

макрофагами. К 7-му дню слегка окрашенные центроциты среднего размера, являющиеся результатом митотической активности, начинают накапливаться на наружной, апикальной стороне зародышевого центра, в то время как более темные центробласты расположены с внутренней стороны, базально. Эти две клеточные популяции могут быть различимы в разной степени – в зависимости от многих факторов иммунной реакции. Центроциты связаны с плотной сетью ФДК, из-за чего они кажутся менее плотно упакованными, чем центробласты. Пик иммунологического ответа наступает через 7-10 дней после антигенной стимуляции, когда зародышевый центр имеет базальную пролиферирующую темную зону центробластов и апикальную непролиферирующую светлую зону центроцитов. Если нет нового или продолжающегося стимула, зародышевый центр остается таким в течение 2-3 недель после антигенной стимуляции. Со временем митотическая активность спадает, оставляя небольшую темную зону с незначительной митотической активностью внизу и большую, менее густонаселенную светлую зону сверху. Центроциты дифференцируются в В-клетки памяти и предшественники плазматических клеток. Многие предшественники плазматических клеток мигрируют в мозговые тяжи и созревают в плазматические клетки, которые секретируют антитела в лимфу. Реакция зародышевого центра в конечном итоге исчезает, если нет нового антигенного стимула.

Т-клетки стимулируются к пролиферации через 1,5-2 дня после того, как они сталкиваются со своими антигенами, отображаемыми на дендритных клетках [1]. В отличие от пролиферации В-клеток, в литературе доступно мало информации о гистологическом проявлении пролиферации Т-клеток. Появление в паракортексе макрофагов с остатками погибших клеток и картины «звездного неба» указывает на повышенный апоптоз и наводит на мысль о выбраковке Т-клеток, но может также происходить при лимфоцитоллизе. Увеличение размера паракортикальной зоны происходит тогда, когда увеличивается поступление в неё лимфоцитов и уменьшается их выход, но повышенное новообразование лимфоцитов также может способствовать увеличению размера этого компартамента [1].

Синтия Л. Уиллард-Мак в статье [1] рассматривает и описывает строение лимфатического узла как дольчатого органа, однако, предлагаемая автором «долька» как морфофункциональная единица лимфоузла, является лишь условно выделенной частью органа с обособленным снабжением веточками приносящих сосудов; она действительно может рассматриваться как зона реакции на определённый попавший антиген, но понятию «дольки» в отечественной гистологии этот элемент органа не соответствует.

Список литературы

1. Normal Structure, Function, and Histology of Lymph Nodes CL Willard-Mack 2006 Sage Journals [Электронный ресурс]. URL: https://journals.sagepub.com/doi/10.1080/101926230600867727?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed (дата обращения: 10.09.2023).
2. Сапин М.Р., Юрина Н.А., Этинген Л.Е. Лимфатический узел (структура и функции). М.: Медицина, 1978.
3. Gretz J.E., Anderson A.O., Shaw S. Cords, channels, corridors and conduits: critical architectural elements facilitating cell interactions in the lymph node cortex // *Immunological Reviews*. 1997. Vol. 156. P. 11-24.
4. Kaldjian E.P., Gretz J.E., Anderson A.O., Shi Y., Shaw S. Spatial and molecular organization of lymph node T cell cortex: a labyrinthine cavity bounded by an epithelium-like monolayer of fibroblastic reticular cells anchored to basement membrane-like extracellular matrix // *International Immunology*. 2001. Vol. 13. P. 1243-1253.
5. Sixt M., Kanazawa N., Selg M., Samson T., Roos G., Reinhardt D.P., Pabst R., Lutz M.B., Sorokin L. The conduit system transports soluble antigens from the afferent lymph to resident dendritic cells in the T cells area of the lymph node // *Immunity*. 2005. Vol. 3. P. 867-878.
6. Okada S., Albrecht R.M., Aharinejad S., Schraufnagel D.E. Structural aspects of the lymphocyte traffic in rat submandibular lymph node // *Microscopy and Microanalysis*. 2002. Vol. 8. P. 116-133.
7. Palfaman R.T., Jung S., Cheng G., Weninger W., Luo Y., Dorf M., Littman D.R., Rollins B.J., Zweerink H., Rot A., von Andrian U.H. Inflammatory chemokine transport and presentation in HEV: a remote-control mechanism for monocyte recruitment to lymph nodes in inflamed tissues // *Journal of Experimental Medicine*. 2001. Vol. 194. P. 1361-1373.
8. Dabak D.O., Ozturk G. Antigen-induced changes on high endothelial venules in rat cervical lymph nodes // *Lymphology*. 2003. Vol. 36. P. 62-68.
9. Wai S.H., Rosen H., Matheu M.P., Sanna M.G., Wang S.K., Jo E., Wong C.H., Parker I., Cahalan M.D. Sphingosine 1-phosphate type 1 receptor agonism inhibits transendothelial migration of medullary T cells to lymphatic sinuses // *Nature Immunology*. 2005. Vol. 6. P. 1228-1235.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ ПОДАГРЫ

Шаназарова Л.К., Кузнецова К.П., Сеницына Д.А.
*ФГБОУ ВО «Воронежский государственный
медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»,
Воронеж, e-mail: shlailo@icloud.com*

Подагра – хроническое заболевание, обусловленное нарушением обмена пуриновых оснований.

Существует ряд причин, которые могут вызвать развитие данного заболевания. К таким этиологическим факторам относятся:

- усиленный синтез мочевой кислоты при одновременном снижении выведения её из организма (гликогеноз с недостаточностью фермента Г-6-ФДГ);
- торможение выведения мочевой кислоты (почечная недостаточность);
- увеличение катаболизма пуриновых нуклеотидов, что ведёт к избытку уратов (массивный апоптоз у пациентов с активированным аутоиммунным ответом);
- повышенное образование мочевой кислоты в организме (употребление в пищу большого количества мяса, рыбы, молока, шоколада).

Общие патофизиологические механизмы развития подагры

В основе развития подагры лежит такой процесс, как гиперурикемия – хроническое повышение уровня мочевой кислоты (UA) в крови для мужчин > 0,42 ммоль/л; для женщин > 0,35 ммоль/л. Увеличение концентрации UA в крови приводит к отложению солей мочевой кислоты преимущественно в тканях околоуставных областей и почках, что приводит к развитию воспалительных, а затем деструктивно-склеротических изменений в поражённых участках.

Новое в патогенезе подагры

Кристаллы урата мононатрия (MSU) способствуют привлечению макрофагов по принципу хемотаксиса, что приводит к развитию воспаления в местах отложения солей мочевой кислоты.

Развитие воспаления связано с активацией синтеза инфламмосомы (NLRP3) в макрофагах посредством MSU [1, с. 237, 2 с. 641]. Особенность взаимодействия MSU с макрофагами заключается в том, что поверхность урата мононатрия однородна и не несёт в себе отрицательных зарядов, которые способствуют фагоцитозу. Поэтому поглощение кристаллов происходит за счёт взаимодействия MSU с холестеринными рецепторами на поверхности фагоцита, что и индуцирует эндоцитоз кристаллов [3, с. 1299].

NLRP3 – инфламмосома представляет собой высокомолекулярный мультимерный комплекс протеиновой природы [4, с. 87, 5, с. 2]. Инфламмосома активирует каспазу-1, а также продуцирует провоспалительные цитокины: интерлейкин-1 β (IL-1 β) и интерлейкин-18 (IL-18). Именно данные структуры являются пусковым фактором воспаления и инициируют некоторые формы клеточной гибели, одной из которых является пироптоз (от греч. “pyro” – огонь или лихорадка и “ptosis” – падение), также именуемый некоторыми авторами как «смерть в огне» [6, с. 1625].

Механизмы развития пироптоза при подагре

Пироптоз – запрограммированный тип клеточной гибели, активируемый провоспалительными каспазами. Каспазы – группа цистеиновых аспартат-специфичных протеолитических ферментов, пусковым фактором активации которых являются воспалительные агенты белковой и небелковой природы.

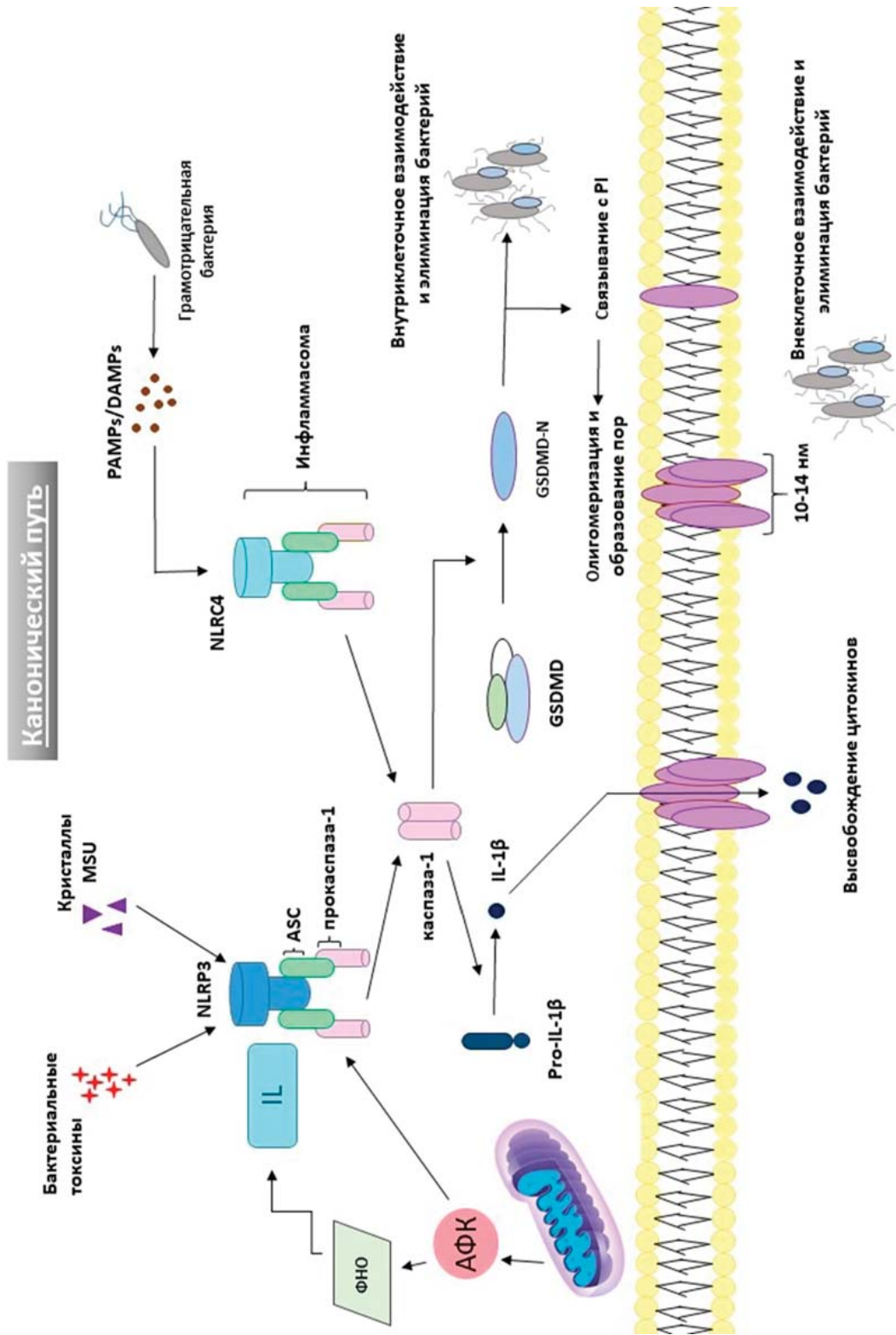
Механизм индукции пироптоза при подагре обусловлен цитоплазматическими Nod-подобными рецепторами (NLR или PRR (pattern-recognition receptors)), которые представляют собой внутриклеточные стимулы,

способные формировать сигнал [7, с. 13, 8, с. 3]. Неактивированная молекула NLR имеет замкнутую конфигурацию за счёт соединения данных структур. Взаимодействие с MSU является пусковым фактором активации NLR, что приводит к разрыву связей между концами молекулы. Благодаря подобным конформационным изменениям NLR включается в состав инфламмосомы. Таким образом, активная инфламмосома связывается с прокаспазой-1 с помощью собственного домена CARD (caspase activation and recruitment domain) или посредством CARD-домена адаптерного белка PYCARD. Несколько прокаспаз-1 распадаются на молекулы (p10 и p20), димеризуются, затем отщепляется CARD, в результате чего два гетеродимера соединяются, и происходит превращение прокаспазы-1 в активную форму. Образовавшаяся каспаза-1 инициирует образование IL-1 β и IL-18 из молекул-предшественников, находящихся в инфламмосоме [9, с. 142, 10, с. 62].

Гасдермины (GSDM) – семейство белков, включающее несколько разновидностей в организме человека: GSDM-A; GSDM-B; GSDM-C; GSDM-D; GSDM-E и DFNB59. Данные белки экспрессируются преимущественно в эпителиоцитах, участвуют в их пролиферации и дифференцировке [11, с. 675]. Благодаря связыванию с липидными структурами GSDM-N внедряется в бислой мембраны и вызывает олигомеризацию, результатом чего является формирование достаточно крупных пор диаметром 10-14 нм. При этом барьерная функция клетки нарушается, повышается проницаемость мембраны для осмотически-активных веществ и воды, что приводит к набуханию и лизису клетки (рисунок).

Интересно отметить, что существует еще один механизм формирования мембранных пор. Связывание кристаллов MSU с рецепторами на мембране макрофагов потенцирует формирование внутриклеточных сигналов активации сборки NLRP3, что сопровождается выходом калия через ионные каналы и высвобождением активных форм кислорода (АФК). АФК воздействует на структурный компонент митохондриальной мембраны – кардиолипина, который участвует в регуляции ферментов энергетического метаболизма. Окисление кардиолипина АФК в гидроперекись вызывает его транслокацию с внутренней мембраны на внешнюю и, как следствие, формирование пор. Данный белок способен инициировать сборку инфламмосомы NLRP3 (NACHTLRR-PYD-containing protein-3) [12, с. 195].

Среди молекул, участвующих в механизмах иммунновоспалительного ответа, можно выделить две группы: PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) и DAMPs (damage-associated molecular patterns). К первым относятся патогенетически-ассоциированные молекулярные структуры преимущественно экзогенной природы.



Каспазозависимая активация пироптоза

Например, липополисахариды клеточной стенки бактерий или генетический материал вирусов (ДНК или РНК). В то время как к DAMPs относятся такие эндогенные факторы, как АТФ, мочевая кислота, цитокины, деградированная митохондриальная ДНК, а также АФК [13, с. 99]. Стоит отметить, что данные молекулы способны активировать сборку инфламмасом и инициировать запуск программируемой клеточной гибели по типу пироптоза.

Таким образом, образование NLRP3 состоит из двух этапов:

- 1) сборка компонентов инфламмасы (белка NLRP3, адапторной молекулы ASC и каспазы-1;
- 2) организация инфламмасы.

Помимо MSU в синтезе инфламмасы может принимать участие растворимая мочевая кислота (SUA). После поглощения макрофагами SUA может образовывать микрокристаллы мочевой кислоты внутри клетки, тем самым индуцировать синтез NLRP3.

Также известно, что SUA может активировать IL-1 β и IL-18 без участия инфламмасы, путём метилирования провоспалительных цитокинов [14, с. 757].

Основываясь на полученных теоретических знаниях, можно сделать вывод о том, что в лечении подагры довольно эффективным будет применение следующих групп препаратов:

- 1) Ингибиторов сборки NLRP3 инфламмасы:

Морин (3,5,7,2',4'-пентагидроксифлавонол), содержащийся в экстракте дерева *Morus tinctoria* L. (красильное тутовое дерево). Представляет собой флавонол, который ингибирует синтез NLRP3 опосредованный взаимодействием MSU с холестериновыми рецепторами на поверхности макрофага. Ингибиторы ксантиноксидазы, которые оказывают прямое действие на синтез АФК, а также обладают свойством ингибировать MSU-индуцированную активацию инфламмасы [15, с. 5].

2) Ингибиторы активации провоспалительных цитокинов – IL-1 β и IL-18. К таким препаратам можно отнести канакинумаб, который являясь антителом, специфически блокирует рецепторы к IL-1 β , тем самым предотвращая его воспалительный эффект. Анакинра – вещество, механизм действия которого заключается в ингибировании связывания IL-1 α и IL-1 β с IL-1R1 [16, с. 159].

3) Ингибиторы ключевого фермента в активации инфламмасы – каспазы-1. Данная группа препаратов считается более эффективной по сравнению с ингибиторами активации IL-1 β ввиду того, что вещества ингибирующие каспазу-1 действуют на более раннем этапе в цепочке образования провоспалительных цитокинов. К таким препаратам относится «селективный ин-

гибитор каспазы-1 VX-765», блокирующий переход прокаспазы-1 в активную форму [17, с. 112]. Однако, на данный момент не проводилось клинических испытаний подобного рода.

Список литературы

1. Martinon F., Petrilli V., Mayor A., Tardivel A., Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NLRP3 inflammasome // *Nature*. 2006. № 440(7081). P. 237-224. DOI: 10.1038/nature04516.
2. So A.K., Martinon F. Inflammation in gout: mechanisms and therapeutic targets // *Nat. Rev. Rheumatol*. 2017. № 13(11). P. 639-647. DOI:10.1038/nrrheum.2017.155.
3. Tsugita M., Morimoto N., Tashiro M., Kinoshita K., Nakayama M. SR-B1 is asilica receptor that mediates canonical inflammasome activation // *Cell Rep*. 2017. № 18(5). P. 1298-1311. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.01.004.
4. Huang Y., Jiang H., Chen Y., Wang X., Yang Y., Tao J., et al. Tranilast directly targets NLRP3 to treat inflammasome-driven diseases // *EMBO Mol Med*. 2018. № 10(4). P. e8689. DOI: 10.15252/emmm.201708689.
5. Lara-Reyna S., Caseley E.A., Topping J., Rodrigues F., Jimenez Macias J., Lawler S.E., McDermott M.F. Inflammasome activation: from molecular mechanisms to autoinflammation // *Clin Transl Immunology*. 2022. № 11(7). P. e1404. DOI: 10.1002/cti2.1404.
6. Anderton H., Alqudah S. Cell death in skin function, inflammation, and disease // *Biochem J*. 2022. № 479. P. 1621-1651. DOI: 10.1042/BCJ20210606.
7. Franchi L., Warner N., Viani K., et al. Function of Nod-like receptors in microbial recognition and host defense // *Immunol Rev*. 2009. № 227(1). P. 106–128. DOI: 10.1111/j.1600-065x.2008.00734.x.
8. Bortoluci K.R., Medzhitov R. Control of infection by pyroptosis and autophagy: role of TLR and NLR // *Cell Mol Life Sci*. 2010. № 67(10). P. 1643–1651. DOI: 10.1007/s00018-010-0335-5.
9. Lamkanfi M., Dixit V. Mechanisms and functions of inflammasomes // *Cell*. 2014. № 157(5). P. 1013–1022. DOI: 10.1016/j.cell.2014.04.007.
10. Inouye B.M., Hughes F.M.Jr., Sexton S.J., Purves J.T. The emerging role of inflammasomes as central mediators in inflammatory bladder pathology // *Curr. Urol*. 2018. Vol. 11. No. 2. P. 57–72. DOI: 10.1159/000447196.
11. Kovacs S.B., Miao E.A. Gasdermins: Effectors of Pyroptosis // *Trends Cell Biol*. 2017. № 27(9). P. 673–84. DOI: 10.1016/j.tcb.2017.05.005.
12. Prajwal G., Lukens J.R., Thirumala-Devi K. Mitochondria: diversity in the regulation of the NLRP3 inflammasome // *Trends Mol Med*. 2015. № 21(3). P. 193–201. DOI: 10.1016/j.molmed.2014.11.008.
13. Kepp O., Galluzzi L., Kroemer G. Mitochondrial control of the NLRP3 inflammasome // *Nat. Immunol*. 2011. Vol. 12, № 3. P. 199-200.
14. Crisan 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. № 75(4). P. 755-762. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206564.
15. Ives A., Nomura J., Martinon F., Roger T., LeRoy D., Miner J.N., Simon G., Busso N., So A. Xanthine oxidoreductase regulates macrophage IL-1 β secretion upon NLRP3 inflammasome activation // *Nat. Commun*. 2015. № 6. P. 6555. DOI: 10.1038/ncomms7555.
16. Dumusc A., So A. Interleukin-1 as a therapeutic target in gout // *Curr. Opin. Rheumatol*. 2015. № 27(2). P. 156-163. DOI: 10.1097/BOR.000000000000143.
17. Zhang Y., Zheng Y. Effects and mechanisms of potent caspase-1 inhibitor VX765 treatment on collagen-induced arthritis in mice // *Clin. Exp. Rheumatol*. 2016. № 34(1). P. 111-118.