

## ИНФЛАММАСОМЫ И ПИРОПТОЗ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК КИШЕЧНИКА: ВКЛАД В РАЗВИТИЕ БОЛЕЗНИ КРОНА И НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

ТКАЧЕНКО А.С.

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №4. – С. 28-39.

## INFLAMMASOMES AND PYROPTOSIS OF INTESTINAL EPITHELIAL CELLS: THEIR CONTRIBUTION TO CROHN'S DISEASE AND ULCERATIVE COLITIS

TKACHENKO A.S.

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Vestnik VGMU. 2019;18(4):28-39.

### Резюме.

Данная обзорная работа посвящена описанию роли инфламмасом и пироптоза эпителиоцитов кишечника в развитии хронических воспалительных заболеваний кишечника – болезни Крона и неспецифического язвенного колита. Пироптоз – каспаза-1-зависимый вид клеточной смерти, опосредованный действием белка гасдермина D и сопровождающийся выделением во внеклеточную среду провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18. В статье дана характеристика пироптоза с описанием факторов, которые приводят к его активации, функций, механизмов развития и регуляции процесса, а также описаны эффекты данного вида клеточной смерти, которые обуславливают усиление воспаления. Детально рассмотрен пироптоз эпителиальных клеток кишечника в норме и при патологии воспалительного генеза. Весомая роль инфламмасом и пироптоза эпителиальных клеток кишечника в патогенезе хронических воспалительных заболеваний кишечника обуславливает актуальность разработки и испытания антипироптотических препаратов.

*Ключевые слова:* пироптоз, инфламмасомы, клеточная смерть, эпителиальные клетки кишечника, хронические воспалительные заболевания кишечника, воспаление кишечника.

### Abstract.

This review article deals with the role of inflammasomes and pyroptosis of intestinal epithelial cells in the development of chronic inflammatory bowel diseases: Crohn's disease and ulcerative colitis. Pyroptosis is a caspase-1-mediated mode of cell death associated with the cleavage of gasdermin D and release of pro-inflammatory cytokines IL-1 $\beta$  and IL-18. The paper covers characteristics of pyroptosis with the description of its triggers, functions, mechanisms and regulation, as well as pro-inflammatory effects of this cell death mode. Pyroptosis of intestinal epithelial cells is described in detail under normal and pathological circumstances. The pivotal role of inflammasomes and pyroptosis in the pathogenesis of chronic inflammatory bowel diseases substantiates the great importance of the development and trial of antipyrroptotic drugs.

*Key words:* pyroptosis, inflammasomes, cell death, intestinal epithelial cells, chronic inflammatory bowel diseases, intestinal inflammation.

Пироптоз – вид клеточной смерти, способствующий развитию воспаления и опосредованный образующими поры белками гасдерминами, характеризующийся высвобождением

интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ) и интерлейкина-18 (ИЛ-18) [1, 2]. Впервые данный процесс был описан в 1992 г. как каспаза-1-зависимая смерть макрофагов, инфицированных *S.flexneri*.

Однако сам термин «пироптоз» появился лишь в 2001 г., а ключевая роль гасдерминов во внутриклеточной реализации пироптоза показана в 2015 г. [3]. В настоящее время известно, что семейство гасдерминов у человека представлено 6 белками: гасдерминами A, B, C, D, E и белком пейвакином (PJVK) [4]. Так, частично протеолизированный гасдермин D под действием каспазы-1, которая активируется при сборке мультибелкового комплекса, именуемого инфламмасомой, и каспаз-11/4/5 (каспаза-11 экспрессируется у мышей, а каспазы-4 и -5 являются ее гомологами у человека) способен при пироптозе формировать поры в цитоплазматической мембране, что приводит к набуханию и лизису клеток, а также выделению провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18 [5, 6]. Таким образом, пироптоз как вид клеточной смерти описан для моноцитов и макрофагов в ответ на попадание бактериальных липополисахаридов (ЛПС) внутрь клетки. Пироптоз направлен на ликвидацию репликативной ниши для патогена и секрецию провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18 для реализации иммунного ответа [7].

В то же время в последние годы было показано, что пироптоз наблюдается в эпителиоцитах кишечника и может играть роль в обеспечении гомеостаза кишечника [8, 9]. Учитывая провоспалительный характер пироптоза, интерес представляет изучение особенностей протекания и регуляции пироптотических процессов в эпителиальных клетках кишечника при хронических воспалительных заболеваниях кишечника (ХВЗК), а именно болезни Крона (БК) и неспецифическом язвенном колите (НЯК). БК характеризуется трансмуральным воспалительным поражением всех отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с более выраженным воспалением слизистой оболочки толстого кишечника, а при НЯК поражается преимущественно слизистая оболочка толстого кишечника [10]. В последние годы наблюдается очевидный прирост количества больных как НЯК, так и БК с максимальной распространенностью в европейских странах. Так, БК в Европе регистрируется у 1 из 320 человек, а уровень НЯК составляет 0,5% населения [11]. ХВЗК - полигенная и мультифакториальная патология, обусловленная комплексным взаимодействием факторов генетической и иммунологической природы с факторами внешней среды. Развитие БК и НЯК связывают с особенностями видового состава микробиома кишечника, неа-

декватным иммунным ответом на пристеночную и люминальную микрофлору, особенностями диеты, нарушением барьерной функции кишечника и т.д. [12, 13].

Показано, что при ХВЗК происходит интенсификация процессов апоптоза, некроза и некроптоза эпителиальных клеток кишечника, что оказывает различное влияние на интенсивность воспаления [14, 15]. Некроптоз и пироптоз способствуют развитию воспаления, а апоптоз снижает его интенсивность. Недавние публикации также демонстрируют существенный вклад пироптоза в нарушение целостности эпителиального барьера кишечника при ХВЗК и даже рассматривают пироптоз в качестве доминирующего вида клеточной смерти при ХВЗК [9], что обуславливает актуальность изучения роли, механизмов, регуляции пироптоза и терапевтического потенциала антипироптозных препаратов при БК и НЯК.

Целью данной обзорной работы явился анализ исследований, посвященных изучению роли инфламмасом и пироптоза эпителиальных клеток кишечника в патогенезе воспалительных заболеваний ЖКТ с целью оценки перспективности использования препаратов с антипироптозной направленностью для лечения ХВЗК.

**Пироптоз: триггеры, механизм, функции и регуляция.** Как описано выше, ключевыми внутриклеточными эффекторными белками пироптоза являются гасдермины, в частности гасдермин D. Важнейшее значение гасдермина D в реализации пироптоза обусловлено его способностью образовывать поры в цитоплазматической мембране, через которые во внеклеточное пространство выделяются провоспалительные цитокины ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18 [16, 17]. Также через данные поры происходит высвобождение ассоциированных с повреждением молекулярных паттернов (DAMPs), к которым относятся HMGB1 (высокомобильный белок группы B1), фрагменты белка ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase-activation and recruitment domain) и ИЛ-1 $\alpha$ , усиливающих воспалительный ответ [7] (рис. 1).

Интересно отметить, что активация гасдермина D при пироптозе может осуществляться двумя путями: каспаза-1-зависимым и каспаза-11/4/5-зависимым (рис. 1). Первый путь получил название канонического и связан с образованием мультибелкового комплекса – инфламмасомы.

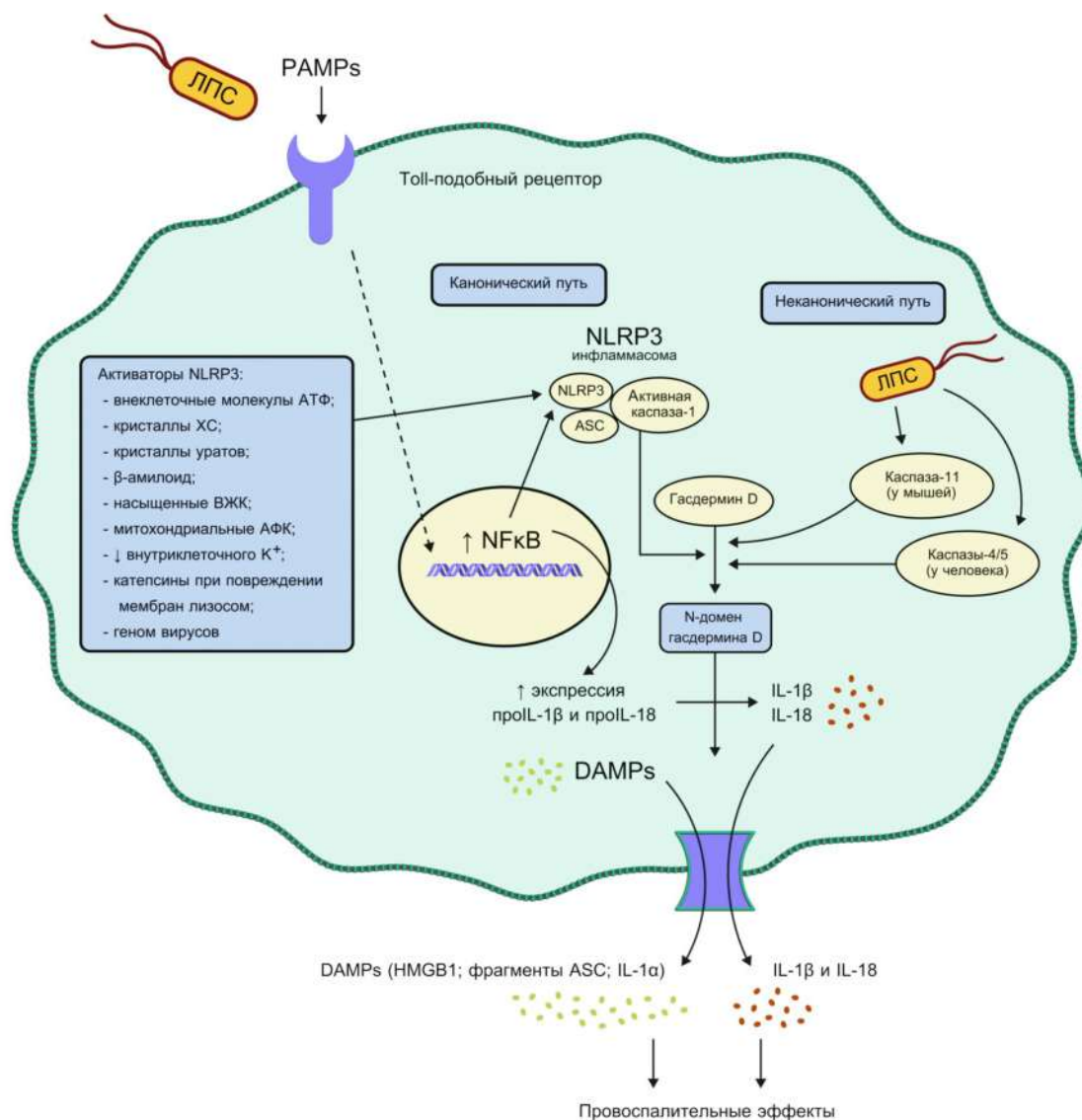


Рисунок 1 – Схема пироптоза. Пироптоз инициируется различными внутриклеточными и внеклеточными сигналами. При активации канонического пути происходит сборка инфламмосомы NLRP3/ASC с последующей активацией каспазы-1. Каспаза-1 катализирует превращение неактивных предшественников ИЛ-1β и ИЛ-18 в активные формы. Неканонический путь запускается внутриклеточным бактериальным ЛПС и приводит к активации каспаз-4/5/11. Субстратом всех вышеуказанных каспаз является белок гасдермин D. Продукт его частичного протеолиза – N-домен гасдермина D – образует поры в цитоплазматической мембране клетки. Через эти поры из клетки высвобождаются провоспалительные цитокины ИЛ-1β и ИЛ-18, а также молекулы DAMPs, что приводит к усилению воспалительного процесса. Образование пор сопровождается литической гибелью клетки. Примечания: АФК – активные формы кислорода; ВЖК – высшие жирные кислоты; ЛПС – липополисахарид; ХС – холестерин; DAMPs – ассоциированные с повреждением молекулярные паттерны; HMGB1 – высокомолекулярный белок группы B1; IL1α – интерлейкин 1α; IL1β – интерлейкин 1β; IL18 – интерлейкин 18; NF-κB – ядерный фактор транскрипции «каппа-би»; PAMPs – патоген-ассоциированные молекулярные паттерны.

К настоящему времени описано несколько типов инфламмасом, а именно: AIM2/ASC, NAIP/NLRC4, NLRP3/ASC, пирин/ASC [18, 19]. Инфламмосома NLRP3 (nucleotide-binding domain,

leucine-rich containing family, pyrin-domain containing 3) является наиболее изученной. Как и любая другая инфламмосома, NLRP3/ASC состоит из белка-сенсора, белка-адаптора и про-

каспазы-1 (рис. 1). Белок NLRP3 выступает в качестве сенсора, функция которого заключается в регистрации сигналов, активирующих пироптоз, с последующей активацией белка-адаптора и прокаспазы-1. Белок ASC играет роль адаптерной молекулы в инфламмасоме NLRP3 и при активации белка-сенсора NLRP3 ASC стимулирует аутокаталитическое превращение прокаспазы-1 в активную форму [20]. В литературе описаны многочисленные триггеры активации NLRP3 и, как следствие, пироптоза эпителиальных клеток кишечника. В частности, продемонстрирована способность кристаллов холестерина, генерируемых митохондриями активных форм кислорода (АФК) и насыщенных жирных кислот, активировать NLRP3 различными путями (рис. 1). Кроме того, NLRP3-опосредованный канонический путь активации пироптоза запускается при повреждении мембраны лизосом и выходе из них протеолитических ферментов катепсинов, а также при снижении внутриклеточной концентрации ионов калия [21]. Последующая модификация белка-адаптора ASC активирует каспазу-1, которая расщепляет гасдермин D и высвобождает его N-домен, прободаящий мембрану клетки и формирующий пору (рис. 1). Однако действие каспазы-1 не ограничивается протеолитической активацией гасдермина D. Каспаза-1 также катализирует образование активных форм ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18 из неактивных предшественников. Затем ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18 секретируются во внеклеточную среду через поры, образованные гасдермином D [16] (рис. 1). Следует отметить, что накопление вышеуказанных цитокинов опосредовано усилением их экспрессии под действием провоспалительного фактора транскрипции NF $\kappa$ B, активация которого происходит под действием многокомпонентного сигнального пути от Toll-подобных рецепторов (TLR). Так, одним из лигандов TLR4 является бактериальный ЛПС. Образование лиганд-рецепторного комплекса TLR4/ЛПС приводит, в конечном итоге, к активации NF $\kappa$ B-опосредованной экспрессии про-ИЛ-1 $\beta$  и про-ИЛ-18 [22]. Известно также, что NF $\kappa$ B индуцирует экспрессию NLRP3.

ЛПС также вовлечен в запуск неканонического каспаза-11/4/5-зависимого пути пироптоза [23]. При проникновении ЛПС грамотрицательных бактерий в цитоплазму клетки молекулы ЛПС распознаются каспазой-11 (у мышей) и каспазами-4,5 (у людей) и активируют последние. Субстратом этих каспаз является гасдермин D,

расщепление которого приводит к образованию пор и пироптотической гибели клеток с высвобождением ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18, а также молекул DAMPs [24] (рис. 1).

Результаты исследований, посвященных изучению пироптоза, частично позволяют охарактеризовать функции этого литического пути клеточной смерти. В первую очередь, необходимо отметить тот факт, что пироптоз способствует развитию воспаления путем высвобождения ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-18 и DAMPs из макрофагов и моноцитов. Пироптоз также направлен на элиминацию внутриклеточной инфекции (активация пироптоза внутриклеточными молекулами ЛПС) в макрофагах и разрушение «репродуктивной ниши» микроорганизмов. Патогены, которые высвобождаются из макрофагов в результате пироптоза, могут быть фагоцитированы нейтрофилами [23].

**Взаимодействия между пироптозом, некроптозом и апоптозом.** В настоящее время установлено, что виды смерти клетки определяют течение воспалительного процесса и зависят от совокупности сигналов, поступающих из микроокружения клетки. Внутриклеточные сигнальные пути различных видов клеточной смерти тесно переплетены, взаимодействуя друг с другом по типу прямой и обратной связи, что позволяет клетке осуществить запасной путь «самоубийства» при невозможности реализации первоначально запущенного механизма клеточной смерти. Подобная «пластичность» гарантирует элиминацию поврежденных или инфицированных патогенами клеток.

Несколько исследований последних лет показали, что молекулярные регуляторы и внутриклеточные сигнальные пути пироптоза взаимосвязаны с эффекторами апоптоза и некроптоза [7, 25, 26]. Апоптоз, впервые описанный в 1972 г. Керр и соавторами, является каспаза-зависимой запрограммированной нелитической гибелью клетки [25]. Поскольку при апоптозе не повреждается мембрана и молекулы DAMPs не выходят во внешнюю среду, данный вид клеточной смерти рассматривается как не способствующий развитию воспаления. В то же время некроптоз – каспаза-независимый вид клеточной смерти, реализуемый через взаимодействующие с рецептором серин-треониновые протеинкиназы 1 и 3 (RIPK1 и RIPK3; receptor-interacting serine/threonine-protein kinases 1 and 3), а также псевдокиназу MLKL (mixed lineage kinase domain-like

protein) – имеет общие черты с пироптозом [7]. Оба вида клеточной смерти характеризуются лизисом клеток с выходом молекул DAMPs, что, напротив, способствует запуску воспаления за счет иммуногенных свойств DAMPs. Лизис клеток обусловлен перфорацией мембраны порообразующими белками (гасдермином D при пироптозе и MLKL при некроптозе) (рис. 2). Как пироптоз, так и некроптоз направлены на уничтожение инфицированных или поврежденных клеток.

Показано, что пироптотические сигналы активируют апоптоз, в то время как апоптотические сигналы способны ингибировать пироптоз [27] (рис. 2). Например, известно, что активированная каспаза-1 способна расщеплять про-каспазы-3 и -7, что приводит к реализации апоптоза. Некоторые авторы полагают, что данный

механизм является своего рода «страховкой», обеспечивающей обязательную гибель клетки (инфицированной патогеном), по крайней мере путем апоптоза при невозможности реализации пироптозного пути [7]. В то же время при апоптозе субстратом активных каспаз-3 и -7 является пироптотический эффектор гасдермин D. Его расщепление вышеуказанными каспазами при апоптозе блокирует пироптоз [27] (рис. 2).

Общие черты пироптотической и некроптотической гибели клеток позволяют предположить наличие взаимосвязей между двумя видами клеточной смерти, которые сопровождаются лизисом клеток. И действительно, существуют данные о подобных взаимодействиях. Показано, что псевдокиназа MLKL способна индуцировать NLRP3 [28]. Одним из возможных механизмов

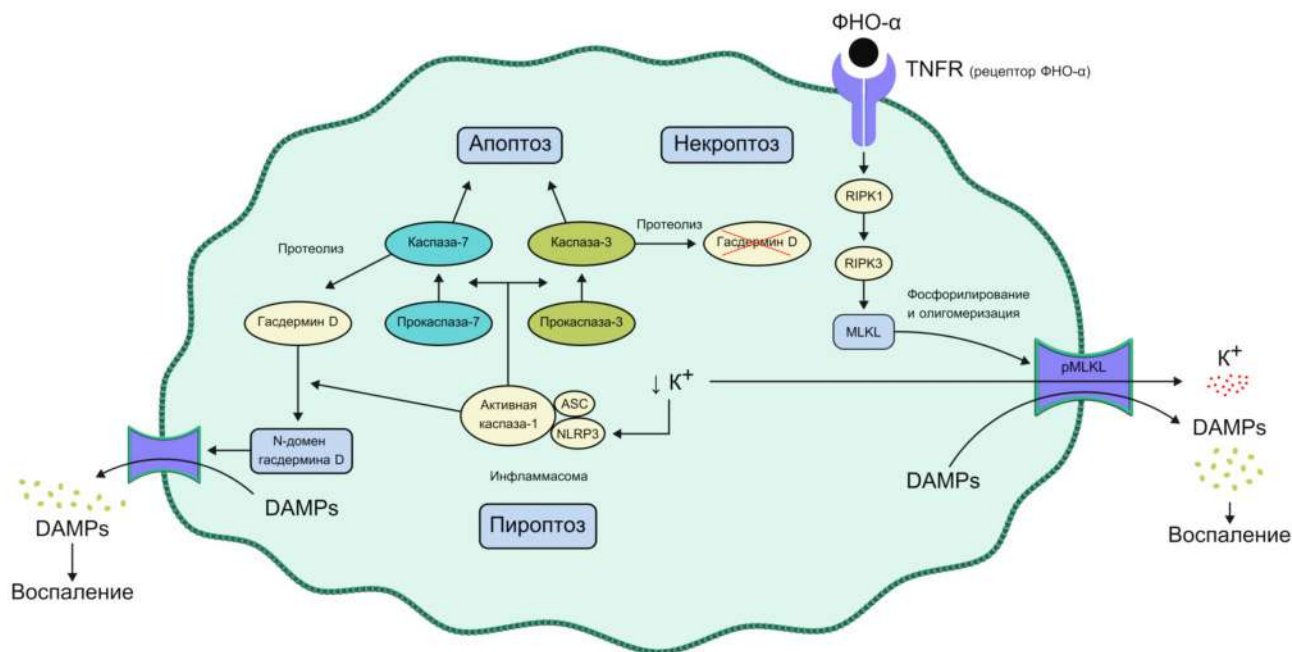


Рисунок 2 – Схема взаимосвязи различных видов клеточной смерти: апоптоза, пироптоза и некроптоза.

Внутриклеточные пути пироптоза и апоптоза пересекаются на уровне каспаз. Пироптоз может запускать апоптоз за счет активации каспазой-1 апоптотических эффекторных каспаз-3 и -7. Апоптотические каспазы, в свою очередь, ингибируют пироптоз за счет протеолиза и деградации гасдермина D. Индукция некроптоза (например, при взаимодействии ФНО-α с рецептором TNFR) приводит к последовательной активации киназ

RIPK1 и RIPK3, фосфорилированию и олигомеризации псевдокиназы MLKL, что сопровождается образованием пор в мембране, и высвобождению ионов калия и молекул DAMPs. Снижение внутриклеточного содержания  $K^+$  обнаруживается сенсорным белком NLRP3 с последующей сборкой инфламмасы и активацией пироптоза. Примечания: ФНО-α – фактор некроза опухолей-α; DAMPs – ассоциированные с повреждением молекулярные паттерны; TNFR – tumor necrosis factor receptor (рецептор) ФНО-α; MLKL – mixed lineage kinase domain-like protein; pMLKL – фосфорилированный белок mixed lineage kinase domain-like protein; RIPK1 – взаимодействующая с рецептором серин-треониновая протеинкиназа 1 (receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 1); RIPK3 – взаимодействующая с рецептором серин-треониновая протеинкиназа 3 (receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 3).

MLKL-опосредованной индукции NLRP3 является выход ионов калия из клеток через поры, образованные MLKL (рис. 2). Внутриклеточная MLKL-зависимая активация NLRP3 приводит к «созреванию» и секреции ИЛ-1 $\beta$  до лизиса клеток.

Несмотря на значительные успехи последних лет в изучении взаимодействия сигнальных путей различных видов клеточной смерти, многие вопросы в этой области остаются нераскрытыми. Особый интерес представляет поиск общих эффекторов для разных провоспалительных видов клеточной смерти, поскольку они могут быть использованы в качестве мишеней для разработки новых противовоспалительных препаратов.

**Роль пироптоза эпителиоцитов в регуляции гомеостаза кишечника.** Поддержание целостности барьера слизистой оболочки кишечника играет значимую роль в регуляции гомеостаза. Эпителий кишечника характеризуется чрезвычайно высокими темпами обновления. Ежедневно в просвет кишечника слущивается около 1010 эпителиоцитов [29]. Обновление происходит за счет Notch-опосредованной дифференцировки стволовых клеток кишечника [30]. Эпителиальные клетки кишечника находятся в постоянном контакте с микробными и пищевыми антигенами, обеспечивая иммунологическую толерантность, необходимую для поддержания гомеостаза. В последние годы показано, что пироптоз эпителиоцитов кишечника может влиять на иммунологическую толерантность [31-33].

Показано, что в эпителиальных клетках кишечника экспрессируются необходимые для реализации пироптоза белки NAIP, NLRP1, NLRP6, NLRC4, AIM2, белок-адаптор инфламмасы ASC, ИЛ-18, каспаза-1 и каспазы-4/5/11 [32, 34, 35]. Соответственно в клетках эпителиальной выстилки кишечника описан как канонический, так и неканонический путь пироптотической гибели [31-33].

Лишь несколько лет назад стали появляться первые сведения о значении инфламмасы и пироптоза эпителиоцитов кишечника для нормального функционирования органа. Так, показано, что инфламмасы модулируют ответ со стороны эпителия при взаимодействии с люминальными факторами (например, микрофлорой кишечника). В частности, пироптоз эпителиоцитов, инфицированных бактериями, обеспечивает элиминацию микроорганизмов, предотвращая проникновение микроорганизмов в более глубо-

кие слои стенки кишечника. Описан механизм активации NAIP/NLRC4 инфламмасы в ответ на наличие внутри эпителиальной клетки кишечника бактериального белка флагеллина, формирующего филаменты жгутиков бактерий [36]. При этом белок NAIP выступает в качестве «сенсора» флагеллина, что приводит к сборке инфламмасы с последующим вовлечением каспазы-1. В то же время, существуют противоречия в отношении последующей судьбы клетки при активации инфламмасы. Так, Rauch et al. продемонстрировали, что при сборке инфламмасы клетка подвергается пироптозу [31]. Однако данный вывод противоречит результатам Sellin et al., утверждающим, что пироптоз не обязательно следует за активацией инфламмасы [32]. По данным Sellin et al., активирование NAIP/NLRC4 инфламмасы в клетках кишечника при попадании патогена в клетку (в частности, *S.typhimurium*) приводит к нелигандному «выталкиванию» (expulsion) инфицированного эпителиоцита в просвет кишечника без его литической гибели, что также может рассматриваться в качестве защитного механизма, направленного на предотвращение дальнейшей экспансии микроорганизма вглубь органа [32].

Еще одним из возможных механизмов, с помощью которого инфламмасы и пироптоз эпителиальных клеток кишечника регулируют взаимоотношения в системе «макроорганизм-кишечная микрофлора», является высвобождение клетками кишечника при сборке NAIP/NLRC4 инфламмасы простагландина PGE2. PGE2 стимулирует секрецию жидкости в просвет кишечника с развитием диареи, что способствует элиминации патогенов с калом [31].

Помимо элиминации инфицированных микроорганизмами клеток, пироптоз эпителиальных клеток кишечника служит источником ИЛ-18. В норме эпителиоциты кишечника являются основным продуцентом ИЛ-18, а данный цитокин играет существенную роль в поддержании гомеостаза, сохраняя целостность барьерного слоя и регулируя состав микробиоты кишечника [34]. ИЛ-18, высвобождающийся из клеток кишечного эпителия, также регулирует процессы их созревания и пролиферации [37]. Levy et al. показали, что секреция эпителиоцитами кишечника ИЛ-18 происходит в ответ на активацию NLRP6 инфламмасы бактериальными метаболитами (например таурином) [38].

Активация инфламмасы в эпителиальных клетках кишечника также происходит под дей-

ствием некоторых компонентов пищи. В частности, показано, что диета с высоким содержанием холестерина и насыщенных триглицеридов приводит к сборке инфламмасом в интестинальных эпителиоцитах с развитием воспаления [35].

Таким образом, роль инфламмасом и пироптоза в кишечнике заключается в регуляции взаимодействия между макроорганизмом, микрофлорой и пищевыми факторами путем секреции регуляторного ИЛ-18 и элиминации инфицированных клеток.

**Роль инфламмасом и пироптоза при воспалительных заболеваниях кишечника.** Известно, что нарушение барьерной функции кишечника, которое приводит к вовлечению пристеночной и люминальной микрофлоры в воспалительный процесс, имеет большое значение в патогенезе ХВЗК [39]. Учитывая роль пироптоза в поддержании целостности эпителиального барьера кишечника и элиминации клеток эпителия, инфицированных бактериями, пироптоз играет важную роль в развитии ХВЗК. В то же время показано, что при ХВЗК наблюдается гиперэкспрессия ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18, что обуславливает их вовлечение в регуляцию интенсивности воспаления при БК и НЯК [40]. Например, продемонстрировано, что тяжесть ХВЗК коррелирует с уровнями ИЛ-1 $\beta$  [41]. Несмотря на то, что ИЛ-18, который продуцируется эпителиальным слоем кишечника, описан как провоспалительный цитокин, он также обеспечивает целостность эпителиального барьера. Подобные данные обосновывают актуальность изучения роли инфламмасом и пироптоза эпителиоцитов кишечника в патогенезе ХВЗК как *in vitro*, так и с использованием экспериментальных моделей энтероколита.

Анализ работ, посвященных изучению эффектов активации инфламмасом и пироптоза при ХВЗК, показал противоречивые результаты. Вовлечение пироптоза, в том числе и клеток эпителия кишечника, в патогенез ХВЗК показано во многих работах [8, 42, 43]. Например, Yuan et al. продемонстрировали повышение экспрессии компонентов пироптозного пути (NLRP3, каспазы-1 и гасдермина D) в эпителиальных клетках кишечника при ХВЗК [8]. Liu et al. подтверждают повышение NLRP3, ASC и ИЛ-1 $\beta$  в клетках слизистой оболочки толстого кишечника у больных БК, но не НЯК [44]. Отмечается, что синтез ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18, опосредованный активацией инфламмасы NLRP3, усугубляет течение вос-

палительного процесса. В частности, может быть предложено объяснение механизма усиления воспалительной реакции при патологии ЖКТ в ответ на сборку инфламмасы NLRP3, при котором происходит активации каспазы-1 и высвобождение ИЛ-18 колоноцитами, который, в свою очередь, стимулирует экспрессию и высвобождение других провоспалительных цитокинов – ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 и ИЛ-6, что приводит к усилению воспалительного ответа при БК [45]. Nowarski et al. показали, что нокаут генов ИЛ-18 и его рецептора IL-18r1 у мышей обеспечивают протективное действие при экспериментальном колите [46]. Однако существует и противоположное мнение. В некоторых других работах с использованием экспериментальных моделей колита у мышей было подтверждено, что NLRP3-зависимая секреция ИЛ-18 оказывает положительное влияние на течение воспаления [47, 48]. Данные эффекты обусловлены стимуляцией секреции  $\gamma$ -интерферона, который регулирует пролиферацию клеток и репаративные процессы в ЖКТ [49].

Интересно отметить, что в отличие от ИЛ-18, ИЛ-1 $\beta$  при ХВЗК секретируется, в первую очередь, макрофагами, а не эпителиальными клетками. Вдобавок, ИЛ-1 $\beta$ , который высвобождается из клеток при сборке инфламмасы NAIP/NLRC4, привлекает нейтрофилы в очаг воспаления, что сопровождается усилением воспалительного ответа [50]. Однако, по некоторым данным, полученным в экспериментах на животных при моделировании воспаления кишечника, повышение экспрессии ИЛ-1 $\beta$  при ХВЗК является защитным механизмом, направленным на элиминацию *C.difficile* и *C.rodentium* путем усиления фагоцитоза [51, 52].

Противоречивость роли инфламмасом и пироптоза при ХВЗК также подтверждается результатами исследований, проведенных на животных с нокаутом гена, кодирующего NLRP3. У мышей с дефицитом NLRP3 колит, индуцированный декстран сульфатом натрия (DSS) и тринитробензолсульфоновой кислотой (TNBS), протекает с менее выраженными повреждениями ткани толстого кишечника [53]. В то же время, некоторые авторы приходят к полностью противоположному выводу и указывают на усиление воспалительного ответа при дефиците NLRP3 [54-56]. Одним из механизмов, обуславливающих интенсификацию воспаления у мышей с нокаутом NLRP3, является нарушение элиминации микроорганизмов, а также их проникновение в



собственную пластинку слизистой оболочки кишечника при снижении активности пироптоза. Довольно сложно объяснить существенную вариабельность данных о роли NLRP3 в патогенезе ХВЗК. Liu & Li полагают, что противоположные взгляды на вклад NLRP3 в развитие воспаления кишечника обусловлены возможным влиянием микрофлоры ЖКТ экспериментальных животных и/или генетическими особенностями мышных линий, использовавшихся для моделирования колита [57].

Показано, что целостность эпителиального барьера кишечника нарушается у животных с нокаутом генов, которые кодируют другие компоненты инфламмасом и пироптотического внутриклеточного сигнального пути, а именно белка ASC и фермента каспазы-1 [55]. Обращает на себя внимание и тот факт, что DSS-индуцированный колит у мышей на фоне дефицита как каспазы-1, так и каспазы-11 протекает с более выраженным воспалением толстого кишечника и приводит к более выраженному повреждению тканей [54].

Существенная роль пироптоза эпителиальных клеток кишечника в патогенезе воспаления кишечника подтверждается положительным влиянием ингибиторов пироптоза как в условиях эксперимента на мышах с моделями колита различного генеза, так и при исследовании больных с ХВЗК. Xiong et al. продемонстрировали, что у мышей при развитии TNBS-индуцированного колита снижается степень воспалительной реакции и повреждения тканей кишечника на фоне употребления предшественника кальцитриола – холекальциферол-холестериновой эмульсии за счет подавления пироптотических сигналов и снижения интенсивности пироптоза [43]. Perera et al. продемонстрировали эффективность молекулы MCC950 – специфического ингибитора канонического и неканонического пути активации инфламмасы NLRP3 – для коррекции спонтанного хронического колита у мышей [58]. Авторами установлено снижение экспрессии пироптоз-ассоциированных ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18 в колоноцитах животных с колитом. По данным Davis et al., полученным с помощью иммуногистохимического исследования биоптатов кишечника у больных БК и НЯК, мезаламин является неконкурентным ингибитором каспазы-1 и способен снижать интенсивность пироптоза клеток эпителиального слоя кишечника, что позволяет уменьшить степень повреждения эпителиального барьера при ХВЗК [42]. Многообещающие результаты первых

работ, посвященных изучению влияния препаратов-ингибиторов пироптоза и активации инфламмасы на течение воспалительных заболеваний кишечника, свидетельствуют о перспективности данного терапевтического направления. Однако противоречивость данных о роли инфламмасы NLRP3, цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18 в патогенезе ХВЗК, влияния ИЛ-18 на барьерную функцию ЖКТ, роли пироптоза эпителиоцитов кишечника в элиминации инфицированных клеток и предотвращении проникновения микроорганизмов в более глубокие слои кишечника обуславливают актуальность дальнейших исследований, особенно клинических, с целью более глубокого понимания роли пироптоза и инфламмасы в развитии интестинального воспаления.

## Заключение

Активация мультибелкового комплекса инфламмасы NLRP3 в эпителиальных клетках кишечника опосредует секрецию цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18, а также индуцирует пироптоз – литический вид клеточной смерти, который способствует усилению воспалительного ответа. Пироптоз в кишечнике обеспечивает уничтожение инфицированных бактериями клеток, препятствуя проникновению микроорганизмов вглубь, а ИЛ-18 регулирует гомеостаз, поддерживая целостность эпителиального барьера. Однако данный путь клеточной смерти характеризуется провоспалительными эффектами. Экспериментальные работы на животных в условиях моделирования воспаления кишечника и немногочисленные данные, полученные при проведении исследований с участием больных ХВЗК, указывают на усиление интенсивности пироптоза эпителиоцитов кишечника и активацию инфламмасы NLRP3 в эпителиальных клетках ЖКТ. Однако противоречивые данные касательно роли NLRP3 и пироптоза не дают оснований рассматривать их однозначно в качестве «врагов» или «друзей» при ХВЗК. Тем не менее, положительные эффекты ингибиторов инфламмасы NLRP3 и пироптоза как в условиях экспериментальных моделей колита, так и у пациентов с ХВЗК позволяют сделать предварительный вывод о гиперактивации и преобладании повреждающего действия пироптоза эпителиоцитов кишечника над защитными эффектами в условиях хронического воспаления ЖКТ. Однако данная гипотеза нуждается в более основательной экспериментальной, а главное – в клиниче-



ской доказательной базе. Несмотря на описанные протективные эффекты пироптоза эпителиальных клеток кишечника и пироптоз-ассоциированного цитокина ИЛ-18 применение ингибиторов внутриклеточных сигнальных путей пироптоза и инфламмасомы NLRP3 видится перспективным направлением в лечение ХБЗК.

*Автор благодарит Антона Мирошниченко за существенную помощь в подготовке иллюстративного материала к статье.*

*The author expresses his sincere gratitude to Anton Miroshnichenko for his essential help while preparing illustrations for the article.*

## Литература

- Kovacs, S. B. Gasdermins: effectors of pyroptosis / S. B. Kovacs, E. A. Miao // Trends Cell. Biol. – 2017 Sep. – Vol. 27, N 9. – P. 673–684.
- Shi, J. Pyroptosis: Gasdermin-mediated programmed necrotic cell death / J. Shi, W. Gao, F. Shao // Trends Biochem. Sci. – 2017 Apr. – Vol. 42, N 4. – P. 245–254.
- Jorgensen, I. Pyroptotic cell death defends against intracellular pathogens / I. Jorgensen, E. A. Miao // Immunol. Rev. – 2015 May. – Vol. 265, N 1. – P. 130–142.
- Feng, S. Mechanisms of gasdermin family members in inflammasome signaling and cell death / S. Feng, D. Fox, S. M. Man // J. Mol. Biol. – 2018 Sep. – Vol. 430, N 18, pt. B. – P. 3068–3080.
- The inflammasome drives GSDMD-independent secondary pyroptosis and IL-1 release in the absence of caspase-1 protease activity / K. S. Schneider [et al.] // Cell. Rep. – 2017 Dec. – Vol. 21, N 13. – P. 3846–3859.
- Ramos-Junior, E. S. Gasdermin: A new player to the inflammasome game / E. S. Ramos-Junior, A. C. Morandini // Biomed J. – 2017 Dec. – Vol. 40, N 6. – P. 313–316.
- Frank, D. Pyroptosis versus necroptosis: similarities, differences, and crosstalk / D. Frank, J. E. Vince // Cell. Death Differ. – 2019 Jan. – Vol. 26, N 1. – P. 99–114.
- Inflammatory caspase-related pyroptosis: mechanism, regulation and therapeutic potential for inflammatory bowel disease / Y. Y. Yuan [et al.] // Gastroenterol. Rep. (Oxf.). – 2018 Aug. – Vol. 6, N 3. – P. 167–176.
- Pyroptosis of intestinal epithelial cells is crucial to the development of mucosal barrier dysfunction and intestinal inflammation / E. M. Davis [et al.] // Gastroenterol. – 2017 Apr. – Vol. 152, N 5, suppl. 1. – P. S967.
- Fourie, S. Living with inflammatory bowel disease: A review of qualitative research studies / S. Fourie, D. Jackson, H. Aveyard // Int. J. Nurs. Stud. – 2018 Nov. – Vol. 87. – P. 149–156.
- Inflammatory bowel disease / J. Wehkamp [et al.] // Dtsch. Arztebl. Int. – 2016 Feb. – Vol. 113, N 5. – P. 72–82.
- Zuo, T. The gut microbiota in the pathogenesis and therapeutics of inflammatory bowel disease / T. Zuo, S. C. Ng // Front Microbiol. – 2018 Sep. – Vol. 9. – P. 2247.
- Ko, J. K. Inflammatory bowel disease: etiology, pathogenesis and current therapy / J. K. Ko, K. K. Auyeung // Curr. Pharm. Des. – 2014. – Vol. 20, N 7. – P. 1082–1096.
- Tkachenko, A. S. Intestinal epithelial cells necroptosis and its association with intestinal inflammation / A. S. Tkachenko // J. Clin. Med. Kaz. – 2019. – Vol. 1, N 51. – P. 12–15.
- Negroni, A. Apoptosis, necrosis, and necroptosis in the gut and intestinal homeostasis / A. Negroni, S. Cucchiara, L. Stronati // Mediators Inflamm. – 2015. – Vol. 2015. – P. 250762.
- Interleukin-1 $\beta$  maturation triggers its relocation to the plasma membrane for gasdermin-D-dependent and -independent secretion / M. Monteleone [et al.] // Cell. Rep. – 2018 Aug. – Vol. 24, N 6. – P. 1425–1433.
- GSDMB promotes non-canonical pyroptosis by enhancing caspase-4 activity / Q. Chen [et al.] // J. Mol. Cell. Biol. – 2018 Jun. – Vol. 11, N 6. – P. 496–508.
- AIM2 and NLRC4 inflammasomes contribute with ASC to acute brain injury independently of NLRP3 / A. Denes [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2015 Mar. – Vol. 112, N 13. – P. 4050–4055.
- Guo, H. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics / H. Guo, J. B. Callaway, J. P. Ting // Nat. Med. – 2015 Jul. – Vol. 21, N 7. – P. 677–687.
- Malik, A. Inflammasome activation and assembly at a glance / A. Malik, T. D. Kanneganti // J. Cell. Sci. – 2017 Dec. – Vol. 130, N 23. – P. 3955–3963.
- Molecular mechanisms regulating NLRP3 inflammasome activation / E. K. Jo [et al.] // Cell. Mol. Immunol. – 2015 Mar. – Vol. 13, N 2. – P. 148–159.
- Caspase-1: the inflammasome and beyond / G. Sollberger [et al.] // Innate Immun. – 2014 Feb. – Vol. 20, N 2. – P. 115–125.
- Man, S. M. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases / S. M. Man, R. Karki, T. D. Kanneganti // Immunol. Rev. – 2017 May. – Vol. 277, N 1. – P. 61–75.
- Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death / J. Shi [et al.] // Nature. – 2015 Oct. – Vol. 526, N 7575. – P. 660–665.
- Hurtley, S. M. Apoptosis, necrosis, and pyroptosis / S. M. Hurtley // Science. – 2016 Apr. – Vol. 352, N 6281. – P. 48–50.
- Fink, S. L. Apoptosis, pyroptosis, and necrosis: mechanistic description of dead and dying eukaryotic cells / S. L. Fink, B. T. Cookson // Infect. Immun. – 2005 Apr. – Vol. 73, N 4. – P. 1907–1916.
- Taabazuig, C. Y. Pyroptosis and apoptosis pathways engage in bidirectional crosstalk in monocytes and macrophages / C. Y. Taabazuig, M. C. Okondo, D. A. Bachovchin // Cell. Chem. Biol. – 2017 Apr. – Vol. 24, N 4. – P. 507–514.
- Active MLKL triggers the NLRP3 inflammasome in a cell-intrinsic manner / S. A. Conos [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2017 Feb. – Vol. 114, N 6. – P. E961–E969.
- Blander, J. M. Death in the intestinal epithelium—basic biology and implications for inflammatory bowel disease / J. M. Blander // FEBS J. – 2016 Jul. – Vol. 283, N 14. – P. 2720–2730.
- Horvay, K. Regulation of intestinal stem cells by Wnt and Notch signalling / K. Horvay, H. E. Abud // Adv. Exp. Med. Biol. – 2013. – Vol. 786. – P. 175–186.
- NAIP-NLRC4 inflammasomes coordinate intestinal epithelial cell expulsion with eicosanoid and IL-18 release via activation of caspase-1 and -8 / I. Rauch [et al.] // Immunity. – 2017 Apr. – Vol. 46, N 4. – P. 649–659.
- Epithelium-intrinsic NAIP/NLRC4 inflammasome drives

- infected enterocyte expulsion to restrict salmonella replication in the intestinal mucosa / M. E. Sellin [et al.] // *Cell. Host. Microbe.* – 2014 Aug. – Vol. 16, N 2. – P. 237–248.
33. Noncanonical inflammasome activation of caspase-4/caspase-11 mediates epithelial defenses against enteric bacterial pathogens / L. A. Knodler [et al.] // *Cell. Host. Microbe.* – 2014 Aug. – Vol. 16, N 2. – P. 249–256.
34. Lei-Leston, A. C. Epithelial cell inflammasomes in intestinal immunity and inflammation / A. C. Lei-Leston, A. G. Murphy, K. J. Maloy // *Front. Immunol.* – 2017 Sep. – Vol. 8. – P. 1168.
35. Dietary cholesterol directly induces acute inflammasome-dependent intestinal inflammation / F. Prokatzky [et al.] // *Nat. Commun.* – 2017 Dec. – Vol. 5. – P. 5864.
36. Zhao, Y. The NAIP-NLRC4 inflammasome in innate immune detection of bacterial flagellin and type III secretion apparatus / Y. Zhao, F. Shao // *Immunol. Rev.* – 2015 May. – Vol. 265, N 1. – P. 85–102.
37. NLRP6 inflammasome orchestrates the colonic host-microbial interface by regulating goblet cell mucus secretion / M. Wlodarska [et al.] // *Cell.* – 2014 Feb. – Vol. 156, N 5. – P. 1045–1059.
38. Microbiota-modulated metabolites shape the intestinal microenvironment by regulating NLRP6 inflammasome signaling / M. Levy [et al.] // *Cell.* – 2015 Dec. – Vol. 163, N 6. – P. 1428–1443.
39. Chelakkot, C. Mechanisms regulating intestinal barrier integrity and its pathological implications / C. Chelakkot, J. Ghim, S. H. Ryu // *Exp. Mol. Med.* – 2018 Aug. – Vol. 50. – P. 103.
40. Siegmund, B. Interleukin-1 $\beta$  converting enzyme (caspase-1) in intestinal inflammation / B. Siegmund // *Biochem. Pharmacol.* – 2002 Jul. – Vol. 64, N 1. – P. 1–8.
41. IL-1 $\beta$  mediates chronic intestinal inflammation by promoting the accumulation of IL-17A secreting innate lymphoid cells and CD4(+) Th17 cells / M. Coccia [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2012 Aug. – Vol. 209, N 9. – P. 1595–1609.
42. P128 inhibition of intestinal epithelial cell pyroptosis and associated mucosal barrier defects is a potential therapeutic mechanism of action for mesalamine in IBD / E. M. Davis [et al.] // *Gastroenterol.* – 2019 Feb. – Vol. 156, N 3. – P. S88.
43. Cholecalciferol cholesterol emulsion ameliorates experimental colitis via down-regulating the pyroptosis signaling pathway / Y. Xiong [et al.] // *Exp. Mol. Pathol.* – 2016 Jun. – Vol. 100, N 3. – P. 386–392.
44. The pathogenic role of NLRP3 inflammasome activation in inflammatory bowel diseases of both mice and humans / L. Liu [et al.] // *J. Crohns. Colitis.* – 2017 Jun. – Vol. 11, N 6. – P. 737–750.
45. Bioactive IL-18 expression is up-regulated in Crohn's disease / G. Monteleone [et al.] // *J. Immunol.* – 1999 Jul. – Vol. 163. – P. 143–147.
46. Epithelial IL-18 equilibrium controls barrier function in colitis / R. Nowarski [et al.] // *Cell.* – 2015 Dec. – Vol. 163, N 6. – P. 1444–1456.
47. NLRP6 function in inflammatory monocytes reduces susceptibility to chemically induced intestinal injury / S. S. Seregin [et al.] // *Mucosal. Immunol.* – 2017. – Vol. 10, N 2. – P. 434–445.
48. NLRP3 inflammasome has a protective effect against oxazolone-induced colitis: a possible role in ulcerative colitis / S. Itani [et al.] // *Sci. Rep.* – 2016 Dec. – Vol. 6. – P. 39075.
49. Zhen, Y. NLRP3 Inflammasome and inflammatory bowel disease / Y. Zhen, H. Zhang // *Front Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 276.
50. Man, S. M. Inflammasomes in the gastrointestinal tract: infection, cancer and gut microbiota homeostasis / S. M. Man // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2018 Dec. – Vol. 15, N 12. – P. 721–737.
51. A balanced IL-1 $\beta$  activity is required for host response to *Citrobacter rodentium* infection / M. Alipour [et al.] // *PLoS ONE.* – 2013 Dec. – Vol. 8, N 12. – P. e80656.
52. Protective role of commensals against *Clostridium difficile* infection via an IL-1 $\beta$ -mediated positive-feedback loop / M. Hasegawa [et al.] // *J. Immunol.* – 2012 Sep. – Vol. 189, N 6. – P. 3085–3091.
53. Protective and aggravating effects of NLRP3 inflammasome activation in IBD models: influence of genetic and environmental factors / C. Bauer [et al.] // *Dig. Dis.* – 2012. – Vol. 30, suppl. 1. – P. 82–90.
54. The role of NLRP3 and IL-1 $\beta$  in the pathogenesis of inflammatory bowel disease / L. Mao [et al.] // *Front Immunol.* – 2018 Nov. – Vol. 9. – P. 2566.
55. The NLRP3 inflammasome protects against loss of epithelial integrity and mortality during experimental colitis / M. H. Zaki [et al.] // *Immunity.* – 2010 Mar. – Vol. 32, N 3. – P. 379–391.
56. The NLRP3 inflammasome functions as a negative regulator of tumorigenesis during colitis-associated cancer / I. C. Allen [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2010 May. – Vol. 207, N 5. – P. 1045–1056.
57. Liu, L. NLRP3 inflammasome in inflammatory bowel disease: friend or foe? / L. Liu, X. Li // *Dig. Dis. Sci.* – 2017 Sep. – Vol. 62, N 9. – P. 2211–2214.
58. MCC950, a specific small molecule inhibitor of NLRP3 inflammasome attenuates colonic inflammation in spontaneous colitis mice / A. P. Perera [et al.] // *Sci. Rep.* – 2018 Jun. – Vol. 8. – P. 8618.

Поступила 10.06.2019 г.

Принята в печать 25.07.2019 г.

## References

1. Kovacs SB, Miao EA. Gasdermins: Effectors of Pyroptosis. *Trends Cell Biol.* 2017 Sep;27(9):673–84. doi:10.1016/j.tcb.2017.05.005
2. Shi J, Gao W, Shao F. Pyroptosis: Gasdermin-mediated programmed necrotic cell death. *Trends Biochem Sci.* 2017 Apr;42(4):245–4. doi: 10.1016/j.tibs.2016.10.004
3. Jorgensen I. Pyroptotic cell death defends against intracellular pathogens. *Immunol Rev.* 2015 May;265(1):130–42. doi: 10.1111/imr.12287
4. Feng S, Fox D, Man SM. Mechanisms of gasdermin family members in inflammasome signaling and cell death. *J Mol Biol.* 2018 Sep;430(18 Pt B):3068–80. doi: 10.1016/j.jmb.2018.07.002
5. Schneider KS, Groß CJ, Dreier RF, Saller BS, Mishra R, Gorka O, et al. The inflammasome drives GSDMD-independent secondary pyroptosis and IL-1 release in the absence of caspase-1 protease activity. *Cell Rep.* 2017 Dec; 21(13):3846–59. doi: 10.1016/j.celrep.2017.12.018
6. Ramos-Junior ES, Morandini AC. Gasdermin: A new player to the inflammasome game. *Biomed J.* 2017 Dec;40(6):313–16.

- doi: 10.1016/j.bj.2017.10.002
7. Frank D, Vince JE. Pyroptosis versus necroptosis: similarities, differences, and crosstalk. *Cell Death Differ.* 2019 Jan;26(1):99-114. doi: 10.1038/s41418-018-0212-6
8. Yuan YY, Xie KX, Wang SL, Yuan LW. Inflammatory caspase-related pyroptosis: mechanism, regulation and therapeutic potential for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2018 Aug;6(3):167-76. doi:10.1093/gastro/goy011
9. Davis EM, Kaufmann Y, Goyne H, Wang Y, Chen T, Theus S, et al. Pyroptosis of intestinal epithelial cells is crucial to the development of mucosal barrier dysfunction and intestinal inflammation. *Gastroenterology.* 2017 Apr;152(5 Suppl 1):S967.
10. Fourie S, Jackson D, Aveyard H. Living with inflammatory bowel disease: A review of qualitative research studies. *Int J Nurs Stud.* 2018 Nov;87:149-56. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2018.07.017
11. Wehkamp J, Götz M, Herrlinger K, Steurer W, Stange EF. Inflammatory bowel disease. *Dtsch Arztebl Int.* 2016 Feb;113(5):72-82. doi: 10.3238/arztebl.2016.0072
12. Zuo T, Ng SC. The gut microbiota in the pathogenesis and therapeutics of inflammatory bowel disease. *Front Microbiol.* 2018 Sep;9:2247. doi:10.3389/fmicb.2018.02247
13. Ko JK, Auyeung KK. Inflammatory bowel disease: etiology, pathogenesis and current therapy. *Curr Pharm Des.* 2014;20(7):1082-96.
14. Tkachenko AS. Intestinal epithelial cells necroptosis and its association with intestinal inflammation. *J Clin Med Kaz.* 2019;1(51):12-5. doi:10.23950/1812-2892-JCMK-00658
15. Negroni A, Cucchiara S, Stronati L. Apoptosis, necrosis, and necroptosis in the gut and intestinal homeostasis. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:250762. doi:10.1155/2015/250762
16. Monteleone M, Stanley AC, Chen KW, Brown DL, Bezbradica JS, von Pein JB, et al. Interleukin-1 $\beta$  maturation triggers its relocation to the plasma membrane for gasdermin-D-dependent and -independent secretion. *Cell Rep.* 2018 Aug;24(6):1425-33. doi: 10.1016/j.celrep.2018.07.027
17. Chen Q, Shi P, Wang Y, Zou D, Wu X, Wang D, et al. GSDMB promotes non-canonical pyroptosis by enhancing caspase-4 activity. *J Mol Cell Biol.* 2018 Jun;11(6):496-508. doi: 10.1093/jmcb/mjy056
18. Denes A, Coutts G, Lénárt N, Cruickshank SM, Pelegrin P, Skinner J, et al. AIM2 and NLRC4 inflammasomes contribute with ASC to acute brain injury independently of NLRP3. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015 Mar;112(13):4050-5. doi: 10.1073/pnas.1419090112
19. Guo H, Callaway JB, Ting JP. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nat Med.* 2015 Jul;21(7):677-87. doi:10.1038/nm.3893
20. Malik A, Kanneganti TD. Inflammasome activation and assembly at a glance. *J Cell Sci.* 2017 Dec;130(23):3955-63. doi:10.1242/jcs.207365
21. Jo EK, Kim JK, Shin DM, Sasakawa C. Molecular mechanisms regulating NLRP3 inflammasome activation. *Cell Mol Immunol.* 2015 Mar;13(2):148-59. doi:10.1038/cmi.2015.95
22. Sollberger G, Strittmatter GE, Garstkiewicz M, Sand J, Beer HD. Caspase-1: the inflammasome and beyond. *Innate Immun.* 2014 Feb;20(2):115-25. doi: 10.1177/1753425913484374
23. Man SM, Karki R, Kanneganti TD. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases. *Immunol Rev.* 2017 May;277(1):61-75. doi:10.1111/imr.12534
24. Shi J, Zhao Y, Wang K, Shi X, Wang Y, Huang H, et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death. *Nature.* 2015 Oct;526(7575):660-5. doi: 10.1038/nature15514
25. Hurtley SM. Apoptosis, necrosis, and pyroptosis. *Science.* 2016 Apr;352(6281):48-50. doi: 10.1126/science.352.6281.48-j
26. Fink SL, Cookson BT. Apoptosis, pyroptosis, and necrosis: mechanistic description of dead and dying eukaryotic cells. *Infect Immun.* 2005 Apr;73(4):1907-16. doi:10.1128/IAI.73.4.1907-1916.2005
27. Taabazuing CY, Okondo MC, Bachovchin DA. Pyroptosis and apoptosis pathways engage in bidirectional crosstalk in monocytes and macrophages. *Cell Chem Biol.* 2017 Apr;24(4):507-14. doi:10.1016/j.chembiol.2017.03.009
28. Conos SA, Chen KW, De Nardo D, Hara H, Whitehead L, Núñez G, et al. Active MLKL triggers the NLRP3 inflammasome in a cell-intrinsic manner. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017 Feb;114(6):E961-E969. doi: 10.1073/pnas.1613305114
29. Blander JM. Death in the intestinal epithelium – Basic biology and implications for inflammatory bowel disease. *FEBS J.* 2016 Jul;283(14):2720-30. doi:10.1111/febs.13771
30. Horvay K, Abud HE. Regulation of intestinal stem cells by Wnt and Notch signalling. *Adv Exp Med Biol.* 2013;786:175-86. doi: 10.1007/978-94-007-6621-1\_10
31. Rauch I, Deets KA, Ji DX, von Moltke J, Tenthorey JL, Lee AY, et al. Immunity. 2017 Apr;46(4):649-59. doi: 10.1016/j.immuni.2017.03.016
32. Sellin ME, Müller AA, Felmy B, Dolowschiak T, Diard M, Tardivel A, et al. Epithelium-intrinsic NAIP/NLRC4 inflammasome drives infected enterocyte expulsion to restrict salmonella replication in the intestinal mucosa. *Cell Host Microbe.* 2014 Aug;16(2):237-48. doi: 10.1016/j.chom.2014.07.001
33. Knodler LA, Crowley SM, Sham HP, Yang H, Wrangle M, Ma C, et al. Noncanonical inflammasome activation of caspase-4/caspase-11 mediates epithelial defenses against enteric bacterial pathogens. *Cell Host Microbe.* 2014 Aug; 16(2):249-56. doi: 10.1016/j.chom.2014.07.002
34. Lei-Leston AC, Murphy AG, Maloy KJ. Epithelial cell inflammasomes in intestinal immunity and inflammation. *Front Immunol.* 2017 Sep;8:1168. doi:10.3389/fimmu.2017.01168
35. Prohazky F, Sangha NJ, Yoshida N, McBrien M, Cheung J, Shia A, et al. Dietary cholesterol directly induces acute inflammasome-dependent intestinal inflammation. *Nat Commun.* 2014 Dec;5:5864. doi: 10.1038/ncomms5864
36. Zhao Y, Shao F. The NAIP-NLRC4 inflammasome in innate immune detection of bacterial flagellin and type III secretion apparatus. *Immunol Rev.* 2015 May;265(1):85-102. doi: 10.1111/imr.12293
37. Wlodarska M, Thaiss CA, Nowarski R, Henao-Mejia J, Zhang JP, Brown EM, et al. NLRP6 inflammasome orchestrates the colonic host-microbial interface by regulating goblet cell mucus secretion. *Cell.* 2014 Feb;156(5):1045-59. doi: 10.1016/j.cell.2014.01.026
38. Levy M, Thaiss CA, Zeevi D, Dohnalova L, Zilberman-Schapira G, Mahdi JA, et al. Microbiota-modulated metabolites shape the intestinal microenvironment by regulating NLRP6 inflammasome signaling. *Cell.* 2015 Dec;163(6):1428-43. doi: 10.1016/j.cell.2015.10.048
39. Chelakkot C, Ghim J, Ryu SH. Mechanisms regulating intestinal barrier integrity and its pathological implications.

- Exp. Mol. Med. 2018 Aug;50:103. doi: 10.1038/s12276-018-0126-x
40. Siegmund B. Interleukin-1beta converting enzyme (caspase-1) in intestinal inflammation. *Biochem Pharmacol.* 2002 Jul;64(1):1-8. doi: 10.1016/s0006-2952(02)01064-x
41. Coccia M, Harrison OJ, Schiering C, Asquith MJ, Becher B, Powrie F, et al. IL-1 $\beta$  mediates chronic intestinal inflammation by promoting the accumulation of IL-17A secreting innate lymphoid cells and CD4(+) Th17 cells. *J Exp Med.* 2012 Aug;209(9):1595-609. doi: 10.1084/jem.20111453
42. Davis EM, Zhang D, Glover SC, Stappenbeck T, Wang S, Liu JJ. P128 inhibition of intestinal epithelial cell pyroptosis and associated mucosal barrier defects is a potential therapeutic mechanism of action for mesalamine in IBD. *Gastroenterol.* 2019 Feb;156(3):S88. doi: 10.1053/j.gastro.2019.01.204
43. Xiong Y, Lou Y, Su H, Fu Y, Kong J. Cholecalciferol cholesterol emulsion ameliorates experimental colitis via down-regulating the pyroptosis signaling pathway. *Exp Mol Pathol.* 2016 Jun;100(3):386-92. doi: 10.1016/j.yexmp.2016.03.003
44. Liu L, Dong Y, Ye M, Jin S, Yang J, Joosse ME, et al. The pathogenic role of NLRP3 inflammasome activation in inflammatory bowel diseases of both mice and humans. *J Crohns Colitis.* 2017 Jun;11(6):737-50. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw219
45. Monteleone G, Trapasso F, Parrello T, Biancone L, Stella A, Iuliano R, et al. Bioactive IL-18 expression is up-regulated in Crohn's disease. *J Immunol.* 1999 Jul;163(1):143-7.
46. Nowarski R, Jackson R, Gagliani N, de Zoete MR, Palm NW, Bailis W, et al. Epithelial IL-18 equilibrium controls barrier function in colitis. *Cell.* 2015 Dec; 163(6):1444-56. doi: 10.1016/j.cell.2015.10.072
47. Seregin SS, Golovchenko N, Schaf B, Chen J, Eaton KA, Chen GY. NLRP6 function in inflammatory monocytes reduces susceptibility to chemically induced intestinal injury. *Mucosal Immunol.* 2017 Mar;10(2):434-45. doi: 10.1038/mi.2016.55
48. Itani S, Watanabe T, Nadatani Y, Sugimura N, Shimada S, Takeda S, et al. NLRP3 inflammasome has a protective effect against oxazolone-induced colitis: a possible role in ulcerative colitis. *Sci Rep.* 2016 Dec;6:39075. doi: 10.1038/srep39075
49. Zhen Y, Zhang H. NLRP3 Inflammasome and inflammatory bowel disease. *Front Immunol.* 2019;10:276. doi:10.3389/fimmu.2019.00276
50. Man SM. Inflammasomes in the gastrointestinal tract: infection, cancer and gut microbiota homeostasis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018 Dec;15(12):721-37. doi: 10.1038/s41575-018-0054-1
51. Alipour M, Lou Y, Zimmerman D, Bording-Jorgensen MW, Sergi C, Liu JJ, et al. A balanced IL-1beta activity is required for host response to *Citrobacter rodentium* infection. *PLoS ONE.* 2013 Dec;8(12):e80656. doi: 10.1371/journal.pone.0080656
52. Hasegawa M, Kamada N, Jiao Y, Liu MZ, Nunez G, Inohara N. Protective role of commensals against *Clostridium difficile* infection via an IL-1beta-mediated positive-feedback loop. *J Immunol.* 2012 Sep;189(6):3085-91. doi: 10.4049/jimmunol.1200821
53. Bauer C, Duewell P, Lehr HA, Endres S, Schnurr M. Protective and aggravating effects of NLRP3 inflammasome activation in IBD models: influence of genetic and environmental factors. *Digest Dis.* 2012;30 Suppl 1:82-90. doi: 10.1159/000341681
54. Mao L, Kitani A, Strober W, Fuss IJ. The role of NLRP3 and IL-1 $\beta$  in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Front Immunol.* 2018 Nov;9:2566. doi:10.3389/fimmu.2018.02566
55. Zaki MH, Boyd KL, Vogel P, Kastan MB, Lamkanfi M, Kanneganti TD. The NLRP3 inflammasome protects against loss of epithelial integrity and mortality during experimental colitis. *Immunity.* 2010 Mar;32(3):379-91. doi: 10.1016/j.immuni.2010.03.003
56. Allen IC, TeKippe EM, Woodford RM, Uronis JM, Holl EK, Rogers AB, et al. The NLRP3 inflammasome functions as a negative regulator of tumorigenesis during colitis-associated cancer. *J Exp Med.* 2010 May;207(5):1045-56. doi: 10.1084/jem.20100050
57. Liu L, Li X. NLRP3 inflammasome in inflammatory bowel disease: friend or foe? *Dig Dis Sci.* 2017 Sep;62(9):2211-14. doi: 10.1007/s10620-017-4650-7
58. Perera AP, Fernando R, Shinde T, Gundamaraju R, Southam B, Sohal SS, et al. MCC950, a specific small molecule inhibitor of NLRP3 inflammasome attenuates colonic inflammation in spontaneous colitis mice. *Sci Rep.* 2018 Jun;8:8618. doi: 10.1038/s41598-018-26775-w

Submitted 10.06.2019

Accepted 25.07.2019

# Сведения об авторах:

Ткаченко А.С. – к.м.н., доцент кафедры биологической химии, Харьковский национальный медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1029-1636>.

# Information about authors:

Tkachenko A.S. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Biochemistry, Kharkiv National Medical University,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1029-1636>.

**Адрес для корреспонденции:** Украина, 61022, г. Харьков, пр. Науки, 4, Харьковский национальный медицинский университет, кафедра биохимии. E-mail: antontkachenko555@gmail.com – Ткаченко Антон Сергеевич.

**Correspondence address:** Ukraine, 61022, Kharkiv, 4 Nauky ave., Kharkiv National Medical University, Chair of Biochemistry. E-mail: antontkachenko555@gmail.com – Anton S. Tkachenko.