

## ВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ СТАРЕНИЕ КАК ОСНОВА ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИИ

Артемьева О.В., Ганковская Л.В.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»  
Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Резюме.** Старение представляет собой одно из самых сложных биологических явлений, которое затрагивает все физиологические системы организма человека, в том числе иммунную систему. Под иммуностарением понимают структурные и функциональные изменения как системы адаптивного, так и системы врожденного иммунитета. Одним из проявлений иммуностарения является так называемое воспалительное старение (inflammaging) – возрастное повышение воспалительных медиаторов и развитие воспалительного фенотипа. Важную роль в формировании "inflammaging" отводят хронической стимуляции иммунной системы экзогенными и эндогенными сигналами патогенности и опасности (PAMP и DAMP), среди которых основными являются вирусы, микробиота желудочно-кишечного тракта, свободные радикалы и др. Распознавание PAMP и DAMP осуществляется клетками системы врожденного иммунитета посредством паттерн-распознающих рецепторов (PRR), которые включают Toll-подобные рецепторы (TLR), RIG-I-подобные рецепторы (RLR), NOD-подобные рецепторы (NLR), лектиновые рецепторы. Стимуляция PRR приводит к активации внутриклеточного сигнального и усилению экспрессии провоспалительных факторов. PAMP являются наиболее сильными активаторами паттерн-распознающих рецепторов и пусковыми факторами воспаления, DAMP могут активировать те же рецепторы и сигнальные пути, вызывая развитие стерильной воспалительной реакции. NF-κB-сигнальный путь рассматривается в качестве ключевого сигнального пути развития "inflammaging". Стимуляция NLR также приводит к образованию инфламмосомы, одной из функций которой является процессинг провоспалительных цитокинов до биологически активной формы, что является важным фактором формирования провоспалительного фенотипа и развития "inflammaging". "Inflammaging" считается важным фактором риска заболеваемости и смертности среди пожилых людей. Хроническое воспаление лежит в основе патогенеза многих возраст-ассоциированных заболеваний, таких как остеопороз, атеросклероз, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, сахарный диабет 2 типа. Поскольку различные хронические заболевания, связанные с возрастом, напрямую связаны с PAMP- и DAMP-индуцированным TLR или NLRP3-опосредованным воспалительным ответом, эти лиганды и их рецепторы могут рассматриваться в качестве биомаркеров и интервенционных мишеней при возрастной патологии. Несмотря на многочисленные исследования при возраст-ассоциированных патологиях, исследования вклада компонентов врожденного иммунитета при здоровом старении являются недостаточными. Остается неясным, является ли воспалительный фенотип проявлением здорового старения или ассоциирован с развитием возрастной патологии. Дальнейшее изучение механизмов воспалительного старения позволит выявить биомаркеры здорового старения и потенциальные мишени для терапии возраст-ассоциированных заболеваний.

*Ключевые слова:* воспалительное старение, врожденный иммунитет, PAMP, DAMP, TLR, инфламмосома, провоспалительные цитокины, возраст-ассоциированные заболевания

### Адрес для переписки:

Артемьева Ольга Владимировна  
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский  
медицинский университет имени Н.И. Пирогова»  
Министерства здравоохранения РФ  
101000, Россия, Москва, Чистопрудный бульвар, 9, кв. 41.  
Тел.: 8 (916) 678-92-01.  
E-mail: artemyevaov@yandex.ru

### Address for correspondence:

Artemyeva Olga V.  
N. Pirogov Russian National Research Medical University  
101000, Russian Federation, Moscow, Chistoprudny blvd, 9,  
apt 41.  
Phone: 7 (916) 678-92-01.  
E-mail: artemyevaov@yandex.ru

### Образец цитирования:

О.В. Артемьева, Л.В. Ганковская «Воспалительное старение как основа возраст-ассоциированной патологии» // Медицинская иммунология, 2020. Т. 22, № 3. С. 419-432.

doi: 10.15789/1563-0625-IAT-1938

© Артемьева О.В., Ганковская Л.В., 2020

### For citation:

O.V. Artemyeva, L.V. Gankovskaya "Inflammaging as the basis of age-associated diseases", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2020, Vol. 22, no. 3, pp. 419-432.

doi: 10.15789/1563-0625-IAT-1938

DOI: 10.15789/1563-0625-IAT-1938

## INFLAMMAGING AS THE BASIS OF AGE-ASSOCIATED DISEASES

Artemyeva O.V., Gankovskaya L.V.

*N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation*

**Abstract.** Aging is one of the most complex biological phenomena that affects all human physiological systems, including the immune system. Immunosenescence is understood as structural and functional changes in both adaptive and innate immunity systems. The so-called inflammaging is among manifestations of immune aging. It is an age-related increase in inflammatory mediators and development of an inflammatory phenotype. An important role in development of inflammaging is assigned to chronic stimulation of immune system by exogenous and endogenous danger signals (pathogen-associated molecular pattern, PAMP and damage-associated molecular pattern, DAMP), which include viruses, microbiota of the gastrointestinal tract, free radicals, etc. PAMP and DAMP are recognized by the innate immunity system cells through the pattern recognition receptors (PRR), e.g., Toll-like receptors (TLR), RIG-I-like receptors (RLR), NOD-like receptors (NLR), lectin receptors. Stimulation of PRR leads to activation of intracellular signaling and increased expression of pro-inflammatory factors. PAMPs are the most powerful activators of PRR and inflammation triggers; DAMPs can activate the same receptors and signaling pathways, causing the development of a sterile inflammatory response. The NF- $\kappa$ B signaling pathway is considered as a key signaling pathway for inflammaging. NLR stimulation also leads to formation of inflammasome. Its function is to transform the pro-inflammatory cytokines to a biologically active form, which is an important for the formation of a pro-inflammatory phenotype and development of inflammaging. This process is considered an important risk factor for morbidity and mortality among older people. Chronic inflammation underlies pathogenesis of many age-related diseases, such as osteoporosis, atherosclerosis, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, type 2 diabetes. Various chronic diseases associated with age are directly related to PAMP and DAMP-induced TLR or NLRP3-mediated inflammatory response. Hence, these ligands and their receptors can be suggested as biomarkers and interventional targets for age-related disorders. Despite numerous studies in age-associated pathology, there are only few works on the contribution of innate immunity in healthy aging. It remains unclear whether the inflammatory phenotype is a manifestation of healthy aging, or it is associated with development of age-related pathology. Further study of the mechanisms of inflammatory aging will reveal biomarkers of healthy aging and potential targets for the treatment of age-associated diseases.

*Keywords: inflammaging, innate immunity, pathogen-associated molecular pattern (PAMP), damage-associated molecular pattern (DAMP), TLR, inflammasome, proinflammatory cytokines, age-associated diseases*

Увеличение продолжительности жизни и существенное увеличение доли пожилых людей в структуре населения вызывает огромный интерес при изучении фундаментальных механизмов старения и биологических факторов, определяющих продолжительность жизни. Старение представляет собой одно из самых сложных биологических явлений, которое затрагивает все физиологические системы организма. Одна из физиологических систем, которая претерпевает выраженные изменения во время старения, — это иммунная система.

В 1969 году американский ученый R. Walford предложил иммунологическую теорию старения, согласно которой старение обусловлено возрастными изменениями иммунной системы. Важнейшее положение этой теории гласит, что время наступления старости генетически запрограммировано для каждого индивидуума. Второй постулат предполагает, что старение является отраже-

нием генетически запрограммированного спада иммунной функции. Таким образом, иммунологическая теория старения признает первичность влияния нарушений в иммунной системе на развитие процесса старения и времени наступления старости.

R. Walford ввел широко используемый в настоящее время термин "immunosenescence" (иммуностарение), с момента введения которого преобладающее мнение состояло в том, что состояние иммуностарения определяют изменения, которые происходят в адаптивной иммунной системе. Однако с 1980-х годов было признано, что система врожденного иммунитета также претерпевает изменения при старении. На сегодняшний день под иммуностарением понимают структурные и функциональные изменения, которые затрагивают как систему адаптивного, так и систему врожденного иммунитета.

В 2000 году итальянскими иммунологами во главе с С. Franceschi была выдвинута одна из последних теорий старения — теория “inflammaging” [25]. Понятие “inflammaging” (воспалительное старение) представляет собой объединение итальянскими исследователями 2-х терминов: «воспаление» (inflammation) и «старение» (aging). Согласно теории “inflammaging”, обычным проявлением старения является хроническое воспаление низкого уровня без признаков явной инфекции, так называемое стерильное воспаление.

“Inflammaging” первоначально было определено как общее снижение способности справляться с различными стрессорами, сопровождающееся формированием у людей пожилого возраста провоспалительного статуса. Так называемый провоспалительный статус, или провоспалительный фенотип, представляет собой 2-4-кратное увеличение содержания в крови различных воспалительных медиаторов: провоспалительных цитокинов, факторов коагуляции, простагландинов, лейкотриенов, белков острой фазы воспаления. Показано, что пожилые люди имеют повышенные уровни провоспалительных цитокинов, факторов свертывания крови, белков острой фазы в циркуляции [11, 55]. Пока нет единого мнения по конкретному биомаркеру “inflammaging”. Однако повышенные уровни С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, обычно используются в качестве индикаторов [64].

На сегодняшний день рассматриваются различные источники и пути формирования “inflammaging”. Хроническая стимуляция иммунной системы вирусами, такими как цитомегаловирус, является одной из движущих сил “inflammaging”, так как это вызывает продукцию провоспалительных цитокинов клетками системы врожденного, так и адаптивного иммунитета [70]. Кроме того, возрастные изменения адаптивной иммунной системы уменьшают способность эффективно сдерживать вирусные инфекции и устранять другие антигены, тем самым продлевая продолжительность врожденного иммунного ответа и его неблагоприятные последствия [18].

Источником “inflammaging” могут являться вредные продукты, производимые микробными компонентами организма человека, такие как микробиота ротовой полости и кишечная микробиота, которые могут проникать в окружающие ткани и кровоток. Это связано с возрастным нарушением целостности кишечного эпителиального барьера, что делает его менее эффективным при сдерживании роста бактерий и приводит к развитию хронического воспаления

[53]. С другой стороны, состав микробиоты кишечника меняется с возрастом, и микробы, присутствующие в кишечнике старых людей могут вызывать воспалительную реакцию [36].

“Inflammaging” может быть также вызвано клеточным старением, которое является ответом клетки на повреждение и стресс и связано с накоплением стареющих (сенесцентных) клеток. Считается, что эти клетки приводят к старению и возрастной патологии через свой ассоциированный со старением секреторный фенотип, продуцируя ряд провоспалительных цитокинов. Стареющие клетки накапливаются с возрастом во многих тканях и выявляются при многих возрастных патологиях [26].

“Inflammaging” может быть обусловлено накоплением жировой ткани, так как увеличение уровня лептина в условиях ожирения ведет к синтезу IL-6, IL-12 и TNF $\alpha$  [33]. Кроме того, стареющие клетки в значительном количестве накапливаются в жировой ткани, в частности в висцеральной жировой ткани тучных людей.

Формированию “inflammaging” также способствует активация системы коагуляции с возрастом.

В дополнение к экзогенным патоген-ассоциированным молекулярным паттернам (pathogen associated molecular patterns — PAMP), одним из источников “inflammaging” могут быть поврежденные макромолекулы и клетки, которые накапливаются с возрастом в результате повышенного производства и/или недостаточной элиминации — эндогенные молекулярные паттерны, ассоциированные с опасностью (danger associated molecular patterns — DAMP). Наиболее широко изученными DAMP являются белки теплового шока (HSP), HMGB1, фрагменты внеклеточного матрикса и метаболиты пурина, такие как АТФ и мочевая кислота. HSP действуют как шапероны и находятся в цитозоле или ядре (HSP22 и HSP70), митохондриях (HSP60 и HSP70) или эндоплазматическом ретикулуме (gp96). HMGB1 — это ядерный белок, который связывается с нуклеосомами и способствует спирализации ДНК. Он присутствует на постоянном уровне в большинстве клеток и высвобождается во внеклеточную среду из некротических клеток. В отличие от внутриклеточных DAMP, внеклеточные DAMP являются продуктами деградации внеклеточного матрикса (полисахариды и протеогликаны) вследствие повреждения тканей при патологических состояниях. Эти фрагменты генерируются в результате протеолиза ферментами, высвобождаемыми из погибающих клеток, или протеазами, активированными для стимуляции восстановления тканей и ремоделирования [14].

Распознавание PAMP и DAMP осуществляется клетками системы врожденного иммунитета посредством паттерн-распознающих рецепторов (pattern recognition receptors – PRR). PAMP являются наиболее сильными активаторами PRR и пусковыми механизмами воспаления. DAMP могут активировать те же рецепторы и сигнальные пути, вызывая развитие стерильной воспалительной реакции [67]. Основные семейства PRR включают Toll-подобные рецепторы (TLR), RIG-I-подобные рецепторы (RLR), NOD-подобные рецепторы (NLR), лектиновые рецепторы.

При старении наиболее изученными рецепторами являются TLR и их экспрессионные изменения на внеклеточном и внутриклеточном уровнях. TLR экспрессируются различными клетками иммунной системы, а также клетками мозга, такими как микроглия, астроциты, олигодендроциты и нейроны [12, 40, 81]. На сегодняшний день у млекопитающих выявлено 13 различных TLR, 10 из которых функциональны у человека.

Активация TLR основана на димеризации [41] и мультимеризации рецепторов [17]. Хотя большинство TLR образуют гомодимеры, некоторые TLR, такие как TLR2, образуют гетеродимеры с TLR1 или TLR6. TLR могут быть разделены на три отдельные группы в зависимости от природы распознаваемых PAMP. Первая группа распознает лиганды с различными липидными группами и включает TLR1, TLR2, TLR4 и TLR6; TLR4 распознает липополисахариды, в то время как TLR2/1 и TLR2/6 распознают липопептиды. Вторая группа TLR включает TLR5 и TLR11, которые активируются в ответ на бактериальные белковые лиганды [2]. TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9 составляют третью группу в семействе TLR и, как правило, локализованы во внутриклеточных мембранах, где распознают нуклеиновые кислоты бактериального и вирусного происхождения. TLR3 активируется вирусной двухцепочечной РНК, TLR7 и TLR8 распознают вирусную одноцепочечную РНК, TLR9 распознает метилированные CpG-олигодезоксинуклеотиды, обнаруженные в бактериальных и вирусных геномах.

Распознавание микробных компонентов с помощью TLR инициирует MyD88 или TRIF-зависимые пути передачи сигнала, которые завершаются как формированием провоспалительных цитокиновых ответов, так и повышением регуляции интерферонов типа I и интерферон-зависимых генов [41]. Цитоплазматическая область TLR содержит участок Toll/IL-1-рецептор-TIR домен, содержащий адаптерные белки. TLR рекрутируют четыре возможных активирующих адаптерных белка TIR и один ингибирующий белок TIR посредством гомофильного взаимодействия их

TIR доменов. TLR-сигналинг может быть классифицирован на MyD88-зависимый и MyD88-независимый путь, поскольку MyD88 является универсальным белком-адаптером, рекрутируемым всеми TLR, за исключением TLR3 [41]. В ответ на сигналы повреждения MyD88-зависимый путь рекрутирует членов семейства киназы, ассоциированной с рецептором IL-1 (IRAK). Это семейство активирует сигнальный путь, позволяя ядерному фактору каппа В (NF-κB) транслоцироваться в ядро и активировать белок-активатор 1 (AP-1). Факторы транскрипции NF-κB и AP-1 контролируют воспалительный ответ путем индукции транскрипции провоспалительных цитокинов, таких как TNFα, IL-6, IL-1β и IL-12. В дополнение к этому пути, который является общим для всех TLR, TLR8 и TLR9 также могут активировать путь сигнальной трансдукции, который приводит к транслокации регуляторного фактора 7 интерферона (IRF7) в ядро. Вместе все эти факторы транскрипции могут стимулировать интерфероны типа I, которые участвуют в противовирусном иммунном ответе. MyD88-независимый путь рекрутирует адаптер, содержащий TIR домен, и индуцирует IFNβ (TRIF) медиаторы и TRIF-ассоциированную адаптерную молекулу (TRAM), которые транслоцируют IRF3 в ядро, а также активируют NF-κB и AP-1, необходимые для индукции интерферонов типа I. Таким образом, TLR интегрируют врожденные иммунные реакции, опосредованные провоспалительными цитокинами и интерферонами I типа [42, 84].

TLR распознают наиболее разнообразный репертуар лигандов DAMP среди всех рецепторов системы врожденного иммунитета [56]. При патологических состояниях DAMP либо пассивно высвобождаются из поврежденных/воспаленных тканей, отмирающих клеток, либо активно секретируются лизосомами. DAMP, распознаваемые TLR, включают LMW-НА [71], фибриноген [77], фибронектин [59], β-дефенсины [9], сульфат гепарина [39], протеогликаны [27], белки теплового шока [4, 83], белки S100 [24], мочевую кислоту [31], HMGB1 [91] и эндогенные нуклеиновые кислоты [5, 62]. Большинство DAMP, изученных до настоящего времени, активируют TLR4 и TLR2 [90], тогда как только несколько DAMP связывают и стимулируют другие TLR. Это может быть связано с тем фактом, что TLR2 и 4 являются наиболее изученными TLR. В отличие от PAMP-опосредованной активации TLR, DAMP не активируют канонический путь TLR. Скорее всего, индуцированная DAMP передача сигналов зависит от присутствия PAMP; в отсутствие инфекции (PAMP отсутствуют) цитокин-зависимая транскрипция подавляет-

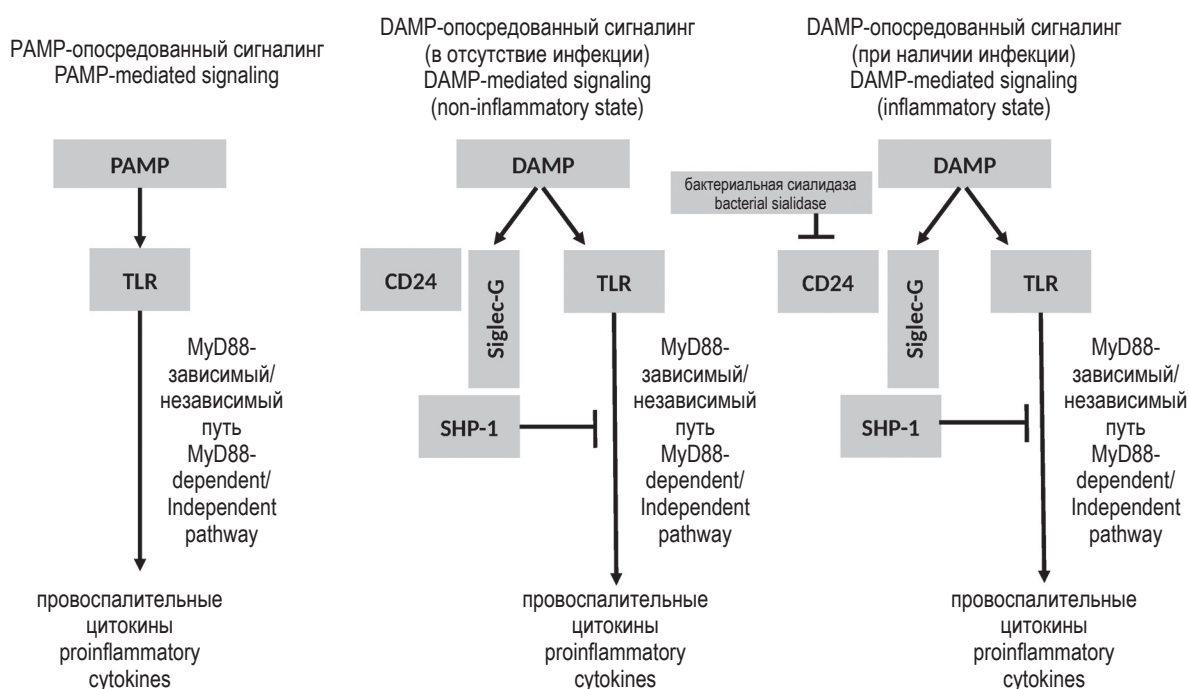


Рисунок 1. Пути активации TLR

Figure 1. TLR activation pathways

ся (рис. 1). В этом случае DAMP одновременно связываются с TLR и с CD-24-Siglec-G комплексом, ингибирующим транскрипцию цитокинов. Хотя связывание DAMP-TLR с комплексом CD24-Siglec-G ингибирует транскрипцию цитокинов, это соединение участвует в активации NF-κB, которая регулирует гены апоптоза, воспаления, онкогены и различные аутоиммунные гены [48]. Однако в условиях инфекции (PAMP присутствуют) транскрипция цитокинов не подавляется [13]. В этом случае бактериальная салидаза прерывает взаимодействие между CD-24 и Siglec-G, нарушая его ингибирующий эффект, приводя к усилению продукции цитокинов [63]. Таким образом, тип активации TLR определяет исход клеточной транскрипции. Распознавание DAMP с помощью TLR позволяет иммунной системе не только ощущать продолжающийся воспалительный процесс и рекрутировать больше иммунных клеток, но и инициировать восстановление поврежденной ткани посредством процессов сигнальной трансдукции [52]. Например, окислительный стресс, который вызывает некроз или апоптоз клеток и, следовательно, приводит к высвобождению DAMP, активирует два разных пути сигнальной трансдукции через TLR2 и TLR4. Один путь связан с активацией c-Jun N-терминальной киназы (JNK)/p38, которая играет ключевую роль в апоптозе, индуцированном цитокинами и стрессом. Второй путь активирует внеклеточную сигнал-регулируемую

киназу (ERK), которая, как полагают, участвует в выживании клеток [57]. Этот пример показывает, что, хотя DAMP вызывают воспаление, они также могут вызывать восстановление тканей посредством активации TLR.

При старении показано снижение экспрессии и функциональной активности TLR. Установлено, что выраженность экспрессии TLR2 на моноцитах периферической крови сопоставима у молодых и пожилых людей, а экспрессия TLR1 и TLR4 значительно снижается с возрастом. Также показано снижение экспрессии TLR1, TLR2 и TLR4 на поверхности макрофагов при старении. С возрастом наблюдается снижение экспрессии TLR3, TLR7, TLR8 в миелоидных и плазматоцитидных дендритных клетках (ДК), уменьшение экспрессии TLR1 в миелоидных ДК [61, 85].

TLR-индуцированная продукция цитокинов клетками врожденного иммунитета значительно снижается с возрастом. Установлено значительное возрастное снижение продукции IL-6 и TNFα моноцитами пожилых людей после стимуляции TLR1/2 по сравнению с младшей возрастной группой. В то же время моноциты пожилых людей при стимуляции TLR4 или TLR5 синтезируют большее количество TNFα и IL-8, чем моноциты молодых [58]. В результате сравнительного исследования TLR-индуцированной продукции цитокинов (TNFα, IL-6, IL-12 и IL-23) миелоидными и плазматоцитидными ДК молодых и ста-

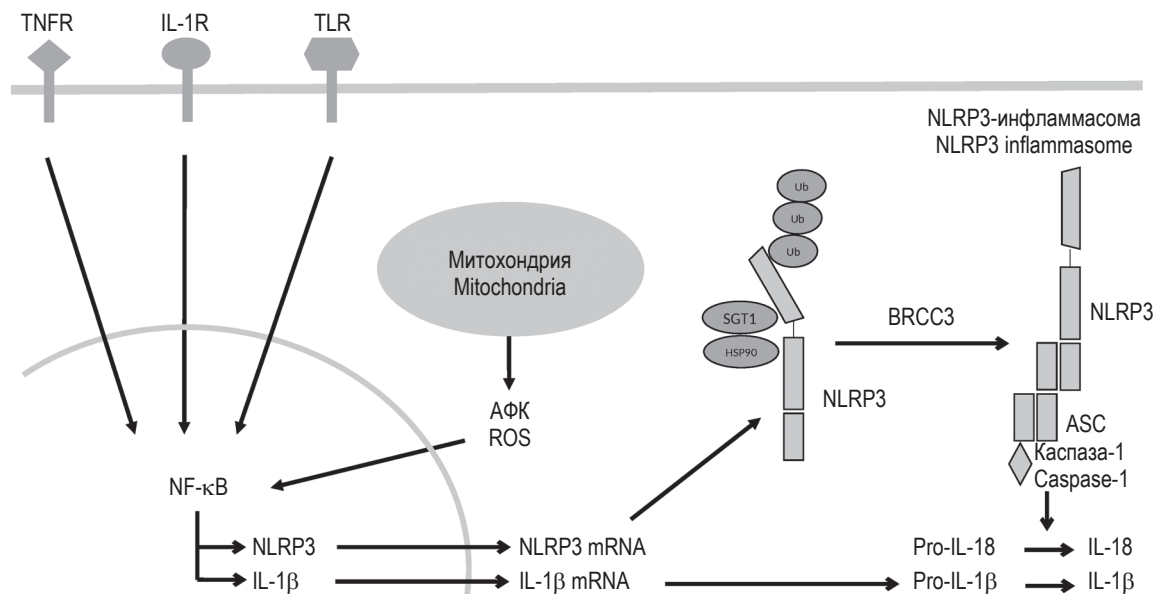


Рисунок 2. Этапы активации NLRP3-инфламмосомы

Figure 2. Stages of NLRP3 inflammasome activation

рых индивидуумов было выявлено возрастное снижение продукции  $\text{TNF}\alpha$ , IL-6 и IL-23 практически для всех оцениваемых TLR (TLR1/2, TLR2/6, TLR3, TLR4, TLR5 и TLR8) миелоидными ДК. Несколько групп исследователей продемонстрировали, что после взаимодействия TLR7, TLR8 или TLR9 плазмоцитоидные ДК молодых индивидуумов генерируют значительно больше  $\text{IFN}\alpha$ ,  $\text{TNF}\alpha$  и IL-6, чем плазмоцитоидные ДК, полученные от пожилых людей [38, 61].

В то же время установлено повышение способности макрофагов к базальной выработке провоспалительных цитокинов: IL-1 $\beta$ , IL-6,  $\text{TNF}\alpha$ . Показано, что базальные уровни IL-12, IL-6 и  $\text{TNF}\alpha$  в миелоидных ДК и  $\text{IFN}\alpha$  и  $\text{TNF}\alpha$  в плазмоцитоидных ДК были заметно повышены у пожилых по сравнению с молодыми исследуемыми [61]. Во многих исследованиях продемонстрировано возраст-ассоциированное повышение концентраций провоспалительных цитокинов, ключевым из которых является IL-6 [22, 70]. IL-6 в норме экспрессируется на низком уровне и не определяется в периферической крови. Однако с возрастом сывороточная концентрация IL-6 повышается и становится доступной к определению. Повышение концентрации IL-6 характерно для процесса старения и может отражать возраст-ассоциированные изменения даже у здоровых людей старших возрастных групп, поэтому данный цитокин был назван «цитокином геронтологов» [21]. Показано, что у долгожителей Сицилии

по сравнению с группой лиц в возрасте 30-50 лет повышен уровень IL-6 и IL-12 — провоспалительного цитокина семейства IL-6 [60]. Увеличение концентрации IL-12 было обнаружено у восьмидесятилетних по сравнению с контрольной группой молодого возраста. Другими важными провоспалительными цитокинами являются  $\text{TNF}\alpha$ , IL-1, IL-18, уровни которых также увеличиваются с возрастом [29, 30].

Таким образом, при старении показано снижение экспрессии TLR [61, 86], что ведет к последующему нарушению сигнальных каскадов, изменению функции TLR и снижению TLR-зависимой продукции цитокинов, особенно тех, которые связаны с интерферон-зависимой передачей сигналов [1, 44]. Возрастное снижение продукции цитокинов, индуцированной TLR, контрастирует с доказательствами увеличения базальной продукции провоспалительных цитокинов у пожилых людей. Это можно объяснить тем, что поскольку базальные уровни цитокинов повышены, дальнейшее увеличение продукции цитокина после стимуляции TLR-лигандом будет ослаблено.

Таким образом, TLR распознают экзогенные и эндогенные лиганды, что ведет к активации фактора транскрипции NF- $\kappa$ B, а далее — к активации экспрессии генов провоспалительных цитокинов, хемокинов, NO-синтазы, антимикробных пептидов. В результате развивается защитная воспалительная реакция, а при старении

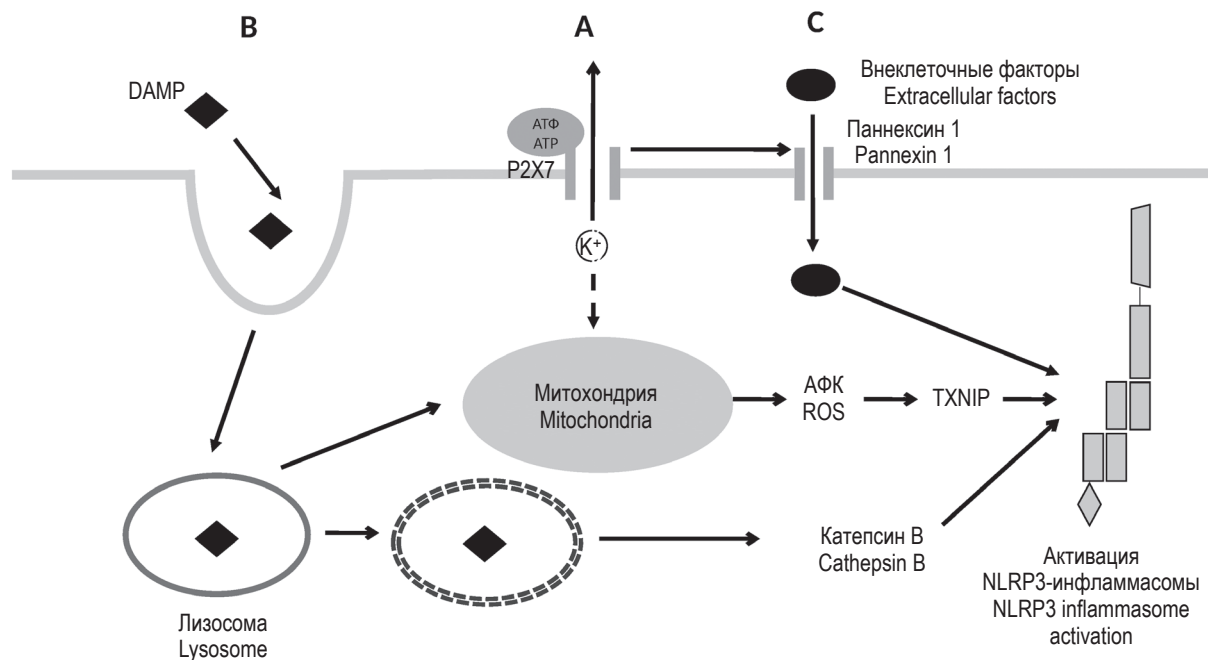


Рисунок 3. Пути DAMP-индуцированной активации NLRP3-инфламмосомы

Figure 3. Pathways of DAMP-induced activation of NLRP3 inflammasome

происходит формирование провоспалительного фенотипа и развитие “inflammaging”. Поэтому NF-κB-сигнальный путь рассматривается в качестве ключевого сигнального пути развития “inflammaging”.

Еще одним важным фактором развития “inflammaging” и формирования провоспалительного фенотипа при старении является образование инфламмосомы.

Инфламмосомы представляют собой группу цитозольных белковых комплексов, которые являются результатом активации NOD-подобных рецепторов (NLR) [54]. Из числа всех NLR-инфламмосом наиболее изучена NLRP3-инфламмосома [43]. NLRP3 — основной рецептор для экзогенных патоген-ассоциированных сигналов и эндогенных сигналов опасности. Факторами внешней среды, которые запускают секрецию DAMP и активацию инфламмосомы, являются такие частицы, как алюминий, асбест, кремний, ультрафиолетовое излучение. Эндогенные кристаллические DAMP включают кристаллы урата натрия, дегидрат пирофосфата, холестерин, амилоидные отложения [35, 51], кристаллы гидроксиапатита [37], LMW-HA [89]. Эндогенными некристаллическими DAMP служат АТФ [50], высокие уровни глюкозы [93] и насыщенные жирные кислоты [88].

Активация NLRP3-инфламмосомы проходит в два этапа (рис. 2). На первом этапе внутриклеточная передача сигнала инициирует

NF-κB-опосредованную транскрипцию NLRP3 и предшественника IL-1β. Активация NF-κB достигается различными путями, включая стимуляцию посредством PRR рецептора IL-1, TLR, рецепторов TNF 1 и 2 [6, 23, 34, 46], а также производство АФК [7]. Цитоплазматический NLRP3 полиубиквитинирован, а также стабилизирован димером SGT1-HSP90.

На втором этапе различные триггеры NLRP3 (PAMP или DAMP) запускают сборку инфламмосомы. Фермент BRCC3 деубиквитинирует NLRP3, и комплекс SGT1-HSP90 отщепляется, что делает возможным олигомеризацию NLRP3 с ASC и каспазой-1. Показано, что BRCA1-BRCA2-содержащий комплекс (BRCC3) является критическим регулятором деубиквитинирования и воспалительной активности NLRP3-инфламмосомы и играет критическую роль в ответной реакции на повреждение ДНК [65]. Таким образом, NLRP3-инфламмосома состоит из трех компонентов: цитоплазматического рецептора NLRP3, спирального белка адаптора ASC и цистеиновой протеазы каспазы-1. Как только комплекс активирован, каспаза-1 расщепляет предшественников IL-1β и IL-18, представляя их в их зрелой секретированной форме.

Система двухступенчатой активации NLRP3-инфламмосомы обеспечивает регуляцию воспалительной реакции для избежания активации ненужного воспаления.

Специфическая активация NLRP3-инфламмосомы достигается экзогенными и эндогенными агонистами, которые стимулируют ее олигомеризацию и активацию каспазы-1. Показано несколько способов активации NLRP3-инфламмосомы (рис. 3).

При канальной активации NLRP3-инфламмосомы (А) внеклеточный АТФ присоединяется к ионофору Р2Х7 и индуцирует отток  $K^+$ , что вызывает образование поры паннексина 1. Эта пора позволяет проникать в цитоплазму внеклеточным факторам, которые непосредственно активируют NLRP3-инфламмосому.

При модели разрыва лизосом (В) DAMP, такие как амилоид- $\beta$ , алюминий и кремний, подвергаются фагоцитозу, что приводит к разрыву лизосом и высвобождению катепсина В с последующей прямой или косвенной активацией NLRP3-инфламмосомы.

В случае АФК-опосредованной активации (С), АФК могут быть индуцированы путем клеточного стресса, вызванного DAMP, такими как холестерин, амилоид, высокое содержание глюкозы и т.д. АФК также могут быть результатом незавершенного фагоцитоза экзогенных DAMP, таких как алюминий, кремний, асбест, и развития клеточного стресса. АТФ-индуцированный отток  $K^+$  является дополнительным предполагаемым путем продуцирования АФК, и считается, что он участвует в высвобождении TXNIP из его комплекса с TRX, способствуя олигомеризации инфламмосомы. АФК также могут быть образованы в результате фаголизосомной дестабилизации [35].

Таким образом, NLRP3-инфламмосома – ключевой компонент воспалительного ответа на инфекцию и повреждение тканей, а при старении – важный фактор развития “inflammaging” [45].

“Inflammaging” считается важным фактором риска заболеваемости и смертности среди пожилых людей [26]. Сегодня хорошо известно, что хроническое воспаление лежит в основе возраст-ассоциированных заболеваний, таких как остеопороз, атеросклероз, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, сахарный диабет 2 типа [15, 28].

Показано, что высокие уровни провоспалительных цитокинов связаны с повышенным риском заболеваемости и смертности в пожилом возрасте [68]. Так, повышение уровня ИЛ-6 является фактором риска, ассоциированным с сердечно-сосудистыми заболеваниями, саркопенией и потерей мышечной массы [32].

ИЛ-12 играет роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, таких как атеросклероз, инфаркт миокарда и инсульт. Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями демонстрируют

повышенный уровень ИЛ-12, что свидетельствует о неблагоприятном долгосрочном прогнозе после перенесенного острого инфаркта миокарда.

Установлено, что повышение ИЛ-1 ассоциировано с развитием когнитивных нарушений, болезни Альцгеймера и является фактором риска развития депрессивных симптомов в пожилом возрасте.

Показано, что высокий уровень ИЛ-18 ассоциирован с сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 1 типа, а также с болезнью Альцгеймера. Недавнее исследование показало, что ИЛ-18 является предиктором смертности от сердечной недостаточности в группе восьмидесятилетних. Продолжение наблюдения (в среднем 2,4 года) продемонстрировало, что умершие от сердечной недостаточности имели более высокие значения ИЛ-18 в сыворотке по сравнению с оставшимися в живых.

В ряде исследований показано, что концентрация TNF $\alpha$  увеличивается внутриклеточно у пожилых людей, восьмидесятилетних и столетних с атеросклерозом и ассоциирована со смертностью. У пациентов, перенесших инфаркт миокарда, повышение TNF $\alpha$  увеличивает риск повторных сердечных событий. TNF $\alpha$  опосредует метаболические изменения, и повышенный TNF $\alpha$  был обнаружен при сахарном диабете 2-го типа [10].

Продолжительное воздействие различных антигенов и стрессоров приводит к развитию хронического окислительного стресса. Свободные радикалы, продуцируемые клетками при окислительном стрессе, вызывает окислительное повреждение биомолекул, которое, как считается, вносит значительный вклад в процесс старения. Этот окислительный процесс приводит к высвобождению DAMP, которые инициируют процесс стерильного воспаления через PRR, такие как TLR и NLRP3. Сигналы опасности инициируют иммунные реакции, необходимые для физиологического восстановления, однако, по мере накопления повреждений, они могут стать хроническими и, следовательно, неадаптивными. Поэтому в пожилом возрасте DAMP-индуцированное хроническое воспаление встречается чаще, чем у молодых людей.

DAMP-зависимое хроническое стерильное воспаление представляет собой ключевое звено в развитии возраст-ассоциированной патологии (табл. 1).

Старение способствует развитию атеросклероза, хронического воспалительного заболевания артерий, характеризующегося отложением липидов в стенке артерии. Кристаллы холестерина и ИЛ-1 $\alpha$  высвобождаются из поврежденных клеток или тканей, так же как DAMP, вызывая



**ТАБЛИЦА 1. DAMP, ИХ РЕЦЕПТОРЫ И ЭФФЕКТОРНЫЕ МОЛЕКУЛЫ ПРИ НЕКОТОРЫХ ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫХ ПАТОЛОГИЯХ**

TABLE 1. DAMP, THEIR RECEPTORS AND EFFECTOR MOLECULES IN SOME AGE-ASSOCIATED PATHOLOGIES

Возраст-ассоциированная патология Age-associated pathology	DAMP	Рецептор Receptor	Эффекторные молекулы Effector molecules	Ссылка Reference
Атеросклероз Atherosclerosis	Кристаллы холестерина Cholesterol crystals Продукты окислительного стресса Oxidative stress products IL-1 $\alpha$	NLRP3	IL-1 $\beta$	[20, 47, 66]
		TLR	Провоспалительные цитокины и хемокины Proinflammatory cytokines and chemokines	
		IL-1-R1	IL-17, IFN $\gamma$	
Болезнь Альцгеймера Alzheimer's disease	Амилоид- $\beta$ Amyloid- $\beta$	NLRP3	Провоспалительные цитокины и хемокины Proinflammatory cytokines and chemokines	[35]
Болезнь Паркинсона Parkinson's disease	$\alpha$ -синуклеин $\alpha$ -synuclein	PRR	Цитокины, оксид азота Cytokines, NO	[8, 16, 79, 80]
Сахарный диабет 2 типа Type 2 diabetes	Глюкоза Glucose Островковый амилоидный полипептид (амилин) Amylin Насыщенные жирные кислоты Saturated fatty acids	TLR	Провоспалительные цитокины Proinflammatory cytokines	[74, 78, 87]
		NLRP3	IL-1 $\beta$	

провоспалительные реакции при этом заболевании [47]. Кристаллы холестерина активируют NLRP3 посредством механизма высвобождения лизосомальных катепсинов, оттока АФК и K<sup>+</sup>. Активация NLRP3 кристаллами холестерина приводит к устойчивому высвобождению IL-1 $\beta$ , что ведет к воспалительному ответу [20, 66]. Образующиеся в результате окисления DAMP также активируют TLR и, таким образом, вызывают воспаление.

Показано, что DAMP-зависимое воспаление лежит в основе нейродегенеративных заболеваний: болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона [82]. Болезнь Альцгеймера (БА) представляет собой нейродегенеративное заболевание, характеризующееся гибелью клеток центральной нервной системы и прогрессирующей деменцией. Ненаследственная БА чаще всего развивается у взрослых старше 65 лет. Предполагается, что внеклеточное накопление амилоида- $\beta$  в сенильных бляшках является фактором, способствующим патогенезу БА. Показано, что эндогенный пептид амилоид- $\beta$ , который образует нерастворимые фибриллы в мозге пациентов с БА, активирует NLRP3-инфламмасому и что NLRP3-

инфламмасома участвует в процессе фагоцитоза амилоида- $\beta$  клетками микроглии и макрофагами [35]. Кроме того, исследователи предполагают, что путь NLRP3-каспаза-1 индуцирует секрецию критических уровней провоспалительных, гемотоксических и потенциально нейротоксических цитокинов, включая TNF и оксид азота [35]. Таким образом, амилоид- $\beta$  действует как NLRP3-активирующий DAMP при БА, способствуя стерильному воспалению при этом заболевании.

Болезнь Паркинсона является нейродегенеративным расстройством, характеризующимся потерей дофаминергических нейронов черной субстанции, накоплением  $\alpha$ -синуклеина в тельцах Леви, а также нейровоспалением [3, 16]. Все больше фактов свидетельствует о том, что неправильно сложенный  $\alpha$ -синуклеин способствует развитию воспаления и окислительного стресса, приводящему к нейродегенерации [16, 19]. Важно отметить, что  $\alpha$ -синуклеин активирует микроглию посредством CD36; однако другие PRR также, по-видимому, могут распознавать  $\alpha$ -синуклеин [79, 80]. При инициации провоспалительного пути активированная микроглия способствует окислительному стрессу за счет вы-

свобождения цитокинов, оксида азота и других АФК, которые могут отрицательно влиять на соседние нейроны. Эти данные позволяют предположить, что  $\alpha$ -синуклеин может действовать как DAMP-активирующий микроглиальные PRR и вызывающий окислительный стресс [8].

Сахарный диабет 2 типа (СД2) – это метаболическое заболевание, основным механизмом развития которого является снижение чувствительности к инсулину органов-мишеней вследствие изменения внутриклеточных сигнальных путей [72, 76]. СД2 может проявляться как отдельное заболевание или быть частью метаболического синдрома, ассоциированного с ожирением. Адипокины (цитокины, секретируемые адипоцитами) имеют провоспалительные (например, резистин) или противовоспалительные (например, адипонектин) эффекты. По мере накопления жира в организме и развития ожирения баланс между про- и противовоспалительными адипокинами сдвигается в сторону преобладания первых. Таким образом, возрастное ожирение вследствие относительного избытка провоспалительных адипокинов может способствовать развитию воспалительных процессов. [92]. Воспаление жировой ткани, особенно белой висцерально-гонадной жировой ткани, является основным фактором развития резистентности к инсулину. По сравнению с худыми людьми, белая жировая ткань от взрослых, страдающих ожирением, выделяет более высокие уровни TNF $\alpha$ , воспалительного цитокина, оказывающего влияние на передачу сигналов инсулина [49].

Показана роль TLR, в частности TLR2, в инициации и патогенезе СД2 и связанных с ним осложнений. Различные экзогенные и эндогенные лиганды активируют TLR2-опосредованные пути с последующей выработкой АФК и провоспалительных цитокинов. Установлено, что экспрессия

TLR2 положительно коррелирует с повышенным уровнем свободных жирных кислот и глюкозы в сыворотке крови, а также с ожирением, и отрицательно – с уровнем инсулина [74].

Процессинг и секреция провоспалительных цитокинов при СД2 регулируются инфламмосомами, в частности NLRP3-инфламмосомой. NLRP3 распознают DAMP, которые включают в себя различные побочные продукты метаболизма, такие как островной амилоидный полипептид (амилин), и вызывают стерильное воспаление [14, 73, 75]. В качестве сенсора метаболической опасности NLRP3-инфламмосома контролирует резистентность к инсулину и клеточную недостаточность при СД2 [78, 87].

Таким образом, воспалительное старение (inflammaging) является одним из проявлений иммуностарения и является фактором риска заболеваемости и смертности среди пожилых людей. Поскольку различные хронические заболевания, связанные с возрастом, напрямую связаны с PAMP- и DAMP-индуцированным TLR или NLRP3-опосредованным воспалительным ответом, эти лиганды и их рецепторы могут рассматриваться в качестве биомаркеров и интервенционных мишеней при возрастной патологии. Несмотря на многочисленные исследования при возраст-ассоциированных патологиях, исследования вклада компонентов врожденного иммунитета при здоровом старении являются недостаточными. Остается неясным, является ли воспалительный фенотип проявлением здорового старения или ассоциирован с развитием возрастной патологии. Дальнейшее изучение механизмов воспалительного старения позволит выявить биомаркеры здорового старения и потенциальные мишени для терапии возраст-ассоциированных заболеваний.

## Список литературы / References

1. Agrawal A., Agrawal S., Cao J.N., Su H., Osann K., Gupta S. Altered innate immune functioning of dendritic cells in elderly humans: a role of phosphoinositide 3-kinase-signaling pathway. *J. Immunol.*, 2007, Vol. 178, no. 11, pp. 6912-6922.
2. Akira S., Uematsu S., Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*, 2006, Vol. 124, no. 4, pp. 783-801.
3. Alvarez-Erviti L., Couch Y., Richardson J., Cooper J.M., Wood M.J. Alpha-synuclein release by neurons activates the inflammatory response in a microglial cell line. *Neurosci. Res.*, 2011, Vol. 69, no. 4, pp. 337-342.
4. Asea A. Toll-like receptors (TLRs) and innate immunity. *Handb. Exp. Pharmacol.* Ed. Bauer S., Hartmann G. Springer, 2008, pp. 111-127.
5. Barrat F.J., Meeker T., Gregorio J., Chan J.H., Uematsu S., Akira S., Chang B., Duramad O., Coffman R.L. Nucleic acids of mammalian origin can act as endogenous ligands for Toll-like receptors and may promote systemic lupus erythematosus. *J. Exp. Med.*, 2005, Vol. 202, no. 8, pp. 1131-1139.
6. Bauernfeind F.G., Horvath G., Stutz A., Alnemri E.S., MacDonald 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.

7. Bauernfeind F, Bartok E, Rieger A, Franchi L, Núñez G, Hornung V. Cutting edge: reactive oxygen species inhibitors block priming, but not activation, of the NLRP3 inflammasome. *J. Immunol.*, 2011, Vol. 187, no. 2, pp. 613-617.
8. Béraud D, Twomey M, Bloom B, Mittereder A, Ton V, Neitzke K, Chasovskikh S, Mhyre T.R., Maguire-Zeiss K.A.  $\alpha$ -Synuclein alters Toll-like receptor expression. *Front. Neurosci.*, 2011, Vol. 5, 80. doi: 10.3389/fnins.2011.00080.
9. Biragyn A, Ruffini P.A., Leifer C.A., Klyushnenkova E., Shakhov A., Chertov O., Shirakawa A.K., Farber J.M., Segal D.M., Oppenheim J.J., Kwak L.W. Toll-likereceptor 4-dependent activation of dendritic cells by beta-defensin 2. *Science*, 2002, Vol. 298, pp. 1025-1029.
10. Bruunsgaard H., Andersen-Ranberg K., Hjelmberg J.V., Pedersen B.K., Jeune B. Elevated levels of tumor necrosis factor alpha and mortality in centenarians. *Am. J. Med.*, 2003, Vol. 115, no. 4, pp. 278-283.
11. Bruunsgaard H., Pedersen M., Pedersen B. K. Aging and proinflammatory cytokines. *Curr. Opin. Hematol.*, 2001, Vol. 8, no. 3, pp. 131-136.
12. Bsibsi M., Ravid R., Gveric D., van Noort J.M. Broad expression of Toll-like receptors in the human central nervous system. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 2002, Vol. 61, no. 11, pp. 1013-1021.
13. Chen G.Y., Brown N.K., Zheng P., Liu Y. Siglec-G/10 in self-nonsel self discrimination of innate and adaptive immunity. *Glycobiology*, 2014, Vol. 24, no. 9, pp. 800-806.
14. Chen G.Y., Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat. Rev. Immunol.*, 2010, Vol. 10, no. 12, pp. 826-837.
15. Chung H.Y., Cesari M., Anton S., Marzetti E., Giovannini S., Seo A.Y. Carter C., Yu B.P., Leeuwenburgh C. Molecular inflammation: underpinnings of aging and age-related diseases. *Ageing Res. Rev.*, 2009, Vol. 8, no. 1, pp. 18-30.
16. Codolo G., Plotegher N., Pozzobon T., Brucale M., Tessari I., Bubacco L., de Bernard M. Triggering of inflammasome by aggregated  $\alpha$ -synuclein, an inflammatory response in synucleinopathies. *PLoS ONE*, 2013, Vol. 8, no. 1, e55375. doi: 10.1371/journal.pone.0055375.
17. de Bouteiller O., Merck E., Hasan U.A., Hubac S., Benguigui B., Trinchieri G., Bates E.E., Caux C. Recognition of double-stranded RNA by human Toll-likereceptor 3 and downstream receptor signaling requires multimerization and an acidic pH. *J. Biol. Chem.*, 2005, Vol. 280, no. 46, pp. 38133-38145.
18. Deeks S.G. HIV: How to escape treatment. *Nature*, 2011, Vol. 477, pp. 36-37.
19. Dias V., Junn E., Mouradian M.M. The role of oxidative stress in Parkinson's disease. *J. Parkinsons Dis.*, 2013, Vol. 3, no. 4, pp. 461-491.
20. Duewell P., Kono H., Rayner K.J., Sirois C.M., Vladimer G., Bauernfeind F.G., Abela G.S., Franchi L., Nunez G., Schnurr M., Espevik T., Lien E., Fitzgerald K.A., Rock K.L., Moore K.J., Wright S.D., Hornung V., Latz E. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature*, 2010, Vol. 464, no. 7293, pp. 1357-1361.
21. Ershler W.B. Interleukin-6: a cytokine for gerontologists. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 1993, Vol. 41, no. 2, pp. 176-181.
22. Ferrucci L., Corsi A., Lauretani F., Bandinelli S., Bartali B., Taub D.D., Guralnik J.M., Longo D.L. The origins of age related proinflammatory state. *Blood*, 2005, Vol. 105, no. 6, pp. 2294-2299.
23. Fettelschoss A., Kistowska M., Leibund Gut-Landmann S., Beer H.D., Johansen P., Senti G., Contassot E., Bachmann M.F., French L.E., Oxenius A., Kundig T.M. Inflammasome activation and IL-1 $\beta$  target IL-1 $\alpha$  for secretion as opposed to surface expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011, Vol. 108, no. 44, pp. 18055-18060.
24. Foell D., Wittkowski H., Vogl T., Roth J. S100 proteins expressed in phagocytes: a novel group of damage-associated molecular pattern molecules. *J. Leukoc. Biol.*, 2007, Vol. 81, no. 1, pp. 28-37.
25. Franceschi C., Bonafe M., Valensin S., Olivieri F., de Luca M., Ottaviani E., de Benedictis G. Inflammaging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2000, Vol. 908, pp. 208-218.
26. Franceschi C., Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, 2014, Vol. 69, Suppl. 1, pp. S4-S9.
27. Frey H., Schroeder N., Manon-Jensen T., Iozzo R.V., Schaefer L. Biological interplay between proteoglycans and their innate immune receptors in inflammation. *FEBS J.*, 2013, Vol. 280, no. 10, pp. 2165-2179.
28. Fulop T., Witkowski J.M., Olivieri F., Larbi A. The integration of inflammaging in age-related diseases. *Semin. Immunol.*, 2018, Vol. 40, pp. 17-35.
29. Gangemi S., Basile G., Merendino R.A., Minciullo P.L., Novick D., Rubinstein M., Dinarello C.A., lo Balbo C., Franceschi C., Basili S., d'Urbano E., Davi G., Nicita-Mauro V., Romano M. Increased circulating Interleukin-18 levels in centenarians with no signs of vascular disease: another paradox of longevity? *Exp. Gerontol.*, 2003, Vol. 38, no. 6, pp. 669-672.
30. Gangemi S., Basile G., Monti D., Merendino R.A., di Pasquale G., Bisignano U., Nicita-Mauro V., Franceschi C. Age-related modifications in circulating IL-15 levels in humans. *Mediators Inflamm.*, 2005, Vol. 2005, no 4, pp. 245-247.
31. Ghaemi-Oskouie F, Shi Y. The role of uric acid as an endogenous danger signal in immunity and inflammation. *Curr. Rheumatol. Rep.*, 2011, Vol. 13, no. 2, pp. 160-166.

32. Giovannini S., Onder G., Liperoti R., Russo A., Carter C., Capoluongo E., Pahor M., Bernabei R., Landi F. Interleukin-6, C-reactive protein, and tumor necrosis factor-alpha as predictors of mortality in frail, community-living elderly individuals. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 2011, Vol. 59, no. 9, pp. 1679-1685.
33. Gregor M.F., Hotamisligil G.S. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu. Rev. Immunol.*, 2011, Vol. 29, pp. 415-445.
34. Gross O., Yazdi A.S., Thomas C.J., Masin M., Heinz L.X., Guarda G., Quadroni M., Drexler S.K., Tschopp J. Inflammasome activators induce interleukin-1 $\alpha$  secretion via distinct pathways with differential requirement for the protease function of caspase-1. *Immunity*, 2012, Vol. 36, no. 3, pp. 388-400.
35. Halle A., Hornung V., Petzold G.C., Stewart C.R., Monks B.G., Reinheckel T., Fitzgerald K.A., Latz E., Moore K.J., Golenbock D.T. The NALP3 inflammasome is involved in the innate immune response to amyloid-beta. *Nat. Immunol.*, 2008, Vol. 9, no. 8, pp. 857-865.
36. Heintz C., Mair W. You are what you host: microbiome modulation of the aging process. *Cell*, 2014, Vol. 156, no. 3, pp. 408-411.
37. Jin C., Frayssinet P., Pelker R., Cwirka D., Hu B., Vignery A., Eisenbarth S.C., Flavell R.A. NLRP3 inflammasome plays a critical role in the pathogenesis of hydroxyapatite-associated arthropathy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011, Vol. 108, pp. 14867-14872.
38. Jing Y., Shaheen E., Drake R.R., Chen N., Gravenstein S., Deng Y. Aging is associated with a numerical and functional decline in plasmacytoid dendritic cells, whereas myeloid dendritic cells are relatively unaltered in human peripheral blood. *Hum. Immunol.*, 2009, Vol. 70, no. 10, pp. 777-784.
39. Johnson G.B., Brunn G.J., Kodaira Y., Platt J.L. Receptor-mediated monitoring of tissue well-being via detection of soluble heparan sulfate by Toll-like receptor 4. *J. Immunol.*, 2002, Vol. 168, no. 10, pp. 5233-5239.
40. Kaisho T., Akira S. Toll-like receptor function and signaling. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2006, Vol. 117, no. 5, pp. 979-987.
41. Kawai T., Akira S. TLR signaling. *Semin. Immunol.*, 2007, Vol. 19, no. 1, pp. 24-32.
42. Kawai T., Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat. Immunol.*, 2010, Vol. 11, no. 5, pp. 373-384.
43. Kim J.J., Jo E.K. NLRP3 inflammasome and host protection against bacterial infection. *J. Korean Med. Sci.*, 2013, Vol. 28, no. 10, pp. 1415-1423.
44. Kong K.F., Delroux K., Wang X., Qian F., Arjona A., Malawista S.E., Fikrig E., Montgomery R.R. Dysregulation of TLR3 impairs the innate immune response to West Nile virus in the elderly. *J. Virol.*, 2008, Vol. 82, pp. 7613-7623.
45. Latz E., Duewell P. NLRP3 inflammasome activation in inflammaging. *Semin. Immunol.*, 2018, Vol. 40, pp. 61-73.
46. Latz E., Xiao T.S., Stutz A. Activation and regulation of the inflammasomes. *Nat. Rev. Immunol.*, 2013, Vol. 13, no. 6, pp. 397-411.
47. Liu D., Zeng X., Li X., Mehta J.L., Wang X. Role of NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Basic Res. Cardiol.*, 2018, Vol. 113, no. 1, 5. doi: 10.1007/s00395-017-0663-9.
48. Liu Y., Chen G.Y., Zheng P. CD24-Siglec G/10 discriminates danger- from pathogen-associated molecular patterns. *Trends Immunol.*, 2009, Vol. 30, no. 12, pp. 557-561.
49. Lumeng C.N., Liu J., Geletka L., Delaney C., DelProposto J., Desai A., Oatmen K., Martinez-Santibanez G., Anabelle J., Garg S., Yung R. Aging is associated with an increase in T cells and inflammatory macrophages in visceral adipose tissue. *J. Immunol.*, 2011, Vol. 187, no. 12, pp. 6208-6216.
50. Mariathasan S., Weiss D.S., Newton K., McBride J., O'Rourke K., Roose-Girma M., Lee W.P., Weinrauch Y., Monack D.M., Dixit V.M. Cryopyrin activates the inflammasome in response to toxins and ATP. *Nature*, 2006, Vol. 440, pp. 228-232.
51. Masters S.L., Dunne A., Subramanian S.L., Hull R.L., Tannahill G.M., Sharp F.A., Becker C., Franchi L., Yoshihara E., Chen Z., Mullooly N., Mielke L.A., Harris J., Coll R.C., Mills K.H., Mok K.H., Newsholme P., Núñez G., Yodoi J., Kahn S.E., Lavelle E.C., O'Neill L.A. Activation of the NLRP3 inflammasome by islet amyloid polypeptide provides a mechanism for enhanced IL-1 $\beta$  in type 2 diabetes. *Nat. Immunol.*, 2010, Vol. 11, no. 10, pp. 897-904.
52. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, 2008, Vol. 454, pp. 428-435.
53. Meier J., Sturm A. The intestinal epithelial barrier: does it become impaired with age? *Dig. Dis.*, 2009, Vol. 27, no. 3, pp. 240-245.
54. Miao E.A., Leaf I.A., Treuting P.M., Mao D.P., Dors M., Sarkar A., Warren S.E., Wewers M.D., Aderem A. Caspase-1-induced pyroptosis is an innate immune effector mechanism against intracellular bacteria. *Nat. Immunol.*, 2010, Vol. 11, no. 12, pp. 1136-1142.
55. Michaud M., Balardy L., Moulis G., Gaudin C., Peyrot C., Vellas B., Cesari M., Nourhashemi F. Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. *J. Am. Med. Dir. Assoc.*, 2013, Vol. 14, no. 12, pp. 877-882.
56. Miyake K. Innate immune sensing of pathogens and danger signals by cell surface Toll-like receptors. *Semin. Immunol.*, 2007, Vol. 19, no. 1, pp. 3-10.
57. Mkaddem S.B., Bens M., Vandewalle A. Differential activation of Toll-like receptor-mediated apoptosis induced by hypoxia. *Oncotarget*, 2010, Vol. 1, no. 8, pp. 741-750.

58. Nyugen J., Agrawal S., Gollapudi S., Gupta S. Impaired functions of peripheral blood monocyte subpopulations in aged humans. *J. Clin. Immunol.*, 2010, Vol. 30, no. 6, pp. 806-813.
59. Okamura Y., Watari M., Jerud E.S., Young D.W., Ishizaka S.T., Rose J., Chow J.C., Strauss J.F. The extra domain A of fibronectin activates Toll-like receptor 4. *J. Biol. Chem.*, 2001, Vol. 276, pp. 10229-10233.
60. Palmeri M., Misiano G., Malaguarnera M., Forte G.I., Vaccarino L., Milano S., Scola L., Caruso C., Motta M., Maugeri D., Lio D. Cytokine serum profile in a group of Sicilian nonagenarians. *J. Immunoassay Immunochem.*, 2012, Vol. 33, no. 1, pp. 82-90.
61. Panda A., Qian F., Mohanty S., van Duin D., Newman F.K., Zhang L., Chen S., Towle V., Belshe R.B., Fikrig E., Allore H.G., Montgomery R.R., Shaw A.C. Age-associated decrease in TLR function in primary human dendritic cells predicts influenza vaccine response. *J. Immunol.*, 2010, Vol. 184, no. 5, pp. 2518-2527.
62. Pandey S., Agrawal D.K. Immunobiology of Toll-like receptors: emerging trends. *Immunol. Cell. Biol.*, 2006, Vol. 84, no. 4, pp. 333-341.
63. Paulson J.C., Kawasaki N. Sialidase inhibitors DAMPen sepsis. *Nat. Biotechnol.*, 2011, Vol. 29, no. 5, pp. 406-407.
64. Puzianowska-Kuźnicka M., Owczarż M., Wieczorowska-Tobis K., Nadrowski P., Chudek J., Slusarczyk P., Skalska A., Jonas M., Franek E., Mossakowska M. Interleukin-6 and C-reactive protein, successful aging, and mortality: the PolSenior study. *Immun. Ageing*, 2016, Vol. 13, 21. doi: 10.1186/s12979-016-0076-x.
65. Py B.F., Kim M.S., Vakifahmetoglu-Norberg H., Yuan J. Deubiquitination of NLRP3 by BRCC3 critically regulates inflammasome activity. *Mol. Cell*, 2013, Vol. 49, no. 2, pp. 331-338.
66. Rajamäki K., Lappalainen J., Oörni K., Välimäki E., Matikainen S., Kovanen P.T., Eklund K.K. Cholesterol crystals activate the NLRP3 inflammasome in human macrophages: a novel link between cholesterol metabolism and inflammation. *PLoS ONE*, 2010, Vol. 5, no. 7, e11765. doi: 10.1371/journal.pone.0011765.
67. Rock K.L., Latz E., Ontiveros F., Kono H. The sterile inflammatory response. *Annu. Rev. Immunol.*, 2010, Vol. 28, pp. 321-342.
68. Roubenoff R., Parise H., Payette H.A., Abad L.W., d'Agostino R., Jacques P.F., Wilson P.W., Dinarello C.A., Harris T.B. Cytokines, insulin-like growth factor 1, sarcopenia, and mortality in very old community-dwelling men and women: the Framingham Heart Study. *Am. J. Med.*, 2003, Vol. 115, no. 6, pp. 429-435.
69. Sansoni P., Vescovini R., Fagnoni F.F., Akbar A., Arens R., Chiu Y.L., Cičin-Šain L., Dechanet-Merville J., Derhovanessian E., Ferrando-Martinez S., Franceschi C., Frasca D., Fulöp T., Furman D., Gkrania-Klotsas E., Goodrum F., Grubeck-Loebenstien B., Hurme M., Kern F., Lilleri D., López-Botet M., Maier A.B., Marandu T., Marchant A., Mathé C., Moss P., Muntasell A., Remmerswaal E.B., Riddell N.E., Rothe K., Sauce D., Shin E.C., Simanek A.M., Smithey M.J., Söderberg-Nauclér C., Solana R., Thomas P.G., van Lier R., Pawelec G., Nikolich-Zugich J. New advances in CMV and immunosenescence. *Exp. Gerontol.*, 2014, Vol. 55, pp. 54-62.
70. Sansoni P., Vescovini R., Fagnoni F., Biasini C., Zanni F., Zanlari L., Telera A., Lucchini G., Passeri G., Monti D., Franceschi C., Passeri M. The immune system in extreme longevity. *Exp. Gerontol.*, 2008, Vol. 43, no. 2, pp. 61-65.
71. Scheibner K.A., Lutz M.A., Boodoo S., Fenton M.J., Powell J.D., Horton M.R. Hyaluronan fragments act as an endogenous danger signal by engaging TLR2. *J. Immunol.*, 2006, Vol. 177, no. 2, pp. 1272-1281.
72. Schenk S., Saberi M., Olefsky J.M. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. *J. Clin. Invest.*, 2008, Vol. 118, no. 9, pp. 2992-3002.
73. Schroder K., Zhou R., Tschopp J. The NLRP3 inflammasome: a sensor for metabolic danger? *Science*, 2010, Vol. 327, no. 5963, pp. 296-300.
74. Sepehril Z., Kiani Z., Nasiri A.A., Kohan F. Toll-like receptor 2 and type 2 diabetes. *Cell. Mol. Biol. Lett.*, 2016, Vol. 21, 2. doi: 10.1186/s11658-016-0002-4.
75. Shin J.J., Lee E.K., Park T.J., Kim W. Damage-associated molecular patterns and their pathological relevance in diabetes mellitus. *Ageing Res. Rev.*, 2015, Vol. 24, Part A, pp. 66-76.
76. Shoelson S.E., Lee J., Goldfine A.B. Inflammation and insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, 2006, Vol. 116, no. 7, pp. 1793-1801.
77. Smiley S.T., King J.A., Hancock W.W. Fibrinogen stimulates macrophage chemokine secretion through Toll-like receptor 4. *J. Immunol.*, 2001, Vol. 167, no. 5, pp. 2887-2894.
78. Stienstra R., van Diepen J.A., Tack C.J., Zaki M.H., van de Veerdonk F.L., Perera D., Neale G.A., Hooiveld G.J., Hijmans A., Vroegrijk I., van den Berg S., Romijn J., Rensen P.C., Joosten L.A., Netea M.G., Kanneganti T.D. Inflammasomes are a central player in the induction of obesity and insulin resistance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011, Vol. 108, no. 37, pp. 15324-15329.
79. Su X., Federoff H.J., Maguire-Zeiss K.A. Mutant alpha-synuclein overexpression mediates early proinflammatory activity. *Neurotox. Res.*, 2009, Vol. 16, no. 3, pp. 238-254.
80. Su X., Maguire-Zeiss K.A., Giuliano R., Prifti L., Venkatesh K., Federoff H.J. Synuclein activates microglia in a model of Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging*, 2008, Vol. 29, no. 11, pp. 1690-1701.
81. Tang S.C., Arumugam T.V., Xu X., Cheng A., Mughal M.R., Jo D.G., Lathia J.D., Siler D.A., Chigurupati S., Ouyang X., Magnus T., Camandola S., Mattson M.P. Pivotal role for neuronal Toll-like receptors in ischemic brain injury and functional deficits. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007, Vol. 104, no. 34, pp. 13798-13803.

82. Thundiyil J., Lim K-L. DAMPs and neurodegeneration. *Ageing Res. Rev.*, 2015, Vol. 24, Part A, pp. 17-28.
83. Vabulas R.M., Wagner H., Schild H. Heat shock proteins as ligands of toll-like receptors. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 2002, Vol. 270, pp. 169-184.
84. van Duin D., Medzhitov R., Shaw A.C. Triggering TLR signaling in vaccination. *Trends Immunol.*, 2006, Vol. 27, no. 1, pp. 49-55.
85. van Duin D., Mohanty S., Thomas V., Ginter S., Montgomery R.R., Fikrig E., Allore H.G., Medzhitov R., Shaw A.C. Age-associated defect in human TLR-1/2 function. *J. Immunol.*, 2007, Vol. 178, no. 2, pp. 970-975.
86. van Duin D., Shaw A.C. Toll-like receptors in older adults. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 2007, Vol. 55, no. 9, pp. 1438-1444.
87. 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. 179-188.
88. Wen H., Gris D., Lei Y., Jha S., Zhang L., Huang M.T., Brickey W.J., Ting J.P. Fatty acid-induced NLRP3-ASC inflammasome activation interferes with insulin signaling. *Nat. Immunol.*, 2011, Vol. 12, no. 5, pp. 408-415.
89. Yamasaki K., Muto J., Taylor K.R., Cogen A.L., Audish D., Bertin J., Grant E.P., Coyle A.J., Misaghi A., Hoffman H.M., Gallo R.L. NLRP3/cryopyrin is necessary for interleukin-1beta (IL-1beta) release in response to hyaluronan, an endogenous trigger of inflammation in response to injury. *J. Biol. Chem.*, 2009, Vol. 284, pp. 12762-12771.
90. Yu L., Wang L., Chen S. Endogenous Toll-like receptor ligands and their biological significance. *J. Cell. Mol. Med.*, 2010, Vol. 14, no. 11, pp. 2592-2603.
91. Yu M., Wang H., Ding A., Golenbock D.T., Latz E., Czura C.J., Fenton M.J., Tracey K. J., Yang H. HMGB1 signals through Toll-like receptor (TLR) 4 and TLR2. *Shock*, 2006, Vol. 26, no. 2, pp. 174-179.
92. Zamboni M., Rossi A.P., Fantin F., Zamboni G., Chirumbolo S., Zoico E., Mazzali G. Adipose tissue, diet and aging. *Mech. Ageing Dev.*, 2014, Vol. 136-137, pp. 129-137.
93. Zhou R., Tardivel A., Thorens B., Choi I., Tschopp J. Thioredoxin-interacting protein links oxidative stress to inflammasome activation. *Nat. Immunol.*, 2010, Vol. 11, no. 2, pp. 136-140.

**Авторы:**

**Артемяева О.В.** — к.м.н., доцент кафедры иммунологии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Ганковская Л.В.** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой иммунологии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Authors:**

**Artemyeva O.V.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Immunology, N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

**Gankovskaya L.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Immunology, N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Поступила 31.01.2020  
Принята к печати 08.03.2020

Received 31.01.2020  
Accepted 08.03.2020