

УДК 616.5-002-097:577.112:576.5:576.385.5
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-2-111-121>

Инфламмасома как ранний патофизиологический феномен воспалительного процесса при болезнях кожи и других патологиях

Климов В.В.¹, Загрешенко Д.С.², Уразова О.И.¹,
Климов А.В.¹, Найдина О.А.¹, Цыплина Е.Ю.¹,
Кологривова Е.Н.¹, Кошовкина Т.В.¹, Кошкарлова Н.С.¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей (НГИУВ) –
филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО)
Россия, 654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, 5

РЕЗЮМЕ

В обзоре рассмотрены молекулярная структура, последовательность, пути активации инфламмасом, варианты нисходящих эффектов и их связь с аутовоспалительными, аутоиммунными, нейродегенеративными, аллергическими и злокачественными патологиями, с фокусом на вовлечение кожи в патологический процесс. Дана интерпретация инфламмасом как раннего патофизиологического события перед началом воспалительного процесса и возможные варианты нарушения регуляции их функционирования. Более подробно описаны все аспекты исследований, относящихся к инфламмасоме NLRP3. Приведены данные по имеющимся и перспективным направлениям терапевтических интервенций при NLRP3-ассоциированных болезнях.

Ключевые слова: инфламмасома, NLRP3, AIM2, NLRP1, миелоидные клетки, кератиноциты, паттерн-распознающие рецепторы, сигнальная трансдукция, каспазы, IL-1 β , IL-18, IL-33, пироптоз, старение клетки в связи с воспалением, кожные болезни

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Климов В.В., Загрешенко Д.С., Уразова О.И., Климов А.В., Найдина О.А., Цыплина Е.Ю., Кологривова Е.Н., Кошовкина Т.В., Кошкарлова Н.С. Инфламмасома как ранний патофизиологический феномен воспалительного процесса при болезнях кожи и других патологиях. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(2):111–121. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-2-111-121>.

✉ Климов Владимир Васильевич, klimov@mail.tomsknet.ru

Inflammasome as an early pathophysiological phenomenon of inflammation in skin diseases and other pathologies

Klimov V.V.¹, Zagreshenko D.S.², Urazova O.I.¹, Klimov A.V.¹, Naidina O.A.¹, Tsyplina E.Yu.¹, Kologrivova E.N.¹, Koshovkina T.V.¹, Koshkarova N.S.¹

¹ Siberian State Medical University

2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation,

² Novokuznetsk State Institute for Advanced Training of Doctors – branch of the Russian Medical Academy for Continuing Professional Education

2, Stroiteley Av., Novokuznetsk, 654005, Russian Federation

ABSTRACT

The review considers the molecular structure of inflammasomes, routes of inflammasome activation, appropriate downstream effects, and their association with autoinflammatory, autoimmune, neurodegenerative, and allergic diseases and malignancies with a focus on the involvement of the skin in these pathologies. Inflammasome activation is interpreted as an early pathophysiological event before the onset of inflammation, and, especially, if inflammasome dysregulation occurs. All research aspects related to the NLRP3 inflammasome are described in detail. The review also considers promising directions for therapeutic interventions in NLRP3-associated diseases.

Keywords: inflammasome, NLRP3, AIM2, NLRP1, myeloid cells, keratinocytes, pattern recognition receptors, signaling, caspases, IL-1 β , IL-18, IL-33, pyroptosis, inflamming, skin diseases

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

Для цитирования: Klimov V.V., Zagreshenko D.S., Urazova O.I., Klimov A.V., Naidina O.A., Tsyplina E.Yu., Kologrivova E.N., Koshovkina T.V., Koshkarova N.S. Inflammasome as an early pathophysiological phenomenon of inflammation in skin diseases and other pathologies. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(2):111–121. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-2-111-121>.

ВВЕДЕНИЕ

Кожа является самым большим барьерным органом человеческого организма на пути проникновения из окружающей среды микробов, аллергенов, химических вредоносных субстанций и неблагоприятного воздействия физических факторов [1, 2]. Кожа состоит из эпидермиса и дермы, а эпидермис подразделяется на пять слоев: роговой, блестящий, зернистый, шиповатый и базальный. Некоторые исследователи не выделяют блестящий как отдельный слой. Многие клетки как здоровой, так и воспаленной кожи относятся или могут быть отнесены к иммунной системе: кератиноциты, клетки Лангерганса, интраэпителиальные CD8 α ⁺ Т-лимфоциты, НК-клетки, врожденные лимфоидные клетки (ILC), макрофаги, тучные клетки, эозинофилы, нейтрофилы, Т-клетки памяти; фактически кожа представляет собой вторичный орган иммунной системы [2, 3].

Большинство клеток экспрессирует паттерн-распознающие рецепторы: Toll-подобные (TLRs),

NOD-подобные (NLRs), RIG-1-подобные (RLRs) и AIM-2-подобные (ALRs), лигандами для которых являются молекулярные паттерны [1, 4] и аллергены [5]. Кератиноциты дифференцируются в процессе кератинизации, но кератинизация одновременно является важным механизмом естественного иммунитета. Лимфоциты (90%) вместе с другими клетками (10%) формируют дермато-ассоциированную лимфоидную ткань. Также в коже имеются меланоциты и фибробласты [3]. Особенно богатый состав клеток содержится в воспаленной коже (рис. 1). Кератиноциты, дендритные клетки, нейтрофилы, макрофаги и фибробласты могут служить клетками-контейнерами для инфламмосом. С помощью новой транскриптомной технологии РНК-секвенирования отдельной клетки был описан современный ландшафт клеток при некоторых болезнях кожи [6, 7].

Инфламмосома – ранний феномен воспалительного процесса при болезнетворном воздействии, который относится к механизмам естественного иммунитета. В аспекте структуры инфламмосома представляет собой высокомолекулярный протеиновый

комплекс, локализующийся в цитозоле и содержащий паттерн-распознающие рецепторы, сигнальные моле-

кулы (включая ASC Speck [8, 9]), ферменты (включая каспазы [10]) и другие компоненты [1, 2, 11].

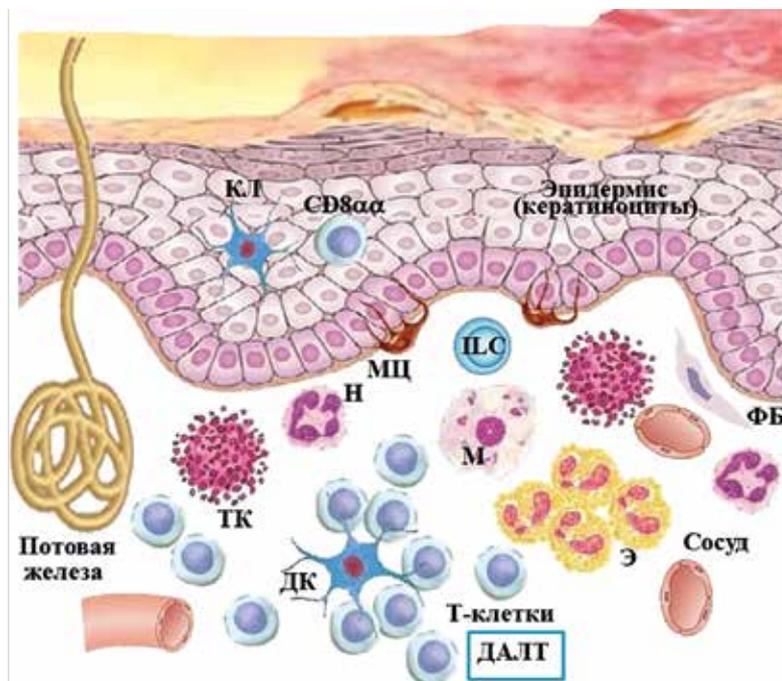


Рис. 1. Клетки в воспаленной коже: ДАЛТ – дермато-ассоциированная лимфоидная ткань; КЛ – клетка Лангерганса; CD8αα – γδТ-клетка с фенотипом CD8αα+; ИЛС – врожденная лимфоидная клетка; ТК – тучная клетка; Н – нейтрофил; МЦ – меланоцит; М – макрофаг; ФБ – фибробласт; Э – эозинофил; ДК – дендритная клетка

СТРУКТУРА, АКТИВАЦИЯ, ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ И РЕГУЛЯЦИЯ ИНФЛАММАСОМ

Инфламмасомы были впервые описаны в 2002 г. F. Martinon и соавт. [12]. В настоящее время идентифицировано около 20 инфламмасом: NLRP1-NLRP14, NLRC4/NAIP, AIM2, IFI16, CARD8 и PYRIN [4, 11]. Их компоненты принадлежат разным семействам (NLR, ALR и PYRIN), которые распознают разные молекулярные паттерны. Например, самое многочисленное семейство NLR подразделяется на пять подсемейств (NLRA, NLRB, NLRC, NLRP и NLRX) и насчитывает в целом 23 члена [4, 13]. В коже клетками-контейнерами для возникающих инфламмасом могут служить миелоидные клетки, кератиноциты и фибробласты [4, 14]. В течение 20 лет более подробно были охарактеризованы инфламмасомы, содержащиеся в миелоидных клетках, но гораздо менее – свойства инфламмасом в немиелоидных клетках, к числу которых относятся кератиноциты и фибробласты.

Функционирование инфламмасом подразумевает такой нисходящий эффект, как развитие воспаления за счет секреции провоспалительных цитокинов с проявлениями одного из типов клеточной смерти или без них. Но предварительно инфламмасомы должны быть активированы и структурно собраны. Процесс активации протекает в четыре стадии [1]:

1) подготовка – экспрессия главных компонентов будущей инфламмасомы и неактивных форм цитокинов после распознавания паттернов и внешних провоспалительных цитокинов;

2) распознавание дополнительных активационных сигналов NLR- или другими рецепторами в цитозоле;

3) олигомеризация – структурная сборка инфламмасомы как высокомолекулярного комплекса со всеми необходимыми компонентами;

4) финальная активация – включает активацию каспаз, конвертацию неактивных форм цитокинов в секретлируемые активные интерлейкин (IL)-1β, IL-18 и IL-33, а также гасдермина D, ответственного за образование пор в мембране клетки-контейнера и запуск пироптоза или других возможных типов программированной клеточной смерти [15–17].

В зависимости от пути активации все инфламмасомы подразделяются на канонические и неканонические [2, 18–20]. Канонический путь активации инфламмасомы NLRP3 обеспечивается двумя последовательно включаемыми группами сигналов. Первые импульсы приходят в первую стадию подготовки вследствие распознавания молекулярных паттернов TLR-рецепторами и внешних IL-1β и TNF их соответствующими рецепторами, что приводит к экспрессии генов неактивных форм цитокинов IL-1β, IL-18 и IL-33 и компонентов будущей инфламма-

сомы. Сигналы второй группы происходят из многих источников и поступают во вторую стадию. Следствием является третья стадия, в течение которой имеет место сборка всей молекулы инфламмосомы из обязательных компонентов. Инфламмосома мобилизует каспазу-1, а каспаза-1 обеспечивает конечные эффекты: секрецию провоспалительных цитокинов [11, 20, 21] и пироптоз [18]. Неканонический путь активации опосредуется прямым связыванием молекулярных паттернов каспазой-4 или каспазой-5 [11, 18, 22]. Следует иметь в виду, что в литературе имеются некоторые противоречия в описании путей активации инфламмосом, включая все стадии и их содержание.

Рассмотрим канонический путь активации более детально. Молекулярные паттерны PAMPs и DAMPs распознаются как TLR-рецепторами, экспрессированными на клеточной мембране, так и эндосомальными TLR-рецепторами; начинается сигнальная трансдукция, которая включает вовлечение адапторных белков MyD88 и TRIF. Одновременно внешние

цитокины TNF и IL-1 распознаются комплементарными им рецепторами с подключением данного цитокин-рецепторного взаимодействия к этому же сигнальному пути. Транскрипционные факторы AP-1, NF- κ B и IRF-3 стимулируют экспрессию генов, кодирующих компоненты, имеющие отношение к структуре будущей инфламмосомы и ее нисходящим эффектам (провоспалительным цитокинам) [1, 3, 18, 23].

На этой стадии подготовки заканчивается. Далее происходят следующие события: ионные потоки (отток из клетки K^+ и Cl^- и приток Ca^{++}), разрыв лизосом и высвобождение катепсина, митохондриальная дисфункция и связанные с ней генерация сверхокисных радикалов (ROS) и окисление ДНК. Это приводит к олигомеризации – процессу сборки инфламмосомы, мобилизации каспазы-1, расщеплению, активации и секреции IL-1 β , IL-18, IL-33 и поробразующего белка гасдермина D и, как результат, эффектам пироптоза [14, 18, 21]. Более подробно это представлено на рис. 2.

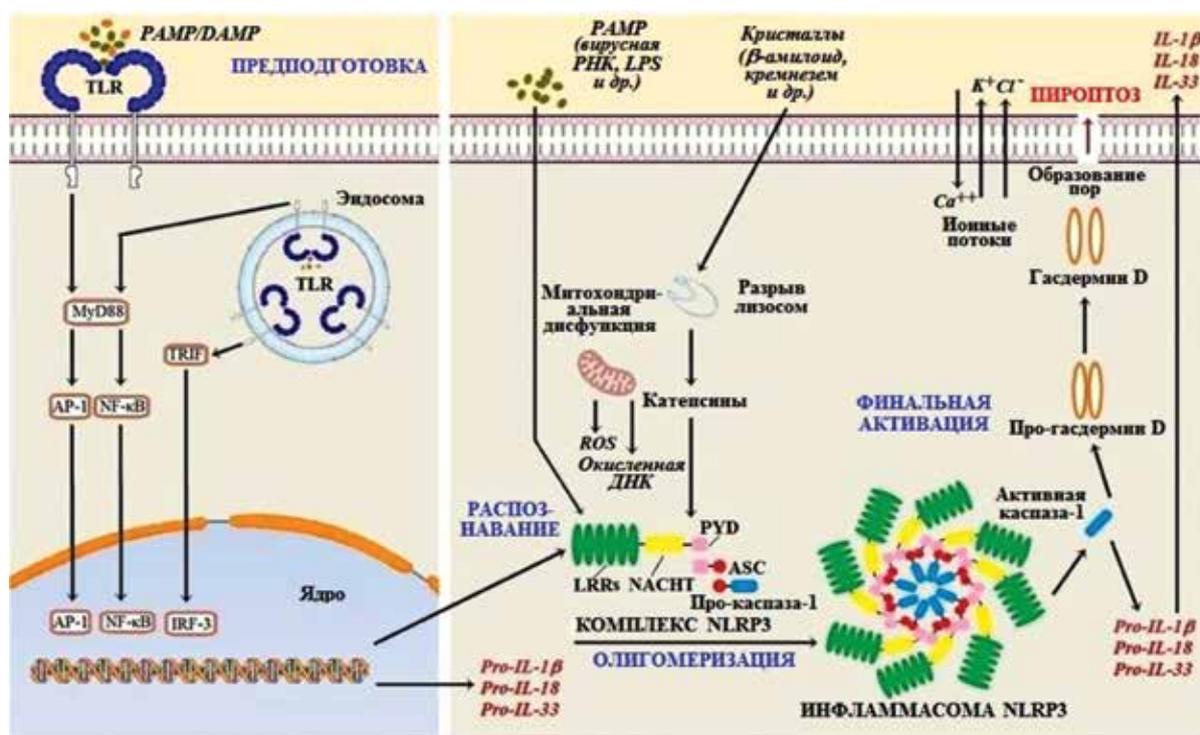


Рис. 2. Канонический путь активации инфламмосом на примере NLRP3: TLR – toll-подобный рецептор, LPS – липополисахарид, MyD88, TRIF, ASC – адапторные белки, AP-1, NF- κ B, IRF-3 – транскрипционные факторы, LRR, NACHT, PYD – домены комплекса NLRP3, IL-1 β – интерлейкин-1 β , IL-18 – интерлейкин-18, IL-33 – интерлейкин-33, ROS – сверхокисные кислородные радикалы

Предподготовка, распознавание, олигомеризация и финальная активация – это четыре стадии канонического пути активации инфламмосомы NLRP3. После распознавания PAMP и DAMP TLR-рецептора-

ми клетка-контейнер экспрессирует незрелые формы IL-1 β , IL-18 и IL-33 и неактивные компоненты будущего комплекса NLRP3. Комплекс NLRP3 состоит из: 1) обогащенных лейцином доменов (LRRs); 2)

центрального домена NACHT; 3) пиринового домена (PYD); 4) адапторного белка ASC и 5) прокаспазы-1. Комплекс NLRP3 предназначен для распознавания разных активационных сигналов, включая PAMP, катепсинов, ионных потоков, сверхокисных радикалов (ROS) и др., что требуется для сборки инфламмосомы NLRP3. На конечной стадии активная каспаза-1 мобилизует продукцию порообразующего белка гасдермина D, который необходим для пироптоза. Также каспаза-1 расщепляет проформы цитокинов, превращая их в активные секретируемые IL-1 β , IL-18 и IL-33. К данному моменту раннее патофизиологическое событие, предшествующее воспалению, завершается. Не все детали процесса активации инфламмосомы NLRP3 указаны на рис. 2.

При неканоническом пути активации инфламмосомы NLRP3 молекулярные паттерны взаимодействуют с TLR-рецепторами. В частности, липополисахарид (LPS) грамотрицательных бактерий распознается рецептором TLR4, что приводит к экспрессии интерферонов 1-го типа, а затем активации ГТФаз (включая индуцированную интерферонами 1-го типа ГТФазу IRGB10), а также гуанилат-связывающих белков (GBPs). В результате LPS из внутриклеточно расположенных бактерий высвобождается в цитозоль [24]. LPS активирует каспазу-4 или каспазу-5. В последующем каспазы взаимодействуют с гасдермином D, необходимым для процесса пироптоза, а каспаза-1 расщепляет незрелую форму про-IL-1 β , конвертируя ее в активный секретируемый цитокин IL-1 β [14, 18, 23].

Описан также третий, альтернативный, путь активации инфламмосомы NLRP3 [1, 23, 25], способствующий становлению секреции цитокинов без мобилизации ионных потоков, участия гасдермина D и пироптоза. В ответ на LPS в отсутствие других активационных сигналов, сложный молекулярный комплекс, содержащий в своем составе каспазу-8, может запускать этот путь активации.

Функционирование любой инфламмосомы является хорошо регулируемым процессом [4, 18, 20, 26]. Очень важно, чтобы между активацией и инактивацией инфламмосомы существовал оптимальный баланс. Из-за различий в структуре молекул рецепторов разные инфламмосомы часто регулируются отличающимися механизмами [20]. В зависимости от поляризации инфламмосомы могут быть каноническими и неканоническими [11, 18, 20, 23], провоспалительными или противовоспалительными [4], проопухолевыми или противоопухолевыми [11].

Парадоксально, но инфламмосомы NLRP10 и NLRP12 ингибируют активность каспазы-1, а NLRP6 и NLRP7 – IL-1 β , проявляя противовоспалитель-

ные свойства. Однако известно, что инфламмосомы NLRP10 и NLRP12 ассоциированы с атопическим дерматитом [4]. При разных формах рака функционирование различных инфламмосом носит противоречивый характер. С одной стороны, инфламмосомы оказывают стимулирующее влияние на противоопухолевый иммунитет, с другой – могут непосредственно способствовать становлению патологической толерантности к опухоли [11].

Адекватная активация инфламмосом является физиологическим событием для организма, чтобы защититься от внедрения патогенных микробов или реактивации собственной условно-патогенной микробиоты с использованием механизмов иммунитета. Однако в случае аномальной активации инфламмосомы могут вызывать клеточную смерть и повреждение тканей, что будет фактором развития патологий, особенно аутовоспалительных, нейродегенеративных и кардиометаболических, а также рака [20].

ПИРОПТОЗ, АПОПТОЗ, НЕКРОПТОЗ И ПАНОПТОЗ

В настоящее время наше понимание типов и механизмов клеточной смерти и их влияния на функционирование всего организма существенно изменилось; несколько типов программированной клеточной смерти описано в текущей литературе. Это апоптоз [27, 28], пироптоз [18, 27], некроптоз [16, 27] и паноптоз [15]. В дополнение к ним известны также нетоз и ферроптоз [27]. Клеточная смерть имеет и физиологические, и патологические черты. Например, селекция Т-клеток в тимусе, В-клеток в костном мозге и эмбриональное развитие являются физиологическими явлениями, необходимыми для организма, и, наоборот, гибель многочисленных клеток при хроническом воспалении и повреждении тканей – это абсолютно патологическое событие [28].

Апоптоз чаще не является воспалительным типом программированной клеточной смерти, но в случае, когда острое воспаление пролонгируется, а эффероцитоз апоптотических телец запаздывает, развивается поздний апоптоз – литическая форма клеточной смерти [27]. Болезни, ассоциированные с апоптозом, некоторые специфические процессы, например заживление ран в космосе, молекулярные механизмы сборки апоптосомы в условиях воздействия внешних или внутренних факторов, хорошо известны и широко освещены в литературе [27, 29].

Пироптоз – это зависимый от инфламмосом тип программированной клеточной смерти, который происходит при вовлечении белков семейства

гасдерминов на последней стадии активации инфламмосомы. Пироптоз характеризуется набуханием клетки, ранним разрывом клеточной мембраны, конденсацией ядерного материала. Высвобождение клеточного содержимого в экстрацеллюлярное пространство стимулирует как воспалительный, так и репаративный процессы [18, 27].

Некроптоз является наиболее неблагоприятным для органов и тканей типом запрограммированной клеточной смерти. Некроптоз участвует в патогенезе многих тяжелых состояний, таких как токсический эпидермальный некролиз, острый панкреатит, нейродегенеративные болезни, осложнения сердечно-сосудистых заболеваний и др. При блокаде сигнальной трансдукции при апоптозе происходит активация некроптоза с вовлечением каспазы-8, киназ PIP1/PIP3, псевдокиназы MLKL [16, 28]. Однако в настоящее время точные механизмы сборки некроптосомы полностью не раскрыты.

Паноптоз – относительно недавно описанный новый тип запрограммированной клеточной смерти, развивающийся на основе недавно идентифицированного цитоплазматического многомерного протеинового комплекса, названного паноптосомой. Паноптосома может вовлекать параллельно все три ключевые типа запрограммированной клеточной смерти: пироптоз, апоптоз и некроптоз [15]. Хотя паноптосома инкорпорирует фундаментально различные механизмы сборки, фактически паноптоз следует рассматривать как комбинированный воспалительный тип клеточной смерти, имеющий отношение к активации инфламмосом. Описано, что экспрессированные компоненты паноптосомы ассоциированы с аутовоспалительными, аутоиммунными и нейродегенеративными болезнями, а также многими формами рака [15].

СТАРЕНИЕ КЛЕТКИ В СВЯЗИ С ВОСПАЛЕНИЕМ

Существует много факторов, воздействующих на кожу и клетки иммунной системы в коже и других барьерных органах. Некоторые могут быть неблагоприятными, представлять сигналы тревоги и, по крайней мере, индуцировать образование инфламмосом и затем развитие воспалительного процесса.

В эксперименте по инфламмосомам NLRP1 и NLRP3 культуры человеческих эпидермальных кератиноцитов подвергались воздействию ультрафиолетового излучения в участке спектра В и аденозинтрифосфата (АТФ), что вызывало высвобождение каспазы-1, в то время как бактериальный токсин нигерицин и домашняя пыль не давали такого результата [30]. В другом эксперименте по-

казано, что экстракт сигаретного дыма повышал активность каспазы-1 через NLRP3-независимый и TLR4-TRIF-каспаза-8-зависимый путь. Одновременно он ингибировал экспрессию инфламмосомы NLRP3 и высвобождение IL-1 β и IL-18, действуя на транскрипционном уровне [31].

Солнечное ультрафиолетовое излучение в участке спектра В – один из основных факторов повреждения кожи, который может индуцировать воспаление, клеточное старение и даже рак. При использовании протокола CRISPR/Cas9 в отношении человеческих первичных кератиноцитов была установлена более важная роль инфламмосомы NLRP1 по сравнению с NLRP3 в ответе на ультрафиолетовое излучение В и секреции IL-1 β и IL-18 [32]. Другие активационные сигналы за исключением исходящих от паттерн-распознающих рецепторов необходимы для сборки инфламмосомы NLRP3 и активации каспазы-1. К ним относятся АТФ, нигерицин, кристаллы мочевой кислоты или асбеста. Ультрафиолетовое излучение В и нигерицин известны как активаторы инфламмосомы в миелоидных клетках и кератиноцитах, поскольку оба стимулируют IL-1 β только в присутствии ASC и NLRP1, в то время как у нокаутных мышей не наблюдается их влияние на высвобождение IL-1 β [33].

В целом результат воздействия на кожу неблагоприятных факторов сводится к течению хронического низкоинтенсивного субклинического воспаления или клеточного старения, обусловленного воспалением (inflammaging) [34]. Это явление связано с сочетанием внешних и генетических факторов, которые могут включать аккумуляцию персистирующих старых клеток и клеточную память, сформированную на основе эпигенетических модификаций генома [35]. Основываясь на экспериментах с использованием клеточных культур и лабораторных животных, показано, что клеточное старение является существенно зависимым от супрессивного белка p53 и каспазы-4 неканонического пути, запущенного стрессом и цитоплазматическим LPS [22, 36].

Если пациенты уже страдают от атопического дерматита, псориаза, угревой болезни, воздействие поллютантов из окружающей среды и ультрафиолетового излучения в участке спектра В может привести к обострению хронической патологии за счет нарастания интенсивности кожного воспаления, вызванного цитокинами IL-1 β и IL-18 [33, 37]. Чем продолжительнее экспозиция этого неблагоприятного воздействия, тем больше риск развития болезней, опосредованных инфламмосомами. Более того, ультрафиолетовое излучение может стимулировать рост раковой опухоли кожи [9, 33].

БОЛЕЗНИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ИНФЛАММАСОМАМИ

Воспаление не является единственным нисходящим эффектом активации инфламмасом, так как известно также их участие в представлении антигенов, транскрипции [4], посттранскрипционной и посттрансляционной регуляции [18, 19], клеточном старении и смерти [37], а также канцерогенезе [9]. При комбинированных нисходящих эффектах в случаях, если наблюдается неконтролируемая гиперактивация, возможно развитие аутовоспалительных [38–40], аутоиммунных [41, 42], аллергических болезней [43, 44] и рака [11, 45] (таблица). Классическими, нередко встречающимися расстройствами, которые ассоциированы с инфламмасомами, являются аутовоспалительные патологии (например, семейная средиземноморская лихорадка, криопиринопатии, периодическая болезнь, болезнь Стилла и др.) [38, 39].

Таблица

Ассоциация инфламмасом с патологиями		
Инфлам-масома	Болезни и синдромы	Источ-ник
NLRP1	Генерализованное витилиго, врожденный токсоплазмоз, болезнь Аддисона	[2, 4]
	Рак кожи	[45, 46]
NLRP2	Ранний атопический дерматит у детей	[4, 47]
NLRP3	Атопический дерматит, псориаз, угревая болезнь, крапивница, беллезный пемфигоид, витилиго	[1, 2, 13, 23, 42, 48–52]
	Аллергический контактный дерматит	[53]
	Аутовоспалительные, нейродегенеративные и кардиометаболические болезни, рак	[9, 23, 38]
NLRP10, NLRP12	Атопический дерматит	[4]
	Периодическая болезнь	[38, 39]
NAIP-NLRC4	Аутовоспалительные синдромы	[1, 38]
NLRC5	Меланома, фиброзные опухоли	[4, 54]
AIM-2	Витилиго, аллергический контактный дерматит, индуцированное альдостероном повреждение почки	[1, 2]
IFI16	Рак шейки матки	[55]
PYRIN	Аутовоспалительные болезни	[1, 38]

Кожа является барьерным органом, через который в организм попадает много микробов, поэтому значительная часть реакций врожденного иммунитета и адаптивные иммунные ответы происходят именно здесь. Патогенез большинства иммунологически опосредованных болезней обусловлен сочетанием

генетических, эпигенетических и внешних факторов в разных комбинациях, и среди таких патологий болезни кожи занимают особое место.

Как следует из таблицы, почти все болезни кожи представлены среди патологических состояний, опосредуемых инфламмасомами. В последние 15 лет наблюдался значительный прогресс в идентификации новых ассоциаций болезней с инфламмасомами и их компонентами и разработке новых лекарств, которые показали способность регулировать активность инфламмасом. В наибольшей степени были изучены канонические инфламмасы NLRP3 и AIM2 [1, 2, 42]. Описаны более частая экспрессия некоторых NLR-рецепторов и колонизация кожи *S. aureus* у больных атопическим дерматитом по сравнению с контролем. Найдена более высокая экспрессия этих рецепторов и в псориатических бляшках [4]. Роль инфламмасы NLRP3 в патогенезе и терапии псориаза продемонстрирована на разных уровнях, включая эпигенетическую регуляцию. В эксперименте показано, что miR-155 может запускать псориазоподобное воспаление через инфламмасому NLRP3 [56]. Получены данные о снижении экспрессии инфламмасы NLRC5 в клетках меланомы за счет подавления презентации опухолевых антигенов [54] и, наоборот, о повышении в келоидных фибробластах и фиброзных опухолях кожи [4].

Новые интересные данные появились и в отношении другого барьерного органа – дыхательного тракта. Показано, что активация инфламмасы NLRP3 может стимулировать развитие аллергического ринита за счет процессов пироптоза в назальных эпителиоцитах и макрофагах [57, 58]. Стало известно о вовлечении инфламмасы NLRP3 в развитие «цитокинового шторма» при тяжелом течении COVID-19 и остром респираторном дистресс-синдроме благодаря тому, что белок коронавируса N активно стимулирует связывание NLRP3 с ASC и сборку всей инфламмасы [59].

ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ИНТЕРВЕНЦИЙ

Использование инфламмасы NLRP3 как мишени для новых терапевтических интервенций в лечении NLRP3-ассоциированных болезней быстро расширяется. Исследована эффективность нескольких лекарственных средств [23]. Новые субстанции (включая малые молекулы), находящиеся на разных стадиях исследований, стали перспективными препаратами-кандидатами [20]. В зависимости от поляризации инфламмасы разработки в лечении NLRP3-ассоциированных патологий фокусируются на ингибиторах и активаторах [18]. В большей мере

востребованы ингибиторы, направленные как на весь процесс активации NLRP3, так и на отдельные молекулы (каспазы, NACHT, ASC и др.) [23]. Одобренный FDA (США) для клинического использования траниласт, аналог метаболита триптофана, непосредственно связывается с доменом NACHT комплекса NLRP3, что нарушает сборку всей молекулы NLRP3, т.е. блокируется стадия олигомеризации [60].

В последние годы главным подходом в лечении NLRP3-ассоциированных болезней было использование ингибиторов IL-1 β и рецептора к IL-1 β . Так, FDA одобрило три биолоджика для лечения воспалительных (NLRP3-опосредованных) болезней: канакиумаба, ингибитора IL-1 β ; анакинры, рекомбинантного антагониста рецептора к IL-1; и рилонацепта, рецептора-ловушки, связывающей IL-1 β и IL-1 α [18, 61]. В частности, описано эффективное лечение генерализованного псориаза канакиумабом, моноклональными антителами к IL-1 β , которое приводило к полной ремиссии с исчезновением всех кожных элементов [62]. Также известны результаты успешной против-TNF-терапии при псориазе [49]. Однако в некоторых случаях наблюдались побочные эффекты биолоджиков [18].

Второй подход, связанный с прямым торможением комплекса NLRP3 малыми молекулами, на предварительных этапах показал высокую специфичность, экономический эффект и меньшую токсичность по сравнению с блокадой цитокинов [18, 63]. Предложено использование везикул (наночастиц), получаемых из мембраны *B. pertussis*, как новую платформу для вакцины, направленной на инфламмосому NLRP3 в макрофагах. Бактериальный LPS может доставляться наночастицами и трансфицироваться в компоненты NLRP3, чтобы запустить неканонический путь активации и затем активировать естественный иммунитет [64].

Новой тенденцией в последние годы стало понимание связи между инфламмосомой NLRP3 и развитием таких воспалительных болезней респираторного тракта, как аллергический ринит. Инфламмосома NLRP3 сейчас рассматривается как новая мишень для лекарств в дополнение или даже замещение традиционно применяемых средств в лечении этой болезни в будущем [65].

Однако пока нет сколько-нибудь существенного числа лекарств для лечения NLRP3-ассоциированных болезней, одобренных FDA или другими агентствами. Для разрешения использования в клинической практике [23] остается требование критической оценки безопасности, толерантности, дозозависимой токсичности модуляторов инфламмосомы NLRP3. Тем не менее новые научные данные о патогенезе

NLRP3-ассоциированных болезней могут помочь в недалеком будущем транслировать молекулярные знания в терапию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Открытие инфламмосомы как раннего события перед самым началом воспалительного процесса в первые годы XXI в. стало точкой отсчета для последовавших впечатляющих исследований на клеточном и молекулярном уровнях, которые привели к новому пониманию механизмов воспаления и естественного иммунитета. В настоящее время уже описано около 20 инфламмосом, но наиболее глубоко две канонические: NLRP3 и AIM2. Одновременно на новом уровне исследованы клетки-контейнеры инфламмосом, ранее, казалось бы, хорошо знакомые миелоидные клетки, а применительно к коже и кератиноциты, и фибробласты. Внедрение новых подходов из арсенала omics-технологий позволило сделать переосмысление и установить новые акценты в понимании ландшафта клеток кожи.

Исследованием инфламмосом занимаются специалисты самых разных профилей: патологи, гистологи, иммунологи, молекулярные биологи, представители клинических направлений и др. Как часто бывает в науке, в интерфейсе разных подходов рождается новое и совершаются открытия. Если на фундаментальном уровне сформировалось понимание структуры, сигналинга, путей активации инфламмосом и вариантов нисходящих эффектов, не ограничивающихся началом воспалительного процесса, то пока еще не произошла трансляция фундаментальных знаний в клиническую практику. Но есть все основания, что в ближайшем будущем появятся новые терапевтические подходы и лекарства с высокой эффективностью и соответствующим профилем безопасности, которые внесут свой вклад в современное лечение аутовоспалительных, аутоиммунных, нейродегенеративных, аллергических болезней и рака.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Lara-Reyna S., Caseley E.A., Topping J., Rodrigues F., Jimenez Macias J., Lawler S.E. et al. Inflammasome activation: from molecular mechanisms to autoinflammation. *Clin. Transl. Immunol.* 2022;11(7):e1404. DOI: 10.1002/cti2.1404.
2. Tang L., Zhou F. Inflammasomes in common immune-related skin diseases. *Front. Immunol.* 2020;11:882. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00882.
3. Klimov V.V. Innate immunity. In: From basic to clinical immunology. Cham: Springer, 2019:127–159. DOI: 10.1007/978-3-030-03323-1_3.
4. Danis J., Mellett M. Nod-Like receptors in host defence and disease at the epidermal barrier. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(9):4677. DOI: 10.3390/ijms22094677.

5. Jacquet A. Characterization of innate immune responses to house dust mite allergens: Pitfalls and limitations. *Front. Allergy*. 2021;2:662378. DOI: 10.3389/falgy.2021.662378.
6. Liu B., Li A., Xu J., Cui Y. Single-cell transcriptional analysis deciphers the inflammatory response of skin-resident stromal cells. *Front. Surg.* 2022;9:935107. DOI: 10.3389/fsurg.2022.935107.
7. Solé-Boldo L., Raddatz G., Schütz S., Mallm J.-P., Rippe K., Lonsdorf A.S. et al. Single-cell transcriptomes of the human skin reveal age-related loss of fibroblast priming. *Commun. Biol.* 2020;3(1):188. DOI: 10.1038/s42003-020-0922-4.
8. Nagar A., Rahman T., Harton J.A. The ASC Speck and NLRP3 inflammasome function are spatially and temporally distinct. *Front. Immunol.* 2021;12:752482. DOI: 10.3389/fimmu.2021.752482.
9. Ciężyńska A., Bednarski I.A., Wódz K., Narbutt J., Lesiak A. NLRP1 and NLRP3 inflammasomes as a new approach to skin carcinogenesis (Review). *Oncol. Letters*. 2020;19(3):1649–1656. DOI: 10.3892/ol.2020.11284.
10. Ross C., Chan A.H., von Pein J.B., Maddugoda M.P., Boucher D., Schroder K. Inflammatory caspases: toward a unified model for caspase activation by inflammasomes. *Annu. Rev. Immunol.* 2022;40:249–269. DOI: 10.1146/annurev-immunol-101220-030653.
11. Lillo S., Saleh M. Inflammasomes in cancer progression and anti-tumor immunity. *Front. Cell Dev. Biol.* 2022;10:839041. DOI: 10.3389/fcell.2022.839041.
12. Martinon F., Burns K., Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspase and processing of proIL-beta. *Mol. Cell*. 2002;10(2):417–426. DOI: 10.1016/s1097-2765(02)00599-3.
13. Tsang M.S.-M., Hou T., Chan B.C.-L., Wong C.K. Immunological roles of NLR in allergic diseases and its underlying mechanisms. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(4):1507. DOI: 10.3390/ijms22041507.
14. Lachner J., Mlitz V., Tschachler E., Eckhart L. Epidermal cornification is preceded by the expression of a keratinocyte-specific set of pyroptosis-related genes. *Sci. Rep.* 2017;7(1):17446. DOI: 10.1038/s41598-017-17782-4.
15. Samir P., Malireddi R.K.S., Kanneganti T.D. The PANoptosome: A deadly protein complex driving pyroptosis, apoptosis, and necroptosis (PANoptosis). *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2020;10:238. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00238.
16. Дмитриев Ю.В., Галагудза М.М. Некроптоз и опыт его таргетной модуляции в контексте персонализированной медицины. *Российский журнал персональной медицины*. 2022;2(2):33–45. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-2-33-45.
17. Li Y., Sun L., Zhang Y. Programmed cell death in the epithelial cells of the nasal mucosa in allergic rhinitis. *Int. Immunopharm.* 2022;112:109252. DOI: 10.1016/j.in-timp.2022.109252.
18. Swanson K.V., Deng M., Ting J.P. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. *Nat. Rev. Immunol.* 2019;19(8):477–489. DOI: 10.1038/s41577-019-0165-0.
19. Seok J.K., Kang H.C., Cho Y.Y., Lee H.S., Lee J.Y. Regulation of the NLRP3 inflammasome by post-translational modifications and small molecules. *Front. Immunol.* 2020;11:618231. DOI: 10.3389/fimmu.2020.618231.
20. Zheng D., Liwinski T., Elinav E. Inflammasome activation and regulation: toward a better understanding of complex mechanisms. *Cell Discov.* 2020;6(1):36. DOI: 10.1038/s41421-020-0167-x.
21. Zheng J., Yao L., Zhou Y., Gu X., Wang C., Bao K. et al. A novel function of NLRP3 independent of inflammasome as a key transcription factor of IL-33 in epithelial cells of atopic dermatitis. *Cell Death Dis.* 2021;12(10):871. DOI: 10.1038/s41419-021-04159-9.
22. Fernandez-Duran I., Quintanilla A., Tarrats N., Birch J., Hari P., Millar F.R. et al. Cytoplasmic innate immune sensing by the caspase-4 non-canonical inflammasome promotes cellular senescence. *Cell Death Differ.* 2022;29(6):1267–1282. DOI: 10.1038/s41418-021-00917-6.
23. Seok J.K., Kang H.C., Cho Y.-Y., Lee H.-S., Lee J.Y. Therapeutic regulation of the NLRP3 inflammasome in chronic inflammatory diseases. *Arch. Pharm. Res.* 2021;44(1):16–35. DOI: 10.1007/s12272-021-01307-9.
24. Ha H.J., Chun H.L., Lee S.Y., Park H.H. Molecular basis of IRGB10 oligomerization and membrane association for pathogen membrane disruption. *Commun. Biol.* 2021;4(1):92. DOI: 10.1038/s42003-020-01640-7.
25. Gaidt M.M., Hornung V. Alternative inflammasome activation enables IL-1 β release from living cells. *Curr. Opin. Immunol.* 2017;44:7–13. DOI: 10.1016/j.coi.2016.10.007.
26. Christgen S., David E., Place D.E., Kanneganti T.-D. Toward targeting inflammasomes: Insights into their regulation and activation. *Cell Res.* 2020;30(4):315–327. DOI: 10.1038/s41422-020-0295-8.
27. Anderton H., Alqudah S. Cell death in skin function, inflammation, and disease. *Biochem. J.* 2022;479(15):1621–1651. DOI: 10.1042/BCJ20210606.
28. Bertheloot D., Latz E., Franklin B.S. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: An intricate game of cell death. *Cell Mol. Immunol.* 2021;18(5):1106–1121. DOI: 10.1038/s41423-020-00630-3.
29. Riwaldt S., Corydon T.J., Pantalone D., Sahana J., Wise P., Wehland M. et al. Role of apoptosis in wound healing and apoptosis alterations in microgravity. *Front. Bioengin. Biotechnol.* 2021;9:679650. DOI: 10.3389/fbioe.2021.679650.
30. Gruber J.V., Holtz R. *In vitro* expression of NLRP inflammasome-induced active Caspase-1 expression in normal human epidermal keratinocytes (NHEK) by various exogenous threats and subsequent inhibition by naturally derived ingredient blends. *J. Inflamm. Res.* 2019;12:219–230. DOI: 10.2147/JIR.S215776.
31. Buscetta M., Di Vincenzo S., Miele M., Badami E., Pace E., Cipollina C. Cigarette smoke inhibits the NLRP3 inflammasome and leads to caspase-1 activation via the TLR4-TRIF-caspase-8 axis in human macrophages. *FASEB J.* 2020;34(1):1819–1832. DOI: 10.1096/fj.201901239R.
32. Fenini G., Grossi S., Contassot E., Biedermann T., Reichmann E., French L.E. et al. Genome editing of human primary keratinocytes by CRISPR/Cas9 reveals an essential role of the NLRP1 inflammasome in UVB sensing. *J. Invest. Dermatol.* 2018;138(12):2644–2652. DOI: 10.1016/j.jid.2018.07.016.

33. Burian M., Yazdi A.S. NLRP1 Is the key inflammasome in primary human keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.* 2018;138(12):2507–2510. DOI: 10.1016/j.jid.2018.08.004.
34. Latz E., Duewell P. NLRP3 inflammasome activation in inflammaging. *Sem. Immunol.* 2018;40:61–73. DOI: 10.1016/j.smim.2018.09.001.
35. Nardini C., Moreau J.-F., Gensous N., Ravaioli F., Garagnani P., Bacalini M.G. The epigenetics of inflammaging: The contribution of age-related heterochromatin loss and locus-specific remodelling and the modulation by environmental stimuli. *Sem. Immunol.* 2018;40:49–60. DOI: 10.1016/j.smim.2018.10.009.
36. Cyr B., Hadad R., Keane R.W., Vaccari J.P.R. The role of non-canonical and canonical inflammasomes in inflammaging. *Front. Mol. Neurosci.* 2022;15:774014. DOI: 10.3389/fnmol.2022.774014.
37. Ferrara F., Prieux R., Woodby B., Valacchi G. Inflammasome activation in pollution-induced skin conditions. *Plast. Reconstr. Surg.* 2021;147(1S-2):15S–24S. DOI: 10.1097/PRS.0000000000007617.
38. Georgin-Lavialle S., Fayand A., Rodrigues F., Bachmeyer C., Savey L., Grateau G. Autoinflammatory diseases: state of the art. *Presse Med.* 2019;48(1Pt2):e25–e48. DOI: 10.1016/j.lpm.2018.12.003.
39. Georgin-Lavialle S., Ducharme-Benard S., Sarrabay G., Savey L., Grateau G., Hentgen V. Systemic autoinflammatory diseases: clinical state of the art. Best practice and research. *Clin. Rheumatology.* 2020;34(4):101529. DOI: 10.1016/j.berh.2020.101529.
40. Пирожков С.В., Литвицкий П.Ф. Инфламмосомные болезни. *Иммунология.* 2018;39(2-3):158–165. DOI: 10.18821/0206-4952-2018-39-2-3-158-165.
41. Zhang Y., Yang W., Li W., Zhao Y. NLRP3 inflammasome: Checkpoint connecting innate and adaptive immunity in autoimmune diseases. *Front. Immunol.* 2021;12:732933. DOI: 10.3389/fimmu.2021.732933.
42. Wang D., Duncan B., Li X., Shi J. The role of NLRP3 inflammasome in infection-related, immune-mediated and autoimmune skin diseases. *J. Dermatol. Sci.* 2020;98(3):146–151. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2020.03.001.
43. Казимирский А.Н., Салмаси Ж.М., Порядин Г.В., Свитич О.А., Брагвадзе Б.Г., Алексеева А.А., Ганковская Л.В. Роль эпителиальных клеток в патогенезе атопии. *Бюллетень сибирской медицины.* 2019;8(1):201–210. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-1-201–210.
44. Загрешенко Д.С., Климов В.В., Трофименко Н.А., Дорофеева М.С. Интерлейкин-1В и интерлейкин-18 в эксудатах «кожного окна» у больных хронической крапивницей. *Медицина в Кузбассе.* 2022;21(3):27–29. DOI: 10.24412/2687-0053-2022-3-27-29.
45. Di Filippo M., Hennig P., Karakaya T., Slafova M., Beer H.-D. NLRP1 in cutaneous SCCs: An example of the complex roles of inflammasomes in cancer development. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(20):12308. DOI: 10.3390/ijms232012308.
46. Zhong F.L., Mamaï O., Sborgi L., Boussofara L., Hopkins R., Robinson K. et al. Germline NLRP1 mutations cause skin inflammatory and cancer susceptibility syndromes via inflammasome activation. *Cell.* 2016;167(1):187–202.e17. DOI: 10.1016/j.cell.2016.09.001.
47. Thürmann L., Grützmann K., Klös M., Bieg M., Winter M., Polte T. et al. Early-onset childhood atopic dermatitis is related to NLRP2 repression. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018;141(4):1482–1485.e16. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.11.018.
48. Li S., Kang P., Zhang W., Jian Z., Zhang Q., Yi X. et al. Activated NLR family pyrin domain containing 3 (NLRP3) inflammasome in keratinocytes promotes cutaneous T-cell response in patients with vitiligo. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020;145(2):632–645. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.10.036.
49. Deepti V., Shora Z.F., Gunthorunn S., Cecilia B.E., Charlotta S., Charlotta E. Enhanced inflammasome activity in patients with psoriasis promotes systemic inflammation. *J. Invest. Dermatol.* 2021;141(3):586–595.e5. DOI: 10.1016/j.jid.2020.07.012.
50. Su F., Xia Y., Huang M., Zhang L., Chen L. Expression of NLRP3 in psoriasis is associated with enhancement of interleukin-1b and caspase-1. *Med. Sci. Monit.* 2018;24:7909–7913. DOI: 10.12659/MSM.911347.
51. Tsuji G., Hashimoto-Hachiya A., Yen V.H., Takemura M., Yumine A., Furue K. et al. Metformin inhibits IL-1β secretion via impairment of NLRP3 inflammasome in keratinocytes: implications for preventing the development of psoriasis. *Cell Death Discovery.* 2020;6:11. DOI: 10.1038/s41420-020-0245-8.
52. Yang B.-Y., Cheng Y.-G., Liu Y., Liu Y., Tan J.-Y., Guan W. et al. *Datura Metel L.* ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like dermatitis and inhibits inflammatory cytokines production through TLR7/8–MyD88–NF-κB–NLRP3 inflammasome pathway. *Molecules.* 2019;24(11):2157. DOI: 10.3390/molecules24112157.
53. Bonnekoh H., Vera C., Abad-Perez A., Radetzki S., Neuenchwander M., Specker E. et al. Topical inflammasome inhibition with disulfiram prevents irritant contact dermatitis. *Clin. Transl. Allergy.* 2021;11(5):e12045. DOI: 10.1002/ctt2.12045.
54. Luo Q., Zeng J., Li W., Lin L., Zhou X., Tian X. et al. Silencing of miR155 suppresses inflammatory responses in psoriasis through inflammasome NLRP3 regulation. *Int. J. Mol. Med.* 2018;42(2):1086–1095. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3677.
55. Cai H., Yan L., Liu N., Xu M., Cai H. IFI16 promotes cervical cancer progression by upregulating PD-L1 in immunomicroenvironment through STING-TBK1-NF-κB pathway. *Biomed. Pharmacother.* 2020;123:109790. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109790.
56. Yang Z., Liang C., Wang T., Zou Q., Zhou M., Cheng Y. et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2020;522(1):61–67. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.11.031.
57. Kim H., Kim H., Feng Y., Li Y., Tamiya H., Tocci S. et al. PRMT5 control of cGAS/STING and NLRP3 pathways defines melanoma response to antitumor immunity. *Sci. Transl. Med.* 2020;12(551):eaaz5683. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaz5683.
58. Zhou H., Zhang W., Qin D., Liu P., Fan W., Lv H. et al. Activation of NLRP3 inflammasome contributes to the inflammatory response to allergic rhinitis via macrophage pyroptosis. *Int. Immunopharmacol.* 2022;110:109012. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.109012.
59. Pan P., Shen M., Yu Z., Ge W., Chen K., Tian M. et al. SARS-CoV-2 N protein promotes NLRP3 inflammasome activation

- to induce hyperinflammation. *Nat. Commun.* 2021;12(1):4664. DOI: 10.1038/S41467-021-25015-6.
60. Huang Y., Jiang H., Chen Y., Wang X., Yang Y., Tao J. et al. Tranilast directly targets NLRP3 to treat inflammasome-driven diseases. *EMBO Mol. Med.* 2018;10(4):e8689. DOI: 10.15252/emmm.201708689.
61. Насонов Е.Л. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(Прил.4):19–27. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-19-27.
62. Skendros P., Papagoras C., Lefaki I., Giatromanolaki A., Kotsianidis I., Speletas M. et al. Successful response in a case of severe pustular psoriasis after interleukin-1beta inhibition. *Br. J. Dermatol.* 2017;176(1):212–215. DOI: 10.1111/bjd.14685.
63. Sebastian-Valverde M., Wu H., Rahim M.A., Sanchez R., Kumar K., De Vita R.J. et al. Discovery and characterization of small-molecule inhibitors of NLRP3 and NLRC4 inflammasomes. *J. Biol. Chem.* 2021;296:100597. DOI: 10.1016/j.jbc.2021.100597.
64. Elizagaray M.L., Gomes M.T.R., Guimaraes E.S., Rumbo M., Hozbor D.F., Oliveira S.C. et al. Canonical and non-canonical inflammasome activation by outer membrane vesicles derived from *Bordetella pertussis*. *Front. Immunol.* 2020;11:1879. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01879.
65. Leszczyńska K., Jakubczyk D., Górska S. The NLRP3 inflammasome as a new target in respiratory disorders treatment. *Front. Immunol.* 2022;13:1006654. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1006654.

Информация об авторах

Климов Владимир Васильевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой иммунологии и аллергологии, СибГМУ, г. Томск, klimov@mail.tomsknet.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6673-7556>

Загрешенко Денис Сергеевич – канд. мед. наук, доцент, кафедра клинической лабораторной диагностики, НГИУВ – филиал РМАНПО, г. Новокузнецк, zagreshenko@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4309-664X>

Уразова Ольга Ивановна – д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой патофизиологии, СибГМУ, г. Томск, <http://orcid.org/0000-0002-9457-8879>

Климов Андрей Владимирович – канд. мед. наук, ассистент, кафедра оториноларингологии; доцент, кафедра иммунологии и аллергологии, СибГМУ, г. Томск, klimov.lor@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2776-5834>

Найдина Оксана Анатольевна – канд. мед. наук, ассистент, кафедра иммунологии и аллергологии, СибГМУ, г. Томск, klimov.lor@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1407-2086>

Цыплина Екатерина Юрьевна – лаборант-исследователь, кафедра иммунологии и аллергологии, СибГМУ, г. Томск, katyts9917@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-9046-6637>

Кологривова Елена Николаевна – д-р мед. наук, профессор, кафедра иммунологии и аллергологии, СибГМУ, г. Томск, enkologrivova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1639-4676>

Кошовкина Татьяна Васильевна – канд. мед. наук, доцент, кафедра иммунологии и аллергологии, СибГМУ, г. Томск, koshov.tan@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7280-1980>

Кошкарлова Наталья Сергеевна – канд. мед. наук, доцент, кафедра иммунологии и аллергологии, СибГМУ, г. Томск, kasy@list.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6032-2402>

(✉) **Климов Владимир Васильевич**, klimov@mail.tomsknet.ru

Поступила в редакцию 30.12.2022;
одобрена после рецензирования 16.01.2023;
принята к публикации 27.02.2023