

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 3б. 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.

#### NLRC4-инфламмасома

NLRC4-инфламмасома, основой которой является протеин NLRC4 (IPAF, CARD12, CLAN и CLR2.1), экспрессируется в миелоидных клетках и активируется некоторыми граммотрицательными бактериями, обладающими системой секреции III (type III secretion system — T3SS) или IV (T4SS) типа, в частности *Salmonella typhimurium*, *Legionella pneumophila*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Shigella flexneri* [80, 83]. Молекула NLRC4 состоит из 1024 аминокислотных остатков и содержит CARD, расположенный в N-терминальном конце, NACHT-NAD, локализованные в центральном регионе, и четыре мотива LRR в C-терминальном конце. Взаимодействие LRR домена с лигандом и/или лиганд-ассоциированная делеция LRR домена приводят молекулу NLRC4 в активное функциональное состояние. Основным триггером NLRC4-инфламмасомы является бактериальный мономерный флагеллин, который доставляется в цитоплазму клетки механизмами T3SS и T4SS патогенных бактерий (рис. 9) [2, 61].

В процессе рекогниции флагеллина *Legionella pneumophila*, но не *Salmonella typhimurium*, *Pseudomonas aeruginosa*, NLRC4-инфламмасомы, участвует также протеин NAIP5. Регулирующие механизмы, через которые протеин NAIP5 оказывает влияние на возбуждение NLRC4-инфламмасомы, до настоящего времени остаются невыясненными [41]. Igor E. Brodsky, Denise Monack [13], анализируя данные исследований, посвященных изучению рекогниции

флагеллина, считают, что для возбуждения протеина NLRC4 достаточно C-терминального фрагмента флагеллина, состоящего из 35 аминокислотных остатков, а распознавание полномерной молекулы флагеллина осуществляется белком NAIP5. Однако не исключается наличие флагеллин-независимого пути активации NLRC4-инфламмасомы [89]. В частности, установлено, что протеин NLRC4 непосредственно участвует в рекогниции основного компонента тела механизма T3SS граммотрицательных бактерий, включая *Salmonella typhimurium*, *Shigella flexneri* и *Pseudomonas aeruginosa* [78], нефлагеллиновых структур PA103ΔU, PAKΔfliC *Pseudomonas aeruginosa* [86]. Согласно данным Luigi Franchi и соавт. [22], для NLRC4-опосредованной рекогниции цитоплазматически расположенного флагеллина с последующей активацией каспазы-1 не требуется возбуждения TLR5 внеклеточно расположенным флагеллином. В отличие от функционирования NLRP3-инфламмасомы активация каспазы-1 посредством NLRC4 инфламмасомы не требует влияния высоких экстрацеллюлярных концентраций АТФ [3] и в значительно меньшей мере зависит от уровня внутриклеточной концентрации ионов K<sup>+</sup> [7].

По мнению Fayyaz S. Sutterwala и Richard A. Flavell [85], несмотря на то, что существуют дока-

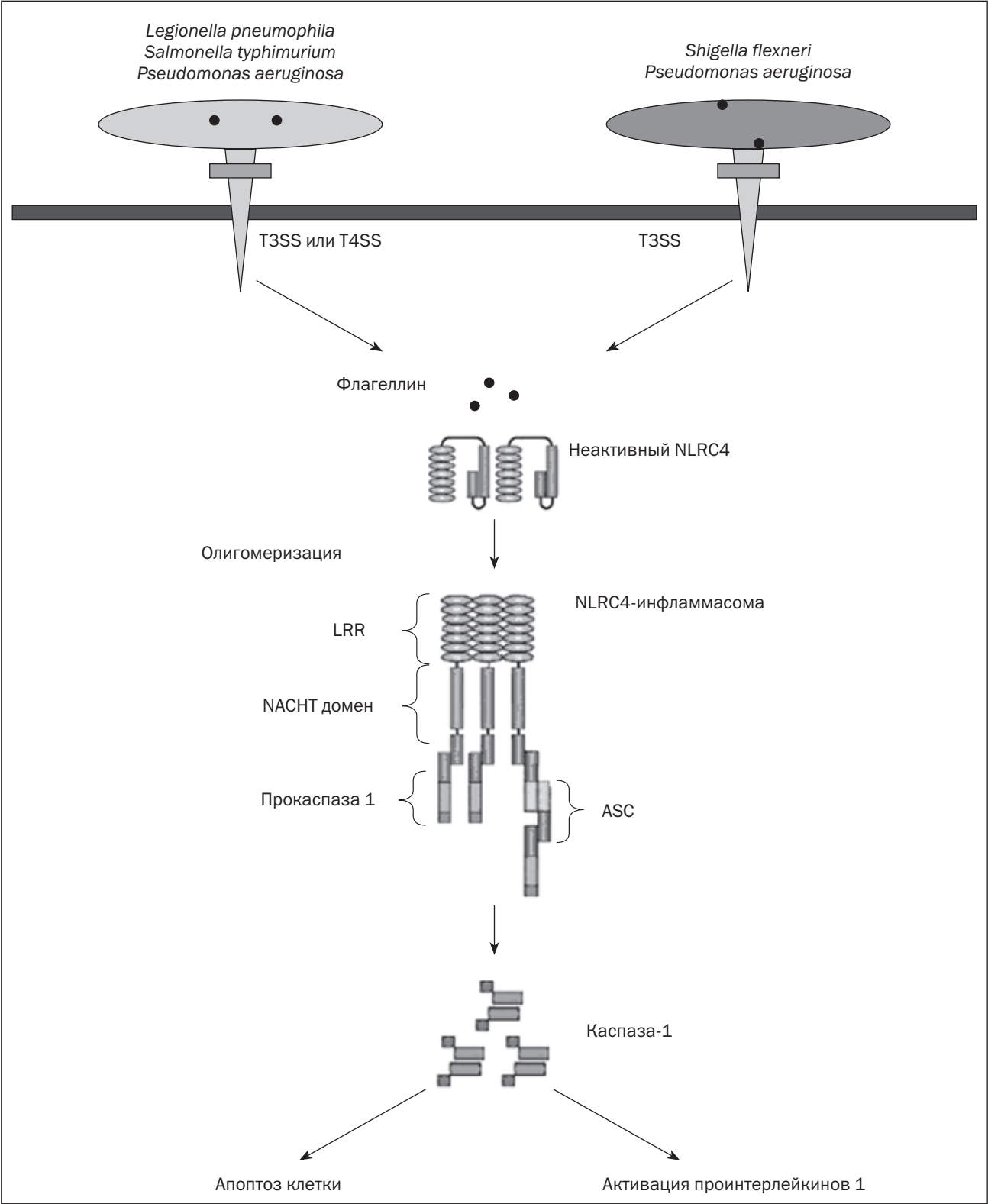
© Абатуров А.Е., Волосовец А.П., Юлиш Е.И., 2013

© «Здоровье ребенка», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

зательства способности флагеллина индуцировать NLRC4-зависимую активацию каспазы-1, прямой лиганд, непосредственно взаимодействующий с NLRC4, как и для большинства представителей семейства NLR, до настоящего времени не определен [101]. Идентификация физически взаимо-

действующих лигандов с NLRC4 поможет решить вопросы, связанные с регуляцией воспалительного ответа. Возбуждение молекулы NLRC4 сопровождается процессом олигомеризации, после которой протеин NLRC4 через гомофильное CARD-CARD взаимодействие рекрутирует прокаспазу-1 и опре-



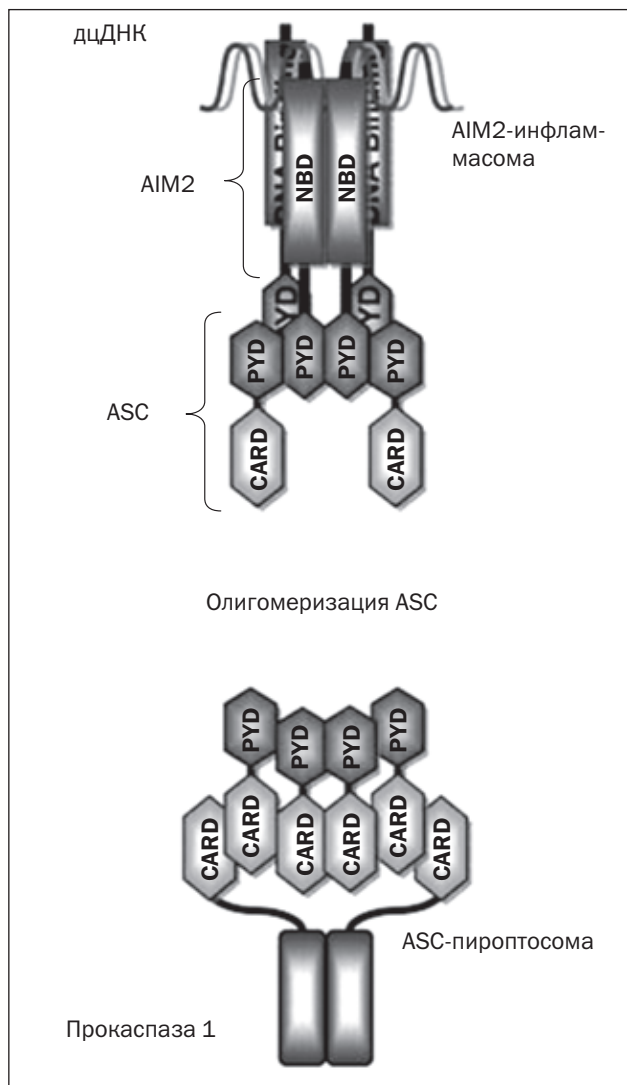
**Рисунок 9. Активация NLRC4-инфламмосомы [55, 85]**

деляет высвобождение активной формы каспазы-1. В NLRC4 (IPAF)-инфламмасоме N-терминальный домен CARD NLRC4 непосредственно активирует каспазу-1. Для NLRC4-опосредованной активации каспазы-1 требуется адаптерная молекула ASC, но ее точная роль до настоящего времени остается неопределенной [61, 85].

### AIM2-инфламмасома

Для AIM2-инфламмасы протеин AIM2 является иницирующим компонентом, который распознает цитоплазматически расположенную дцДНК ДНК-связывающим NBD-200 доменом, протеин ASC функционирует как прокаспаз-1-активирующий, а каспаза-1 — как эффекторный компонент [4]. Олигомеризация ASC вовлекает в супрамолекулярный комплекс прокаспазу-1 и приводит к образованию ASC-пироптосомы (рис. 10) [4, 94].

Адаптерный протеин с молекулярной массой 22-kDa ASC (TMS1/PyCard/CARD5), молекула которого содержит N-терминальный домен PYD и



**Рисунок 10. Трансформация AIM2-инфламмасы в ASC-пироптосому [4]**

С-терминальный домен CARD, является одним из основных регуляторов активности каспазы-1. При PYD/PYD взаимодействии молекул ASC происходит их димеризация и формируется инфламмосомонезависимая супрамолекулярная структура из множества олигомеризованных димеров ASC-пироптосома, которая не содержит белков семейства NLR. Формирование пироптосомы происходит в течение первых двух часов после внедрения в клетку ДНК [88, 94]. Размер диаметра пироптосомы достигает внушительной величины — до 1–3  $\mu\text{m}$ . В клетке формируется только одна пироптосома. Молекулы ASC пироптосомы через CARD/CARD взаимодействие активируют прокаспазу-1 и подавляют ее взаимодействие с RIP2, что способствует активации процессинга про-IL-1F2/IL-1 $\beta$ , про-IL-1F4/IL-18 и ингибции фактора транскрипции NF- $\kappa\text{B}$ . Пироптосома обладает мощностью, которая превосходит функциональные возможности синтеза прокаспазы-1 клеткой. Пироптосома способна активировать весь запас эндогенной конститутивно находящейся во внутриклеточном пространстве прокаспазы-1 и при этом сохранить потенциальные возможности для дальнейшего функционирования. Эта уникальная особенность ASC пироптосомы делает ее чрезвычайно мощным микромеханизмом, вызывающим особую смерть клетки — пироптоз (рис. 11) [5, 21, 94, 96].

Пироптоз — это запрограммированная каспаза-1-индуцированная провоспалительная смерть клетки, в основе которой лежит избыточная продукция активных форм IL-1 [29, 30, 48]. Пироптотическая смерть клетки сопровождается инфекционными процессами, вызванными некоторыми бактериальными внутриклеточными возбудителями [29]. Пироптоз преимущественно характерен для моноцитов и макрофагов, в цитоплазме которых концентрация ASC (1,4  $\mu\text{g}/\text{mg}$  общего содержания цитозольных протеинов) значительно выше, чем в других иммунных и неиммунных клетках [94]. Развитие пироптоза связано не только с рекогницией чужеродной внутриклеточно расположенной дцДНК протеином AIM2. Так, впервые пироптоз был идентифицирован как особая смерть макрофагов, которая была вызвана *Shigella typhimurium* [62]. Впоследствии было показано, что и другие бактериальные (*Listeria monocytogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Francisella tularensis*, *Legionella pneumophila*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Burkholderia pseudomallei*) и вирусные инфекционные агенты [29, 54], а также LPS, антивирусный компаунд R837, синтетические аналоги бактериального липопептида Pam3CSK4, натриевая соль мочевой кислоты (monosodiumurate — MSU),  $\alpha$ -токсин *Staphylococcus aureus* (*Staphylococcus aureus*  $\alpha$ -toxin — SAT) могут индуцировать развитие пироптоза человеческих моноцитов THP-1 [94]. В развитии пироптоза особую роль играет снижение концентрации  $\text{K}^+$  в клетке. Показано, что пороформирующие токсины, такие как  $\alpha$ -токсин *Staphylococcus aureus* и ионофор калия нигерицин, которые индуцируют

высвобождение ионов  $K^+$  из внутриклеточного пространства, являются мощными индукторами возникновения ASC-пироптосомы [94].

Пироптоз является очень быстрым процессом, который ведет к фрагментации ДНК, формированию цитоплазматических пор и осмотическому лизису клетки (рис. 12) [30].

Пироптоз, как механизм, при помощи которого активированные макрофаги быстро реагируют на внутриклеточные бактериальные агенты и РАР высвобождением большого количества активных цитокинов IL-1F2/L-1 $\beta$ , IL-1F4/IL-18 во внеклеточное пространство, является важнейшим компонентом воспалительного процесса [11, 29, 30, 51, 55, 94]. Однако, по мнению Oliver Керр и соавт. [47], в настоящее время нельзя однозначно признать пироптоз, который может быть вызван как инфек-

ционными, так и неинфекционными факторами, особой формой смерти клетки. Существует вероятность, что данный процесс представляет вариант апоптоза или некроптоза.

Цитоплазматически расположенная дцДНК, взаимодействуя с протеином AIM2, индуцирует активацию не только провоспалительных цитокинов, но и апоптотической каспазы-3. В то же время установлено, что ДНК-ассоциированная смерть клетки зависит от активности таких протеинов, как AIM2, ASC и каспаза-1. Критическое участие данных молекулярных структур свидетельствует о том, что внеядерно расположенные молекулы дцДНК индуцируют развитие пироптоза, а не апоптоза [38]. Физиологическое значение участия каспазы-3 в данном процессе находится в стадии изучения. Организация AIM2-инфламмосомы,

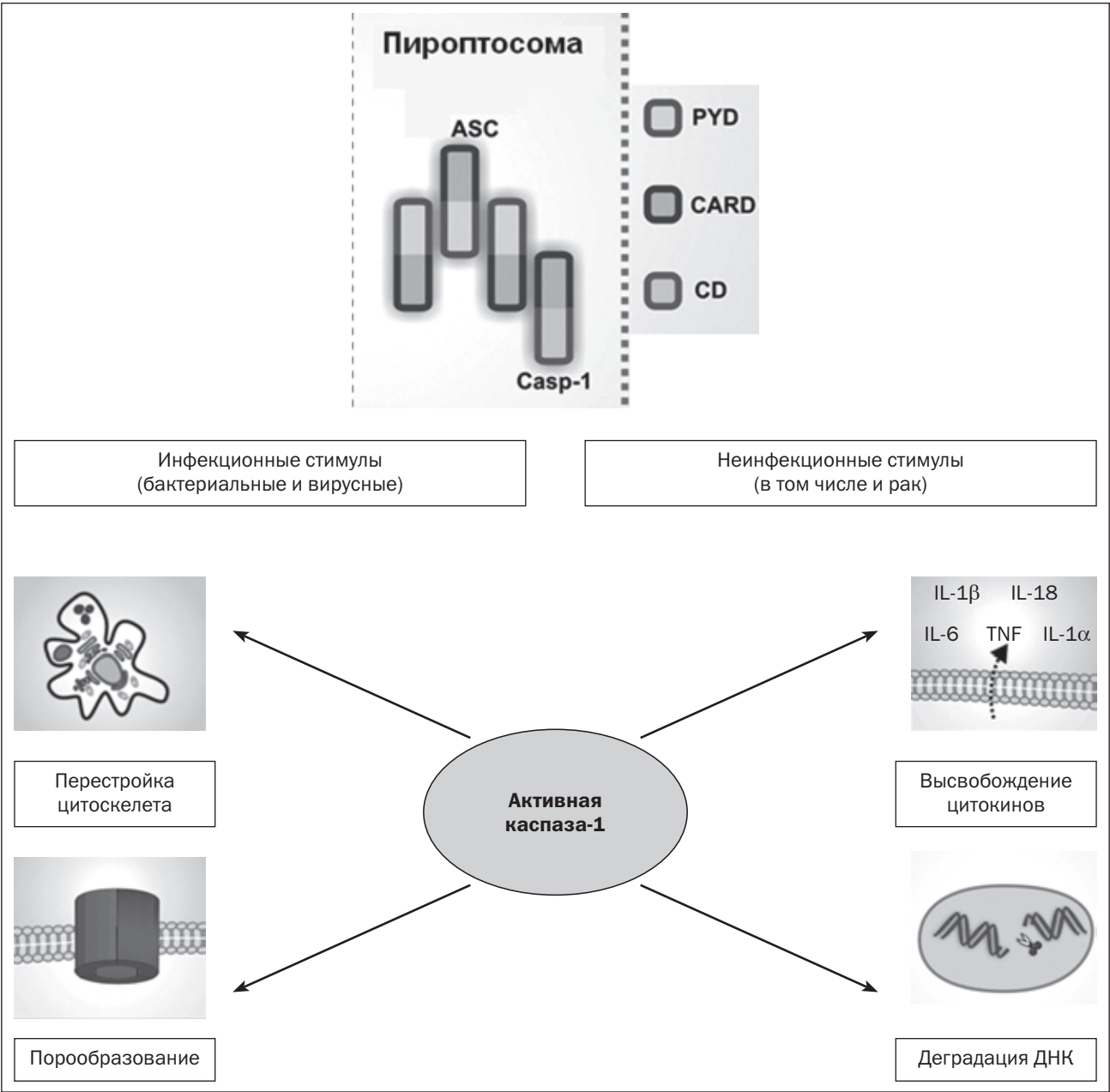


Рисунок 11. Процесс пироптоза [47]



обуславлювая активацию каспазы-1, не влияет на продукцию IFN- $\beta$ . Нокаут генов ни ASC, ни каспазы-1, ни протеина AIM2 не блокирует продукцию IFN- $\beta$  [82]. Kate Schroder и соавт. [82] считают, что AIM2-ассоциированное возбуждение в ответ на появление дцДНК в цитоплазме клетки представляет особый молекулярный механизм, дополняющий IFN-индуцирующие сенсоры TLR9 и DAI. Поскольку активация AIM2-инфламماسомы приводит не только к продукции провоспалительных цитокинов, но и к цитолизу зараженных макрофагальных клеток, протеин AIM2, вероятно, является важнейшим компонентом эффективного саногенеза при инфекциях, вызванных внутриклеточными бактериями и ДНК-содержащими вирусами [4].

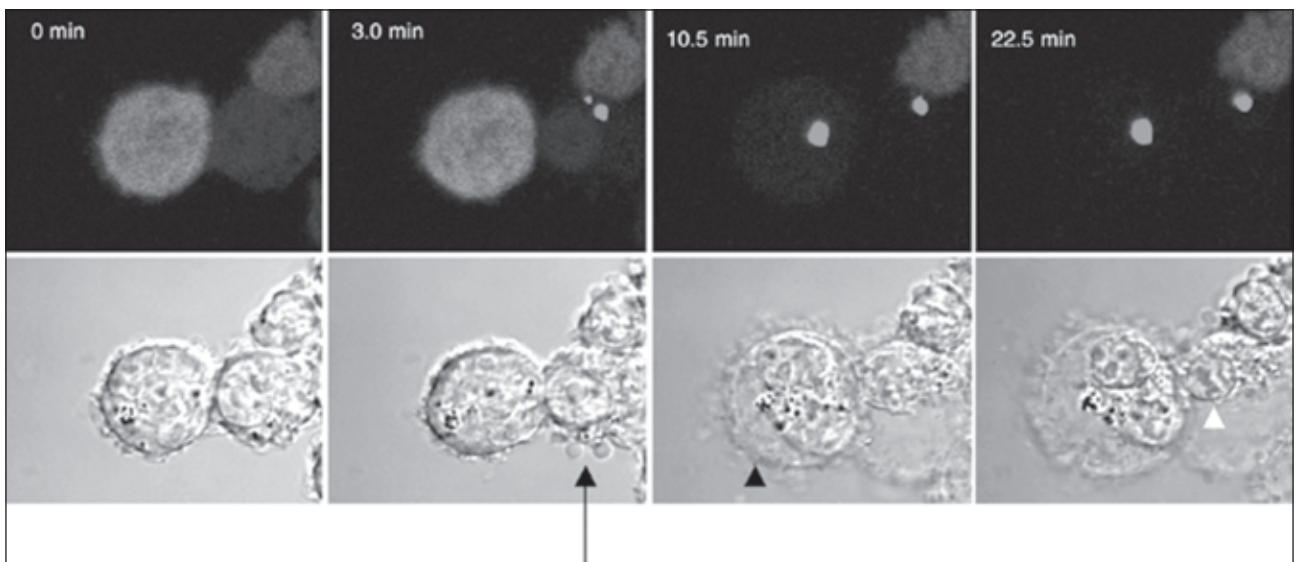
### Регуляция функционирования ASC-ассоциированного пути активности инфламماسом

Основными регуляторами активации ASC-ассоциированного пути являются NALP10 (Pynod) и протеин PYRIN, которые могут связываться с адаптерной молекулой ASC через PYD-PYD взаимодействия и существенно ограничивать процесс формирования инфламماسом. Белок NALP10 отличается от других представителей NLR семейства отсутствием LRR-повторов, в связи с чем он не может участвовать в процессе рекогниции PAMP или DAMP [6, 102].

Kate Schroder и Jurg Tschopp [82], анализируя факторы, регулирующие активность инфламماسом, подчеркивают, что функционирование инфламماسом высокоинтегрировано с TLR-ассоциированным провоспалительным возбуждением, являющимся

своеобразным праймингом, без которого инфламмасомозависимая активация каспазы-1 сопровождается минимальным уровнем секреции IL-1F2/IL-1 $\beta$  в связи с тем, что большинство клеток организма не обладает конститутивной продукцией про-IL-1 $\beta$ . Также интенсивность инфламмасомозависимой активации каспазы-1 стимулируется RIG-I-ассоциированным возбуждением через не определенные до настоящего времени механизмы. Протеин MDA5 индуцирует NLRP3, способствуя возбуждению инфламماسомы, в частности во время инфекции, вызванной вирусом энцефаломиокардита. Факторами, ингибирующими активность инфламмасом, являются белок PRYIN, вирусные PYD-содержащие протеины, человеческие PYD-содержащие протеины POP (PYD-onlyproteins), такие человеческие CARD-содержащие протеины, как COP (CARD-onlyproteins), INCA (inhibitory CARD), ICEBERG, а также каспаза-12 и антиапоптотические протеины Bcl-2, Bcl-xL [34]. PYD-содержащие протеины отстраняют адаптерную молекулу ASC от участия в организации инфламماسомы [86]; COP, INCA, ICEBERG и каспаза-12 предупреждают рекрутирование каспазы-1 [14, 26, 45, 82]; Bcl-2 и Bcl-xL непосредственно взаимодействуют с молекулой NLRP1 и подавляют NLRP1-зависимую активацию каспазы-1, вызванную взаимодействием с MDP [72, 82].

В процессе ингибции активности функционирования инфламмасом принимают участие и клеточные механизмы аутофагии. В частности, макрофаги, дефицитные по ATG16L1 (основному компоненту, формирующему аутофагосому), на влияние LPS реагируют устойчивой активацией каспазы-1 и секрецией IL-1F2/IL-1 $\beta$ . Опреде-



**Рисунок 12. Развитие пироптоза макрофагальной клетки (конфокальная микроскопия) [48]**

**Примечание:** пироптоз дифференцированных клеток THP-1 был вызван введением LPS (в качестве метки использован ASC-GFP; GFP (green fluorescence protein) — протеин, флуоресцирующий зеленым цветом). В верхней серии фотографий представлено увеличение пятна флуоресценции, которое характеризует рост объема пироптосомы (ASC-GFP). В нижней серии фотографий показаны морфологические изменения клетки. Так, на третьей минуте отмечены разрыв цитоплазматической мембраны и возникновение мембранных везикул (черная стрелка), на 22,5 мин наблюдалось уплотнение ядра клетки (белая стрелка) (д-р E. Alnemri) [48].

ляющее значение ATG16L1 в ингибции активности инфламмосомы позволило выделить его как фактор, связанный с болезнью Крона. Действительно, у ATG16L1-дефицитных мышей отмечается чрезвычайно высокий риск развития DSS-индуцированного колита, а мутации rs2241880 гена ATG16L1 высокоассоциированы с развитием болезни Крона [13].

### Другие протеины семейства NLR, участвующие в рекогниции PAMP NLRB1/NAIP

Белок NLRB1/NAIP был одним из первых идентифицированных представителей протеинового семейства, ингибирующих апоптоз нейронов. Ген *NLRB1* был клонирован как ген, мутации которого лежат в основе спинальной мышечной атрофии [81]. Протеин NLRB1/NAIP состоит из 1403 аминокислотных остатков и содержит в N-конце три домена BIR, в центральном регионе — домен NACHT и в C-конце — повторы LRR. Белок NLRB1/NAIP экспрессируется в нервной ткани, печени, легких, кишечнике, селезенке и особенно в плаценте. Кроме нейронов, выраженная экспрессия NLRB1/NAIP также характерна для макрофагов и эпителиоцитов респираторного тракта. В настоящее время известно, что в организме протеин NLRB1/NAIP участвует в регуляции процесса апоптоза, дифференциации некоторых тканей и антибактериальной защите. Белок NLRB1/NAIP ингибирует эффекторные каспазы-3, -7 и может связываться с каспазой-9. Показано, что делеция гена *NLRB1* достоверно увеличивала уровень активности апоптоза, особенно нейронов CA1 гиппокампа. Экспериментальное подавление продукции NLRB1/NAIP при помощи введения антисмысловых олигонуклеотидов приводило к нарушению формирования морфологически нормальных ооцитов. Также показано, что дифференцировка адипоцитов сопровождается усилением экспрессии протеина NLRB1/NAIP. Экспрессия NLRB1/NAIP находится в сопряжении с экспрессией ингибитора роста клетки p21WAF1, который участвует в формировании апоптоз-резистентного состояния клетки [25].

Протеин NLRB1/NAIP активно участвует в рекогниции флагеллина таких бактерий, как *Legionella pneumophila* и *Salmonella typhimurium*. Maya Vinzing и соавт. [65] показали, что суперэкспрессия NLRB1/NAIP альвеолярными макрофагами и эпителиоцитами респираторного тракта существенно ограничивает активность жизнедеятельности *Legionella pneumophila*.

### NLRC5

Молекулярная структура NLRC5 (NOD27, CLR16.1), состоящего из 1866 аминокислотных остатков, отличается от других представителей данного субсемейства NLR удлинённым доменом LRR, который содержит более чем 1000 аминокислотных остатков, и наличием в эффекторном регионе DD

изгиба. Длинный домен LRR имеет винтообразную или тороидальную форму. Высокая экспрессия протеина NLRC5 характерна для Т-лимфоцитов (CD8<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup>), В-клеток (CD19<sup>+</sup>) и менее выражена в макрофагах (CD14<sup>+</sup>), эпителиоцитах. Индукторами экспрессии NLRC5 являются IFN- $\gamma$ , цитомегаловирус, вирус Сендай, поли (I : C). По всей вероятности, протеин NLRC5 участвует в рекогниции вирусных дцРНК, оцРНК [1, 93].

NLRC5 является мощным ингибитором провоспалительных путей возбуждения, ассоциированных с активностью факторов транскрипции NF- $\kappa$ B и AP-1 [10, 69]. Показано, что дефицит протеина NLRC5 сопровождается снижением уровня продукции IFN- $\gamma$ -индуцируемого протеина 10 kDa (IP-10/CXCL10), регулятора активации нормальной Т-клеточной экспрессии и секреции (RANTES/CCL5) [1] и усилением продукции CD40, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 [10, 69]. Протеин NLRC5 участвует в регуляции продукции IFN- $\beta$ . Существуют данные как о том, что он, взаимодействуя с RLR, ингибирует продукцию IFN- $\beta$  [69], так и о том, что его дефицит сопровождается уменьшением активности синтеза IFN- $\beta$  [1]. В результате суперэкспрессии и олигомеризации протеина NLRC5 активируется промоторный элемент IFN- $\gamma$  активирующей последовательности и IFN-чувствительный реагирующий элемент (IRSE) с последующим усилением транскрипционной активности целевых генов (IFN- $\alpha$ , 2',5'-олигоденилатсинтазы и дцРНК-зависимой протеинкиназы) [93]. Несмотря на высокую вероятность влияния NLRC5 на активность факторов транскрипции IRF, внутриклеточные сигнальные пути, ассоциированные сNLRC5, не идентифицированы. Известно, что они не связаны с киназой RIP2 и адаптерной молекулой ASC [1]. По всей вероятности, NLRC5 является и транскрипционным регулятором, так как его экспрессия в ядре лимфатических и эпителиальных клеток сопровождается усилением IFN- $\gamma$ -индуцированной активности генов HLA системы I класса [68].

### Список литературы

1. A role for the human NLR family member NLRC5 in antiviral responses / A. Neerincx, K. Lautz, M. Menning, E. Kremmer, P. Zigrino, M. Hosel, H. Buning, R. Schwarzenbacher, T.A. Kufer // *J Biol. Chem.* — 2010. — Vol. 285, № 34. — P. 26223-26232.
2. Abdelaziz D.H., Amr K., Amer A.O. Nlr4/IpaJ/CLAN/CARD12: more than a flagellin sensor // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* — 2010. — Vol. 42, № 6. — P. 789-791.
3. Activation of the NALP3 inflammasome is triggered by low intracellular potassium concentration / V. Pétrilli, S. Papin, C. Dostert, A. Mayor, F. Martinon, J. Tschopp // *Cell. Death Differ.* — 2007. — Vol. 14, № 9. — P. 1583-1589.
4. Alnemri E.S. Sensing Cytoplasmic Danger Signals by the Inflammasome // *J. Clin. Immunol.* — 2010. — Vol. 30, № 4. — P. 512-519.
5. An orthogonal proteomic-genomic screen identifies AIM2 as a cytoplasmic DNA sensor for the inflammasome / T. Bürckstümmer, C. Baumann, S. Blüml, E. Dixit, G. Dürnberger, H. Jahn, M. Planayavsky, M. Bilban, J. Colinge, K.L. Bennett, G. Superti-Furga // *Nat. Immunol.* — 2009. — Vol. 10, № 3. — P. 266-272.
6. Anti-Inflammatory Activity of PYNOD and Its Mechanism in Humans and Mice / R. Imamura, Y. Wang, T. Kinoshita, M. Suzuki,

- T. Noda, J. Sagara, S. Taniguchi, H. Okamoto, T. Suda // *J. Immunol.* — 2010. — Vol. 184, № 10. — P. 5874-5884.
7. Arlehamn C.S., Pétrilli V., Gross O., Tschopp J., Evans T.J. The role of potassium in inflammasome activation by bacteria // *J. Biol. Chem.* — 2010. — Vol. 285, № 14. — P. 10508-10518.
8. Bacterial RNA and small antiviral compounds activate caspase-1 through cryopyrin/Nalp3 / Kanneganti T.D., Ozoren N., Body-Malapel M. et al. // *Nature.* — 2006. — Vol. 440, № 7081. — P. 233-236.
9. Bcl-2 and Bcl-XL regulate proinflammatory caspase-1 activation by interaction with NALP1 / J.M. Bruey, N. Bruey-Sedano, F. Luciano, D. Zhai, R. Balpai, C. Xu, C.L. Kress., B. Bailly-Maitre, X. Li, A. Osterman, et al. // *Cell.* — 2007. — Vol. 129, № 1. — P. 45-56.
10. Benko S., Magalhaes J.G., Philpott D.J., Girardin S.E. NLRP3 Limits the Activation of Inflammatory Pathways // *J. Immunol.* — 2010. — Vol. 185, № 3. — P. 1681-1691.
11. Bergsbaken T., Fink S.L., Cookson B.T. Pyroptosis: host cell death and inflammation // *Nat. Rev. Microbiol.* — 2009. — Vol. 7, № 2. — P. 99-109.
12. Boyden E.D., Dietrich W.F. Nalp1b controls mouse macrophage susceptibility to anthrax lethal toxin // *Nat. Genet.* — 2006. — Vol. 38, № 2. — P. 240-244.
13. Brodsky I.E., Monack D. NLR-mediated control of inflammasome assembly in the host response against bacterial pathogens // *Semin. Immunol.* — 2009. — Vol. 21, № 4. — P. 199-207.
14. Cellular pyrin domain-only protein 2 is a candidate regulator of inflammasome activation / A. Dorfleutner, N.B. Bryan, S.J. Talbott, K.N. Funya, S.L. Rellick, J.C. Reed, X. Shi, Y. Rojanasakul, D.C. Flynn, C. Stehlik // *Infect Immun.* — 2007. — Vol. 75, № 3. — P. 1484-1492.
15. Chen G., Pedra J.H.F. The Inflammasome in Host Defense // *Sensors.* — 2010. — Vol. 10. — P. 97-111.
16. Cholesterol Crystals Activate the NLRP3 Inflammasome in Human Macrophages: A Novel Link between Cholesterol Metabolism and Inflammation / K. Rajamäki, J. Lappalainen, K. Oörni, E. Välimäki, S. Matikainen, P.T. Kovanen, K.K. Eklund // *PLoS One.* — 2010. — Vol. 5, № 7. — P. e11765.
17. Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIAS1, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes / J. Feldmann, A.M. Prieur, P. Quartier, P. Berquin, S. Certain, E. Cortis, D. Teillac-Hamel, A. Fischer, G. de Saint Basile // *Am. J. Hum. Genet.* — 2002. — Vol. 71, № 1. — P. 198-203.
18. Church L.D., Cook G.P., McDermott M.F. Primer: inflammasomes and interleukin 1 in inflammatory disorders // *Nature Clinical Practice Rheumatology.* — 2008. — Vol. 4, № 1. — P. 34-42.
19. Coutinho-Silva R., Corrêa G., Sater A.A., Ojcius D.M. The P2X<sub>7</sub> receptor and intracellular pathogens: a continuing struggle // *Purinergic Signal.* — 2009. — Vol. 5, № 2. — P. 197-204.
20. Cryopyrin activates the inflammasome in response to toxins and ATP / S. Mariathasan, D.S. Weiss, K. Newton, J. McBride, K. O'Rourke, M. Roose-Girma, W.P. Lee, Y. Weinrauch, D.M. Monack, V.M. Dixit // *Nature.* — 2006. — Vol. 440, № 7081. — P. 228-232.
21. Cutting Edge: Cytosolic Bacterial DNA Activates the Inflammasome via Aim2 / S.E. Warren, A. Armstrong, M.K. Hamilton, D.P. Mao, I.A. Leaf, E.A. Miao, A. Aderem // *J. Immunol.* — 2010. — Vol. 185, № 2. — P. 818-821.
22. Cytosolic flagellin requires Ipaf for activation of caspase-1 and interleukin 1 $\beta$  in salmonella-infected macrophages / L. Franchi, A. Amer, M. Body-Malapel, T.D. Kanneganti, N. Özören, R. Jagirdar, N. Inohara, P. Vandenabeele, J. Bertin, A. Coyle, E.P. Grant, G. Núñez // *Nat. Immunol.* — 2006. — Vol. 7, № 6. — P. 576-582.
23. Cytosolic recognition of flagellin by mouse macrophages restricts *Legionella pneumophila* infection / A.B. Molofsky, B.G. Byrne, N.N. Whitfield, C.A. Madigan, E.T. Fuse, K. Tateda, M.S. Swanson // *J. Exp. Med.* — 2006. — Vol. 203, № 4. — P. 1093-1104.
24. Di Virgilio F. Liaisons dangereuses: P2X<sub>7</sub> and the inflammasome // *Trends Pharmacol. Sci.* — 2007. — Vol. 28, № 9. — P. 465-472.
25. Distribution of neuronal apoptosis inhibitory protein in human tissues / J.K. Maier, S. Balabanian, C.R. Coffill, A. Stewart, L. Pelletier, D.J. Franks, N.H. Gendron, A.E. MacKenzie // *J. Histochem. Cytochem.* — 2007. — Vol. 55, № 9. — P. 911-923.
26. Enhanced bacterial clearance and sepsis resistance in caspase-12-deficient mice / M. Saleh, J.C. Mathison, M.K. Wolinski, S.J. Bensinger, P. Fitzgerald, N. Droin, R.J. Ulevitch, D.R. Green, D.W. Nicholson // *Nature.* — 2006. — Vol. 440, № 7087. — P. 1064-1068.
27. ESX-1-dependent cytolysis in lysosome secretion and inflammasome activation during mycobacterial infection / I.C. Koo, C. Wang, S. Raghavan, J.H. Morisaki, J.S. Cox, E.J. Brown // *Cell. Microbiol.* — 2008. — Vol. 10, № 9. — P. 1866-1878.
28. Ferrari D. The P2X<sub>7</sub> receptor: a key player in IL-1 processing and release // *J. Immunol.* — 2006. — Vol. 176, № 7. — P. 3877-3883.
29. Fink S.L., Cookson B.T. Apoptosis, Pyroptosis, and Necrosis: Mechanistic Description of Dead and Dying Eukaryotic Cells // *Infect. Immun.* — 2005. — Vol. 73, № 4. — P. 1907-1916.
30. Fink S.L., Cookson B.T. Caspase-1-dependent pore formation during pyroptosis leads to osmotic lysis of infected host macrophages // *Cell Microbiol.* — 2006. — Vol. 8, № 11. — P. 1812-1825.
31. Fink S.L., Bergsbaken T., Cookson B.T. Anthrax lethal toxin and *Salmonella* elicit the common cell death pathway of caspase-1-dependent pyroptosis via distinct mechanisms // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2008. — Vol. 105, № 11. — P. 4312-4317.
32. Fitzgerald K.A. NLR-containing inflammasomes: Central mediators of host defense and inflammation // *Eur. J. Immunol.* — 2010. — Vol. 40, № 3. — P. 595-598.
33. Franchi L., Nuñez G. AIM2 joins the gang of microbial sensors // *Cell. Host Microbe.* — 2010. — Vol. 7, № 5. — P. 340-341.
34. Guarda G., So A. Regulation of inflammasome activity // *Immunology.* — 2010. — Vol. 130, № 3. — P. 329-336.
35. Hentze H., Lin X.Y., Choi M.S.K., Porter A.G. Critical role for cathepsin B in mediating caspase-1-dependent interleukin-18 maturation and caspase-1-independent necrosis triggered by the microbial toxin nigericin // *Cell Death and Differentiation.* — 2003. — Vol. 10, № 9. — P. 956-968.
36. Hoffman H.M., Wanderer A.A., Broide D.H. Familial cold autoinflammatory syndrome: phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2001. — Vol. 108, № 4. — P. 615-620.
37. Hornung V., Latz E. Critical functions of priming and lysosomal damage for NLRP3 activation // *Eur. J. Immunol.* — 2010. — Vol. 40, № 3. — P. 620-623.
38. Hornung V., Latz E. Intracellular DNA recognition // *Nat. Rev. Immunol.* — 2010. — Vol. 10, № 2. — P. 123-130.
39. Ichinohe T., Iwasaki A. Inflammasomes in viral infection // *Virus.* — 2009. — Vol. 59, № 1. — P. 13-21.
40. Inflammasomes are differentially expressed in cardiovascular and other tissues / Y. Yin, Y. Yan, X. Jiang, J. Mai, N.C. Chen, H. Wang, X.F. Yang // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* — 2009. — Vol. 22, № 2. — P. 311-322.
41. Inflammasomes as microbial sensors / L. Franchi, R. Muñoz-Planillo, T. Reimer, T. Eigenbrod, G. Núñez // *Eur. J. Immunol.* — 2010. — Vol. 40, № 3. — P. 611-615.
42. Inflammasomes bridge signaling between pathogen identification and the immune response / A.A. Abdul-Sater, N. Saïd-Sadier, D.M. Ojcius, O. Yilmaz, K.A. Kelly // *Drugs Today (Barc).* — 2009. — Vol. 45, Suppl. B. — P. 105-112.
43. Innate immune activation through Nalp3 inflammasome sensing of asbestos and silica / C. Dostert, V. Pétrilli, R. Van Bruggen, C. Steele, B.T. Mossman, J. Tschopp // *Science.* — 2008. — Vol. 320, № 5876. — P. 674-677.
44. Inohara N. Structures and functions of NLRs, intracellular pattern recognition receptors // *Seikagaku.* — 2010. — Vol. 82, № 1. — P. 12-20.
45. Jeru I., Amselem S. Inflammasomeetinterleukine 1 // *La Revue de medecine interne.* — 2010. — doi:10.1016/j.revmed.2010.02.013.
46. Jin C., Flavell R.A. Molecular Mechanism of NLRP3 Inflammasome Activation // *J. Clin. Immunol.* — 2010. — Vol. 30, № 5. — P. 628-631.



47. Kepp O., Galluzzi L., Zitvogel L., Kroemer G. Pyroptosis — a cell death modality of its kind? // *Eur. J. Immunol.* — 2010. — Vol. 40, № 3. — P. 627-630.
48. Labbé K., Saleh M. Cell death in the host response to infection // *Cell Death Differ.* — 2008. — Vol. 15, № 9. — P. 1339-1349.
49. Lamkanfi M., Dixit V.M. The Inflammasomes // *PLoS Pathog.* — 2009. — Vol. 5, № 12. — e1000510.
50. Lamkanfi M., Kanneganti T.-D. Nlrp3: An immune sensor of cellular stress and infection // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* — 2010. — Vol. 42, № 6. — P. 792-795.
51. Lamkanfi M., Kanneganti T.D., Franchi L., Núñez G. Caspase-1 inflammasomes in infection and inflammation // *J. Leukoc. Biol.* — 2007. — Vol. 82, № 2. — P. 220-225.
52. Latz E. The inflammasomes: mechanisms of activation and function // *Curr. Opin. Immunol.* — 2010. — Vol. 22, № 1. — P. 28-33.
53. Leppla S.H., Arora N., Varughese M. Anthrax toxin fusion proteins for intracellular delivery of macromolecules // *J. Appl. Microbiol.* — 1999. — Vol. 87, № 2. — P. 284.
54. *Listeria monocytogenes* is sensed by the NLRP3 and AIM2 Inflammasome / S. Kim, F. Bauernfeind, A. Ablasser, G. Hartmann, K.A. Fitzgerald, E. Latz, V. Hornung // *Eur. J. Immunol.* — 2010. — Vol. 40, № 6. — P. 1545-1551.
55. Mariathasan S., Monack D.M. Inflammasome adaptors and sensors: intracellular regulators of infection and inflammation // *Nat. Rev. Immunol.* — 2007. — Vol. 7, № 1. — P. 31-40.
56. 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.
57. Martinon F., Hofmann K., Tschopp J. The pyrin domain: a possible member of the death domain-fold family implicated in apoptosis and inflammation // *Curr. Biol.* — 2001. — Vol. 11, № 4. — P. R118-R120.
58. Martinon F., Mayor A., Tschopp J. The inflammasomes: guardians of the body // *Annu. Rev. Immunol.* — 2009. — Vol. 27. — P. 229-265.
59. Mathews R.J., Sprakes M.B., McDermott M.F. NOD-like receptors and inflammation // *Arthritis Research Therapy.* — 2008. — Vol. 10, № 6. — P. 228-242.
60. Mechanism of Bcl-2 and Bcl-X(L) inhibition of NLRP1 inflammasome: loop domain-dependent suppression of ATP binding and oligomerization / B. Faustin, Y. Chen, D. Zhai, G. Le Nègrate, L. Lartigue, A. Satterthwait, J.C. Reed // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* — 2009. — Vol. 106, № 10. — P. 3935-3940.
61. Miao E.A., Warren S.E. Innate Immune Detection of Bacterial Virulence Factors Via the NLRC4 Inflammasome // *J. Clin. Immunol.* — 2010. — Vol. 30, № 4. — P. 502-506.
62. Monack D.M., Navarre W.W., Falkow S. Salmonella-induced macrophage death: the role of caspase-1 in death and inflammation // *Microbes Infect.* — 2001. — Vol. 3, № 14-15. — P. 1201-1212.
63. *Mycobacterium tuberculosis* prevents inflammasome activation / S.S. Master, S.K. Rampini, A.S. Davis, C. Keller, S. Ehlers, B. Springer, G.S. Timmins, P. Sander, V. Deretic // *Cell Host Microbe.* — 2008. — Vol. 3, № 4. — P. 224-232.
64. Naik E., Dixit V.M. Modulation of Inflammasome Activity for the Treatment of Auto-inflammatory Disorders // *J. Clin. Immunol.* — 2010. — Vol. 30, № 4. — P. 485-490.
65. NAIP and Ipaf control *Legionella pneumophila* replication in human cells / M. Vinzing, J. Eitel, J. Lippmann, A.C. Hocke, J. Zahlten, H. Slevogt, P.D. N'guessan, S. Günther, B. Schmeck, S. Hippenstiel, A. Flieger, N. Suttorp, B. Opitz // *J. Immunol.* — 2008. — Vol. 180, № 10. — P. 6808-6815.
66. NALP3 forms an IL-1beta-processing inflammasome with increased activity in Muckle-Wells autoinflammatory disorder / L. Agostini, F. Martinon, K. Burns, M.F. McDermott, P.N. Hawkins, J. Tschopp // *Immunity.* — 2004. — Vol. 20, № 3. — P. 319-325.
67. *Neisseria gonorrhoeae* activates the proteinase cathepsin B to mediate the signaling activities of the NLRP3 and ASC-containing inflammasome / J.A. Duncan, X. Gao, M.T. Huang, B.P. O'Connor, C.E. Thomas, S.B. Willingham, D.T. Bergstralh, G.A. Jarvis, P.F. Sparling, J.P. Ting // *J. Immunol.* — 2009. — Vol. 182, № 10. — P. 6460-6469.
68. NLR family member NLRC5 is a transcriptional regulator of MHC class I genes / T.B. Meissner, A. Li, A. Biswas, K.H. Lee, Y.J. Liu, E. Bayir, D. Iliopoulos, P.J. van den Elsen, K.S. Kobayashi // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* — 2010. — Vol. 107, № 31. — P. 13794-13799.
69. NLRC5 negatively regulates the NF-kappa B and type I interferon signaling pathways / J. Cui, L. Zhu, X. Xia, H.Y. Wang, X. Legras, J. Hong, J. Ji, P. Shen, S. Zheng, Z.J. Chen, R.F. Wang // *Cell.* — 2010. — Vol. 141, № 3. — P. 483-496.
70. NLRP3 (NALP3, Cryopyrin) facilitates in vivo caspase-1 activation, necrosis, and HMGB1 release via inflammasome-dependent and -independent pathways / S.B. Willingham, I.C. Allen, D.T. Bergstralh, W.J. Brickey, M.T. Huang, D.J. Taxman, J.A. Duncan, J.P. Ting // *J. Immunol.* — 2009. — Vol. 183, № 3. — P. 2008-2015.
71. Nod1 detects a unique muropeptide from gram-negative bacterial peptidoglycan / S.E. Girardin, Boneca L.A. Carneiro, A. Antignac, M. Jehanno, J. Viala, K. Tedin, M.K. Taha, A. Labigne, U. Zahring et al. // *Science.* — 2003. — Vol. 30, № 5625. — P. 1584-1587.
72. PAN1/NALP2/PYPAF2, an inducible inflammatory mediator that regulates NF-kappaB and caspase-1 activation in macrophages / J.M. Bruey, N. Bruey-Sedano, R. Newman, S. Chandler, C. Stehlik, J.C. Reed // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 279, № 50. — P. 51897-51907.
73. Pannexin1 is part of the pore forming unit of the P2X(7) receptor death complex / S. Locovei, E. Scemes, F. Qiu, D.C. Spray, G. Dahl // *FEBS Lett.* — 2007. — Vol. 581, № 3. — P. 483-488.
74. Pedra J.H., Cassel S.L., Sutterwala F.S. Sensing pathogens and danger signals by the inflammasome // *Curr. Opin. Immunol.* — 2009. — Vol. 21, № 1. — P. 10-16.
75. Pelegrin P. The P2X7 receptor—pannexin connection to dye uptake and IL-1β release // *Purinergic. Signalling.* — 2009. — Vol. 5, № 2. — P. 129-137.
76. Pelegrin P., Surprenant A. Pannexin-1 couples to maitotoxin- and nigericin-induced interleukin-1β release through a dye uptake-independent pathway // *J. Biol. Chem.* — 2007. — Vol. 282, № 4. — P. 2386-2394.
77. Pelegrin P., Surprenant A. Pannexin-1 mediates large pore formation and interleukin-1β release by the ATP-gated P2X7 receptor // *EMBO J.* — 2006. — Vol. 25, № 21. — P. 5071-5082.
78. Philpott D.J., Girardin S.E. Nod-like receptors: sentinels at host membranes // *Current Opinion in Immunology.* — 2010. — Vol. 22, № 4. — P. 1-7.
79. Reconstituted NALP1 inflammasome reveals two-step mechanism of caspase-1 activation / B. Faustin, L. Lartigue, J.M. Bruey, F. Luciano, E. Sergienko, B. Bailly-Maitre, N. Volkman, D. Hanein, I. Rouiller, J.C. Reed // *Mol. Cell.* — 2007. — Vol. 25, № 5. — P. 713-724.
80. Restriction of *Legionella pneumophila* replication in macrophages requires concerted action of the transcriptional regulators Irf1 and Irf8 and nod-like receptors Naip5 and Nlr4 / A. Fortier, K. Doiron, M. Saleh, S. Grinstein, P. Gros // *Infect. Immun.* — 2009. — Vol. 77, № 11. — P. 4794-4805.
81. Rumble J.M., Duckett C.S. Diverse functions within the IAP family // *J. Cell Science.* — 2008. — Vol. 121 (Pt. 21). — P. 3505-3507.
82. Schroder K., Tschopp J. The Inflammasomes // *Cell.* — 2010. — Vol. 140, № 6. — P. 821-832.
83. Shaw M.H., Reimer T., Kim Y.G., Nuñez G. NOD-like receptors (NLRs): bona fide intracellular microbial sensors // *Curr. Opin. Immunol.* — 2008. — Vol. 20, № 4. — P. 377-382.
84. Silica crystals and aluminum salts activate the NALP3 inflammasome through phagosomal destabilization / V. Hornung, F. Bauernfeind, A. Halle, E.O. Samstad, H. Kono, K.L. Rock, K.A. Fitzgerald, E. Latz // *Nat. Immunol.* — 2008. — Vol. 9, № 8. — P. 847-856.
85. Sutterwala F.S., Flavell R.A. NLRC4/IPAF: a CARD carrying member of the NLR family // *Clin. Immunol.* — 2009. — Vol. 130, № 1. — P. 2-6.
86. Sutterwala F.S., Ogura Y., Flavell R.A. The inflammasome in pathogen recognition and inflammation // *J. Leukoc. Biol.* — 2007. — Vol. 82, № 2. — P. 259-264.



87. Targeted disruption of pyrin, the FMF protein, causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis / J.J. Chae, H.D. Komarow, J. Cheng, G. Wood, N. Raben, P.P. Liu, D.L. Kastner // *Mol. Cell.* — 2003. — Vol. 11, № 3. — P. 591-604.

88. The AIM2 inflammasome is essential for host defense against cytosolic bacteria and DNA viruses / V.A. Rathinam, Z. Jiang, S.N. Waggoner, S. Sharma, L.E. Cole, L. Waggoner, S.K. Vanaja, B.G. Monks, S. Ganesan, E. Latz, V. Hornung, S.N. Vogel, E. Szomolanyi-Tsuda, K.A. Fitzgerald // *Nat. Immunol.* — 2010. — Vol. 11, № 5. — P. 395-402.

89. The Birc1e cytosolic pattern-recognition receptor contributes to the detection and control of *Legionella pneumophila* infection / D.S. Zamboni, K.S. Kobayashi, T. Kohlsdorf, Y. Ogura, E.M. Long, R.E. Vance, K. Kuida, S. Mariathasan, V.M. Dixit, R.A. Flavell, W.F. Dietrich, C.R. Roy // *Nat. Immunol.* — 2006. — Vol. 7, № 3. — P. 318-325.

90. The intracellular sensor NLRP3 mediates key innate and healing responses to influenza A virus via the regulation of caspase-1 / P.G. Thomas, P. Dash, J.R. Aldridge Jr, A.H. Ellebedy, C. Reynolds, A.J. Funk, W.J. Martin, M. Lamkanfi, R.J. Webby, K.L. Boyd et al. // *Immunity.* — 2009. — Vol. 30, № 4. — P. 566-575.

91. The NLRP3 inflammasome mediates in vivo innate immunity to influenza A virus through recognition of viral RNA / I.C. Allen, M.A. Scull, C.B. Moore, E.K. Holl, E. McElvania-TeKippe, D.J. Taxman, E.H. Guthrie, R.J. Pickles, J.P. Ting // *Immunity.* — 2009. — Vol. 30, № 4. — P. 556-565.

92. The Nod-like receptor (NLR) family: a tale of similarities and differences / M. Proell, S.J. Riedl, J.H. Fritz, A.M. Rojas, R. Schwarzenbacher // *PLoS One.* — 2008. — Vol. 3, № 4. — P. e2119.

93. The nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor NLRC5 is involved in IFN-dependent antiviral immune responses / S. Kuenzel, A. Till, M. Winkler, R. Häslér, S. Lipinski,

S. Jung, J. Grötzinger, H. Fickenscher, S. Schreiber, P. Rosenstiel // *J. Immunol.* — 2010. — Vol. 184, № 4. — P. 1990-2000.

94. The pyroptosome: a supramolecular assembly of ASC dimers mediating inflammatory cell death via caspase-1 activation / T. Fernandes-Alnemri, J. Wu, J.-W. Yu, P. Datta, B. Miller, W. Jankowski, S. Rosenberg, J. Zhang, E.S. Alnemri // *Cell Death Different.* — 2007. — Vol. 14, № 9. — P. 1590-1604.

95. Tschopp J., Schroder K. NLRP3 inflammasome activation: The convergence of multiple signalling pathways on ROS production? // *Nat. Rev. Immunol.* — 2010. — Vol. 10, № 3. — P. 210-215.

96. Vilaysane A., Muruve D.A. The innate immune response to DNA // *Sem. Immunol.* — 2009. — Vol. 21, № 4. — P. 208-214.

97. Walter K., Hölscher C., Tschopp J., Ehlers S. NALP3 is not necessary for early protection against experimental tuberculosis // *Immunobiology.* — 2010. — Vol. 215, № 9-10. — P. 804-811.

98. Weber A., Wasiliew P., Kracht M. Interleukin-1beta (IL-1beta) processing pathway // *Sci. Signal.* — 2010. — Vol. 3, № 105. — P. cm.2.

99. Wewers M.D., Sarkar A. P2X7 receptor and macrophage function // *Purinergic. Signal.* — 2009. — Vol. 5, № 2. — P. 189-195.

100. Wilkins C., Gale M.Jr. Recognition of viruses by cytoplasmic sensors // *Curr. Opin. Immunol.* — 2010. — Vol. 22, № 1. — P. 41-47.

101. Williams A., Flavell R.A., Eisenbarth S.C. The role of NOD-like Receptors in shaping adaptive immunity // *Curr. Opin. Immunol.* — 2010. — Vol. 22, № 1. — P. 34-40.

102. Wilmanski J.M., Petnicki-Ocwieja T., Kobayashi K.S. NLR proteins: integral members of innate immunity and mediators of inflammatory diseases // *J. Leukoc. Biol.* — 2008. — Vol. 83, № 1. — P. 13-30.

103. Young M.T. P2X receptors: dawn of the post-structure era // *Trends Biochem. Sci.* — 2010. — Vol. 35, № 2. — P. 83-90.

Получено 29.03.13 □

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

<sup>1</sup> ДЗ «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 3б. Протеїни NLR сімейства, 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 3b. 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.