

УДК: 612.017.11:616-02

Інфламмосоми и их роль в патологии А.П.Белозоров

ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины» (Харьков, Украина)
abelo@ukr.net

В обзоре приведены данные литературы о макромолекулярных внутриклеточных комплексах «инфламмосомах», играющих важную роль в регуляции процессов образования и секреции провоспалительных интерлейкинов семейства Ил-1, а также аутовоспалительных заболеваний, развитие которых связано с повышенной активностью данных комплексов. Анализируется структура различных видов инфламмосом, механизмы их активации и участия в патогенезе заболеваний, а также современные методы коррекции их функциональной активности.

Ключевые слова: воспаление, Ил-1, паттерн-распознающие рецепторы.

Інфламосоми та їх роль у патології О.П.Білозоров

В огляді наведено дані літератури про макромолекулярні внутрішньоклітинні комплекси «інфламмосоми», що відіграють важливу роль у регуляції процесів утворення і секреції прозапальних інтерлейкінів сімейства Іл-1, а також аутозапальних захворювань, розвиток яких пов'язаний з підвищеною активністю даних комплексів. Аналізується структура різних видів інфламмосом, механізми їх активації та участі в патогенезі захворювань, а також сучасні методи корекції їх функціональної активності.

Ключові слова: запалення, Іл-1, рецептори, що визначають патерн.

Inflammosomes and their role in pathology O.P.Bilozorov

This review presents the literature data on intracellular macromolecular complexes "inflammosomes", playing an important role in regulating the formation and secretion of pro-inflammatory interleukins of IL-1 family and autoinflammatory diseases, the development of which is associated with increased activity of these complexes. The structure of various types of inflammosomes, mechanisms of their activation and involvement in the pathogenesis of various diseases as well as modern methods of correction of their functional activity are analyzed.

Key words: inflammation, Il-1, pattern recognizing receptors.

Последнее десятилетие отмечено значительным прогрессом в понимании молекулярных механизмов врожденного иммунитета. Значительно расширились представления о процессах активации воспалительного ответа на действие патогенов или повреждение тканей, охарактеризованы разнообразные клеточные структуры, распознающие признаки патогенов или повреждения клеток, которые обозначаются как «паттерн-распознающие рецепторы» (ПРР).

Совокупность молекулярных маркеров патогенов составляет «патоген-ассоциированный молекулярный паттерн», или ПАМП – это бактериальные полисахариды и токсины, двухцепочечная РНК или ДНК, мурамилпептиды, маннаны и др. Еще одну группу сигналов составляют маркеры повреждения клеток и тканей, или алармины, составляющие в комплексе «молекулярный паттерн, ассоциированный с повреждением» (danger associated molecular pattern, или ДАМП). К ним относятся внеклеточные нуклеотиды или белки теплового шока, кристаллы мочевой кислоты, оксидативный стресс и другие (Saïd-Sadier, Ojcius, 2012).

Активация защитной воспалительной реакции после взаимодействия ПРР с ПАМП или ДАМП осуществляется многообразными механизмами, приводящими к локальному выделению медиаторов воспаления. Один из таких механизмов связан с образованием в клетке макромолекулярных белковых комплексов «инфламмосом», запускающих локальную активацию и выделение из клетки Ил-1 и Ил-18. Эти медиаторы острой фазы воспаления, индуцирующие местные и системные реакции, обладают разнообразной активностью, затрагивающей почти все типы клеток. Они

индуцируют экспрессию молекул адгезии, необходимую для эмиграции клеток в очаг воспаления, вызывают боль, лихорадку, расширение сосудов и гипотонию. Экспрессия Ил-1 выражена в наибольшей степени в моноцитах, тканевых макрофагах и дендритных клетках, В-лимфоцитах, естественных киллерах и эпителиальных клетках (Contassot et al., 2012).

Регуляция активности Ил-1 осуществляется на двух уровнях и требует действия двух стимулирующих сигналов – первый вызывает экспрессию неактивной формы интерлейкинов, проИл-1 α и проИл-1 β , в которых активный интерлейкин соединен с дополнительной пептидной цепью; последняя полностью блокирует активность проИл-1 β и в значительной степени – проИл-1 α . Вторым уровнем регуляции осуществляется на этапе активации проинтерлейкинов протеолитическим отщеплением пропептида внутриклеточной протеазой каспазой-1, которая синтезируется в виде неактивного профермента. Сходным образом происходит активация других интерлейкинов, относящихся к семейству Ил-1 – Ил-18 и Ил-36 (Veerdonk, Netea, 2013)

В 2002 году F.Martinson K.Burns и J.I.Tschopp было показано, что активация внутриклеточной прокаспазы-1, необходимая для превращения проИл-1 в активный интерлейкин, происходит в макромолекулярных комплексах, названных инфламмосомами. Образование инфламмосом в клетке индуцируется действием ПАМП или ДАМП на группу PRR, относящихся к семейству NOD-подобных рецепторов, или NLR (NOD – сокращение от nucleotide-binding oligomerization domain – домен связывания нуклеотидов и олигомеризации).

Указанный механизм активации провоспалительных цитокинов во многом сходен с регуляцией процесса апоптоза, который запускается образованием макромолекулярных комплексов апоптосом, приводящим к активации внутриклеточных каспаз и разрушению основных компонентов клетки. Однако при апоптозе активируются каспазы 8, 9 и 3, а при воспалении – каспаза-1. Некоторые клеточные белки участвуют в образовании как апоптосом, так и инфламмосом; характер межбелкового взаимодействия при образовании этих двух макромолекулярных комплексов также сходен, хотя сенсорные компоненты – NOD-подобные белки и белок Araf1, участвующий в сборке апоптосом, имеют гомологию на уровне всего 15% (Proell et al., 2008).

В настоящее время показано существование у человека по крайней мере 22 различных NLR, которые состоят из трех частей: центральный домен связывания нуклеотидов и олигомеризации NOD, N-терминальный домен, обеспечивающий межбелковые взаимодействия, чаще всего им является пирин (PYD) или CARD (caspase-recruitment domain), и C-терминальная серия богатых лейцином повторов LRR (leucine-rich repeats), участвующая в процессах связывания и детекции ряда лигандов. В состав некоторых NLR входят дополнительные белковые группировки (Zhong et al., 2013).

В зависимости от характера фрагмента, находящегося в N-части молекулы, выделяют четыре группы NLR, представленные в табл. 1. В двух группах содержится несколько гомологичных NLR, для их обозначения используется дополнительный номер.

В неактивном состоянии NOD-подобный рецептор имеет «свернутую» конфигурацию за счет связи терминальных доменов (N- и C- частей молекулы), однако после взаимодействия со специфическими ПАМП или ДАМП эта связь разрывается, что приводит к образованию макромолекулярного комплекса инфламмосомы. В ее состав входят 7 молекул NLR, несколько молекул ASC (apoptosis associated speck-like protein), шаперона Hsp90 и кошаперонов SGT1 и CARD. Связывание компонентов инфламмосом определяется преимущественно электростатическими взаимодействиями кислых и щелочных группировок, расположенных на поверхности взаимодействующих доменов (Hoffman, Brydges, 2011)

Образовавшаяся инфламмосома связывает молекулы неактивной прокаспазы-1, состоящей из домена CARD и двух субъединиц p20 и p10. Имобилизация в агрегате нескольких молекул прокаспазы-1 приводит к ее аутокаталитической активации, домен CARD отщепляется, и образуется комплекс активной каспазы-1 (p20)² (p10)², отщепляющий блокирующие пептиды от проИл-1 и проИл-18.

Активация инфламмосом является важным механизмом развития локального воспалительного ответа и естественного противомикробного иммунитета. В ряде случаев, при слишком интенсивном воздействии ПАМП на PRR инфламмосом это приводит к литической гибели клетки – пироптозу, при этом избыточная активация каспазы-1 приводит к фрагментации клеточных белков, разрушению ДНК и осмотическому набуханию клетки с последующим разрывом ее мембраны. Пироптоз сопровождается выделением большого числа провоспалительных цитокинов и ДАМП, которые активируют инфламмосомы окружающих клеток и вызывают развитие острого

воспалительного ответа. Как правило, это приводит к гибели микроорганизмов, вызвавших такие реакции (Bauernfeind, Hornung, 2013).

Таблица 1.

Структура NOD-подобных рецепторов (по Zhong et al., 2013)

Группы NLR		N-домен	Центральный домен	С-домен
Название группы	Индивидуальные NLR			
NLRA	CIITA	AD	NOD	LRR
NLRB	NAIPs	BIR-BIR-BIR	NOD	LRR
NLRC	NLRC4	CARD	NOD	LRR
	NOD1	CARD	NOD	LRR
	NOD2	CARD-CARD	NOD	LRR
	NLRC5	CARD	NOD	LRR
	NLRC3/C5/X1	X	NOD	LRR
NLRP	NLRP1	PYD	NOD	LRR-FIIND-CARD
	NLRP2-9, 11-14	PYD	NOD	LRR
	NLRP10	PYD	NOD	-

Примечания: NLR – NOD-подобный рецептор (*nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat containing gene family*), AD – кислый домен трансактивации, BIR – повтор бакуловирозного ингибитора апоптоза, FIIND – домен с неизвестной функцией (*function to find domain*), LRR – богатые лейцином повторы, CARD – домен активации и рекрутирования каспазы, PYD – пириновый домен, CIITA – трансактиватор второго класса.

В настоящее время показано, что к образованию инфламмосом причастны NLRP1, NLRP3, NLRP6, NLRP7, NLRP12, NLR4 и NAIPs (Zhong et al., 2013).

Наибольшее влияние на формирование провоспалительного ответа, по-видимому, оказывает NLRP3, который активируется широким спектром ПАМП и ДАМП – патогенными микроорганизмами, вирусами, грибами, внеклеточной АТФ, кристаллами мочевой кислоты, окисью кремния, волокнами асбеста и другими повреждающими факторами. Стимулом для активации NLRP3 также является дестабилизация фаголизосом, генерация внутриклеточных активных форм кислорода (АФК), снижение внутриклеточной концентрации калия и повышение – кальция. Разнообразие природы всех этих факторов позволяет предположить, что в непосредственном активирующем воздействии на молекулу NLRP3 участвует какой-то посредник – не установленное до настоящего время соединение, изменяющееся по влиянием различных активаторов.

При бактериальных инфекциях, вызванных грамотрицательными бактериями, в активации NLRP3-инфламмосом участвует не только каспаза-1, но и каспаза-11, этот путь активации определяется как неканонический, он играет важную роль в активации инфламмосом липополисахаридом и обеспечивает устойчивость к инфекции *B. thailandensis*, *B. pseudomallei*. Возможно, этот путь активации имеет независимую систему сенсоров (Bauernfeind, Hornung, 2013).

NLRP3 экспрессируется в наибольшей степени в воспалительных клетках – нейтрофилах, макрофагах, моноцитах и дендритных клетках, однако с ними связаны важные процессы и в других клеточных популяциях, к которым относятся кератиноциты, эпителиальные клетки, адипоциты. Имеются данные о необходимости нескольких сигналов ПАМП или ДАМП для активации провоспалительного ответа клеток. Первый сигнал активирует экспрессию компонентов NLRP3 и проИл-1 β . Второй сигнал, действующий после первого, непосредственно вызывает сборку инфламмосом и образование Ил-1 β .

Еще один механизм регуляции инфламмосом связан с изменением скорости их разрушения. Действие провоспалительных факторов сопровождается быстрым деубиквитинированием NLRP3, повышающим его концентрацию в клетке. Противоположные процессы активируются при затихании воспаления. Показано, что CD4+ Т-лимфоциты обладают способностью ингибировать активность инфламмосом при контакте с клетками-мишенями. Ингибирующий эффект может также опосредоваться интерфероном- γ , который стимулирует продукцию окиси азота, индуцирующую нитрозилирование NLRP3, что сопровождается снижением его активности (Latz et al., 2013).

Описан ряд одиночных нуклеотидных полиморфизмов (SNP) в гене NLRP3, для которых выявлена ассоциация их с целым рядом заболеваний, включающих диабет I типа, целиакию, псориаз и повышенную восприимчивость к ВИЧ (Zhong et al., 2013). Некоторые из указанных полиморфизмов связаны со снижением иммунитета.

Вторым наиболее изученным NOD-подобным рецептором является NLRP1, особенность его структуры состоит в наличии в С-части молекулы доменов FIIND (function to find) и CARD. Показано, что активация NLRP1 сопровождается аутолитическим протеолизом в FIIND, без которого образования активных инфламмосом не происходит (Finger et al., 2012).

NLRP1 активируется мурамилдипептидом, токсином сибирской язвы и сниженным уровнем клеточной АТФ. Установлена взаимосвязь мутаций и полиморфизмов промоторной или кодирующей частей гена NLRP1 с развитием ряда аутоиммунных заболеваний – генерализованного витилиго, тиреоидита, системной красной волчанки и диабета I типа. Предполагается, что это может быть следствием более выраженной активации инфламмосом. Удалось показать, что у носителей указанных мутаций отмечается более высокий уровень базальной секреции Ил-1 β моноцитами периферической крови (Levandovski et al., 2013), эта спонтанная повышенная активность может способствовать формированию аутоиммунных процессов.

Из NOD-рецепторов, содержащих CARD домен в N-части молекулы, в образовании инфламмосом принимает участие только NLRC4. Он играет важную роль в обеспечении иммунитета при инфекции *Candida albicans*, *Legionella pneumophila*, *Burkholderia pseudomallei*, бактерий рода *Salmonella*. Активация сборки инфламмосом NLRC4 происходит при действии бактериального флагеллина или компонентов третьего типа секреции, в роли сенсора при этом выступает другой NOD-подобный рецептор из группы NLRB – NAIPs, который также входит в состав инфламмосомы (Zhong et al., 2013).

Данные о роли других NLR в патогенезе заболеваний сравнительно немногочисленны. NLRP6 оказывает значительное влияние на процессы регенерации кишечного эпителия и состояние бактериальной флоры кишечника. Показана ассоциация этого NOD-подобного рецептора с метаболическим синдромом, колитом и раком прямой кишки (Zhong et al., 2013).

NLRP7 играет важную роль в транспорте и секреции интерлейкинов из клетки, при ряде мутаций наблюдается снижение секреции Ил-1 β и фактора некроза опухолей (ТНФа) из клеток, несмотря на высокий уровень про-Ил-1 β в клетке и нормальные процессы активации этого проинтерлейкина.

NLRP12 участвует не только в образовании инфламмосом, но и в модуляции функции ядерного фактора транскрипции NF- κ B, предполагается, что он обладает не только активирующим, но и ингибирующим эффектом на продукцию некоторых воспалительных медиаторов.

Отдельная группа ДНК-инфламмосом образуется с участием белка Aim2 (absent in melanoma), не относящегося к NOD-подобным рецепторам, он содержит N-терминальный пиринный домен, С-терминальный HIN-200 домен и активируется двухцепочечной ДНК бактериального или клеточного происхождения. Показано, что кератиноциты больных псориазом характеризуются высоким уровнем экспрессии AIM2 и более выраженной провоспалительной реакцией на ДНК. Указанная особенность Aim2-инфламмосом может быть одной из причин более высокой провоспалительной реактивности кожи, наблюдаемой при псориазе (Dombrowski et al., 2011).

Описан целый ряд синдромов и заболеваний, характеризующихся повышенным уровнем активации инфламмосом и избыточным образованием Ил-1, они проявляются развитием воспалительной реакции, не связанной с какими-либо повреждающими факторами или механизмами адаптивного иммунитета. Для их обозначения предложен термин «аутовоспалительные заболевания», подчеркивающий отличие механизмов их развития от аутоиммунных механизмов. Описано несколько аутовоспалительных синдромов, связанных с мутациями белков, участвующих в формировании и регуляции инфламмосом. Среди них выделяют группу «ассоциированных с криопирином периодических синдромов» (CAPS, cryopyrin-associated periodic syndromes) или «эндогенных инфламмосомопатий», в основе развития которых лежат мутации гена NLRP3 (первоначально обозначавшегося как «криопирин»). CAPS относятся к сравнительно редкой патологии, они характеризуются повышенной активностью инфламмосом, образующихся из NLRP3, и проявляются периодическими приступами системного воспаления, связанного с избыточным образованием Ил-1 β (Masters et al., 2009).

Связь патогенеза указанных синдромов с избыточным образованием Ил-1 доказывается с помощью препаратов, блокирующих биологическую активность интерлейкинов данной группы. Наряду с рекомбинантным антагонистом рецептора Ил-1R анакинра, с этой целью используются также гуманизированные рекомбинантные антитела против Ил-1 β – канакинумаб, а также рилонацепт – рекомбинантный белок, состоящий из лиганд-связывающего домена внеклеточной части Ил-1R1 и дополнительного белка рецептора Ил-1 (IL-1RAcP), связанного с доменом Fc фрагмента IgG1 человека (Dinarello et al., 2012).

Наиболее легким из CAPS является семейный холодовой аутовоспалительный синдром (СХАС), он проявляется лихорадкой, болезненными уртикарными высыпаниями, головной болью, конъюнктивитом, болью в суставах. Симптомы развиваются через 2–3 часа после воздействия холода (4°C в течение 30 минут) и исчезают через 12–18 часов, их развитие совпадает с нейтрофильным лейкоцитозом. В пораженной коже обнаруживается повышенная экспрессия Ил-1 β и Ил-6, однако в периферической крови обнаруживается только повышение Ил-6 с максимумом через 4 часа после охлаждения. Все клинические симптомы и изменения лабораторных показателей полностью предупреждаются профилактическим применением антагониста рецептора Ил-1 анакинра, что свидетельствует о центральной роли гиперпродукции Ил-1 β в патогенезе синдрома. В экспериментах *in vitro* моноциты и дендритные клетки больных начинали образовывать Ил-1 β после охлаждения до температуры 32°C (Hoffman, Brydges, 2011).

Описано несколько мутаций, приводящих к развитию СХАС, все они расположены в NACHT домене NLRP3. Вместе с этим, не ясно, как мутации изменяют структуру NLRP3 и почему эти изменения облегчают сборку инфламмосом после воздействия холода. Предполагается, что могут иметь значение небольшие конформационные изменения в структуре мутантных белков при воздействии холода, которые запускают активацию инфламмосом. Может иметь значение также нарушение взаимодействия NLRP3 с белками теплового или холодового шока, участвующими в стабилизации белковых комплексов.

Более тяжелой формой CAPS является синдром Макл-Уэллса (синдром крапивница-глухота-амилоидоз), характеризующийся более выраженными воспалительными проявлениями, хроническим асептическим менингитом, приводящим к глухоте, у больных часто развивается амилоидоз (Contassot et al., 2012).

Мутации в генах других белков, косвенно влияющих на процессы активации NLR, приводят к развитию «внешних инфламмосомопатий» – семейной средиземноморской лихорадки (FMF), синдрома гипер-IgD с лихорадкой (HIDS) и других. Проявления этих синдромов во многом сходны, однако механизмы развития существенно отличаются. При FMF заболевание связано с мутацией в гене *MEFV* белка пирин, предполагается, что он является ингибитором каспазы-1, образующейся в NLRP3 или каким-то образом влияет на процессы сборки инфламмосом. При HIDS заболевание развивается вследствие дефицита мевалонат киназы – одного из ферментов биосинтеза холестерина и изопреноидов, связанного с мутацией гена *MVK*. Предполагается, что провоспалительные проявления HIDS могут объясняться токсическим действием накапливающейся в клетках мевалоновой кислоты, стимулирующей активность инфламмосом. Имеются также данные о том, что повышению активности каспазы-1 может способствовать дефицит изопреноидов, развивающийся у этих больных (Салугина и др., 2012; Masters et al., 2009).

Выделена также группа «сложных приобретенных инфламмосомопатий», к которым относят более распространенные заболевания – диабет 2 типа, атеросклероз и ряд других. В развитии сахарного диабета второго типа может иметь значение активация NLRP3 в β -клетках островков Лангерганса под влиянием гипергликемии, при этом установлено, что Ил-1 β является ключевым цитокином, индуцирующим апоптоз β -клеток. Таким образом, длительная гипергликемия, активируя выработку Ил-1 β , создает условия для прогрессирующего апоптоза β -клеток и еще большей гипергликемии. В экспериментах на мышах антагонист рецептора Ил-1 защищал животных от развития гипергликемии на диете с высоким содержанием сахара, а применение ингибитора Ил-1R анакинра у больных диабетом второго типа улучшало показатели гликемии и секреторную функцию β -клеток.

При экспериментальном атеросклерозе у мышей, вызванном диетой с высоким содержанием холестерина и холатов, дефицит антагониста рецептора Ил-1P1 способствовал увеличению количества пораженных сосудов, тогда как стимуляция образования антагониста рецептора частично защищала от развития этих поражений.

Важную роль играют инфламмосомы в патогенезе подагры, при которой происходит активация NLRP3 кристаллами мочевой кислоты в клетках ткани суставов. Применение анакинра и других антагонистов Ил-1 обладало выраженным положительным эффектом у больных подагрой, что доказывает ведущую роль Ил-1 и инфламмосом в патогенезе этого заболевания (Masters et al., 2009).

Открытие инфламмосом и установление того, что они являются одними из ключевых клеточных сенсоров ПАМП и ДАМП и регуляторов секреции Ил-1, позволило в последующих исследованиях обосновать представление о ведущей роли связанных с ними механизмов в патогенезе многих воспалительных заболеваний. Создана концепция аутовоспалительных заболеваний, к которым относится целый ряд патологических процессов – от редких генетических синдромов до таких широко распространенных заболеваний, как сахарный диабет, подагра, атеросклероз. Разработаны методы специфической диагностики и терапии некоторых из указанных заболеваний. К сожалению, многие аспекты регуляции и активации инфламмосом до настоящего времени изучены недостаточно, не всегда понятны механизмы их взаимодействия с другими регуляторными системами и факторами активации клетки. Можно полагать, что изучение всех этих вопросов будет способствовать расширению наших представлений о механизмах воспаления и созданию новых методов направленного воздействия на воспалительный процесс при целом ряде заболеваний

Список литературы

- Салугина С.О., Кузьмина Н.Н., Федоров Е.С. Аутовоспалительные синдромы – «новая» мультидисциплинарная проблема педиатрии и ревматологии // Педиатрия. – 2012. – Т.91, вып.3. – С. 120–132. /Salugina S.O., Kuz'mina N.N., Fedorov Ye.S. Autovospalitel'nyye sindromy – «novaya» mult'idistsiplinarnaya problema pediatrii i revmatologii // *Pediatrics*. – 2012. – Т.91, вып.3. – С. 120–132.
- Bauernfeind F., Hornung V. Of inflammasomes and pathogens sensing of microbes by the inflammasome // *EMBO Mol Med*. – 2013. – Vol.5, №6. – P. 814–826.
- Contassot E., Beer H.D., French L.E. Interleukin-1, inflammasomes, autoinflammation and the skin // *Swiss Med Wkly*. – 2012. – Vol.142. – w13590. (www.smw.ch)
- Dinarello C.A., Simon A., van der Meer J.W.M. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases // *Nat. Rev. Drug Discov*. – 2012. – Vol.11, №8. – P. 633–652.
- Dombrowski Y., Peric M., Koglin S. et al. Cytosolic DNA triggers inflammasome activation in keratinocytes in psoriatic lesions // *Sci. Transl. Med*. – 2011. – Vol.3, №82. – P.82.
- Finger J.N., Lich J.D., Dare L.C. et al. Autolytic proteolysis within the function to find domain (FIIND) is required for NLRP1 inflammasome activity // *J. Biol. Chem*. – 2012. – Vol.287, №30. – P. 25030–25037.
- Hoffman H.M., Brydges S.D. Genetic and molecular basis of inflammasome-mediated disease // *J. Biol. Chem*. – 2011. – Vol.286, №13. – P.10889–10896.
- Latz E., Xiao T.S., Stutz A. Activation and regulation of the inflammasomes // *Nat. Rev. Immunol*. – 2013. – Vol.13, №6. – P. 397–411.
- Levandowski C.B., Mailloux Chr.M., Ferrara Tr.M. et al. NLRP1 haplotypes associated with vitiligo and autoimmunity increase interleukin-1 β processing via the NLRP1 inflammasome // *PNAS*. – 2013. – Vol.110, №8. – P. 2952–2956.
- Martinon F., Burns K., Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta // *Mol Cell*. – 2002. – Vol.10, №2. – P. 417–426.
- Masters S.L., Simon A., Aksentijevich I., Kastner D.L. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease // *Annu Rev Immunol*. – 2009. – Vol.27. – P. 621–668.
- Proell M., Riedl S.J., Fritz J.H. et al. The Nod-like receptor (NLR) family: a tale of similarities and differences // *PLoS One*. – 2008. – Vol.3, №4. – e2119.
- Zhong Y., Kinio A., Saleh M. Functions of NOD-like receptors in human diseases // *Front. Immunol*. – 2013. – Vol.4. – P.333.
- Saïd-Sadier N., Ojcius D.M. Alarmins, inflammasomes and immunity // *Biomed. J*. – 2012. – Vol.35, №6. – P. 437–449.
- van de Veerdonk F.L., Netea M.G. New insights in the immunobiology of IL-1 family members // *Front. Immunol*. – 2013. – Vol.4, article 167. – P. 1–11.

Представлено: С.І.Похил / Presented by: S.I.Pokhyl

Рецензент: С.Е.Перський / Reviewer: Ye.E.Persky

Подано до редакції / Received: 25.04.2014