

УДК 577

## РОЛЬ ИНФЛАММАСОМ В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

© 2022 г. Д. В. Шевчук<sup>1</sup>, А. А. Абрамова<sup>1</sup>, М. Н. Захарова<sup>1</sup>, \*<sup>1</sup> ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва, Россия

Поступила в редакцию 11.03.2022 г.

После доработки 14.03.2022 г.

Принята к публикации 15.03.2022 г.

Отличительной особенностью большинства нейродегенеративных заболеваний является нарушение фолдинга, агрегация и накопление патологических белков, что приводит к нарушению клеточного гомеостаза, вследствие этого – потере синаптических связей и, в конечном итоге, клеточному апоптозу. Показано, что некоторые реакции врожденного иммунитета играют важную роль в возникновении и прогрессировании нейродегенеративных заболеваний. Одним из ключевых звеньев врожденного иммунитета, способствующим поддержанию хронического воспалительного ответа, являются инфламмосомы. Инфламмосомы играют роль “внутриклеточных сенсоров”, осуществляя детекцию как экзогенных, так и эндогенных стимулов, а также отвечая за активацию каспазы-1 и синтез провоспалительных цитокинов. В центральной нервной системе (ЦНС) инфламмосомы экспрессируются преимущественно микроглией, основными клетками врожденного иммунитета, ответственными за активацию и поддержание процессов воспаления. Помимо микроглии, экспрессию и активацию инфламмосом могут осуществлять астроциты и нейроны, а также инфильтрирующие миелиноидные клетки. Понимание механизмов активации и функционирования инфламмосом может лежать в основе разработки новых специфических препаратов для модуляции иммунного ответа, связанного с их чрезмерной активацией. В обзоре приведены основные сведения о строении и механизмах функционирования инфламмосом, рассмотрена роль нарушения фолдинга белков, их агрегации и влияния на активацию инфламмосом, а также возможные терапевтические мишени в контексте нейродегенеративных заболеваний.

*Ключевые слова:* инфламмосомы, нейродегенеративные заболевания, боковой амиотрофический склероз, болезнь двигательного нейрона, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона

DOI: 10.31857/S1027813322030116

### ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ НАКОПЛЕНИЯ И АГРЕГАЦИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ БЕЛКОВ

Необходимым условием нормальной работы белка является приобретение им третичной структуры, которая формируется в ходе его “упаковки” – фолдинга. Фолдинг представляет собой сложный, мультисистемный процесс, где ключевую роль играют белки-шапероны, обеспечивающие правильную укладку белка и стабильную конформацию. Помимо фолдинга для правильной укладки белковых цепей важны и другие молекулярные процессы, такие как транскрипция, трансляция, посттрансляционные модификации, деградация, опосредованная системой убиквитин-протеасома и аутофагия.

Приобретение белком правильной конформации обеспечивается особым классом белков – шаперонов. Они связываются с пептидами еще до

завершения процесса трансляции с мРНК, и участвуют в процессе фолдинга, защищая растущие пептидные цепи от воздействий частиц клеточной среды, тем самым облегчая формирование стабильной конформации [1]. Если фолдинг белка происходит неправильно, белки-шапероны исправляют развернутый белок, а в случае неудачи выступают в качестве сигнальных молекул и, в зависимости от конкретной причины, могут активировать различные клеточные программы для принятия радикальных мер по устранению белка с неправильной структурой вплоть до полной деградации [2]. Этими клеточными программами являются: отклик неструктурированных белков (unfolded protein response, UPR), реакция теплового шока (heat shock response, HSR), убиквитин-протеасомная система (ubiquitin-proteasome system, UPS) и деградация, связанная с эндоплазматическим ретикулумом (endoplasmic-reticulum-associated degradation, ERAD). Программы UPR и HSR образуют сеть клеточного протеостаза для создания прого-

\* Адресат для корреспонденции: 125367 Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; e-mail: zakharova@neurology.ru.

меостатических транскрипционных и посттранскрипционных программ [3].

Существует несколько гипотез, объясняющих нарушение процесса фолдинга белка. Во-первых, в случае правильной трансляции с использованием предполагаемых аминокислотных последовательностей может быть найдена альтернативная стабильная конформация белка, что приведет к нарушению фолдинга. Во-вторых, генетические мутации также приводят к нарушению укладки белка и, соответственно, его функции; при этом даже одна «ошибочная» аминокислота может привести к неправильному фолдингу, агрегации белка и возможной клеточной смерти.

Некоторые гены могут производить несколько вариантов белков. В этих случаях определенные экзоны первичного транскрипта могут быть включены или исключены из конечной синтезированной мРНК. Этот процесс носит название альтернативного сплайсинга. Белки, полученные в результате трансляции с таких мРНК, будут отличаться как по своим аминокислотным последовательностям, так и нередко — по биологическим функциям. Ошибка, возникнувшая во время альтернативного сплайсинга, может привести к синтезу белка с неправильной аминокислотной последовательностью и, в конечном итоге, нарушенной третичной структурой.

Наконец, возможно нарушение фолдинга из-за мутаций в генах белков-шаперонов, вследствие чего наблюдается преобладание альтернативных конформаций белков. В то же время мутации в генах, ответственных за деградацию патологических белков, будут способствовать избеганию продуктами нарушенного фолдинга элиминации, и их дальнейшей агрегации, и образованию фибрилл. Любая из вышеперечисленных мутаций может вызвать гибель клетки, однако, если ей удалось избежать апоптоза, это может привести к развитию нейродегенеративного процесса [4, 5].

Помимо мутации в генах, нарушение фолдинга белка также может быть связано с клеточной патологией, а именно — с дисфункцией митохондрий, кальций-индуцированным нарушением фолдинга и воспалением [4]. Нарушение нормального функционирования митохондрий приводит к увеличению количества реактивных форм кислорода вследствие нарушения процессов окислительно-фосфорилирования, что в свою очередь может повлечь за собой повреждение структуры белков [6]. Кальций-индуцированное нарушение фолдинга белка часто сопровождается патологическими состояниями, характеризующимися избытком глутамата в синаптической щели, что приводит к гиперстимуляции NMDA-рецепторов и последующему притоку кальция. Избыток цитозольного кальция также может приводить к генерации активных форм кислорода и нитрозативному стрессу,

нарушающему механизмы контроля синтеза белка, тем самым способствуя накоплению белков с нарушенной конформацией [7]. Неправильно упакованные белки могут образовывать трансмембранные поры, которые дополнительно увеличивают приток кальция, приводя к порочному циклу цитотоксичности [8].

Основным механизмом развития большинства нейродегенеративных заболеваний является нарушение белкового гомеостаза (протеостаза), приводящего к формированию патологической конформации белков, их агрегации, накоплению и развитию нейротоксичности. Клинические проявления нейродегенеративных заболеваний обычно зависят от вовлечения в патологический процесс определенной популяции нейронов [9].

К заболеваниям, развивающимся вследствие неправильного фолдинга и агрегации белков, относятся болезнь Альцгеймера, болезнь Гентингтона, боковой амиотрофический склероз, болезнь Паркинсона, трансмиссивные губчатые энцефалопатии [9].

Предложено по крайней мере три механизма, посредством которых неправильная укладка и агрегация белков приводят к развитию болезней нарушенного фолдинга. Так, одним из ключевых звеньев патогенеза нейродегенеративных заболеваний может являться потеря нормальной активности белка, количество которого истощается вследствие неправильного фолдинга и агрегации. Согласно второй и более широко принятой гипотезе, неправильная укладка и агрегация приводят к приобретению белками с нарушенной третичной структурой свойств нейротоксичности, которые проявляются в способности этих белков и их агрегатов активировать проапоптотические сигнальные пути, образовывать ионные каналы и индуцировать процессы окислительного стресса. Наконец, ряд авторов объясняют патогенез нейродегенеративного процесса с точки зрения нейровоспаления, предполагая, что аномальные белковые агрегаты действуют как антигены и вызывают хроническую воспалительную реакцию, которая приводит к гибели клетки, вероятно, активируя процессы врожденного иммунитета, в частности, опосредуемые различными типами инфламмасом [10]. В настоящем обзоре освещены ключевые вопросы строения и функционирования инфламмасом, а также современные данные об их роли при ряде нейродегенеративных заболеваний.

## РОЛЬ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ

Нейровоспаление является защитным механизмом, который прежде всего призван элиминировать различные патогены, нарушающие гомеостаз [11]. Воспалительный ответ, возникающий в усло-

виях патологии, имеет благоприятные эффекты, способствуя удалению клеточного мусора и восстановлению целостности и гомеостаза тканей, однако хронизация воспалительного ответа пагубна и, напротив, препятствует процессам регенерации [12]. Стимулы, поддерживающие воспалительный ответ, могут иметь как эндогенный характер (например, генетическая мутация и агрегация белков), так и исходить из окружающей среды — в виде инфекции, травматического повреждения или токсического воздействия, в том числе лекарственными препаратами [13].

Врожденный иммунитет является первой линией защиты не только от инфекционных агентов. Его механизмы также играют ключевую роль в восстановлении тканей, удалении апоптотических телец и клеточного мусора. Ключевыми клетками врожденного иммунитета в ЦНС являются микроглия и астроциты, макрофаги, естественные киллеры (NK) и тучные клетки. Олигодендроциты и нейроны также вносят свой вклад в процессы врожденного иммунного ответа в ЦНС. Патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP) и ассоциированные с повреждением (эндогенным) молекулярные паттерны (DAMP) включают неправильно свернутые и агрегированные белки, как, например, при болезни Альцгеймера (БА), болезни Паркинсона (БП) и боковом амиотрофическом склерозе (БАС). Клеточными рецепторами, распознающими PAMP и DAMP, являются Toll-подобные рецепторы, лектины С-типа, детекторы окисленного липопротеина, а также NLR-рецепторы, играющие ключевую роль в сборке инфламмасом [14].

Клетки микроглии являются основными резидентными макрофагами в ЦНС. В онтогенезе нервной системы они участвуют в процессах формирования нейронных цепей, синаптогенезе, а также регулируют гибель клеток и элиминацию продуктов жизнедеятельности в условиях воспаления или повреждения ЦНС. Дифференциальная активация микроглии часто классифицируется как классическая (M1) или альтернативная (M2) на основании экспрессии хемокинов и цитокинов *in vivo* [15]. Переключение между этими фенотипами микроглии необходимо для осуществления процессов регенерации и ремиелинизации. Микроглия синтезирует как провоспалительные, так и противовоспалительные факторы, которые могут влиять благоприятно или же, наоборот, усугублять течение нейродегенеративных заболеваний [16].

Подобно M1 и M2 фенотипам макрофагов и микроглии, сообщается о субпопуляциях астроцитов, которые продуцируют провоспалительные медиаторы (A1) и иммунорегуляторные медиаторы (A2). Астроциты A1 секретируют IL-1 $\alpha$ , фактор некроза опухоли альфа (TNF $\alpha$ ) и C1q компонент

комплемента. Данный фенотип считается провоспалительным и способствует повреждению нейронов и олигодендроцитов *in vitro*, а также вызывает апоптоз, подавляя активацию и пролиферацию Т-хелперных клеток. Напротив, астроциты A2 фенотипа обладают нейропротективным действием, способствуя выживаемости нейронов и процессам синаптической пластичности. Процесс астроглиоза наблюдается при многих нейродегенеративных заболеваниях, включая БА, БП и БАС [17]. Было высказано предположение, что реактивные астроциты A1 фенотипа обладают токсическим действием при БАС, БП и БА, шизофрении и при нормальном старении [18].

Помимо перечисленных видов клеток, олигодендроциты также участвуют в реакциях врожденного иммунитета, экспрессируя рецепторы и производя иммуномодулирующие цитокины и хемокины. При поражении ЦНС олигодендроциты могут способствовать как защитным и регенеративным процессам, так и нейродегенерации вследствие нарушения процессов ремиелинизации [19].

Роль адаптивного иммунитета при нейродегенеративных расстройствах подтверждается изменениями субпопуляций Т- и В-клеток и уровней антител в крови, спинномозговой жидкости и тканях мозга. Так, активно изучается роль реакций адаптивного иммунитета при БП и БАС; при БА воспаление в основном обусловлено резидентной микроглией. На ранних стадиях болезни Паркинсона в крови наблюдается повышенное количество Th17-клеток, некоторые из которых распознают  $\alpha$ -синуклеин [20]. На мышинных моделях с БАС уменьшение количества Treg клеток сопровождалось более выраженными темпами гибели двигательных нейронов и меньшей выживаемостью животных, в то время как перенос Treg клеток подавлял нейровоспаление и приводил к увеличению продолжительности жизни мышей. Сообщается, что у пациентов с БАС имеются нарушения в функционировании Treg клеток, однако напрямую влияние их дисфункции на прогрессирование нейродегенерации у человека не исследовалось [21].

## СТРОЕНИЕ, АКТИВАЦИЯ И ФУНКЦИИ ИНФЛАММАСОМ

Термин “инфламмасома” (inflammasome) был введен J. Tschopp и соавт. в 2002 г. для описания высокомолекулярного комплекса, присутствующего в цитозоле активированных иммунных клеток, опосредующего активацию провоспалительных каспаз [22]. Впоследствии были идентифицированы несколько различных инфламмасом, сборка каждой из которых продиктована уникальным паттерн-распознающим рецептором (pattern-recognition receptor, PRR) в ответ на патоген-ассоциированные молекулярные структуры

(pathogen-associated molecular patterns, PAMP) или эндогенные стимулы в цитозоле клетки-хозяина (damage-associated molecular patterns, DAMP) [23].

Распознавание провоспалительного лиганда приводит к активации инфламмосомы, олигомеризации и рекрутированию адапторного белка, известного как ASC (adaptor molecule apoptosis-associated speck-like protein), который состоит из двух доменов: пиринового домена (pyrin domain, PYD) и домена активации и рекрутирования каспазы (caspase activation and recruitment domain, CARD). Эти домены позволяют адапторному белку соединять сенсорную молекулу инфламмосомы с каспазой-1. Автопроцессинг приводит к образованию каталитически активной — каспазы-1, которая инициирует последующие ответы, включая высвобождение интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) и IL-18, и вызывает пироптоз — запрограммированную гибель клеток, опосредуемую газдермином-D, притоком ионов натрия и воды, в результате которого происходит набухание клетки и разрыв мембраны, а также спонтанный выброс цитозольного содержимого во внеклеточное пространство. При активации инфламмосом каспаза-1 и другие неканонические каспазы (каспаза-4, каспаза-5 и каспаза-11) активируют газдермин-D, который впоследствии формирует поры в клеточной мембране. Благодаря им происходит секреция IL-1 $\beta$  и IL-18 во внеклеточное пространство, и одновременный приток Na<sup>+</sup> и воды, вызывая набухание клеток и разрыв мембраны [24].

Инфламмосомы играют ключевую роль в защите организма от патогенов, однако их гиперактивация связана с развитием онкологических, аутоиммунных, метаболических и нейродегенеративных заболеваний.

Классификация инфламмосом основана главным образом на сенсорной молекуле — основном триггере, участвующим в их активации. Различные сенсорные молекулы инфламмосом имеют сходную структуру и могут принадлежать к группе паттерн-распознающих рецепторов, способных реагировать на цитозольные патоген-ассоциированные молекулярные структуры (PAMP) или эндогенные стимулы (DAMP). К таким рецепторам относятся нуклеотид-связывающий домен и семейство рецепторов, богатых лейцином (nucleotide-binding domain, leucine-rich repeat containing, NLR), также в состав инфламмосом могут входить AIM2 (absent in melanoma 2-like) и пириновые рецепторы.

В структуре инфламмосомы обычно имеются три основных компонента: цитозольный паттерн-распознающий рецептор, каспаза-1 и адапторный белок, опосредующий взаимодействие между ними. Как уже было упомянуто выше, рецептор может относиться либо к семейству белков NLR, либо

содержащих пириновый или HIN (hematopoietic interferon-inducible nuclear protein)-домены AIM2 белок). NLR у человека кодируются семейством из 22 генов и содержат карбоксиконцевой домен, богатый лейциновыми повторами (leucine-rich repeat, LRR), консервативный центральный домен NACHT (domain present in NAIP, CITA, HET-E, TP-1), который необходим для связывания нуклеотидов и олигомеризации белков, участвующих в образовании инфламмосом, а также варибельный аминоконцевой домен, определяющий принадлежность к подсемейству NLR [25].

NLR-инфламмосомы могут быть сгруппированы в два основных подсемейства, NLRP и NLRC — в зависимости от того, чем представлен N-концевой домен: пирином или N-концевым доменом активации и рекрутирования каспазы (caspase activation and recruitment domain, CARD) [26]. У человека идентифицировано 14 NLRP и 5 NLRC генов; наиболее изученными являются NLRP1 и NLRP3. В обоих подсемействах имеются общие черты: C-концевой повторяющийся домен богатый лейцином и центральный домен NACHT, ответственный за олигомеризацию [27].

После активации и олигомеризации NLRP рекрутируют адаптерный протеин ASC, являющийся вторым компонентом большинства инфламмосом. Как уже было сказано, ASC состоит из двух доменов: пирина (PYD) и CARD. Он действует как связующее звено между PYD соответствующего белка-рецептора NLRP и CARD прокаспазы-1, которая является третьим компонентом инфламмосомы. Исключениями являются NLRC4 и NLRP1, поскольку они могут напрямую взаимодействовать с прокаспазой 1 через собственные CARD домены [28].

Учитывая значимую роль NLRP3 инфламмосом в механизмах нейродегенерации, рассмотрим процесс активации инфламмосом на ее примере.

Активация NLRP3 инфламмосомы может быть опосредована 3 путями: каноническим, неканоническим и альтернативным. Канонический путь представляет собой классическую двухступенчатую модель, в которой для активации инфламмосомы NLRP3 необходимы два сигнала. Первый сигнал, или прайминг, необходим для связывания толл-подобных рецепторов (toll-like receptors, TLR) с патоген-ассоциированными молекулярными структурами (PAMP). Он индуцирует транскрипцию NLRP3, про-IL-1 $\beta$  и про-IL-18 посредством активации ядерного фактора-kB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF-kB) [29]. При этом первый сигнал способствует не только активации транскрипции, но и индуцирует ряд посттрансляционных модификаций, которые позволяют NLRP3 перестраиваться в его

активную конформацию [30]. Второй сигнал запускается различными стимулами, включая PAMP, DAMP и другие частицы, детекцию которых NLRP3 осуществляет посредством еще не определенных механизмов. Второй сигнал приводит к образованию активного комплекса инфламماسомы и аутопротеолитическому расщеплению каспазы-1. Особенностью инфламماسомы NLRP3 является способность реагировать на широкий спектр сигналов, таких как внеклеточный аденозинтрифосфат (АТФ), микробные токсины, кристаллы, белковые агрегаты и вирусные частицы. Точный молекулярный механизм, запускающий активацию NLRP3 в ответ на такой широкий спектр сигналов, до сих пор изучен не полностью. Многие активаторы NLRP3 вызывают отток  $K^+$  из клетки, что изначально считалось общим пусковым механизмом активации NLRP3 инфламماسомы [31]. Появляется все больше доказательств в пользу того, что наряду с оттоком  $K^+$ , другие механизмы могут вносить вклад в активацию NLRP3, такие как отток  $Cl^-$ , передача сигналов  $Ca^{2+}$ , дисфункция митохондрий с активными формами кислорода и разрыв лизосом [32]. Учитывая разнообразие возможных активирующих сигналов, вероятно, что NLRP3 реагирует на общий механизм активации, индуцированный в цитозольной среде внутриклеточными процессами, а не взаимодействуя напрямую со всеми молекулами-активаторами [32].

Неканоническая активация запускается каспазой-4 у людей и каспазой-11 у мышей в ответ на внутриклеточное инфицирование грамотрицательными бактериями (например, *Escherichia coli*) [33]. Считается, что каспаза-11 и каспаза-4 активируются внутриклеточным липополисахаридом (LPS) посредством прямого связывания LPS с CARD-доменом. Кроме того, каспазу-4 и каспазу-11 могут активировать и другие компоненты грамотрицательных бактерий, а также экзогенные препараты, например, метамфетамин [34]. Активация каспазы-11 и каспазы-4, опосредованная внутриклеточным LPS, может способствовать оттоку  $K^+$  из клетки либо за счет расщепления гасдермина D и последующего пироптоза, либо с помощью других неизвестных в настоящее время механизмов, ведущих к нестабильности мембраны. В итоге, вследствие оттока  $K^+$  из клетки происходит активация инфламماسомы NLRP3 [35].

Альтернативная активация инфламмасом представляет собой новый специфический путь активации инфламماسомы NLRP3. Он присутствует в мононуклеарных клетках периферической крови человека и свиней, но отсутствует у мышей [36]. В рамках данного механизма активации, присутствия липополисахарида достаточно, чтобы вызвать активацию инфламмасомы NLRP3 с последующей ак-

тивацией процессинга и секреции каспазы-1 и IL-1 $\beta$ . Сборка инфламмасомы происходит после активации толл-подобного рецептора 4 (TLR4) с помощью липополисахарида, запускающего сигнальный каскад каспазы-8, который, в свою очередь, приводит к активации инфламмасомы NLRP3. Этот путь активации не зависит от оттока  $K^+$  из клетки. Пироптоза не происходит, поэтому IL-1 $\beta$  высвобождается постепенно, в отличие от реакции “все или ничего”, характерной для канонической активации [37].

Считается, что рекрутирование прокаспазы-1 в инфламмасому вызывает аутопротеолитическое превращение профермента в активную каспазу-1. Активация каспазы-1 приводит к расщеплению и последующему высвобождению IL-1 $\beta$  и IL-18, в первую очередь из клеток врожденного иммунитета. Центральная нервная система особенно чувствительна к передаче сигналов IL-1 $\beta$  и IL-18 в связи с тем, что несколько типов клеток в ЦНС экспрессируют рецепторы для этих цитокинов [38]. Сигнальные каскады, индуцируемые цитокинами, оказывают влияние как на системном уровне (патологическая активация оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники), так и на местном уровне повреждения (пролиферация и активация микроглии и астроцитов) [39]. Активация каспазы-1, последующее расщепление и высвобождение цитокинов способствуют развитию иммунопатологических состояний, которые приводят к гибели нейронов. Помимо индукции высвобождения цитокинов, активация каспазы-1 может опосредовать пироптоз. Есть данные, свидетельствующие о том, что каспаза-1 играет непосредственную роль в инициации гибели нейронов [40].

Изучение функционирования инфламмасом при процессах нейровоспаления позволяет увидеть в новом свете теорию о роли инфекционных заболеваний в провокации аутоиммунных и дегенеративных заболеваний нервной системы. Например, доказана роль NLRP3 инфламмасом в развитии и более тяжелом течении острого респираторного дистресс-синдрома, наблюдаемого в том числе при новой коронавирусной инфекции COVID-19; так, белок ORF3a коронавирусов приводит к индукции активности NLRP3 инфламмасомы [41]. В многочисленных исследованиях цитокинового профиля в крови пациентов с инфекцией COVID-19 убедительно продемонстрировано повышение уровней IL-1 $\beta$  и IL-18, что может служить еще одним аргументом в пользу гиперактивации NLRP3 инфламмасом при этом заболевании [42]. Основываясь на этих данных, ряд авторов не исключает возможность провокации или усугубления течения нейродегенеративных заболеваний у пациентов, перенесших инфекцию COVID-19 [43].

## АКТИВАЦИЯ ИНФЛАММАСОМ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ. ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ БЕЛКИ – ИНДУКТОРЫ АКТИВАЦИИ ИНФЛАММАСОМ

Большинство нейродегенеративных заболеваний обладают общими патогенетическими механизмами, основным из которых является нарушение фолдинга белка. Белок с нарушенной конформацией многократно синтезируется и подвергается некорректному фолдингу, избегая как механизмов его правильной укладки, так и механизмов деградации патологических белков, что приводит к образованию агрегатов, которые в дальнейшем формируют фибриллярные структуры. При внеклеточной локализации эти фибриллярные отложения носят название “амилоидных фибрилл”. Патогенетические особенности нейродегенеративного процесса зависят от ряда факторов: образуются ли агрегированные белки внутри или за пределами клеток, какая часть клеток продуцирует белки с нарушенной конформацией, а также область мозга, в которой локализуются эти агрегаты [4].

Имеющиеся на сегодняшний день данные указывают на то, что несмотря на различия в аминокислотных последовательностях, белки, участвующие в нейродегенеративных процессах, в агрегированных формах имеют похожую структуру [44]. Структурная гомология белков, вовлеченных в нейродегенеративный процесс, в нативной форме может быть незначительной или отсутствовать, но вторичная структура их агрегатов может быть сходной. Большинство агрегатов богато  $\beta$ -складчатыми листами, в то время как их нормальные функциональные формы, в основном, являются  $\alpha$ -спиралями и глобулярными структурами [10].

**Болезнь Альцгеймера.** Болезнь Альцгеймера (БА) является самым частым нейродегенеративным заболеванием в мире и самой распространенной формой деменции. Самым значимым фактором риска развития БА является возраст: показатели распространенности заболевания удваиваются каждые 5 лет после 65 лет [45].

Классическая клиническая картина заболевания включает прогрессирующие мнестические и эмоционально-аффективные нарушения, нарушения абстрактного мышления, концентрации внимания и снижение критики к собственному состоянию. В терминальной стадии заболевания наряду с деменцией наблюдается потеря веса, судороги, повышенная сонливость и отсутствие контроля над функциями тазовых органов, присоединение вторичных инфекционных процессов.

Структурные изменения в головном мозге при БА включают диффузную атрофию вещества го-

ловного мозга, особенно лобных долей и гиппокампов, с дегенерацией холинергических нейронов. Наблюдается увеличение желудочковых пространств, грануло-вакуолярная дегенерация и распространенный синаптический коллапс. Однако ключевой характеристикой БА является обнаружение церебральных бляшек, образованных белками с нарушенной третичной структурой. Гиперфосфорилированный тау-белок образует агрегаты в виде нейрофибриллярных клубков (neurofibrillary tangles, NFT), в то время как  $\beta$ -амилоид ( $A\beta$ ) образует  $\beta$ -амилоидные бляшки. Образование церебральных бляшек и атрофия начинаются преимущественно в гиппокампе и медиальной височной доле. Накопление белков с нарушенной третичной структурой приводит к окислительному стрессу и развитию воспалительного ответа, который еще больше усугубляет прогрессирование нейродегенерации. У пациентов на поздней стадии БА также могут быть обнаружены агрегаты  $\alpha$ -синуклеина, но данная находка обычно является вторичным признаком и по локализации ограничивается миндалевидным телом. Кроме того, при БА наблюдается прогрессирующая дегенерация нейронов в базальных ядрах, голубом пятне и ядрах шва, что соответствует потере холинергических, норадренергических и серотонинергических нейронов [46].

Большинство случаев БА связаны с аномалиями в генах белка-предшественника амилоида (amyloid precursor protein, APP), пресенилина-1, пресенилина-2 и аполипопротеина E4 (ApoE-e4) [47]. Для БА областями головного мозга с преимущественным накоплением патологических белковых агрегатов являются височные и теменные доли, а также области лобной коры и поясной извилины [48].

Предполагается, что отложение  $A\beta$  в головном мозге является ключевым звеном патогенеза БА. В головном мозге пациентов с болезнью Альцгеймера отмечено повышение уровня различных провоспалительных цитокинов, таких как TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  и интерлейкинов [49]. Увеличение концентрации провоспалительных цитокинов отмечается и в крови, и спинномозговой жидкости пациентов с болезнью Альцгеймера. Известно, что интерлейкины, в частности, IL-1 $\beta$  и IL-18, являются одними из причин развития процессов воспаления в центральной нервной системе, опосредуя экспрессию других провоспалительных генов [50]. IL-1 $\beta$  может продуцироваться многими типами клеток, включая макрофаги, микроглию и нейроны. Показано, что многие типы инфламмасом, в том числе NLRP1, NLRC4 и NLRP3, участвуют в опосредованном воспалением высвобождении IL-1 $\beta$  в ЦНС [51].  $A\beta$  был первым белком с нарушенной третичной структурой, для которого была доказана способность активации воспаления в ЦНС. В частности,  $A\beta$  активирует каспазу-1 ли-

пополисахарид-праймированной микроглии, что приводит к высвобождению IL-1 $\beta$ , причем эта реакция зависит от активации NLRP3 инфламماسомы Фагоцитоз фибрилл A $\beta$  может вызывать разрыв эндосомы с последующим высвобождением катепсина В в цитозоль, что также является важным эндосомным сигналом для активации инфламماسомы NLRP3 [52].

Доказана связь между нейровоспалением и прогрессированием БА. Более высокий уровень IL-1 $\beta$  в ЦНС может усугублять патогенез БА и влиять на синаптическую пластичность и долгосрочную потенциацию. Так, ингибирование IL-1 $\beta$  приводит к положительному эффекту в виде торможения прогрессирования заболевания на моделях мышей с БА [53]. Активация NLRP3 инфламماسомы под действием A $\beta$  в ЦНС необходима для расщепления каспазы-1, высвобождения IL-1 $\beta$  и развития последующего воспалительного ответа, но окончательная роль активации NLRP3 при БА *in vivo* все еще не до конца ясна. Недавнее исследование, проведенное на модели мышей APP/PS1 с клинической картиной БА, показало, что активация инфламماسомы NLRP3 играет критическую роль в патогенезе БА. Так, у мышей, нокаутных по генам APP/PS1/NLRP3 и APP/PS1/caspase-1, отмечались значительно менее выраженные признаки нарушений пространственной памяти и других проявлений БА по сравнению с мышами APP/PS1. Дефицит NLRP3 снижает активацию каспазы-1 и секрецию IL-1 $\beta$  и увеличивает клиренс A $\beta$ . Кроме того, дефицит NLRP3 или каспазы-1 приводит к смещению активации микроглии в сторону M2-фенотипа, обладающего противовоспалительными свойствами [54]. Это согласуется с результатами другого исследования, показавшего, что ингибирование инфламماسомы NLRP3 цитохалазином D снижает классическую активацию микроглии при воздействии A $\beta$  [55]. Было доказано, что активация инфламماسомы NLRP3 индуцирует приобретение микроглией провоспалительного M1-фенотипа и приводит к клиренсу A $\beta$ ; в случае M2-фенотипа, уменьшается отложение A $\beta$  и создаются благоприятные условия для синаптогенеза [56].

Следует отметить, что расщепление IL-1 $\beta$  является лишь одним из аспектов активации инфламмасомы NLRP3. В частности, инфламмасома NLRP1 является одним из ключевых путей, ответственных за нейротоксичность A $\beta$ . Показано, что экспрессия NLRP1 повышена у APP/PS1 мышей, причем это повышение уровня NLRP1 в нейронах ассоциировано с накоплением A $\beta$ . Кроме того, увеличение экспрессии NLRP1 активирует сигнальный каскад каспазы-1 и приводит к пироптозу нейронов и высвобождению провоспалительных цитокинов [57]. Таким образом, несмотря на большой объем данных в пользу участия инфламмасом в патогенезе БА, природа взаимоотно-

шений между инфламмасомой NLRP3 и другими сигнальными путями, участвующими в патогенезе БА, требует уточнения.

**Болезнь Паркинсона.** Болезнь Паркинсона (БП) – второе по распространенности нейродегенеративное заболевание после БА, которым страдают около 10 миллионов человек во всем мире. БП, по данным многих исследований, является результатом гибели дофаминергических нейронов черной субстанции. Классические моторные симптомы БП включают брадиканезию, ригидность, тремор и постуральную неустойчивость. БП также свойственно множество немоторных симптомов, включая деменцию, отмечающуюся в 40% случаев [58].

Двумя гистопатологическими признаками БП являются накопление агрегатов белка  $\alpha$ -синуклеина в тельцах Леви и потеря дофаминергических нейронов в черной субстанции [59].  $\alpha$ -Синуклеин представляет собой цитоплазматический белок, состоящий из 140 аминокислот, кодируемый геном SNCA. Он в большом количестве обнаруживается в мозге человека, а именно в нейронах неокортекса, гиппокампа, черной субстанции, таламуса и мозжечка. В более низких концентрациях  $\alpha$ -синуклеин также присутствует в глиальных клетках. Предполагается, что в пресинаптических нервных окончаниях он взаимодействует с белками SNARE (soluble N-ethylmaleimide-sensitive-factor attachment receptor) и участвует в экзоцитозе нейромедиаторов. Цитозольный  $\alpha$ -синуклеин изначально находится в “развернутом” состоянии, а при связывании с мембранами или везикулами принимает  $\alpha$ -спиральную структуру. Взаимодействие  $\alpha$ -синуклеина с липидными мембранами вызывает его конформационные изменения, и он специфически взаимодействует с липидными рафтами, богатыми холестерином и сфинголипидами [60]. В случае нарушения фолдинга  $\alpha$ -синуклеин принимает богатую  $\beta$ -листами конформацию и начинает олигомеризоваться с другими молекулами  $\alpha$ -синуклеина, которые впоследствии могут формировать фибриллы и нерастворимые тельца Леви [61].

Существует группа родственных нейродегенеративных заболеваний, связанных с неправильной укладкой и агрегацией  $\alpha$ -синуклеина, которые называются  $\alpha$ -синуклеинопатиями. К ним относятся БП, деменция с тельцами Леви и мультисистемная атрофия. Агрегаты  $\alpha$ -синуклеина также были обнаружены в образцах ткани головного мозга при БА [61].

Фосфорилирование является наиболее распространенной посттрансляционной модификацией  $\alpha$ -синуклеина, особенно по его сериновым и тирозиновым остаткам. Считается, что фосфорилирование  $\alpha$ -синуклеина участвует в инициации нарушения фолдинга  $\alpha$ -синуклеина. Убиквитинирование является вторым по распространенности

процессом посттрансляционной модификации и происходит по остаткам лизина, приводя к нарушению его локализации в клетке и избегания им деградации. Нитрование является еще одной формой посттрансляционной модификации, при которой остатки тирозина являются мишенями для присоединения нитрогрупп; этот процесс приводит к дисфункции митохондрий и апоптозу клетки [60].

Окислительный стресс может быть еще одним фактором агрегации  $\alpha$ -синуклеина. При окислении дофамина происходит образование семихиноновых радикалов из его катехоловой части и продукты этих процессов окисляют  $\alpha$ -синуклеин на поверхности синаптических везикул, приводя к его накоплению. Более того,  $\alpha$ -синуклеин может образовывать трансмембранные каналы, приводящие к внутриклеточному избытку кальция и эксайтотоксичности [62].

Установлено, что воспалительный процесс играет решающую роль в патогенезе и прогрессировании БП. Было показано, что внеклеточный  $\alpha$ -синуклеин захватывается нейрональными и микроглиальными клетками в культуре, хотя природа этого механизма все еще остается неясной.  $\alpha$ -синуклеин высвобождается из клетки на ранних стадиях заболевания и, действуя как эндогенный сигнал, активирует микроглию с последующим высвобождением провоспалительных молекул, таких как TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , негативно влияющих на дофаминергические нейроны [63].

Получены данные в пользу участия активации NLRP3 инфламмосомы в  $\alpha$ -синуклеин-опосредованной активации микроглии. В частности, фибриллярный  $\alpha$ -синуклеин индуцирует синтез IL-1 $\beta$  посредством TLR2-зависимого пути, а его фагоцитоз вызывает продукцию реактивных форм кислорода и высвобождение катепсина В в цитозоль, что приводит к активации NLRP3 инфламмосомы [64]. А $\beta$  фибриллярные формы  $\alpha$ -синуклеина способствуют увеличению высвобождения моноцитарного и микроглиального IL-1 $\beta$ , опосредованного активацией каспазы-1 [65].

Активация инфламмосом классическими стимулами напрямую приводит к частичной деградации  $\alpha$ -синуклеина путем расщепления каспазой-1. В ходе данного процесса увеличивается склонность  $\alpha$ -синуклеина к агрегации и, соответственно, нейротоксичности. В то же время, при ингибировании каспазы-1, темпы гибели нейронов снижаются. Индуцированная  $\alpha$ -синуклеином активация инфламмосом и опосредованная инфламмосомами деградация и последующая агрегация  $\alpha$ -синуклеина могут приводить к формированию “порочного круга”, который в конечном счете вызывает увеличение концентрации провоспалительных цитокинов, количества агрегированного  $\alpha$ -синуклеина и способствует гибели нейронов [66]. Потвержде-

нием нейропротективного эффекта ингибирования инфламмосом при БП является снижение фенольным флавоноидом байкалеином активации инфламмосом и апоптоз в дофаминергической системе черной субстанции у крыс [67].

**Боковой амиотрофический склероз.** Боковой амиотрофический склероз (БАС) является прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием, в основе которого лежит повреждение мотонейронов в двигательной коре, стволе головного мозга и спинном мозге. БАС характеризуется быстро прогрессирующей слабостью, атрофией и фасцикуляциями мышц, спастичностью, дизартрией, дисфагией и дыхательными нарушениями [68]. Неуклонно прогрессирующая клиническая картина является следствием дегенерации верхнего и нижнего мотонейронов. В процессе прогрессирования заболевания отмечается нарастание выраженности мышечных гипотрофий, потеря двигательных функций; вплоть до поздних стадий заболевания относительно интактными остаются сфинктеры мочевыводящих путей и глазодвигательные мышцы [69]. У части пациентов с БАС отмечаются когнитивные нарушения различной степени выраженности: от незначительных нарушений исполнительных функций и эмоционально-аффективных нарушений до деменции у пациентов с фенотипом “БАС-лобно-височная деменция” [68, 69]. Как и при многих других нейродегенеративных заболеваниях, в патогенезе БАС ключевые роли играют процессы эксайтотоксичности, митохондриальная дисфункция, окислительный стресс, нарушение энергетического обмена и нейровоспаление [70].

Белком, ответственным за наиболее распространенную форму семейного БАС, является супероксиддисмутаза (SOD1), а наиболее распространенной мутацией является вариант мутации в гене *SOD1*, известный как A4V [69]. Супероксиддисмутаза является Cu/Zn-металлоферментом, который служит антиоксидантом для превращения супероксид-радикалов в O<sub>2</sub> и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Как и в случае с геном *APP* при БА, ген *SOD1* также находится на 21 хромосоме. Исследования на моделях мышей показывают, что SOD1 обладает проапоптотическими функциями, и к развитию нейродегенеративного процесса приводит усиление токсических свойств мутантного белка SOD1, а не потеря функции SOD1 [68, 69]. Тем не менее, точная роль SOD1 в патогенезе БАС все еще окончательно не определена, хотя мутации в гене приводят к неправильной укладке транслируемого белка и его последующей агрегации. Агрегация белка SOD1 является общим патологическим признаком как семейных, так и спорадических форм БАС. Мутантный белок SOD1 по своей природе нестабилен и образует цитоплазматические агрегаты, которые, как полагают, накапливаются и повреждают митохондрии, протеасомы,



шапероны и другие белки [68, 69]. Наличие мутантного *SOD1* ассоциировано с дисфункцией транспортера возбуждающих аминокислот 2 типа (excitatory amino acid transporter 2, EAAT2), расположенного на пресинаптической мембране и ответственного за элиминацию глутамата из синаптической щели. Снижение количества EAAT2 также отмечено в аутопсийных образцах ткани головного и спинного мозга пациентов с БАС [71]. Таким образом, нарушение нормальной работы EAAT2 приводит к повышению уровня глутамата в синаптической щели, и, как следствие, эксайтотоксичности.

Убиквитиновые включения (УВ) являются наиболее распространенным типом включений, обнаруживаемым в головном мозге почти 100% пациентов с БАС. УВ обнаруживаются в мотонейронах ствола головного мозга и спинного мозга, а также в мотонейронах височных и лобных долей неокортекса. УВ состоят из убиквитина, периферина, Cu/Zn-супероксиддисмутазы и дорфина. ДНК-связывающий белок-43 (TDP-43), представляющий собой ядерный белок, участвующий в процессинге РНК, также был обнаружен в составе УВ [72]. Белок FUS и тельца Буниной также содержатся в мотонейронах ствола головного мозга и спинного мозга. FUS также является ядерным белком, участвующим в процессинге РНК. В нейронах моторной коры могут обнаруживаться включения, преимущественно состоящие из промежуточных филаментов, включая гиперфосфорилированные нейрофиламенты и периферин. Считается, что кроме вышеперечисленных соединений, в патогенезе БАС могут играть роль следующие белки: геликаза сенатаксин (senataxin, *SETX*) – белок, участвующий в процессинге РНК; алсин (alsin, *ALS2*) – фактор обмена гуаниновых нуклеотидов, участвующий в перемещении эндосом, и динактин – часть моторного комплекса динеина, связывающий микротрубочки и участвующий в клеточном транспорте [69]. Показано, что механизмы врожденного иммунитета могут участвовать в активации микроглии [73]. Активация этих клеток врожденного иммунитета приводит к выработке провоспалительных нейротоксических цитокинов, таких как IL-1 $\beta$  и IL-18, которые в дальнейшем способствуют гибели мотонейронов [74].

Мутации в гене *SOD1* были первыми идентифицированными мутациями при семейных формах БАС и по настоящий день являются наиболее изученными [75]. Мутация *SOD1*G93A используется для создания трансгенных мышей *SOD1*G93A, – показано, что она снижает стабильность фолдинга белка *SOD1* и вызывает образование белковых агрегатов [69]. Как уже было упомянуто выше, характеристикой белковых агрегатов у пациентов с БАС также является присутствие белка TDP-43, который, как считается, перемещается из ядра

клетки в цитоплазму [76]. Мутации в гене *TDP-43* (например, TDP-43Q331K) приводят к развитию семейных форм БАС [77], а у трансгенных мышей TDP-43Q331K повышается активация микроглии и дегенерация двигательных нейронов [78].

Белковые агрегаты при БАС являются мощными триггерами иммунного ответа, опосредованного микроглией [74]. Ключевым компонентом врожденной иммунной системы, активируемым белковыми агрегатами, является инфламмасома NLRP3 [64].

Активация инфламмасом и повышение уровня концентрации их компонентов наблюдаются у пациентов с БАС, а также на моделях животных с БАС [79], при этом каспаза-1 и IL-1 $\beta$  играют важную роль в патогенезе заболевания. [74]. Несмотря на это, Johann и соавт. было показано, что микроглия мышей *SOD1*G93A и пациентов с БАС не экспрессирует инфламмасому NLRP3 [79]. Кроме того, на мышинных моделях было продемонстрировано, что *SOD1*G93A-опосредованная активация каспазы-1 и продукция IL-1 $\beta$  в микроглии происходит независимо от NLRP3 инфламмасомы [74].

Предполагается, что в клетках микроглии мутантный ген *SOD1*-G93A посредством ASC-адаптерного протеина и NLRP3 активирует каспазу-1, тем самым приводя к последующему высвобождению IL-1 $\beta$  и провокации воспалительного ответа. Свободные формы кислорода и пероксинитрит также могут способствовать развитию этого сигнального каскада [80].

При исследовании трансгенных животных с генетической абляцией каспазы-1 и IL-1 $\beta$  было отмечено увеличение показателей их выживаемости, снижение активации астроцитов и микроглии, а также темпов гибели мотонейронов в передних рогах спинного мозга. В этой же модели *in vivo*, применение анти-IL-1 антител оказывало положительный эффект на показатели выживаемости животных [74].

При исследовании цитокинового профиля цереброспинальной жидкости больных спорадической формой БАС было выявлено повышение уровня общего IL-18, его ингибитора IL-18-связывающего белка (IL-18BP) и свободного IL-18, что, вероятно, может быть связано с активацией инфламмасом, участвующих в созревании этих интерлейкинов [81]. Эта гипотеза подтверждается повышенным содержанием NLRP3, ASC, каспазы-1 и зрелого IL-18 в ткани спинного мозга при спорадическом БАС [79].

## ИНФЛАММАСОМЫ КАК МИШЕНИ ДЛЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

Связь инфламмасом, в частности, инфламмасомы NLRP3, с множеством патологических про-

цессов в ЦНС вызывает значительный интерес в контексте разработки эффективных методов контроля их активности. С учетом сложного сигнального каскада инфламмасом NLRP3, можно предположить широкий спектр мишеней для их ингибирования. Например, могут быть предложены следующие стратегии:

- подавление активирующих сигналов;
- блокада сборки инфламماسом;
- ингибирование активации каспазы-1;
- блокада расщепления порообразующего белка газдермина D;
- нейтрализация провоспалительных цитокинов, продуцируемых инфламмасомой NLRP3;
- ингибирование рецептора P2X;
- ингибирование оттока  $K^+$  из клетки и АТФ-связывающего домена NLRP3 [82].

**Малые молекулы – ингибиторы NLRP3.** Соединения с фрагментом сульфонилмочевины могут специфически ингибировать активацию инфламماسомы NLRP3 в фазе активации, не влияя на стадию прайминга, зависящую от передачи сигналов NF- $\kappa$ B [83]. *Глибурид* был первым идентифицированным препаратом, содержащим фрагмент сульфонилмочевины, который проявлял ингибирующую активность в отношении NLRP3 *in vitro*, однако доза, необходимая для достижения терапевтического эффекта *in vivo*, приводит к развитию выраженной гипогликемии. Было показано, что низкомолекулярное соединение MCC950, имеющее сходство с сульфонилмочевиной, блокирует индуцированную NLRP3 олигомеризацию ASC, что делает его высокоэффективным и селективным ингибитором NLRP3. Это вещество приводило к снижению выраженности воспалительного ответа на мышинных моделях экспериментального аллергического энцефаломиелимита и *ex vivo* человеческих образцах, но его эффект при других неврологических патологиях не исследовался [83].

Кроме того, один из промежуточных субстратов в синтезе глибурида, *16673-34-0*, не оказывает влияния на метаболизм глюкозы и, как было продемонстрировано, улучшает реперфузию на моделях ишемии миокарда за счет ингибирования образования инфламماسомы NLRP3 [84].

Кетоновый метаболит  *$\beta$ -гидроксибутират* ( $\beta$ -hydroxybutyrate, ВНВ) подавляет активацию инфламмасомы NLRP3 путем ингибирования олигомеризации NLRP3-ASC. В эксперименте показано, что ВНВ снижает отток  $K^+$  из клетки и реакцию эндоплазматического ретикулума [85]. Кроме того, ВНВ может проникать через гематоэнцефалический барьер в паренхиму мозга и оказывать нейропротекторный эффект при некоторых патологических состояниях [86]. Было обнаружено, что антагонист лейкотриеновых рецепторов цистеи-

нил предотвращает активацию каспазы-1 посредством прямого ингибирования олигомеризации ASC [83].

*INF4E* является недавно синтезированным соединением, которое напрямую ингибирует АТФазу NLRP3 и специфически подавляет активацию NLRP3 инфламماسомы, что было также продемонстрировано на мышинных моделях ишемии миокарда, однако требует дополнительного изучения в контексте неврологической патологии [87].

*3,4-Метилendioкси- $\beta$ -нитростирол* (3,4-methylenedioxy- $\beta$ -nitrostyrene, MNS) – представляет собой новый ингибитор тирозинкиназы, специфически и эффективно ингибирующий инфламмасому NLRP3, напрямую воздействуя на NOD и LRR домены [88]. Согласно недавнему исследованию, MNS предотвращал прогрессирование раневого процесса и улучшал заживление в экспериментальной модели ожога [89]. Выраженный положительный эффект и небольшая цитотоксичность делают MNS привлекательным кандидатом для исследований в терапии неврологических заболеваний, однако каких-либо данных в отношении его эффекта в ЦНС в литературе не представлено [90].

**Анти-IL-1 терапия.** В настоящее время анти-IL-1 терапия, включающая антагонисты рецептора интерлейкина-1 (IL-1Ra), такие как анакинра, и специфические моноклональные антитела, такие как канакинумаб, одобрена для использования у пациентов с аутоиммунными заболеваниями [91]. Введение антагонистов IL-1R уменьшает ишемическое повреждение головного мозга на модели инсульта у мышей, однако наличие долгосрочных положительных эффектов от такой терапии подвергается сомнению. Считается, что антагонист рецептора IL-1 анакинра преимущественно эффективен при неврологических проявлениях криопирин-ассоциированного периодического синдрома вследствие хорошего проникновения через ГЭБ. Несмотря на свою эффективность, анти-IL-1 препараты не могут привести к эффективному торможению всех процессов, ассоциированных с активацией инфламмасом. Тем не менее, пути, опосредованные каспазой-1, такие как пироптоз, также способствуют прогрессированию патологического процесса; по этой причине прямая блокада активации инфламмасом может быть более эффективным методом контроля процессов воспаления по сравнению с нейтрализацией продуктов их деятельности [92].

**Другие соединения, воздействующие на специфические пути.** Противомаларийный препарат артемизинин оказывает противовоспалительное действие за счет ингибирования сигнального пути NF- $\kappa$ B. На модели трансгенных мышей с БА было показано, что терапия артемизинином сни-

жает активность NLRP3 инфламмасом. Тем не менее, артемизинин имеет ряд побочных эффектов, связанных с его нейротоксичностью, кардиотоксичностью, эмбриотоксичностью; при его длительном применении возможно развитие аллергических реакций [93].

АТФ-зависимый рецептор также участвует в активации NLRP3 инфламмасы [94]. Применение его антагониста *бриллиантового синего G* (brilliant blue G, BBG) уменьшало выраженность воспаления и уменьшало выраженность неврологической симптоматики на моделях субарахноидального кровоизлияния у грызунов [95]. BBG может проникать через ГЭБ при относительно низких его концентрациях в крови. Использование антагонистов P2X7R является спорным, поскольку эти рецепторы локализируются в различных типах клеток и могут вызывать нежелательные эффекты вне целевой мишени [96].

Пробенцид, препарат для лечения подагры и гиперурикемии, является специфическим блокатором каналов паннексина-1 [97]. Он способен подавлять активацию NLRP3 в культивируемых нейронах и астроцитах, обеспечивая высокую внеклеточную концентрацию  $K^+$  и снижая экспрессию каспазы-1 в мозге крыс [98].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая флуфенамовую и мефенамовую кислоты, обладают нейропротективным действием в моделях БА на грызунах. Они избирательно ингибируют инфламмасому NLRP3, блокируя VRAC-каналы в макрофагах [99]. Действие этих НПВП направлено как на VRAC/NLRP3, так и на циклооксигеназу, что делает их более эффективными, чем препараты, ингибирующие лишь один провоспалительный путь.

Посттрансляционные модификации белков NLRP3 и других составляющих инфламмасы NLRP3 считаются важными звеньями процесса ее созревания. Можно предположить, что перспективным направлением исследований в области терапии нейродегенеративных заболеваний является разработка методов модуляции посттрансляционных модификаций с целью ингибирования активности инфламмасы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Длительное время считалось, что процессы нейровоспаления играют ключевую роль лишь в патогенезе аутоиммунных заболеваний нервной системы. В настоящее время накоплен достаточный объем экспериментальных, эпидемиологических, генетических и эпигенетических данных, позволяющий предполагать непосредственное участие механизмов врожденного иммунитета в развитии нейродегенеративных заболеваний. Важной частью этих механизмов является активация

инфламмасы, которые участвуют в возникновении, поддержании и хронизации иммунного ответа. Исследование особенностей активации инфламмасы на моделях БА, БП, БАС и других нейродегенеративных заболеваний позволяет предложить потенциальные терапевтические мишени для эффективного ингибирования этого иммунного сигнального механизма.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Внешнее финансирование отсутствует.

## СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

*Конфликт интересов.* Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dobson C.M. // *Semin. Cell. Dev. Biol.* 2004. V. 15. № 1. P. 3–16.
2. Lee S., Tsai F.V. // *J. Biochem. Mol. Biol.* 2005. V. 38. № 3. P. 259–65.
3. Hekmatimoghaddam S., Zare-Khormizi M.R., Pourrajab F. // *Biofactors.* 2017. V. 43. № 6. P. 737–759.
4. Gandhi J., Antonelli A.P., Afridi A., Vatsia S., Joshi G., Romanov V., Murray I.V.J., Khan S.A. // *Rev. Neurosci.* 2019. V. 30. № 4. P. 339–358.
5. Hartl F.U. *Protein Misfolding Diseases* // *Annu. Rev. Biochem.* 2017. V. 86. P. 21–26.
6. Karbowski M., Neutzner A. // *Acta Neuropathol.* 2012. V. 123. № 2. P. 157–71.
7. Gu Z., Nakamura V., Lipton S.A. // *Mol. Neurobiol.* 2010. V. 41. № 2–3. P. 55–72.
8. Torres M., Encina G., Soto P., Hetz P. // *Commun. Integr. Biol.* 2011. V. 4. № 3. P. 258–61.
9. Vaquer-Alicea J., Diamond M.I. // *Annu. Rev. Biochem.* 2019. V. 88. P. 785–810.
10. Soto P. // *Nature Reviews Neuroscience.* 2003. V. 4. № 1. P. 49–60.
11. Wyss-Coray V., Mucke L. // *Neuron.* 2002. V. 35. № 3. P. 419–32.
12. Kempuraj D., Thangavel R., Natteru P.A., Selvakumar G.P., Saeed D., Zahoor H., Zaheer S., Iyer S.S., Zaheer A. // *J. Neurol. Neurosurg. Spine.* 2016. V. 1. № 1.
13. Stephenson J., Nutma E., van der Valk P., Amor S. // *Immunology.* 2018. V. 154. № 2. P. 204–219.
14. Lill P.M., Rengmark A., Pihlström L., Fogh I., Shatunov A., Sleiman P.M., Wang L.S., Liu V., Lassen P.F., Meissner E., Alexopoulos P., Calvo A., Chio A., Dizdar N., Faltraco F., Forsgren L., Kirchheiner J., Kurz A., Larsen J.P., Liebsch M., Linder J., Morrison K.E., Nissbrandt H., Otto M., Pahnke J., Partch A., Restagno G., Rujescu D., Schnack P., Shaw P.E., Shaw P.J., Tumani H., Tysnes O.B., Valladares O., Silani V., van den Berg L.H., van Rheenen W., Veldink J.H., Lindenberger U., Steinhagen-Thiessen E., Teipel S., Pernecký R., Hakonarson H., Hampel H., von Arnim P.A.F., Olsen J.H., Van Deerlin V.M., Al-Chalabi A.,

- Toft M., Ritz B., Bertram L. // *Alzheimers Dement.* 2015. V. 11. № 12. P. 1407–1416.
15. Sica A., Mantovani A. // *J. Clin. Inves.* 2012. V. 122. № 3. P. 787–95.
  16. Wes P.D., Holtman I.R., Boddeke E.W., Möller V., Eggen B.J. // *Glia.* 2016. V. 64. № 2. P. 197–213.
  17. Liddelov S.A., Barres B.A. // *Immunity.* 2017. V. 46. № 6. P. 957–967.
  18. Vilalta A., Brown G.P. // *FEBS J.* 2018. V. 285. № 19. P. 3566–3575.
  19. Peferoen L., Kipp M., van der Valk P., van Noort J.M., Amor S. // *Immunology.* 2014. V. 141. № 3. P. 302–313.
  20. Sulzer D., Alcalay R.N., Garretti F., Cote L., Kanter E., Agin-Liebes J., Liang P., McMurtrey P., Hildebrand W.H., Mao X., Dawson V.L., Dawson V.M., Oseroff P., Pham J., Sidney J., Dillon M.B., Carpenter P., Weiskopf D., Phillips E., Mallal S., Peters B., Frazier A., Lindestam Arlehamn P.S., Sette A. // *Nature.* 2017. V. 546. № 7660. P. 656–661.
  21. Beers D.R., Zhao W., Wang J., Zhang X., Wen S., Neal D., Thonhoff J.R., Alsuliman A.S., Shpall E.J., Rezvani K., Appel S.H. // *JCI Insign.* 2017. V. 2. № 5. P. e89530.
  22. Martinon F., Burns K., Tschopp J. // *Molecular Cell.* 2002. V. 10. № 2. P. 417–426.
  23. Broz P., Dixit V.M. // *Nature Reviews Immunology.* 2016. V. 16. № 7. P. 407–420.
  24. Lieberman J., Wu H., Kagan J.P. // *Science Immunology.* 2019. V. 4. № 39. P. eaav1447.
  25. Walsh J.G., Muruve D.A., Power P. // *Nature Reviews Neuroscience.* 2014. V. 15. № 2. P. 84–97.
  26. Guo H., Callaway J.B., Ting J.P. // *Nature Medicine.* 2015. V. 21. № 7. P. 677–687.
  27. Minkiewicz J., de Rivero Vaccari J., Keane R. // *J. Immunol.* 2012. V. 188 (1 Supplement). 54.12.
  28. Faustin B., Lartigue L., Bruey J.-M., Luciano F., Sergienko E., Bailly-Maitre B., Volkmann N., Hanein D., Rouiller I., Reed J.P. // *Molecular Cell.* 2007. V. 25. № 5. P. 713–724.
  29. Bauernfeind F.G., Horvath G., Stutz A., Alnemri E.S., MacDonald K., Speert D., Fernandes-Alnemri V., Wu J., Monks B.G., Fitzgerald K.A. // *The Journal of Immunology.* 2009. V. 183. № 2. P. 787–791.
  30. Yang J., Liu Z., Xiao V.S. // *Cellular & Molecular Immunology.* 2017. V. 14. № 1. P. 65–79.
  31. Muñoz-Planillo R., Kuffa P., Martínez-Colón G., Smith B.L., Rajendiran V.M., Núñez G. // *Immunity.* 2013. V. 38. № 6. P. 1142–1153.
  32. Mangan M.S., Olhava E.J., Roush W.R., Seidel H.M., Glick G.D., Latz E. // *Nature Reviews Drug Discovery.* 2018. V. 17. № 8. P. 588–606.
  33. Casson P.N., Copenhaver A.M., Zwack E.E., Nguyen H.V., Strowig V., Javdan B., Bradley W.P., Fung V.P., Flavell R.A., Brodsky I.E. // *PLoS Pathogens.* 2013. V. 9. № 6. P. e1003400.
  34. Chu L. H., Indramohan M., Ratsimandresy R.A., Gan-gopadhyay A., Morris E.P., Monack D.M., Dorfleutner A., Stehlik P. // *Nature Communications.* 2018. V. 9. № 1. P. 1–16.
  35. Schmid-Burgk J.L., Gaidt M.M., Schmidt V., Ebert V.S., Bartok E., Hornung V. // *European Journal of Immunology.* 2015. V. 45. № 10. P. 2911–2917.
  36. Oroz J., Barrera-Vilarmau S., Alfonso P., Rivas G., de Alba E. // *Journal of Biological Chemistry.* 2016. V. 291. № 37. P. 19487–19501.
  37. Gaidt M.M., Ebert V.S., Chauhan D., Schmidt V., Schmid-Burgk J.L., Rapino F., Robertson A.A., Cooper M.A., Graf V., Hornung V. // *Immunity.* 2016. V. 44. № 4. P. 833–846.
  38. Alboni S., Cervia D., Sugama S., Conti B. // *Journal of Neuroinflammation.* 2010. V. 7. № 1. P. 1–12.
  39. John G.R., Lee S.P., Song X., Rivieccio M., Brosnan P.F. // *Glia.* 2005. V. 49. № 2. P. 161–176.
  40. Bergsbaken V., Fink S.L., Cookson B.V. // *Nature Reviews Microbiology.* 2009. V. 7. № 2. P. 99–109.
  41. Siu K. L., Yuen K.S., Castaño-Rodríguez P., Ye Z.W., Yeung M.L., Fung S.Y., Yuan S., Chan P.P., Yuen K.Y., Enjuanes L., Jin D.Y. // *FEBS J.* 2019. V. 33. № 8. P. 8865–8877.
  42. Sats H., Özger H.S., Aysert Yıldız P., Hızal K., Gulbahar Ö., Erbaş G., Aygencel G., Guzel Tunccan O., Öztürk M.A., Dizbay M., Tufan A. // *Cytokine.* 2021. V. 137. P. 155302.
  43. Heneka M.V., Golenbock D., Latz E., Morgan D., Brown R. // *Alzheimer's Research & Therapy.* 2020. V. 12. № 1. P. 1–3.
  44. Kaye R., Head E., Thompson J.L., McIntire V.M., Milton S.P., Cotman P.W., Glabe P.G. // *Science.* 2003. V. 300. № 5618. P. 486–489.
  45. Ziegler-Graham K., Brookmeyer R., Johnson E., Arri-ghi H.M. // *Alzheimers Dement.* 2008. V. 4. № 5. P. 316–23.
  46. DeTure M.A., Dickson D.W. // *Mol. Neurodegener.* 2019. V. 14. № 1. P. 32.
  47. Lanoiselée H.-M., Nicolas G., Wallon D., Rovelet-Lecrux A., Lacour M., Rousseau S., Richard A.-P., Pasquier F., Rollin-Sillaire A., Martinaud O. // *PLoS Medicine.* 2017. V. 14. № 3. P. e1002270.
  48. Wenk G.L. // *Journal of Clinical Psychiatry.* 2003. V. 64. P. 7–10.
  49. Johnston H., Boutin H., Allan S.M. // *Biochem. Soc. Trans.* 2011. V. 39. № 4. P. 886–890.
  50. Rubio-Perez J.M., Morillas-Ruiz J.M. // *ScientificWorldJournal.* 2012. V. 2012. P. 756357.
  51. Trendelenburg G. // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2008. V. 28. № 5. P. 867–881.
  52. Halle A., Hornung V., Petzold G.P., Stewart P.R., Monks B.G., Reinheckel V., Fitzgerald K.A., Latz E., Moore K.J., Golenbock D.V. // *Nat. Immunol.* 2008. V. 9. № 8. P. 857–865.
  53. Kitazawa M., Cheng D., Tsukamoto M.R., Koike M.A., Wes P.D., Vasilevko V., Cribbs D.H., LaFerla F.M. // *J. Immunol.* 2011. V. 187. № 12. P. 6539–6549.
  54. Heneka M.V., Kummer M.P., Stutz A., Delekate A., Schwartz S., Vieira-Saecker A., Griep A., Axt D., Remus A., Tzeng V.P., Gelpi E., Halle A., Korte M., Latz E., Golenbock D.V. // *Nature.* 2013. V. 493. № 7434. P. 674–678.
  55. Shi F., Yang L., Kouadir M., Yang Y., Wang J., Zhou X., Yin X., Zhao D. // *J. Neuroinflammation.* 2012. V. 9. P. 73.
  56. Shi F., Yang L., Wang J., Kouadir M., Yang Y., Fu Y., Zhou X., Yin X., Zhao D. // *Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai).* 2013. V. 45. № 11. P. 973–978.

57. *Tan M.S., Tan L., Jiang V., Zhu X.P., Wang H.F., Jia P.D., Yu J.V.* // Cell Death Dis. 2014. V. 5. № 8. P. e1382.
58. *Shulman J.M., De Jager P.L., Feany M.B.* // Annu. Rev. Pathol. 2011. V. 6. P. 193–222.
59. *Gibb W.R., Lees A.J.* // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1988. V. 51. № 6. P. 745–752.
60. *Kim W.S., Kågedal K., Halliday G.M.* // Alzheimers Res. Ther. 2014. V. 6. № 5. P. 73.
61. *Sulzer D.* // Mov. Disord. 2010. V. 25. Suppl 1. P. S27–S31.
62. *Tsigelny I.F., Sharikov Y., Wrasidlo W., Gonzalez V., Desplats P.A., Crews L., Spencer B., Masliah E.* // FEBS J. 2012. V. 279. № 6. P. 1000–1013.
63. *Littelljohn D., Mangano E., Clarke M., Bobyn J., Moloney K., Hayley S.* // Parkinsons Dis. 2010. V. 2011. P. 713517.
64. *Codolo G., Plotegher N., Pozzobon V., Brucale M., Tessari I., Bubacco L., de Bernard M.* // PLoS One. 2013. V. 8. № 1. P. e55375.
65. *Gustot A., Gallea J.I., Sarroukh R., Celej M.S., Ruyschaert J.M., Raussens V.* // Biochem J. 2015. V. 471. № 3. P. 323–333.
66. *Wang W., Nguyen L.V., Burlak P., Chegini F., Guo F., Chataway V., Ju S., Fisher O.S., Miller D.W., Datta D., Wu F., Wu P.X., Landeru A., Wells J.A., Cookson M.R., Boxer M.B., Thomas P.J., Gai W.P., Ringe D., Petsko G.A., Hoang Q.Q.* // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2016. V. 113. № 34. P. 9587–9592.
67. *Hung K.P., Huang H.J., Wang Y.V., Lin A.M.* // J. Ethnopharmacol. 2016. V. 194. P. 522–529.
68. *Kiernan M.P., Vucic S., Cheah B.P., Turner M.R., Eisen A., Hardiman O., Burrell J.R., Zoing M.P.* // Lancet. 2011. V. 377. № 9769. P. 942–955.
69. *Pasinelli P., Brown R.H.* // Nat. Rev. Neurosci. 2006. V. 7. № 9. P. 710–723.
70. *Turner M.R., Bowser R., Bruijn L., Dupuis L., Ludolph A., McGrath M., Manfredi G., Maragakis N., Miller R.G., Pullman S.L., Rutkove S.B., Shaw P.J., Shefner J., Fischbeck K.H.* // Amyotroph. Lateral Scler. Frontotemporal Degener. 2013. V. 14. Suppl 1. № 0 1. P. 19–32.
71. *Rothstein J.D., Van Kammen M., Levey A.I., Martin L.J., Kuncl R.W.* // Ann. Neurol. 1995. V. 38. № 1. P. 73–84.
72. *Gordon P.H.* // Aging Dis. 2013. V. 4. № 5. P. 295–310.
73. *Brites D., Vaz A.R.* // Front. Cell. Neurosci. 2014. V. 8. P. 117.
74. *Meissner F., Molawi K., Zychlinsky A.* // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2010. V. 107. № 29. P. 13046–13050.
75. *Rosen D.R., Siddique V., Patterson D., Figlewicz D.A., Sapp P., Hentati A., Donaldson D., Goto J., O'Regan J.P., Deng H.X. et al.* // Nature. 1993. V. 362. № 6415. P. 59–62.
76. *Barmada S.J., Finkbeiner S.* // Rev. Neurosci. 2010. V. 21. № 4. P. 251–272.
77. *Sreedharan J., Blair I.P., Tripathi V.B., Hu X., Vance P., Rogelj B., Ackerley S., Durnall J.P., Williams K.L., Buratti E., Baralle F., de Belleruche J., Mitchell J.D., Leigh P.N., Al-Chalabi A., Miller P.P., Nicholson G., Shaw P.E.* // Science. 2008. V. 319. № 5870. P. 1668–1672.
78. *Lee J.D., Levin S.P., Willis E.F., Li R., Woodruff V.M., Noakes P.G.* // Journal of Neuroinflammation. 2018. V. 15. № 1. P. 171.
79. *Johann S., Heitzer M., Kanagaratnam M., Goswami A., Rizo V., Weis J., Troost D., Beyer P.* // Glia. 2015. V. 63. № 12. P. 2260–2273.
80. *Bellezza I., Grottelli S., Costanzi E., Scarpelli P., Pigna E., Morozzi G., Mezzasoma L., Peirce M. J., Moresi V., Adamo S., Minelli A.* // Mol. Neurobiol. 2018. V. 55. № 3. P. 2350–2361.
81. *Italiani P., Carlesi P., Giungato P., Puxeddu I., Borroni B., Bossù P., Migliorini P., Siciliano G., Boraschi D.* // J Neuroinflammation. 2014. V. 11. P. 94.
82. *Jiang H., He H., Chen Y., Huang W., Cheng J., Ye J., Wang A., Tao J., Wang P., Liu Q., Jin V., Jiang W., Deng X., Zhou R.* // J. Exp. Med. 2017. V. 214. № 11. P. 3219–3238.
83. *Coll R.P., Robertson A.A., Chae J.J., Higgins S.P., Muñoz-Planillo R., Inserra M.P., Vetter I., Dungan L.S., Monks B.G., Stutz A., Croker D.E., Butler M.S., Haneklaus M., Sutton P.E., Núñez G., Latz E., Kastner D.L., Mills K.H., Masters S.L., Schroder K., Cooper M.A., O'Neill L.A.* // Nat Med. 2015. V. 21. № 3. P. 248–255.
84. *Marchetti P., Chojnacki J., Toldo S., Mezzaroma E., Tranchida N., Rose S. W., Federici M., Van Tassel B.W., Zhang S., Abbate A.* // J. Cardiovasc. Pharmacol. 2014. V. 63. № 4. P. 316–322.
85. *Youm Y.H., Nguyen K.Y., Grant R.W., Goldberg E.L., Bodogai M., Kim D., D'Agostino D., Planavsky N., Lupfer P., Kanneganti V.D., Kang S., Horvath V.L., Fahmy V.M., Crawford P.A., Biragyn A., Alnemri E., Dixit V.D.* // Nat. Med. 2015. V. 21. № 3. P. 263–269.
86. *Song L., Pei L., Yao S., Wu Y., Shang Y.* // Front. Cell. Neurosci. 2017. V. 11. P. 63.
87. *Mastrocola R., Penna P., Tullio F., Femminò S., Nigro D., Chiazza F., Serpe L., Collotta D., Alloati G., Cocco M., Bertinaria M., Pagliaro P., Aragno M., Collino M.* // Oxid. Med. Cell. Longev. 2016. V. 2016. P. 5271251.
88. *He Y., Varadarajan S., Muñoz-Planillo R., Burberry A., Nakamura Y., Núñez G.* // J. Biol. Chem. 2014. V. 289. № 2. P. 1142–50.
89. *Xiao M., Li L., Li P., Liu L., Yu Y., Ma L.* // Plast. Reconstr. Surg. 2016. V. 137. № 3. P. 566e–575e.
90. *Hsieh P.-W., Chang Y.-V., Chuang W.Y., Shih H.-P., Chiang S.-Z., Wu P.-P.* // Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2010. V. 18. № 21. P. 7621–7627.
91. *Kuemmerle-Deschner J.B., Gautam R., George A.V., Raza S., Lomax K.G., Hur P.* // RMD Open. 2020. V. 6. № 2. P. e001227.
92. *Venugopal J., Wang J., Mawri J., Guo P., Eitzman D.* // Haematologica. 2021. V. 106. № 9. P. 2469–2477.
93. *Shi J.Q., Zhang P.P., Sun X.L., Cheng X.X., Wang J.B., Zhang Y.D., Xu J., Zou H.Q.* // CNS Neurosci Ther. 2013. V. 19. № 4. P. 262–268.
94. *Deplano S., Cook H.V., Russell R., Franchi L., Schneiter S., Bhangal G., Unwin R.J., Pusey P.D., Tam F.W., Behmoaras J.* // J. Leukoc. Biol. 2013. V. 93. № 1. P. 127–134.

95. Zhou X., Yang Y., Wu L., Wang Y., Du P., Li P., Wang Z., Wang Y. // *Med. Sci. Moni.* 2019. V. 25. P. 6359–6366.
96. Fischer W., Franke H., Krügel U., Müller H., Dinkel K., Lord B., Letavic M.A., Henshall D.P., Engel V. // *PLoS One.* 2016. V. 11. № 6. P. e0156468.
97. Silverman W.R., de Rivero Vaccari J.P., Locovei S., Qiu F., Carlsson S.K., Scemes E., Keane R.W., Dahl G. // *J. Biol. Chem.* 2009. V. 284. № 27. P. 18143–18151.
98. Mawhinney L.J., de Rivero Vaccari J.P., Dale G.A., Keane R.W., Bramlett H.M. // *BMC Neuroscience.* 2011. V. 12. № 1. P. 123.
99. Daniels M.J.D., Rivers-Auty J., Schilling V., Spencer N.G., Watremez W., Fasolino V., Booth S.J., White P.S., Baldwin A.G., Freeman S., Wong R., Latta P., Yu S., Jackson J., Fischer N., Kozziel V., Pillot V., Bagnall J., Allan S.M., Paszek P., Galea J., Harte M.K., Eder P., Lawrence P.B., Brough D. // *Nature Communications.* 2016. V. 7. № 1. P. 12504.

## The Role of Inflammasomes in the Pathogenesis of Neurodegenerative Diseases

D. V. Shevchuk<sup>a</sup>, A. A. Abramova<sup>a</sup>, and M. N. Zakharova<sup>a</sup>

<sup>a</sup> *Research Center of Neurology, Moscow, Russia*

Protein misfolding and accumulation of protein aggregates is a distinctive feature of most neurodegenerative diseases. They lead to disruption of cellular homeostasis, loss of synaptic connections, and therefore cellular apoptosis. It has been demonstrated that some innate immune responses play an important role in the emergence and progression of neurodegenerative diseases. Inflammasomes are components of innate immunity that play a major role in the maintenance of chronic inflammation. Inflammasomes function as intracellular sensors, detecting both exogenous and endogenous stimuli. They also take part in caspase-1 activation and synthesis of pro-inflammatory cytokines. In the central nervous system (CNS), inflammasomes are predominantly expressed by microglia, the key cells of innate immunity responsible for activation and maintenance of inflammation. In addition to microglia, inflammasomes can be expressed and activated by astrocytes and neurons, as well as infiltrating myeloid cells. Understanding the mechanisms of activation and functioning of inflammasomes is crucial for the development of novel drugs agents which are targeted at modulation of the immune response associated with their excessive activation. This review provides up-to-date information on the inflammasome structure and mechanisms of action, the role of protein misfolding, aggregation and their influence on inflammasome activation, as well as potential therapeutic targets in neurodegenerative diseases.

*Keywords: inflammasomes, neurodegenerative diseases, amyotrophic lateral sclerosis, motor neuron disease, Alzheimer's disease, Parkinson's disease*