

ПАНОПТОЗ И ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ СОЕДИНИТЕЛЬНЫЕ DAMPs В ПАТОГЕНЕЗЕ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Саидов М. З.¹

¹ ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет»

PANOPTOSIS AND EXTRACELLULAR CONNECTIVE TISSUE DAMPS IN THE PATHOGENESIS OF IMMUNE-INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES

Saidov M. Z. ^a

^a Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Dagestan State Medical University", Makhachkala, Russian Federation

Резюме

Клиническая картина иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) характеризуется полисиндромностью, поражением всех внутренних органов, прогрессированием воспалительного процесса, отсутствием чётких диагностических и дифференциально-диагностических критериев. В настоящее время теоретической платформой, позволяющей обосновать патогенетические причинно-следственные связи при ИВРЗ, является концепция системного стерильного воспалительного процесса в рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани, обусловленного выделением провоспалительных DAMPs, взаимодействием DAMPs с PRR дендритных клеток, а также клеток макрофагально-моноцитарного ряда, индукцией деструктивного DAMP-специфического иммунного ответа в форме продукции полиорганных DAMP-специфичных ауто-АТ, гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , IL-18, IL-33, IFN- γ , IFN- α , IFN- β), экспансии DAMP-специфических ауто-реактивных Th1- и Th17-лимфоцитов и ингибции регуляторны Т-лимфоцитов (Treg). Источником внутриклеточных провоспалительных DAMPs при ИВРЗ являются некроз, апоптоз, пироптоз, некроптоз клеток воспалительного инфильтрата а также автономный вариант воспалительной гибели клеток – ПАНоптоз. Современные данные свидетельствуют о том, что апоптоз, пироптоз и некроптоз представляют собой не изолированные формы программируемой клеточной гибели, а взаимосвязанные звенья единого интегративного механизма, названного ПАНоптозом. В условиях хронического стерильного воспаления, характерного для ИВРЗ, активация ПАНоптоза приводит к массивному высвобождению DAMP-молекул и провоспалительных цитокинов, формируя самоподдерживающийся порочный круг. Активное участие в прогрессировании стерильного воспаления при ИВРЗ принимают внеклеточные соединительнотканые DAMPs - бигликан, декорин, люмикан, фибромодулин гиалуронан, версикан, агрекан и др. Указанные DAMPs, взаимодействуя PRR-рецепторами клеток врождённого иммунитета, индуцируют провоспалительный, полиорганный, деструктивный иммунный ответ с дальнейшим прогрессированием стерильного воспаления. В работе представлен анализ молекулярно-клеточных процессов, позволивший обосновать формирование самоподдерживающегося порочного круга при ИВРЗ: «вероятные этиологические факторы при ИВРЗ (ауто-АГ, микроорганизмы, УФО и др.) → гибель клеток → выделение провоспалительных DAMPs → PRR-DAMPs взаимодействие → индукция ПАНоптоза → выделение новых провоспалительных DAMPs паноптотическими клетками → прогрессирование стерильного воспаления».

Есть все основания считать, что ПАНоптоз-активацию стерильного воспаления при ИВРЗ можно использовать в качестве критерия активности заболевания и прогностического маркера терапевтического ответа. Изучение сигнальных путей, адапторных молекул, транскрипционных факторов PRR-DAMPs-взаимодействия позволило обозначить “контрольные точки”

Medical Immunology (Russia)

таргетной терапии при ИВРЗ. Ими могут быть: белок 1, связывающийся с Z-ДНК (ZBP1), рецептор-взаимодействующие серин/треониновые киназы 1 и 3 (RIPK1 и RIPK3), NLRP3-инфламماسома, каспаза-8, как “молекулярный регулятор” гибели клеток, способствующей ПАНоптозу. Таким образом получает право на существование терапия ИВРЗ на основании знаний молекулярно-клеточных процессов при воспалительной гибели клеток. Реализация этой концепции открывает перспективы создания новых диагностических тестов, таргетных препаратов и персонализированных протоколов лечения при ИВРЗ.

Ключевые слова: ревматические болезни; стерильное воспаление; ПАНоптоз; соединительнотканые DAMPs; PRR-рецепторы; врождённый и адаптивный иммунитет.

Abstract

The clinical picture of immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (IMIRD) is characterized by polymorphism. Currently, the theoretical platform allowing to understand the pathogenesis of IMIRD is the concept of a systemic sterile inflammatory process in connective tissue caused by the release of proinflammatory DAMPs, the interaction of DAMPs with PRR of dendritic cells and macrophages, the induction of a destructive DAMP-specific immune response in the form of production of multiorgan DAMP-specific auto-antibodies, hyperproduction of proinflammatory cytokines, expansion of DAMP-specific autoreactive Th1 and Th17 lymphocytes and inhibition of regulatory T lymphocytes (Treg). The source of intracellular proinflammatory DAMPs in IMIRD are necrosis, apoptosis, pyroptosis, and necroptosis of inflammatory infiltrate cells, as well as PANoptosis. Activation of PANoptosis leads to a massive release of DAMPs and proinflammatory cytokines, creating a self-sustaining vicious cycle. Extracellular connective tissue DAMPs - biglycan, decorin, lumican, fibromodulin, hyaluronan, versican, aggrecan, etc. actively participate in the progression of sterile inflammation in IMIRD. The paper presents an analysis of molecular and cellular processes that make it possible to substantiate the formation of a self-sustaining vicious circle in IMIRD: "probable etiological factors in IRR (auto-antigen, microorganisms, UVR, etc.) → cell death → release of pro-inflammatory DAMPs → PRR-DAMPs interaction → induction of PANoptosis → release of new pro-inflammatory DAMPs by PANoptotic cells → progression of sterile inflammation." There is every reason to believe that PANoptosis activation of sterile inflammation in IMIRD can be used as a criterion for disease activity and a prognostic marker for resistance to therapy. Studies of signaling pathways, adaptor molecules, and transcription factors, including PRR-DAMP interactions, have allowed us to identify "checkpoints" for targeted therapy in IMIRD. These may include Z-DNA binding protein 1 (ZBP1), receptor-interacting serine/threonine kinases 1 and 3 (RIPK1 and RIPK3), the NLRP3 inflammasome, and caspase-8, which acts as a "molecular regulator" of cell death that promotes PANoptosis. Thus, pathogenetically based therapy for IMIRD, based on knowledge of the molecular and cellular processes involved in inflammatory cell death, is becoming feasible. Implementation of this concept opens up prospects for the development of new diagnostic tests, targeted drugs, and personalized treatment protocols for IMIRD.

Keywords: rheumatic diseases; sterile inflammation; PANoptosis; connective tissue DAMPs; PRR receptors; innate and adaptive immunity.

1 Введение

На протяжении многовековой истории изучения ревматических заболеваний постоянно увеличивающийся массив клинико-экспериментальных данных, использование наиболее информативных методов исследования, новых концептуальных идей и подходов, применение самых разнообразных лечебных средств не привели к стандартам нозологической диагностики, патогенетически обоснованной и клинически эффективной терапии ревматических заболеваний. Уникальной особенностью ревматических заболеваний является широчайшая вариабельность клинической картины, размытость диагностических и дифференциально-диагностических критериев, наличие перекрывающихся форм (overlap syndroms) и клинических масок ревматических заболеваний, полисиндромность и прогрессирование воспалительного процесса. Системные поражения соединительной ткани, а также васкулиты, лежащие в основе иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), протекают волнообразно, с повторными обострениями и ремиссиями, как спонтанными, так и обусловленными применяемыми современными методами лечения.

Многообразие клинических фенотипов при ИВРЗ (устаревшее название – коллагенозы) наиболее полно представлено в монографии Е.М. Тареева «Коллагенозы (системная красная волчанка, системная склеродермия, дерматомиозит, узелковый периартериит)». Изд. «Медицина», Москва – 1965, 380 с. [9] В ней автор, на основании собственного богатого клинического опыта, подчёркивает «безграничную пестроту клинических проявлений» ИВРЗ. В частности, системность, полиорганность поражения при системной красной волчанке (СКВ) обуславливает ситуацию, при которой “трудно найти ей место в привычной органной классификации болезней“. Поэтому “концепция аутоагрессивности представляет собой центральную ось всей проблемы СКВ. При СКВ термин «системная» с одной стороны указывает на общий (конституциональный) характер заболевания, а с другой – на то, что одновременно имеет место поражение многих систем, прежде всего висцеральных, т.е. заболевание является многосистемным, или плюривисцеральным” (стр. 8).

В монографии представлены случаи, когда при СКВ поражение суставов носит клинические признаки ревматоидного артрита (РА) и это поражение имело часто большее диагностическое значение, чем “бабочка“. Поражение скелетных мышц при СКВ (волчаночный миозит) могло достигать степени поражения мышц при дерматомиозите, морфологически неотличимые друг от друга. Поражение кожи при СКВ чрезвычайно разнообразно, полиморфно и изменчиво, что стирает дифференциально-диагностические критерии. Фиброз

лёгких и легочные васкулиты встречаются как при СКВ, так и при системной склеродермии, смешанных заболеваниях соединительной ткани. Поражение миокарда, эндокарда (эндокардит Либмана-Сакса) при СКВ аналогичны поражению этих отделов сердца при ревматизме. Поражения

органов кроветворения при СКВ носит типичные черты гематологических заболеваний (анемии, тромбоцитопенической пурпуры, агранулоцитоза).

Феномен волчаночных клеток считался специфичным для СКВ. Однако “на первое место по обнаружению волчаночных клеток, несомненно, надо поставить ревматоидный артрит – болезнь по существу представляющая как бы мягкий вариант, «младшую сестру» системной красной волчанки” (стр.90). Также эти клетки обнаруживаются при склеродермии, дерматомиозите, узелковом периартериите.

В числе ранних предсистемных синдромов СКВ присутствуют рецидивирующие тромбозы, плеврит, синдром Рейно, и особенно суставной и нефритической синдромы. Автор выделяет клинические маски СКВ в виде геморрагического васкулита, симптомов узелкового периартериита, сыпчатой болезни.

При системной склеродермии ревматоидноподобный суставной синдром встречается у большинства больных. Интерстициальный фиброзирующий миозит при системной склеродермии не имеет четких дифференциально-диагностических критериев с дерматомиозитом. Поражения легких при системной склеродермии и при висцеральной склеродермии в виде диффузного фиброза патогенетически схожи со склеротическими процессами в легких при СКВ. Склеродермитический процесс в миокарде и эндокарде, митральные пороки напоминают собственно ревмокардитическое поражение сердца. Диффузный нефрит при системной склеродермии имеет черты сходства с люпус-нефритом. Неврологические проявления системной склеродермии однотипны при всех ИВРЗ.

Обобщая вышеуказанные данные, автор пишет: “при чрезвычайно большом разнообразии клинических проявлений системной склеродермии могут встречаться варианты, близкие к другим болезням, т.е. речь идёт о сочетанных и переходных формах, например, склеродермия и ревматизм, склеродермия и ревматоидный артрит, склеродермия и дерматомиозит, склеродермия и системная красная волчанка” (стр.250). Вариант системной склеродермии, известный как CREST-синдром, состоит из сочетания кальциноза, синдрома Рейно, эзофагита, склеродактилии и телеангиоэктазий.

Аналогичная картина встречается при сочетании склеродермии с синдромом Шегрена, геморрагическим васкулитом, гемолитической анемией, тромбоцитопенической пурпурой, макроглобулинемией, лекарственной болезнью. Склеродермия и дерматомиозит имеет ряд общих черт вплоть до слияния в одно представление о scleroderatomyositis (стр. 251).

Наличие суставно-серозного синдрома и васкулитов при дерматомиозите сопровождается поражением почек, печени, респираторной системы, пищеварительного тракта, нервной системы, глаз, эндокринной системы. Одним из ранних проявлений дерматомиозита может быть гемолитическая анемия.

88 При узелковом периаартериите наряду с суставным, суставно-
89 мышечным, абдоминальным синдромами встречаются поражения легких,
90 почек, нервной системы, селезёнки, эндокринной системы, глаз.
91 Гранулематозное воспаление (ГЗТ-гранулёмы) при узелковом периаартериите
92 захватывает печень, почки, селезёнку, лимфатические узлы, сердце. Также
93 автор подчёркивает фундаментальное положение о том, что васкулиты
94 неотделимы от собственно органной патологии. Хорошо известен
95 астматический вариант узелкового периаартериита.

96 Наиболее ярким свидетельством системности ИВРЗ, отсутствия чётко
97 обоснованных дифференциально-диагностических критериев является
98 смешанное заболевание соединительной ткани (СЗСТ), описанное в 1972 году
99 Sharp G. C. et al. [112]. Синонимы: синдром перекреста заболеваний
100 соединительной ткани, смешанное коллагено-сосудистое заболевание,
101 недифференцированное заболевание соединительной ткани, неуточненное
102 заболевание соединительной ткани, недифференцированное аутоиммунное
103 заболевание [15, 115].

104 В работах Sharp G.C. et al. представлены данные, отражающие
105 сочетание у больных СЗСТ признаков СКВ, полимиозита/дерматомиозита,
106 системной склеродермии и ревматоидного артрита. Клиническая картина
107 характеризовалась многообразием, включавшем в себя синдром Рейно,
108 полиартрит, интерстициальную болезнь лёгких, полимиозит, перикардит,
109 мембранозный гломерулонефрит, анемию и др. При этом у всех пациентов
110 тестировались гемагглютинирующие антитела к экстрагируемому ядерному
111 антигену (ENA), состоящему из белка и рибонуклеиновой кислоты (РНК).
112 С учётом отсутствия дифференциально-диагностических критериев,
113 позволяющих поставить клинический диагноз по известным нозологическим
114 формам ревматических заболеваний, Sharp G.C. предложил назвать указанный
115 симптомокомплекс смешанным заболеванием соединительной ткани – СЗСТ
116 [112].

117 При СЗСТ частота синдромов, описанная в нескольких когортных
118 исследованиях, варьирует. Так полиартрит встречался от 15,2 до 33% случаев,
119 синдром Рейно — от 6,3 до 58,8% случаев, кожный синдром — от 3 до
120 25,3% случаев, а фотосенсибилизация — от 17 до 40,5% случаев [13]. По
121 данным Elhani I. et al. у пациентов, соответствующих критериям СЗСТ и с
122 наличием антител к U1-RNP, чаще наблюдались признаки системной
123 склеродермии, включая склеродактилию ($p<0,01$), отек рук ($p<0,01$), синдром
124 Рейно ($p = 0,04$) и гастроэзофагеальный рефлюкс ($p<0,01$). Напротив,
125 отсутствие этих проявлений предполагало диагноз другого заболевания
126 соединительной ткани, в частности, СКВ [33].

127 У больных с длительностью заболевания более 5 лет СЗСТ чаще
128 трансформируется в другие заболевания соединительной ткани, а некоторые
129 клинические проявления СЗСТ могут меняться со временем с переходом
130 воспалительной фазы в склеротическую. Действительно, у некоторых
131 пациентов отек кистей рук проходил в ходе заболевания, но со временем
132 Medical Immunology (Russia)

сменялся на более выраженные склеротические изменения кожи и это приводило к ситуации, когда клиническая картина переставала соответствовать критериям СЗСТ. Подобную динамику клинической картины некоторые авторы трактуют как изменения фенотипа болезни. Очевидно, эти данные указывают на необходимость унификации классификационных критериев. Авторы заключают, что необходимы более чувствительные классификационные критерии, чтобы уменьшить количество пациентов, остающихся в "подвешенном состоянии", без диагноза [119].

С точки зрения общего патогенеза доминирующей мишенью аутоиммунного ответа при СЗСТ является RNP-антиген, что выражается наличием аутоантител к малым ядерным рибонуклеопротеинам (U1- snRNP) и CD8+Т-клеток, реагирующих с полипептидами U1 рибонуклеопротеина U1-РНП (молекулярного комплекса, включающего в себя уридин(U)-содержащие малые ядерные РНК) [43].

Важно подчеркнуть, что среди возможных антигенных модификаций RNP-антигенов при СЗСТ появляются такие варианты, источником которых является все виды программируемой гибели клеток (ПГК) воспалительного инфильтрата (апоптоз, пироптоз, некроптоз, нетоз) [6]. В частности, идентифицированы и охарактеризованы модификации 70 кД белка и связанной с ним U1-РНК и ДНК, которые распознаются TLR3, а также одноцепочечная РНК, взаимодействующая с TLR7 и TLR8 [27,52,81].

Однако аутоантитела к U1 snRNP обнаруживаются не только при СЗСТ, но и при других заболеваниях соединительной ткани. По данным различных исследований от 20% до 40% пациентов с СКВ, от 2% до 14% пациентов с системной склеродермией и от 6% до 9% пациентов с миозитом имеют положительный результат на анти-U1 snRNP. У пациентов с РА этот показатель, как правило, отрицательный. При СКВ антитела к U1-RNP ассоциированы с клиническим фенотипом, напоминающим СЗСТ с вовлечением кроветворной системы [12]. Поэтому клиническая ценность антител к RNP70 и антител к U1-snRNP ограничена [50,99].

В работе [34] показано, что при СЗСТ, системной склеродермии и при "синдроме перекреста" анти-RNP, анти-Scl-70 и анти-РНК-полимераза III антитела практически не имели патогенетического и дифференциально-диагностического значения.

Таким образом, многообразие клинических фенотипов, размытость серологических критериев при ИВРЗ создаёт значительные трудности в нозологической классификации этих заболеваний, дифференциальной диагностике, определении стратегии лечения и терапевтического ответа на новые лекарственные препараты.

Очевидно, что решение указанных проблем лежит в сфере фундаментальных теорий иммунитета. В настоящее время теоретической платформой, позволяющей обосновать патогенетические причинно-следственные связи при ИВРЗ, объяснить «безграничную пестроту клинических проявлений», поражение практически всех внутренних органов,

наличие перекрещивающихся форм и клинических масок ИБРЗ является концепция системного стерильного воспалительного процесса в рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани, обусловленного высвобождаемыми из повреждённой ткани эндогенных “сигналов опасности/тревоги” (DAMPs), которые распознаются рецепторами врождённого иммунитета (PRR) на дендритных клетках и клетках макрофагально-моноцитарного ряда. Это распознавание индуцирует деструктивный DAMP-специфический иммунный ответ в форме DAMP-специфичных ауто-АТ, гиперпродукции провоспалительных цитокинов (IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , IL-18, IL-33, IFN- α , IFN- β , IFN- γ), экспансии DAMP-специфических ауто-реактивных Th1- и Th17-лимфоцитов и ингибции регуляторных Т-лимфоцитов (Treg) [69,77,105]. Базисом этой научной платформы являются принципиальные положения “теории опасности” Polly Matzinger [82,83].

Начальный этап этого процесса связан с нарушением тканевого гомеостаза, которое при ИБРЗ проявляется в виде прогрессирующей дезорганизации соединительной ткани. Это сопровождается различными формами ПГК (апоптоз, пироптоз, некроптоз, нетоз), а также некрозом клеток воспалительного инфильтрата и вовлечением сосудистой стенки (васкулиты). Указанные процессы приводят к высвобождению значительного количества DAMPs, формируя “точку отсчёта” развития стерильного воспаления [25,67,148].

Дальнейшее распространение стерильного воспаления определяет характер поражения органов и систем. Ключевым звеном в реализации этих процессов является высокая реактивность PRR (pattern recognition receptors) врождённого иммунитета. Взаимодействие DAMPs (damage-associated molecular patterns) с PRR запускает сложные взаимосвязанные сигнальные каскады, формирующие как локальные, так и системные проявления стерильного воспаления. Существенной особенностью PRR является их перекрёстная специфичность и сопряжённость активируемых сигнальных путей, что обуславливает патофизиологическую стереотипность клеточного ответа на различные DAMPs. Широкая распространённость PRR не только на иммунных клетках, но и на клетках гистогенетически различных тканей определяет их ключевую роль как в поддержании гомеостаза, так и в формировании характерных черт ИБРЗ, включая полиорганное поражение, клиническую гетерогенность и склонность к прогрессированию [5].

ПАНоптоз как источник внутриклеточных DAMPs и “контрольных точек” терапевтического вмешательства при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

Ведущими триггерами стерильного воспаления при ИБРЗ являются провоспалительные DAMPs, формирующиеся как в результате некроза, так и при различных формах ПГК (апоптоз, пироптоз, некроптоз и нетоз) клеток воспалительного инфильтрата. Эти процессы обеспечивают высвобождение внутриклеточных DAMPs. Дополнительным источником служат

внеклеточные DAMPs, появляющиеся при прогрессирующей дезорганизации соединительной ткани с remodelированием внеклеточного матрикса. Совокупность этих механизмов формирует мощный пул сигналов опасности, поддерживающих и усиливающих воспалительный процесс.

В работе [6] представлены базисные молекулярно-клеточные процессы, позволившие идентифицировать конкретную форму клеточной гибели, обуславливающие продукцию провоспалительных DAMPs при ИВРЗ. Было показано, что автономные внутриклеточные сигнальные пути, свойственные апоптозу, пироптозу и некроптозу, одновременно имеют признаки взаимных перекрестных связей между ними. Действительно, результаты многочисленных исследований свидетельствуют об их наличии и их наличие, соответственно, обосновывает существование отдельного типа ПГК, сочетающего в себе ключевые признаки пироптоза, апоптоза и некроптоза. Этот вариант ПГК получил название ПАНоптоза по начальным буквам указанных видов клеточной гибели - "П", "А" и "Н".

В настоящее время ПАНоптоз признан автономным вариантом воспалительной гибели клеток, характеризующийся сложными регуляторными механизмами, включающими в себя множество сигнальных и адапторных молекул, принимающих патогенетическое участие в развитии инфекционного и стерильного воспаления, а также рака [41]. Эта форма ПГК уникальна тем, что включает в себя элементы пироптоза, апоптоза и некроптоза, но эти элементы не позволяют объяснить гибель клетки при воспалении с помощью лишь одного из этих процессов. Однако одновременный учёт перекрестного взаимодействия ключевых молекул сигнальных путей пироптоза, апоптоза и некроптоза позволяет дать оценку ПАНоптоза, как особой формы ПГК при воспалении [80].

Патогенетическое значение ПАНоптоза состоит в том, что при нём индуцируются альтернативные механизмы клеточной гибели, в случаях, когда один или несколько из перечисленных форм ПГК блокированы этиологически значимым фактором. Провоспалительный потенциал ПАНоптоза при этом существенно увеличивается. ПАНоптоз имеет ключевое значение при ИВРЗ, во-первых, как универсальный источник провоспалительных DAMPs и, во-вторых, интегративные сигнальные пути ПАНоптоза позволяют определить “контрольные точки”, являющиеся перспективной мишенью медикаментозного воздействия с целью купирования воспалительного процесса.

ПАНоптоз, как новый тип ПГК, был охарактеризован в 2019 году в работе Malireddi R. et al. [80]. В ней авторы показали, что центральную роль в координации клеточной гибели по типу апоптоза, пироптоза и некроптоза играют ключевые молекулярные регуляторы. К ним относятся: сенсор врожденного иммунитета ZBP1 (белок 1, связывающий Z-ДНК) и необходимая для выживания клеток киназа TAK1 (активируемая ТФР-β киназа 1). ZBP1 в ассоциации с RIPK3 и каспазой-8, способствует сборке многофункциональных сигнальных комплексов клеточной гибели

RIPK1/RIPK3-FADD-каспаза-8. Этот комплекс активен в отношении как пироптоза, апоптоза, так и некроптоза, соответственно, вариант ПГК, сопровождающийся формированием указанного молекулярного комплекса, авторы назвали ПАНоптозом.

Однако первые экспериментальные данные о перекрещивающихся связях сигнальных путей пироптоза, апоптоза и некроптоза были представлены в работе Kuriakose T. et al. в 2016 году [68]. В ней представлены данные о том, что ZBP1 у мышей, инфицированных вирусом гриппа А, выступает как сенсор патогенов во время инфекции. Авторы продемонстрировали, что ZBP1 опосредует распознавание белков NP и PB1 вируса гриппа А, индуцируя клеточную гибель и воспалительные реакции по типу некроптоза за счёт активации серин/треониновых киназ 1 и 3 (RIPK1 и RIPK3), по типу пироптоза посредством формирования и активации инфламмасомы NLRP3 и активации каспазы-8, как основного признака апоптоза.

Связь между пироптозом, апоптозом и некроптозом предполагает существование динамичной сети молекулярных взаимодействий между ними. Автономные механизмы регуляции этих процессов одновременно дополняются взаимоограничением и взаимовлиянием друг на друга, синергически регулируя клеточные процессы, что является основой формирования автономного типа ПГК - ПАНоптоза. Поясним сказанное следующими данными.

Взаимосвязь между апоптозом и пироптозом.

Пироптоз и апоптоз — это процессы ПГК, для осуществления которых необходимы протеолитические ферменты (цистеиновые протеиназы) - каспазы. Активность каспазы-1 играет регуляторную роль как при апоптозе, так и при пироптозе, выступая связующим звеном между ними. Формирующаяся при пироптозе NLRP3-инфламмасома активирует каспазу-1 с последующей продукцией каспазо-зависимых провоспалительных IL-1 β и IL-18. Однако при отсутствии активного домена белка газдермина D (GSDMD), формирующего поры в клеточной мембране при пироптозе, каспаза-1, вызывая изменение проницаемости внешней мембраны митохондрий (MOMP), одновременно индуцирует митохондриальный, или внутренний, сигнальный путь запуска апоптоза через каспазу-3 [73,121].

Проапоптотическая каспаза-3 также может активировать другого представителя белков семейства газдермина D - GSDME с последующим формированием пор в клеточной мембране, тем самым превращая невоспалительный апоптоз в воспалительный пироптоз в клетках, экспрессирующих GSDME [16,126]. Низкая экспрессия GSDME также может вызывать и апоптоз клеток [56].

Взаимосвязь между пироптозом и некроптозом

Некроптоз и пироптоз сопровождаются высвобождением DAMPs, индуцирующих DAMPs-специфический иммунный ответ через PRR дендритных клеток и клеток макрофагально-моноцитарного ряда.

Пироптоз регулируется основным сигнальным путем, опосредованным каспазой-1. Также в индукции пироптоза принимают участие каспазы-4,-5,-11 [6]. Активность указанных каспаз способствуют формированию пор в клеточной мембране посредством газдермина D (GSDMD), что вызывает набухание клеток с последующим высвобождением провоспалительных IL-1 β и IL-18 [122].

Некроптоз представляет собой форму ПГК, ключевую роль в которой играют рецептор-взаимодействующие серин/треониновые киназы RIPK1 и RIPK3, а также псевдокиназа с доменом киназы смешанного происхождения - MLKL. Взаимодействие RIPK3 с MLKL приводит к формированию сигнального комплекса, обеспечивающего реализацию некроптотического пути. Активация RIPK3 сопровождается фосфорилированием MLKL, что индуцирует его конформационные изменения и олигомеризацию. Сформированные комплексы MLKL транслоцируются к плазматической мембране, где нарушают её целостность, вызывая клеточный лизис. Образование некрсомы (RIPK1–RIPK3–MLKL) является характерным молекулярным признаком некроптоза и определяет реализацию данного типа клеточной гибели [100,146].

Связь между некроптозом и пироптозом основана на исследовании, показавшем, что некросульфонамид, ингибитор важной молекулы некроптоза MLKL, может подавлять и GSDMD - ключевой белок пироптоза [104].

Кроме того, MLKL в активированном состоянии может способствовать формированию NLRP3-инфламмосомы [29]. Напомним, что сборка NLRP3-инфламмосомы и последующая каспазо-зависимая секреция провоспалительных IL-1 β и IL-18 являются ключевыми признаками пироптоза.

Другие исследования указывают на то, что сигнальный путь некроптоза инициирует ось RIPK3-MLKL-NLRP3-каспаза-1, что приводит к продукции IL-1 β и IL-18 [48,70].

Эти данные свидетельствуют о том, что NLRP3-инфламмосома служит важным связующим звеном между пироптозом и некроптозом.

Взаимосвязь между апоптозом и некроптозом

Апоптоз и некроптоз — это строго регулируемые процессы, при которых каспаза-8 играет ключевую роль. Каспаза-8 участвует не только в индукции рецепторного, или внешнего, сигнального пути апоптоза, но и регулирует сигнальные пути некроптоза посредством расщепления RIPK1 и RIPK3 [35,94].

RIPK1 является субстратом каспазы-8. Домен смерти RIPK1 опосредует его димеризацию и усиливает его киназную активность во время некроптоза и RIPK1- зависимого апоптоза [84].

При апоптозе рецепторный комплекс I (TNFR1 или TNF-RSC) трансформируется в комплекс IIa (RIPK1, FADD и каспаза-8), который также индуцирует апоптоз. Но когда апоптоз подавлен, некроптоз может быть спровоцирован сборкой комплекса IIb, состоящего из RIPK1, FADD, каспазы-8 и RIPK3. Этот комплекс способствует фосфорилированию и олигомеризации MLKL, что приводит к началу некроптоза [137].

Кроме того, было продемонстрировано, что RIPK3 может взаимодействовать с рецептором белка 1, связывающий Z-ДНК (ZBP1) для индукции некроптоза и паноптоза. ZBP1 также обозначается как DAI [100,138].

Показано, что мутации гена киназы RIPK1 в положении Y383F/Y383F способствуют активации RIPK1 и, соответственно, некроптоза, а также усиливают индуцированный TNF апоптоз. Нерцепторные янус-киназы1 (JAK1) и SRC способны фосфорилировать RIPK1 по тирозину в положении 384, выполняя роль ключевых регуляторов RIPK1, а также рецепторного сигнального пути апоптоза через TNFR1. В этой работе также показано, что системное воспаление у мышей с мутацией Ripk1 Y383F/Y383F в значительной степени купируются фосфорилированием тирозина в составе RIPK1, что ограничивает некроптоз, выброс DAMPs и собственно воспаление [100,123]. Таким образом, фосфорилирование RIPK1 может считаться одной из “контрольных точек” стерильного воспаления при ИВРЗ.

Киназа RIP3 является молекулой, регулирующей апоптоз или некроптоз клеток. При высокой экспрессии RIP3 в клетке индуцируется некроптоз, тогда как при низкой экспрессии RIP3 индуцируется апоптоз. RIP3 также может способствовать высвобождению IL-1 β , опосредованному осью NLRP3-каспаза-1. Эти данные свидетельствуют о том, что RIP3 регулирует баланс между пироптозом, апоптозом и некроптозом [36,143].

Особое внимание в интерпретации указанных молекулярных процессов уделяется активности каспазы-8, поскольку этот фермент является “молекулярным регулятором” гибели клеток, способствующей апоптозу или пироптозу, или некроптозу. На этом основании регуляция активности каспазы-8 является ещё одной “контрольной точкой” стерильного воспаления при ИВРЗ [40,57].

Таким образом, представленные данные о взаимном перекресте сигнальных путей при гибели клеток в очаге продуктивного воспаления дают основания для выделения автономной формы ПГК – ПАНоптоза.

Важной особенностью ПАНоптоза является формирование внутриклеточного комплекса ПАНоптосомы. Цитологически этот процесс сопровождается набуханием клеток с сохранением целостности клеточной мембраны. ПАНоптосома представляет собой полимерный молекулярный комплекс, содержащий ключевые сигнальные белки, активирующие пироптоз,

390 апоптоз и некроптоз. Эти белки обеспечивают взаимовлияние и
391 взаимоограничение сигналов, что увеличивает возможности организма в
392 регуляции инфекционного и стерильного воспаления [28,107,127].

393 ПАНоптосома действует как "главный переключатель" вышележащих
394 рецепторов и молекулярных сигналов, которые, в свою очередь, активируют
395 нижележащие молекулы, инициирующие три вида ПКГ. К вышележащим
396 молекулам ПАНоптосомы относятся белок 1, связывающийся с Z-ДНК
397 (ZBP1), и рецептор-взаимодействующая серин/треонин протеинкиназа 1
398 (RIPK1), которые могут распознавать специфические стимулы и запускать
399 сборку ПАНоптосомы [95].

400 Кроме этого, к белкам, участвующим в регуляции вышележащих и
401 нижележащих сигнальных путей ПАНоптосом, относятся адаптерный белок,
402 обеспечивающий сборку инфламмасом ASC и его С-концевой CARD домен,
403 NLRP3-инфламмасома, каспаза-8, RIPK3, каспаза-6, трансформирующий
404 фактор роста киназа 1 (TAK1) и рецептор 12, содержащий нуклеотид-
405 связывающий и богатый лейцином повтор (NLRP12) и интерфероны (IFN).

406 Поясним. NLRP12 - это инфламмасомный сенсор, который активирует
407 воспалительные реакции при распознавании PRR клеток врождённого
408 иммунитета DAMPs. На ранних этапах этих реакций сигнализация,
409 индуцированная TLR2 и TLR4, повышает экспрессию NLRP12, что
410 обуславливает, соответственно, участие NLRP12 в формировании
411 ПАНоптосом [118]. ZBP1 и NLRP3-инфламмасома выступают в роли
412 сенсоров провоспалительных DAMPs. Каспаза-6 способствует сборке
413 ПАНоптосом за счет усиления взаимодействия между RIPK3 и ZBP1
414 в комплексе. Иными словами, ПАНоптосома содержит ключевые молекулы,
415 связанные с пироптозом, апоптозом и некроптозом, которые обеспечивают
416 активацию этих трех типов клеточной гибели для осуществления
417 воспалительной клеточной гибели и, в конечном итоге, ПАНоптоза.
418 Шаблонами для формирования ПАНоптосом являются собственно
419 инфламмасомы, апоптосомы и некрисомы [79,103,147].

420 Отметим, что формирование ПАНоптосом одновременно является
421 эволюционно сформированным процессом, регулирующим тканевой
422 (клеточный) гомеостаз. Известно, что гибель клеток является жизненно
423 важным механизмом поддержания тканевого гомеостаза и общего здоровья
424 организма. Включая принципиально различные режимы клеточной гибели,
425 ПАНоптосомы влияют на динамику клеточного состава в очаге продуктивного
426 воспаления, а также, в условиях нормы, принимают участие в поддержании
427 тканевого гомеостаза в процессах реализации клеточных программ
428 размножения и развития.

429 На рисунке 1 отражены основные перекрестные пути молекулярных
430 сигналов, индуцирующих апоптоз, пироптоз, некроптоз и ПАНоптоз. Эти
431 формы клеточной гибели, в свою очередь, являются источником
432 внутриклеточных провоспалительных DAMPs, способствующих
433 прогрессированию воспаления при ИВРЗ.

ПАНОптосома регулируется вышележащими рецепторами и молекулярными сигналами, такими как ZBP1, AIM2, RIPK1 и NLRP12. Сигнальные молекулы, в основном, включают NLRP3, ASC и каспазу-1 (пироптозные белки). Сенсорные молекулы, такие как ZBP1, AIM2, RIPK1, NLRP12 и TLR2/4 обнаруживают инфекционные патогены, а также DAMPs. Эти взаимодействия, в конечном счете, активирует нижележащие эффекторные молекулы, что приводит к пироптозу, опосредованному GSDMD, апоптозу, опосредованному каспазой-3/7 и некроптозу, опосредованному MLKL, т. е. к ПАНОптозу.

При ПАНОптозе генерируются следующие провоспалительные внутриклеточные DAMPs, имеющие патогенетическое отношение к ИВРЗ:

- ядерные DAMPs – это ДНК, гистоны, HMGB1 (негистоновый ядерный высокомолекулярный групповой белок 1). Ядерные DAMPs индуцируют весь спектр анти-нуклеарных АТ при ИВРЗ;

- митохондриальные DAMPs – это мтДНК, мтРНК, формилированные пептиды, АТФ и цитохром-с. Митохондриальные DAMPs также принимают участие в индукции анти-нуклеарных и других ауто-АТ при ИВРЗ;

- цитозольные DAMPs – это мочевая кислота, Ca^{2+} -связывающие белки S100A8 и S100A9, белки теплового шока (HSP) [5].

О патогенетическом участии ПАНОптоза при ИВРЗ свидетельствуют результаты следующих исследований.

При СКВ в одном и том же типе клеток могут возникать несколько типов ПГК. Показано, что некроптоз и пироптоз активируются в подоцитах пациентов с волчаночным нефритом, а также в экспериментальной модели волчаночного нефрита [46,58,60].

ZBP1, являющийся ключевым компонентом ПАНОптосомы, был определен как диагностический биомаркер СКВ. Это позволяет предположить, что при СКВ ZBP1-опосредованный ПАНОптоз влияет на прогрессирование заболевания [117].

Как уже упоминалось, передача сигналов интерферонами (IFN) является важным регулятором сборки ПАНОптосом. Хроническое воспаление при СКВ вызывает непрерывное накопление митохондриальных активных форм кислорода (АФК), при этом митохондриальная ДНК (мтДНК) высвобождается в виде DAMP [32,65].

ДНК-сенсоры, такие как циклическая GMP-AMP-синтаза (cGAS) и ZBP1 индуцируют высвобождение большого количества IFN I и II типов. Эти интерфероны повышают экспрессию ZBP1, способствуя сборке ZBP1-ПАНОптосом. Это может указывать на потенциальный механизм ПАНОптоза при СКВ [71].

При СКВ повышена экспрессия NLRP3-инфламмасом в макрофагах, что коррелирует с активностью заболевания [74,145].

Также при СКВ усиливается апоптоз нейтрофилов, а в мононуклеарных клетках периферической крови повышен уровень ключевого белка некроптоза – MLKL [37,144].

При РА показано взаимодействие между различными типами ПГК в разных популяциях клеток, что регулирует воспаление и иммунные реакции. Однако одного типа ПГК недостаточно, чтобы объяснить прогрессирование РА. Исследования показывают, что в различных типах клеток при РА значительно повышается уровень нескольких молекул, связанных с ПАНоптозом, в частности, NLRP3-инфламмосомы и GSDME [131,135].

Каспаза-3 и GSDME активируются в моноцитах и макрофагах при РА, а нейтрофилы в суставной жидкости подвергаются GM-CSF-зависимому некрозу с повышенным уровнем RIPK1, RIPK3 и MLKL [125,142].

При РА фибробластоподобные синовиоциты не подвержены апоптозу, что приводит к пролиферации клеток синовиальной оболочки и воспалению [139].

В синовиальных фибробластах, моноцитах и макрофагах у пациентов с РА определялись признаки ПАНоптоза. Показан высокий уровень сенсора ПАНоптоза AIM2 в мононуклеарных клетках периферической крови у пациентов с РА. AIM2 - это цитозольный сенсор ДНК, который активируется при накоплении геномной ДНК в цитоплазме. Таким образом представленные данные позволяют предположить, что ПАНоптоз может возникать в различных популяциях клеток при РА [10,129,134].

Иммуногистохимическими методами показан высокий уровень AIM2 и адаптера ASC в синовиальной оболочке при РА. Введение плазмидной РНК AIM2 в фибробласты значительно замедлило их пролиферацию, что свидетельствует о вероятном участии AIM2-ПАНоптосомы в патогенезе РА [29,90].

Имеются данные об участии ПАНоптоза в патогенезе синдрома Шегрена. В частности, показана повышенная экспрессия компонентов ПАНоптоза, связанных с апоптозом, пироптозом и некроптозом. Например, интерферон I типа повышает экспрессию ключевых белков пироптоза, таких как AIM2, ASC, каспаза-1 и GSDMD в эпителиальных клетках слюнных желёз [53].

Есть предположение, что при синдроме Шегрена AIM2 с помощью сигналов интерферона может распознавать аномально накопленную цитоплазматическую ДНК, собирать AIM2-ПАНоптосому и запускать ПАНоптоз в клетках различных тканей. Кроме того, показано, что повреждение митохондрий при синдроме Шегрена приводит к высвобождению мтДНК в цитоплазму клетки, которая, также как и цитоплазматическая ДНК, может способствовать активации AIM2-ПАНоптосомы [97].

При синдроме Шегрена также повышена экспрессия каспазы-8, связанной с апоптозом, и маркеров некроптоза - MLKL и RIPK3. Эти ключевые компоненты ПГК могут интегрироваться в более крупную ПАНоптосому, влияя на прогрессирование заболевания [91].

В эксперименте у мышей, которым трансплантировали мононуклеарные клетки периферической крови пациентов с синдромом Шегрена,

в подчелюстных железах наблюдалась повышенная экспрессия IL-17, интерферонов I типа и генов, связанных с ПАНоптозом (некроптозом и апоптозом) [54,136].

Таким образом, можно заключить, что ПАНоптоз - ключевое патогенетическое звено хронического иммуновоспалительного повреждения соединительной ткани при ИВРЗ, объединяющее механизмы клеточной гибели в единую систему, имеющие характеристики порочного круга.

На рисунке 2 представлены некоторые регуляторные механизмы ПАНоптоза при аутоиммунных заболеваниях.

Рисунок 2 иллюстрирует принципиально важное положение: при любой нозологической форме ИВРЗ формируется как минимум один самоподдерживающийся порочный круг, обеспечивающий прогрессирование стерильного воспаления. Этот порочный круг может быть представлен в следующем виде:

«вероятные этиологические факторы при ИВРЗ (микроорганизмы, УФО, аутоантигены и др.) → индукция гибели клеток → высвобождение провоспалительных DAMPs → PRR-DAMPs взаимодействие → активация сигнальных путей врождённого иммунитета → индукция ПАНоптоза → дополнительное высвобождение провоспалительных DAMPs ПАНоптотическими клетками → усиление и поддержание стерильного воспаления».

Дополнительным механизмом, усиливающим данный порочный круг, является высвобождение митохондриальной ДНК в цитоплазму клетки, которая, подобно другим формам цитозольной ДНК, способна активировать AIM2-инфламмасому и способствовать формированию ПАНоптосомы [97].

Очевидно, что блокирование медикаментозными средствами указанных звеньев порочного круга отвечает принципам патогенетической терапии ИВРЗ.

Известно, что гомеостаз иммунной системы должен поддерживаться в физиологическом состоянии путем точного баланса активирующих и ингибирующих иммунных сигналов, известных как "иммунные контрольные точки". Нарушение регуляции таких сигнальных процессов связано с аутоиммунными и аутовоспалительными заболеваниями. Как указывалось выше, анализ причинно-следственных взаимоотношений молекулярных сигналов при ПАНоптозе позволяет идентифицировать принципиальные целевые молекулярные мишени - "контрольные точки" с целью модуляции стерильного продуктивного воспаления при ИВРЗ.

На основании изложенных выше материалов к ним можно отнести:

- ZBP1 (белок 1, связывающийся с Z-ДНК). ZBP1 является ключевым компонентом ПАНоптосомы. ZBP1 - это врожденный иммунный сенсор нуклеиновых кислот (анти-нуклеарных ауто-АТ), индуцирующий ПАНоптоз путём активации RIPK3, каспазы-8 и NLRP3-инфламмасы. Ингибция ZBP1 приведёт к снижению активности указанных факторов, ПАНоптоза и воспаления.

- RIPK1 и RIPK3 (рецептор-взаимодействующие серин/треониновые киназы. 1 и 3). Ингибция RIPK1, RIPK3, а также янус-киназ (JAK) сопровождается снижением вероятности индукции гибели клеток по типу ПАНоптоза через каспазу-8 и через ассоциированным с доменом смерти белком Fas (FADD). Это может способствовать снижению DAMP-обусловленного системного воспаления. Нокаут генов RIPK3, каспазы-1 и каспазы-8, блокирующих все три пути ПАНтоптоза (пироптоз, апоптоз и некроптоз), спасло мышей от аутовоспалительного состояния [47,78]. Кроме того, как указывалось выше, фосфорилирование RIPK1 также может считаться одной из “контрольных точек” стерильного воспаления при ИВРЗ.

- Инфламмосомы. NLRP3-инфламмосома активирует каспазу-1 с последующей продукцией каспазо-зависимых провоспалительных IL-1 β и IL-18. Ингибция формирования инфламмосом может стать возможным способом модуляции стерильного воспаления при ИВРЗ.

- Каспаза-8, как “молекулярный регулятор” гибели клеток, способствующей ПАНоптозу. Модуляция активности этого фермента также возможная “контрольная точка” стерильного воспаления при ИВРЗ.

Таким образом, очевидно, что разработка фармакологических средств, влияющих на “контрольные точки” стерильного воспаления при ИВРЗ является, безусловно, перспективным направлением в определении лечебной тактики при ИВРЗ. В настоящее время уже предложены препараты, включая рекомбинантные моноклональные антитела, в качестве таргетной терапии при ИВРЗ. Подобный подход вполне соответствует патогенетическим принципам лечения больных ИВРЗ, основанных на знании молекулярно-клеточных основ стерильного воспаления.

Патогенетическое значение внеклеточных соединительнотканых DAMPs при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

Ключевым субстратом деструктивных иммуновоспалительных процессов при ИВРЗ является рыхлая волокнистая неоформленная соединительная ткань. Существенный вклад в понимание её роли внесла концепция «физиологической системы соединительной ткани» А.А.Богомольца, согласно которой именно эта ткань выступает интегративной основой поддержания структурного и функционального гомеостаза [1].

Гомеостатическое состояние данной ткани определяется сбалансированным соотношением клеточных элементов и компонентов межклеточного вещества, что обеспечивает как нормальную функцию органов, так и стабильность внутренней среды. При воздействии флоготических факторов происходит нарушение этого равновесия, сопровождающееся альтерацией тканевых структур и утратой гомеостатического контроля [2]. В этих условиях воспалительный процесс приобретает системный характер, что определяет полиорганность и клиническую вариабельность ИВРЗ.

Согласно представлениям Р. Klemperer, а также А.И. Струкова и А.Г. Берларяна, дезорганизация соединительной ткани носит стадийный характер. На этапе фибриноидных изменений и фибриноидного некроза, отражающих необратимое ремоделирование этой ткани, происходит интенсивное высвобождение внеклеточных DAMPs в кровоток и лимфу. Это сопровождается активацией аутоантиген-специфического иммунного ответа и генерализацией стерильного воспаления [7,8,64].

В этой связи принципиально важно положение о том, что иммунологический гомеостаз неразрывно связан со структурным состоянием тканей. Характерной особенностью рыхлой волокнистой соединительной ткани является её стереотипная реактивность: вне зависимости от природы повреждающего фактора она отвечает сходными патофизиологическими механизмами, независимо от локализации в организме [3].

Одним из основных источников внеклеточных DAMPs при ИВРЗ является внеклеточный матрикс соединительной ткани (extracellular matrix, ECM), который помимо структурной функции обеспечивает клеточную миграцию, транспорт молекул и участие в сигнальных взаимодействиях [108,116].

С учётом этого особое значение приобретает анализ иммуновоспалительных свойств ключевых компонентов внеклеточного матрикса, способных выступать в роли триггеров стерильного воспаления при ИВРЗ.

Бигликан

Бигликан относится к I классу малых лейцин-содержащих протеогликанов (SLRP). Он представляет собой белок с молекулярной массой около 42 кДа, содержащий лейцин-обогащённые повторы (LRR), к которым ковалентно присоединены одна или две цепи гликозаминогликанов [17]. Во внеклеточном матриксе бигликан взаимодействует с рядом структурных компонентов, включая коллагены I, II, III и VI типов, а также эластин, участвуя в формировании и организации коллагеновых фибрилл [31].

Белковое ядро бигликана может подвергаться протеолитическому расщеплению под действием таких ферментов, как BMP1, матриксные металлопротеиназы (MMP-2, MMP-3, MMP-13) и гранзим В. Кроме того, он способен связывать регуляторные молекулы - TGF- β , TNF- α и костные морфогенетические белки (BMP-2, BMP-4, BMP-6), выступая в роли модулятора их активности [18].

В условиях воспаления существенное значение имеет способность бигликана активировать рецепторы врождённого иммунитета TLR2 и TLR4, инициируя соответствующие сигнальные каскады, что позволяет рассматривать его как эндогенный лиганд иммунной системы [109,110]. При повреждении соединительной ткани бигликан высвобождается из внеклеточного матрикса в результате протеолиза и переходит в растворимую форму. В таком состоянии он функционирует как DAMP - эндогенный сигнал опасности, способствующий поддержанию воспалительного ответа [25].

652 Растворимый бигликан, связываясь с рецепторами TLR2 и TLR4,
653 инициирует активацию клеток врождённого иммунитета, что сопровождается
654 усиленной секрецией провоспалительных медиаторов, включая TNF- α и IL-1 β .
655 Через сигнальные пути, опосредованные TLR2/4, он также стимулирует
656 продукцию ряда хемокинов, обеспечивающих рекрутирование нейтрофилов и
657 макрофагов, таких как CXCL13, MIP-1 α , MIP-2, MCP-1 и RANTES [87].

658 Мигрировавшие в зону воспаления макрофаги, активированные
659 цитокиновым окружением, приобретают способность к синтезу бигликана
660 *de novo*, формируя положительную обратную связь, которая способствует
661 поддержанию и усилению воспалительного процесса [88].

662 На рисунке 3 схематически отражены механизмы взаимодействия
663 бигликана с клетками врождённого иммунитета. Следует отметить, что
664 биологически активная форма бигликана в данном контексте формируется
665 вследствие системных нарушений структуры рыхлой волокнистой
666 неоформленной соединительной ткани.

667 Провоспалительный эффект бигликана определяется не только TLR-
668 опосредованной сигнализацией, но и его способностью инициировать
669 активацию NLRP3-инфламماسомы [14]. Для реализации этого механизма
670 необходима двухсигнальная модель: первый сигнал связан с активацией
671 TLR2/4 или NOD2 и последующим включением NF- κ B, что обеспечивает
672 синтез про-IL-1 β и компонентов инфламماسомы; второй сигнал приводит к
673 сборке комплекса NLRP3/ASC и активации каспазы-1, обеспечивая
674 превращение про-IL-1 β в зрелый IL-1 β [25,120]. Существенно, что бигликан
675 способен инициировать оба сигнала, что имеет принципиальное значение для
676 поддержания стерильного воспаления.

677 Индукция синтеза бигликана возможна в различных клеточных
678 популяциях под действием TGF- β , а в макрофагах этот процесс усиливается
679 провоспалительными цитокинами, такими как IL-6 и IL-1 β . При интенсивной
680 продукции концентрация бигликана может превышать связывающую
681 способность внеклеточного матрикса, что приводит к его накоплению в
682 растворимой форме и появлению в циркуляции. Дополнительным источником
683 служит протеолитическое высвобождение из ЕСМ под действием ферментов,
684 секретируемых клетками воспалительного инфильтрата при remodelировании
685 ткани [89].

686 Таким образом, провоспалительные свойства бигликана как DAMP
687 определяются рядом факторов. Ключевым условием является его переход в
688 растворимое состояние, поскольку матрикс-связанная форма не обладает
689 выраженной иммунной активностью. Быстрое увеличение концентрации
690 достигается как за счёт протеолиза, так и благодаря локальному синтезу
691 *de novo* активированными макрофагами и резидентными клетками
692 воспалительного инфильтрата. Эти положения согласуются с данными,
693 демонстрирующими ассоциацию гиперэкспрессии бигликана с усилением
694 воспалительной реакции и тяжестью тканевого повреждения [87].

Бигликан играет ключевую роль в координации врождённых и адаптивных иммунных реакций. В макрофагах и дендритных клетках его растворимая форма через активацию TLR2 и TLR4 индуцирует экспрессию хемокина CXCL13, который является основным фактором хемотаксиса для В-лимфоцитов и рассматривается как значимый маркёр активности системной красной волчанки. У пациентов с волчаночным нефритом, а также в экспериментальных моделях, повышение концентрации бигликана в плазме ассоциируется с уровнем CXCL13 и выраженностью альбуминурии [87].

Накопленные данные позволяют предположить, что за счёт привлечения В-клеток в нелимфоидные ткани бигликан может способствовать формированию эктопических лимфоидных структур (ELS) и, как следствие, поддержанию хронического воспаления. Показано, что растворимый бигликан усиливает рекрутирование В1-лимфоцитов - популяции, способной к продукции аутоантител независимо от Т-клеточной помощи [7]. Это указывает на возможность быстрого запуска гуморального аутоиммунного ответа в обход классических механизмов активации адаптивного иммунитета.

Влияние бигликана распространяется и на Т-клеточное звено. Через TLR2/4-зависимые механизмы он индуцирует синтез RANTES, способствуя миграции Т-лимфоцитов в очаг воспаления. Кроме того, сигнальные пути, реализуемые с участием адаптерных молекул MyD88 и TRIF, обеспечивают участие бигликана в процессах антигенной презентации, включая кросс-презентацию в контексте молекул главного комплекса гистосовместимости I и II классов. При этом TLR4-опосредованная активация играет важную роль в МНС II-зависимой, антиген-специфической активации Т-клеток [4].

С учётом этих механизмов бигликан можно рассматривать не только как медиатор врождённого иммунного ответа, но и как регулятор адаптивного иммунитета, способствующий поддержанию аутоиммунного воспаления. Это делает его перспективной мишенью для терапевтического воздействия при ИВРЗ.

Декорин

Декорин, подобно бигликану, относится к I классу малых протеогликанов, содержащих лейцин-обогащённые повторы (SLRP), и также известен под обозначением PG40. Его белковое ядро у человека включает 10–12 LRR-доменов, при этом гликозаминогликановая цепь ковалентно фиксируется на N-конце молекулы через остаток серина [21].

Декорин является важным компонентом внеклеточного матрикса и участвует в организации коллагенового каркаса. Он способен непосредственно взаимодействовать с различными типами коллагена, включая I, II, III, IV, V, VI, XII и XIV, обеспечивая формирование и стабилизацию коллагеновых фибрилл. Наибольшая концентрация декорина характерна для плотных и волокнистых соединительных тканей, таких как дерма, роговица, сухожилия и хрящ, где он играет значимую роль в поддержании структурной целостности матрикса.

Основным источником декорина являются фибробласты, что определяет его участие в регуляции гомеостаза внеклеточного матрикса. Вместе с тем синтез данного протеогликана возможен и в эпителиальных, а также эндотелиальных клетках. Усиление его продукции наблюдается при ангиогенезе, сопровождающем воспалительные процессы [62].

В растворимой форме декорин вовлечён в широкий спектр биологических реакций, включая регуляцию воспаления, аутофагии, ангиогенеза, клеточного цикла, репарации тканей и развитие фиброза [20,55,88].

Поддержание тканевого гомеостаза с участием декорина реализуется через его взаимодействие с рядом сигнальных молекул и факторов роста, среди которых TGF- β , миостатин, CTGF, FGF, PDGF и TNF- α , что отражает его участие в сложных регуляторных сетях с множественными механизмами обратной связи [45].

В условиях стерильного воспаления декорин приобретает свойства эндогенного сигнала опасности (DAMP), что определяет его участие в патогенезе аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний [85,86].

Функционируя как DAMP, декорин взаимодействует с рецепторами врождённого иммунитета TLR2 и TLR4 на макрофагах, инициируя быстрый провоспалительный ответ. Это сопровождается активацией сигнальных каскадов с участием p38, ERK1/2 и NF- κ B и последующей индукцией синтеза медиаторов воспаления, включая TNF- α [39].

Наряду с этим декорин способен модулировать рецепторную сигнализацию, конкурируя с другими DAMP за связывание с TLR2 и TLR4, что указывает на его регуляторную роль в контроле интенсивности воспалительного ответа [21].

В различных клеточных моделях показано, что декорин усиливает продукцию провоспалительных факторов: в эпителиальных клетках слюнных желез, экспрессирующих TLR4, он повышает уровень TNF- α ; в реакциях замедленной гиперчувствительности способствует увеличению продукции IFN- γ ; кроме того, в моноклеарных клетках периферической крови при хроническом панкреатите стимулирует синтез MCP-1 [66].

Следует подчеркнуть, что провоспалительная активность характерна для интактной формы декорина, включающей как белковое ядро, так и гликозаминогликановую цепь. Эта форма чувствительна к протеолитическому расщеплению, в частности под действием матриксных металлопротеиназ (MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-8), что сопровождается нарушением структуры внеклеточного матрикса и высвобождением ассоциированных сигнальных молекул, включая TGF- β и TNF- α [24,93].

Таким образом, патогенетическая роль декорина при ИБПЗ определяется его двойной функцией: с одной стороны, он активирует PRR врождённого иммунитета, а с другой — ограничивает сигналы TGF- β , что может приводить к снижению продукции противовоспалительного цитокина IL-10 и

поддержанию хронического воспаления. Дополнительно показана его способность индуцировать образование анти-декориновых аутоантител [141].

Экспериментальные и клинические данные подтверждают участие декорина в патогенезе иммуновоспалительных заболеваний. В частности, при синдроме Шегрена в мышинных моделях продемонстрировано повышение активности матриксных металлопротеиназ и усиление деградаци декорина в тканях экзокринных желез [63,132]. В той же модели показано, что декорин через TLR4, но не TLR2, способен модулировать цитокиновый профиль, усиливая продукцию TNF- α и одновременно снижая уровни хемокинов MIP-1 α и MCP-1 в селезёнке [63]. Эти данные указывают иммуномодулирующие свойства декорина, проявляющиеся в дифференцированном влиянии на различные популяции иммунных клеток и медиаторы воспаления.

При ревматоидном артрите обнаружение лимфоидных фолликулов в синовиальной ткани свидетельствует о возможной роли компонентов хрящевого матрикса как источника DAMP. Среди матриксных антигенов наиболее высокая частота выявления аутоантител класса IgM отмечена именно к декорину. В нормальных условиях декорин способен связывать компонент комплемента C1q, подавляя активацию классического пути. Однако при формировании аутоантител к декорину происходит его вовлечение в активацию комплемент-зависимых реакций, что может усиливать воспалительное повреждение тканей [44].

У пациентов с серонегативными спондилоартропатиями уровень аутоантител к декорину в синовиальной жидкости значительно выше по сравнению с остеоартритом. В то же время при остеоартрите отмечается повышение концентрации декорина в сыворотке крови, что может рассматриваться как один из факторов, ассоциированных с развитием заболевания [102].

Декорин при идиопатических воспалительных миопатиях способен связывать миостатин, ингибируя его влияние на пролиферацию и дифференцировку миогенных клеток, а также взаимодействовать с TGF- β 2, способствуя увеличению мышечной массы [42].

На рисунке 4 представлена схема, отражающая некоторые принципиальные свойства декорина.

Таким образом, декорин представляет собой мультимодальный регулятор, взаимодействующий с различными рецепторными системами, ферментами и цитокинами. Он вовлечён в контроль аутофагии, клеточного цикла, ангиогенеза и воспалительных процессов. В контексте ИБПЗ его патогенетическая роль определяется рядом факторов: функционированием в качестве внеклеточного DAMP с активацией TLR2/4-зависимых путей врождённого иммунитета, индукцией аутоантител к декорину, а также участием в регуляции аутофагии в эндотелиальных и эпителиальных клетках. Дополнительное значение имеет его способность ослаблять сигналы TGF- β , что способствует поддержанию воспалительной активности.

В совокупности эти механизмы указывают на вклад декорина в инициацию и прогрессирование ИВРЗ.

Люмикан

Люмикан является протеогликаном с молекулярной массой около 40 кДа, относящийся ко II классу малых лейцин-содержащих протеогликанов (SLRP). Значительные уровни люмикана выявлены в роговице, артериях, аорте, коже, лёгких, почках и межпозвоночных дисках.

Люмикан участвует в регуляции фибриллогенеза коллагена, особенно в роговице, а также играет важную роль в контроле клеточной миграции и пролиферации в ходе эмбрионального развития и репаративных процессов. Помимо структурной функции во внеклеточном матриксе, он вовлечён в регуляцию клеточного роста, апоптоза, миграции и ангиогенеза [23,30].

В условиях повреждения тканей люмикан может функционировать как эндогенный сигнал опасности (DAMP). Взаимодействуя с TLR4, он инициирует сигнальные каскады, приводящие к активации транскрипционных факторов, регулирующих синтез интерферонов, и, как следствие, к усилению продукции интерферонов I типа [124,130].

Дополнительно люмикан способен модифицировать воспалительный ответ через влияние на сигнальную ось FasL–Fas. Связывание Fas-лиганда с рецепторами на поверхности моноцитов и макрофагов сопровождается усилением продукции провоспалительных цитокинов, и люмикан участвует в регуляции этого процесса [98].

Ещё один механизм его действия связан с взаимодействием с интегринами клеточной поверхности полиморфноядерных лейкоцитов — MAC-1 ($\alpha M/\beta 2$) и LFA-1 ($\alpha L/\beta 2$). Связываясь с этими рецепторами, люмикан способствует адгезии и направленной миграции нейтрофилов, обеспечивая ранние этапы воспалительной реакции. Процесс трансэндотелиальной миграции и продвижения клеток через внеклеточный матрикс включает координированное взаимодействие интегринов с матриксными белками, и люмикан, взаимодействуя с субъединицами $\beta 2$, αM и αL , усиливает рекрутирование лейкоцитов в очаг воспаления [106,140].

Кроме того, люмикан непосредственно взаимодействует с матриксными металлопротеиназами (MMP-14), подавляя ферментативную активность по конкурентному механизму в эндотелиальных и мезенхимальных стволовых клетках [101].

Дополнительным фактором, способствующим повреждению соединительной ткани, является способность люмикана взаимодействовать с рецептором TGF- β (TGF β R), что указывает на его участие в регуляции сигнальных путей, контролирующих ремоделирование матрикса [133].

Несмотря на ограниченность данных, роль люмикана в стерильном воспалении постепенно проясняется. В модели язвенного колита, индуцированного тринитробензолсульфоновой кислотой у мышей, выявлена его повышенная экспрессия на ранних стадиях заболевания. У животных дикого типа это сопровождалось усиленной активацией NF- κB , повышением

уровней CXCL1 и TNF- α , а также увеличением инфильтрации нейтрофилов в ткани толстой кишки, что указывает на участие люмикана в регуляции воспалительного ответа и ограничении тканевого повреждения [76].

Также показано, что люмикан влияет на течение аутоиммунных процессов в центральной нервной системе. В модели экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита у мышей с дефицитом люмикана отмечались более раннее начало и более тяжёлое течение заболевания. Механистически это связано с тем, что люмикан способствует апоптозу Th17-лимфоцитов через сигнальную ось Fas–FasL и подавляет продукцию IL-17, ключевого провоспалительного цитокина данной клеточной популяции. Таким образом, он выполняет функцию эндогенного регулятора, ограничивающего Th17-опосредованное воспаление [22].

На рисунке 5 представлена схема, иллюстрирующая свойства люмикана как провоспалительного DAMP. Хотя в модели в качестве триггера рассматриваются инфекционные агенты, соответствующие сигнальные пути во многом совпадают с механизмами, запускаемыми эндогенными DAMPs. Учитывая, что инфекционные факторы могут инициировать ИВРЗ, а также сходство сигнальных каскадов, данная модель может быть экстраполирована на DAMP-опосредованное стерильное воспаление.

Фибромодулин

Фибромодулин относится ко II классу малых лейцин-содержащих протеогликанов (SLRP) и представляет собой молекулу массой около 42 кДа. Первоначально он был охарактеризован как компонент хрящевой ткани, однако в дальнейшем установлено его широкое распространение в различных типах соединительной ткани, где он выполняет ключевую функцию в регуляции формирования коллагеновых фибрилл.

Фибромодулин участвует в организации внеклеточного матрикса, в том числе за счёт взаимодействия с лизилоксидазой – ферментом, обеспечивающим сшивание коллагеновых волокон. Это позволяет формировать микросреду, оптимальную для клеточной миграции. Также как бигликан и декорин, он регулирует биодоступность TGF- β 1, связывая его активную форму в матриксе. Помимо этого, фибромодулин оказывает тканеспецифические эффекты, участвуя в регуляции миогенеза (включая контроль активности миостатина), ангиогенеза и процессов регенерации при заживлении кожных повреждений [59,96].

В условиях патологии фибромодулин способен выступать в роли DAMP, играя значимую роль в воспалительных заболеваниях суставов. Показано, что при ревматоидном артрите и остеоартрите он активирует систему комплемента, напрямую взаимодействуя с её компонентами C1q и C3b, что приводит к запуску как классического, так и альтернативного путей и формированию комплемент-зависимого стерильного воспаления [113,114].

Активация комплемента, в свою очередь, усиливает адаптивный иммунный ответ за счёт перекрёстного взаимодействия с TLR, модуляции функции антиген-презентирующих клеток и активации различных

913 эффекторных клеток, включая нейтрофилы, В- и Т-лимфоциты, а также
914 тромбоциты [51,61].

915 Наряду с этим фибромодулин способен ограничивать чрезмерную
916 активацию комплемента, взаимодействуя с регуляторными белками, такими
917 как фактор Н и С4b-связывающий белок, что сдерживает классический путь
918 активации и указывает на его потенциальные противовоспалительные
919 свойства [49].

920 Таким образом, в физиологических условиях фибромодулин, подобно
921 другим представителям SLRP, поддерживает равновесие между про- и
922 противовоспалительными процессами. При патологии это равновесие
923 нарушается, что способствует хронизации воспаления, в частности в суставах,
924 где разрушение хрящевой ткани сопровождается высвобождением
925 фибромодулина в синовиальную жидкость [19].

926 Дополнительным фактором, влияющим на его функциональную
927 активность, является протеолитическое расщепление под действием
928 ферментов, включая MMP-2, MMP-8, MMP-9, MMP-13, а также ADAMTS-4 и
929 ADAMTS-5. Связывая TGF- β 1 во внеклеточном матриксе, фибромодулин
930 ограничивает его биологическую активность и тем самым препятствует
931 усилению стерильного воспаления. Аналогичные механизмы описаны и для
932 других SLRP, что позволяет рассматривать контроль доступности TGF- β 1 как
933 универсальный защитный механизм данной группы молекул [128].

934 Роль фибромодулина как провоспалительного DAMP подтверждается
935 клиническими наблюдениями: его уровень повышен в почечной ткани при
936 мембранозном гломерулонефрите и диабетической нефропатии, а также в
937 атеросклеротических бляшках у пациентов с сахарным диабетом, где это
938 сопровождается увеличением концентрации провоспалительных цитокинов.
939 При артритах отмечается его накопление в суставном хряще [72,111].

940 На рисунке 6 представлены внутриклеточные молекулярные пути
941 запуска комплемент-зависимого воспаления фибромодулином.

942 *Перекрестная реактивность матриксных провоспалительных DAMPs*

943 Анализ представленных данных показывает, что малые лейцин-
944 содержащие протеогликаны (SLRP), являясь структурными элементами
945 внеклеточного матрикса (ECM), при прогрессирующей дезорганизации
946 рыхлой волокнистой соединительной ткани приобретают свойства
947 эндогенных провоспалительных сигналов (DAMPs). Для таких
948 представителей, как бигликан, декорин, люмикан и фибромодулин,
949 характерно сходство и частичное перекрытие молекулярных механизмов,
950 лежащих в основе их иммуномодулирующей активности [88].

951 Следует отметить, что подобные свойства не ограничиваются SLRP. Ряд
952 других компонентов внеклеточного матрикса, включая гиалуронан, версикан,
953 агтрекан, тенасцин-С, фибриноген и гепарансульфаты, также способны
954 выполнять функцию DAMPs, передавая сигналы врождённой иммунной
955 системе о повреждении тканей [38].

Ключевым звеном, определяющим биологическую активность SLRP при ИВРЗ, является их способность взаимодействовать с Toll-подобными рецепторами, что приводит к активации врождённого иммунного ответа. Представленные на рисунке 7 сигнальные пути отражают перекрёстный характер этой реактивности и демонстрируют вовлечение общих молекулярных каскадов.

В условиях стерильного воспаления такие механизмы способствуют формированию самоподдерживающегося воспалительного ответа, обеспечивая его усиление и прогрессирование.

Таким образом, представленные материалы свидетельствуют о том, что все структурные компоненты ЕСМ в процессе дезорганизации рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани при ИВРЗ выступают в качестве провоспалительных внеклеточных соединительнотканых DAMPs, индуцируя аутоагрессивный, деструктивный иммунный ответ. С учётом этих обстоятельств очевидно, что разработка средств модуляции провоспалительной реактогенности SLRP при ИВРЗ является достаточно перспективным направлением повышения эффективности терапии ИВРЗ [108].

2 Заключение

В настоящее время формат интерпретации патогенеза ИВРЗ изменился.

Полисиндромность клинических проявлений, поражение различных органов и систем, прогрессирующее течение воспаления, наличие перекрывающихся клинических форм (overlap-синдромов), размытость диагностических и дифференциально-диагностических критериев требуют привлечения современных концепций фундаментальной иммунологии для объяснения многообразия фенотипов ИВРЗ. В этом контексте наиболее обоснованным и практически значимым является учёт базисных положений “теории опасности”, предложенной Polly Matzinger [82,83].

С позиций данной концепции ключевым звеном патогенеза является нарушение тканевого гомеостаза, реализующееся в форме прогрессирующей дезорганизации рыхлой волокнистой соединительной ткани. Эти изменения сопровождаются генерацией провоспалительных DAMPs, их взаимодействием с PRR клеток врождённого иммунитета, индукцией деструктивного аутоантиген-специфического иммунного ответа и формированием хронического стерильного воспаления. Основным источником внеклеточных DAMPs выступают компоненты внеклеточного матрикса, прежде всего малые лейцин-обогащённые протеоглики классов I и II, тогда как внутриклеточные DAMPs в значительной степени формируются в процессе ПАНоптоза - интегративной формы воспалительной клеточной гибели, объединяющей признаки пироптоза, апоптоза и некроптоза.

На стадии фибриноидных изменений и фибриноидного некроза происходит массивное высвобождение матриксных компонентов, включая бигликан, декорин, люмикан, фибромодулин, версикан и др. Под действием протеаз, в первую очередь матриксных металлопротеиназ, они переходят в

растворимую форму и приобретают свойства DAMPs. Эти молекулы взаимодействуют преимущественно с TLR2 и TLR4 на дендритных клетках и макрофагах, индуцируя синтез хемоаттрактантов и провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-18, IFN- α , IFN- β , IFN- γ), что приводит к формированию воспалительного инфильтрата и усилению иммунного ответа.

Через TLR-зависимые механизмы компоненты внеклеточного матрикса вовлекаются в регуляцию адаптивного иммунитета, влияя на активацию В- и Т-лимфоцитов и обеспечивая функциональную связь между врождённым и адаптивным звеньями иммунной системы. Дополнительным источником DAMPs является их синтез *de novo* активированными макрофагами и резидентными клетками, что усиливает и поддерживает воспалительный процесс.

Морфологическим субстратом стерильного воспаления при ИБРЗ является клеточный воспалительный инфильтрат (КВИ), представленный эктопическими лимфоидными структурами (ELS), гранулёмами гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ-гранулёмы) и диффузного клеточного инфильтрата. Гибель клеток в *locus morbi* осуществляется посредством некроза и различных форм ПГК, включая пироптоз, апоптоз, некроптоз и ПАНоптоз. Последний рассматривается как универсальный механизм воспалительной клеточной гибели, интегрирующий сигнальные пути указанных процессов.

Патофизиологическое значение ПАНоптоза заключается в его способности объединять и координировать различные сигнальные каскады клеточной гибели, тем самым усиливая регуляторный потенциал иммунной системы при инфекционном и стерильном воспалении.

Одновременно ПАНоптоз является важным источником внутриклеточных DAMPs, определяя его центральную роль в поддержании хронического иммуновоспалительного повреждения соединительной ткани.

Интегрированные в единую систему, механизмы ПГК имеют характеристики самоподдерживающегося порочного круга, включающего в себя: воздействие вероятных этиологических факторов при ИБРЗ (микроорганизмы, УФО, аутоантигены и др.) → индукция гибели клеток → высвобождение провоспалительных DAMPs → PRR-DAMPs взаимодействие → активация сигнальных путей врождённого иммунитета → индукция ПАНоптоза → дополнительное высвобождение провоспалительных DAMPs ПАНоптотическими клетками → усиление и поддержание стерильного воспаления. Данный положительный обратный цикл лежит в основе хронизации и прогрессирования ИБРЗ.

Таким образом, как внеклеточные DAMPs, генерируемые при remodelировании внеклеточного матрикса, так и внутриклеточные DAMPs, высвобождаемые в процессе ПАНоптоза, выступают автономными триггерами воспаления, реализующими свои эффекты через PRR клеток врождённого иммунитета. Они способны как инициировать, так и

1043 поддерживать воспалительный процесс, а также модулировать активность
1044 ключевых медиаторов стерильного воспаления, включая TGF- β и IL-1 β .

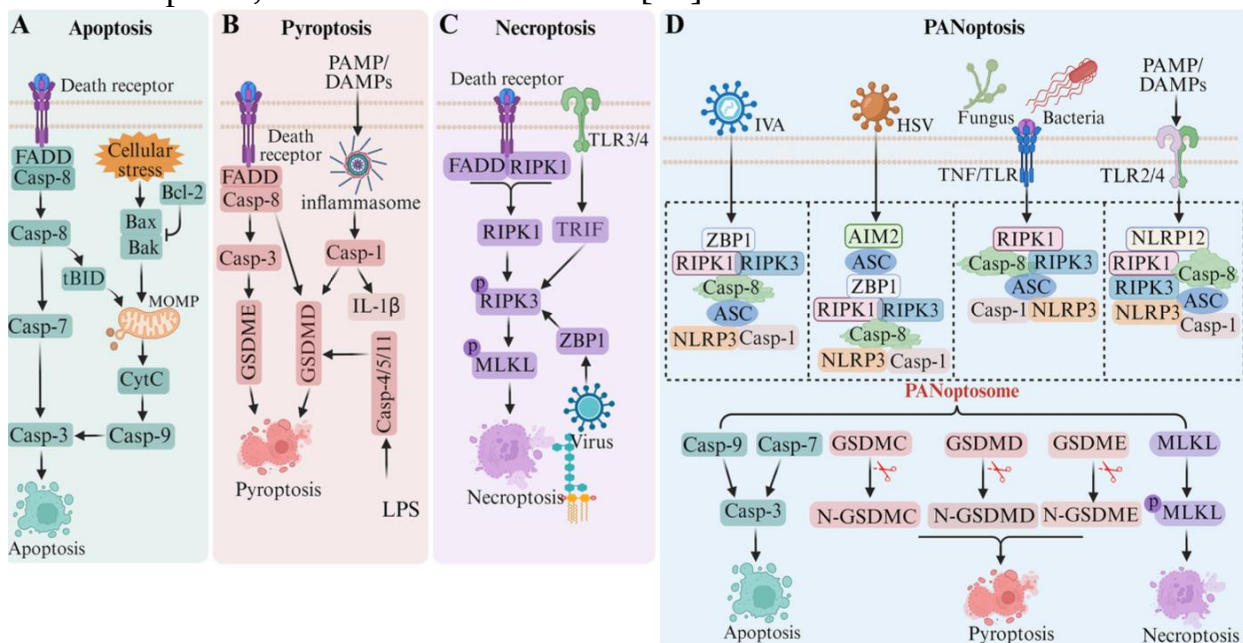
1045 ПАНоптоз может рассматриваться не только как центральный
1046 патогенетический механизм, но и как потенциальный биомаркер активности
1047 заболевания и предиктор резистентности к проводимой терапии.

1048 Изучение молекулярных компонентов PRR–DAMP взаимодействия
1049 позволило выделить перспективные мишени для таргетной терапии, включая
1050 ZBP1, RIPK1, RIPK3, NLRP3-инфламмасому и каспазу-8. Развитие данного
1051 направления открывает возможности для создания новых диагностических
1052 подходов, разработки таргетных препаратов и внедрения
1053 персонализированных стратегий лечения пациентов с ИБПЗ.

РИСУНКИ

Рисунок 1. Сигнальные пути индукции апоптоза, пироптоза, некроптоза и ПАНоптоза, по материалам [41]

Figure 1. Signaling pathways for the induction of apoptosis, pyroptosis, necroptosis and PANoptosis, based on materials from [41]



Примечание. Сокращения: DAMP – сигналы опасности/тревоги” от поврежденных тканей; PAMP – патоген-ассоциированные молекулярные образы; GSDMD – порообразующий белок; ASC – связанный с апоптозом спекоподобный белок, содержащий карбокси-концевую CARD; AIM2 – цитозольный сенсор ДНК; ZBP1 – белок1, связывающийся с Z-ДНК; IL-1β – интерлейкин-1β; LPS – липополисахарид; TLR – Toll-подобный рецептор; NLRP3 – инфламмасома, содержащая пириновый домен NLR; MLKL – псевдокиназа с доменом киназы смешанного происхождения; FADD – Fas-ассоциированный домен смерти; Casp-3/7/8/9/ – каспазы-3/7/8/9/; RIPK1 и RIPK3 – рецептор-взаимодействующие серин/треониновые киназы 1 и 3; HSV – вирус простого герпеса; IVA – вирус гриппа А.

А. Апоптоз. Внешний (рецепторный) путь апоптоза реализуется через активацию адаптерного белка FADD, что приводит к активации каспазы-8 и последующему включению каскада эффекторных каспаз с формированием апоптотических комплексов и контролируемой гибелью клетки.

В. Пироптоз. Пироптоз запускается через FADD-зависимые механизмы с участием каспаз-1, -4, -5, -11 и -8 и сопровождается формированием инфламмасом. Это приводит к созреванию и высвобождению провоспалительных цитокинов IL-1β и IL-18, а также активации газдерминов, формирующих поры в плазматической мембране и вызывающих клеточный лизис.

С. Некроптоз. Некроптоз индуцируется через сигналы от TLR3/4 и рецепторные комплексы с участием FADD, что сопровождается активацией RIPK1 и RIPK3, фосфорилированием MLKL и формированием некрсом. Эти процессы приводят к нарушению целостности клеточной мембраны и гибели клетки.

Д. ПАНоптоз. ПАНоптоз инициируется в ответ на различные внешние стимулы, включая провоспалительные DAMP, взаимодействующие с TLR2/4. В этих условиях формируется мультибелковый комплекс - ПАНоптосома, объединяющий компоненты апоптоза, пироптоза и некроптоза. Состав ПАНоптосомы вариабелен, что определяет специфические механизмы активации и реализации ПАНоптотического ответа.

Note. Abbreviations: DAMP - danger/alarm signals from damaged tissue; PAMP - pathogen-associated molecular patterns; GSDMD - pore-forming protein; ASC - apoptosis-associated speck-like protein containing carboxyl-terminal CARD; AIM2 - cytosolic DNA sensor; ZBP1 - Z-DNA-binding protein 1; IL-1 β - interleukin-1 β ; LPS - lipopolysaccharide; TLR - Toll-like receptor; NLRP3 - NLRP-containing pyrin domain-containing inflammasome; MLKL - pseudokinase with mixed-lineage kinase domain; FADD - Fas-associated death domain; Casp-3/7/8/9/ - caspase-3/7/8/9/; RIPK1 and RIPK3 - receptor-interacting serine/threonine kinases 1 and 3; HSV – herpes simplex virus; IVA – influenza A virus.

A. Apoptosis. The extrinsic (receptor) apoptotic pathway is mediated through activation of the adaptor protein FADD, which leads to the activation of caspase-8 and subsequent activation of a cascade of effector caspases, resulting in the formation of apoptotic complexes and controlled cell death.

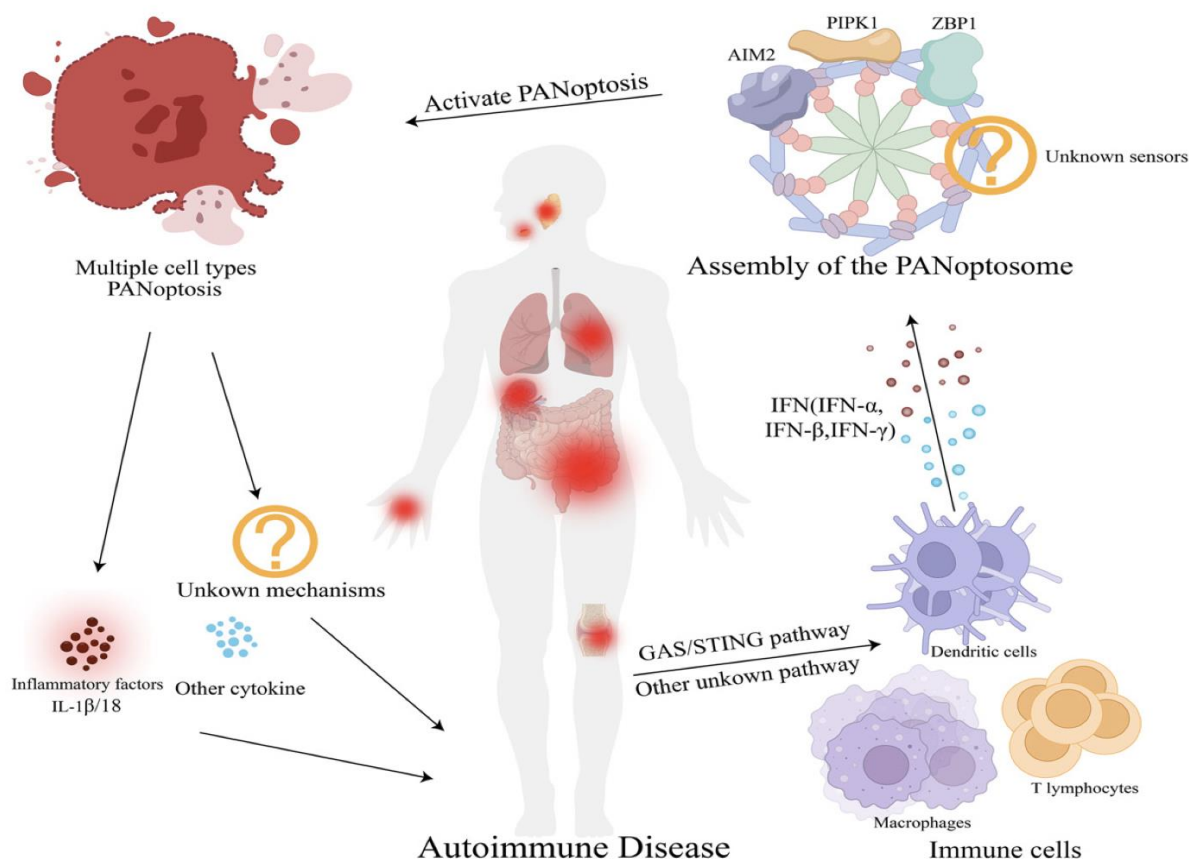
B. Pyroptosis. Pyroptosis is triggered through FADD-dependent mechanisms involving caspases-1, -4, -5, -11, and -8 and is accompanied by the formation of inflammasomes. This leads to the maturation and release of proinflammatory cytokines IL-1 β and IL-18, as well as the activation of gasdermins, which form pores in the plasma membrane and cause cell lysis.

C. Necroptosis. Necroptosis is induced by signals from TLR3/4 and receptor complexes involving FADD, which is accompanied by the activation of RIPK1 and RIPK3, phosphorylation of MLKL, and the formation of necrosomes. These processes lead to disruption of the cell membrane and cell death.

D. PANoptosis. PANoptosis is initiated in response to various external stimuli, including proinflammatory DAMPs interacting with TLR2/4. Under these conditions, a multiprotein complex, the PANoptosome, is formed, combining components of apoptosis, pyroptosis, and necroptosis. The composition of the PANoptosome is variable, which determines the specific mechanisms of activation and implementation of the PANoptotic response.

Рисунок 2. Регуляторные механизмы ПАНоптоза при аутоиммунных заболеваниях, по материалам [75]

Figure 2. Regulatory mechanisms of PANoptosis in autoimmune diseases, based on materials from [75]



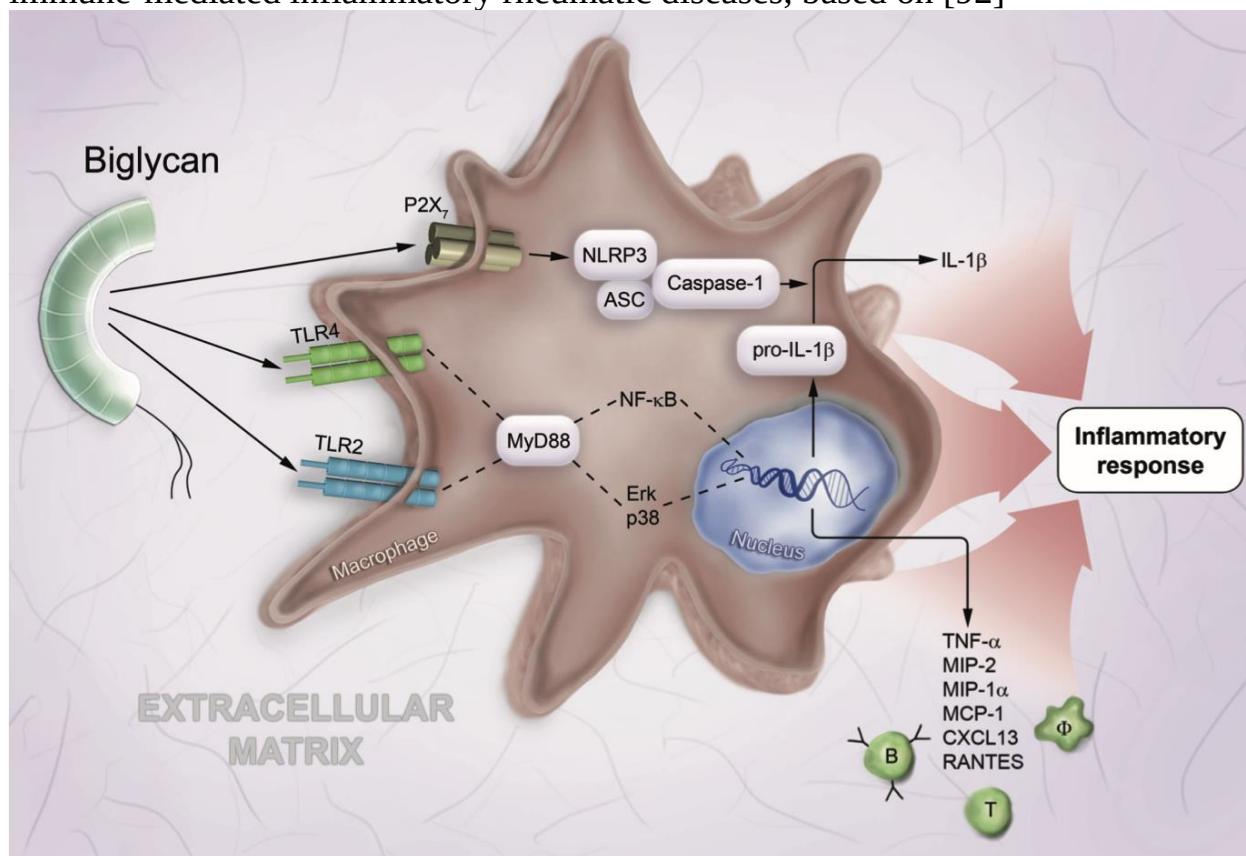
Примечание. Сокращения: IFN- α , β , γ - интерфероны - α , β , γ ; IL-1 β - интерлейкин-1 β ; IL-18 - интерлейкин-18; cGAS — циклическая GMP-AMP-синтаза; STING — стимулятор генов интерферона; ZBP1 — белок1, связывающийся с Z-ДНК; ASC - связанный с апоптозом спеклоподобный белок, содержащий карбокси-концевую CARD; AIM2 — цитозольный сенсор ДНК. Клетки иммунной системы, включая макрофаги, дендритные клетки и Т-лимфоциты, регулируют восходящие сигнальные пути, такие как cGAS-STING, что приводит к высвобождению значительного количества IFN (IFN- α , IFN- β , IFN- γ). Этот процесс активирует сборку ПАНоптосом с участием ZBP1, AIM2, RIPK1, что индуцирует ПАНоптоз в различных типах клеток. ПАНоптоз, являясь источником провоспалительных DAMPs, усиливает системные воспалительные реакции и повреждение тканей, за счет высвобождения факторов воспаления, таких как IL-1 β , IL-18 и др. Указанные процессы способствуют прогрессированию стерильного воспаления.

Note: Abbreviations: IFN- α , β , γ - interferons - α , β , γ ; IL-1 β - interleukin-1 β ; IL-18 - interleukin-18; cGAS - cyclic GMP-AMP synthase; STING - stimulator of interferon genes; ZBP1 - Z-DNA-binding protein 1; ASC - apoptosis-associated speck-like protein containing carboxy-terminal CARD; AIM2 - cytosolic DNA sensor.

Immune system cells, including macrophages, dendritic cells, and T lymphocytes, regulate upstream signaling pathways such as cGAS-STING, leading to the release of significant amounts of IFNs (IFN- α , IFN- β , IFN- γ). This process activates the assembly of PANoptosomes involving ZBP1, AIM2, and RIPK1, which induces PANoptosis in various cell types. PANoptosis, a source of proinflammatory DAMPs, enhances systemic inflammatory responses and tissue damage by releasing inflammatory factors such as IL-1 β , IL-18, and others. These processes contribute to the progression of sterile inflammation.

Рисунок 3. Индукция растворимым бигликаном провоспалительных внутриклеточных сигналов при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях, по материалам [92]

Figure 3. Induction of proinflammatory intracellular signals by soluble biglycan in immune-mediated inflammatory rheumatic diseases, based on [92]



Примечание. Сокращения: ASC - связанный с апоптозом спеклоподобный белок, содержащий карбокси-концевую CARD; CXCL - хемокин с мотивом C-X-C; Erk - внеклеточная киназа; IL-1 β - интерлейкин-1 β ; MCP- белок-хемоаттрактант моноцитов; MIP- воспалительный белок макрофагов; MyD88 – цитозольный адаптерный белок, принимающий участие в первичной миелоидной дифференцировке; NF-κB - транскрипционный ядерный фактор; NLRP3 – инфламасома, содержащая пириновый домен NLR; p38 - активируемая митогеном протеинкиназа p38; RANTES- хемокин, секретируемый Т-клетками; TNF- α - фактор некроза опухоли- α ; TLR- Toll-подобный рецептор.

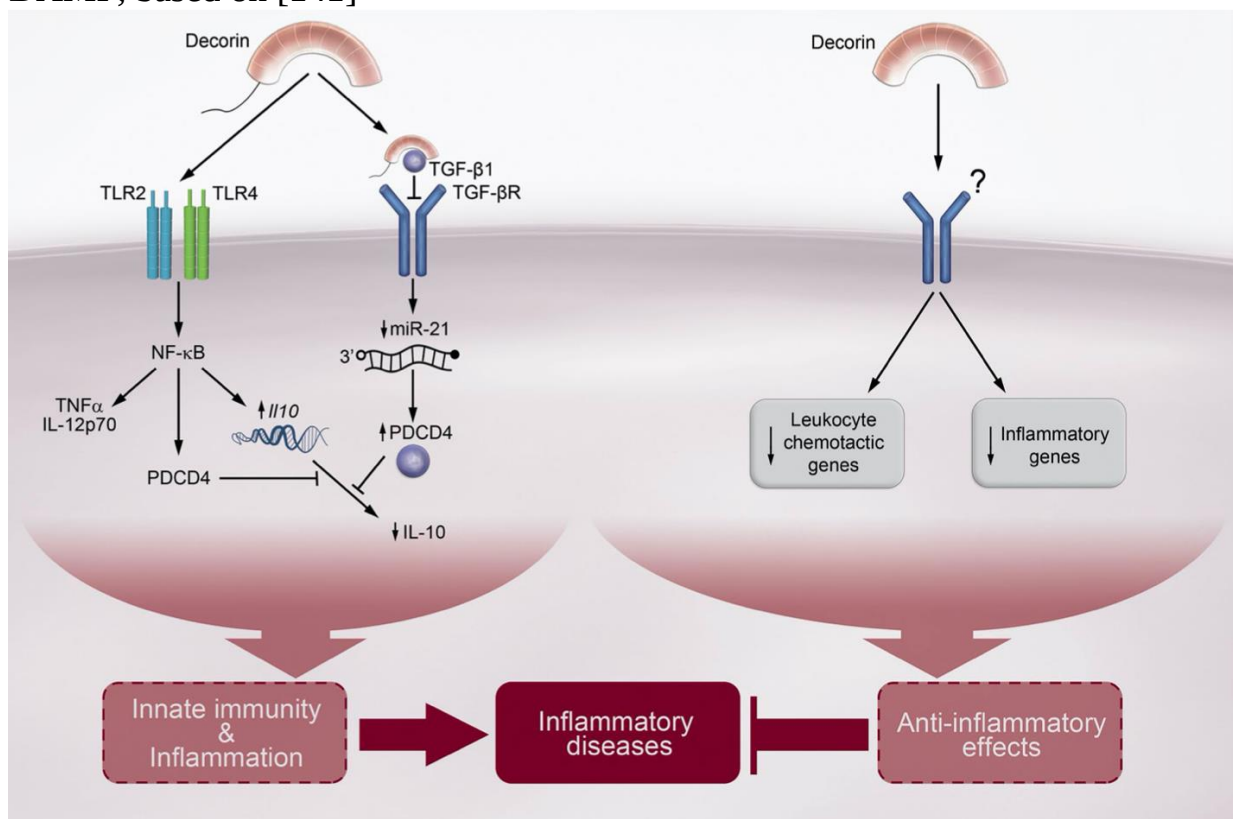
Бигликан-индуцированная провоспалительная активация макрофагов реализуется через сложную сеть перекрёстных сигнальных путей, вовлекающих несколько типов рецепторов. Растворимая форма бигликана, связываясь с TLR2 и TLR4, инициирует внутриклеточные каскады с участием MyD88, NF- κ B, Erk и p38, что приводит к экспрессии провоспалительных медиаторов, включая TNF- α и про-IL-1 β , а также ряда хемокинов (MIP-2, MIP-1 α , MCP-1, CXCL13, RANTES), обеспечивающих привлечение иммунных клеток [14,87]. Одновременно бигликан выступает как ко-активатор инфламмасомного ответа. Его взаимодействие с TLR2/4 в сочетании с активацией пуринергического рецептора P2X7 приводит к формированию комплекса NLRP3/ASC, активации каспазы-1 и последующему процессингу про-IL-1 β с образованием биологически активного IL-1 β .

Note: Abbreviations: ASC - apoptosis-associated speck-like protein containing carboxyl-terminal CARD; CXCL - chemokine with C-X-C motif; Erk - extracellular kinase; IL-1 β - interleukin-1 β ; MCP - monocyte chemoattractant protein; MIP - macrophage inflammatory protein; MyD88 - cytosolic adapter protein involved in primary myeloid differentiation; NF- κ B - nuclear transcription factor; NLRP3 - NLR pyrin domain-containing inflammasome; p38 - p38 mitogen-activated protein kinase; RANTES - chemokine secreted by T cells; TNF- α - tumor necrosis factor- α ; TLR - Toll-like receptor.

Biglycan-induced proinflammatory activation of macrophages is mediated through a complex network of cross-signaling pathways involving multiple receptor types. Soluble biglycan binds to TLR2 and TLR4, initiating intracellular cascades involving MyD88, NF- κ B, Erk, and p38. This leads to the expression of proinflammatory mediators, including TNF- α and pro-IL-1 β , as well as a number of chemokines (MIP-2, MIP-1 α , MCP-1, CXCL13, RANTES), which recruit immune cells [14,87]. Biglycan simultaneously acts as a coactivator of the inflammasome response. Its interaction with TLR2/4 in combination with activation of the purinergic receptor P2X7 leads to the formation of the NLRP3/ASC complex, activation of caspase-1 and subsequent processing of pro-IL-1 β to form biologically active IL-1 β .

Рисунок 4. Свойства декорина как провоспалительного, так и противовоспалительного DAMP, по материалам [141]

Figure 4. Properties of decorin as both a proinflammatory and anti-inflammatory DAMP, based on [141]



Примечание. Сокращения: IL-10 – интерлейкин-10; NF-κB – транскрипционный ядерный фактор, активирующий В-клетки; TLR – Toll-подобный рецептор; TNFα – фактор некроза опухоли-α; PDCD4 – белок программируемой гибели клеток 4; TGF-β1 – трансформирующий фактор роста β1; TGF-βR – рецептор трансформирующего фактора роста β1; miR-21 – микро-РНК-21.

Конформационные особенности декорина во многом определяют характер его иммунобиологического действия — про- или противовоспалительного. Полноценная протеогликановая форма, включающая белковое ядро и гликозаминогликановую цепь, способна инициировать активацию врождённого иммунитета по нескольким механизмам.

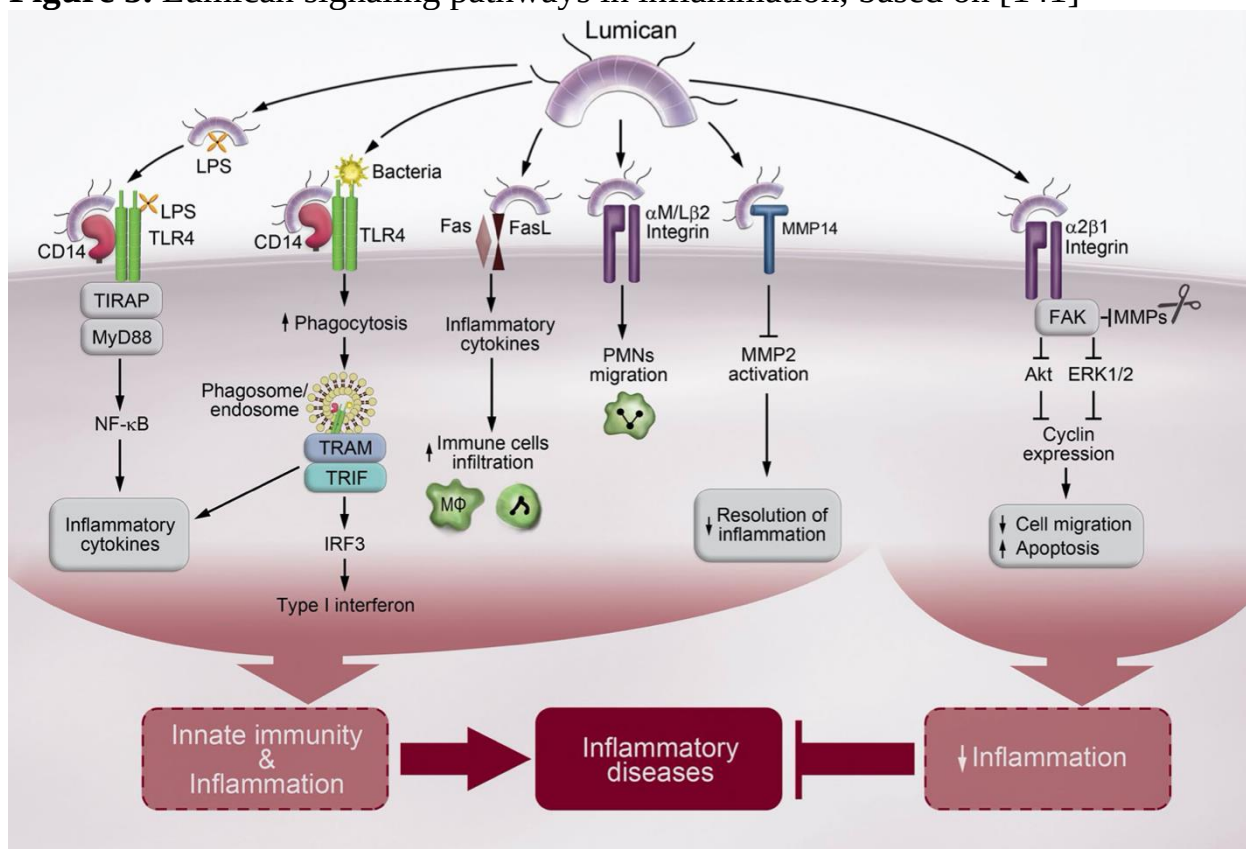
С одной стороны, взаимодействие с TLR2 и TLR4 приводит к активации NF-κB-зависимой сигнализации и индукции экспрессии провоспалительных медиаторов, включая TNF-α, IL-12 и PDCD4, а также IL-10. С другой стороны, связывание с TGF-β1 препятствует его рецепторной активации, что сопровождается подавлением созревания микроРНК-21 – посттранскрипционного регулятора PDCD4. В результате происходит накопление PDCD4, что ассоциировано со снижением продукции IL-10 и смещением иммунного ответа в сторону воспаления. В отличие от протеогликановой формы, изолированное белковое ядро декорина может проявлять противоположные свойства, подавляя экспрессию генов, связанных

с хемотаксисом лейкоцитов и воспалительной реакцией, тем самым ограничивая выраженность иммунного ответа.

Note: Abbreviations: IL-10 – interleukin-10; NF- κ B – nuclear factor activating B-cell transcription factor; TLR – Toll-like receptor; TNF α – tumor necrosis factor- α ; PDCD4 – programmed cell death protein 4; TGF- β 1 – transforming growth factor β 1; TGF- β R – transforming growth factor β 1 receptor; miR-21 – microRNA-21.

Decorin's conformational properties largely determine the nature of its immunobiological action—either pro- or anti-inflammatory. The fully functional proteoglycan form, which includes a protein core and a glycosaminoglycan chain, is capable of initiating innate immune activation through several mechanisms. On the one hand, interaction with TLR2 and TLR4 leads to activation of NF- κ B-dependent signaling and the induction of the expression of proinflammatory mediators, including TNF- α , IL-12, PDCD4, and IL-10. On the other hand, binding to TGF- β 1 prevents its receptor activation, which is accompanied by suppression of the maturation of microRNA-21, a post-transcriptional regulator of PDCD4. This results in the accumulation of PDCD4, which is associated with decreased IL-10 production and a shift in the immune response toward inflammation. Unlike the proteoglycan form, the isolated protein core of decorin can exhibit opposite properties, suppressing the expression of genes associated with leukocyte chemotaxis and the inflammatory response, thereby limiting the severity of the immune response.

Рисунок 5. Сигнальные пути люмикана при воспалении, по материалам [141]
Figure 5. Lumican signaling pathways in inflammation, based on [141]



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

Люмикан оказывает многокомпонентное влияние на врождённый иммунитет, реализуя эффекты через несколько сигнальных осей. При взаимодействии с TLR4 на клеточной поверхности активируется TIRAP/MyD88-зависимый путь, что приводит к включению NF-κB и усилению экспрессии провоспалительных цитокинов.

Внутриклеточная (эндосомальная) локализация TLR4 обеспечивает альтернативную ветвь сигнализации: через адаптерные молекулы TRAM и TRIF происходит активация IRF3 и индукция синтеза интерферонов I типа. Важно, что эндосомальный TLR4 способен распознавать не только патогенные молекулы, но и эндогенные DAMP, инициируя сходные сигнальные каскады. Кроме того, TRAM–TRIF-зависимая передача сигналов может приводить к продукции провоспалительных цитокинов и независимо от IRF3.

Дополнительный вклад в воспалительный ответ связан с участием люмикана в регуляции оси Fas–FasL: его взаимодействие с данным рецепторным комплексом способствует усилению продукции цитокинов и увеличению инфильтрации тканей активированными нейтрофилами и макрофагами.

Люмикан также регулирует клеточную миграцию через связывание с $\beta 2$ -интегринами (αM и αL) полиморфноядерных лейкоцитов, что усиливает их рекрутирование в очаг воспаления и поддерживает активацию врождённого иммунитета, потенциально способствуя развитию аутоиммунных реакций.

Отдельный механизм связан с его взаимодействием с MMP-14: люмикан подавляет её активность и, как следствие, ингибирует активацию MMP-2, что может нарушать процессы ремоделирования матрикса и препятствовать разрешению воспаления.

Note: Abbreviations: CD - cluster of differentiation; ERK - extracellular signal-regulated kinase; FAK - focal adhesion kinase; FasL - Fas ligand; IRF3 - interferon-regulating factor 3; LPS - lipopolysaccharide; MMP - matrix metalloproteinase; MyD88 - primary myeloid differentiation response 88; TIRAP - Toll-like receptor-associated adaptor molecule; TLR - Toll-like receptor; TRIF - TIR domain-containing signaling molecule; TRAM - TRIF-associated adaptor molecule; PMN - polymorphonuclear leukocytes.

Lumican has a multicomponent effect on innate immunity, realizing effects through several signal axes. When interacting with TLR4 on the cell surface, the TIRAP/MyD88-dependent pathway is activated, which leads to the inclusion of NF κ B and increased expression of proinflammatory cytokines.

Intracellular (endosomal) localization of TLR4 provides an alternative signaling branch: IRF3 activation and induction of type I interferon synthesis occur through the adaptor molecules TRAM and TRIF. Importantly, endosomal TLR4 is able to recognize not only pathogenic molecules, but also endogenous DAMPs, initiating similar signaling cascades. In addition, TRAM-TRIF-dependent signaling can lead to the production of proinflammatory cytokines and independently of IRF3.

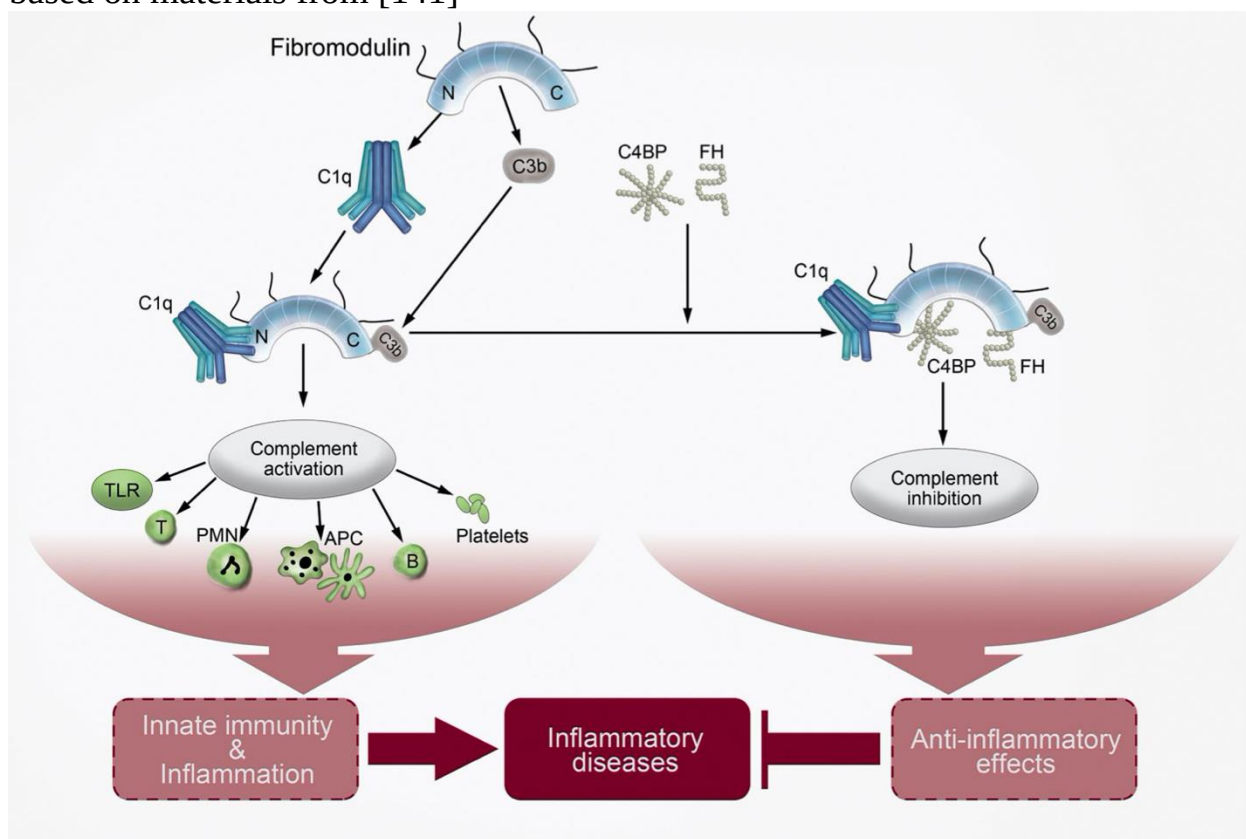
An additional contribution to the inflammatory response is associated with the participation of lumican in the regulation of the Fas-FasL axis: its interaction with this receptor complex contributes to increased cytokine production and increased tissue infiltration by activated neutrophils and macrophages.

Lumican also regulates cell migration through binding to $\beta 2$ -integrins (αM and αL) of polymorphonuclear leukocytes, which enhances their recruitment to the focus of inflammation and supports the activation of innate immunity, potentially contributing to the development of autoimmune reactions.

A separate mechanism is associated with its interaction with MMP-14: lumican suppresses its activity and, as a result, inhibits MMP-2 activation, which can disrupt matrix remodeling and prevent the resolution of inflammation.

Рисунок 6. Молекулярные основы патогенности фибромодулина при стерильном воспалении, по материалам [141]

Figure 6. Molecular basis of fibromodulin pathogenicity in sterile inflammation, based on materials from [141]



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

Фибромодулин, функционируя как DAMP, способен разнонаправленно влиять на врождённый иммунный ответ за счёт регуляции системы комплемента. Его взаимодействие с компонентом C1q через N-концевой домен инициирует последующее отложение C3b и активацию комплементного каскада. Это сопровождается запуском воспалительных сигнальных путей, включающих перекрёстное взаимодействие с TLR, модуляцию активности антиген-презентирующих клеток, а также активацию эффекторных клеток — нейтрофилов, В- и Т-лимфоцитов и тромбоцитов, что усиливает врождённый иммунный ответ и поддерживает воспаление.

При избыточной или длительно сохраняющейся активации данные механизмы могут способствовать формированию аутовоспалительных и аутоиммунных состояний.

В то же время фибромодулин участвует в ограничении комплемент-зависимого воспаления. Связывание регуляторных белков, таких как C4b-связывающий белок и фактор H, с комплексом фибромодулин–C1q–C3b

приводит к подавлению активации комплемента, что реализуется в виде противовоспалительного эффекта.

Note: Abbreviations: APC - antigen-presenting cells; C1q - complement 1q; C3b - complement 3b; C4BP - complement-binding protein 4; FH - factor H; TLR - Toll-like receptor; PMN - polymorphonuclear leukocytes.

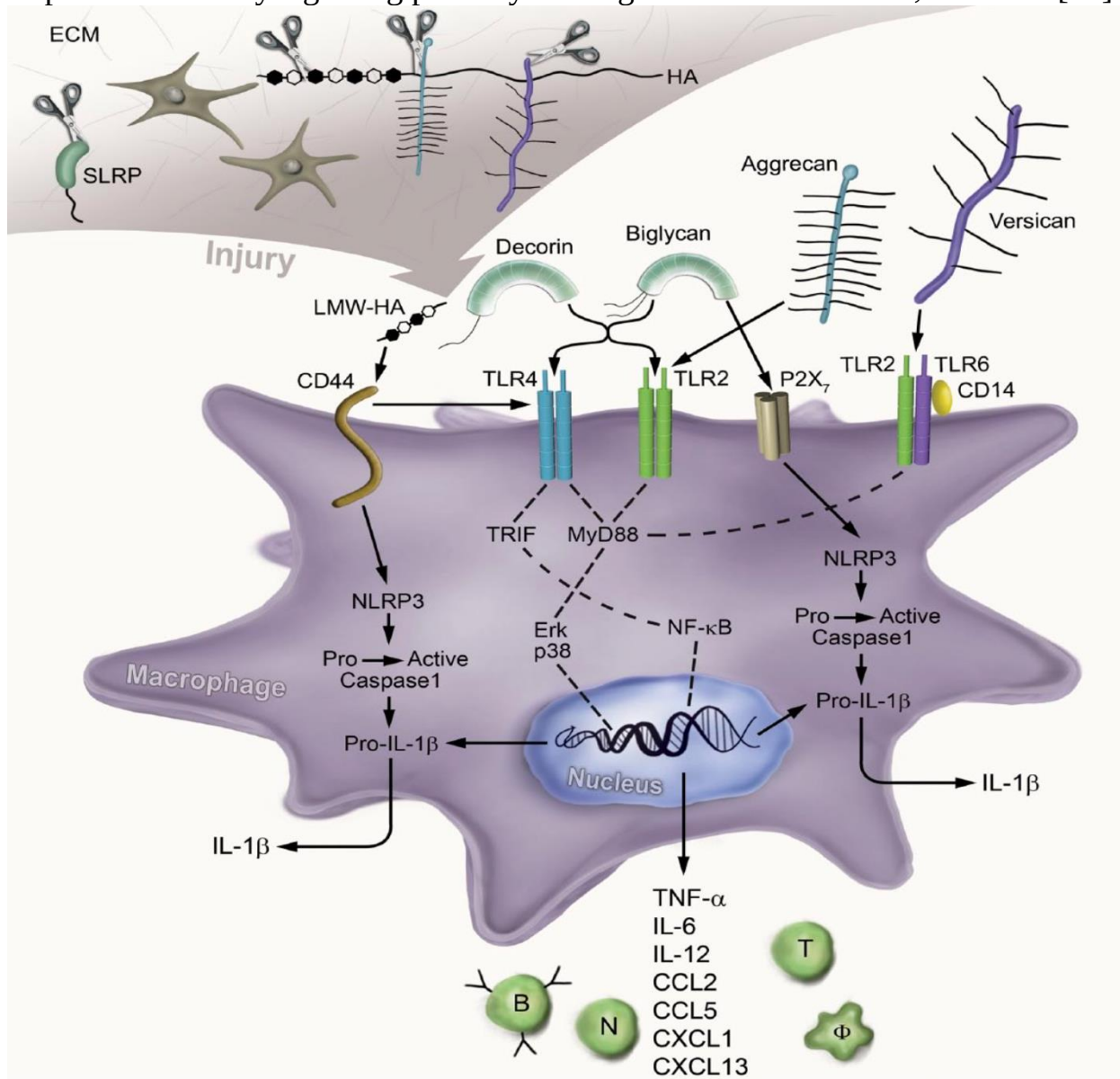
Fibromodulin, functioning as DAMP, is able to multidirectionally influence the innate immune response by regulating the complement system. Its interaction with component C1q through the N-terminal domain initiates the subsequent deposition of C3b and activation of the complement cascade. This is accompanied by the launch of inflammatory signaling pathways, including cross-talk with TLR, modulation of the activity of antigen-presenting cells, as well as the activation of effector cells - neutrophils, B and T lymphocytes and platelets, which enhances the innate immune response and supports inflammation.

With excessive or long-lasting activation, these mechanisms can contribute to the formation of autoinflammatory and autoimmune conditions.

At the same time, fibromodulin is involved in limiting complement-dependent inflammation. Binding of regulatory proteins such as C4b-binding protein and factor H to the fibromodulin-C1q-C3b complex leads to suppression of complement activation, which is realized as an anti-inflammatory effect.

Рисунок 7. Перекрестная реактивность малых протеогликанов экстрацеллюлярного матрикса и индукция провоспалительных сигнальных путей при стерильном воспалении, по материалам [38]

Figure 7. Cross-reactivity of small extracellular matrix proteoglycans and induction of proinflammatory signaling pathways during sterile inflammation, based on [38]



Примечание. Сокращения: ECM - внеклеточный матрикс; DAMPs - молекулярные структуры, связанные с опасностью; HS - гепарансульфат; SLRP - малый протеогликан, богатый лейцином; TLR - Toll-подобный рецептор; CD - кластер дифференцировки; LMW-HA - низкомолекулярная гиалуроновая кислота; MyD88 - первичный ответ миелоидной дифференцировки ген 88; TRIF - TIR-домен, содержащий адаптор-индуцирующий интерферон-β; NF-κB - транскрипционный ядерный фактор; ERK - киназа, регулируемая внеклеточным сигналом; MAPKs - активируемые митогеном протеинкиназы; NLRP3 - инфламасома, включающая в себя NOD-подобный рецепторный пириновый домен; IL - интерлейкин; HA -

гиалуроновая кислота; TNF - фактор некроза опухоли; C-C и C-X-C – мотивы хемокинов; LMW-HA - низкомолекулярные формы гиалуронана.

Сигналы, инициируемые DAMP, образующимися при нарушении структуры внеклеточного матрикса, реализуются преимущественно через рецепторы врождённого иммунитета, в первую очередь Toll-подобные рецепторы. Протеогликаны, связывающие гепарансульфаты, а также представители семейства SLRP подвергаются протеолитическому расщеплению, в результате чего формируются растворимые фрагменты, приобретающие свойства DAMP. Эти молекулы взаимодействуют с TLR на поверхности макрофагов и дендритных клеток, инициируя стерильное воспаление. В частности, растворимые формы бигликана и декорина активируют TLR2 и TLR4, фрагменты аггрекана передают сигнал через TLR2, а версикан реализует свои эффекты посредством рецепторного комплекса TLR2/TLR6/CD14. Низкомолекулярные формы гиалуронана (LMW-HA) взаимодействуют с CD44 и усиливают TLR4-зависимую воспалительную активацию.

Активация данных рецепторов приводит к запуску внутриклеточных сигнальных каскадов с участием адаптерных молекул MyD88 и TRIF, что сопровождается активацией NF-κB и MAPK-зависимых путей (p38, ERK), а также индукцией экспрессии провоспалительных цитокинов и хемокинов. Последние обеспечивают рекрутирование нейтрофилов, макрофагов, а также В- и Т-лимфоцитов в зону повреждения.

Дополнительный уровень регуляции связан с активацией инфламмасом. Растворимый бигликан способствует взаимодействию TLR2/4 с пуриnergическим рецептором P2X7, что ведёт к активации NLRP3-инфламмасы. В свою очередь, низкомолекулярный гиалуронан индуцирует активацию NLRP3 через CD44-зависимые механизмы. В обоих случаях это приводит к активации каспазы-1 и протеолитическому превращению про-IL-1β в зрелый IL-1β — ключевой медиатор воспалительного ответа.

Note: Abbreviations: ECM - extracellular matrix; DAMPs - danger-associated molecular patterns; HS - heparan sulfate; SLRP - small leucine-rich proteoglycan; TLR - Toll-like receptor; CD - cluster of differentiation; LMW-HA - low molecular weight hyaluronic acid; MyD88 - myeloid primary differentiation response gene 88; TRIF - TIR domain-containing adaptor-inducing interferon-β; NF-κB - nuclear transcription factor; ERK - extracellular signal-regulated kinase; MAPKs - mitogen-activated protein kinases; NLRP3 - NOD-like receptor pyrin domain-containing inflammasome; IL - interleukin; HA - hyaluronic acid; TNF is a tumor necrosis factor; C-C and C-X-C are chemokine motifs; LMW-HA - small molecule forms of hyaluronan.

Signals initiated by DAMP, formed when the structure of the extracellular matrix is disturbed, are realized mainly through receptors of innate immunity, primarily Toll-like receptors. Heparan sulfate binding proteoglycans, as well as members of the SLRP family, undergo proteolytic cleavage, resulting in soluble fragments that acquire DAMP properties.

These molecules interact with TLRs on the surface of macrophages and dendritic cells to initiate sterile inflammation. In particular, soluble forms of biglycan and decorin activate TLR2 and TLR4, aggrecan fragments signal through TLR2, and versican realizes its effects through the TLR2/TLR6/CD14 receptor complex. Small molecule forms of hyaluronan (LMW-HA) interact with CD44 and enhance TLR4-dependent inflammatory activation.

Activation of these receptors leads to the initiation of intracellular signaling cascades involving adaptor molecules MyD88 and TRIF, which is accompanied by activation of NF κ B and MAPK-dependent pathways (p38, ERK), as well as the induction of the expression of proinflammatory cytokines and chemokines. The latter ensure the recruitment of neutrophils, macrophages, as well as B and T lymphocytes to the injury zone.

An additional level of regulation is associated with inflammasome activation. Soluble biglycan promotes TLR2/4 interaction with the purinergic P2X7 receptor, which leads to the activation of the NLRP3 inflammasome. In turn, small-molecule hyaluronan induces NLRP3 activation through CD44-dependent mechanisms. In both cases, this leads to the activation of caspase-1 and the proteolytic conversion of pro-IL-1 β into mature IL-1 β - a key mediator of the inflammatory response.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Саидов Марат Зиявдинович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии Дагестанского государственного медицинского университета

Адрес: 367000, Махачкала, пл. Ленина, 1, Россия

тел. моб. 8-988-300-90-45

E-mail: marat.saidov.55@mail.ru

Saidov Marat Ziyavdinovich, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pathological Physiology of the Federal State Medical University "Dagestan State Medical University"

Address for correspondence: Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Dagestan State Medical University", 367000, Russian Federation, Makhachkala, Lenin sq. 1

Phone: 8(928) 300-90-45

E-mail: marat.saidov.55@mail.ru

Блок 2. Метаданные статьи

ПАНОПТОЗ И ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ СОЕДИНИТЕЛЬНОВУСНЫЕ DAMPS В
ПАТОГЕНЕЗЕ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ

PANOPTOSIS AND EXTRACELLULAR CONNECTIVE TISSUE DAMPS IN
THE PATHOGENESIS OF IMMUNE-INFLAMMATORY RHEUMATIC
DISEASES

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

РУССКОЕ

ANGLIYSKOE

Ключевые слова: ревматические болезни; стерильное воспаление;
ПАНОптоз; соединительнотканые DAMPs; PRR-рецепторы; врождённый и
адаптивный иммунитет.

Keywords: rheumatic diseases; sterile inflammation; PANoptosis; connective tissue
DAMPs; PRR receptors; innate and adaptive immunity.

Обзоры.

Количество страниц текста – 26,

Количество таблиц – 0,

Количество рисунков – 7.

31.03.2026

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес цитируемой статьи или ее doi. (URL)
1	Богомолец А.А. Избранные труды в трёх томах. Издательство Академии наук УССР, Киев, 1957, том 2, с.312-323.	Bogomolets A.A. Selected works in three volumes. Publishing house of the Academy of Sciences of the USSR, Kiev, 1957, v. 2, p.312-23. (in Russ.)	-
2	Гомеостаз. Под редакцией академика АМН СССР проф. П.Д. Горизонтова. Москва “Медицина “, 1976, 463 с.	Homeostasis. Edited by Academician of the USSR Academy of Medical Sciences prof. P.D. Horizontova. Moscow “Medicine”, 1976, 463 pp. (in Russ.)	-
3	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: Medicine, 1995. p. 219. (in Russ.)	-
4	Саидов М.З. Стерильное воспаление, кросс-презентация, аутофагия и	Saidov M.Z. Sterile inflammation, cross-presentation, autophagy and	doi: 10.15789/1563-0625-SIC-2790

	адаптивный иммунитет при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях» // Медицинская иммунология, 2024. Т. 26, № 3. С. 465-502.	adaptive immunity in immunoinflammatory rheumatic diseases”, <i>Meditinskaya Immunologiya</i> = <i>Medical Immunology</i> , 2024, Vol. 26, no. 3, pp. 465-502. (In Russ.)	
5	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. <i>Medical Immunology</i> = <i>Meditinskaya Immunologiya</i> , 2023, Vol. 25, no. 1, pp. 7-38 (In Russ.)	doi: 10.15789/1563-0625-DMI-2557
6	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. <i>Meditinskaya Immunologiya</i> = <i>Medical Immunology</i> , 2022, Vol. 24, no. 4, pp. 659-704 (In Russ.)	doi: 10.15789/1563-0625-AAN-2482

7	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. <i>Meditinskaya Immunologiya</i> = <i>Medical Immunology</i> , 2021, Vol. 23, no. 6, pp. 1239-1274 (In Russ.)	doi.:10.15789/1563-0625-PVO-2386
8	Струков А.И., Бегларян А.Г. Патологическая анатомия и патогенез коллагеновых болезней. Медгиз. 1963 г. 323 с.	Strukov A.I., Beglarian A.G. Pathological anatomy and pathogenesis of collagen diseases. Medgiz. 1963. 323 p. (in Russ.)	-
9	Тареев Е.М. «Коллагенозы (системная красная волчанка, системная склеродермия, дерматомиозит, узелковый периартериит)». Изд. «Медицина», Москва – 1965, 380 с.	Tareev E.M. “Collagenoses (systemic lupus erythematosus, systemic scleroderma, dermatomyositis, periarteritis nodosa)”. Publishing House “Medicine”, Moscow – 1965, 380 p. (in Russ.)]	-
10	Afroz S., Giddaluru J., Vishwakarma S., Naz S., Khan A.A., Khan N. A comprehensive gene	-	doi:10.3389/fimmu.2017.00074

	expression meta-analysis identifies novel immune signatures in rheumatoid arthritis patients. <i>Front. Immunol.</i> 2017, 8:74.		
11	Aguirre A., Blazquez-Prieto J., Amado-Rodriguez L., Lopez-Alonso I., Batalla-Solis E., Gonzalez-Lopez A., Sanchez-Perez M., Mayoral-Garcia C., Gutierrez-Fernandez A., Albaiceta G.M. Matrix metalloproteinase-14 triggers an anti-inflammatory proteolytic cascade in endotoxemia. <i>J. Mol. Med. (Berl)</i> , 2017, Vol.95, no.5, pp.487–497.	-	doi: 10.1007/s00109-017-1510-z
12	Ahmad A., Brylid A., Dahle C., Saleh M., Dahlström Ö., Enocsson H., Sjöwall C. Doubtful Clinical Value of Subtyping Anti-U1-RNP Antibodies Regarding the RNP-70 kDa Antigen in Sera of Patients with Systemic Lupus Erythematosus. <i>Int. J.</i>	-	doi: 10.3390/ijms241210398

	<i>Mol. Sci.</i> 2023, Vol.24, no.12, 10398.		
13	Alves M. R., Isenberg D.A. “Mixed connective tissue disease”: a condition in search of an identity. <i>Clinical and Experimental Medicine</i> , Published online: 04 March 2020.	-	doi:10.1007/s10238-020-00606-7
14	Babelova A., Moreth K., Tsalastra-Greul W., Zeng-Brouwers J., Eickelberg O., Young M. F. Bruckner P., Pfeischifter J., Schaefer R.M., Grone H-J., Schaefer L. Biglycan, a danger signal that activates the NLRP3 inflammasome via Toll-like and P2X receptors. <i>Journal of Biological Chemistry</i> , 2009, Vol. 284, no.36, pp. 24035–24048.	-	doi: 10.1074/jbc.M109.014266
15	Bellando-Randone S., Cutolo M., Czirják L., Matucci-Cerinic M. Mixed connective tissue disease, a roundabout to	-	doi:10.2174/157339709788298437

	rheumatic diseases? <i>Curr. Rheumatol. Rev.</i> 2009, Vol.5, no.2, pp.133-140.		
16	Bhat A.A., Thapa R., Afzal O., Agrawal N., Almalki W.H., Kazmi I., Alzarea S.I., Altamimi A.S.A., Prasher P., Singh S.K., Dua K., Gupta G. The pyroptotic role of Caspase-3/GSDME signalling pathway among various cancer: A Review. <i>Int. J. Biol. Macromol.</i> 2023 Jul 1;242(Pt 2):124832.	-	doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.124832
17	Bianco P., Fisher L.W., Young M.F., Termine J.D., Robey P.G. Expression and localization of the two small proteoglycans biglycan and decorin in developing human skeletal and non- skeletal tissues. <i>J. Histochem. Cytochem.</i> , 1990, Vol. 38,no.11, pp.1549–1563.	-	doi: 10.1177/38.11.2212616
18	Boivin W.A., Shackleford M., Vanden Hoek A., Zhao H., Hackett T.L., Knight D.A.,	-	doi: 10.1371/journal.pone.0033163

	Granville D.J. Granzyme B cleaves decorin, biglycan and soluble betaglycan, releasing active transforming growth factor-beta1. <i>PLoS ONE</i> . 2012,7(3):e33163.		
19	Brink P., Smith R.K., Tverdal A., Dolvik N.I. Changes in synovial fluid biomarker concentrations following arthroscopic surgery in horses with osteochondritis dissecans of the distal intermediate ridge of the tibia. <i>Am. J. Vet. Res.</i> , 2015, Vol.76, no.7, pp.599–607.	-	doi: 10.2460/ajvr.76.7.599
20	Buraschi S., Neill T., Iozzo R. V. Decorin is a devouring proteoglycan: remodeling of intracellular catabolism via autophagy and mitophagy. <i>Matrix Biology</i> , 2019, Vol.75-76, pp.260–270.	-	doi: 10.1016/j.matbio.2017.10.005
21	Buraschi S., Neill T., Owens R. T., Iniguez L.A., Purkins G., Vadigepalli R., Evans B., Schaefer L., Peiper S.C.,	-	doi: 10.1371/journal.pone.0045559

	Wang Z-X., Iozzo R.V. Decorin protein core affects the global gene expression profile of the tumor microenvironment in a triple-negative orthotopic breast carcinoma xenograft model. <i>PLoS One</i> . 2012;7(9, article e45559).		
22	Castillo E.F., Zheng H., Van Cabanlong C., Dong F., Luo Y., Yang Y., Liu M., Kao W.W., Yang X.O. Lumican negatively controls the pathogenicity of murine encephalitic TH17 cells. <i>Eur. J. Immunol.</i> , 2016, Vol.46, no.12, pp.2852–2861.	-	doi: 10.1002/eji.201646507
23	Chakravarti S., Magnuson T., Lass J.H., Jepsen K.J., LaMantia C., Carroll H. Lumican regulates collagen fibril assembly: skin fragility and corneal opacity in the absence of lumican. <i>J. Cell Biol.</i> , 1998, Vol.141, no.5, pp.1277–1286.	-	doi: 10.1083/jcb.141.5.1277

24	Chatterjee J., Sanapala S., Cobb O., Bewly A., Goldstain A.K., Xia Ge, Garbow J.R., Holtzman M. J., Gutmann D.H. Asthma reduces glioma formation by T cell decorin-mediated inhibition of microglia. <i>Nature Communications</i> , 2021;12(1): p.7122.	-	doi: 10.1038/s41467-021-27455-6
25	Chen G. Y., Nunez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. <i>Nat. Rev. Immunol.</i> , 2010, Vol.10, no.12, pp.826–837.	-	doi: 10.1038/nri2873
26	Chen Y., Fujuan Q., Chen E., Yu B., Zuo F., Yuan Y., Zhao X., Xiao C. Expression of AIM2 in Rheumatoid Arthritis and Its Role on Fibroblast-Like Synoviocytes. <i>Mediators Inflamm.</i> 2020 Oct 26;2020:1693730.	-	doi: 10.1155/2020/1693730
27	Christensen S.R., Shlomchik M.J. Regulation of lupus-related autoantibody production and clinical	-	doi: 10.1016/j.smim.2006.12.005

	disease by Toll-like receptors. <i>Semin Immunol.</i> 2007, Vol.19, no.1, pp.11-23.		
28	Christgen S., Zheng M., Kesavardhana S., Karki R., Malireddi R.K.S., Banoth B., Place D.E., Briard B., Sharma B.R., Tuladhar S., Samir P., Burton A., Kanneganti T-D. Identification of the PANoptosome: A Molecular Platform Triggering Pyroptosis, Apoptosis, and Necroptosis (PANoptosis). <i>Front. Cell. Infect. Microbiol.</i> 2020, 10:237.	-	doi: 10.3389/fcimb.2020.00237
29	Conos S.A., Chen K.W., De Nardo D., Hara H., Whitehead L., Nunez G., Masters S.L., Murphy J.M., Schroder K., Vaux D.L., Lawlor K.E., Lindqvist L.M., Vince J.E. Active MLKL triggers the NLRP3 inflammasome in a cell-intrinsic manner. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.</i> 2017, 114(6):E961–9.	-	<u>doi: 10.1073/pnas.1613305114</u>

30	Dolhnikoff M., Morin J., Roughley P.J., Ludwig M.S. Expression of lumican in human lungs. <i>Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.</i> , 1998, Vol.19, no.4, pp.582–587.	-	doi:10.1165/ajrcmb.19.4.2979
31	Douglas T., Heinemann S., Bierbaum S., Scharnweber D., Worch H. Fibrillogenesis of collagen types I, II, and III with small leucine-rich proteoglycans decorin and biglycan. <i>Biomacromolecules</i> , 2006, Vol.7 no.8, pp.2388–2393.	-	doi: 10.1021/bm0603746
32	Echavarria R., Cardona-Muñoz E.G., Ortiz-Lazareno P., Andrade-Sierra J., Gómez-Hermosillo L.F., Casillas-Moreno J., Campos-Bayardo T.I., Román-Rojas D., García-Sánchez A., Miranda-Díaz A.G. The role of the oxidative state and innate immunity mediated by TLR7 and TLR9	-	doi: 10.3390/ijms242015234

	in lupus nephritis. <i>Int. J. Mol. Sci.</i> , 2023, 24(20):15234.		
33	Elhani I., Khoy K., Mariotte D., Comby E., Marcelli C., Le Mauff B., Audemard-Verger A., Boutemy J., Maigné G., Martin Silva N., Aouba A., de Boysson H. The diagnostic challenge of patients with anti-U1-RNP antibodies. <i>Rheumatol Int.</i> 2023, Vol.43, no.3, pp.509-521.	-	doi: 10.1007/s00296-022-05161-w
34	Fairley J.L., Hansen D., Proudman S., Sahhar J., Ngian G.S., Walker J., Strickland G., Wilson M., Morrisroe K., Ferdowsi N., Major G., Roddy J., Stevens W., Nikpour M. Australian Scleroderma Interest Group. Clinical Features of Systemic Sclerosis-Mixed Connective Tissue Disease and Systemic Sclerosis Overlap Syndromes. <i>Arthritis Care Res. (Hoboken)</i> . 2021, Vol.73, no.5, pp.732-741.	-	doi: 10.1002/acr.24167

35	Feng S., Yang Y., Mei Y., Ma L., Zhu D., Hoti N., Castanares M., Wu M. Cleavage of RIP3 inactivates its caspase-independent apoptosis pathway by removal of kinase domain. <i>Cell Signal.</i> 2007, Vol.19, no.10, pp.2056–2067.	-	doi: 10.1016/j.cellsig.2007.05.016
36	Frank D., Vince J.E. Pyroptosis versus necroptosis: similarities, differences, and crosstalk. <i>Cell Death Differ.</i> 2019, Vol.26, no.1, pp.99–114.	-	doi:10.1038/s41418018-0212-6
37	Fresneda Alarcon M., McLaren Z., Wright H.L. Neutrophils in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: same foe different M.O. <i>Front. Immunol.</i> , 2021, 12:649693.	-	doi: 10.3389/fimmu.2021.649693
38	Frevert C. W., Felgenhauer J., Wygrecka M., Nastase M. V., Schaefer L. Danger-Associated Molecular Patterns	-	doi:10.1369/0022155417740880

	Derived From the Extracellular Matrix Provide Temporal Control of Innate Immunity. <i>Journal of Histochemistry & Cytochemistry</i> , 2018, Vol. 66, no.4, pp. 213–227.		
39	Frey H., Schroeder N., Manon-Jensen T., Iozzo R. V., Schaefer L. Biological interplay between proteoglycans and their innate immune receptors in inflammation. <i>The FEBS Journal</i> , 2013, Vol.280, no.10, pp.2165–2179.	-	doi: 10.1111/febs.12145
40	Fritsch M., Gunther S.D., Schwarzer R., Albert M.C., Schorn F., Werthenbach J.P., Schiffmann L.M., Stair N., Stocks H., Seeger J.M., Lamkanfi M., Krönke M., Pasparakis M., Kashkar H. Caspase-8 is the molecular switch for apoptosis, necroptosis and	-	doi:10.1038/s41586-019-1770-6

	pyroptosis. <i>Nature</i> . 2019, 575(7784), pp.683–687.		
41	Gao L., Shay Ch., Teng Y. Cell death shapes cancer immunity: spotlighting PANoptosis. <i>J. Exp. Clin. Cancer Res.</i> , 2024, 43(1):168.	-	doi: 10.1186/s13046-024-03089-6
42	Goetsch K. P., Niesler C. U. The extracellular matrix regulates the effect of decorin and transforming growth factor beta-2 (TGF- β 2) on myoblast migration. <i>Biochemical and Biophysical Research Communications</i> . 2016, Vol.479, no.2, pp.351–357.	-	doi: 10.1016/j.bbrc.2016.09.079
43	Greidinger E.L., Gazitt T., Jaimes K.F., Hoffman R.W. Human T cell clones specific for heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2 autoantigen from connective tissue disease patients assist in autoantibody production. <i>Arthritis Rheum</i> . 2004, Vol.50, no.7, pp.2216-2222.	-	doi: 10.1002/art.20287

44	Groeneveld T. W., Oroszlán M., Owens R. T., Faber-Krol M.C., Bakker A.C., Arlaud G.J., McQuillan D.J., Kishore U., Daha M.R., Roos A. Interactions of the extracellular matrix proteoglycans decorin and biglycan with C1q and collectins. <i>Journal of Immunology</i> . 2005, Vol.175, no.7, pp.4715–4723.	-	doi: 10.4049/jimmunol.175.7.4715
45	Gubbiotti M. A., Vallet S. D., Ricard-Blum S., Iozzo R. V. Decorin interacting network: a comprehensive analysis of decorin-binding partners and their versatile functions. <i>Matrix Biology</i> . 2016, Vol.5, pp.7–21.	-	doi: 10.1016/j.matbio.2016.09.009
46	Guo C., Fu R., Zhou M., Wang S., Huang Y., Hu H., Zhao J., Gaskin F., Yang N., Fu S.M. Pathogenesis of lupus nephritis: RIP3 dependent necroptosis and NLRP3 inflammasome activation.	-	doi: 10.1016/j.jaut.2019.05.014

	<i>J. Autoimmun.</i> 2019, 103:102286.		
47	Gurung P., Burton A., Kanneganti T. NLRP3 inflammasome plays a redundant role with caspase 8 to promote IL-1 β -mediated osteomyelitis. <i>Proc. Natl. Acad. Sci.</i> 2016, Vol.113, no.16, pp. 4452–4457.	-	doi: 10.1073/pnas.1601636113
48	Gutierrez K.D., Davis M.A., Daniels B.P., Olsen T.M., Ralli-Jain P., Tait S.W., Gale M. Jr., Oberst A. MLKL Activation Triggers NLRP3-Mediated Processing and Release of IL-1 β Independently of Gasdermin-D. <i>J Immunol.</i> 2017< Vol.198, no.5, pp. 2156–2264.	-	doi: 10.4049/jimmunol.1601757
49	Happonen K.E., Sjoberg A.P., Morgelin M., Heinegard D., Blom A.M. Complement inhibitor C4b-binding protein interacts directly with small glycoproteins of the extracellular matrix. <i>J.</i>	-	doi: 10.4049/jimmunol.182.3.1518

	<i>Immunol.</i> , 2009, Vol.182, no.3, pp.1518–1525.		
50	Hassfeld W., Steiner G., Studnicka-Benke A., Skriner K., Graninger W., Fisher I., Smolen J.S. Autoimmune response to the spliceosome. An immunologic link between rheumatoid arthritis, mixed connective tissue disease, and systemic lupus erythematosus. <i>Arthritis Rheum.</i> 1995, Vol.38, no.6, pp.777-785.	-	doi: 10.1002/art.178038061
51	Heeger P.S., Kemper C. Novel roles of complement in T effector cell regulation. <i>Immunobiology</i> , 2012, Vol.217, no.2, pp. 216–224.	-	doi: 10.1016/j.imbio.2011.06.004
52	Hoffman R.W., Maldonado M. E. Immune pathogenesis of Mixed Connective Tissue Disease: A short analytical review. <i>Clinical Immunology</i> , 2008, Vol.128, 8–17.	-	doi:10.1016/j.clim.2008.03.461
53	Hong S.M., Lee J., Jang S.G., Lee J., Cho M.L., Kwok S.K., Park S.H. Type I interferon	-	doi: 10.4110/in.2020.20.e39

	increases inflammasomes associated pyroptosis in the salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome. <i>Immune Netw.</i> 2020 20(5):e39.		
54	Hwang S.H., Woo J.S., Moon J., Yang S., Park J.S., Lee J., Kwok S.K., Park S.H., Cho M.L. IL-17 and CCR9(+)α4β7(-) TH17 cells promote salivary gland inflammation, dysfunction, and cell death in Sjögren's syndrome. <i>Front Immunol.</i> 2021, 12:721453.	-	doi: 10.3389/fimmu.2021.721453
55	Jarvelainen H., Sainio A., Wight T. N. Pivotal role for decorin in angiogenesis. <i>Matrix Biology.</i> 2015, Vol.43, pp.15–26.	-	doi: 10.1016/j.matbio.2015.01.023
56	Jiang M., Qi L., Li L., Li Y. The caspase-3/GSDME signal pathway as a switch between apoptosis and pyroptosis in cancer. <i>Cell Death Discov.</i> 2020, Oct 28;6:112.	-	doi: 10.1038/s41420-020-00349-0

57	Jiang M, Qi L, Li L, Wu Y., Song D., Li Y. Caspase-8: a key protein of cross-talk signal way in “PANoptosis” in cancer. <i>Int. J. Cancer.</i> 2021, Vol.149, no.7, pp.1408–1420.	-	doi:10.1002/ijc.33698
58	Jiang Z., Shao M., Dai X., Pan Z., Liu D. Identification of diagnostic biomarkers in systemic lupus erythematosus based on bioinformatics analysis and machine learning. <i>Front. Genet.</i> 2022, 13:865559.	-	doi: 10.3389/fgene.2022.865559
59	Kalamajski S., Bihan D., Bonna A., Rubin K., Farndale R.W. Fibromodulin interacts with collagen cross-linking sites and activates lysyl oxidase. <i>J. Biol. Chem.</i> , 2016, Vol.291, no.15, pp.7951–7960.	-	doi: 10.1074/jbc.M115.693408
60	Ke P.F., Zhu Y.T., Cao S.L., Wang Y., Wu S.T., He Q.Q., Liang L.F., Li J.C. Identification of pattern recognition receptor genes in	-	doi: 10.1016/j.cca.2024.117785

	peripheral blood mononuclear cells and monocytes as biomarkers for the diagnosis of lupus nephritis. <i>Clin. Chim. Acta.</i> 2024, 554:117785.		
61	Killick J., Morisse G., Sieger D., Astier A.L. Complement as a regulator of adaptive immunity. <i>Semin Immunopathol.</i> 2018, Vol.40, no.1, pp.37–48.	-	doi: 10.1007/s00281-017-0644-y.
62	Kinsella M. G., Bressler S. L., Wight T. N. The regulated synthesis of versican, decorin, and biglycan: extracellular matrix proteoglycans that influence cellular phenotype. <i>Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression</i> , 2004, Vol.14, no.3, pp.203–234.	-	doi: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.v14.i3.40
63	Kiripolsky J., Romano R. A., Kasperek E. M., Yu G., Kramer J. M. Activation of Myd88- dependent TLRs mediates local and systemic inflammation in a mouse	-	doi: 10.3389/fimmu.2019.02963

	model of primary Sjogren's syndrome. <i>Frontiers in Immunology</i> . 2020;10: p.2963.		
64	Klemperer P. The concept of collagen diseases. <i>Am. J. Pathol</i> , 1950, Vol.26, no. 4, pp. 505-519.	-	-
65	Koenig A., Buskiewicz-Koenig I.A. Redox activation of mitochondrial DAMPs and the metabolic consequences for development of autoimmunity. <i>Antioxid. Redox Signal</i> . 2022, 36:441–61.	-	doi: 10.1089/ars.2021.0073
66	Köninger J., Giese N. A., Bartel M., Mola F., Berberat P.O., diSebastiano P., Giese T., Buchler M.W., Friess H. The ECM proteoglycan decorin links desmoplasia and inflammation in chronic pancreatitis. <i>Journal of Clinical Pathology</i> , 2006, Vol.59, no.1, pp.21–27.	-	doi: 10.1136/jcp.2004.023135

67	Kono H., Rock K. L. How dying cells alert the immune system to danger. <i>Nature Rev. Immunol.</i> , 2008, Vol.8, no.4, pp.279–289.	-	doi: 10.1038/nri2215
68	Kuriakose T., Man S.M., Malireddi R.K., Karki R., Kesavardhana S., Place D.E., Neale G., Vogel P., Kanneganti T.D. ZBP1/DAI is an innate sensor of influenza virus triggering the NLRP3 inflammasome and programmed cell death pathways. <i>Sci. Immunol.</i> 2016, Aug 5;1(2):aag2045.	-	doi: 10.1126/sciimmunol.aag2045
69	Land W. G. Role of Damage-Associated Molecular Patterns in Light of Modern Environmental Research: A Tautological Approach. <i>International Journal of Environmental Research</i> , 2020, Vol. 14, no.5, pp. 583–604.	-	doi: 10.1007/s41742-020-00276-z
70	Lawlor K.E., Khan N., Mildenhall A., Gerlic M.,	-	doi: 10.1038/ncomms7282

	Croker B.A., D'Cruz A.A., Hall C., Kaur Spall S., Anderton H., Masters S.L., Rashidi M., Wicks I.P., Alexander W.S., Mitsuuchi Y., Benetatos C.A., Condon S.M., Wong W.W., Silke J., Vaux D.L., Vince J.E. RIPK3 promotes cell death and NLRP3 inflammasome activation in the absence of MLKL. <i>Nat Commun.</i> 2015;6:6282.		
71	Lei Y., VanPortfliet J.J., Chen Y.F., Bryant J.D., Li Y., Fails D., Torres-Odio S., Ragan K.B., Deng J., Mohan A., Wang B., Brahms O.N., Yates S.D., Spencer M., Tong C.W., Bosenberg M.W., West L.C., Shadel G.S., Shutt T.E., Upton J.W., Li P., West A.P. Cooperative sensing of mitochondrial DNA by ZBP1 and cGAS promotes cardiotoxicity. <i>Cell.</i> 2023,	-	doi: 10.1016/j.cell.2023.05.039

	Vol.186, no.14, pp.3013–3032.e22.		
72	Li C., Ha P., Jiang W., Haveles C.S., Zheng Z., Zou M. Fibromodulin - a new target of osteoarthritis management? <i>Front Pharmacol.</i> 2019;10:1475.	-	doi: 10.3389/fphar.2019.01475
73	Li X., Zhang P., Yin Z., Xu F., Yang Z.H., Jin J., Qu J., Liu Z., Qi H., Yao C., Shuai J. Caspase-1 and Gasdermin D Afford the Optimal Targets with Distinct Switching Strategies in NLRP1b Inflammasome-Induced Cell Death. <i>Research (Wash D C).</i> 2022 Jul 19;2022:9838341.	-	doi: 10.34133/2022/9838341
74	Li Z., Guo J., Bi L. Role of the NLRP3 inflammasome in autoimmune diseases. <i>BioMed. Pharmacother.</i> 2020, 130:110542.	-	doi: 10.1016/j.biopha.2020.110542
75	Liu K., Wang M., Li D., Duc Duong N.T., Liu Y., Ma J., Xin K., Zhou Z. PANoptosis in autoimmune diseases	-	doi: 10.3389/fimmu.2024.1502855

	interplay between apoptosis, necrosis, and pyroptosis. <i>Front. Immunol.</i> , 2024, 15:1502855.		
76	Lohr K., Sardana H., Lee S., Wu F., Huso D.L., Hamad A.R., Chakravarti S. Extracellular matrix protein lumican regulates inflammation in a mouse model of colitis. <i>Inflamm. Bowel Dis.</i> 2012, Vol.18, no.1, pp.143–151.	-	doi: 10.1002/ibd.21713
77	Lukens J. R., Gross J. M., Kanneganti T. D. IL-1family cytokines trigger sterile inflammatory disease. <i>Front. Immunol.</i> , 2012, 3:315.	-	doi:10.3389/fimmu.2012.00315
78	Lukens J. R., Gurung P., Vogel P., Johnson G. R., Carter R. A., McGoldrick D. J., Bandi S.R., Calabrese C.R., Vande Walle L., Lamkanfi M., Kanneganti T.D. Dietary modulation of the microbiome affects autoinflammatory disease.	-	doi: 10.1038/nature13788

	<i>Nature</i> , 2014, Vol.516, no.7530, pp.246–249.		
79	Malireddi R., Gurung P., Kesavardhana S., Samir P., Burton A., Mummareddy H., Vogel P., Pelletier S., Burgula S., Kanneganti T.D. Innate immune priming in the absence of TAK1 drives RIPK1 kinase activity–independent pyroptosis, apoptosis, necroptosis, and inflammatory disease. <i>J. Exp. Med.</i> 2020; 217(3):jem.20191644.	-	doi: 10.1084/jem.20191644
80	Malireddi R., Kesavardhana S., Kanneganti T.D. ZBP1 and TAK1: Master Regulators of NLRP3 Inflammasome/Pyroptosis, Apoptosis, and Necroptosis (PAN-optosis). <i>Front Cell Infect Microbiol.</i> 2019 Nov 26;9:406.	-	doi: 10.3389/fcimb.2019.00406
81	Marshak-Rothstein A. Toll-like receptors in systemic autoimmune disease. <i>Nat.</i>	-	doi: 10.1038/nri1957

	<i>Rev. Immunol. 2006, Vol.6, no.11, pp.823-835.</i>		
82	Matzinger P. The Danger Model: A Renewed Sense of Self. <i>Science, 2002, Vol.296, no.5566, pp. 301–305.</i>	-	doi:10.1126/science.1071059
83	Matzinger P. Tolerance, Danger, and the Extended Family. <i>Annual Review of Immunology, 1994, Vol. 12, no.1, pp. 991–1045.</i>	-	doi:10.1146/annurev.iy.12.040194.005015
84	Meng H., Liu Z., Li X., Wang H., Jin T., Wu G., Shan B., Christofferson D.E., Qi C., Yu Q., Li Y., Yuan J. Death-domain dimerization-mediated activation of RIPK1 controls necroptosis and RIPK1-dependent apoptosis. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2018;115(9):E2001–9.</i>	-	doi: 10.1073/pnas.1722013115
85	Merline R., Moreth K., Beckmann J., Nastase M.V., Zeng-Brouwers J., Tralhao J.G., Lemarchand P., Pfeilschifter J., Schaefer R.M., Iozzo R.V., Schaefer L.	-	doi:10.1126/scisignal.2001868

	Signaling by the matrix proteoglycan decorin controls inflammation and cancer through PDCD4 and MicroRNA-21. <i>Science Signaling</i> , 2011 Nov 15;4(199):ra75.		
86	Merline R., Schaefer R. M., Schaefer L. The matricellular functions of small leucine-rich proteoglycans (SLRPs). <i>Journal of Cell Communication and Signaling</i> . 2009;3-4(3):323–335.	-	doi: 10.1007/s12079-009-0066-2
87	Moreth K., Brodbeck R., Babelova A., Gretz N., Spieker T., Zeng-Brouwers J., Pfeilschifter J., Young M.F., Schaefer R.M., Schaefer L. The proteoglycan biglycan regulates expression of the B cell chemoattractant CXCL13 and aggravates murine lupus nephritis. <i>J. Clin. Invest.</i> , 2010, Vol.120, no.12, pp.4251–4272.	-	doi: 10.1172/JCI42213

88	Moreth K., Iozzo R. V., Schaefer L. Small leucine-rich proteoglycans orchestrate receptor crosstalk during inflammation. <i>Cell Cycle</i> , 2012, Vol.11, no.11, pp.2084–2091.	-	doi.10.4161/cc.20316
89	Mozes M.M., Bottinger E.P., Jacot T.A., Kopp J.B. Renal expression of fibrotic matrix proteins and of transforming growth factor-beta (TGF-beta) isoforms in TGF-beta transgenic mice. <i>J. Am. Soc. Nephrol.</i> , 1999, Vol.10, no.2, pp.271–280.	-	doi: 10.1681/ASN.V102271
90	Mu K.L., Ran F., Peng L.Q., Zhou L.L., Wu Y.T., Shao M.H., Chen X.G., Guo C.M., Luo Q.M., Wang T.J., Liu Y.C., Liu G. Identification of diagnostic biomarkers of rheumatoid arthritis based on machine learning-assisted comprehensive bioinformatics and its correlation with	-	doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e35511

	immune cells. <i>Heliyon.</i> ,2024, 10:e35511.		
91	Nakamura H, Tanaka T, Zheng C, Afione SA, Warner BM, Noguchi M. Lysosome-associated membrane protein 3 induces lysosome-dependent cell death by impairing autophagic caspase 8 degradation in the salivary glands of individuals with Sjögren's disease. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2023, Vol. 75, no.9, pp.1586–1598.	-	doi: 10.1002/art.42540
92	Nastase M. V., Young M. F., Schaefer L. Biglycan. A Multivalent Proteoglycan Providing Structure and Signals <i>Journal of Histochemistry & Cytochemistry</i> , 2012, Vol.60, no.12, pp. 963–975.	-	doi:10.1369/0022155412456380
93	Neill T., Iozzo R. V. The role of decorin proteoglycan in mitophagy. <i>Cancers (Basel)</i> . 2022; 14(3):804.	-	doi: 10.3390/cancers14030804

94	Newton K., Wickliffe K.E., Dugger D.L., Maltzman A., Roose-Girma M., Dohse M., Kórmúves L., Webster J.D., Dixit V.M. Cleavage of RIPK1 by caspase-8 is crucial for limiting apoptosis and necroptosis. <i>Nature</i> . 2019, Vol.574, no.7778, pp.428–431.	-	doi: 10.1038/s41586-019-1548-x
95	Oh S., Lee S. Recent advances in ZBP1-derived PANoptosis against viral infections. <i>Front Immunol</i> . 2023;14:1148727.	-	doi: 10.3389/fimmu.2023.1148727
96	Oldberg A., Antonsson P., Lindblom K., Heinegard D. A collagen-binding 59-kd protein (fibromodulin) is structurally related to the small interstitial proteoglycans PG-S1 and PG-S2 (decorin). <i>EMBO J</i> . 1989, Vol.8, no.9, pp. 2601–2604.	-	doi: 10.1002/j.1460-2075.1989.tb08399.x
97	Pagano G., Castello G., Pallardó F.V. Sjögren's syndrome-associated oxidative stress and	-	doi: 10.3109/10715762.2012.74890

	mitochondrial dysfunction: prospects for chemoprevention trials. <i>Free Radic Res.</i> 2013, 47:71–3.		
98	Park D.R., Thomsen A.R., Frevert C.W., Pham U., Skerrett S.J., Kiener P.A., Liles W.C. Fas (CD95) induces proinflammatory cytokine responses by human monocytes and monocyte-derived macrophages. <i>J. Immunol.</i> 2003, Vol. 170, no.12, pp.6209–6216.	-	doi: 10.4049/jimmunol.170.12.6209
99	Paulus H.E., Wiesner J., Bulpitt K.J., Patnaik M., Law J., Park G.S., Wong W.K. Autoantibodies in early seropositive rheumatoid arthritis, before and during disease modifying antirheumatic drug treatment. <i>J. Rheumatol.</i> 2002, Vol.29, no.12, pp.2513-2520.	-	-
100	Peltzer N., Walczak H. Cell Death and Inflammation – A Vital but Dangerous Liaison.	-	doi: 10.1016/j.it.2019.03.006

	<i>Trends in Immunology. 2019, Vol. 40, no. 5 pp. 387-402.</i>		
101	Pietraszek K., Chatron-Colliet A., Brezillon S., Perreau C., Jakubiak-Augustyn A., Krotkiewski H., Maquart F.X., Wegrowski Y. Lumican: a new inhibitor of matrix metalloproteinase-14 activity. <i>FEBS Lett.</i> , 2014, Vol.588, no.23, pp. 4319–4324.	-	doi: 10.1016/j.febslet.2014.09.040
102	Polgar A., Falus A., Koo E., Ujfalussy I., Seszták M., Szuts I., Konrád K., Hodinka L., Bene E., Mészáros G., Ortutay Z., Farkas E., Paksy A., Buzás E.I. Elevated levels of synovial fluid antibodies reactive with the small proteoglycans biglycan and decorin in patients with rheumatoid arthritis or other joint diseases. <i>Rheumatology (Oxford)</i> , 2003, Vol.42, no.4, pp.522–527.	-	doi: 10.1093/rheumatology/keg168
103	Qi L, Wang L, Jin M, Jiang M, Li L, Li Y. Caspase-6 is a key	-	doi: 10.1111/imm.13633

	regulator of cross-talk signal way in PANoptosis in cancer. <i>Immunology</i> . 2023, Vol.169, no.3, pp.245–259.		
104	Rathkey J.K., Zhao J., Liu Z., Chen Y., Yang J., Kondolf H.C., Benson B.L., Chirieleison S.M., Huang A.Y., Dubyak G.R., Xiao T.S., Li X., Abbott D.W. Chemical disruption of the pyroptotic pore-forming protein gasdermin D inhibits inflammatory cell death and sepsis. <i>Sci Immunol</i> . 2018; 3(26):eaat2738.	-	doi: 10.1126/sciimmunol.aat2738
105	Rock K. L., Latz E., Ontiveros F., Kono H. The Sterile Inflammatory Response. <i>Annual Review of Immunology</i> , 2010, Vol.28, pp.321–342.	-	doi:10.1146/annurev-immunol-030409-101311
106	Rosales C. Neutrophil: a cell with many roles in inflammation or several cell	-	doi: 10.3389/fphys.2018.00113

	types? <i>Front Physiol.</i> 2018;9:113		
107	Samir P., Malireddi R., Kanneganti T.D. The PANoptosome: A Deadly Protein Complex Driving Pyroptosis, Apoptosis, and Necroptosis (PANoptosis). <i>Front Cell Infect. Microbiol.</i> 2020;10:238.	-	doi: 10.3389/fcimb.2020.00238.eCollection 2020
108	Schaefer L. Extracellular matrix molecules: endogenous danger signals as new drug targets in kidney diseases. <i>Curr. Opin. Pharmacol.</i> 2010, Vol. 10, pp.185-190,	-	doi.10.1016/j. coph.2009.11.007
109	Schaefer L., Babelova A., Kiss E., Hausser H.J., Baliova M., Krzyzankova M., Marsche G., Young M.F., Mihalik D., Gotte M., Malle E., Schaefer R.M., Grone H-J. The matrix component biglycan is proinflammatory and signals through Toll-like receptors 4 and 2 in macrophages. <i>J. Clin. Invest.</i> ,	-	doi: 10.1172/JCI23755

	2005, Vol.115, no.8, pp.2223–2233.		
110	Schaefer L., Iozzo R.V. Biological functions of the small leucine-rich proteoglycans: from genetics to signal transduction. <i>J. Biol. Chem.</i> , 2008, Vol.283, no.31, pp.21305–21309.	-	doi: 10.1074/jbc.R800020200
111	Shami A., Tengryd C., Asciutto G., Bengtsson E., Nilsson J., Hultgårdh-Nilsson A., Gonçalves I. Expression of fibromodulin in carotid atherosclerotic plaques is associated with diabetes and cerebrovascular events. <i>Atherosclerosis</i> , 2015, Vol.241, no2, pp.701–708.	-	doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.023
112	Sharp G.C., Irvin W.S., Tan E.M., Gould R.G., Holman H.R. Mixed Connective Tissue Disease-An Apparently Distinct Rheumatic Disease Syndrome Associated with a Specific Antibody to an Extractable	-	doi:10.1016/0002-9343(72)90064-2

	Nuclear Antigen (ENA). <i>The American Journal of Medicine</i> , 1972, Vol. 52, no.2, pp. 148–159.		
113	Silawal S., Triebel J., Bertsch T., Schulze-Tanzil G. Osteoarthritis and the complement cascade. <i>Clin. Med. Insights Arthritis Musculoskelet Disord</i> , 2018;11: 1179544117751430.	-	doi: 10.1177/1179544117751430
114	Sjoberg A., Onnerfjord P., Morgelin M., Heinegard D., Blom A.M. The extracellular matrix and inflammation: fibromodulin activates the classical pathway of complement by directly binding C1q. <i>J. Biol. Chem.</i> , 2005, Vol.280, no.37, pp.32301–32308.	-	doi: 10.1074/jbc.M504828200
115	Smolen J.S., Steiner G. Mixed connective tissue disease: to be or not to be? <i>Arthritis</i>	-	doi:10.1002/1520131(199805)41:5<768::AID-ART3>3.0.CO;2-Z.

	<i>Rheum. 1998, Vol.41, no.5, pp.768-777.</i>		
116	Sorokin L. The impact of the extracellular matrix on inflammation. <i>Nat. Rev. Immunol. 2010. Vol. 10, no. 10, pp.712-723.</i>	-	doi.10.1038/nri2852
117	Sun W., Li P., Wang M., Xu Y., Shen D., Zhang X., Liu Y. Molecular characterization of PANoptosis-related genes with features of immune dysregulation in systemic lupus erythematosus. <i>Clin. Immunol. 2023, 253:109660.</i>	-	doi: 10.1016/j.clim.2023.109660
118	Sundaram B., Pandian N., Mall R., Wang Y., Sarkar R., Kim H.J., Malireddi R., Karki R., Janke L., Vogel P., Kanneganti T. NLRP12-PANoptosome activates PANoptosis and pathology in response to heme and PAMPs. <i>Cell. 2023, Vol.186, no.13, pp. 2783–2801.e20.</i>	-	doi:10.1016/j.cell.2023.05.005
119	Tani C., Carli L., Vagnani S., Talarico R., Baldini C., Mosca	-	doi:10.1016/j.jaut.2014.01.008

	M., Bombardieri S. The diagnosis and classification of mixed connective tissue disease. <i>Journal of Autoimmunity</i> , 2014, 1-4.		
120	Tschopp J., Schroder K. NLRP3 inflammasome activation: the convergence of multiple signalling pathways on ROS production? <i>Nat. Rev. Immunol.</i> , 2010, Vol.10,no.3, pp.210–215.	-	doi: 10.1038/nri2725
121	Tsuchiya K., Nakajima S., Hosojima S., Thi Nguyen D., Hattori T., Le Manh T., Hori O., Mahib M.R., Yamaguchi Y., Miura M., Kinoshita T., Kushiya H., Sakurai M., Shiroishi T., Suda T. Caspase-1 initiates apoptosis in the absence of gasdermin D. <i>Nature Communications</i> 2019;10(1):2091.	-	doi:10.1038/s41467-019-09753-2
122	Tsuchiya K. Inflammasome-associated cell death: Pyroptosis, apoptosis, and physiological implications.	-	doi: 10.1111/1348-0421.12771

	<i>Microbiol. Immunol.</i> 2020, Vol.64, no.4, pp.252–269.		
123	Tu H., Xiong W., Zhang J., Zhao X., Lin X. Tyrosine phosphorylation regulates RIPK1 activity to limit cell death and inflammation. <i>Nat. Commun.</i> 2022;13(1):6603.	-	doi: 10.1038/s41467-022-34080-4
124	Verstak B., Nagpal K., Bottomley S.P., Golenbock D.T., Hertzog P.J., Mansell A. MyD88 adapter-like (Mal)/TIRAP interaction with TRAF6 is critical for TLR2- and TLR4-mediated NF-kappaB proinflammatory responses. <i>J. Biol. Chem.</i> , 2009, Vol.284, no.36, pp.24192–24203.	-	doi: 10.1074/jbc.M109.023044
125	Wang X., Gessier F., Perozzo R., Stojkov D., Hosseini A., Amirshahrokhi K., Kuchen S., Yousefi S., Lötscher P., Simon H.U. RIPK3-MLKL-mediated neutrophil death requires concurrent activation of fibroblast activation	-	doi:10.4049/jimmunol.2000113

	protein- α . <i>J. Immunol.</i> 2020, Vol 205, no.6, pp.1653–1663.		
126	Wang Y., Gao W., Shi X., Ding J., Liu W., He H., Wang K., Shao F. Chemotherapy drugs induce pyroptosis through caspase-3 cleavage of a gasdermin. <i>Nature.</i> 2017, Vol.547, no.7661, pp.99-103.	-	doi: 10.1038/nature22393
127	Wang Y., Kanneganti T.D. From pyroptosis, apoptosis and necroptosis to PANoptosis: A mechanistic compendium of programmed cell death pathways. <i>Comput. Struct. Biotechnol. J.</i> 2021, Vol. 19, no.3, pp. 4641-4657.	-	doi: 10.1016/j.csbj.2021.07.038
128	Wen G., Zhang C., Chen Q., Luong le A, Mustafa A., Ye S., Xiao Q. A novel role of matrix metalloproteinase-8 in macrophage differentiation and polarization. <i>J. Biol. Chem.</i> , 2015, Vol.290, no.31, pp.19158–19172.	-	doi: 10.1074/jbc.M114.634022
129	Wu D., Li Y., Xu R. Can pyroptosis be a new target in	-	doi:10.3389/fimmu.2023.1155606

	rheumatoid arthritis treatment? <i>Front Immunol.</i> 2023, 14:1155606.		
130	Wu F., Vij N., Roberts L., Lopez-Briones S., Joyce S., Chakravarti S. A novel role of the lumican core protein in bacterial lipopolysaccharide-induced innate immune response. <i>J. Biol. Chem.</i> , 2007, Vol.282, no.36, pp.26409–26417.	-	doi: 10.1074/jbc.M702402200
131	Wu T., Zhang X.P., Zhang Q., Zou Y.Y., Ma J.D., Chen L.F., Zou Y.W., Xue J.M., Ma R.F., Chen Z., Dai L. Gasdermin-E mediated pyroptosis-A novel mechanism regulating migration, invasion and release of inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. <i>Front Cell Dev. Biol.</i> 2021, 9:810635.	-	doi:10.3389/fcell.2021.810635
132	Yamachika S., Brayer J., Oxford G. E., Peck A. B., Humphreys-Beher M. G.	-	-

	Aberrant proteolytic digestion of biglycan and decorin by saliva and exocrine gland lysates from the NOD mouse model for autoimmune exocrinopathy. <i>Clinical and Experimental Rheumatology</i> . 2000, Vol.18, no.2, pp.233–240		
133	Yamanaka O., Yuan Y., Coulson-Thomas V.J., Gesteira T.F., Call M.K., Zhang Y., Zhang J., Chang S.H., Xie C., Liu C.Y., Saika S., Jester J.V., Kao W.W. Lumican binds ALK5 to promote epithelium wound healing. <i>PLoS ONE</i> . 2013;8(12):e82730.	-	doi: 10.1371/journal.pone.0082730
134	Yang M., Delcroix V., Lennikov A., Wang N., Makarenkova H.P., Dartt D.A. Genomic DNA activates the AIM2 inflammasome and STING pathways to induce inflammation in lacrimal	-	doi: 10.1016/j.jtos.2023.09.012

	gland myoepithelial cells. <i>Ocul Surf.</i> 2023, 30:263–275.		
135	Yang P., Feng W., Li C., Kou Y., Li D., Liu S., Hasegawa T., Li M. LPS induces fibroblast-like synoviocytes RSC-364 cells to pyroptosis through NF-κB mediated dual signalling pathway. <i>J. Mol. Histol.</i> 2021, Vol. 52, no.4, pp.661–669.	-	doi:10.1007/s10735-021-09988-8
136	Yang Y., Zhang H., Xiao X., Guo M. PANoptosis features, a humanized NSG murine model of Sjogren's syndrome. <i>DNA Cell Biol.</i> 2024, Vol. 43, no.5, pp.207–218.	-	doi: 10.1089/dna.2023.0374
137	Yu Y.Q., Thonn V., Patankar J.V., Thoma O.M., Waldner M., Zielinska M., Bao L.L., Gonzalez-Acera M., Wallmüller S., Engel F.B., Stürzl M., Neurath M.F., Liebing E., Becker C. SMYD2 targets RIPK1 and restricts TNF-induced apoptosis and necroptosis to	-	doi: 10.1038/s41419-021-04483-0

	support colon tumor growth. <i>Cell Death Dis.</i> 2022;13(1):52.		
138	Yuan J., Xu L., Bao H., Wang J.L., Zhao Y., Chen S. Biological roles of A-to-I editing: implications in innate immunity, cell death, and cancer immunotherapy. <i>J. Exp. Clin. Canc. Res.</i> 2023;42(1):149.	-	doi: 10.1186/s13046-023-02727-9
139	Zafari P., Rafiei A., Esmaeili S.A., Moonesi M., Taghadosi M. Survivin a pivotal antiapoptotic protein in rheumatoid arthritis. <i>J Cell Physiol.</i> 2019, Vol. 234, no.12, pp.21575–21587.	-	doi: 10.1002/jcp.28784
140	Zeltz C., Brezillon S., Kapyła J., Eble J.A., Bobichon H., Terryn C., Perreau C., Franz C.M., Heino J., Maquart F.X., Wegrowski Y. Lumican inhibits cell migration through alpha2beta1 integrin. <i>Exp. Cell Res.</i> , 2010, Vol.316, no.17, pp.2922–2931.	-	doi: 10.1016/j.yexcr.2010.08.002

141	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. <i>The Journal of Histochemistry and Cytochemistry</i> , 2020, Vol. 68, no.12, pp.887–906.	-	doi: 10.1369/0022155420930303
142	Zhai Z., Yang F., Xu W., Han J., Luo G., Li Y, et al. Attenuation of rheumatoid arthritis through the inhibition of tumor necrosis factor-induced caspase 3/gasdermin E-mediated pyroptosis. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2022, Vol. 74, no.3, pp.427–440.	-	doi: 10.1002/art.41963
143	Zhang D.W., Shao J., Lin J., Zhang N., Lu B.J., Lin S.C., Dong M.Q., Han J. RIP3, an energy metabolism regulator that switches TNF-induced cell death from apoptosis to necrosis. <i>Science.</i> 2009,	-	doi:10.1126/science.1172308

	Vol.325. no.5938, pp.332–336.		
144	Zhang M., Jie H., Wu Y., Han X., Li X., He Y., Shi X., Luo Y., Sun Y., Yang J., Yang J., Quan S., Lao X., Tan L., Sun E. Increased MLKL mRNA level in the PBMCs is correlated with autoantibody production, renal involvement, and SLE disease activity. <i>Arthritis Res. Ther.</i> 2020, 22(1):239.	-	doi:10.1186/s13075-020-02332-7
145	Zhang Y., Yang W., Li W., Zhao Y. NLRP3 inflammasome: checkpoint connecting innate and adaptive immunity in autoimmune diseases. <i>Front. Immunol.</i> 2021, 12:732933.	-	doi:10.3389/fimmu.2021.732933
146	Zhao J., Jitkaew S., Cai Z.Y., Choksi S., Li Q.N., Luo J., Liu Z.G. Mixed lineage kinase domain-like is a key receptor interacting protein 3 downstream component of TNF-induced necrosis. <i>Proc. Natl.</i>	-	doi: 10.1073/pnas.1200012109

	<i>Acad .Sci. USA. 2012, Vol.109, no.14, pp.5322–5327.</i>		
147	Zheng M., Karki R., Vogel P., Kanneganti T.D. Caspase-6 is a key regulator of innate immunity, inflammasome activation, and host defense. <i>Cell. 2020, Vol.181, no.3, pp.674–687 e13.</i>	-	doi: 10.1016/j.cell.2020.03.040
148	Zindl J., Kubes P. DAMPs, PAMPs, and LAMPs in Immunity and Sterile Inflammation. <i>Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease, 2020, Vol. 15, pp. 493–518.</i>	-	doi:10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032847