

КЛЕТОЧНАЯ ГЕМОТЕСТ-СИСТЕМА *IN VITRO* ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ ИНФЛАММАСОМЫ NLRP3

Осина Н.К.¹, Волова Л.Т.¹, Лебедев П.А.¹, Шафиева И.А.¹,
Пугачев Е.И.¹, Гончаренко С.А.², Кузнецов С.И.¹, Гусякова О.А.¹,
Светлова Г.Н.¹

¹ ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,
г. Самара, Россия

² ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет», г. Самара, Россия

Резюме. В настоящее время подагрический артрит рассматривается как аутовоспалительное заболевание смешанного типа, вызванное активацией инфламмасы NLRP3 (рецептора NOD (нуклеотид-связывающий домен)-подобного белка 3). Два цитокина IL-1 β и IL-18 считаются важными биомаркерами активации инфламмасы NLRP3. Однако концентрация IL-1 β в сыворотках доноров обычно крайне низка и находится на границе уровня детекции (1-3 пг/мл), а концентрации IL-18 циркулирующего цитокина в сыворотках индивидуальных доноров сильно варьируют, что затрудняет использование данных биомаркеров в диагностике аутовоспалительных заболеваний. Мы предположили, что клетки крови пациентов, которые были сенсibilизированы в условиях *in vivo* к присутствию специфичных факторов, характерных для аутовоспалительных заболеваний и, в частности, подагрического артрита, будут продуцировать повышенные количества инфламмасом-регулируемых цитокинов по сравнению с клетками крови здоровых доноров. Было проведено сравнение IL-18 цитокина у здоровых доноров и больных с подагрическим артритом с помощью 2 методов: а) традиционного анализа уровня сывороточного цитокина IL-18 в крови и б) с помощью клеточной Гемотест-системы *in vitro*, разработанной на базе научно-исследовательского института «Биотех» СамГМУ. Проведенное сравнение этих двух методов продемонстрировало преимущества использования клеточной Гемотест-системы *in vitro* для оценки IL-18 цитокинового статуса пациентов с подагрическим артритом. Сывороточные значения IL-18 сильно варьировали и не показывали существенной разницы между донорами и пациентами с подагрическим артритом. С помощью разработанной клеточной Гемотест-системы *in vitro* обнаружены значимые количественные различия в продукции воспалительного цитокина IL-18, вырабатываемого клетками крови потенциально здоровых доноров и пациентов с подагрическим артритом. Клетки крови индивидуальных пациентов, сенсibilизированные в условиях

Адрес для переписки:

Осина Наталья Константиновна
ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения РФ
443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89.
Тел.: 8 (927) 600-52-15.
E-mail: n.k.osina@samsmu.ru

Address for correspondence:

Natalya K. Ossina
Samara State Medical University
89 Chapayevskaya St
Samara
443099 Russian Federation
Phone: +7 (927) 600-52-15.
E-mail: n.k.osina@samsmu.ru

Образец цитирования:

Н.К. Осина, Л.Т. Волова, П.А. Лебедев, И.А. Шафиева,
Е.И. Пугачев, С.А. Гончаренко, С.И. Кузнецов, О.А.
Гусякова, Г.Н. Светлова «Клеточная гемотест-
система *in vitro* для определения активности
инфламмасы NLRP3» // Медицинская иммунология,
2024. Т. 26, № 5. С. 897-904.
doi: 10.15789/1563-0625-CBI-16780

© Осина Н.К. и соавт., 2024
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

N.K. Ossina, L.T. Volova, P.A. Lebedev, I.A. Shafieva,
E.I. Pugachev, S.A. Goncharenko, S.I. Kuznetsov,
O.A. Gusiakova, G.N. Svetlova "Cell-based *in vitro* hemoassay
for evaluation of NLRP3-inflammasome activity", *Medical
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2024,
Vol. 26, no. 5, pp. 897-904.
doi: 10.15789/1563-0625-CBI-16780

© Ossina N.K. et al., 2024
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-CBI-16780

in vivo специфичными факторами, характерными для подагрического артрита, продуцируют *in vitro* в культуральную среду повышенные концентрации IL-18 по сравнению с клетками здоровых доноров. Таким образом, клеточная Гемотест-система *in vitro* может быть применена для более точной оценки цитокинового статуса пациентов.

Ключевые слова: клеточная тест-система, IL-18, инфламмасома NLRP3, подагрический артрит, сыворотка, мочевая кислота, цитокины

CELL-BASED *IN VITRO* HEMOASSAY FOR EVALUATION OF NLRP3-INFLAMMASOME ACTIVITY

Ossina N.K.^a, Volova L.T.^a, Lebedev P.A.^a, Shafieva I.A.^a, Pugachev E.I.^a, Goncharenko S.A.^b, Kuznetsov S.I.^a, Gusyakova O.A.^a, Svetlova G.N.^a

^a Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

^b Samara State Technical University, Samara, Russian Federation

Abstract. Currently, gouty arthritis is considered as a polygenic multifactorial autoinflammatory disease caused by activation of the NOD (nucleotide-binding domain) -like protein receptor 3 inflammasome NLRP3. The two cytokines IL-1 β and IL-18 are considered important biomarkers of NLRP3 inflammasome activation. However, usually the concentration of IL-1 β in donor sera is extremely low and found to be at the limit of detection level (1-3 pg/ml), while the concentration of circulating cytokine IL-18 in the sera of individual donors varies greatly. This results in difficulty using these biomarkers in the diagnosis of autoinflammatory diseases. We hypothesized that the patient's blood cells which were sensitized *in vivo* to the presence of specific factors characteristic of autoinflammatory diseases, in particular, gouty arthritis, would produce increased amounts of the inflammasome-regulated cytokines compared to blood cells obtained from healthy donors. A comparison of the IL-18 cytokine in healthy donors and patients with gouty arthritis was carried out using 2 methods: a) by traditional analysis of the level of serum circulated IL-18 and b) by using a cell-based Hemoassay *in vitro* developed at the research institute "Biotech" SamGMU. The comparative analysis demonstrated the advantages of using an *in vitro* cell-based Hemoassay to assess the IL-18 cytokine status of patients. Serum IL-18 values varied widely and showed no significant difference between donors and patients with gouty arthritis. Using the developed cell-based Hemoassay *in vitro*, significant quantitative differences in the production of the inflammatory cytokine IL-18 produced by blood cells of potentially healthy donors and patients with gouty arthritis were detected. Blood cells of individual patients, sensitized *in vivo* with specific factors characteristic of gouty arthritis, produce increased concentrations of IL-18 in the cell growth medium *in vitro* compared to cells from healthy donors. Thus, the *in vitro* cell-based Hemoassay can be used for a more accurate assessment of the cytokine status of patients.

Keywords: cell-based assay, IL-18, inflammasome NLRP3, gouty arthritis, serum, uric acid, cytokines

Сокращения

МК — мочевая кислота; ИФА — Иммуноферментный анализ; IL-18 — интерлейкин-18; NLRP3 — инфламмасома NOD (nucleotide-binding oligomerization domain)-подобного рецепторного белка 3; PRRs — Pattern Recognition Receptors; PAMPs — Pathogen associated molecular patterns; DAMPs — Damage associated molecular patterns.

Введение

В настоящее время подагра рассматривается как системное аутовоспалительное заболевание,

вызванное активацией инфламмасы NLRP3 (NOD (nucleotide-binding oligomerization domain)-подобного рецепторного белка 3) [14, 15]. Впервые инфламмасы были описаны исследовательской группой под руководством Юрга Чоппа в 2002 году [16]. Инфламмасы обеспечивают работу врожденного иммунитета и защищают организм от патогенов и повреждения тканей. Любой сбой в механизме активации инфламмасы ведет к развитию так называемых «инфламмосомных» заболеваний. С открытием инфламмосом системные воспалительные болезни условно делятся на аутовоспалительные и аутоиммунные.

При аутоиммунных заболеваниях иммунная система теряет толерантность к собственным белкам и с помощью аутореактивных лимфоцитов атакует собственные ткани организма. При аутовоспалении идет активация врожденного иммунитета без участия аутореактивных лимфоцитов, что приводит к развитию тканевого повреждения при отсутствии аутоиммунных нарушений. К так называемым чисто аутовоспалительным заболеваниям относятся множественные виды периодических лихорадок, которые обусловлены мутациями в доменах инфламмасом, приводящих к постоянной активации инфламмасом и, соответственно, рецидивов воспаления, не связанных с инфекцией.

Была установлена связь между подагрическим синдромом и инфламмасомами вида NLRP3, и было показано, что инфламмасома NLRP3 индуцирует серию каскадных реакций воспаления за счет участия клеток крови — макрофагов, моноцитов и нейтрофилов [4, 7, 8]. Активация инфламмасом осуществляется путем самосборки инфламмасомного многомолекулярного комплекса в цитоплазме клеток в ответ на клеточное повреждение и инфекции. Исследователи смогли точно установить роль инфламмасы NLRP3 в патогенезе подагрического артрита [14]. 2-сигнальная система активации инфламмасы NLRP3 продемонстрирована на рисунке 1. Комбинация 2 сигналов опосредует и индуцирует серию каскадных реакций подагрического воспаления при участии клеток крови. Природа данных сигналов слишком многообразна и поэтому до конца не установлена (патогены, нуклеиновые кислоты, клеточные метаболиты, токсины и т. д.). Условно сигналы разделены на PAMPs (Pathogen associated molecular patterns) и DAMPs (Damage associated molecular patterns). Считается, что сигнал 1 сенситизирует (priming) клетки через PRRs (Pattern Recognition Receptors) и только после сенситизации клеток наличие сигнала 2, которым может быть, в частности, мочевая кислота, вызывает активацию инфламмасом [15, 16]. Активированные инфламмасы NLRP3 способствуют высвобождению зрелых форм IL-1 β и IL-18 в окружающую среду, что имеет решающее значение для иницирования острой воспалительной реакции при обострении подагрического артрита. Долгое время считалось, что мочевая кислота вызывает воспаление через активацию инфламмасом NLRP3 только вследствие формирования кристаллов, но впоследствии оказалось, что растворимая мочевая кислота, проникая в клетки через специальные транспортеры, может также активировать инфламмасы NLRP3 [4, 6].

Изучение механизмов подагрического воспаления указывает на прямую связь между по-

дагрой и продукцией инфламмасом-регулируемого воспалительного цитокина IL-1 β [13]. IL-1 β -ингибирующая терапия с использованием моноклональных антител канакинумаб успешно применяется в лечении подагрического артрита [10, 11]. Поскольку вторым хорошо изученным инфламмасом-регулируемым цитокином является провоспалительный цитокин IL-18, крайне важно оценить роль данного цитокина в развитии подагры. Однако имеющиеся литературные данные об участии данного цитокина в развитии подагрического артрита часто демонстрируют противоречивые результаты [9]. Концентрация IL-18 в сыворотке потенциально здоровых доноров сильно варьирует и может достигать 1000 пг/мл, а при определенных патологиях, включая иммуновоспалительные ревматические заболевания, может быть и значительно выше, достигая микрограмм на мл [5]. Нужно отметить, что сыровоточные значения инфламмасом-регулируемых интерлейкинов IL-1 β и IL-18 кардинально отличаются: IL-1 β обычно находится на границе уровня детекции $3,6 \pm 1,01$ пг/мл, а средний уровень IL-18 у практически здоровых доноров варьирует в пределах $267,1 \pm 14,63$ [3]. Предельно низкая концентрация IL-1 β и сильно варьируемая концентрация IL-18 в сыворотке человека осложняет использование данных биомаркеров для оценки цитокинового статуса пациентов с инфламмасомными заболеваниями. В связи с этим для оценки влияния различных иммуномодулирующих факторов на цитокиновый статус пациентов была предложена клеточная тест-система *in vitro*, основанная на клетках крови индивидуальных доноров [1]. Была продемонстрирована корреляция между содержанием IL-18 и повышенных концентраций мочевой кислоты в культуральной среде, содержащей клетки крови пациентов с диагнозом гиперурикемия [2]. В предыдущей работе нами была выдвинута гипотеза, что клетки крови пациентов, которые были сенситизированы в условиях *in vivo* к присутствию специфичных факторов, характерных для того или иного заболевания, будут продуцировать другой спектр (или количественное соотношение) цитокинов, по сравнению с клетками крови потенциально здоровых доноров. В данной работе представлены результаты по проверке данной гипотезы на примере анализа инфламмасом-регулируемого цитокина IL-18, вырабатываемого в культуральную среду клеток крови индивидуальных пациентов с подагрическим артритом. Было проведено сравнение концентраций данного цитокина в сыворотке и в культуральной среде клеток крови тех же доноров в условиях *in vitro* с использованием гемотест-системы. Проведенное сравнение продемонстрировало преимущества использо-

вания клеточной гемотест-системы *in vitro* для оценки IL-18 цитокинового статуса пациентов с подагрическим артритом.

Материалом для исследования послужили образцы крови потенциально здоровых лиц из Самарской областной клинической станции переливания крови (ГБУЗ «СОКСПК») и образцы крови пациентов с диагнозом подагрический артрит из клиник Самарского государственного медицинского университета (клиники СамГМУ). В рамках проведения исследования была оформлена разрешительная документация Биоэтического комитета СамГМУ (протокол № 215 от 20.01.2021 г.). В 100% эпизодов ГБУЗ «СОКСПК» это были лица мужского пола. Пациенты из клиник СамГМУ были обоего пола. Характеристики пациентов с острой формой подагры представлены в таблице 1.

Отбор участников исследования из реестра доноров ГБУЗ «СОКСПК» производили рандомизировано. Каждый участник подписал добровольное информированное согласие на обработку персональных данных, а также на передачу

биологического материала (венозной крови) в рамках проводимого исследования. Венозную кровь забирали в вакуумные пробирки с ЭДТА (Kometaline, Россия). Процедуру проводили утром натощак. Вакутейнеры с кровью хранили при комнатной температуре не более 4 часов после забора крови.

Клеточная гемотест-система была использована как описано [2]. Кратко, цельную кровь разводили питательной средой RPMI (ООО «БиолоТ», Россия), содержащей 50 ед/мл пенициллина и 50 мкг/мл стрептомицина (ООО «БиолоТ», Россия). 200 мкл аликвоты 5-кратно разбавленной крови разливали по лункам 96-луночного планшета (TPP, Швейцария) в множественных репликах. Планшеты инкубировали при 37 °C и 5% CO₂ в течение 22±4 часов. Через указанное время проводили отбор 100 мкл культуральной среды в 1.5 мл микропробирки, которые замораживали при -20°C для иммуноферментного анализа (ИФА). Образцы сывороток и культуральной среды клеток анализировали в соответствии с инструкциями производителя Иммуноферментного

ТАБЛИЦА 1. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ПОДАГРИЧЕСКИМ АРТРИТОМ ИЗ КЛИНИК СамГМУ

TABLE 1. PROFILE OF PATIENTS WITH GOUTY ARTHRITIS FROM THE CLINICS OF THE SAMARA STATE MEDICAL UNIVERSITY

№ пациента Patient No.	ПЗ P3	П4 P4	П5 P5
Пол Sex	Жен. Female	Жен. Female	Муж. Male
Возраст Age	64	71	43
Диагноз клинический Clinical diagnosis	Подагрический артрит, тофусный Urarthritis, tophaceous	Подагрический артрит, интермиттирующий Urarthritis, intermittent	Подагрический артрит, тофусный Urarthritis, tophaceous
Максимальное МК / мкмоль/л (Обострение) Maximum UA / $\mu\text{mol/L}$ (exacerbation)	520	480	620
Лекарства Drugs	н/о Unexamined (None of prescriptions)	Аллопуринол 100 мг; Лорноксикам 8 мг Allopurinol 100 mg; Lornoxicam 8 mg	Аллопуринол 100 мг; Лорноксикам 8 мг Allopurinol 100 mg; Lornoxicam 8 mg
МК после уратопонижающей терапии, мкмоль/л UA after urate-lowering therapy, $\mu\text{mol/L}$	н/о Unexamined	327,3	338,1
Сопутствующие заболевания Co-existing disease	ИБС Coronary artery disease	ИБС Coronary artery disease	Нет None
Дебют подагры Gout manifestation	3 года 3 years	15 лет 15 years	4 года 4 years

анализа (ИФА) АО «Вектор-Бест» (Россия). Чувствительность ИФА для IL-18 составляла 2 пг/мл.

Со станции переливания крови были выбраны три здоровых доноров с разным содержанием мочевой кислоты (МК) (195; 249,1; 374,9 мкмоль/л) и три пациента с подагрическим артритом (характеристики пациентов представлены в таблице 1), у которых в день забора крови МК в сыворотке составляла > 400 мкмоль/л (П4 = 405,9; П3 = 479,7 и П5 = 498,3). Концентрация IL-18 в сыворотке пациентов демонстрировала сильно варьируемые значения от 274 пг/мл до 1614 пг/мл (рис. 2). Усредненные значения концентраций IL-18 были выше у больных с подагрическим артритом ($918,23 \pm 603,13$) по сравнению с контрольной группой доноров ($552,22 \pm 366,72$), при этом среднестатистические отклонения превышали 50% отметку средних значений. В целом же не существовало прямой корреляции между концентрациями IL-18 и содержанием МК в сыворотках доноров. Культивируемые *in vitro* клетки крови тех

же самых доноров были использованы в качестве гемотест-системы для определения их способности продуцировать IL-18 в культуральную среду в условиях *in vitro*. Мы предположили, что *in vivo* сенсibilизированные клетки крови пациентов с диагнозом «подагрический артрит», которые подвергались пролонгированному воздействию повышенных концентраций мочевой кислоты (и/или других инфламасом-активирующих молекул), будут по-другому продуцировать IL-18, чем клетки потенциально здоровых доноров, у которых уровень мочевой кислоты был в норме. В тот же день, используя тех же доноров, у которых определяли сывороточное содержание IL-18, было проведено сравнение IL-18 продукции клетками крови в культуральную среду в условиях *in vitro* с помощью гемотест-системы (рис. 2).

Сравнение значений IL-18 в сыворотке и в культуральной среде клеток крови доноров и пациентов с подагрическим артритом выявило существенные различия в продукции IL-18 (рис. 2).

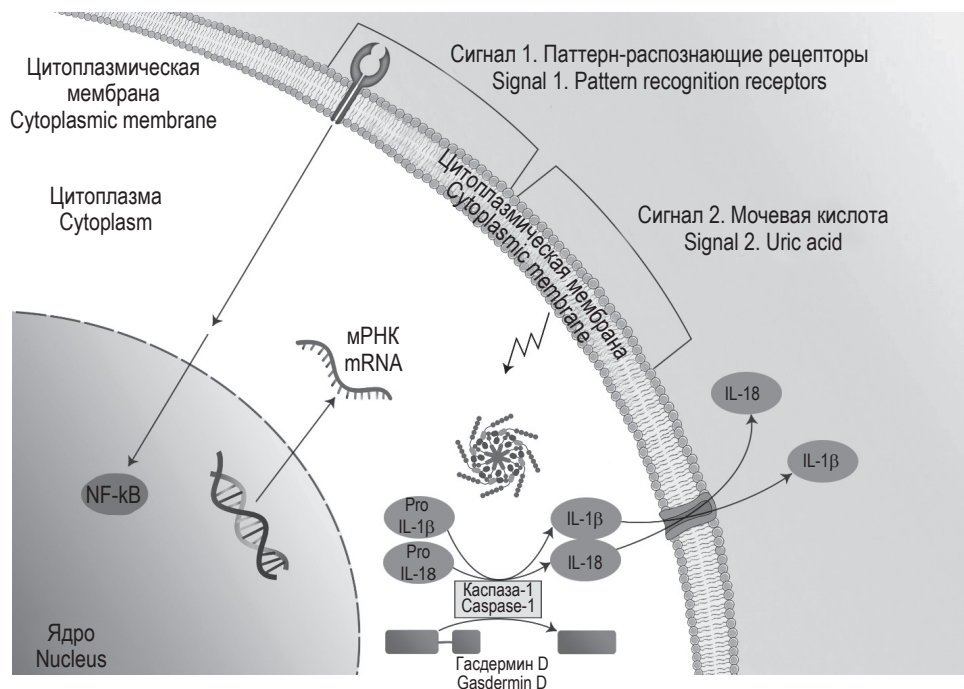


Рисунок 1. 2-сигнальная активация инфламмасы NLRP3

Примечание. Активация инфламмасы NLRP3 способствует высвобождению caspase-1, которая превращает неактивные формы про-IL-1β и про-IL-18 в активные IL-1β и IL-18 соответственно. Сигнал 1 при взаимодействии с паттерн-распознающими (PRR) рецепторами сенсibilизирует клетки (прайминг), вызывая активацию транскрипционного фактора NF-κB, который в свою очередь обеспечивает транскрипцию генов caspase-1 и про-IL-1β. мРНК данных генов деградирует в отсутствие Сигнала 2, которым могут служить различные стимуляторы, включая кристаллическую или растворимую форму мочевой кислоты. Только при наличии 2 сигналов идет образование Gasdermin-D – регулируемых мембранных пор и высвобождение зрелых форм интерлейкинов IL-1β и IL-18 в окружающую среду.

Figure 1. Two-signal pathway activation of the NLRP3 inflammasome

Note. Activated NLRP3 inflammasomes promote the release of Caspase-1, which converts the inactive forms of pro-IL-1β and pro-IL-18 to mature active IL-1β and IL-18, respectively. Signal 1 through the interaction with pattern recognition receptors (PRRs) sensitizes cells (priming), causing activation of the transcription factor NF-κB, which in turn ensures transcription of the caspase-1 and pro-IL-1β genes. The mRNA of these genes is degraded in the absence of Signal 2, which could be various stimulators, including crystalline or soluble forms of uric acid. The presence of 2 signals is required to form Gasdermin-D – regulated membrane pores and to release the mature forms of interleukins IL-1β and IL-18 into the extracellular environment.

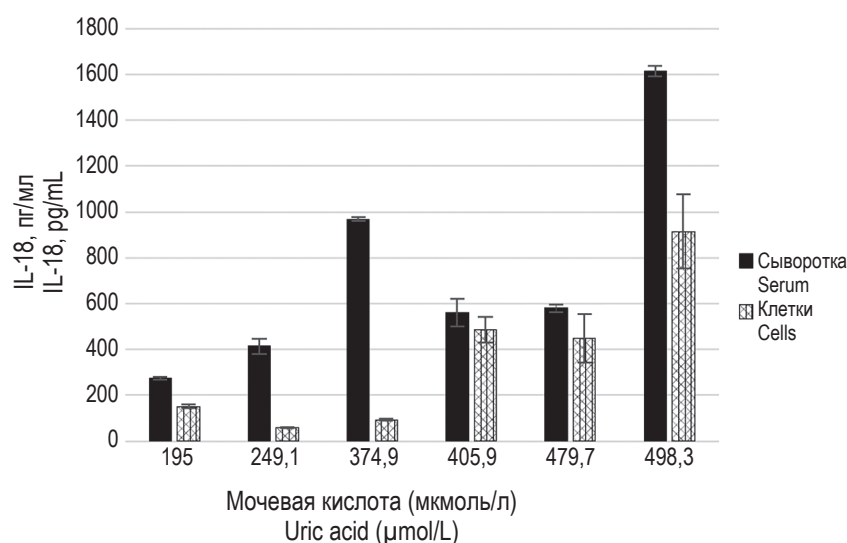


Рисунок 2. Сравнение концентраций IL-18 в сыворотках и культуральной среде гемотест-системы *in vitro*, содержащей клетки крови доноров (с показателями МК в крови 195, 249.5, 374.9 мкмоль/л) и пациентов с подагрическим артритом и гиперурикемией (с показателем МК 405.9; 479.7; 498.3 мкмоль/л)

Figure 2. Comparison of IL-18 concentrations in sera and cell growth media of cell-based hemotest *in vitro*, containing blood cells from donors (with uric acid values of 195, 249.5, 374.9 $\mu\text{mol/L}$) and patients with gouty arthritis and hyperuricemia (with uric acid values of 405.9, 479.7, 498.3 $\mu\text{mol/L}$)

Несмотря на индивидуальные вариации в продукции IL-18 существовала статистически значимая корреляция повышенной секреции IL-18 в культуральную среду гемотест-системы *in vitro*, содержащей клетки крови больных с подагрой по сравнению с клетками от здоровых доноров (рис. 2). Разница усредненных значений IL-18 в культуральной среде доноров и пациентов с подагрическим артритом была более выраженной по сравнению с сывороточными значениями и составляла $101,77 \pm 45,95$ (доноры) и $615,6 \pm 259,09$ (пациенты). При этом среднестатистические отклонения не превышали 50%-ную отметку средних значений. Таким образом, эти данные подтверждают нашу гипотезу, что клетки здоровых доноров и клетки пациентов, которые были сенсibilизированы в условиях *in vivo* к присутствию специфических факторов, характерных для того или иного заболевания, будут продуцировать разное количество инфламмасом-регулируемых и, возможно, разный спектр других провоспалительных цитокинов, что позволит проводить более целенаправленную диагностику и прогнозирование развития заболевания. Согласно представленным данным, клетки крови пациентов с подагрическим артритом, которые в условиях *in vivo* находились пролонгированное время в присутствии повышенных концентраций МК, продолжали вырабатывать повышенные количества IL-18 в условиях *in vitro* по сравнению с клет-

ками здоровых доноров. За счет этого феномена значения IL-18 в культуральной среде, содержащей клетки крови пациентов с подагрой, были приближены к значениям IL-18 в сыворотке, а клетки доноров, у которых МК была в норме, продуцировали значительно меньшее количество цитокина по сравнению с концентрациями IL-18 в сыворотке этих доноров. Надо отметить, что в отличие от IL-1 β транскрипция IL-18 имеет конститутивный характер [12]. Возможно, за счет конститутивного характера транскрипции IL-18 наблюдается накопительный эффект присутствия IL-18 в сыворотке доноров.

Представленные данные укладываются в общепринятую модель сенсibilизации клеток крови больных подагрой в условиях *in vivo*, хотя не исключают варианта, что не только МК, но и другие инфламмасом-активирующие факторы (PAMPs/DAMPs) могли также оказывать сенсibilизирующий эффект на клетки пациентов с подагрой. Эти данные позволяют рекомендовать масштабный скрининг продукции IL-18 у пациентов с подагрическим артритом для мониторинга заболевания. Недостатком этого исследования является маленькая выборка пациентов. Планируется провести более масштабированное сравнение IL-18 статуса пациентов с использованием клеточной гемотест-системы *in vitro* до и после применения лекарственных препаратов противовоспалительного, антицитокинового и

уратопонижающего действия. Возможно, введение индекса корреляции концентраций цитокинов/хемокинов для больных с хроническими аутовоспалительными заболеваниями позволит более точно проводить персонифицированную диагностику. Другим перспективным направлением в использовании гемотест-системы *in vitro* является тестирование лекарственных препаратов, ингибирующих активность инфламматорного воспаления, таких как колхицин и аникра (моноклональные антитела к IL-1 β). Получены предварительные результаты об эффективности использования данного подхода (данные не приведены). Таким образом, с помощью разработанной клеточной гемотест-системы *in vitro* обнаружены количественные различия в продукции воспалительного цитокина IL-18, вырабаты-

ваемых клетками крови потенциально здоровых доноров и пациентов с подагрическим артритом. Показано, что *in vitro* клетки крови пациентов, сенсibilизированные в условиях *in vivo* специфичными факторами, характерными для подагрического артрита, продуцируют в культуральную среду повышенные концентрации IL-18, чем клетки потенциально здоровых доноров.

Благодарности

Благодарим Рябова Н.А. и Данильченко О.П. за техническую поддержку и ценные предложения.

Финансирование

Публикация размещена при участии Балтийского федерального университета им. И. Канта.

Список литературы / References

1. Волова Л.Т., Осина Н.К., Кузнецов С.И., Гусякова О.А., Алексеев Д.Г., Пугачев Е.И., Гончаренко С.А. Донор-специфичная продукция цитокинов клетками крови под влиянием иммуномодуляторов: новые аспекты персонифицированного подхода в медицине // Наука и инновации в медицине, 2022. Т. 7, № 4. С. 250-257. [Volova L.T., Osina N.K., Kuznetsov S.I., Gusyakova O.A., Alekseev D.G., Pugachev E.I., Goncharenko S.A. Donor-specific production of cytokines by blood cells under the influence of immunomodulators: New aspects of a personalized approach in medicine. *Nauka i innovatsii v meditsine = Science and Innovations in Medicine*, 2022, Vol. 7, no. 4, pp. 250-257. (In Russ.)]
2. Волова Л.Т., Пугачев Е.И., Старикова Т.В., Лебедев П.А., Шафиева И.А., Кузнецов С.И., Гусякова О.А., Светлова Г.Н., Осина Н.К. *In vitro* клеточная гиперурикемическая гемотест-система для определения цитокинового статуса пациентов с подагрическим артритом // Наука и инновации в медицине, 2024. Т. 9, № 1. С. 14-21. [Volova L.T., Pugachev E.I., Starikova T.V., Lebedev P.A., Shafieva I.A., Kuznetsov S.I., Gusyakova O.A., Svetlova G.N., Osina N.K. *In vitro* cell-based Hyperuricemia-hemotest bioassay for cytokine status evaluation in patients with gouty arthritis. *Nauka i innovatsii v meditsine = Science and Innovations in Medicine*, 2024, Vol. 9, no. 1, pp. 14-21. (In Russ.)]
3. Зайцева Г.А., Вершинина О.А., Матрохина О.И., Сенькина Е.А., Карпова М.В. Цитокиновый статус доноров крови и её компонентов // Фундаментальные исследования, 2011. Т. 3. С. 61-65. [Zaitseva G.A., Vershinina O.A., Matrokhina O.I., Senkina E.A., Karpova M.V. Cytokine status of the donors of blood and its components. *Fundamentalnye issledovaniya = Fundamental Research*, 2011, no. 3, pp. 61-65. (In Russ.)]
4. Малышев И.Ю., Пихлак А.Э., Буданова О.П. Молекулярные и клеточные механизмы воспаления при подагре // Научно-практический журнал «Патогенез», 2019. № 4. С. 4-13. [Malyshev I.Yu., Pihlak A.E., Budanova O.P. Molecular and cellular mechanisms of inflammation in gout. *Nauchno-prakticheskiy zhurnal "Patogenez" = Scientific and practical journal "Pathogenesis"*, 2019, no. 4, pp. 4-13. (In Russ.)]
5. Насонов Е.Л., Авдеева А.Л. Интерлейкин 18 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях и COVID-19 // Наука и практика ревматологии, 2022. № 2. С. 195-204. [Nasonov E.L., Avdeeva A.S. Interleukin 18 in Immune-mediated rheumatic diseases and COVID-19. *Nauka i praktika revmatologii = Rheumatology Science and Practice*, 2022, no. 2, pp. 195-204. (In Russ.)]
6. Braga T.T., Forni M., Correa-Costa M., Ramos R., Barbuto J., Branco P., Castoldi A., Hiyane M., Davanzo M., Latz E., Franklin B., Kowaltowski A., Camara N. Soluble Uric Acid Activates the NLRP3 Inflammasome. *Sci. Rep.*, 2017, Vol. 7, 39884. doi: 10.1038/srep39884.
7. Cavalcanti N.G., Marques C., Lins e Lins T., Pereira M., Rêgo M., Duarte A., Pitta I., Pitta M. Cytokine profile in gout: inflammation driven by IL-6 and IL-18? *Immunol. Invest.*, 2016, Vol. 45, no. 5, pp. 383-395.
8. Giamarellos-Bourboulis E.J., Mouktaroudi M., Bodar E., van der Ven J., Kullberg B.J., Netea M.G., van der Meer J.W. Crystals of monosodium urate monohydrate enhance lipopolysaccharide-induced release of interleukin 1 β by mononuclear cells through a caspase 1-mediated process. *Ann. Rheum. Dis.*, 2009, Vol. 68, no. 2, pp. 273-278.
9. Inokuchi T., Moriwaki Y., Tsutsui H., Yamamoto A., Takahashi S., Tsutsumi Z., Ka T., Nakanishi K., Yamamoto T. Plasma interleukin (IL)-18 (interferon-gamma-inducing factor) and other inflammatory cytokines in patients with gouty arthritis and monosodium urate monohydrate crystal-induced secretion of IL-18. *Cytokine*, 2006, Vol. 33, no. 1, pp. 21-27.
10. Jena M., Tripathy A., Mishra A., Maiti R. Effect of canakinumab on clinical and biochemical parameters in acute gouty arthritis: a meta-analysis. *Inflammopharmacology*, 2021, Vol. 29, no. 1, pp. 35-47.

11. Jeria-Navarro S., Gomez-Gomez A., Park H., Calvo-Aranda E., Corominas H., Pou M., Diaz-Torne C. Effectiveness and safety of anakinra in gouty arthritis: A case series and review of the literature. *Front. Med. (Lausanne)*, 2023, Vol. 9, 1089993. doi: 10.3389/fmed.2022.1089993.
12. Kaplanski G. Interleukin-18: Biological properties and role in disease pathogenesis. *Immunol. Rev.*, 2018, Vol. 281, no. 1, pp. 138-153.
13. Li G., Zhang H., Ma H., Qu S., Xing Q., Wang G. MiR-221-5p is involved in the regulation of inflammatory responses in acute gouty arthritis by targeting IL-1 β . *Int. J. Rheum. Dis.*, 2021, Vol. 24, no. 3, pp. 335-340.
14. Liu Y., Wang J., Li J. Role of NLRP3 in the pathogenesis and treatment of gout arthritis. *Front. Immunol.*, 2023, Vol. 14, 1137822. doi: 10.3389/fimmu.2023.1137822.
15. Martinon F. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*, 2006, Vol. 440, no. 7081, pp. 237-241.
16. Martinon F., Burns K., Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol. Cell.*, 2002, Vol. 10, no. 2, pp. 417-426.

Авторы:

Осина Н.К. — к.б.н., ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института «БиоТех» ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Самара, Россия

Волова Л.Т. — д.м.н., профессор, директор Научно-исследовательского института «БиоТех» ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Самара, Россия

Лебедев П.А. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии с курсом функциональной диагностики, Институт профессионального образования ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Самара, Россия

Шафиева И.А. — к.м.н., заведующая отделением эндокринологии и ревматологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Самара, Россия

Пугачев Е.И. — научный сотрудник Научно-исследовательского института «БиоТех» ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Самара, Россия

Гончаренко С.А. — студент ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет», г. Самара, Россия

Кузнецов С.И. — к.м.н., ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института «БиоТех» ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Самара, Россия

Гусякова О.А. — д.м.н., заведующая кафедрой фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Самара, Россия

Светлова Г.Н. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Самара, Россия

Authors:

Ossina N.K., PhD (Biology), Leading Research Associate, Research Center "BioTech", Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

Volova L.T., PhD, MD (Medicine), Professor, Director, Research Center "BioTech", Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

Lebedev P.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Therapy with a Course of Functional Diagnostics, Institute of Postgraduate Education, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

Shafieva I.A., PhD (Medicine), Head, Department of Endocrinology and Rheumatology, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

Pugachev E.I., Research Associate, Research Center "BioTech", Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

Goncharenko S.A., Student, Samara State Technical University, Samara, Russian Federation

Kuznetsov S.I., PhD (Medicine), Leading Research Associate, Research Center "BioTech", Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

Gusyakova O.A., PhD, MD (Medicine), Head, Department of Fundamental and Clinical Biochemistry with Laboratory Diagnostics, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

Svetlova G.N., PhD (Medicine), Associate Professor, Faculty Therapy Department, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

Поступила 31.03.2024
Отправлена на доработку 06.04.2024
Принята к печати 18.04.2024

Received 31.03.2024
Revision received 06.04.2024
Accepted 18.04.2024