

УДК 616-002-092:612.821.8:547.96+612.015.348

АБАТУРОВ А.Е.<sup>1</sup>, ВОЛОСОВЕЦ А.П.<sup>2</sup>, ЮЛИШ Е.И.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»

<sup>2</sup>Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

<sup>3</sup>Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

## РОЛЬ NOD-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В РЕКОГНИЦИИ ПАТОГЕН-АССОЦИИРОВАННЫХ МОЛЕКУЛЯРНЫХ СТРУКТУР ИНФЕКЦИОННЫХ ПАТОГЕННЫХ АГЕНТОВ И РАЗВИТИИ ВОСПАЛЕНИЯ. ЧАСТЬ 3а. ПРОТЕИНЫ NLR СЕМЕЙСТВА, УЧАСТВУЮЩИЕ В АКТИВАЦИИ ASC-АССОЦИИРОВАННОГО ПУТИ ВОЗБУЖДЕНИЯ. ИНФЛАММАСОМЫ

*Резюме.* В обзоре охарактеризованы механизмы формирования инфламмасом.

*Ключевые слова:* воспаление, инфекционный процесс, NOD-подобные рецепторы, инфламмасомы.

### Введение

Вторую группу NLR протеинов, участвующих в распознавании PAMP, представляют NLRB1/NAIP, NLRC4, NLRP1 и NLRP3, которые возбуждают ASC-ассоциированный сигнальный путь. NLRB1/NAIP и NLRC4, несмотря на структурные различия этих белков (молекула NLRC4 содержит CARD домен, а у NLRB1/NAIP в N-терминальном регионе находится три BIR домена), участвуют в рекогниции флагеллина, вызывая активацию прокаспазы-1 [23]. Установлено, что в ответ на провоспалительные стимулы адаптерный протеин ASC самостоятельно или с протеинами семейства NLR (NLRC4, NLRP1 и NLRP3) организует мультимолекулярные комплексы, получившие название «инфламмасомы», которые активируют каспазу-1, расщепляющую молекулярную проформу IL-1 [101].

### Инфламмасомы

Впервые понятие «инфламмасома» появилось при изучении тонких механизмов активации про-IL-1F2/IL-1 $\beta$  и про-IL-1F4/IL-18. Fabio Martinon и соавт. [56, 57] под руководством Jürg Tschopp в 2002 году показали участие крупных мультимолекулярных комплексов NLR с молекулярной массой более чем 700 kDa в процессе аутокаталитического возбуждения каспазы-1. Протеины NLR способны в ответ на воздействие лигандов подобно молекуле

APAF-1 (apoptosis protease activating factor-1) формировать специфические комплексы, похожие на «колесо смерти» APAF-1 (рис. 1). Мультимолекулярный комплекс, который сформирован гомотипическими CARD-CARD взаимодействиями между NLR и адаптерной молекулой ASC, назвали, по аналогии с апоптосомой, инфламмасомой. Под термином «инфламмасома» подразумевают цитоплазматические супрамолекулярные образования, которые формируются в макрофагах и дендритных клетках (DC) и служат платформой для рекрутирования и активации каспазы-1. Структура инфламмасомы состоит из трех структурно-функциональных компонентов — иницирующего, прокаспазы-1-активирующего и эффекторного [58]. Инфламмасомы рекрутируют молекулы каспазы-1, накапливая их на своей поверхности до критической концентрации, при которой возникают олигомеризация и аутокаталитическое возбуждение молекул каспазы-1 [4, 22, 58].

В настоящее время идентифицированы четыре типа инфламмасомы: NLRP1-инфламмасома, NLRP3-инфламмасома, NLRC4/IPAF-инфламмасома и AIM2-инфламмасома, для которых определены молекулярная архитектура и физиологиче-

© Абатуров А.Е., Волосовец А.П., Юлиш Е.И., 2013

© «Здоровье ребенка», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

ские функции (рис. 2) [32, 38, 49, 51, 55, 64]. Также высказывается предположение о возможности существования NLRP2-, NLRP6-, NLRP7- и NLRP12-инфламмасом [55, 72, 74].

Характеристика наличия экспрессии инфламмасом в различных тканях представлена в табл. 1.

### **NLRP1-инфламмасома**

В организации NLRP1-инфламмасы принимают участие протеин NLRP1 (NALP1; CARD7, CLR17.1, DEFCAP, NAC), адаптерная молекула ASC, каспаза-1 и каспаза-5. Молекула протеина NLRP1 состоит из 1473 аминокислотных остатков и содержит N-терминальный PYD, центрально расположенный NBD и C-терминальный домен с мотивами LRR. В отличие от других NLRP у молекулы NLRP1 отмечается удлинение C-домена за счет мотивов FIIND и CARD [56].

Для NLRP1-инфламмасы в настоящее время идентифицировано два индуктора — летальный токсин сибирской язвы и MDP. Димерная молекула летального токсина сибирской язвы состоит из субъединицы пороформирующего протективного антигена (pore-forming protective antigen — PA) и металлопротеазной субъединицы летального фактора (lethal factor — LF). Субъединица PA обеспечивает проникновение в цитоплазму LF [53]. За восприимчивость LF отвечает один из трех парагенов NLRP1a, NLRP1b и NLRP1c — NLRP1b [12]. Проникновение субъединицы LF в цитоплазму макрофагов вызывает NLRP1-опосредованную летальную для клетки активацию каспазы-1 [31].

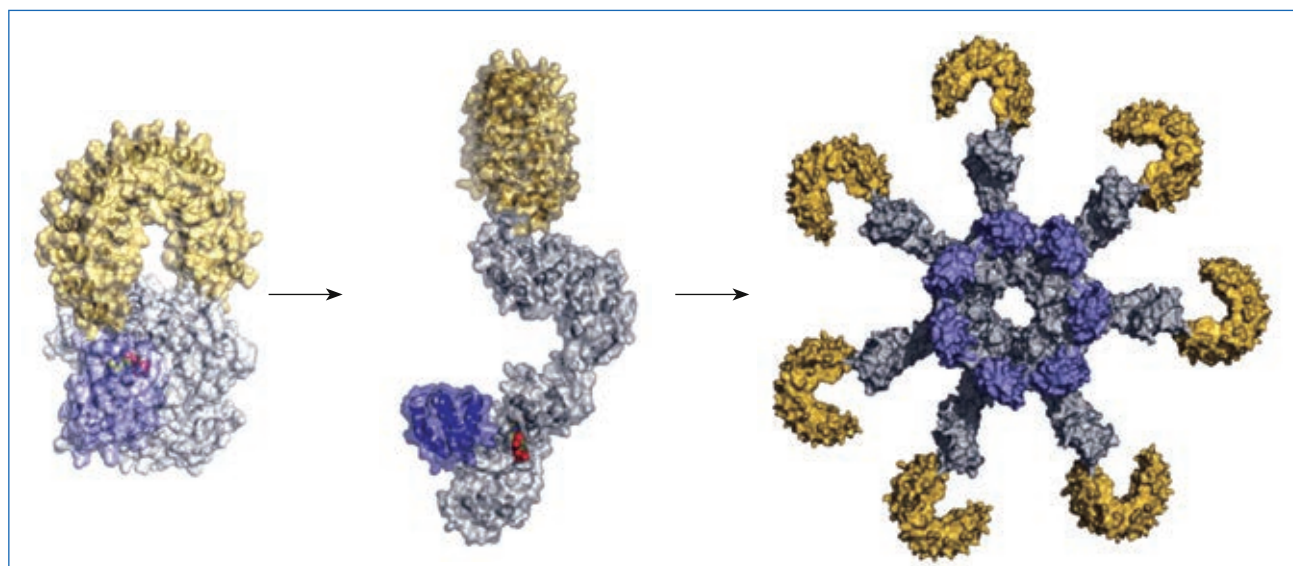
MDP, взаимодействуя с протеином NLRP1, вызывает конформационное изменение молекулы, которое активирует самоолигомеризацию NLRP1 и позволяет ему связываться с рибонуклеотидтрифосфатами [12, 60]. В неактивированных клетках протеин NLRP1 находится во взаимосвязи с антиапоптотическими белками Bcl-2 и Bcl-X (L), которые ингибируют процесс его олигомеризации. При

активации макрофагов протеин NLRP1 освобождается от инактивирующей связи с Bcl-2 и Bcl-X (L) и приобретает способность взаимодействовать со своими лигандами, формируя инфламмасому. Гиперэкспрессия Bcl-2 сопровождается дефицитным возбуждением каспазы-1 и редуцированной продукцией IL-1F2/IL-1 $\beta$  [72, 79]. Одним из первых идентифицированных внутриклеточных партнеров протеина NLRP1 является адаптерная молекула ASC, с которой NLRP1 связывается через PYD-PYD взаимодействие [57]. Другим молекулярным партнером, с которым взаимодействует молекула NLRP1, является адаптерный протеин CARDINAL. Образовавшийся макромолекулярный комплекс NLRP1/ASC/CARDINAL рекрутирует и активирует каспазу-1 и каспазу-5 (рис. 3) [51].

В организации NLRP1-инфламмасы может принимать участие протеин NLRC2/NOD2. Расположенный N-терминально эффекторный CARD-домен позволяет белку NLRC2/NOD2 участвовать в гомо- и гетеронимных CARD-CARD межмолекулярных взаимодействиях с протеинами, которые определяют развитие воспалительного и апоптотического процессов. Центральное положение в молекуле NLRC2/NOD2 занимает крупный нуклеотид-связывающий домен (NOD), отвечающий за олигомеризацию молекулы. На карбоксильном конце молекулы NLRC2/NOD2 находятся, в отличие от других представителей семейства NLR, два одинаковых LRR-домена, пространственное строение которых внешне напоминает соленоид. LRR-домен регулирует активность CARD-доменов и необходим для активации фактора транскрипции NF- $\kappa$ B. Прямая функция этого домена состоит в детекции и рекогниции определенных бактериальных молекулярных структур [44, 71].

### **NLRP3-инфламмасома**

NLRP3-инфламмасома — наиболее изученная инфламмасома, которая ответственна за активацию



**Рисунок 1. Олигомеризация протеинов NLR [91]**

каспазы-1. Она инициирует развитие воспаления в ответ на воздействие как PAMP инфекционных агентов, так и DAMP [18, 42, 58, 64].

Молекула NLRP3 (криопирин, CIAS1, CLR1.1 (Caterpillar protein 1.1), NALP3, PYPAF1), состоящая из 1036 аминокислотных остатков, содержит

N-терминальный PYD, центральные NACHT-NAD и 7 повторов LRR в C-терминальном регионе. Так же, как NLRP1, протеин NLRP3 через PYD-PYD взаимодействия связывается с адаптерной молекулой ASC [49, 98]. Ген протеина NLRP3 первично был идентифицирован у больных с аутово-

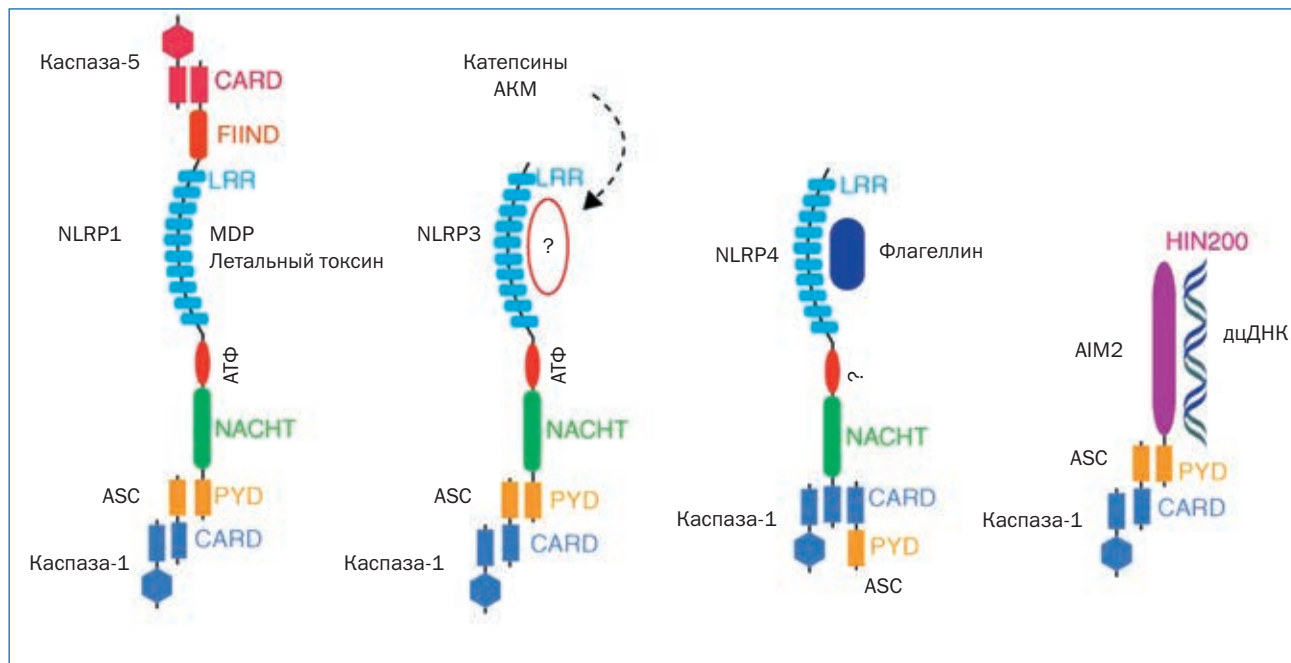


Рисунок 2. Архитектура инфламмасом [52]

**Примечание:** в NLRP1-инфламмасоме N-терминальный PYD-домен протеина NLRP1 взаимодействует с адаптерной молекулой ASC, а домен CARD — с каспазой-5. Адаптерная молекула ASC с другой стороны связана с каспазой-1. Лигандами NLRP1-инфламмасомы являются мурамилдипептид и летальный фактор *Vacillus anthracis*. В NLRP3-инфламмасоме N-терминальная область PYD NLRP3 взаимодействует с адаптерной молекулой ASC, которая с другой стороны связана с каспазой-1. В NLRC4/IPAF-инфламмасоме N-терминальный CARD-домен протеина NLRC4 непосредственно связан с каспазой-1. В формировании NLRC4/IPAF-инфламмасомы также может участвовать NAIP5, который распознает флагеллин. Во время организации AIM2-инфламмасомы протеин AIM2 непосредственно связывает HIN200 доменом дцДНК и PYD-доменом — адаптерную молекулу ASC.

Таблица 1. Экспрессия инфламмасом в тканях человека [40]

Тип инфламмасомы	Ткань
<i>Первая линия (полная готовность экспрессии всех компонентов инфламмасомы)</i>	
NLRP1-инфламмасома (NLRP1, ASC, каспаза-1 и каспаза-5)	Мозг, плацента
NLRP3-инфламмасома (NLRP3, ASC и каспаза-1, CARDINAL)	Кровь, мозг
NLRC4/IPAF-инфламмасома (NLRC4/IPAF, NAIP, ASC, каспаза-1)	Кровь, тимус
<i>Вторая линия (неполная готовность экспрессии всех компонентов инфламмасомы, отсутствие одного компонента)</i>	
NLRP1-инфламмасома	Кровь, поджелудочная железа, плацента, трахея
NLRP3-инфламмасома	Сосуды, лимфатические узлы, поджелудочная железа, плацента, трахея, тимус
NLRC4/IPAF-инфламмасома	Мозг, лимфатические узлы, поджелудочная железа, плацента, селезенка
<i>Третья линия (для функционирования инфламмасомы необходим стимул экспрессии для двух ее компонентов)</i>	
NLRP1-инфламмасома	Костный мозг, сосуды, сердце, селезенка, тимус
NLRP3-инфламмасома	Костный мозг, сердце, селезенка, трахея
NLRC4/IPAF-инфламмасома	Костный мозг, сосуды, сердце, плацента, трахея

спалительными наследственными заболеваниями [17, 36].

Экспрессия протеина NLRP3 ограничена моноцитами, DC, Т-, В-лимфоцитами, эпителиоцитами, остеобластами и хондроцитами [17]. Большинство лигандов вызывают олигомеризацию NLRP3 только при участии АТФ или дезоксиАТФ. Исключения составляют бактериальная РНК и синтетические имидазоквинолиноподобные вещества R837 или R848, которые способны самостоятельно вызвать организацию NLRP3-инфламмосомы [8, 66]. Олигомеризация протеина NLRP3 ингибируется высокой внутриклеточной концентрацией ионов  $K^+$  [3].

Образование NLRP3-инфламмосомы инициируют живые бактерии (*Klebsiella pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli*, *Mycobacterium marinum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*), вирусы (вирусы Сендая,

гриппа и аденовирусы) и грибы (*C.albicans*). Однако остаются неизвестными механизмы рекогниции ДНК и РНК патогенных микроорганизмов: протеин NLRP3 непосредственно или при помощи неидентифицированных сенсоров обнаруживает инородные нуклеиновые кислоты [21, 43, 86, 90]. Напротив, *Mycobacterium tuberculosis* могут через систему ESX-1 секреции индуцировать возбуждение NLRP3-инфламмосомы [27] и, продуцируя  $Zn^{2+}$  металлопротеазу, ингибировать активность NLRP3-инфламмосомы [63, 74]. Однако уровень активности NLRP3-инфламмосомы не влияет на скорость саногенеза при туберкулезной инфекции [97]. Согласно замечанию Mohamed Lamkanfi и Thirumala-Devi Kanneganti [50], такие патогенные инфекционные агенты, как *Salmonella typhimurium*, *Legionella pneumophila*, *Pseudomonasa eruginosa*, *Shigella flexneri* и *Francisella tularensis*, могут вызывать активацию каспазы-1 без участия NLRP3-инфламмосомы. Показано, что бактерии *Klebsiella Pneumoniae*, *Chlamydia* и *Neisseria gonorrhoeae* активируют NLRP3-инфламмосому, обуславливая не только индукцию каспазы-1, но и высвобождение макрофагами и эпителиоцитами протеина HMGB1, который, попадая во внеклеточное пространство, взаимодействует с рецептором RAGE макрофагов и вызывает мощную продукцию TNF- $\alpha$ , усиливая воспалительный ответ [67, 70]. NLRP3-инфламмосома играет особенно важную роль в развитии воспалительного процесса при гриппозной инфекции [90, 91].

До недавнего времени считали, что триггерами NLRP3-инфламмосомы также являются PAMP (MDP, бактериальная РНК, LPS, Pam2CysK4, poly (I : C), зимозан), участвующие в индукции TLR-зависимого воспаления [39]. Однако в одном из ис-

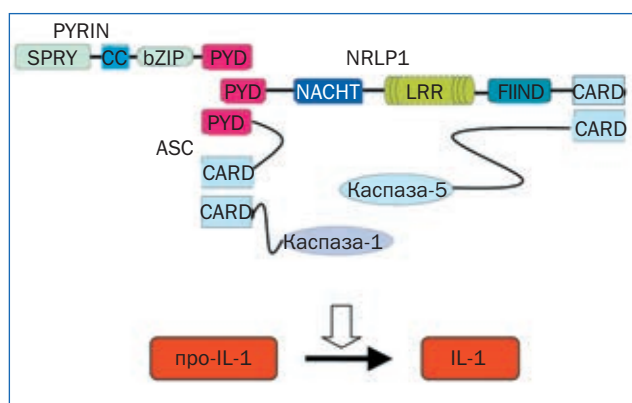


Рисунок 3. Функционирование NLRP1-инфламмосомы [59]

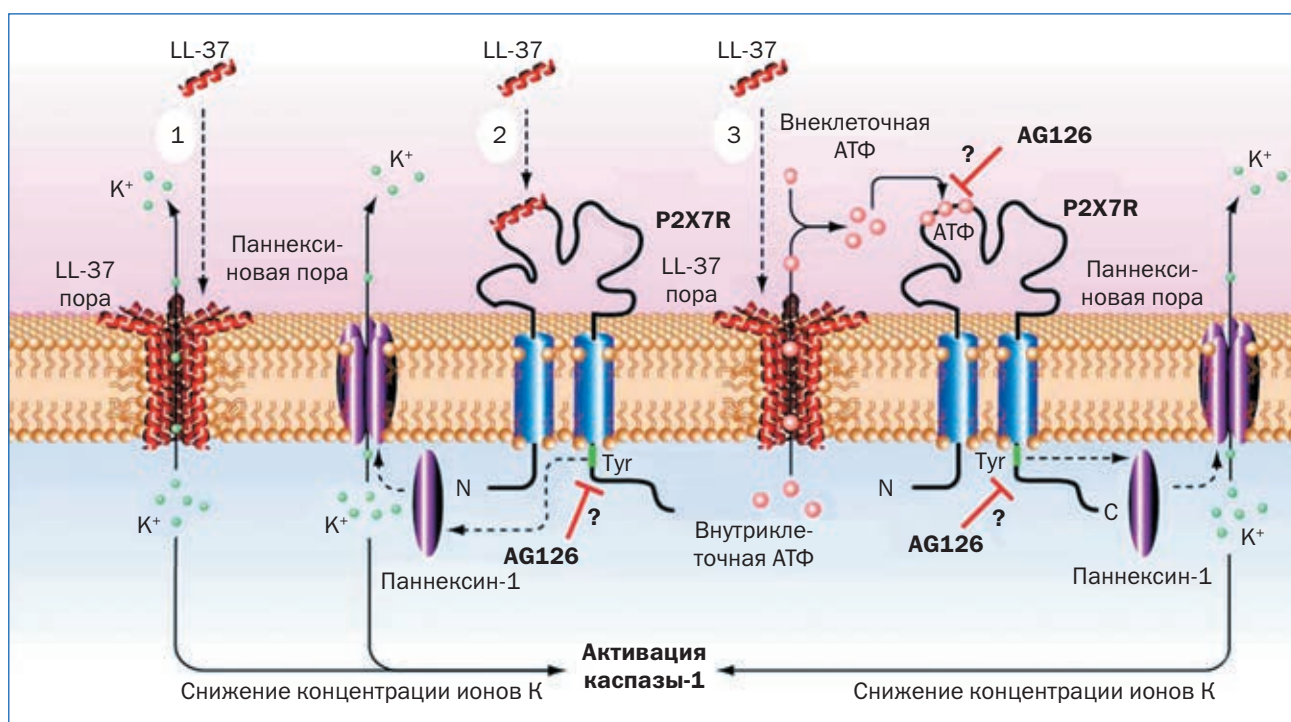
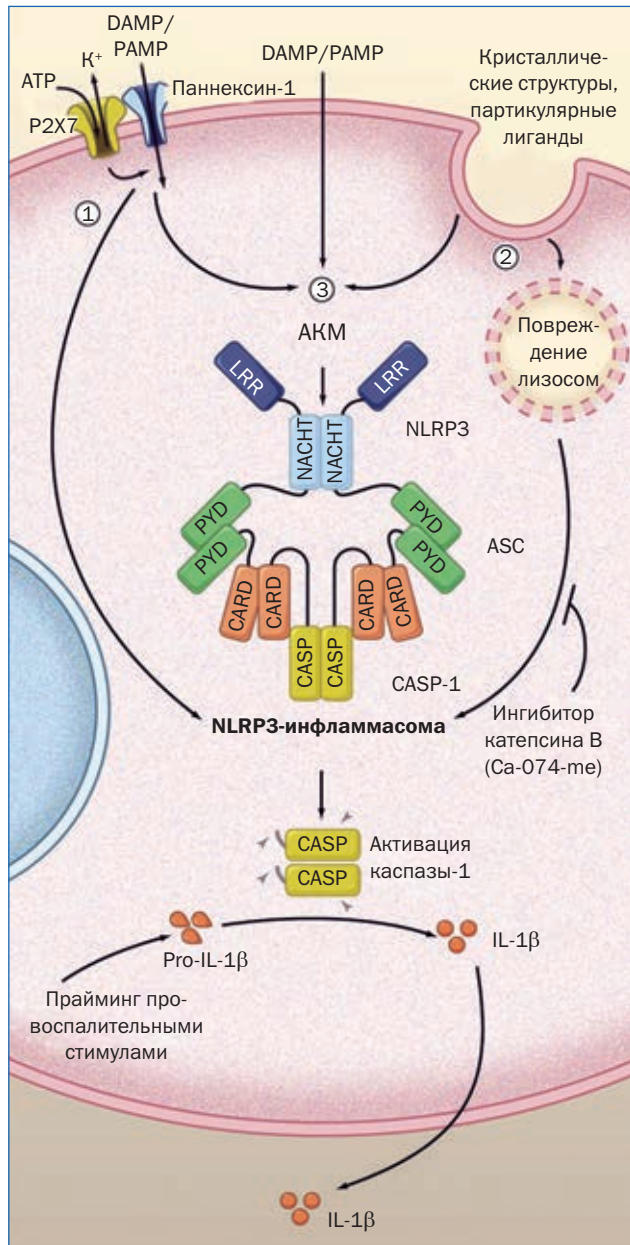


Рисунок 4. Роль LL-37 в процессе высвобождения ионов  $K^+$  [99]



**Рисунок 5. Активация NLRP3-инфламмосомы [82]**

следований Luigi Franchi и соавт. [41] показали, что агонисты TLR не в состоянии непосредственно активировать формирование NLRP3-инфламмосомы, но TLR-ассоциированные сигнальные пути, возбуждая фактор транскрипции NF-κB, могут индуцировать экспрессию каспазы-1.

В настоящее время триггерными факторами NLRP3-инфламмосомы признаны поробразующие бактериальные токсины (α-токсин, β- и γ-гемолизин *Staphylococcus aureus*, нигерицин *Streptomyces hygroscopicus*, стрептолизин O *Streptococcus pyogenes*, листериолизин O *Listeria monocytogenes*, аэролизин *Aeromonas hydrophila*, майтотоксин *Gambierdiscus toxicus*), эндогенные стрессовые сигналы, DAMP (повышение концентрации АТФ, кристаллы эндогенных молекул, в частности натриевой соли мочевой кислоты, дигидрат пирофосфата кальция), агрегаты из эндомолекул (агре-

гаты β-амилоида, кристаллы холестерина), экзогенные ирританты (микрочастицы асбеста, кремния), компоненты вакцин (фосфат и гидроокись алюминия, полилактоиды, полигликолиды, полистирен), ультрафиолетовое облучение [8, 16, 20, 37, 64].

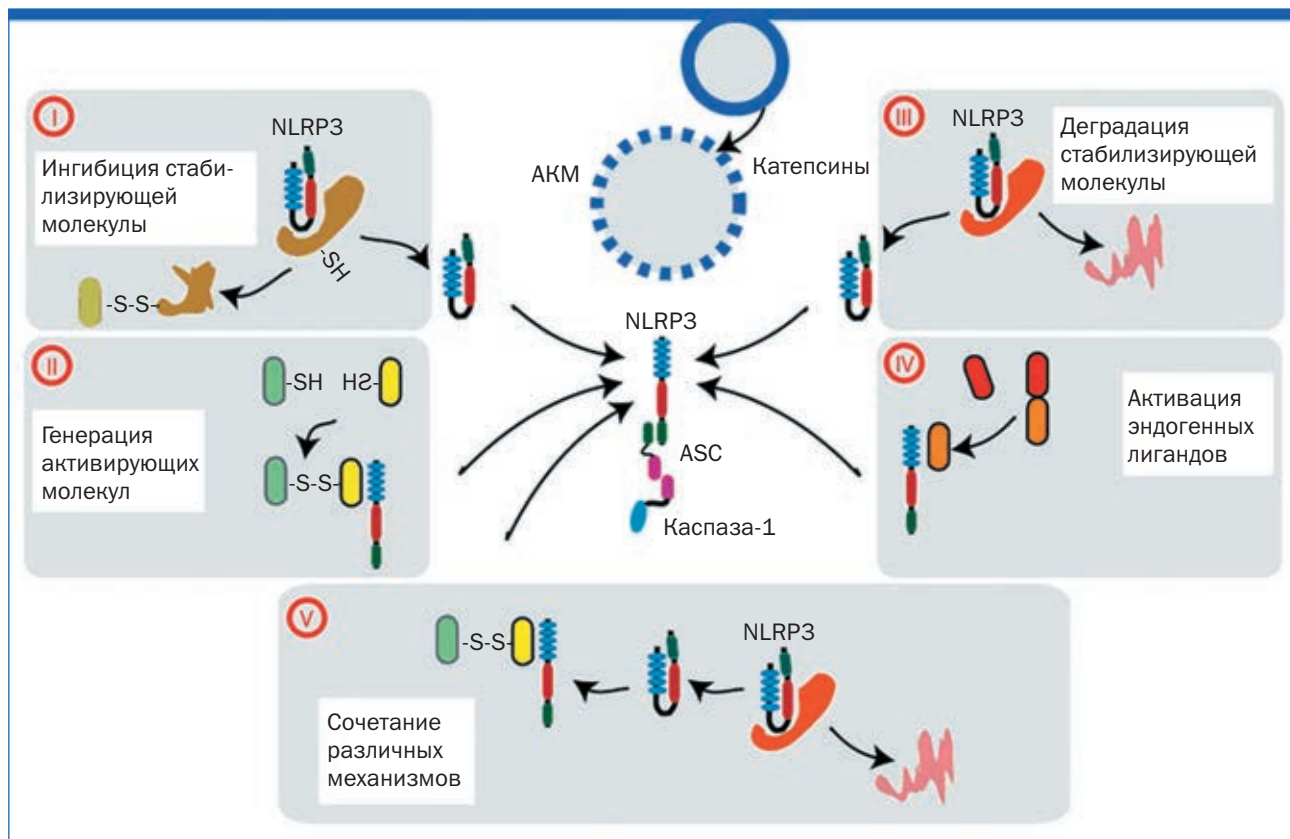
Широкий диапазон лигандов NLRP3-инфламмосомы, по мнению Adam Williams и соавт. [101] и Courtney Wilkins, Michael Gale [100], резко снижает вероятность существования механизмов непосредственной рекогниции каждого триггерного фактора. Вероятнее всего, формирование NLRP3-инфламмосомы связано с индукцией общих внутриклеточных путей возбуждения. Основными кандидатами в индукторы NLRP3-инфламмосомы являются: снижение внутриклеточной концентрации ионов K<sup>+</sup>, высвобождение лизосомальных ферментов и активные кислородсодержащие метаболиты (АКМ).

Снижение внутриклеточной концентрации ионов K<sup>+</sup>, активирующее NLRP3-инфламмосому, опосредовано действием порообразующих бактериальных токсинов и возбуждением АТФ-P2X7-паннексин-1 сигнального пути возбуждения [7, 41].

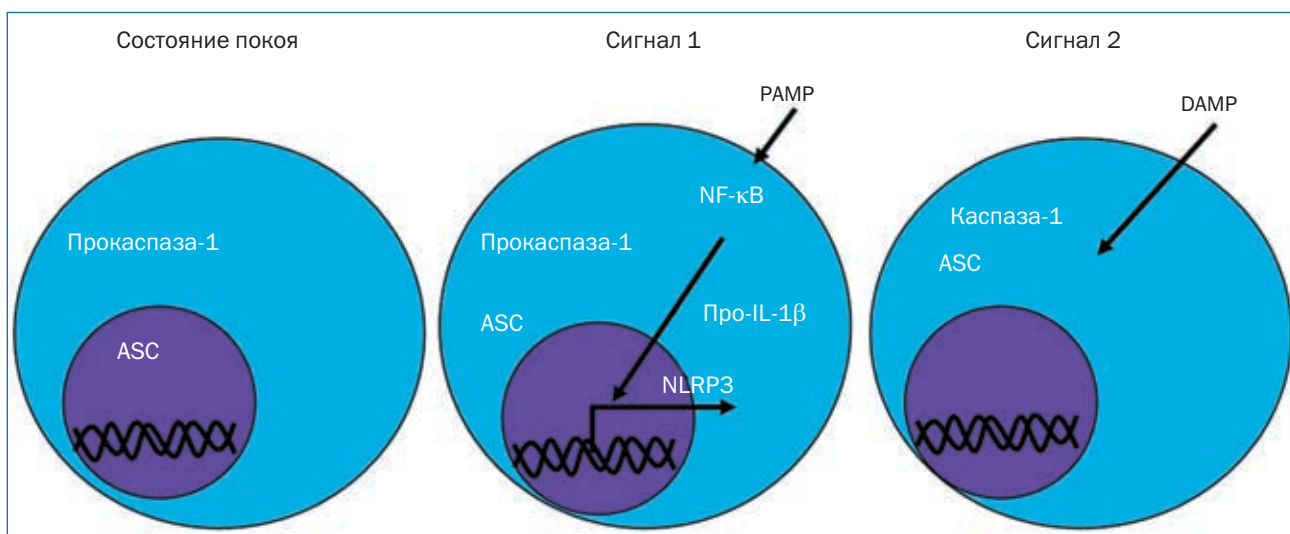
Порообразующие токсины, в частности нигерицин, способствуют не только снижению уровня ионов K<sup>+</sup> во внутриклеточном пространстве, но и высвобождению каспазы В из лизосом [35].

Высвобождение ионов K<sup>+</sup> клеткой непосредственно связано с действием внеклеточно расположенной АТФ, которая вызывает взаимодействие пуринергического рецептора P2X7 с паннексин-1 [46, 73, 76]. Пуринергические рецепторы представлены тремя семействами: аденозиновыми рецепторами (P1), АТФ-зависимыми катионными каналами (P2X) и G-протеиновыми рецепторами (P2Y). Тримерные рецепторы P2X классифицированы на 7 подтипов. Известно, что P2X рецепторы играют важнейшую роль в синаптической трансмиссии сигнала, вкусовых ощущениях, контроле тонуса гладкомышечных клеток. Подтипы P2X4 и P2X7 участвуют в работе ноцицептивной системы и провоспалительных механизмов [103]. Ген P2X7R расположен в хромосоме 12 (12q24) и кодирует длинный полипептид, состоящий из 595 аминокислотных остатков, которые организуют два трансмембранных участка, большой внеклеточный домен и внутриклеточные короткий N- и длинный C-конец (244 аминокислотных остатка). Экстрацеллюлярная область P2X7R содержит неканонический АТФ-связывающий сайт, внутриклеточный C-терминальный регион участвует во взаимодействии с LPS [28].

Уровень экспрессии P2X7 зависит от типа клеток. Так, активность экспрессии рецепторов P2X7 человеческими моноцитами практически в 5 раз выше, чем экспрессия лимфоцитами. Пролонгированная активность рецепторов P2X7 макрофагов сопровождается высвобождением IL-1F2/IL-1β, активацией NLRP3-инфламмосомы и формированием апоптосомы. Возбуждение рецепторов P2X7



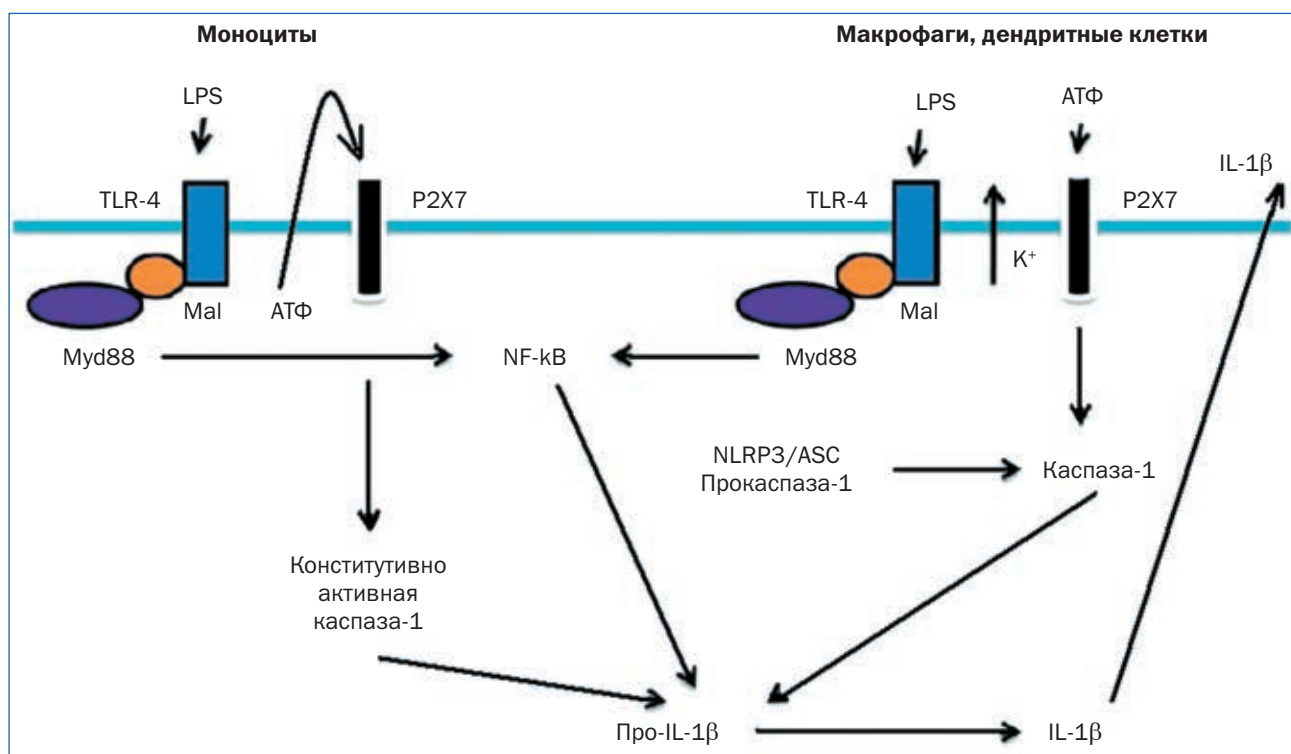
**Рисунок 6. Варианты действия АКМ и лизосомальных ферментов на формирование NLRP3-инфламмосомы [101]**



**Рисунок 7. Активация NLRP3-инфламмосомы [101]**

связано с действием высоких микромолярных экстрацеллюлярных концентраций АТФ [19, 24, 28, 76, 77], паннексин-1 вместе с иннексинами и коннексинами представляет одно филогенетическое молекулярное семейство и является мембранным P2X7R-взаимодействующим протеином, который при активации образует в цитоплазматической мембране большую пору, способную пропускать катионоактивные, анионные молекулы с молекулярной массой до 800–900 Da, и в том числе ионы

K<sup>+</sup> [75]. Вторым важнейшим индуктором P2X7R-паннексина-1 взаимодействий является антимикробный пептид кателицидин (LL-37), который продуцируется в ответ на действие PAMP. По мнению Mark D. Wewers и Anasuya Sarkar [99], катионоактивный амфифильный пептид LL-37 приводит к высвобождению внутриклеточных ионов K<sup>+</sup> при помощи трех механизмов: 1) самостоятельно образывая мембранную пору; 2) непосредственно фосфорилируя тирозиновый остаток P2X7R, что



**Рисунок 8. Цитоспецифичность процесса активации NLRP3-инфламмосы [15]**

предопределяет взаимодействие P2X7R с паннексином-1, который образует мембранную пору; 3) активируя P2X7R при образовании LL-37-пор (рис. 4).

Pablo Pelegrin [75] считает, что через паннексиновую пору во внутриклеточное пространство могут проникать PAMP, внеклеточно расположенные молекулы АТФ, индуцируя возбуждение NLR.

Установлено, что активность P2X7R ингибирует эрбстатин, синтетическим аналогом которого является AG126 [99].

Генерация активных кислородсодержащих метаболитов, которая может быть индуцирована различными PAMP, порообразующими токсинами, микрокристаллизованными молекулярными структурами, АТФ, высвобождением ионов K<sup>+</sup> из цитоплазмы клетки, приводит к усилению деятельности NLRP3-инфламмосы (рис. 5) [95].

АКМ реализуют свое действие, индуцирующее инфламмосы, посредством различных механизмов. Они ингибируют активность молекул, стабилизирующих протеин NLRP3; способствуют генерации активирующих молекул; предотвращают высвобождение лизосомальных ферментов в цитоплазму клетки, вызывая нарушение целостности мембраны фаголизосомы, что приводит к расщеплению протеина, стабилизирующего молекулу NLRP3, или к активации эндогенных лигандов (рис. 6) [84, 101].

Однако самостоятельного влияния АКМ недостаточно для индукции формирования NLRP3-инфламмосы, а гипергенерация АКМ инактивирует каспазу-1 [101].

Активация NLRP3-инфламмосы при некоторых обстоятельствах является важнейшим компонентом репарации ткани, в частности при гриппозной инфекции для репаративных процессов легочной ткани требуется возбуждение NLRP3-инфламмосы.

Процесс возбуждения NLRP3-инфламмосы представляет достаточно сложный и неоднозначный процесс, развитие которого требует дальнейшего изучения. В настоящее время существует несколько гипотез, объясняющих механизмы активации NLRP3-инфламмосы. Adam Williams и соавт. [101] полагают, что в физиологических условиях в клетках существует достаточно выраженная экспрессия ASC и каспазы-1 при низком уровне экспрессии NLRP3 и про-IL-1F2/IL-1β. Для активации NLRP3-инфламмосы требуются два сигнала. Во-первых, необходимо возбуждение TLR или рецепторов провоспалительных цитокинов (сигнал 1), которое приводит к активации фактора транскрипции NF-κB, усиливает продукцию NLRP3 и про-IL-1β, пребывающих в неактивной форме (фаза лицензирования инфламмосы); во-вторых, воздействие эндогенных триггерных стимулов DAMP, АТФ, пороформирующих токсинов, кристаллов и др. (сигнал 2), которое обуславливает формирование NLRP3-инфламмосы (рис. 7).

Однако Veit Hornung, Eicke Latz [37], анализируя данные исследований, посвященных активации NLRP3-инфламмосы при воздействии на клетку LPS и АТФ, сделали вывод о том, что в условиях

гиперэкспрессии протеина NLRP3, вызванной не только мутациями гена NLRP3, для возбуждения NLRP3-инфламмосомы не требуется предварительный сигнал 1.

По всей вероятности, индукция механизмов, активирующих NLRP3-инфламмосому, в различных типах клеток имеет свои особенности. Так, например, показано, что активация NLRP3-инфламмосомы в моноцитах, макрофагах или DC отличается по крайней мере двумя фундаментальными признаками — характером активности каспазы-1 и наличием высвобождения эндогенной АТФ. По мнению Gang Chen и Joao H.F. Pedra [15], моноцитам присущи конститутивная активность каспазы-1 и наличие возможности высвобождения эндогенной АТФ, а в макрофагах и DC активация каспазы-1 всегда носит индуцибельный характер,

и данные клетки не способны к высвобождению эндогенной АТФ во внеклеточное пространство. Поэтому моноцитам для активации каспазы-1 достаточно одного сигнала, возбуждающего образующий рецептор, а для макрофагов и DC необходимы два сигнала, один из которых приводит к усилению синтеза проформ интерлейкинов семейства 1, а второй — к активации каспазы-1, преобразующей проинтерлейкины семейства 1 в активные секретлируемые формы (рис. 8).

Повышенная наследственно предопределенная или приобретенная возбудимость NLRP3-инфламмосомы приводит к развитию аутовоспалительного процесса [37].

Список литературы находится в редакции  
Получено 18.01.13 □

Абатуров А.Є.<sup>1</sup>, Волосовець О.П.<sup>2</sup>, Юліш Є.І.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»

<sup>2</sup>Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

<sup>3</sup>Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

**РОЛЬ NOD-ПОДІБНИХ РЕЦЕПТОРІВ У РЕКОГНІЦІЇ ПАТОГЕН-АСОЦІЙОВАНИХ МОЛЕКУЛЯРНИХ СТРУКТУР ІНФЕКЦІЙНИХ ПАТОГЕННИХ АГЕНТІВ І РОЗВИТКУ ЗАПАЛЕННЯ. ЧАСТИНА 3а. ПРОТЕЇНИ NLR РОДИНИ, ЩО БЕРУТЬ УЧАСТЬ В АКТИВАЦІЇ ASC-АСОЦІЙОВАНОГО ШЛЯХУ ЗБУДЖЕННЯ. ІНФЛАМАСОМИ**

**Резюме.** В огляді охарактеризовано механізми формування інфламасом.

**Ключові слова:** запалення, інфекційний процес, NOD-подібні рецептори, інфламасоми.

Abaturov A.Ye.<sup>1</sup>, Volosovets A.P.<sup>2</sup>, Yulish Ye.I.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>State Institution «Dnipropetrovsk State Medical Academy of Ministry of Public Health of Ukraine»

<sup>2</sup>National Medical University named after A.A. Bogomolets, Kyiv

<sup>3</sup>Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Ukraine

**THE ROLE OF NOD-LIKE RECEPTORS IN RECOGNITION OF PATHOGEN-ASSOCIATED MOLECULAR PATTERNS OF INFECTIOUS PATHOGENS AND IN DEVELOPMENT OF INFLAMMATION. PART 3A. NLR FAMILY PROTEINS ARE INVOLVED IN THE ACTIVATION OF ASC-ASSOCIATED PATHWAY OF EXCITATION. INFLAMMASOMES**

**Summary.** The review described the mechanisms of inflammasomes formation.

**Key words:** inflammation, infection process, NOD-like receptors, inflammasomes.