



Инфламмосома — новый взгляд на терапию сердечно-сосудистых заболеваний: обзор. Часть I

Рубинштейн А. А., Ходот А. А., Тирикова П. В., Головкин А. С., Кудрявцев И. В., Шляхто Е. В.

В патогенезе многих воспалительных процессов важную роль играет каскад реакций различных видов инфламмосом. Продуктами их активации выступают провоспалительные цитокины интерлейкин (IL)-1 β и IL-18. Эти белковые молекулы могут секретироваться двумя различными способами: везикулярным транспортом либо посредством образования пор в клеточной мембране, что в дальнейшем ведет к гибели секретирующей клетки. Роль активации инфламмосом в клетках сердечной ткани на настоящее время изучена недостаточно, однако есть некоторые исследования, отражающие связь запуска инфламмосомного каскада с развитием сердечно-сосудистых заболеваний. Таким образом, активация инфламмосом в кардиомиоцитах может приводить к электролитному дисбалансу, что впоследствии ведет к образованию эктопических очагов в сердечной ткани и нарушению сердечного ритма. Запуск инфламмосомного каскада в сердечных фибробластах способствует формированию фиброза и ремоделированию ткани миокарда, что приводит к нарушению функциональной активности сердца. Активация инфламмосомы в эндотелиоцитах коронарных артерий приводит к эндотелиальной дисфункции и атерогенезу. Таким образом, активация различных видов инфламмосом в сердечной ткани приводит к формированию сердечной патологии.

Ключевые слова: инфламмосома, каспазы, кардиомиоциты, миокард, эндотелиальная дисфункция, re-entry.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022).

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Рубинштейн А. А.* — лаборант-исследователь НИЛ аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний НЦМУ, ORCID: 0000-0002-8493-5211, Ходот А. А. —

лаборант кафедры Факультетской терапии с клиникой, ORCID: 0000-0002-9391-5546, Тирикова П. В. — лаборант-исследователь НИЛ аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ ЦПМ, ORCID: 0000-0002-4433-1640, Головкин А. С. — д.м.н., в.н.с., руководитель группы гено-клеточной инженерии, институт молекулярной биологии и генетики; в.н.с. НИЛ аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний НЦМУ, ORCID: 0000-0002-7577-628X, Кудрявцев И. В. — к.б.н., доцент, зав. лабораторией НИЛ аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний НЦМУ; зав. лабораторией клеточной иммунологии, ФГБНУ Институт экспериментальной медицины РАН, ORCID: 0000-0001-7204-7850, Шляхто Е. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): arrubin6@mail.ru

IL — интерлейкин.

Рукопись получена 03.06.2024

Рецензия получена 28.08.2024

Принята к публикации 05.09.2024



Для цитирования: Рубинштейн А. А., Ходот А. А., Тирикова П. В., Головкин А. С., Кудрявцев И. В., Шляхто Е. В. Инфламмосома — новый взгляд на терапию сердечно-сосудистых заболеваний: обзор. Часть I. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11S):5986. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5986. EDN WTRFXO 

Inflammasome — a new look at the therapy of cardiovascular diseases: a review. Part I

Rubinstein A. A., Khodot A. A., Tirikova P. V., Golovkin A. S., Kudryavtsev I. V., Shlyakhto E. V.

In the pathogenesis of many inflammatory processes, an important role is played by a reaction cascade of various inflammasome types. The products of their activation are proinflammatory cytokines IL-1 β and IL-18. These protein molecules can be secreted in two different ways as follows: by vesicular transport or by membrane pores, which subsequently leads to the secreting cell death. The role of inflammasome activation in cardiac tissue cells has not been sufficiently studied at present. However, there are some studies reflecting the association between the inflammasome cascade launch and cardiovascular diseases. Thus, inflammasome activation in cardiomyocytes can lead to electrolyte imbalance, which subsequently leads to ectopic foci in the cardiac tissue and cardiac arrhythmia. Triggering the inflammasome cascade in cardiac fibroblasts promotes fibrosis and myocardial tissue remodeling, which leads to disruption of heart functional activity. Inflammasome activation in coronary artery endothelial cells leads to endothelial dysfunction and atherogenesis. Thus, activation of various types of inflammasomes in cardiac tissue leads to cardiac pathology.

Keywords: inflammasome, caspases, cardiomyocytes, myocardium, endothelial dysfunction, re-entry.

Relations and Activities. The study was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (agreement № 075-15-2022-301 dated April 20, 2022).

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Rubinstein A. A.* ORCID: 0000-0002-8493-5211, Khodot A. A. ORCID: 0000-0002-9391-5546, Tirikova P. V. ORCID: 0000-0002-4433-1640, Golovkin A. S. ORCID: 0000-0002-7577-628X, Kudryavtsev I. V. ORCID: 0000-0001-7204-7850, Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Corresponding author: arrubin6@mail.ru.

Received: 03.06.2024 **Revision Received:** 28.08.2024 **Accepted:** 05.09.2024

For citation: Rubinstein A. A., Khodot A. A., Tirikova P. V., Golovkin A. S., Kudryavtsev I. V., Shlyakhto E. V. Inflammasome — a new look at the therapy of cardiovascular diseases: a review. Part I. *Russian Journal of Cardiology*. 2024; 29(11S):5986. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5986. EDN WTRFXO

Ключевые моменты

- В кардиомиоцитах, фибробластах сердечной ткани, а также эндотелиальных клетках коронарных артерий компоненты инфламмосомы являются индуцибельными.
- Запуск инфламмосомы в кардиомиоцитах может вызывать их гибель за счет формирования поры в клеточной мембране, необходимой для секреции IL-1 β и IL-18 во внеклеточное пространство.
- Запуск инфламмосомы в клетках миокарда может приводить к электролитному дисбалансу, нарушению сердечной проводимости, ремоделированию миокарда, а также к формированию фиброзной ткани.

Воспаление как типовой патологический процесс является обязательным звеном патогенеза многих заболеваний, в т.ч. сердечно-сосудистых. Неконтролируемое местное воспаление, а также системный воспалительный ответ оказываются триггером каскадов реакций, приводящих к более тяжелому течению основного заболевания, развитию осложнений, неблагоприятным исходам. Важными регуляторами процессов, связанных с развитием воспаления, являются цитокины. Продукция провоспалительных цитокинов может быть инициирована как присутствием образцов чужеродности патогенов, так и появлением паттернов повреждения, связанных с молекулами собственных разрушенных клеток. В результате идентификации образцов патоген-распознающими рецепторами клеток запускается каскад внутриклеточных реакций, одним из результатов которого оказывается сборка инфламмосомы, осуществляющей продукцию провоспалительных цитокинов. Целью нашего обзора являлось выявление роли различного вида инфламмосом в сердечной ткани.

Методология исследования

Методологический подход включал в себя систематический анализ оригинальных исследований, метаанализов, а также обзорных статей, опубликованных в международных базах данных ("Medline", "PubMed", "Scopus"). Ключевые слова, которые мы использовали: "инфламмосома", "NLRP3", "AIM2", "NLRC4", "кардиомиоциты", "сердечно-сосудистые заболевания". Описательный обзор проводился в соответствии с протоколом PRISMA (<http://www.prisma-statement.org>), используемым для этого типа исследования (ID -423604).

Key messages

- In cardiomyocytes, cardiac fibroblasts, and coronary artery endothelial cells, the inflammasome components are inducible.
- Inflammasome triggering in cardiomyocytes can cause their death by making a membrane pore, which is necessary for the secretion of IL-1 β and IL-18 into the extracellular space.
- Inflammasome triggering in myocardial cells can lead to electrolyte imbalance, impaired cardiac conduction, myocardial remodeling, and fibrosis.

Результаты**Различные виды инфламмосом и их активация**

Инфламмосома представляет собой мультибелковый комплекс, локализованный в цитозоле клетки, при активации которого запускается каскад воспалительных реакций. Этот макромолекулярный комплекс обычно включает сенсорный белок, воспалительные каспазы и в некоторых случаях связывающий их адаптерный белок [1]. Основными продуктами инфламмосомы выступают секретируемые в межклеточное пространство провоспалительные цитокины интерлейкин (IL)-1 β и IL-18, которые синтезируются в клетке в виде белков-предшественников, которые накапливаются в цитозоле и расщепляются до активных форм под действием каспазы в результате сборки инфламмосомы [2].

В качестве сенсора, в зависимости от различных видов инфламмосом, могут выступать паттерн-распознающие белки, относящиеся к семейству NOD-подобных рецепторов (NLR, от англ. Nod-like receptor), такие как: NLRP1, NLRP2, NLRP3, NLRP6, NLRP7, NLRC4 и NAIP, а также молекулы, принадлежащие к семейству PYHIN белков (от англ. Pyrin and HIN domain proteins) — белковые молекулы, содержащие домены пирина (PYD) и HIN200 (от англ. hematopoietic interferon-inducible nuclear antigens with 200 amino acid repeats), к которым относятся AIM2 и IFI16 [3] (рис. 1 А). Все члены семейства NLR содержат нуклеотидсвязывающий домен (NBD, от англ. nucleotide-binding domain), С-концевой богатый лейцином повтор (LRR, от англ. leucine-rich repeat) и могут содержать либо PYD, либо домен активации и рекрутирования каспазы (CARD, от англ. caspase activating and recruitment domain), хотя в некоторых инфламмосомах они могут встречаться вместе [3]. Из этого семейства выделяется белок NAIP, который помимо NBD и LRR содержит домен, подобный бакуловирусному ингибирующему повтору (BIR) [4]. Члены семейства PYHIN характеризуются еще и на-

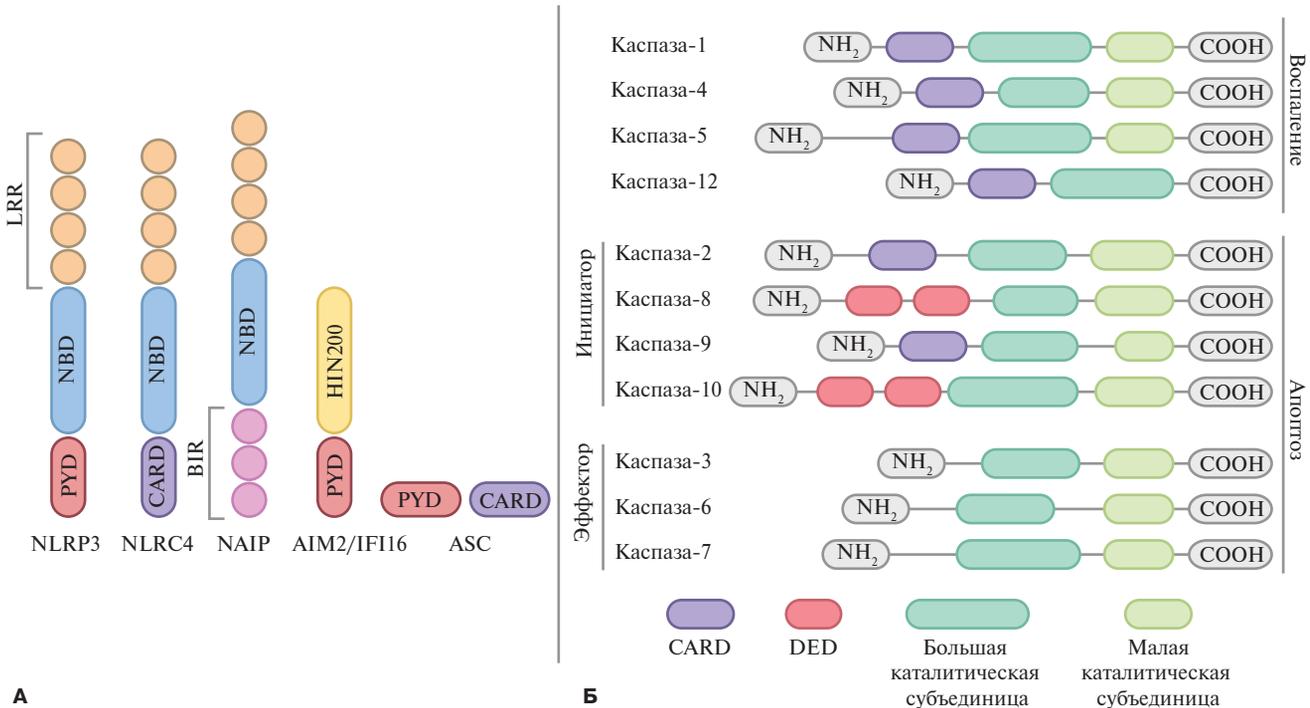


Рис. 1. А — строение белков-сенсоров: С-концевой богатый лейцином повтор (LRR); нуклеотидсвязывающий домен (NBD); белковые молекулы, содержащие домены пирина (PYD); домен активации и рекрутирования каспазы (CARD); домен, подобный бакуловирусному ингибирующему повтору (BIR); **Б** — различные виды каспаз. Воспалительные каспазы участвуют в запуске провоспалительного ответа как посредством процессинга про-IL-1 β и про-IL-18, так и при помощи регуляции транскрипции генов цитокинов. Апоптоические каспазы подразделяются на каспазы-инициаторы, расщепляющие предшественников каспаз-эффекторов и каспазы-эффекторы, непосредственно запускающие апоптоз.

личием домена HIN200, который участвует в связывании лигандов [3]. Вышеперечисленные сенсорные белки являются паттерн-распознающими рецепторами системы врожденного иммунитета (PRR, от англ. pattern recognition receptor) и экспрессируются во многих видах клеток, включая макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы, эпителиальные клетки различного происхождения [5]. Результаты последних лет показывают, что помимо клеток миелоидного ряда, PRR экспрессируются клетками различных тканей [6], в т.ч. кардиомиоцитами, фибробластами и эндотелиальными клетками сердечной ткани [7-9].

Адаптерным белком выступает ассоциированный с апоптозом пятнышкообразный белок, содержащий CARD (ASC) [10], однако он входит в состав не всех видов инфламмасом. Например, у NLRP3/6/7, AIM2, IFI16-инфламмасом он участвует в сборке инфламмасомы, тогда как для сборки NLRC4-инфламмасомы его участие не требуется [11] (рис. 1 А).

Воспалительные каспазы в клетках человека представлены следующими типами — каспаза-1, каспаза-4, каспаза-5 и каспаза-12 [12]. Запуск инфламмасомы, активирующий каспазу-1, считается каноническим при воспалении, а активация каспазы-4/5/12 — неканонической [1]. Эти ферменты синтезируются в клетке в виде форм-предшественников — прокаспаз, для активации которых необходимо взаимодействие

между CARD-доменом самой прокаспазы и CARD-доменом белка-адаптера (ASC) или же CARD-доменом белка-сенсора в тех инфламмасомах, запуск каскада реакций которых происходит за счет ASC-независимого механизма [13]. За счет этого взаимодействия происходит саморасщепление и активация каспазы. Существуют также каспазы, вызывающие апоптоз клетки. Их условно можно подразделить на каспазы-инициаторы, которые необходимы для расщепления предшественников каспаз-эффекторов, и каспазы-эффекторы, главная функция которых заключается непосредственно в инициации апоптоза (рис. 1 Б) [14].

Запуск сборки инфламмасомы осуществляется в два этапа — "праймирование" и активация [2]. Праймирование начинается с распознавания PRR различных PAMP (от англ. pathogen-associated molecular pattern), включающих эндо- и экзотоксины бактерий, грибов, паразитов и вирусов, и DAMP (от англ. damage-associated molecular pattern), представляющих собой сигналы опасности хозяина, которые высвобождаются при повреждении клеток и тканей. Поскольку конститутивный уровень экспрессии сенсорных белков, например, NLRP3, недостаточен для активации и сборки инфламмасомы [15], клетка должна сначала распознать PAMP или DAMP при помощи TLRs, NLRs или других PRRs,

Таблица 1

Паттерны, распознающиеся белками-сенсорами различных видов инфламмасом

| Белок-сенсор | PAMP | DAMP |
|--------------|---|---|
| NLRP3 | Липополисахарид, компоненты пептидогликана, порообразующие токсины, вирусные нуклеиновые кислоты (например, у вирусов семейства <i>Picornaviridae</i> , включающие <i>Cardiovirus A</i> , семейства <i>Adenoviridae</i> , <i>Orthomyxoviridae</i> , <i>Retroviridae</i> , <i>Hepadnaviridae</i>), грибковые патогены (в частности компоненты клеточных стенок <i>Candida albicans</i> и <i>Aspergillus fumigatus</i>), паразитарные патогены (<i>Schistosoma mansoni</i> и <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>) | Выход ионов K^+ , Cl^- , увеличение концентрации Na^+ , Ca^{2+} в цитозоле, активация P2X7, АТФ, кристаллы гидроксида алюминия, кристаллы мочевой кислоты, кристаллы холестерина, митохондриальные активные формы кислорода, митохондриальная ДНК, пептиды повреждения лизосом, кардиолипид, гиалуронан |
| AIM2 | Вирусные ДНК (например, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, вирус коровьей оспы, папилломавирус), ДНК внутриклеточных бактерий (например, <i>Francisella tularensis</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Legionella pneumophila</i> и <i>Staphylococcus aureus</i>) | Цитозольная ДНК клеток (измененные или неправильно локализованные молекулы ДНК: поврежденная ДНК или геномная ДНК, высвобождаемая в цитозоль при потере целостности ядерной оболочки, секретируемая экзосомами ДНК соседних клеток) |
| NLRC4 | Флагеллин, белки систем бактериальной секреции III и IV типов, другие компоненты клеточных стенок факультативных внутриклеточных бактерий (например, <i>Salmonella Typhimurium</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Shigella flexneri</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Burkholderia thailandensis</i> , <i>Chromobacterium violaceum</i> и <i>Legionella pneumophila</i>) | Стресс-опосредованная активация p53 |

что приведёт к усилению трансляционной регуляции белка-сенсора (NLRP3 и других), прокаспазы-1 [16] и про-IL-1 β , про-IL-18 через активацию пути фактора транскрипции NF- κ B [17]. Таким образом, на этапе "праймирования" происходит увеличение экспрессии ключевых компонентов инфламмасы. Тогда как на этапе активации клетки PAMPs и/или DAMPs, взаимодействуя непосредственно с сенсорными белками (NLRP3, AIM2, NLRC4 и т.п.), стимулируют сборку активного комплекса инфламмасы с последующим запуском каскада её реакций. На данном этапе в качестве индукторов запуска инфламмасы могут выступать также кристаллы мочевой кислоты, изменения электролитного состава клетки (снижение цитозольных концентраций ионов K^+ , увеличение притока ионов Na^+ в клетку) [2], активные формы кислорода [18]. Также было показано, что после оттока K^+ из клетки активируется связанная с митозом серин-треониновая киназа (NEK7), вызывающая олигомеризацию и активацию NLRP3-инфламмасы [19] (табл. 1).

Активированные сенсорные белки, представляющие собой паттерн-распознающие рецепторы, объединяются в макромолекулярные комплексы в форме "колеса", которые инициируют олигомеризацию филаментов, образованных белком-адаптером ASC. CARD-субъединица ASC привлекает в состав комплекса прокаспазу-1, взаимодействуя с CARD-субъединицей последней, чем вызывает аутоактивацию каспазы [13]. Как было отмечено ранее, для некоторых видов инфламмасом белок-адаптер не требуется. Например, NLRC4-инфламмоса рекрутирует прокаспазу-1 за счет взаимодействия CARD-субъединицы непосредственно белка NLRC4 с CARD-субъединицей прокаспазы [1]. Активная ка-

спаза-1 расщепляет цитокины проформы IL-1 β и IL-18 до их биологически активных форм [20]. Кроме того, активированная каспаза-1 также расщепляет газдермин D (GSDMD, от англ. Gasdermin D), что позволяет N-концевому домену GSDMD образовывать поры в цитоплазматической мембране клетки. При этом GSDMD-индуцированная пора обеспечивает высвобождение IL-1 β и IL-18, а также ведёт к "набуханию" клетки, вызывая её провоспалительную форму гибели, называемую "пироптозом" [21]. Однако стоит отметить, что секреция IL-1 β и IL-18 в клетках миелоидного происхождения осуществляется также через везикулярный транспорт, что способствует долгосрочному выделению этих цитокинов без индукции пироптоза в клетке-производителе [22, 23].

Цитокины IL-1 β и IL-18 играют важную роль в поддержании воспаления как на местном, так и на системном уровне. Например, IL-18 стимулирует продукцию IFN γ , усиливает цитолитические свойства T- и NK-клеток, усиливает миграцию нейтрофилов в очаг воспаления, способствует секреции других провоспалительных цитокинов, включая TNF α , IL-1 β , IL-8 и GM-CSF [24, 25]. В свою очередь, IL-1 β способствует повышению температуры тела, расширению сосудов, а также привлечению различных иммунных клеток в очаг воспаления (например, Th17) [24]. Таким образом, активация инфламмасы в клетках различного происхождения способствует секреции провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-18, что может поддерживать воспалительные реакции организма и вызывать пироптоз некоторых клеток.

Роль запуска инфламмасы в миокарде

Помимо клеток врожденного иммунитета кардиомиоциты, фибробласты сердечной ткани, а также эндотелиальные клетки коронарных артерий

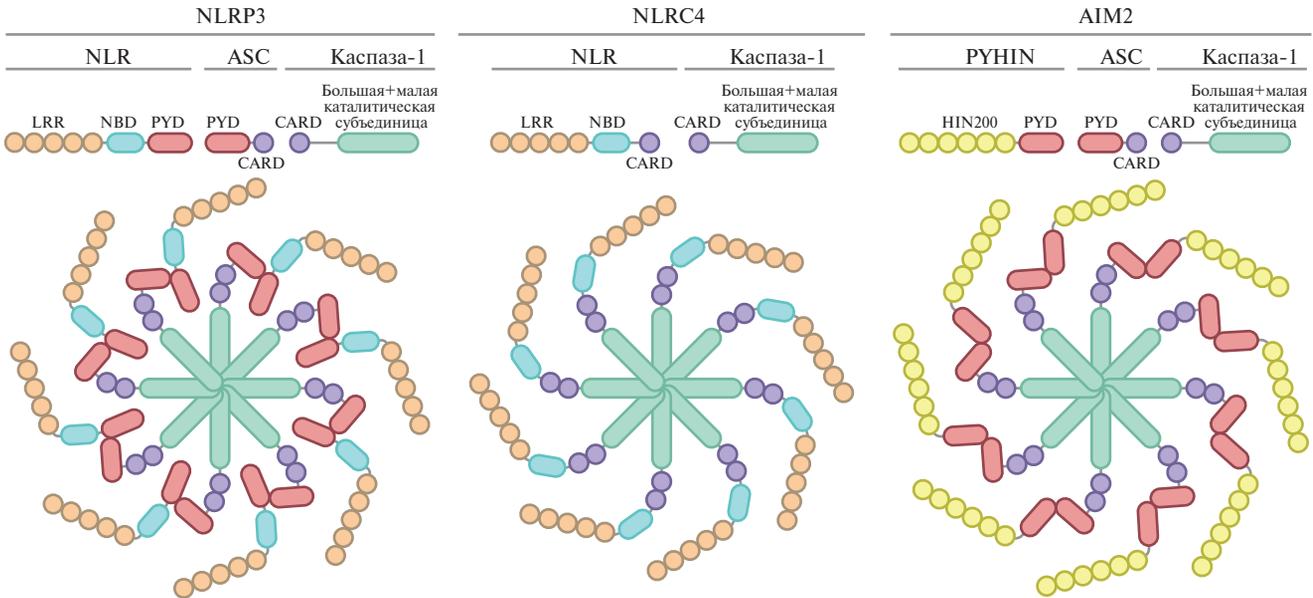


Рис. 2. Строение различных видов инфламмасом.

способны к экспрессии различных типов инфламмасом [26–28]. Как было сказано ранее, компоненты инфламмасы, за исключением цитозольных паттерн-распознающих рецепторов, в этих клетках не экспрессируются на постоянной основе, а являются индуцибельными, т.к. их синтез регулируется запуском фактора транскрипции NF-κB [1, 29, 30]. При различных патологических процессах в сердце, включая ишемию, воспаление, нарушение ритма, ремоделирование миокарда, поражение коронарных артерий, происходит активация инфламмасом в клетках сердечной ткани. Было показано, что для синтеза компонентов инфламмасы с их последующей активацией необходимо либо взаимодействие PAMPs и/или DAMPs с паттерн-распознающими рецепторами, либо нарушение электролитного баланса в кардиомиоцитах, которое проявляется в виде изменения цитозольных концентраций ионов калия (K⁺), кальция (Ca²⁺), хлора (Cl⁻), натрия (Na⁺) [1, 2]. Для активации фактора транскрипции NF-κB необходимо взаимодействие вышеперечисленных факторов с Toll-подобными рецепторами [1]. Известно, что в сердечной ткани человека экспрессируется широкий спектр распознающих рецепторов системы врожденного иммунитета, включая TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9 и TLR10 [31, 32], лигандами для которых могут выступать PAMPs различных инфекционных агентов, а также DAMPs собственных поврежденных клеток. Таким образом, при повреждении кардиомиоцитов, нарушении их электролитного состава, а также при инфекционном поражении клеток ткани сердца происходит активация Toll-подобных рецепторов с последующим запуском NF-κB, стимулирующим сборку инфламмасы,

что, по-видимому, является одной из ключевых причин развития воспалительного процесса.

В настоящее время известно, что в клетках сердечной ткани человека могут активироваться различные типы инфламмасом: NLRP3 [33], NLRP12 [34], NLRC4 [35], AIM2 [36], NOD2 и NLRC3 [37] (рис. 2). Запуск инфламмасы в кардиомиоцитах может вызвать их гибель пироптозом за счет образования поры газдермином D, которая необходима для секреции IL-1β и IL-18 во внеклеточное пространство [7, 38]. Более того, при активации NLRP3 инфламмасы в сердечных фибробластах инициируются комплексы реакций, сопровождающиеся развитием фиброза [8]. В основе этого процесса может находиться активация каспазы-1, которая приводит к усилению секреции коллагена фибробластами, а также их дифференцировка в сторону миофибробластов [39, 40]. Также активно обсуждается теория об аутокринной регуляции с формированием петли обратной усилительной связи, в основе которой находится взаимодействие рецепторов к IL-1 на поверхности фибробластов с секретируемым IL-1β, являющимся основным продуктом активации инфламмасы [41]. Данное взаимодействие помимо поддержания воспаления способствует усилению синтеза и отложению коллагена в межклеточном пространстве. Стоит также отметить, что фибробласты способны к долгосрочной продукции IL-1β в ответ на провоспалительные стимулы [8]. При этом механизм секреции фибробластами и миофибробластами цитокинов, являющихся продуктами активации инфламмасом, не связан с образованием пор газдермином D. Можно предполагать, что секреция IL-1β и IL-18 идет по механизмам, описанным для ткане-

вых макрофагов, и осуществляется при помощи везикулярного транспорта [22, 23]. Также есть сообщения об альтернативном механизме развития фиброза, посредством которого NLRP3 модулирует выход активных форм кислорода из митохондрий, усиливая передачу сигналов Smad и, как следствие, увеличивая экспрессию "профибротических" генов в сердечных фибробластах [8]. Таким образом, запуск инфламماسомы в кардиомиоцитах и сердечных фибробластах способствует фиброзированию миокарда и сопровождается ремоделированием ткани сердца.

При гибели кардиомиоцитов пироптозом или же посредством любых других механизмов, запускаемых ишемией или инфекционными агентами, будут высвобождаться многочисленные DAMPs в межклеточное пространство. Как уже отмечалось ранее, эти DAMPs способны запускать каскад инфламماسом как в близлежащих кардиомиоцитах, вызывая их гибель, так и в сердечных фибробластах, способствуя фиброзу и ремоделированию сердечной ткани. Активация инфламماسомы в кардиомиоцитах может вызывать эктопическую активность. Так, при фибрилляции предсердий кардиомиоциты экспрессировали активированную NLRP3-инфламмасому, которая способствовала повышенному высвобождению Ca^{2+} из эндоплазматического ретикулума и укорочению рефрактерного периода кардиомиоцитов предсердий [42]. Это может быть обусловлено аутокринным механизмом, заключающимся во взаимодействии IL-1 β со специфическими рецепторами на мембране кардиомиоцитов. Например, при стимуляции кардиомиоцитов данным цитокином повышается экспрессия Ca^{2+} /кальмодулин-зависимой протеинкиназы-II (CaMKII), канала рианодинового рецептора типа 2 (RyR2), а также катализируется CaMKII-зависимое фосфорилирование сердечного RyR2 [43]. Это может вызывать триггерную активность, индуцирующую эктопические очаги. Механизм ее основан на том, что выход Ca^{2+} из эндоплазматического ретикулума вызывает раннюю и/или отсроченную постдеполяризацию, вследствие которой происходит разрыв деполяризующей волны [44]. Также активация NLRP3-инфламماسомы в кардиомиоцитах усиливает сверхбыстрые K^+ токи замедленного выпрямления (I_{Kur}), тем самым уменьшая длительность и рефрактерность предсердного потенциала действия, что способствует поддержанию механизма re-entry [45, 46]. Как было показано ранее, NLRP3-инфламماسома может активироваться выходящими ионами калия, а значит,

имеет место аутокринный путь регуляции запуска инфламماسомы K^+ . Действительно, было показано, что повышение экспрессии Kv1.5 каналов, функцией которых является индукция сверхбыстрого выхода ионов калия из кардиомиоцита, способствует активации NLRP3-инфламماسомы [47]. Таким образом, активация инфламماسомы в кардиомиоцитах может вызывать электролитный дисбаланс клетки, сократительную дисфункцию и запускать аритмогенную активность. При ишемии миокарда в эндотелиальных клетках коронарных артерий повышалась экспрессия IL-1 β [48] и IL-18 [27, 28], что косвенно отражает активацию инфламماسомы в этих клетках.

Также известно, что в эндотелиоцитах при ишемической болезни сердца повышается экспрессия каспазы-1 [49]. Активация NLRP3-инфламماسомы в эндотелиальных клетках коронарных артерий опосредует запуск воспалительных реакций и пироптоза самих эндотелиоцитов сосудов сердца [9]. Пироптоз эндотелиоцитов коронарных артерий может сопровождаться выходом компонентов инфламماسомы в межклеточное пространство, где они захватываются соседними эндотелиальными клетками, вызывая провоспалительные и атерогенные эффекты, которые могут быть обусловлены активацией NF- κ B и усилением экспрессии эндогенного NLRP3 в клетках-реципиентах без индукции их гибели [50]. Кроме этого, секреция клетками эндотелия коронарных артерий продуктов инфламماسомы приводит к привлечению и экстравазации лейкоцитов периферической крови, что способствует ремоделированию цитоскелета эндотелиальных клеток и увеличивает проницаемость сосудов, разрушая межклеточные контакты между соседними клетками [9].

Заключение

Таким образом, активация различных видов инфламماسом в кардиомиоцитах, эндотелиальных клетках коронарных артерий и сердечных фибробластах приводит к ремоделированию сердечной ткани, нарушению ритма, образованию эктопических очагов, эндотелиальной дисфункции коронарных артерий, атерогенезу, а также развитию воспаления с дальнейшим формированием фиброза.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022).

Литература/References

- Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Inflammasome activation and regulation: toward a better understanding of complex mechanisms. *Cell Discov.* 2020;6:36. doi:10.1038/s41421-020-0167-x.
- Kelley N, Jeltema D, Duan Y, et al. The NLRP3 Inflammasome: An Overview of Mechanisms of Activation and Regulation. *Int J Mol Sci.* 2019;20(13):3328. doi:10.3390/ijms20133328.
- Strowig T, Henao-Mejia J, Elinav E, et al. Inflammasomes in health and disease. *Nature.* 2012;481(7381):278-86. doi:10.1038/nature10759.
- Ting JPY, Lovering RC, Alnemri ES, et al. The NLR gene family: a standard nomenclature. *Immunity.* 2008;28(3):285-7. doi:10.1016/j.immuni.2008.02.005.
- Martinon F, Mayor A, Tschopp J. The inflammasomes: guardians of the body. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:229-65. doi:10.1146/annurev.immunol.021908.132715.
- Li D, Wu M. Pattern recognition receptors in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):291. doi:10.1038/s41392-021-00687-0.
- Liu Z, Chen Y, Mei Y, et al. Gasdermin D-Mediated Pyroptosis in Diabetic Cardiomyopathy: Molecular Mechanisms and Pharmacological Implications. *Molecules.* 2023;28(23):7813. doi:10.3390/molecules28237813.
- Bracey NA, Gershkovich B, Chun J, et al. Mitochondrial NLRP3 protein induces reactive oxygen species to promote Smad protein signaling and fibrosis independent from the inflammasome. *J Biol Chem.* 2014;289(28):19571-84. doi:10.1074/jbc.M114.550624.
- Bai B, Yang Y, Wang Q, et al. NLRP3 inflammasome in endothelial dysfunction. *Cell Death Dis.* 2020;11(9):776. doi:10.1038/s41419-020-02985-x.
- Bryan NB, Dorfleitner A, Kramer SJ, et al. Differential splicing of the apoptosis-associated speck like protein containing a caspase recruitment domain (ASC) regulates inflammasomes. *J Inflamm Lond Engl.* 2010;7:23. doi:10.1186/1476-9255-7-23.
- Li Y, Fu TM, Lu A, et al. Cryo-EM structures of ASC and NLRC4 CARD filaments reveal a unified mechanism of nucleation and activation of caspase-1. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(43):10845-52. doi:10.1073/pnas.1810524115.
- McIlwain DR, Berger T, Mak TW. Caspase functions in cell death and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013;5(4):a008656. doi:10.1101/cshperspect.a008656.
- Lu A, Magupalli VG, Ruan J, et al. Unified polymerization mechanism for the assembly of ASC-dependent inflammasomes. *Cell.* 2014;156(6):1193-206. doi:10.1016/j.cell.2014.02.008.
- Van Opendenbosch N, Lamkanfi M. Caspases in Cell Death, Inflammation, and Disease. *Immunity.* 2019;50(6):1352-64. doi:10.1016/j.immuni.2019.05.020.
- Hornung V, Latz E. Critical functions of priming and lysosomal damage for NLRP3 activation. *Eur J Immunol.* 2010;40(3):620-3. doi:10.1002/eji.200940185.
- Lee DJ, Du F, Chen SW, et al. Regulation and function of the caspase-1 in an inflammatory microenvironment. *J Invest Dermatol.* 2015;135(8):2012. doi:10.1038/jid.2015.119.
- Dai Y, Zhou J, Shi C. Inflammasome: structure, biological functions, and therapeutic targets. *MedComm.* 2023;4(5):e391. doi:10.1002/mco2.391.
- Tang T, Gong T, Jiang W, et al. GPCRs in NLRP3 Inflammasome Activation, Regulation, and Therapeutics. *Trends Pharmacol Sci.* 2018;39(9):798-811. doi:10.1016/j.tips.2018.07.002.
- He Y, Zeng MY, Yang D, et al. NEK7 is an essential mediator of NLRP3 activation downstream of potassium efflux. *Nature.* 2016;530(7590):354-7. doi:10.1038/nature16959.
- Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell.* 2002;10(2):417-26. doi:10.1016/s1097-2765(02)00599-3.
- He W, Wang H, Hu L, et al. Gasdermin D is an executor of pyroptosis and required for interleukin-1 β secretion. *Cell Res.* 2015;25(12):1285-98. doi:10.1038/cr.2015.139.
- Zhang M, Kenny SJ, Ge L, et al. Translocation of interleukin-1 β into a vesicle intermediate in autophagy-mediated secretion. *eLife.* 4:e11205. doi:10.7554/eLife.11205.
- Gaidt MM, Ebert TS, Chauhan D, et al. Human Monocytes Engage an Alternative Inflammasome Pathway. *Immunity.* 2016;44(4):833-46. doi:10.1016/j.immuni.2016.01.012.
- Dinarello CA. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:519-50. doi:10.1146/annurev.immunol.021908.132612.
- Sahoo M, Ceballos-Olvera I, del Barrio L, et al. Role of the Inflammasome, IL-1 β , and IL-18 in Bacterial Infections. *Sci World J.* 2011;11:2037-50. doi:10.1100/2011/212680.
- Chen G, Chelu MG, Dobrev D, et al. Cardiomyocyte Inflammasome Signaling in Cardiomyopathies and Atrial Fibrillation: Mechanisms and Potential Therapeutic Implications. *Front Physiol.* 2018;9:1115. doi:10.3389/fphys.2018.01115.
- Pomerantz BJ, Reznikov LL, Harken AH, et al. Inhibition of caspase 1 reduces human myocardial ischemic dysfunction via inhibition of IL-18 and IL-1 β . *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(5):2871-6. doi:10.1073/pnas.041611398.
- Toldo S, Mauro AG, Cutter Z, et al. Inflammasome, pyroptosis, and cytokines in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol.* 2018;315(6):H1553-H1568. doi:10.1152/ajpheart.00158.2018.
- Bauernfeind FG, Horvath G, Stutz A, et al. Cutting edge: NF-kappaB activating pattern recognition and cytokine receptors license NLRP3 inflammasome activation by regulating NLRP3 expression. *J Immunol Baltim Md 1950.* 2009;183(2):787-91. doi:10.4049/jimmunol.0901363.
- Liao Y, Liu K, Zhu L. Emerging Roles of Inflammasomes in Cardiovascular Diseases. *Front Immunol.* 2022;13:834289. doi:10.3389/fimmu.2022.834289.
- Nishimura M, Naito S. Tissue-specific mRNA expression profiles of human toll-like receptors and related genes. *Biol Pharm Bull.* 2005;28(5):886-92. doi:10.1248/bpb.28.886.
- Yu L, Feng Z. The Role of Toll-Like Receptor Signaling in the Progression of Heart Failure. *Mediators Inflamm.* 2018;2018:9874109. doi:10.1155/2018/9874109.
- Xu H, Yu W, Sun S, et al. TAX1BP1 protects against myocardial infarction-associated cardiac anomalies through inhibition of inflammasomes in a RNF34/MAVS/NLRP3-dependent manner. *Sci Bull.* 2021;66(16):1669-83. doi:10.1016/j.scib.2021.01.030.
- Akosile W, Voisey J, Lawford B, et al. The inflammasome NLRP12 is associated with both depression and coronary artery disease in Vietnam veterans. *Psychiatry Res.* 2018;270:775-9. doi:10.1016/j.psychres.2018.10.051.
- Johansson Å, Eriksson N, Becker RC, et al. NLRC4 Inflammasome Is an Important Regulator of Interleukin-18 Levels in Patients With Acute Coronary Syndromes: Genome-Wide Association Study in the PLATelet inhibition and patient Outcomes Trial (PLATO). *Circ Cardiovasc Genet.* 2015;8(3):498-506. doi:10.1161/CIRCGENETICS.114.000724.
- Onódi Z, Ruppert M, Kucsera D, et al. AIM2-driven inflammasome activation in heart failure. *Cardiovasc Res.* 2021;117(13):2639-51. doi:10.1093/cvr/cvab202.
- Wang P, Zhang W, Feng Z, et al. LDL-induced NLRC3 inflammasome activation in cardiac fibroblasts contributes to cardiomyocyte dysfunction. *Mol Med Rep.* 2021;24(1):526. doi:10.3892/mmr.2021.12165.
- Shi H, Gao Y, Dong Z, et al. GSDMD-Mediated Cardiomyocyte Pyroptosis Promotes Myocardial I/R Injury. *Circ Res.* 2021;129(3):383-96. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.318629.
- Artlett CM. The Mechanism and Regulation of the NLRP3 Inflammasome during Fibrosis. *Biomolecules.* 2022;12(5):634. doi:10.3390/biom12050634.
- Artlett CM, Sassi-Gaha S, Rieger JL, et al. The inflammasome activating caspase 1 mediates fibrosis and myofibroblast differentiation in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2011;63(11):3563-74. doi:10.1002/art.30568.
- Artlett CM, Sassi-Gaha S, Hope JL, et al. Mir-155 is overexpressed in systemic sclerosis fibroblasts and is required for NLRP3 inflammasome-mediated collagen synthesis during fibrosis. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):144. doi:10.1186/s13075-017-1331-z.
- Yao C, Veleza T, Scott L, et al. Enhanced Cardiomyocyte NLRP3 Inflammasome Signaling Promotes Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2018;138(20):2227-42. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035202.
- Heijman J, Muna AP, Veleza T, et al. Atrial Myocyte NLRP3/CaMKII Nexus Forms a Substrate for Postoperative Atrial Fibrillation. *Circ Res.* 2020;127(8):1036-55. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.316710.
- Denham NC, Pearman CM, Caldwell JL, et al. Calcium in the Pathophysiology of Atrial Fibrillation and Heart Failure. *Front Physiol.* 2018;9:1380. doi:10.3389/fphys.2018.01380.
- Gawałko M, Saljić A, Li N, et al. Adiposity-associated atrial fibrillation: molecular determinants, mechanisms, and clinical significance. *Cardiovasc Res.* 2023;119(3):614-30. doi:10.1093/cvr/cvac093.
- Scott Jr L, Fender AC, Saljić A, et al. NLRP3 inflammasome is a key driver of obesity-induced atrial arrhythmias. *Cardiovasc Res.* 2021;117(7):1746-59. doi:10.1093/cvr/cvab024.
- Li P, Kurata Y, Taufiq F, et al. Kv1.5 channel mediates monosodium urate-induced activation of NLRP3 inflammasome in macrophages and arrhythmogenic effects of urate on cardiomyocytes. *Mol Biol Rep.* 2022;49(7):5939-52. doi:10.1007/s11033-022-07378-1.
- Galea J, Armstrong J, Gadsdon P, et al. Interleukin-1 beta in coronary arteries of patients with ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16(8):1000-6. doi:10.1161/01.atv.16.8.1000.
- Zheng F, Gong Z, Xing S, et al. Overexpression of caspase-1 in aorta of patients with coronary atherosclerosis. *Heart Lung Circ.* 2014;23(11):1070-4. doi:10.1016/j.hlc.2014.04.256.
- Gaul S, Schaeffer KM, Opitz L, et al. Extracellular NLRP3 inflammasome particles are internalized by human coronary artery smooth muscle cells and induce pro-atherogenic effects. *Sci Rep.* 2021;11(1):15156. doi:10.1038/s41598-021-94314-1.