeting the NLRP3 inflammasome in inflammatory diseases. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2018, Vol. 17, no. 8, pp. 588-606.
87. Martin C.A., Carsons S.E., Kowalewski R., Bernstein D., Valentino M., Santiago-Schwarz F. Aberrant extracellular and dendritic cell (DC) surface expression of heat shock protein (hsp)70 in the rheumatoid joint: possible mechanisms of hsp/DC-mediated cross-priming. *J. Immunol.*, 2003, Vol. 171, no. 11, pp. 5736-5742.
88. Matha L., Romera-Hernandez M., Steer C.A., Yin Y.H., Orangi M., Shim H., Chang C., Rossi F.M., Takei F. Migration of lung resident group 2 innate lymphoid cells link allergic lung inflammation and liver immunity. *Front Immunol.*, 2021, Vol. 12, 679509. doi: 10.3389/fimmu.2021.679509.
89. Matsuzawa-Ishimoto Y., Hwang S., Cadwell K. Autophagy and inflammation. *Annu. Rev. Immunol.*, 2018, Vol. 36, pp.73-101.
90. Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family. *Annu. Rev. Immunol.*, 1994, Vol. 12, pp. 991-1045.
91. Mázló A., Jenei V., Burai S., Molnár T., Bácsi A., Koncz G. Types of necroinflammation, the effect of cell death modalities on sterile inflammation. *Cell Death Dis.*, 2022, Vol. 13, 423. doi: 10.1038/s41419-022-04883-w.
92. McDonald B., Kubes P. Cellular and molecular choreography of neutrophil recruitment to sites of sterile inflammation. *J. Mol. Med.*, 2011, Vol. 89, no. 11, pp. 1079-1088.
93. McDonald B., Pittman K., Menezes G.B., Hirota S.A., Slaba I., Waterhouse C.C.M., Beck P.L., Muruve D.A., Kubes P. Intravascular danger signals guide neutrophils to sites of sterile inflammation. *Science*, 2010, Vol. 3306, no. 6002, pp. 362-366.
94. Melo-Gonzalez F., Kammoun H., Evren E., Dutton E.E., Papadopoulou M., Bradford B.M., Tanes C., Fardus-Reid F., Swan J.R., Bittinger K., Mabbott N.A., Vallance B.A., Willinger T., Withers D.R., Hepworth M.R. Antigen-presenting ILC3 regulate T cell-dependent IgA responses to colonic mucosal bacteria. *J. Exp. Med.*, 2019, Vol. 216, no. 4, pp.728-742.
95. Miles K., Clarke D.J., Lu W., Sibinska Z., Beaumont P.E., Davidson D.J., Barr T.A., Campopiano D.J., Gray M. Dying and necrotic neutrophils are anti-inflammatory secondary to the release of  $\alpha$ -defensins. *J. Immunol.*, 2009, Vol. 183, no. 3, pp. 2122-2132.
96. Mintern J.D., Macri C., Chin W.J., Panozza S.E., Segura E., Patterson N.L., Zeller P., Bourges D., Bedoui S., McMillan P.J., Idris A., Nowell C.J., Brown A., Radford J., Johnston A.P., Villadangos J.A. Differential use of autophagy by primary dendritic cells specialized in cross-presentation. *Autophagy*, 2015, Vol. 11, no. 6, pp. 906-917.
97. Mizushima N., Yoshimori T., Levine B. Methods in mammalian autophagy research. *Cell*, 2010, Vol. 140, no. 3, pp. 313-326.
98. Moreth K., Iozzo R.V., Schaefer L. Small leucine-rich proteoglycans orchestrate receptor crosstalk during inflammation. *Cell Cycle*, 2012, Vol. 11, no. 11, pp. 2084-2091.
99. Mortha A., Chudnovskiy A., Hashimoto D., Bogunovic M., Spencer S., Belkaid Y., Merad M. Microbiota-dependent crosstalk between macrophages and ILC3 promotes intestinal homeostasis. *Science*, 2014, Vol. 343, pp. 1439-1440.
100. Mueller D.L., Jenkins M.K., Schwartz R.H. Clonal expansion versus functional clonal inactivation: a costimulatory signalling pathway determines the outcome of T cell antigen receptor occupancy. *Annu. Rev. Immunol.*, 1989, Vol. 7, pp. 445-480.
101. Münz C. Antigen processing for MHC class II presentation via autophagy. *Front. Immunol.*, 2012, Vol. 3, 9. doi: 10.3389/fimmu.2012.00009.
102. Murshid A., Gong J., Calderwood S.K. The role of heat shock proteins in antigen cross presentation. *Front. Immunol.*, 2012, Vol. 3, 63. doi: 10.3389/fimmu.2012.00063.
103. Nastase M.V., Young M.F., Schaefer L. Biglycan. A multivalent proteoglycan providing structure and signals. *J. Histochem. Cytochem.*, 2012, Vol. 60, no. 12, pp. 963-975.
104. Nieswandt B., Watson S.P. Platelet-collagen interaction: Is GPVI the central receptor? *Blood*, 2003, Vol. 102, no. 2, pp. 449-461.
105. Nourshargh S., Alon R. Leukocyte migration into inflamed tissues. *Immunity*, 2014, Vol. 41, no. 5, pp. 694-707.
106. Nourshargh S., Hordijk P.L., Sixt M. Breaching multiple barriers: leukocyte motility through venular walls and the interstitium. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2010, Vol. 11, no. 5, pp. 366-378.
107. Peters N.C., Egen J.G., Secundino N., Debrabant A., Kimblin N., Kamhawi S., Lawyer P., Fay M.P., Germain R.N., Sacks D. *In vivo* imaging reveals an essential role for neutrophils in leishmaniasis transmitted by sand flies. *Science*, 2008, Vol. 321, no. 5891, pp. 970-974.
108. Pober J.S., Sessa W.C. Evolving functions of endothelial cells in inflammation. *Nat. Rev. Immunol.*, 2007, Vol. 7, no. 10, pp. 803-815.

109. Powell D., Tauzin S., Hind L.E., Deng Q., Beebe D.J., Huttenlocher A. Chemokine signaling and the regulation of bidirectional leukocyte migration in interstitial tissues. *Cell Rep.*, 2017, Vol. 19, no. 8, pp. 1572-1585.
110. Ravindran R., Khan N., Nakaya H.I., Li S., Loebbermann J., Maddur M.S., Park Y., Jones D.P., Chappert P., Davoust J., Weiss D.S., Virgin H.W., Ron D., Pulendran B. Vaccine activation of the nutrient sensor GCN2 in dendritic cells enhances antigen presentation. *Science*, 2014, Vol. 343, no. 6168, pp. 313-317.
111. Rock K.L., Latz E., Ontiveros F., Kono H. The sterile inflammatory response. *Annu. Rev. Immunol.*, 2010, Vol. 28, pp. 321-342.
112. Roers A., Hiller B., Hornung V. Recognition of endogenous nucleic acids by the innate immune system. *Immunity*, 2016, Vol. 44, no. 4, pp. 739-754.
113. 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.
114. Savio L.E.B., Mello P.A., da Silva C.G., Coutinho-Silva R. The P2X7 receptor in inflammatory diseases: angel or demon? *Front. Pharmacol.*, 2018, Vol. 9, 52. doi: 10.3389/fphar.2018.00052.
115. Schaefer L. Complexity of danger: the diverse nature of damage-associated molecular patterns. *J. Biol. Chem.*, 2014, Vol. 289, no. 51, pp. 35237-35245.
116. 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.
117. Schierbeck H., Lundbäck P., Palmblad K., Klevenvall L., Erlandsson-Harris H., Andersson U., Ottosson L. Monoclonal anti-HMGB1 (high mobility group box chromosomal protein 1) antibody protection in two experimental arthritis models. *Mol. Med.*, 2011, Vol. 17, no. 9-10, pp. 1039-1044.
118. Schmid D., Pypaert M., Münz C. Antigen-loading compartments for major histocompatibility complex class II molecules continuously receive input from autophagosomes. *Immunity*, 2007, Vol. 26, no. 1, pp. 79-92.
119. Shlomovitz I., Erlich Z., Speir M., Zargarian S., Baram N., Engler M., Edry-Botzer L., Munitz A., Croker B.A., Gerlic M. Necroptosis directly induces the release of full-length biologically active IL-33 *in vitro* and in an inflammatory disease model. *FEBS J.*, 2019, Vol. 286, no. 3, pp. 507-522.
120. Shulman Z., Shinder V., Klein E., Grabovsky V., Yeger O., Geron E., Montresor A., Bolomini-Vittoti M., Feigelson S.W., Kirchhausen T., Laudanna C., Shakhar G., Alon R. Lymphocyte crawling and transendothelial migration require chemokine triggering of high-affinity LFA-1 integrin. *Immunity*, 2009, Vol. 30, no. 3, pp. 384-396.
121. Sohn D.H., Rhodes C., Onuma K., Zhao X., Sharpe O., Gazitt T., Shiao R., Fert-Bober J., Cheng D., Lahey L.J., Wong H.H., van Eyk J., Robinson W.H., Sokolove J. Local joint inflammation and histone citrullination in a murine model of the transition from preclinical autoimmunity to inflammatory arthritis. *Arthritis Rheumatol.*, 2015, Vol. 67, no. 11, pp. 2877-2887.
122. Sokolove J., Zhao X., Chandra P.E., Robinson W.H. Immune complexes containing citrullinated fibrinogen costimulate macrophages via Toll-like receptor 4 and Fcγ receptor. *Arthritis Rheum.*, 2010, Vol. 63, no. 1, pp. 53-62.
123. Stark K., Eckart A., Haidari S., Tirniceriu A., Lorenz M., von Bruhl, M-L., Gartner F., Khandoga A.G., Legate K.R., Pless R., Hepper I., Lauber K., Walzog B., Massberg S. Capillary and arteriolar pericytes attract innate leukocytes exiting through venules and 'instruct' them with pattern-recognition and motility programs. *Nat. Immunol.*, 2013, Vol. 14, no. 1, pp. 41-51.
124. Sun X.H., Liu Y., Han Y., Wang J. Expression and significance of high-mobility group protein B1 (HMGB1) and the receptor for advanced glycation end-product (RAGE) in knee osteoarthritis. *Med. Sci. Monit.*, 2016, Vol. 22, pp. 2105-2112.
125. Tammaro A., Derive M., Gibot S., Leemans J.C., Florquin S., Dessing M.C. TREM-1 and its potential ligands in non-infectious diseases: from biology to clinical perspectives. *Pharmacol. Ther.*, 2017, Vol. 177, pp. 81-95.
126. Tang D., Kang R., Coyne C.B., Zeh H.J., Lotze M.T. PAMPs and DAMPs: signal 0s that spur autophagy and immunity. *Immunol. Rev.*, 2012, Vol. 249, no. 1, pp. 158-175.
127. Tian J., Avalos A.M., Mao S-Y., Chen B., Senthil K., Wu H., Parroche P., Drabic S., Golenbock D., Sirois C., Hua J., An L.L., Audoly L., LaRosa G., Bierhaus A., Nawroth P., Marshak-Rothstein A., Crow M.K., Fitzgerald A. K., Latz E., Kiener P.A., Coyle A.J. Toll-like receptor 9-dependent activation by DNA-containing immune complexes is mediated by HMGB1 and RAGE. *Nat. Immunol.*, 2007, Vol. 8, no. 5, pp. 487-496.
128. Tullett K.M., Rojas I.L., Minoda Y., Tan P.S., Zhang J-G., Smith C., Khanna R., Shortman K., Caminschi I., Lahoud M.H., Radford K.J. Targeting CLEC9A delivers antigen to human CD141(+) DC for CD4(+) and CD8(+) T cell recognition. *JCI Insight*, 2016, Vol. 1, no. 7, e87102. doi: 10.1172/jci.insight.87102.
129. Uhl M., Kepp O., Jusforgues-Saklani H., Vicencio J.M., Kroemer G., Albert M.L. Autophagy within the antigen donor cell facilitates efficient antigen cross-priming of virus-specific CD8<sup>+</sup> T cells. *Cell Death Differ.*, 2009, Vol. 16, no. 7, pp. 991-1005.
130. Vénéreau E., Ceriotti C., Bianchi M.E. DAMPs from cell death to new life. *Front. Immunol.*, 2015, Vol. 6, 422. doi: 10.3389/fimmu.2015.00422.
131. Vivier E., Artis D., Colonna M., Diefenbach A., Di Santo J.P., Eberl G., Koyasu S., Locksley R.M., McKenzie A.N., Mebius R.E., Powrie F., Spits H. Innate Lymphoid Cells: 10 Years On. *Cell*, 2018, Vol. 174, no. 5, pp. 1054-1066.
132. Voisin M.B., Nourshargh S. Neutrophil transmigration: emergence of an adhesive cascade within venular walls. *J. Innate Immun.*, 2013, Vol. 5, no. 4, pp. 336-347.
133. Voisin M.B., Pröbstl D., Nourshargh S. Venular basement membranes ubiquitously express matrix protein low-expression regions: characterization in multiple tissues and remodeling during inflammation. *Am. J. Pathol.*, 2010, Vol. 176, no. 1, pp. 482-495.

134. Vulcano M., Dusi S., Lissandrini D., Badolato R., Mazzi P., Riboldi E., Borroni E., Calleri A., Donini M., Plebani A., Notarangelo L., Musso T., Sozzani S. Toll receptor-mediated regulation of NADPH oxidase in human dendritic cells. *J. Immunol.*, 2004, Vol. 173, no. 9, pp. 5749-5756.
135. Wang J., Kubes P. A reservoir of mature cavity macrophages that can rapidly invade visceral organs to affect tissue repair. *Cell*, 2016, Vol. 165, no. 3, pp. 668-678.
136. Wang J. Neutrophils in tissue injury and repair. *Cell Tissue Res.*, 2018, Vol. 371, no. 3, pp. 531-539.
137. Wang Y., Ning X., Gao P., Wu S., Sha M., Lv M., Zhou X., Gao J., Fang R., Meng G., Su X., Jiang Z. Inflammasome activation triggers caspase-1-mediated cleavage of cGAS to regulate responses to DNA virus infection. *Immunity*, 2017, Vol. 46, no. 3, pp. 393-404.
138. Weidberg H., Shpilka T., Shvets E., Abada A., Shimron F., Elazar Z. LC3 and GATE-16 N termini mediate membrane fusion processes required for autophagosome biogenesis. *Dev. Cell*, 2011, Vol. 20, no. 4, pp. 444-454.
139. Weiss E., Kretschmer D. Formyl-peptide receptors in infection, inflammation, and cancer. *Trends Immunol.*, 2018, Vol. 39, no. 10, pp. 815-829.
140. Woodfin A., Voisin M.B., Beyrau M., Colom B., Caille D., Diapouli F.-M., Nash G.B., Chavakis T., Albelda S.M., Rainger G., Meda P., Imhof B.A., Nourshargh S. The junctional adhesion molecule JAM-C regulates polarized transendothelial migration of neutrophils *in vivo*. *Nat. Immunol.*, 2011, Vol. 12, no. 8, pp. 761-769.
141. Wu D., Zeng Y., Fan Y., Wu J., Mulatibieke T., Ni J., Yu G., Wan R., Wang X., Hu G. Reverse-migrated neutrophils regulated by JAM-C are involved in acute pancreatitis-associated lung injury. *Sci. Rep.*, 2016, Vol. 6, 20545. doi: 10.1038/srep20545.
142. Xiahou Z., Wang X., Shen J., Zhu X., Xu F., Hu R., Guo D., Li H., Tian Y., Liu Y., Liang H. NMI and IFP35 serve as proinflammatory DAMPs during cellular infection and injury. *Nat. Commun.*, 2017, Vol. 8, 950. doi: 10.1038/s41467-017-00930-9.
143. Yamamoto S., Shimizu S., Kiyonaka S., Takahashi N., Wajima T., Hara Y., Negoro T., Hiroi T., Kiuchi Y., Okada T., Kaneko S., Lange I., Fleig A., Penner R., Nishi M., Takeshima H., Mori Y. TRPM2-mediated Ca<sup>2+</sup> influx induces chemokine production in monocytes that aggravates inflammatory neutrophil infiltration. *Nat. Med.*, 2008, Vol. 14, no. 7, pp. 738-747.
144. 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.
145. Ye R.D., Sun L. Emerging functions of serum amyloid A in inflammation. *J. Leukoc. Biol.*, 2015, Vol. 98, no. 6, pp. 923-929.
146. Zarbock A, Singbartl K., Ley K. Complete reversal of acid-induced acute lung injury by blocking of platelet-neutrophil aggregation. *J. Clin. Investig.*, 2006, Vol. 116, no. 12, pp. 3211-3219.
147. Zeng-Brouwers J., Pandey S., Trebicka J., Wygrecka M., Schaefer L. Communications via the small leucine-rich proteoglycans: molecular specificity in inflammation and autoimmune diseases. *J. Histochem. Cytochem.*, 2020, Vol. 68, no. 12, pp. 887-906.
148. Zhang J.-G., Czabotar P.E., Policheni A.N., Caminschi I., San Wan S., Kitsoulis S., Kirsteen M., Tullett K.M., Robin A.Y., Brammananth R., van Delft M.F., Lu J., O'Reilly L.A., Josefsson E.C., Kile B.T., Chin W.J., Mintern J.G., Olshina M.A., Wong W., Baum J., Wright M.D., Huang D.S., Mohandas N., Coppel R.L., Colman P.M., Nicola N.A., Shortman K., Lahoud M.H. The dendritic cell receptor Clec9A binds damaged cells via exposed actin filaments. *Immunity*, 2012, Vol. 36, no. 4, pp. 646-657.
149. Zhong Z., Zhai Y., Liang S., Mori Y., Han R., Sutterwala F.S., Qiao L. TRPM2 links oxidative stress to NLRP3 inflammasome activation. *Nat. Commun.*, 2013, Vol. 4, 1611. doi: 10.1038/ncomms2608.
150. Zhu H., Fang X., Zhang D., Wu W., Shao M., Wang L., Gu J. Membrane-bound heat shock proteins facilitate the uptake of dying cells and cross-presentation of cellular antigen. *Apoptosis*, 2016, Vol. 21, no. 1, pp. 96-109.
151. Zindel J., Kubes P. DAMPs, PAMPs, and LAMPs in immunity and sterile inflammation. *Annu. 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 14.04.2023

Отправлена на доработку 17.10.2023

Принята к печати 18.10.2023

Received 14.04.2023

Revision received 17.10.2023

Accepted 18.10.2023