

## РОЛЬ МАКРОФАГОВ В ПОДАГРИЧЕСКОМ ВОСПАЛЕНИИ

Мальшев И.Ю.<sup>1,2</sup>, Чернышева О.О.<sup>1</sup>, Кузнецова Л.В.<sup>1</sup>, Пихлак А.Э.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия

**Резюме.** Подагра является самой распространенной причиной воспалительного артрита. Этиологическим фактором подагры является гиперурикемия, которая приводит к образованию растворимых уратов и труднорастворимых кристаллов уратов в суставах и тканях. Обзор суммирует современные представления о механизмах подагрического аутовоспаления и анализирует перспективы новых подходов к лечению подагры. При подагре, воспаление связано с фагоцитозом кристаллов и активацией инфламмосомы NLRP3 в макрофагах. Этот процесс состоит из подготовительной стадии и стадии генерации провоспалительных цитокинов. На стадии подготовки растворимые ураты и кристаллы уратов инициируют в макрофагах транскрипцию предшественников IL-1 $\beta$  и других провоспалительных цитокинов, синтез компонентов инфламмосомы NLRP3 и формирование иммунной памяти. Увеличение транскрипции предшественников IL-1 $\beta$  и других цитокинов реализуется через PRAS40-AKT-mTOR сигнальный путь, противовоспалительный фактор IL-1 $\alpha$  и через TLR-MuD88-IRAK-NF- $\kappa$ B-путь; увеличение синтеза компонентов инфламмосомы NLRP3 – через TLR-NF- $\kappa$ B-путь, а формирование иммунной памяти происходит благодаря эпигенетическим модификациям, обусловленным (де-)ацетилированием и (де-)метилированием гистонов и ДНК. На следующей стадии, действие растворимых уратов и кристаллов уратов на макрофаги стимулирует активацию инфламмосомы NLRP3 благодаря: 1) изменению ионных токов K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> и Ca<sup>2+</sup>; 2) повреждению лизосом и митохондрий и выход катепсина В и увеличения продукции реактивных форм кислорода, соответственно; 3) изменению локализации NLRP3 между эндоплазматическим ретикуломом, аппаратом Гольджи и цитозолем и 4) изменению структуры NLRP3 в результате присоединения вспомогательных белков, фосфорилирования, убиквитилирования и ацетилирования. Активность инфламмосомы NLRP3 проявляется в продукции активной каспазы 1, которая продуцирует IL-1 $\beta$  и белки пироптоических пор. Через пироптоические поры высвобождаются IL-1 $\beta$ , которые еще больше усиливают воспаление. При пироптозе из клеток высвобождаются растворимые ураты и кристаллы уратов, еще больше усиливая воспаление и повреждение тканей. Понимание механизмов подагрического воспаления позволяет сформулировать перспективные направления для разработки новых методов лечения. Макрофаги играют ключевую роль в развитии кристалл-индуцированного воспаления. Поэтому разработка новых биотехнологий основанных на макрофагах может оказаться весьма перспективной в лечении подагры. В обзоре проанализирована возможность использования М3-фенотипа макрофагов (АВ-М3), который, в отличие от М1- и М2-фенотипов, на действие воспалительных факторов может продуцировать противовоспалительные цитокины и благодаря этому подавлять кристалл-индуцированное воспаление. При этом, в отличие от препаратов антител против IL-1 $\beta$ , такие как канакинумаб, которые блокируют лишь один

### Адрес для переписки:

Мальшев Игорь Юрьевич  
ФГБОУ ВО «Московский государственный  
медико-стоматологический университет имени  
А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения РФ  
125315, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1.  
Тел.: 8 (495) 609-67-00  
E-mail: iymalyshev1@gmail.com

### Address for correspondence:

Malyshev Igor Yu.  
A. Evdokimov Moscow State University of Medicine  
and Dentistry  
127473, Russian Federation, Moscow,  
Delegatskaya str., 20, bldg 1.  
Phone: 7 (495) 609-67-00  
E-mail: iymalyshev1@gmail.com

### Образец цитирования:

И.Ю. Мальшев, О.О. Чернышева, Л.В. Кузнецова,  
А.Э. Пихлак «Роль макрофагов в подагрическом  
воспалении» // Российский иммунологический журнал,  
2022. Т. 25, № 1. С. 7-22.  
doi: 10.46235/1028-7221-1096-MIG  
© Мальшев И.Ю. и соавт., 2022

### For citation:

I.Yu. Malyshev, O.O. Chernysheva, L.V. Kuznetsova,  
A.E. Pikhlak "Macrophages in gouty inflammation", Russian  
Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii  
Zhurnal, 2022, Vol. 25, no. 1, pp. 7-22.  
doi: 10.46235/1028-7221-1096-MIG  
DOI: 10.46235/1028-7221-1096-MIG

конечный продукт подагрического воспаления – IL-1 $\beta$ , АВ-М3-макрофаги снижают не только продукцию IL-1 $\beta$ , но и других воспалительных цитокинов.

*Ключевые слова:* подагра, инфламмосома, макрофаги, MSU, IL-1 $\beta$

## MACROPHAGES IN GOUTY INFLAMMATION

Malyshev I.Yu.<sup>a,b</sup>, Chernysheva O.O.<sup>a</sup>, Kuznetsova L.V.<sup>a</sup>, Pikhlak A.E.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> A. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

<sup>b</sup> Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow. Russian Federation

**Abstract.** Gout disorder is likely to be the most common cause of inflammatory arthritis. Hyperuricemia leads to formation of poorly soluble crystalline urate salts in tissues and joints, thus being etiological factor of the gout. The review summarizes modern views on the mechanisms of autoinflammation in gout disorder and it provides an outlook for the new treatment approaches. Inflammation in gout is related to phagocytosis of the urate crystals and the macrophagic NLRP3 inflammasome activation. This process consists of preliminary stage and proinflammatory cytokine generation phases. During the preliminary phase, soluble and crystalline urate salts initiate mRNA transcription for IL-1 $\beta$  and other proinflammatory cytokines precursors in macrophages, synthesis of NLRP3 inflammasome components, and formation of immune memory. Enhanced transcription of IL-1 $\beta$  and other cytokine precursors is implemented *via* PRAS49-AKT-mTOR signaling, IL-1ra anti-inflammatory factor and TLR-MyD88-IRAK-NF- $\kappa$ B pathway; the enhanced synthesis of NLRP3 inflammasome components provided *via* the TLR-NF- $\kappa$ B pathway. The immune memory develops due to the epigenetic modifications, associated with (de-) acetylation and (de-) methylation of histones and DNA. During the next phase, the effect of soluble and crystalline urate salts upon macrophages promotes NLRP3 inflammasome activation, due to the following events: 1. K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> and Ca<sup>2+</sup> ionic currents shift; 2. lysosomal and mitochondrial damage, leading to the cathepsin B release and enhancement of reactive oxygen production, respectively; 3. NLRP3 relocation between the endoplasmic reticulum, Golgi complex and cytosol; 4. alteration of the NLRP3 structure due to auxiliary proteins attachment, phosphorylation, ubiquitination and acetylation. The NLRP3 inflammasome activity results into increased caspase 1 production which, in turn, produces IL-1 $\beta$  and pyroptotic pores proteins. The pyroptotic pores allow IL-1 $\beta$  passage, which further amplifies inflammation. During the pyroptosis, soluble and crystalline urate salts release from the cells, further increasing inflammation and tissue damage. Understanding the mechanisms of gout-associated inflammation helps us to formulate promising approaches to development of novel treatments. Macrophages are the key cells to crystal-induced inflammation development. Thus, new biotechnologies based on macrophage engineering may appear to be prospective in gout treatment. In this review, we have analyzed the prospects of M3 phenotype macrophages (AB-M3) usage in therapy, unlike M1 and M2 phenotypes, is able to produce anti-inflammatory cytokines in response to the inflammatory factors and, therefore, to inhibit crystal-induced inflammation. Meanwhile, unlike the anti-IL-1 $\beta$  medications, e.g., canakinumab, targeting a single end product of the gout inflammation (IL-1 $\beta$ ), АВ-M3 macrophages inhibit not only IL-1 $\beta$  production, but also a group of other inflammatory cytokines.

*Keywords:* gout, inflammasome, macrophages, MSU, IL-1 $\beta$

Написание обзора поддержано Российским фондом фундаментальных исследований (РФФИ) по результатам конкурсного отбора научных проектов в качестве победителя конкурса ЯМИФ\_Г – Конкурс проектов 2018 г. фундаментальных научных исследований, проводимый совместно РФФИ и Японским фондом медицинских исследований.

## Введение

Подагра является самой распространенной причиной воспалительного артрита. В мире в разных странах от этого заболевания страдают от 0,1 до 2,0% жителей, а в возрастной группе 50-60 лет – 4-6% [56]. Главным этиологическим фактором подагры является гиперурикемия (превышение концентрации мочевой кислоты в крови

значений 6–7 мг/л [31] с образованием растворимых уратов (соли и эфиры мочевой кислоты) и труднорастворимых кристаллов уратов в суставах и тканях [64]. Клинически это проявляется острыми приступами воспаления суставов, появлением подагрических узлов — тофусов, а при отсутствии лечения увеличением частоты приступов и прогрессирующим разрушением суставов [32, 79]. Осложнения подагры часто выходят за рамки суставов. У пациентов с подагрой наблюдается более высокая частота сердечно-сосудистых заболеваний [80], диабета 2 типа и хронических заболеваний почек [82], метаболического синдрома [96] и рака [55, 107]. Общим звеном этих заболеваний является воспаление, в котором растворимые ураты и кристаллы уратов возможно действуют как триггеры.

Клеточной мишенью растворимых уратов и кристаллов уратов являются иммунные клетки [100, 105], среди которых моноциты и макрофаги играют ключевую роль в развитии подагры [15, 104]. На мышинных моделях подагры показано, что циркулирующие моноциты первыми привлекаются к местам отложения кристаллов уратов в суставах и тканях [87]. Там моноциты дифференцируются в макрофаги — клетки, инициирующие воспаление. Макрофаги могут приобретать любой фенотип в континууме от провоспалительного М1 до противовоспалительного М2 [70]. И М1-, и М2-фенотип на действие воспалительных факторов усиливает продукцию воспалительных цитокинов. В результате формируется положительная обратная связь и развивается острое подагрическое воспаление.

Ранее, мы обосновали теоретическую возможность получения особого противовоспалительного М3-фенотипа макрофагов (АВ-М3) [61], который, в отличие от М1 и М2, на действие воспалительных факторов усиливает продукцию противовоспалительных цитокинов, и разработали технологию его получения [1, 2].

В обзоре проанализированы механизмы подагрического воспаления и перспективы использования АВ-М3-макрофагов для ограничения кристалл-индуцированное воспаление.

### 1. Стадии подагрического воспаления

Клетки врожденного иммунитета моноциты и макрофаги оснащены рецепторами распознавания образов (pattern recognition receptors, PRR), такими как Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLR), RIG-I-подобные рецепторы (RIG-like receptors, RLR) и Nod-подобные рецепторы (Nod-like receptors, NLR) [52]. Лиган-

дами PRR являются патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (pathogen-associated molecular patterns, PAMP) и опасные молекулярные паттерны (danger associated molecular patterns, DAMP). К PAMP относятся липополисахариды (ЛПС), пептидогликаны, флагеллины, липотейхоевая кислота бактерий, нуклеиновые кислоты вирусов и неметилированные мотивы CpG, имитирующие бактериальную ДНК [60]. К DAMP относятся поврежденные молекулы [77] и нормальные молекулы, которые высвобождаются из клеток при некрозе, такие как нуклеиновые кислоты, АТФ, окисленные липопротеины низкой плотности, цитокины IFN $\gamma$ , IL-1 $\beta$  и др. [68], а также ураты [84].

После контакта PRR с PAMP или DAMP, иммунные клетки приобретают способность к более сильному воспалительному ответу на повторное действие PAMP или DAMP [9, 10]. Этот феномен был обозначен как праймирование или память врожденного иммунитета [15]. В контексте этого феномена, растворимые ураты и кристаллы уратов можно рассматривать как DAMP, который может сформировать память в иммунных клетках — основу последующего острого и хронического воспаления.

Воспаление при подагре связано с активацией инфламмосомы NLRP3 в моноцитах и макрофагах, усилением продукции IL-1 $\beta$ , других провоспалительных цитокинов и пироптозом [67, 91]. Процесс развития воспаления делят на две стадии: 1) подготовки и 2) генерации провоспалительных цитокинов.

#### 1.1. Стадия подготовки

На стадии подготовки происходят три ключевых события — усиление транскрипции предшественника IL-1 $\beta$  (про-IL-1 $\beta$ ), синтез компонентов инфламмосомы NLRP3 и формирование памяти в клетках врожденного иммунитета. На этой стадии разные PAMP и DAMP, включая растворимые ураты и кристаллы уратов, действуя на PRR, могут инициировать все эти события [7, 15]. При этом надо иметь в виду, что по мере нарушения метаболизма мочевой кислоты, первоначально будет наблюдаться увеличение концентрации растворимых уратов в крови, а потом при достижении пороговых значений кристаллизации — образование кристаллов уратов. Поэтому сначала растворимые ураты будут действовать на моноциты крови, а затем, когда кристаллы накопятся в суставах, а моноциты дифференцируются в макрофаги — на эти макрофаги начнут действовать кристаллы уратов.

### 1.1.1. Транскрипция предшественника IL-1 $\beta$

Эффект растворимых уратов на продукцию про-IL-1 $\beta$  доказала группа Csişan, показав, что на фоне повышенных концентраций растворимых уратов повторная стимуляция моноцитов здоровых доноров *in vitro* сопровождается более высокой транскрипцией гена про-IL-1 $\beta$ , по сравнению с интактными клетками, а также что моноциты пациенты с подагрой имеют более высокие уровни мРНК про-IL-1 $\beta$  по сравнению со здоровыми людьми [27]. Было выявлено, что растворимые ураты индуцировали фосфорилирование протеинкиназы В (Protein kinase B, АКТ) и богатого пролином субстрата АКТ 40 кДа (Proline-Rich Akt Substrate of 40 kDa, PRAS 40), который, в свою очередь активировал мишень рапамицина млекопитающих (mammalian Target Of Rapamycin, mTOR) с последующим снижением аутофагии продукции антагониста рецептора IL-1 (IL-1ra). Таким образом, подготовка клеток растворимыми уратами, вероятно, опосредуется PRAS40-АКТ-mTOR сигнальным путем и анти-воспалительным фактором IL-1ra.

В исследованиях *in vitro* было показано, что кристаллы уратов также могут стимулировать выработку макрофагами про-IL-1 $\beta$ , и что происходит это через цитозольный адаптерный белок Myeloid Differentiation primary response gene 88 (MyD88) [19]. MyD88 передает сигнал от TLR и рецептора IL-1 (IL-1R) к IL-1R-ассоциированной киназе (Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase, IRAK) и, таким образом, активирует фактор транскрипции  $\kappa$ B (Nuclear Factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) и последующую активацию воспалительных генов про-IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-6, IL-12 p40 и др. [73]. Однако, важно отметить, что для чистых кристаллов уратов рецепторы пока не обнаружены [72], поэтому сам кристалл уратов не может активировать иммунные клетки через TLR или IL-1R. Вместе с тем кристаллы уратов могут адсорбировать белки, например растворимый CD14 [89], который может взаимодействовать с TLR и индуцировать воспалительные реакции. Выяснилось, что воспалительный ответ на кристаллы уратов зависит от адсорбированных белков, и что их состав меняется в ходе воспаления [6]. Например, IgG адгезированный на кристаллах уратов может усилить, а AroB [82], AroE или липопротеиды низкой плотности [86] ослабить воспаление. Предположение о других лигандах TLR при действии кристаллов уратов появилось, когда у пациентов с подагрой и у мышей, которым вводили кристаллы уратов, обнаружили увеличение концентрации эндогенных лигандов TLR4 – белков MRP-8 (Myeloid-Related Protein, MRP) и MRP-14 [47]. Возможно, что MRP-8 и MRP-14 при взаимодей-

ствии с TLR активируют NF- $\kappa$ B и инициируют синтез про-IL-1 $\beta$ .

Значимость TLR/MyD88/NF- $\kappa$ B пути для воспалительных ответов на кристаллы уратов показали мыши, лишённые генов TLR или MyD88, у которых продукция IL-1 $\beta$  была существенно снижена [58].

### 1.1.2. Продукция молекулярных компонентов инфламмосомы NLRP3

На стадии подготовки также происходит синтез компонентов инфламмосомы NLRP3. В условиях *in vitro* показано, что синтез NLRP3 на уровне транскрипции запускают разные PRR, такие как TLR4, который воспринимает разные PAMP или DAMP, например ЛПС, или другие рецепторы, передающие сигналы на активацию NF- $\kappa$ B [7, 58]. Показано, что иммунные клетки мышей с дефицитом TLR слабее реагировали на кристаллы уратов, по сравнению с клетками нормальных мышей [58]. Возможно, кристаллы уратов с адсорбированными белками или MRP-8 и MRP-14, действуя на TLR, активируют NF- $\kappa$ B и инициируют синтез не только про-IL-1 $\beta$ , но и компонентов инфламмосомы.

### 1.1.3. Эпигенетические механизмы в формировании памяти врожденного иммунитета

На стадии подготовки, наряду с увеличением синтеза про-IL-1 $\beta$  и компонентов инфламмосомы, в моноцитах/макрофагах происходят эпигенетические модификации [8, 85]. Эти события формируют память врожденного иммунитета, которая обеспечит более сильный воспалительный ответ на последующее действие кристаллов уратов [10, 15].

Эпигенетические модификации возникают в результате (де-) ацетилирования и (де-) метилирования гистонов и ДНК. Они влияют на экспрессию гена не меняя структуру ДНК [45, 76]. Ацетилирование гистонов регулируют ацетилтрансферазы и деацетилазы, а метилирование – метилтрансферазы и деметилазы [53]

Предполагается, что эпигенетические модификации, индуцированные растворимыми уратами, опосредуются через АКТ-mTOR сигнальный путь [5, 28] и через метилирование гистонов [27].

Показано, что кристаллы уратов также усиливают активность mTOR в моноцитах человека [23] и что у пациентов с подагрой, по сравнению со здоровыми людьми, более высокая экспрессия генов пути mTOR, и более низкая экспрессия фосфатазы с двойной субстратной специфичностью PTEN (Phosphatase and Tensin homolog, PTEN), ингибитора mTOR [97]. Воспалительные mTOR-зависимые реакции на кристаллы уратов, по-видимому, также зависят от эпигенетических

механизмов, поскольку ромидепсин, ингибитор гистондеацетилазы (Histone Deacetylases, HDAC), снижал продукцию цитокинов в мононуклеарных клетках периферической крови (Peripheral Blood Mononuclear Cell, PBMC) в ответ на действие кристаллов уратов [25]. Ингибирование HDAC приводило к усилению экспрессии SOCS1 (Suppressor Of Cytokine Signaling 1, SOCS1) и снижению фосфорилирования факторов транскрипции провоспалительных генов STAT1 (Signal Transducer and Activator of Transcription, STAT) и STAT3 [18, 23]. Учитывая, что SOCS1 направляет воспалительные молекулы на деградацию в протеосомы [20, 25], можно предположить, что кристаллы уратов каким-то образом активируют HDAC, это приводит к удалению ацетильных групп с гистонов, в результате снижается экспрессии SOCS1 и активируются STAT1 и STAT3. Оба сдвига способствуют увеличению продукции провоспалительных цитокинов.

Интересно, что в ответ на ромидепсин уровни мРНК IL-1 $\beta$  были снижены, а транскрипты компонентов инфламмосомы не изменялись [25]. Это показывает специфичность эпигенетического контроля в отношении продукции цитокинов и компонентов инфламмосомы при кристаллиндуцированном воспалении. Интересно также, что растворимые ураты праймируют иммунные клетки на продукцию IL-1 $\beta$  вовлекая метилирование гистонов, а кристаллы уратов – деацетилирование гистонов.

Важность эпигенетических модификаций также подтвердили эксперименты с бутиратом, ингибитором HDAC класса I. Было показано, что бутират снижает активацию NF- $\kappa$ B [75] и, вероятно, благодаря этому подавляет индуцированную кристаллами уратов продукцию IL-1 $\beta$  в клетках пациентов с подагрой [24].

После стадии подготовки, иммунная память макрофагов обеспечит быструю активацию инфламмосомы и увеличенный синтез IL-1 $\beta$  при последующем взаимодействии уратов и кристаллов уратов с макрофагами.

### **1.2. Стадия генерации провоспалительных цитокинов**

На этой стадии происходит сборка инфламмосомы NLRP3 из ее компонентов, продукция IL-1 $\beta$  с помощью собранной NLRP3 и высвобождение IL-1 $\beta$  из клеток через пиропототические поры.

#### **1.2.1. Сборка и активация инфламмосомы NLRP3**

NLRP3 является членом семейства внутриклеточных NLR. В собранном виде инфламмосома NLRP3 состоит из белка NLRP3, связанного

с апоптозом Speck-подобного белка, содержащего домен CARD (Apoptosis-associated Speck-like protein containing a CARD, ASC; CARD – домен, активирующий каспазу) и про-каспазы-1 [92]. Молекула белка NLRP3 содержит три домена: домен богатый повторами с лейцином (Leucine-Rich Repeat, LRR), промежуточный домен NACHT и пириновый домен (Pyrin Domain, PYD) [92]. PYD необходим для взаимодействия NLRP3 с аналогичным доменом в ASC [95], NACHT нужен для связывания и гидролиза АТФ, необходимого для олигомеризации NLRP3 [37], а LRR распознает разные DAMP и взаимодействует с NIMA-связанная Ser/Thr (Nek) киназой (Nek7) [103]. Nek7 катализирует олигомеризацию NLRP3 [103]. После олигомеризации NLRP3 привлекает белок ASC [16]. ASC состоит из N-концевого домена PYD, который связывается с доменом PYD белка NLRP3 и C-концевого домена CARD, который взаимодействует с про-каспазой-1.

#### **1.2.2. Синтез и высвобождение IL-1 $\beta$ и пироптоз**

После сборки NLRP3 инфламмосома представляет собой мультимолекулярную платформу по производству воспалительного цитокина IL-1 $\beta$  и белков мембранных каналов для выделения IL-1 $\beta$  [14]. NLRP3 играет критически важную роль в развитии воспаления при подагре. Так, было показано, что у мышей с делецией NLRP3 [63] или LRR [46] после введения кристаллов уратов признаки воспаления были выражены существенно меньше. В другом исследовании Martinon и соавт. [67] обнаружили, что у мышей с дефицитом ASC продукция IL-1 $\beta$  была существенно ослаблена. Эти исследования ясно демонстрируют, что NLRP3 имеет ключевое значение для распознавания кристаллов уратов, продукции IL-1 $\beta$  и запуска воспаления.

О механизме NLRP3-индуцированного воспаления известно следующее. Когда ASC, в составе активной инфламмосомы NLRP3, рекрутирует про-каспазы-1 через свои домены CARD [78], происходит сближение про-каспаз-1 и их взаимное ауторасщепление до активной каспазы 1. Активная каспаза 1 может расщеплять предшественники про-IL-1 $\beta$  и про-IL-18 до активных форм IL-1 $\beta$  и IL-18 [12]. Каспаза-1 также расщепляет газдермин D (Gasdermin D, GSDMD) с образованием домена N-концевого фрагмента GSDMD [81, 102]. Эти домены олигомеризуются на плазматической мембране и образуют пиропототические поры [13], через которые высвобождаются медиаторы воспаления, включая IL-1 $\beta$  [44] и другие DAMP, такие как ДНК, АТФ и ASC. Высвобождаемые DAMP дополнительно

привлекают иммунные клетки и усиливают воспаление [36]. Образование пироптоических пор может привести к гибели клетки, которая обозначается термином — пироптоз. Пироптоз еще больше усиливает выброс IL-1 $\beta$  и воспаление [30].

IL-1 $\beta$  является основным медиатором подагрического воспаления и фактором разрушения хрящевой ткани сустава. Когда IL-1 $\beta$  связывается со своим рецептором IL-1R1, к цитоплазматической части рецептора присоединяется адапторный белок MyD88. Далее к рецептору присоединяются киназы IRAK и фактор 6, связанный с рецептором TNF (TNF Receptor Associated Factor 6, TRAF6). После этого собирается комплекс из I $\kappa$ B киназ (I $\kappa$ B kinase, IKK), который фосфорилирует и, благодаря этому деградирует ингибитор NF- $\kappa$ B — I $\kappa$ B. Активный NF- $\kappa$ B, с одной стороны, стимулирует транскрипцию цитокинов и хемокинов, которые усиливают IL-1 $\beta$  — опосредованное воспаление, а с другой — активирует продукцию компонентов инфламмосомы, которая продуцирует IL-1 $\beta$ . Таким образом происходит формирование провоспалительной петли положительной обратной связи и усиление воспаления у пациентов с подагрой [84, 90]. IL-1 $\beta$  вызывает вазодилатацию сосудов, привлечение нейтрофилов к месту отложения кристаллов [90], стимулирует выработку ферментов, разрушающих костную и хрящевую ткани [88], а действуя на центр регуляции и температуры в гипоталамусе, вызывает лихорадку [34].

Провоспалительный IL-1 $\beta$  — ключевой и наиболее изученный цитокин подагрического воспаления. Вместе с тем другие цитокины, такие как IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IL-18, IL-37 и TNF $\alpha$ , также играют роль в развитии воспаления при подагре. Роль этих цитокинов хорошо представлена в обзоре Meimei Wu и соавт. [105].

### **1.3. Активации и модификация инфламмосомы NLRP3**

Инфламмосома NLRP3 и продукция IL-1 $\beta$  вместе с другими воспалительными цитокинами играют важную роль в борьбе с инфекцией. Однако неконтролируемая активация NLRP3 может вызвать чрезмерное или хроническое воспаление, как это происходит не только при подагре, но и при сердечном приступе, инсульте или болезни Альцгеймера [62]. Для того, чтобы обеспечить достаточную для подавления инфекции активацию NLRP3, но не допустить чрезмерной активации, в клетке существует многокомпонентная система регуляции.

Взаимодействие растворимых уратов и/или кристаллов уратов с макрофагами генерирует четыре типа сигналов для активации сбор-

ки инфламмосомы NLRP3 [11, 14, 91, 104]. Это сигналы, генерируемые 1) ионными токами K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> и Ca<sup>2+</sup>; 2) повреждением лизосом и митохондрий; 3. изменением внутриклеточной локализации NLRP3 и 4. изменением пространственной структуры NLRP3.

#### **1.3.1. Изменения ионных токов K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> и Ca<sup>2+</sup> в активации NLRP3**

Показано, что кристаллы уратов могут увеличивать выход K<sup>+</sup> из клетки и благодаря этому активировать сигнальный путь ATP-P2X7R (P2X7 Receptor, P2X7R), ведущий к олигомеризации NLRP3 [51, 108]. Отток Cl<sup>-</sup> также играет важную роль в активации NLRP3. Это доказали эксперименты с блокаторами Cl<sup>-</sup> каналов, которые ингибировали сборку NLRP3 [37]. Наконец, оказалось, что и транспорт Ca<sup>2+</sup> влияет на активацию NLRP3. Это показали многие эксперименты [57, 71], включая эксперименты с хелатором Ca<sup>2+</sup>, который уменьшал и активацию NLRP3 и секрецию IL-1 $\beta$  [94].

#### **1.3.2. Роль поврежденных лизосом и митохондрий при фагоцитозе кристаллов в активации NLRP3**

Кристаллы уратов, после захвата макрофагами, попадают в фаголизосому. Кристаллы могут нарушить целостность вакуолярной мембраны и внутривакуолярный катепсин В может попасть в цитозоль. Поскольку активация NLRP3 снижена в макрофагах, лишенных катепсина В [38], предполагают, что катепсины каким-то образом вовлечены в активацию NLRP3.

Активация инфламмосомы NLRP3 при действии растворимых уратов и/или кристаллов уратов также зависит от митохондриальных реактивных форм кислорода (reactive oxygen species, ROS) [11]. Наличие дисульфидной связи в структуре белковых компонентов NLRP3 поддерживает предположение о чувствительности инфламмосомы NLRP3 к ROS [3]. Гипотеза о ROS-зависимой активации NLRP3 согласуется с данными о том, что ингибитор никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ)-оксидазы (катализирует образование супероксидного радикала) снижает активацию каспазы-1 и последующее производство IL-1 $\beta$  макрофагами в ответ на DAMP/АТФ [29], и о том, что антиоксиданты эффективно ингибируют активацию NLRP3 [41].

#### **1.3.3. Роль изменений внутриклеточной локализации инфламмосомы NLRP3 в ее активации**

Есть разные точки зрения на внутриклеточную локализацию белка NLRP3 до и после активации. Wang и соавт. [101] считают, что неактивная NLRP3 находится в цитозоле. Другие исследователи полагают, что до активации NLRP3 локализуется в эндоплазматическом ретикулуме

(ЭР), а затем в ходе активации перемещается к перинуклеарным, ассоциированным с митохондриями мембранам ЭР (Mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes, MAM) [69, 112]. Высвобождение из MAM позволяет NLRP3 присоединить цитозольный ASC для образования активной инфламмосомы [111]. Третья группа исследователей считает, что при активации NLRP3 перемещается из ЭР в аппарат Гольджи [21], поскольку нарушение везикулярного обмена между ЭР и аппаратом Гольджи ослабляет активацию NLRP3 [48]. Chen and Chen [21] высказали гипотезу, о том, что активаторы NLRP3 инициируют разборку сети транс-Гольджи (Trans-Golgi Network, TGN) с образованием дисперсного TGN (dTGN), в которой неактивный белок NLRP3 связывается с фосфатидилинозитолфосфатами (Phosphatidylinositol Phosphate, PIP) мембран dTGN. Дальше предполагается, что NLRP3 олигомеризуется и приобретает способность рекрутировать ASC с образованием активной инфламмосомы [21].

Дополнительная сложность пространственной регуляции сборки NLRP3 связана с посттрансляционными модификациями и изменениями локализации ASC. Так, для сборки инфламмосом NLRP3, по-видимому, необходимо убиквитинирование ASC [39]. Интересно, что фосфорилирование ASC киназами Syk и Jnk способствует присоединению ASC к NLRP3 [42], а фосфорилирование ASC с помощью киназы IκBα (IKKα), напротив, приводит к изолированию ASC в ядре, таким образом ингибируя сборку инфламмосомы NLRP3 [65]. Для присоединения ASC к NLRP3, ASC сначала прикрепляются к митохондриям, а затем с помощью микротрубочек митохондрии с ASC транспортируются к ЭР, где ASC присоединяется к NLRP3 [69].

Таким образом, изменение локализации белков NLRP3 и ASC является важным регуляторным механизмом в контроле сборки инфламмосомы NLRP3. Возможно, что разные сигналы активации используют разные пути переноса белка NLRP3: направленный к MAM или к TGN, хотя и тот, и другой приводит к активации инфламмосомы.

#### **1.3.4. Роль изменений структуры инфламмосомы NLRP3 в ее активации**

Изменения конформации NLRP3 – еще один уровень регуляции ее активности. Первое структурное изменение, которое происходит с белком NLRP3 связано с присоединением NEK7 к LRR [103]. В результате NACHT-LRR домены приобретают форму «серьги». Дальше с помощью домена NACHT происходит гидролиз АТФ [26], и

NLRP3 приобретает так называемую «открытую» конформацию готовую к полимеризации и активации [93]. Влияют ли ионные токи или ROS, индуцированные растворимыми уратами или кристаллами уратов на конформацию NLRP3, остается пока неизученным.

Важность конформационных изменений NLRP3 для ее активации подтвердили ингибиторы NLRP3. Так, связывание MCC950 с доменом NACHT блокирует гидролиз АТФ и стабилизирует «закрытую» конформацию NLRP3 [26, 93]. Другой ингибитор NLRP3, 3,4-метилendioкси-β-нитростирол связывается с доменами LRR и NACHT и также подавляет АТФ-азную активность NLRP3 [110]. Еще один ингибитор, CY09 конкурирует с АТФ за связывание с NACHT и нарушает олигомеризацию NLRP3 [54]. Наконец, ингибитор NLRP3 оридонин посредством ковалентной модификации цистеина 279 блокирует взаимодействие NEK7 с NLRP3, таким образом нарушая образование структуры «серьги» и «открытой» конформации NLRP3 [43].

Учитывая опасность чрезмерной активации NLRP3, не удивительно было обнаружить большое количество белков, которые контролируют ее активность [19]. Эти белки модифицируют активность NLRP3 посредством фосфорилирования, убиквитилирования и ацетилирования.

Тирозинкиназа Брутона (Bcr-tyrosine Kinase, BTK) является положительным регулятором NLRP3 [33]. Показано, что клетки пациентов с мутацией в BTK, или с мутацией целевых остатков тирозина в NLRP3, или клетки пациентов, получавших *in vivo* ингибиторы BTK, имели слабую активацию NLRP3 и высвобождение IL-1β [33]. Предполагается, что BTK фосфорилирует NLRP3 и таким образом делает возможным ассоциацию NLRP3 с dTGN [104] для дальнейшего перемещения из dTGN в цитозоль и взаимодействия с ASC. Интересно, что BTK способствует активации NLRP3 при низких концентрациях ЛПС, тогда как при высоких концентрации ЛПС, BTK превращается в негативный регулятор [63]. Эти данные позволили Alexander N.R. Weber и соавт. выдвинуть идею о BTK как о молекулярном рестае, который способствует активации NLRP3 при попадании инфекции или при стерильном воспалении, но отключает NLRP3 при чрезмерных концентрациях воспалительных агентов, чтобы предотвратить чрезмерное воспаление [63, 104]. Другим положительным регулятором активации NLRP3 является фосфатаза PTEN [50]. Взаимодействие PTEN с NLRP3 приводит к дефосфорилированию тирозину 32, что позволяет NLRP3 взаимодействовать с ASC [50]. Протеин-

киназа D (Proteinkinase D, PKD) фосфорилирует NLRP3 посередину 293, тем самым способствуя перемещению мембрано-связанной NLRP3 в цитозоль для сборки активного комплекса [111].

Другие посттрансляционные модификации NLRP3 связаны с убиквитилированием. Так, убиквитилирование NLRP3 F-бокс-белком L2 (FBXL2) или cullin-1 снижает стабильность NLRP3 [40] и/или блокирует рекрутирование ASC, и таким образом препятствует сборке инфламмосомы [99].

Ацетилирование — еще один способ регуляции NLRP3. В макрофагах ацетилирование NLRP3 способствует взаимодействию NLRP3 с ASC и сборке комплекса [59]. Эта модификация могла быть устранена NAD<sup>+</sup>-зависимой деацетилазой и SIRT2 (Sirtuin 2, SIRT2), который подавляет активацию инфламмосом [59]. Интересно, что в макрофагах старых мышей экспрессия SIRT2 была снижена и макрофаги таких мышей отвечали на стимулы повышенной активацией инфламмосом. Предположили, что усиление воспалительных процессов у стареющих людей может быть вызвано сниженной активностью SIRT2 [59].

Таким образом, сборка активной инфламмосомы находится под контролем сложного регуляторного механизма, который воспринимает разные стимулы и реорганизует внутриклеточное распределение, конформацию и посттрансляционные модификации компонентом инфламмосомы NLRP3.

## 2. Перспективы использования макрофагов в подавлении подагрического воспаления

Потребность в эффективных способах лечения подагры стимулирует разработку новых способов терапии. Макрофаги играют центральную роль в инициации острого и поддержании хронического воспаления при подагре. Поэтому немного удивительно, что интерес к разработке клеточной противовоспалительной терапии на основе макрофагов стал появляться совсем недавно [18]. Макрофаги обладают секреторной активностью в широком диапазоне от воспалительной до противовоспалительной. Воспалительные факторы среды, такие как ЛПС и IFN $\gamma$ , усиливают продукцию воспалительных цитокинов, и программируют антимикробный, антиопухолевый и провоспалительный M1-фенотип, а противовоспалительные цитокины, такие как IL-10, IL-13 или TGF- $\beta$ , стимулируют продукцию противовоспалительных цитокинов, и программируют антипаразитарный противовоспалительный M2-фенотип макрофагов [75]. Логичным было предположить, что увеличение количества M2-макрофагов в зоне воспаления будет способствовать подавлению

воспалительной реакции [4, 109]. Действительно, при артрите адаптивный трансфер макрофагов был терапевтически заметным [17]. Однако фенотип макрофагов сильно зависит от микроокружения [70] и введение M2-макрофагов в зону воспаления не приводило к стойкому противовоспалительному эффекту, потому что воспалительная среда перепрограммировала M2-макрофаги в провоспалительный M1-фенотип.

Мы предположили, что можно запрограммировать M3-фенотип, который, в отличие от M1- и M2-фенотипов, на действие воспалительных факторов может продуцировать противовоспалительные цитокины (AB-M3) и благодаря этому подавлять кристалл-индуцированное воспаление. При разработке способа программирования AB-M3-макрофагов мы исходили из представлений о дихотомии провоспалительного сигнала в макрофагах. Кратко, многие сигнальные пути формирования фенотипа макрофага, JNK-, PI3K/Akt-, Notch-, JAK/STAT-, TGF- $\beta$ /SMAD/non-SMAD-, TLR/NF- $\kappa$ B-, EGF- и VEGF-пути и др. имеют бифуркацию [49, 61]. Сигнальные пути M1-фенотипа, имеют ответвление на активацию продукции противовоспалительных M2-цитокинов, а сигнальные пути M2-фенотипа — ответвление на активацию продукции воспалительных M1-цитокинов. Наличие таких бифуркаций позволяет получить M3-фенотип. Действительно, блокада провоспалительной ветви внутриклеточного сигнального пути, активируемого воспалительными M1-факторами, должна в условиях M1-стимуляции привести к активации оставшейся интактной противовоспалительной M2-ветви и продукции M2-цитокинов.

С учетом того, что [3] критически важным фактором синтеза IL-1 $\beta$  при подагре является инфламмосома и [4] секреция противовоспалительного цитокина TGF- $\beta$ 1 макрофагами является важнейшим фактором спонтанного разрешения кристалл-индуцированного воспаления [22], логика программирования AB-M3-фенотипа состояла в том, чтобы заблокировать внутриклеточную провоспалительную ветвь кристалл-индуцированного сигнала, идущую через активацию инфламмосомы, и сохранить и усилить противовоспалительную ветвь, идущую на активацию продукции TGF- $\beta$ 1. При программировании AB-M3-фенотипа мы использовали MCC950 — ингибитор инфламмосомы NLRP3 [91] для блокады воспалительного кристалл-индуцированного пути, предполагая, что кристалл-индуцированный сигнал, идущий на активацию синтеза TGF- $\beta$ 1 будет сохранен. Для дополнительного ингибирования инфламмосомы и стимуляции секреции противовоспалительных



тельных цитокинов добавляли противовоспалительный цитокин IL-4.

Результаты работы подтвердили нашу гипотезу о том, что АВ-М3-фенотип, полученный с помощью сочетанного блокирования NLRP3 и активации противовоспалительных путей, может ограничить кристалл-индуцированное воспаление *in vitro* [1]. АВ-М3-макрофаги ограничили кристалл-индуцированную продукцию воспалительного цитокина IL-1 $\beta$  и увеличили продукцию противовоспалительного цитокина TGF- $\beta$ 1 по сравнению с М0-макрофагами. В экспериментах *in vivo* АВ-М3-макрофаги предотвратили кристалл-индуцированную воспалительную реакцию в подушечке лапы мыши (подано в печать).

Таким образом, макрофаги могли бы стать хорошей мишенью для разработки клинической версии технологии АВ-М3-макрофагов.

Можно обозначить несколько потенциальных возможностей АВ-М3-макрофагов в лечении подагрического артрита, не поддающегося традиционным методам воздействия.

Во-первых, лекарственные препараты антител против IL-1 $\beta$ , такие как канакинумаб блокируют лишь один конечный продукт подагрического воспаления – IL-1 $\beta$ , не затрагивая механизм производства IL-1 $\beta$  и не снижают содержание других воспалительных медиаторов, которые выделяют активированные кристаллами макрофаги. С большой вероятностью АВ-М3-макрофаги снижают не только продукцию IL-1 $\beta$ , но и других воспалительных цитокинов.

Во-вторых, введенные АВ-М3-макрофаги, продуцируя TGF- $\beta$ , будут перепрограммировать резидентные макрофаги на противовоспалительный М2-фенотип. Это будет способствовать подавлению хронического воспаления в суставе.

В-третьих, терапия, действующая на специфическую NLRP3 инфламмасому и не затрагивающая другие инфламмосомы и механизмы высвобождения IL-1 $\beta$ , вероятно будет обладать большей безопасностью для пациентов, так как незатронутые инфламмосомы будут по-прежнему обеспечивать иммунную защиту организма. Кроме того, избирательная блокада NLRP3 может иметь более высокий терапевтический потенциал, по сравнению с анти-IL-1 $\beta$  терапией, так как приводит к одновременной блокаде IL-1 $\beta$ , IL-18 и пироптоза [98].

В-четвертых, возможно, что комбинированная терапия АВ-М3 с противовоспалительными препаратами системного и/или локального действия даст наилучший результат в лечении кристалл-индуцированного воспаления.

## Выводы

Представленные в обзоре данные о взаимодействии растворимых уратов и кристаллов уратов с макрофагами при подагре можно суммировать в трех основных положениях.

1. При увеличении концентрации мочевой кислоты, растворимые ураты праймируют циркулирующие моноциты через PRAS40-АКТ-mTOR сигнальный путь с последующим снижением противовоспалительного фактора IL-1ra. Это приводит к повышению уровня про-IL-1 $\beta$  в клетках. Сверхнасыщенные ураты кристаллизуются в кристаллы уратов. Разные DAMP и PAMP, включая, кристаллы уратов могут активировать TLR/MyD88/NF- $\kappa$ B-зависимый путь. В результате увеличивается синтез компонентов инфламмосомы NLRP3. Увеличенные уровни про-IL-1 $\beta$  и компонентов NLRP3 вместе с эпигенетическими модификациями в моноцитах и макрофагах формируют память, которая обеспечит более сильный воспалительный ответ клеток при повторном действии кристаллов уратов или других DAMP. Все эти события знаменуют собой стадию подготовки подагрического воспаления.

2. Моноциты и макрофаги в ответ на последующее действие кристаллов уратов инициируют несколько внутриклеточных событий, которые запускают сборку активной инфламмосомы NLRP3. К таким событиям относятся: 1) увеличение выходящих токов K<sup>+</sup> и Cl<sup>-</sup> и увеличение входящего Ca<sup>2+</sup>; 2) выход катепсинов из лизосом и свободных радикалов из митохондрий; 3) изменение внутриклеточной локализации белка NLRP3 и ASC, позволяющее связываться компонентам инфламмосомы и 4) конформационные модификации белка NLRP3, позволяющие NLRP3 присоединять другие компоненты инфламмосомы. Окончательную настройку активного состояния инфламмосомы NLRP3 обеспечивают посттрансляционные модификации белка NLRP3 и ASC с помощью фосфорилирования, убиквитилирования и ацетилирования. Все эти события отражают хорошо регулируемый процесс сборки и активации инфламмосомы.

3. Активность инфламмосомы NLRP3 проявляется в продукции активной каспазы 1, которая продуцирует воспалительный цитокин IL-1 $\beta$  и белки пироптоических пор. Через пироптоически поры высвобождаются IL-1 $\beta$  и другие DAMP, которые еще больше усиливают воспаление. При пироптозе из клеток высвобождаются растворимые ураты и кристаллы уратов, еще больше усиливая воспаление и повреждение тканей.

Макрофаги играют ключевую роль в развитии кристалл-индуцированного воспаления. Поэтому разработка новых биотехнологий основанных на макрофагах может оказаться весьма перспек-

тивной в лечении подагры. Исследования проведенные на мышинных моделях и репрограммированных макрофагах делают это предположение убедительным.

## Список литературы / References

1. Калиш С.В., Лямина С.В., Кузнецова Л.В., Буданова О.П., Логачев В.А., Пихлак А.Э., Мальшев И.Ю. Антивоспалительный искусственно запрограммированный М3 фенотип макрофагов ограничивает кристалл-индуцированное подагрическое воспаление *in vitro* // Патогенез, 2020. № 2. С. 45-52. [Kalish S.V., Lyamina S.V., Kuznetsova L.V., Budanova O.P., Logachev V.A., Pihlak A.E., Malyshev I.Yu. The anti-inflammatory, artificially programmed M3 macrophage phenotype restricts crystal-induced gouty inflammation *in vitro*. *Patogenez = Pathogenesis*, 2020, no. 2, pp. 45-52. (In Russ.)]
2. Мальшев И.Ю., Пихлак А.Э., Кузнецова Л.В., Калиш С.В., Лямина С.В., Логачев В.А. Модифицированный антивоспалительный макрофаг, способ его получения и применения // Патент № 2739572 Российская Федерация, МПК C12N 5/0786 (2010.01) A61K 35/15 (2015.01) A61P 29/00 (2006.01). № 2017105030: заявл. 06.12.2020, опубл. 25.12.2020, С. 1-25. [Malyshev I.Yu., Pihlak A.E., Kuznetsova L.V., Kalish S.V., Lyamina S.V., Logachev V.A. Modified anti-inflammatory macrophage, a method for production and use thereof. // Patent No. 2739572 Russian Federation, IPC C12N5/0786 (2010.01) A61K 35/15 (2015.01) A61P 29/00 (2006.01). No. 2017105030, application 06.12.2020, publ. 25.12.2020, pp. 1-25].
3. Abais J.M., Xia M., Zhang Y., Boini K.M., Li P.L. Redox Regulation of NLRP3 Inflammasomes: ROS as Trigger or Effector? *Antioxid. Redox Signal.*, 2015, Vol. 22, no. 13, pp. 1111-1129.
4. Alvarez M.M., Liu J.C., Trujillo-de Santiago G., Cha B.H., Vishwakarma A., Ghaemmaghami A.M., Khademhosseini A. Delivery strategies to control inflammatory response: Modulating M1-M2 polarization in tissue engineering applications. *J. Control. Release*, 2016, Vol. 240, pp. 349-363.
5. Arts-Rob J.W., Novakovic B., ter Horst R., Carvalho A., Bekkering S., Lachmandas E., Rodrigues F., Silvestre R., Cheng S., Shuang-Yin W., Habibi E., Gonçalves Luís G., Mesquita I., Cunha C., van Laarhoven A., van de Veerdonk F.L., Williams D.L., van der Meer Jos W.M., Logie C., O'Neill L.A., Dinarello C.A., Riksen Niels P., van Crevel R., Clish C., Notebaart Richard A., Joosten A.B., Stunnenberg H.G. Glutaminolysis and fumarate accumulation integrate immunometabolic and epigenetic programs in trained immunity article glutaminolysis and fumarate accumulation integrate immunometabolic and epigenetic programs in trained immunity. *Cell Metab.*, 2016, Vol. 24, no. 6, pp. 807-819.
6. Barbero E, Russo L, Vitali M, Piella J, Salvo I, Borrajo M.L, Busquets-Fité M., Grandori R, Bastús N.G., Casals E, Puentes V. Formation of the Protein Corona: The Interface between Nanoparticles and the Immune System. *Semin. Immunol.*, 2017, Vol. 34, pp. 52-60.
7. Bauernfeind F.G., Horvath G., Stutz A., Alnemri E.S., Mac Donald K., Speert D., Fernandes-Alnemri T., Wu J., Monks B.G., Fitzgerald K.A., Hornung V., Latz E. Cutting Edge: NF- $\kappa$ B activating pattern recognition and cytokine receptors license NLRP3 inflammasome activation by regulating NLRP3 expression. *J. Immunol.*, 2009, Vol. 183, no. 2, pp. 787-791.
8. Bekkering S., Arts R.J., Novakovic B., Kourtzelis I., vander Heijden C.D., Li Y., Popa C.D., ter Horst R., van Tuij J., Netea-Maier R.T., van de Veerdonk F.L., Chavakis T., Joosten L.A., van der Meer J.W., Stunnenberg H., Riksen N.P., Netea M.G. Metabolic induction of trained immunity through the mevalonate pathway. *Cell*, 2018, Vol. 172, no. 1-2, pp. 135-146.e9.
9. Boraschi D., Italiani P. Innate immune memory: Time for adopting a correct terminology. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, 799. doi: 10.3389/fimmu.2018.00799.
10. Bowdish D.M., Loffredo M.S., Mukhopadhyay S., Mantovani A., Gordon S. Macrophage receptors implicated in the 'adaptive' form of innate immunity. *Microbes Infect.*, 2007, Vol. 9, no. 14-15, pp. 1680-1687.
11. Braga T.T., Forni M.F., Correa-Costa M., Ramos R.N., Barbuto J.A., Branco P., Castoldi A., Hiyane M.I., Davanzo M.R., Latz E., Franklin B.S., Kowaltowski A.J., Camara N.O. Soluble Uric Acid Activates the NLRP3 Inflammasome. *Sci. Rep.*, 2017, Vol. 7, no. 13, pp. 1-14.
12. Brough D., Rothwell N.J. Caspase-1-dependent processing of pro-interleukin-1beta is cytosolic and precedes cell death. *J. Cell Sci.*, 2007, Vol. 120, no. 5, pp. 772-781.
13. Broz P., Pelegrín P. The gasdermins, a protein family executing cell death and inflammation. *Nat. Rev. Immunol.*, 2020, Vol. 20, no. 3, pp. 143-157.
14. Broz P.D., Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling. *Nat. Rev. Immunol.*, 2016, Vol. 16, no. 7, pp. 407-420.
15. Cabău G., Crişan T.O., Klück V., Popp R.A., Joosten L.A. Urate-induced immune programming: Consequences for gouty arthritis and hyperuricemia. *Immunol. Rev.*, 2020, Vol. 294, no. 1, pp. 92-105.

16. Cai X., Chen J., Xu H., Liu S., Jiang Q.X., Halfmann R., Chen Z.J. Prion-like polymerization underlies signal transduction in antiviral immune defense and inflammasome activation. *Cell*, 2014, Vol. 156, no. 6, pp. 1207-1222.
17. Chan M., Gómez-Aristizábal A., Gandhi R. *Ex vivo* polarized pro-inflammatory vs. homeostatic monocytes/macrophages elicit differential responses within a human osteoarthritic joint explant model. *Osteoarthr. Cartil.*, 2019, Vol. 27, Suppl. 1, pp. 379-380.
18. Chan M.W.Y., Viswanathan S. Recent progress on developing exogenous monocyte / macrophage-based therapies for inflammatory and degenerative diseases. *Cytotherapy*, 2019, Vol. 21, no. 4, pp. 393-415.
19. Chen C.J., Shi Y., Hearn A., Fitzgerald K., Golenbock D., Reed G., Akira S., Rock K.L. MyD88-dependent IL-1 receptor signaling is essential for gouty inflammation stimulated by monosodium urate crystals. *J. Clin. Invest.*, 2006, Vol. 116, no. 8, pp. 2262-2271.
20. Chen D., Frezza M., Schmitt S., Kanwar J., Dou Q.P. Bortezomib as the first proteasome inhibitor anticancer drug: current status and future perspectives. *Curr. Cancer Drug Targets*, 2011, Vol. 11, no. 3, pp. 239-253.
21. Chen J.C., PtdIns4P on dispersed trans-Golgi network mediates NLRP3 inflammasome activation. *Nature*, 2018, Vol. 564, no. 7764, pp. 71-76.
22. Chen Y.H., Hsieh S.C., Chen W.Y., Li K.J., Wu C.H., Wu P.C., Tsai C.Y., Yu C.L. Spontaneous resolution of acute gouty arthritis is associated with rapid induction of the anti-inflammatory factors TGF  $\beta$  1, IL-10 and soluble TNF receptors and the intracellular cytokine negative regulators CIS and SOCS3. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2017, Vol. 13, no. 11, pp. 639-647.
23. Chung Y., Kim D., Lee W. Monosodium urate crystal-induced pro-interleukin-1  $\beta$  production is post-transcriptionally regulated via the p38 signaling pathway in human monocytes. *Sci. Rep.*, 2016, Vol. 6, 34533. doi: 10.1038/srep34533.
24. Cleophas M.C., Crişan T.O., Lemmers H., Toenhake-Dijkstra H., Fossati G., Jansen T.L., Dinarello C.A., Netea M.G., Joosten L.A. Suppression of monosodium urate crystal-induced cytokine production by butyrate is mediated by the inhibition of class I histone deacetylases. *Ann. Rheum. Dis.*, 2015, Vol. 75, no. 3, pp. 593-600.
25. Cleophas M.C., Crişan T.O., Klück V., Hoogerbrugge N., Netea-Maier R.T., Dinarello C.A., Netea M.G. Romidepsin suppresses monosodium urate crystal-induced cytokine production through upregulation of suppressor of cytokine signaling 1 expression. *Arthritis Res. Ther.*, 2019, Vol. 21, 50. doi: 10.1186/s13075-019-1834-x.
26. Coll R.C., Hill J.R., Day C.J., Zamoshnikova A., Boucher D., Massey N.L., Chitty J.L., Fraser J.A., Jennings M.P., Robertson A.A., Schroder K. MCC950 directly targets the NLRP3 ATP-hydrolysis motif for inflammasome inhibition. *Nat. Chem. Biol.*, 2019, Vol. 15, no. 6, pp. 556-559.
27. Crişan T.O., Cleophas M.C., Oosting M., Lemmers H., Toenhake-Dijkstra H., Netea M.G., Jansen T.L., Joosten L.A. Soluble uric acid primes TLR-induced proinflammatory cytokine production by human primary cells via inhibition of IL-1Ra. *Ann. Rheum. Dis.*, 2016, Vol. 75, no. 4, pp. 755-762.
28. Crişan T.O., Cleophas M.C., Novakovic B. Uric acid priming in human monocytes is driven by the AKT-PRAS40 autophagy pathway. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2017, Vol. 114, no. 21, pp. 5485-5490.
29. Cruz C.M., Rinna A., Forman H.J., Ventura A.L., Persechini P.M., Ojcius D.M. ATP Activates a reactive oxygen species-dependent oxidative stress response and secretion of proinflammatory cytokines in macrophages. *J. Biol. Chem.*, 2007, Vol. 282, no. 5, pp. 2871-2879.
30. Cullen S.P., Kearney C.J., Clancy D.M., Martin S.J. Diverse activators of the NLRP3 inflammasome promote IL-1 $\beta$  secretion by triggering necrosis article diverse activators of the NLRP3 inflammasome promote IL-1 $\beta$  secretion by triggering necrosis. *Cell Rep.*, 2015, Vol. 11, no. 10, pp. 1535-1548.
31. Dalbeth N., Phipps-Green A., Frampton C., Neogi T., Taylor W.J., Merriman T.R. Relationship between serum urate concentration and clinically evident incident gout: An individual participant data analysis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2018, Vol. 77, no. 7, pp. 1048-1052.
32. Dalbeth N., Merriman T.R., Stamp L.K. Gout. *Lancet*, 2016, Vol. 388, no. 55, pp. 2039-2052.
33. Dillen C., Delmiro G., Kraus H., Dickhöfer S., Daiber E., Münzenmayer L., Wahl S., Rieber N., Kümmerle-Deschner J., Yazdi A., Franz-Wachtel M., Macek B., Radsak M., Vogel S., Schulte B. Alexander N.R. Human NLRP3 inflammasome activity is regulated by and potentially targetable via BTK. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2017, Vol. 140, no. 4, pp. 1054-1067.e10.
34. Dinarello C.A. Infection, fever, and exogenous and endogenous pyrogens: some concepts have changed. *J. Endotoxin Res.*, 2004, Vol. 10, no. 4, pp. 201-222.
35. Duncan J.A., Bergstralh D.T., Wang Y., Willingham S.B., Ye Z., Zimmermann A.G., Ting J.P. Cryopyrin/NALP3 binds ATP/dATP, is an ATPase, and requires ATP binding to mediate inflammatory signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007, Vol. 104, no. 19, pp. 8041-8046.
36. Franklin B.S., Bossaller L., De Nardo D., Ratter J.M., Stutz A., Engels G., Brenker C., Nordhoff M., Mirandola S.R., Al-Amoudi A., Mangan M.S., Zimmer S., Monks B.G., Fricke M., Schmidt R.E., Espevik T., Jones B., Jarnicki A.G., Hansbro P.M., Busto P., Marshak-Rothstein A., Hornemann S., Aguzzi A., Kastenmüller W., Latz E. The adaptor ASC has extracellular and "prionoid" activities that propagate inflammation. *Nat. Immunol.*, 2014, Vol. 15, no. 8, pp. 727-737.

37. Green J.P., Yu S., Martín-Sánchez F., Pelegrin P., Lopez-Castejon G., Lawrence C.B., Brough D. Chloride regulates dynamic NLRP3-dependent ASC oligomerization and inflammasome priming. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2018, Vol. 115, no. 40, pp. 9371-9380.
38. Gu Y., Zhu Y., Deng G., Liu S., Sun Y., Lv W. Curcumin analogue AI-44 alleviates MSU-induced gouty arthritis in mice via inhibiting cathepsin B-mediated NLRP3 inflammasome activation. *Int. Immunopharmacol.*, 2021, Vol. 93, 107375. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107375.
39. Guan K., Wei C., Zheng Z., Song T., Wu F., Zhang Y., Cao Y., Ma S., Chen W., Xu Q., Xia W., Gu J., He X., Zhong H. MAVS promotes inflammasome activation by targeting ASC for K63-linked ubiquitination via the E3 Ligase TRAF3. *J. Immunol.*, 2015, Vol. 194, no. 10, pp. 4880-4890.
40. Han S., Lear T.B., Jerome J.A., Rajbhandari S., Snavely C.A., Gulick D.L., Gibson K.F., Zou C., Chen B.B., Mallampalli R.K. Lipopolysaccharide primes the NALP3 inflammasome by inhibiting its ubiquitination and degradation mediated by the SCF FBXL2 E3 ligase. *J. Biol. Chem.*, 2015, Vol. 290, no. 29, pp. 18124-18133.
41. Haneklaus M., Neill L.A., Coll R.C. Modulatory mechanisms controlling the NLRP3 inflammasome in inflammation: recent developments. *Curr. Opin. Immunol.*, 2013, Vol. 25, no. 1, pp. 40-45.
42. Hara H., Tsuchiya K., Kawamura I., Fang R., Hernandez-Cuellar E., Shen Y., Mizuguchi J., Schweighoffer E., Tybulewicz V., Mitsuyama M. Phosphorylation of the adaptor ASC acts as a molecular switch that controls the formation of speck-like aggregates and inflammasome activity. *Nat. Immunol.*, 2013, Vol. 14, no. 12, pp. 1247-1255.
43. He H., Jiang H., Chen Y., Ye J., Wang A., Wang C., Liu Q., Liang G., Deng X., Jiang W., Zhou R. Oridonin is a covalent NLRP3 inhibitor with strong anti-inflammasome activity. *Nat. Commun.*, 2018, Vol. 9, no. 1, pp. 1-12.
44. Heilig R., Dick M.S., Sborgi L., Meunier E., Hiller S.B. The Gasdermin-D pore acts as a conduit for IL-1 $\beta$  secretion in mice. *Eur. J. Immunol.*, 2018, Vol. 48, no. 4, pp. 584-592.
45. Heintzman N.D., Stuart R.K., Hon G., Fu Y., Ching C.W., Hawkins R.D., Barrera L.O., Van Calcar S., Qu C., Ching K.A., Wang W., Weng Z., Green R.D., Crawford G.E., Ren B. Distinct and predictive chromatin signatures of transcriptional promoters and enhancers in the human genome. *Nat. Genet.*, 2007, Vol. 39, no. 3, pp. 311-318.
46. Hoffman H.M., Scott P., Mueller J.L., Misaghi A., Stevens S., Yancopoulos G.D., Murphy A., Valenzuela D.M., Liu-Bryan R. Role of the leucine-rich repeat domain of cryopyrin / NALP3 in monosodium urate crystal – induced inflammation in mice. *Arthritis Rheum*, 2010, Vol. 62, no. 7, pp. 2170-2179.
47. Holzinger D., Nippe N., Vogl T., Marketon K., Mysore V., Weinhage T., Dalbeth N., Pool B., Merriman T., Baeten D., Ives A., Busso N., Foell D., Bas S., Gabay C., Roth J. Myeloid-related proteins 8 and 14 contribute to monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation in gout. *Arthritis Rheum.*, 2014, Vol. 66, no. 5, pp. 1327-1339.
48. Hong S., Hwang I., Gim E., Yang J., Park S., Yoon S.H., Lee W.W., Yu J.W. Brefeldin A – sensitive ER-Golgi vesicle trafficking contributes to NLRP3-dependent caspase-1 activation. *FASEB J.*, 2018, Vol. 33, no. 3, pp. 4547-4558.
49. Hu G., Su Y., Kang B.H., Fan Z., Dong T., Brown D.R., Cheah J., Wittrup K.D., Chen J. High-throughput phenotypic screen and transcriptional analysis identify new compounds and targets for macrophage reprogramming. *Nat. Commun.*, 2021, Vol. 12, no. 1, 773. doi: 10.1038/s41467-021-21066-x.
50. Huang Y., Wang H., Hao Y., Lin H., Dong M., Ye J., Song L., Wang Y., Li Q., Shan B., Jiang Y., Li H., Shao Z., Kroemer G., Zhang H., Bai L., Jin T., Wang C., Ma Y., Cai Y., Ding C., Liu S., Pan Y., Jiang W., Zhou R. Myeloid PTEN promotes chemotherapy-induced NLRP3-inflammasome activation and antitumour immunity. *Nat. Cell Biol.*, 2020, Vol. 22, no. 6, pp. 716-727.
51. Hung Z., Kanneganti T.D., Rehman J., Malik A.B. The TWIK2 potassium efflux channel in macrophages article the TWIK2 potassium efflux channel in macrophages mediates NLRP3 inflammasome-induced inflammation. *Immunity*, 2018, Vol. 49, no. 1, pp. 56-65.
52. Janeway C.J., Medzhitov R. Innate Immune recognition: mechanisms and pathways. *Immunol. Rev.*, 2000, Vol. 173, pp. 89-97.
53. Jenuwein T., Allis C.D. Translating the histone code. *Science*, 2001, Vol. 293, no. 5532, pp. 1074-1080.
54. Jiang H., He H., Chen Y., Huang W., Cheng J., Ye J., Wang A., Tao J., Wang C., Liu Q., Jin T., Jiang W., Deng X., Zhou R. Identification of a selective and direct NLRP3 inhibitor to treat inflammatory disorders. *J. Exp. Med.*, 2017, Vol. 214, no. 11, pp. 3219-3238.
55. Kuo C.F., Luo S.F., See L.C., Chou I.J., Fang Y.F., Yu K.H. Increased risk of cancer among gout patients: A nationwide population study. *Joint Bone Spine*, 2012, Vol. 79, no. 4, pp. 375-378.
56. Kuo C.F., Luo S.F., See L.C., Chou I.J., Fang Y.F., Yu K.H. Global epidemiology of gout: Prevalence, incidence and risk factors. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2015, Vol. 11, no. 11, pp. 649-662.
57. Lee G.S., Subramanian N., Kim A.I., Aksentijevich I., Goldbach-Mansky R., Sacks D.B., Germain R.N., Kastner D.L. The calcium-sensing receptor regulates the NLRP3 inflammasome through Ca<sup>2+</sup> and cAMP. *Nature*, 2012, Vol. 492, no. 7427, pp. 123-127.

58. Liu-Bryan R., Scott P., Sydlaske A., Rose D.M., Terkeltaub R. Innate immunity conferred by Toll-like receptors 2 and 4 and myeloid differentiation factor 88 expression is pivotal to monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation. *Arthritis Rheum.*, 2005, Vol. 52, no. 9, pp. 2936-2946.
59. Luo H., Zheng Z., Qiao Q., Wang L., Tan M., Ohkubo R., Mu W.C., Zhao S., Wu H., Chen D. An acetylation switch of the NLRP3 inflammasome regulates aging-associated chronic inflammation and insulin resistance article an acetylation switch of the NLRP3 inflammasome regulates aging-associated chronic inflammation and insulin resistance. *Cell Metab.*, 2020, Vol. 31, no. 3, pp. 580-591.e5.
60. Mahla R.S., Reddy M.C., Prasad D.V., Kumar H. Sweeten PAMPs: Role of sugar complexed PAMPs in innate immunity and vaccine biology. *Front. Immunol.*, 2013, Vol. 4, 248. doi: 10.3389/fimmu.2013.00248.
61. Malyshev I., Malyshev Y. Current concept and update of the macrophage plasticity concept: Intracellular mechanisms of reprogramming and M3 macrophage “switch” phenotype. *BioMed Research International. Biomed Res. Int.*, 2015, Vol. 2015, 341308. doi: 10.1155/2015/341308.
62. Mangan M.S., Olhava E.J., Roush W.R., Seidel H.M., Glick G.D., Latz E. Targeting the NLRP3 inflammasome in inflammatory diseases. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2018, Vol. 17, no. 9, 688. doi: 10.1038/nrd.2018.149.
63. Mao L., Kitani A., Hiejima E., Montgomery-Recht K., Zhou W., Fuss I., Wiestner A.S. Bruton tyrosine kinase deficiency augments NLRP3 inflammasome activation and causes IL-1 $\beta$  – mediated colitis. *J. Clin. Invest.*, 2020, Vol. 130, no. 4, pp. 1793-1807.
64. Martillo M.A., Nazzal L., Crittenden D.B. The crystallization of monosodium urate. *Curr. Rheumatol. Rep.*, 2014, Vol. 16, no. 2, 400. doi: 10.1007/s11926-013-0400-9.
65. Martin B.N., Wang C., Willette-Brown J. IKK $\alpha$  negatively regulates ASC-dependent inflammasome activation. *Nat. Commun.*, 2014, Vol. 30, no. 5, 4977. doi: 10.1038/ncomms5977.
66. Martin W.J., Walton M., Harper J. Resident macrophages initiating and driving inflammation in a monosodium urate monohydrate crystal – induced murine peritoneal model of acute gout. *Arthritis Rheum.*, 2009, Vol. 60, no. 1, pp. 281-289.
67. Martinon F., Pétrilli V., Mayor A., Tardivel A., Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*, 2006, Vol. 440, no. 7081, pp. 237-241.
68. Matzinger P. The danger model: A renewed sense of self. *Science*, 2002, Vol. 296, no. 5566, pp. 301-305.
69. Misawa T., Takahama M., Kozaki T., Lee H., Zou J., Saitoh T. Microtubule-driven spatial arrangement of mitochondria promotes activation of the NLRP3 inflammasome. *Nat. Immunol.*, 2013, Vol. 14, no. 5, pp. 454-460.
70. Mosser D.M., Edwards J.P. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat. Rev. Immunol.*, 2008, Vol. 8, no. 12, pp. 958-969.
71. Murakami T., Ockinger J., Yu J., Byles V., Mc Coll A., Hofer A.M., Horng T. Critical role for calcium mobilization in activation of the NLRP3 inflammasome. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2012, Vol. 109, no. 28, pp. 11282-11287.
72. Nakayama M. Macrophage recognition of crystals and nanoparticles. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, 103. doi: 10.3389/fimmu.2018.00103.
73. Narayanan K.B., Park H.H. Toll/interleukin-1 receptor (TIR) domain-mediated cellular signaling pathways. *Apoptosis*, 2015, Vol. 20, no. 2, pp. 196-209.
74. Orecchioni M., Ghosheh Y., Pramod A.B., Ley K. Macrophage polarization: different gene signatures in M1 (LPS+) vs. classically and M2 (LPS-) vs. alternatively activated macrophages. *Front. Immunol.*, 2019, Vol. 10, 1084. doi: 10.3389/fimmu.2019.01084.
75. Place R.F., Noonan E.J., Giardina C. HDAC inhibition prevents NF- $\kappa$ B activation by suppressing proteasome activity: Down-regulation of proteasome subunit expression stabilizes I kappa B alpha. *Biochem. Pharmacol.*, 2005, Vol. 70, no. 3, pp. 394-406.
76. Portela A., Esteller M. Epigenetic modifications and human disease. *Nat. Biotechnol.*, 2010, Vol. 28, no. 10, pp. 1057-1068.
77. Pradeu T., Cooper E.L. The danger theory: 20 years later. *Front. Immunol.*, 2012, Vol. 3, 287. doi: 10.3389/fimmu.2012.00287.
78. Qi W.C. Research advances in NLRP3 inflammasome. *Basic Clin. Med.*, 2015, Vol. 15, no. 1, pp. 115-121.
79. Ragab G., Elshahaly M., Bardin T. Gout: An old disease in new perspective – A review. *J. Adv. Res.*, 2017, Vol. 8, no. 5, pp. 495-511.
80. Rahimi-Sakak F., Maroofi M., Rahmani J., Bellissimo N.H. Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality: A systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies of over a million participants. *BMC Cardiovasc. Disord.*, 2019, Vol. 19, no. 1, pp. 1-8.
81. Rashidi M., Simpson D.S., Hempel A., Frank D., Petrie E., Vince A., Feltham R., Murphy J., Chatfield S.M., Salvesen G.S., Murphy J.M., Wicks I.P., Vince J.E. The pyroptotic cell death effector gasdermin d is activated by gout-associated uric acid crystals but is dispensable for cell death and IL-1 $\beta$  release. *J. Immunol.*, 2019, Vol. 203, no. 3, pp. 736-748.

82. Rashidi M., Simpson D.S., Hempel A., Frank D., Petrie E., Vince A., Feltham R., Murphy J., Chatfield S.M., Salvesen G.S., Murphy J.M., Wicks I.P., Vince J.E. Adsorption of proteins on m-CPPD and urate crystals inhibits crystal-induced cell responses: Study on albumin-crystal interaction. *J. Funct. Biomat.*, 2019, Vol. 10, no. 2, pp. 1-19.
83. Robinson P.C., Horsburgh S. Gout: Joints and beyond, epidemiology, clinical features, treatment and comorbidities. *Maturitas*, 2014, Vol. 78, no. 4, pp. 245-251.
84. Rock K.L., Kataoka H., Lai J.J. Uric acid as a danger signal in gout and its comorbidities. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2013, Vol. 9, no. 1, pp. 13-23.
85. Saeed S., Quintin J., Kerstens H.H., Rao N.A., Aghajani-refah A., Matarese F., Cheng S.C., Ratter J., Berentsen K., van der Ent M.A., Sharifi N., Janssen-Megens E.M., Ter Huurne M., Mandoli A., van Schaik T., Ng A., Burden F., Downes K., Frontini M., Kumar V., Giamarellos-Bourboulis E.J., Ouweland W.H., van der Meer J.W., Joosten L.A., Wijmenga C., Martens J.H., Xavier R.J., Logie C., Netea M.G., Stunnenberg H.G. Epigenetic programming of monocyte-to-macrophage differentiation and trained innate immunity. *Science*, 2014, Vol. 345, no. 6204, 1251086. doi: 10.1126/science.1251086.
86. Scanu A., Luisetto R., Oliviero F., Gruaz L., Sfriso P., Burger D., Punzi L. High-density lipoproteins inhibit urate crystal-induced inflammation in mice. *Ann. Rheum. Dis.*, 2015, Vol. 74, no. 3, pp. 587-594.
87. Schiltz C., Lioté F., Prudhommeaux F., Meunier A., Champy R., Callebert J., Bardin T. Monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation *in vivo*: Quantitative histomorphometric analysis of cellular events. *Arthritis Rheum.*, 2002, Vol. 46, no. 6, pp. 1643-1650.
88. Schlesinger N., Thiele R.G., Wood U.R. The pathogenesis of bone erosions in gouty arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2010, Vol. 69, no. 11, pp. 1907-1912.
89. Scott P., Ma H., Viriyakosol S., Terkeltaub R., Liu-Bryan R. Engagement of CD14 mediates the inflammatory potential of monosodium urate crystals. *J. Immunol.*, 2006, Vol. 177, no. 9, pp. 6370-6378.
90. So A., Dumusc A., Nasi S. The role of IL-1 in gout: from bench to bedside. *Rheumatology (Oxford)*, 2018, Vol. 57, pp. 12-19.
91. So A.K., Martinon F. Inflammation in gout: Mechanisms and therapeutic targets. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2017, Vol. 13, no. 11, pp. 639-647.
92. Swanson K.V. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. *Nat. Rev. Immunol.*, 2019, Vol. 19, no. 8, pp. 477-489.
93. Tapia-Abellán A., Angosto-Bazarra D., Martínez-Banaclocha H., de Torre-Minguela C., Cerón-Carrasco J.P., Pérez-Sánchez H., Arostegui J.I., Pelegrin P. MCC950 closes the active conformation of NLRP3 to an inactive state. *Nat. Chem. Biol.*, 2019, Vol. 15, no. 6, pp. 560-564.
94. Triantafyllou K., Hughes T.R., Triantafyllou M.B. The complement membrane attack complex triggers intracellular Ca<sup>2+</sup> fluxes leading to NLRP3 inflammasome activation. *J. Cell Sci.*, 2013, Vol. 126, no. 13, pp. 2903-2913.
95. Vajjhala P.R., Mirams R.E., Hill J.M. Multiple binding sites on the pyrin domain of ASC protein allow self-association and interaction with NLRP3 protein. *J. Biol. Chem.*, 2012, Vol. 287, no. 50, pp. 41732-41743.
96. Vandanmagsar B., Youm Y.H., Ravussin A., Galgani J.E., Stadler K., Mynatt R.L., Ravussin E., Stephens J.M., Dixit V.D. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat. Med.*, 2011, Vol. 17, no. 2, pp. 179-189.
97. Vazirpanah N., Ottria A., van der Linden M., Wichers C.G., Schuiveling M., van Lochem E., Phipps-Green A., Merriman T., Zimmermann M., Jansen M., Radstake T.R., Broen J.C. mTOR inhibition by metformin impacts monosodium urate crystal - induced inflammation and cell death in gout: a prelude to a new add-on therapy? *Ann. Rheum. Dis.*, 2019, Vol. 78, no. 5, pp. 663-671.
98. Vincent T.L. IL-1 in osteoarthritis: time for a critical review of the literature. *F1000Res.*, Vol. 8, pp. 1-8.
99. Wan P., Zhang Q., Liu W., Jia Y., Ai S., Wang T., Wang W., Pan P., Yang G., Xiang Q., Huang S., Yang Q., Zhang W., Liu F., Tan Q., Zhang W., Wu K., Liu Y., Wu J. Cullin1 binds and promotes NLRP3 ubiquitination to repress systematic inflammasome activation. *FASEB J.*, 2019, Vol. 33, no. 4, pp. 5793-5807.
100. Wang B., Chen S., Qian H., Zheng Q., Chen R., Liu Y., Shi G. Role of T cells in the pathogenesis and treatment of gout. *Int. Immunopharmacol.*, 2020, Vol. 8, 106877. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106877.
101. Wang H., Mao L., Meng G. The NLRP3 Inflammasome activation in human or mouse cells , sensitivity causes puzzle. *Protein Cell*, 2013, Vol. 4, no. 8, pp. 565-568.
102. Wang K., Sun Q., Zhong X., Zeng M., Zeng H., Shi X., Li Z., Wang Y., Zhao Q., Shao F., Ding J. Structural mechanism for GSDMD targeting by article structural mechanism for GSDMD targeting by autoprocessed caspases in pyroptosis. *Cell*, 2020, Vol. 180, no. 5, pp. 941-955.e20.
103. Wang K., Sun Q., Zhong X., Zeng M., Zeng H., Shi X., Li Z., Wang Y., Zhao Q., Shao F., Ding J. Structural mechanism for NEK7-licensed activation of NLRP3 inflammasome. *Nature*, 2019, Vol. 570, 7761, pp. 338-343.
104. Weber A.N., Bittner Z.A., Shankar S., Liu X., Chang T.H., Jin T., Tapia-Abellán A. Recent insights into the regulatory networks of NLRP3 inflammasome activation. *J. Cell Sci.*, 2020, Vol. 133, no. 23, jcs248344. doi: 10.1242/jcs.248344.

105. Wu M., Tian Y., Wang Q., Guo C. Gout: a disease involved with complicated immunoinflammatory responses: a narrative review. *Clin. Rheumatol.*, 2020, Vol. 39, no. 10, pp. 2849-2859.
106. Xiong H., Du W., Zhang Y.J., Hong J., Su W.Y., Tang J.T., Wang Y.C., Lu R., Fang J.Y. Trichostatin A, a histone deacetylase inhibitor, suppresses JAK2 / STAT3 signaling via inducing the promoter-associated histone acetylation of SOCS1 and SOCS3 in human colorectal cancer cells. *Mol. Carcinog.*, 2012, Vol. 184, pp. 174-184.
107. Yan S., Zhang P., Xu W., Liu Y., Wang B., Jiang T., Hua C., Wang X., Xu D., Sun B. Serum uric acid increases risk of cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Mediat. Inflamm.*, 2015, Vol. 2015, 764250. doi: 10.1155/2015/764250.
108. Yaron J.R., Gangaraju S., Rao M.Y., Kong X., Zhang L., Su F., Tian Y., Glenn H.L., Meldrum D.R. K(+) regulates Ca(2+) to drive inflammasome signaling: dynamic visualization of ion flux in live cells. *Cell Death Dis.*, 2015, Vol. 6, pp. 19-24.
109. Yunna C., Mengru H., Lei W., Weidong C. Macrophage M1/M2 polarization. *Eur. J. Pharmacol.*, 2020, Vol. 877, no. 3, pp. 173-190.
110. Zahid A., Li B., Kombe A.J., Jin T.J. Pharmacological inhibitors of the NLRP3 inflammasome. *Front. Immunol.*, 2019, Vol. 10, 2538. doi: 10.3389/fimmu.2019.02538.
111. Zhang Z., Meszaros G., He W.T., Xu Y., de Fatima Magliarelli H., Mailly L., Mihlan M., Liu Y., Puig Gámez M., Goginashvili A., Pasquier A., Bielska O., Neven B., Quartier P., Aebbersold R., Baumert T.F., Georgel P., Han J., Ricci R. Protein kinase D at the Golgi controls NLRP3 inflammasome activation. *J. Exp. Med.*, 2017, Vol. 214, no. 9, pp. 2671-2693.
112. Zhou R., Yazdi A.S., Menu P. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation. *Nature*, 2011, Vol. 469, no. 7329, pp. 221-225.

---

**Авторы:**

**Мальшев И.Ю.** — д.м.н., заведующий кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения РФ; заведующий лабораторией регуляторных механизмов стресса и адаптации ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия

**Чернышева О.О.** — студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Authors:**

**Malyshev I. Yu.**, PhD, MD (Medicine), Head, Department of Pathological Physiology, A. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Head, Stress and Adaptation Laboratory, Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russian Federation

**Chernysheva O. O.**, Student, Faculty of Medicine, A. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

**Кузнецова Л.В.** — к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клеточных биотехнологий ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Kuznetsova L.V.**, PhD (Biology), Leading Research Associate, Laboratory of Cellular Biotechnologies, A. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

**Пихлак А.Э.** — к.м.н., заведующий кафедрой ревматологии и медико-социальной реабилитации ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Pikhlak A.E.**, PhD (Medicine), Head, Department of Rheumatology and Medical and Social Rehabilitation, A. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

---

Поступила 31.12.2021  
Отправлена на доработку 11.02.2022  
Принята к печати 13.02.2022

---

Received 31.12.2021  
Revision received 11.02.2022  
Accepted 13.02.2022