

УДК 616-092

# Образраспознающие рецепторы врожденного иммунитета и их роль в иммунотерапии (обзор)

Филатов О.Ю., Назаров В.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Данная статья обобщает накопившуюся на сегодняшний день информацию о многообразии образраспознающих рецепторов, их роли в регуляции иммунной системы. Распознавание патогена врожденным иммунитетом происходит с помощью рецепторов к широкому спектру антигенов за счет выделения нескольких высоко консервативных структур микроорганизмов. Эти структуры были названы патоген-ассоциированные образы (Pathogen-Associated Molecular Patterns – PAMP). Наиболее изученными являются липополисахарид грамм отрицательных бактерий (LPS), липотейхоевые кислоты, пептидогликан (PGN), CpG мотивы ДНК и РНК. Рецепторы, распознающие PAMP, называются PRR. Данная группа рецепторов также распознает молекулы, образующиеся при повреждении собственных тканей. Такие молекулярные структуры называются Damage-Associated Molecular Patterns (DAMP), или образы, ассоциированные с повреждением. В качестве DAMP могут выступать белки теплового шока, хроматин, фрагменты ДНК. В зависимости от локализации, образраспознающие рецепторы принято разделять на: расположенные на мембране Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLR) и рецепторы лектина C-типа (C-type lectin receptors, CLR), а также расположенные в цитоплазме NOD-подобные рецепторы (NOD-like receptors, NLR) и цитоплазматические РНК- и ДНК-сенсоры. Сегодня у человека известно 10 типов TLR, часть из которых расположена на поверхности (TLR1-TLR6, TLR10) большинства клеток, в том числе макрофагов, В-лимфоцитов и дендритных клеток, а часть – в эндосомах (TLR3, TLR7-TLR9). CLR представляет из себя семейство рецепторов, расположенных на мембране и имеющих домены распознавания углеводов (CRD), или структурно сходные лектиноподобные домены типа C (CTLD). В данном семействе рецепторов принято по происхождению и структуре выделять 17 групп. CLR активно участвуют в противогрибковой иммунной защите, а также они играют роль в защите и от других типов микроорганизмов. NOD (нуклеотидсвязывающий и олигомеризационный домен)-подобные рецепторы расположены в цитоплазме. Благодаря этим рецепторам, патоген, который избежал распознавания на поверхности мембраны, сталкивается со вторым уровнем распознавания уже внутри клетки. В данной статье рассматриваются пути активации образраспознающих рецепторов, их эффекты и применение данных эффектов в медицине.

**Ключевые слова:** образраспознающие рецепторы; иммунотерапия; PAMP; DAMP; PRR; TLR; CLR.

**Для цитирования:** Филатов О.Ю., Назаров В.А. Образраспознающие рецепторы врожденного иммунитета и их роль в иммунотерапии (обзор). Патогенез. 2020; 18(4): 4-15.

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2020.04.4-15

**Для корреспонденции:** Филатов Олег Юрьевич, e-mail: oleg0filatov@gmail.com

**Финансирование.** Работа не имеет спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 06.09.2020

## Image-recognizing receptors of the innate immunity and their role in immunotherapy (review)

Filatov O.U. Nazarov V.A.

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Delegatskaya Str. 20, Bldg. 1, Moscow 127473, Russian Federation

This article summarizes currently available information about the variety of image-recognizing receptors and their role in regulation of the immune system. Pathogen recognition by the innate immunity is mediated by receptors to a wide range of antigens via recognition of several highly conservative structures of microorganisms. These structures were named pathogen-associated images or PAMP (pathogen-associated molecular pattern). The best studied types of such structures include lipopolysaccharide (LPS) of gram-negative bacteria, lipoteichoic acids, peptidoglycan (PGN), and CpG DNA and RNA motifs. PAMP-recognizing receptors (PRRS) are a group of receptors, which also recognize molecules released during damage of host tissues. Such molecular structures are called DAMPS (damage-associated molecular patterns) or damage-associated images. Heat shock proteins, chromatin, and DNA fragments may act as DAMPS. Depending on the localization, image-recognizing receptors are generally classified as membrane-located Toll-like receptors (TLR) and C-type lectin receptors (CLR), as well as cytoplasmic NOD-like receptors (NLR) and cytoplasmic RNA and DNA sensors. Today, 10 types of human TLR are known. Some of them are located on the surface (TLR1-TLR6, TLR10) of most cells, including macrophages, B-cells, and dendritic cells, and some are present in endosomes (TLR3, TLR7-TLR9). CLR is a family of membrane receptors that have carbohydrate recognition domains (CRD) or structurally similar lectin-like type C domains (CTLD). Seventeen groups are distinguished within this receptor family based on their origin and structure. CLRs are actively involved in antifungal immune defense and also play a role in protection against other types of microorganisms. NOD (nucleotide-binding and oligomerization domain)-like receptors are present in the cytoplasm. These receptors provide the second level of recognition inside the cell for the pathogens that have escaped recognition on the membrane surface. This article discusses activation pathways of image-recognizing receptors, their effects, and the use of such effects in medicine.

**Keywords:** image-recognizing receptors; immunotherapy; PAMP; DAMP; PRR; TLR; CLR.

**For citation:** Filatov O.Yu., Nazarov V.A. [Image-recognizing receptors of the innate immunity and their role in immunotherapy (review)]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2020; 18(4): 4-15 (in Russian)

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2020.04.4-15

**For correspondence:** Filatov Oleg Urievich, e-mail: oleg0filatov@gmail.com

**Financing.** The work is not sponsored.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is no conflict of interest.

**Received:** 06.09.2020

## Введение

В настоящее время принято выделять две принципиально отличающихся друг от друга, и в то же время находящихся в тесной функциональной взаимосвязи группы иммунных механизмов. Это – врождённый иммунитет (палеоиммунитет, неспецифическая защита), и адаптивный иммунитет (приобретенный иммунитет, неспецифическая защита).

В механизмах врождённого иммунитета основным является исходное присутствие во внутренней среде (еще до встречи с болезнетворными агентами) клеток и молекул, осуществляющих защиту. Ключевыми клетками, осуществляющими защиту в механизмах врождённого иммунитета, являются фагоцитирующие клетки крови и тканей – нейтрофилы, моноциты и тканевые макрофаги (купферовские клетки печени, синовиальные А-клетки, клетки Лангерганса кожи и др.), дендритные клетки (ДК). В неспецифической защите принимает участие также и широкий спектр молекул, или уже присутствующих в биологических жидкостях – их называют плазменные медиаторы (например, комплемент, кинины, белки острой фазы и др.), или выделяемых клетками в момент развития иммунного процесса (цитокины, хемокины и др.) – их называют клеточными медиаторами. Защитные реакции, опосредуемые этими механизмами, сопровождаются развитием повреждения, тем более сильного, чем более интенсивно включаются механизмы врожденного иммунитета. Клинически эти механизмы проявляются развитием воспаления.

Наряду с механизмами неспецифической защиты против любого патогена внутренняя среда организма защищена и механизмами адаптивного иммунитета. Эти механизмы приобретаются после контакта с конкретным патогеном – носителем чужеродной генетической информации (антигена). Действие этих механизмов строго избирательно и распространяется только на тот носитель антигена, который вызвал иммунный ответ. Такая специфичность ответа обуславливает его гораздо более эффективный и экономный характер в сравнении с ответом в механизмах врожденного иммунитета. Однако несмотря на то, что механизмы приобретённого иммунитета в эволюции возникают существенно позднее механизмов врожденного, последние также сохранились у высших животных. Это обусловлено самим характером механизмов адаптивной защиты, поскольку для распознавания патогена в приобретённом имму-

нитете требуется предварительный контакт с ним, после которого происходит достаточно длительное формирование (как говорят: «созревание») специфических иммунных механизмов и в течение этого периода организм был бы беззащитен перед патогеном в отсутствии инструментов врожденного иммунитета. Механизмы адаптивной защиты, в силу своей специфичности и толерантности к неповреждённым клеткам и тканям, обычно реализуются в отсутствии выраженного воспаления и альтерации тканей. И только нарушение работы механизмов адаптивного иммунитета или же устойчивость к ним патогена в силу его свойств приводят к развитию воспаления, как это бывает при аллергических реакциях, аутоиммунном повреждении или хронических инфекциях.

Таким образом, врождённый иммунитет – это своеобразная первая линия в защите организма при первом контакте с патогеном [1], тогда как адаптивный иммунитет, сменяя собой реакции врождённого иммунитета при продолжающемся контакте с патогеном, оптимизирует защиту, а также защищает при последующих контактах с этим же патогеном.

Из такой логики построения иммунитета вытекает значение механизмов распознавания патогена, поскольку от того, каким образом и какими клетками будет распознан патоген, должно очевидно зависеть и то, какие механизмы защиты и в какой последовательности будут включены в реализации реакций врождённого иммунитета и их переключении в реакции адаптивного иммунитета [2].

Распознавание патогена в механизмах врождённого иммунитета происходит с помощью рецепторов, которые позволяют распознавать самый широкий спектр патогенов. В отличие от механизмов приобретённого иммунного ответа, тонко настраиваемого на каждый проникший в организм антиген, система врожденного иммунитета сфокусирована на нескольких высоко консервативных структурах микроорганизмов (то есть часто повторяющихся и неизменных у разных патогенов). Эти структуры получили название «патоген-ассоциированные молекулярные образы (структуры, паттерны)», или PAMP (Patogen-Associated Molecular Patterns). Наиболее известными PAMP являются бактериальный липополисахарид (LPS, маркирует грамм-отрицательные бактерии), липотейхоевые кислоты (грам-положительные бактерии), пептидогликан (PGN, маркирует грамм-отрицательные и грамм-положительные бактерии), маннаны, бактериальные липопротеины

(BLP), CpG мотивы бактериальной ДНК, РНК (вирусы) и глюканы (грибы) и др. Рецепторы клеток врождённого иммунитета, способные взаимодействовать с этими высококонсервативными структурами, получили название «образраспознающих рецепторов», или PRR (Pattern Recognition Receptors) [3]. Помимо PAMP, лигандами для образ-распознающих рецепторов выступают также целый ряд молекул, образовавшихся в организме при повреждении тканей и неапоптотической гибели клеток. Это так называемые молекулярные образы, ассоциированные с повреждением – DAMP (Damage-Associated Molecular Patterns). В качестве таких активаторов рецепторов врождённого иммунитета могут выступать: белки теплового шока [4], белок хроматина HMGB1 [5], фрагменты ДНК погибших клеток [6], фрагменты гиалуроновой кислоты [7] и др.

В группу образраспознающих рецепторов принято включать несколько типов, по-разному локализованных в клетке. Это рецепторы, расположенные на мембране: Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLR) и рецепторы лектина С-типа (C-type lectin receptors, CLR). А также цитоплазматические рецепторы: NOD-подобные рецепторы (NOD-like receptors, NLR), и цитоплазматические РНК- и ДНК-сенсоры.

Наиболее изученными из этих типов PRR, и, по-видимому, занимающими центральное место в механизмах распознавания реакций врождённого иммунитета в ответ на PAMP и DAMP, являются Toll-подобные рецепторы.

### Toll-подобные рецепторы (TLR)

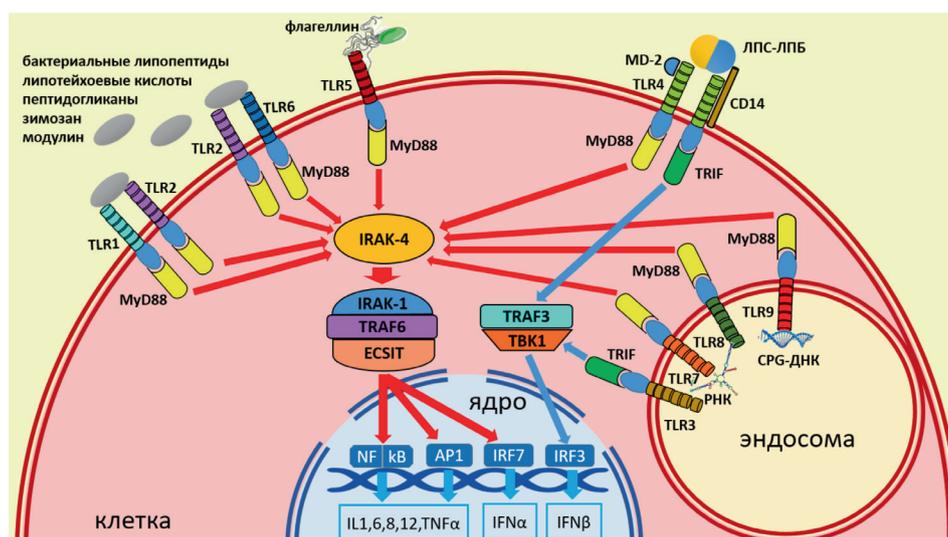
TLR были идентифицированы в 1997 году [8], и представляют из себя мембраносвязанные гликопро-

теиды, обогащенные лейцином (LRR, мотивы с лейцин-богатыми повторами) [1]. Эти рецепторы распознают PAMP посредством домена LRR и передают сигналы во внутриклеточную среду посредством домена TIR (Toll/interleukin-1 receptor), в активной зоне домена LRR образуют форму подковы, где и фиксируются определенные типы консервативных молекул патогена [9]. Сегодня у человека известно 10 типов таких рецепторов, часть из которых расположена на поверхности (TLR1-TLR6, TLR10) большинства клеток, в том числе макрофагов, В-лимфоцитов и дендритных клеток, а часть – внутри клеток, в эндосомах (TLR3, TLR7-TLR9). При этом, распознаваемые молекулы охватывают значительный спектр как экзогенных консервативных структур (PAMP), так и эндогенно образующихся молекул-маркеров повреждения (DAMP) [3] (Табл. 1).

Большинство TLR функционируют, образуя гомодимеры, тогда как TLR2 образует гетеродимеры с TLR1 или TLR6. В результате взаимодействия TLR с соответствующим PAMP или DAMP активируются сигнальные пути, что приводит к синтезу ряда медиаторов, включающих и регулирующих механизмы врождённого иммунного ответа [10], и переключающих их на механизмы адаптивного иммунитета [2].

Внутриклеточная передача сигнала TLR может идти двумя путями (рис. 1).

Первый путь (все TLR человека, кроме 3) индуцирует рекрутирование адапторного белка MyD88 (фактор дифференцировки миелоида 88) [11] и последовательную активацию сигнальных молекул, таких как IRAK (киназа, связанная с рецептором IL-1) и TRAF6 (фактор, ассоциированный с рецептором TNF). Это, в свою очередь, приводит к активации и переносу в ядро факто-



**Рис. 1.** TLR-опосредованная активация клетки. Обозначения: TLR – Toll-like рецептор; AP-1 – активирующий белок-1; ECSIT – белок эволюционно-консервативного промежуточного сигналинга Toll-пути; TRAF – фактор, ассоциированный с рецептором TNF; IRAK – киназа, связанная с рецептором IL-1; IRF – транскрипционный фактор; MD-2 – лимфоцитарный антиген 96; MyD88 – фактор дифференцировки миелоида 88; TRIF – TIR-доменсодержащий индуцирующий адаптер интерферона-β; TBK1 – (TANK)-связывающая киназа-1; NF-κB – ядерный фактор-каппа В.

ров транскрипции AP-1 (активирующий белок-1) и NF- $\kappa$ B (ядерный фактор-каппа В) [12], где они индуцируют экспрессию генов цитокинов, таких как IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, TNF $\alpha$ . А также активируется фактор транскрипции IRF7, который запускает экспрессию генов IFN $\alpha$ .

Второй путь (TLR3, TLR4) опосредуется через адапторный белок TRIF с последующей активацией TRAF3. Так, TLR3, находящийся в эндосомальном компартменте, активируется вирусной двухцепочечной РНК (дцРНК), что приводит к активации адаптера, содержащего домен рецептора TIR, индуцирующего IFN- $\beta$  (TRIF) зависимый путь. В результате фактор транскрипции IRF3 активируется и переносится в ядро, где индуцирует экспрессию генов IFN $\beta$  [13].

Таким образом, с активации с участием TLR ДК и макрофагов и последующей выработки ими провоспалительных цитокинов включаются механизмы защиты во врожденном иммунном ответе, реализующиеся в воспалительный ответ. При этом даже описанный на сегодняшний день набор лигандов, как экзогенного происхождения (PAMP), так и эндогенно образующихся при асептическом повреждении тканей (DAMP),

позволяет врожденным иммунным механизмам срабатывать практически на любое повреждение и решать задачи по устранению патогена и очищению тканей от погибших структур (основная задача развивающегося воспаления).

### Рецепторы лектина С-типа (CLR)

CLR представляет из себя семейство рецепторов, расположенных на мембране и имеющих домены распознавания углеводов (CRD), или структурно сходные лектиноподобные домены типа С (CTLD). В данном семействе рецепторов принято по происхождению и структуре выделять 17 групп [14]. CLR активно участвуют в противогрибковой иммунной защите, а также они играют роль в защите и от других типов микроорганизмов [15]. Так, Дектин-1 (Dectin-1) распознает  $\beta$ -глюкан и индуцирует врожденные и адаптивные иммунные реакции на *Candida albicans* [16]. Более того, в процессе распознавания грибковых PAMP взаимодействие CLR (Дектин-1) и TLR (TLR2) и их совместный ответ обеспечивает оптимальную противогрибковую иммунную защиту [16].

Таблица 1

Характеристики Toll-подобных рецепторов

Рецепторы	Преимущественная представленность	Расположение	PAMP	DAMP
TLR1-TLR2	ДК, моноциты, макрофаги	Поверхность клетки	Триацил-липopeптиды	
TLR2	ДК, моноциты, макрофаги и нейтрофилы	Поверхность клетки	Липопотеиды, пептидогликан, липоарабиноманнан, порины, оболочечные гликопротеины, GPI-связанный муцин, фосфолипоманнан, зимозан, $\beta$ -гликан	HMGB1, HSP, SNAPIN, версикан, бигликан, декорин, нейротоксин, полученный из эозинофилов, сурфактантный белок A/D, $\beta$ -дефенсин 3, гистон, SAA, A $\beta$ , $\beta$ 2-гликопротеин I
TLR3	ДК, моноциты, макрофаги и NK-клетки	Эндосомы	dsРНК (двухцепочечная РНК)	мРНК
TLR4	ДК, моноциты, макрофаги, нейтрофилы и эндотелиальные клетки	Поверхность клетки	ЛПС, оболочечные гликопротеины, гликоинозитолфосфолипиды, маннаны, HSP70,	HMGB1, тенацин-С, несколько HSP, S100s, HMGN1, бигликан, декорин, гепаринсульфат, гиалуроновая кислота, фибриноген, фибронектин, $\beta$ -дефенсин 2, сурфактантный белок A/D, лактоферин, нейтрофильная эластаза, пероксиредоксин, гистон, SAAA – ЛПНП
TLR5	ДК, моноциты, макрофаги, кишечный эпителий	Поверхность клетки	флагеллин	
TLR2-TLR6	Моноциты, макрофаги, тучные клетки, В-лимфоциты	Поверхность клетки	Диацил-липopeптиды, липотейхоевая кислота	
TLR7-TLR8	Плазматоидные ДК, моноциты, макрофаги и В-клетки	Эндосомы	ssРНК (одноцепочечная РНК)	IgG-рибонуклеопротеиновый комплекс, микроРНК
TLR9	Плазматоидные ДК, моноциты, макрофаги и В-клетки	Эндосомы	CpG ДНК	IgG-хроматиновый комплекс, мтДНК, HMGB1
TLR10	Макрофаги, В-клетки, кишечный эпителий	Поверхность клетки	Триацил-липopeптиды	

Бактериальные PAMP также являются лигандами для CLR. Целый ряд CLR, такие как Dectin-1, Mincle, рецептор маннозы (MR) способны опосредовать иммунный ответ к *M. tuberculosis*. В частности, Дектин-1 активирует синтез IL-12В дендритными клетками селезёнки в ответ на *M. tuberculosis in vitro* [17]. DC-SIGN, в свою очередь, взаимодействует с целым набором бактериальных патогенов, в том числе: *Helicobacter pylori*, *Lactobacillus*, *M. leprae* [18].

Особое значение имеет взаимодействие CLR с PAMP вирусной природы. CLR участвуют в противовирусной защите. Например, при инфекционном процессе, вызванном *Herpes Simplex*, DNGR-1 (CLEC9A) экспрессируется дендритными клетками, что позволяет распознавать погибшие клетки, способствуя презентации антигена CD8<sup>+</sup> Т-клеткам [19]. Рецептор DC-SIGN способен распознавать лиганды таких вирусов, как: коронавирус SARS, ВИЧ, вирус гриппа А, цитомегаловирус, вирус Эбола, вирус гепатита С, вирус Западного Нила, вирус кори [15].

В то же время CLR-зависимые реакции могут осложнять течение вирусного инфекционного процесса. Например, вирусы могут использовать CLR для связывания с клетками и интернализации, что очевидно помогает репликации, как это происходит при взаимодействии DC-SIGN с гликанами на гемагглютинине вируса гриппа А *in vitro* [20] или с gp120 ВИЧ [21]. Ухудшению течения вирусной инфекции может приводить торможение иммунного ответа, также реализуемое с участием CLR. Так, связывание ВИЧ-1 с DC-SIGN модулирует TLR-индуцированную продукцию IL-10 путем передачи сигналов через Raf-1, а также может ухудшать функциональную активность Т-клеток и дендритных клеток [22]. К осложнениям протекания инфекции может приводить и избыточная секреция провоспалительных цитокинов, как это было показано на примере взаимодействия вируса японского энцефалита (JEV) с CLEC5A [23].

Наряду с защитой организма в инфекционном процессе, CLR принимают также участие в развитии асептического воспаления, вызванного различными DAMP. Описана, в частности, роль таких CLR, как: индуцируемый макрофагами лектин С-типа (MINCLE); рецептор 1 лектиновой группы естественных киллеров дендритных клеток (DNGR1); Дектин-1.

Распознавание F-актина, освобожденный некротизированными клетками с помощью рецепторов DNGR1 дендритных клеток, позволяет им активировать представление антигена в ответ на некротическое повреждение ткани [24]. Стимуляция MINCLE DAMP-лигандами, освобождающимися при повреждении клеток, такими как β-глюкозилцерамид [25] или рибонуклеопротеин SAP130 [26], приводит к синтезу провоспалительных цитокинов и развитию воспаления.

Активация CLR может индуцировать внутриклеточные сигнальные пути двумя способами (рис. 2): во-первых, например, для рецепторов MINCLE или Dectin-2, через связывание с адаптивными молекулами, содер-

жащими домены мотива активации на основе тирозина (ITAM), такими как γ-цепь рецептора Fc (FcRγ) или DAP12; во-вторых, для рецепторов Dectin-1 и DNGR-1 – прямая передача сигнала через ITAM-подобные мотивы, расположенные в цитоплазматическом хвосте этих рецепторов.

Далее фосфорилируются тирозиновые остатки селезеночной тирозинкиназы (Syk), под действием которой, в свою очередь образуется комплекс CARD9, Bcl10 и белка транслокации Malt1. Эти сигнальные пути приводят к активации нескольких нижестоящих молекул, включая NF-κB и митоген-активируемые протеинкиназы (MAPK), в итоге запуская синтез провоспалительных цитокинов [27].

### NOD-подобные рецепторы (NLR)

В отличие от TLR и CLR, которые ассоциированы с мембранами клетки, NOD (нуклеотидсвязывающий и олигомеризационный домен)-подобные рецепторы расположены в цитоплазме. Благодаря этим рецепторам патоген, который избежал распознавания на поверхности мембраны, сталкивается со вторым уровнем распознавания уже внутри клетки [28].

Структура NLR представлена тремя областями: мотивами С-концевых лейцин-богатых повторов (LRR), необходимых для распознавания PAMP; промежуточным доменом NOD, обеспечивающим связывание нуклеотидов и олигомеризацию; и N-концевой эффекторной областью связывания, состоящей из трёх доменов, таких как домен рекрутирования каспазы (CARD), пирин (PYD) и домен повторов ингибитора бакуловируса (BIR) [29]. Наиболее изученными NLR являются NOD1 и NOD2, лигандами для которых могут выступать молекулы бактериального происхождения, полученные в результате синтеза или деградации пептидогликана (для NOD1 и NOD2) или мурамилдипептид (для NOD2) [30]. Следствием распознавания лигандов NOD1 и NOD2 является RICK-зависимая (RIP2/CARDIAK) передача сигнала с включением двух путей индукции транскрипции в геноме – с участием транскрипционного фактора NF-κB и MAP-киназ (митоген-активируемых протеинкиназ) [31] (рис. 3).

Результатом активации NLR является активация клеткой синтеза провоспалительных цитокинов и, прежде всего, IL1β, TNFα, IFNα [10]. При этом в процессе образования и активации провоспалительных цитокинов важная роль отводится ситуативно образующимся в клетке комплексам из NOD-подобных белков – инфламасом [32]. Наиболее изучены типы инфламасом, включающие в свой состав цитоплазматические NOD-подобные белки-рецепторы:

- NLRP3, лигандами к которому являются ЛПС, MDP, бактериальные РНК, β-амилоид и др.;
- NLRP1, лигандом к которому является MDP;
- NLRC4, лигандом к которому является флагеллин.

## Цитоплазматические РНК- и ДНК-сенсоры

РНК- и ДНК-сенсоры играют важнейшую роль в механизмах распознавания при вирусных инфекциях, а также могут инициировать процессы асептического воспаления (рис. 4).

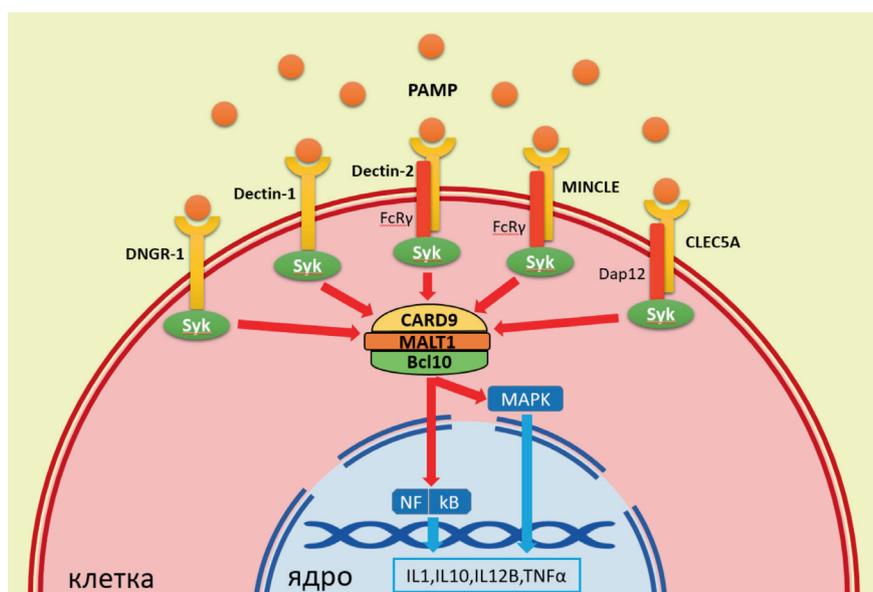
**РНК-сенсоры.** К ним относят RIG-I-подобные рецепторы (RLR), которые включают рецептор RIG-I (ген I, индуцируемый ретиноевой кислотой) и MDA5 (белок 5, ассоциированный с дифференцировкой меланомы). MDA5 и RIG-I являются РНК-геликазы. Наряду с их доменами РНК-геликазы, оба несут N-концевые тандемные CARD (2CARD), необходимые для передачи

сигнала к сигнальному адапторному белку MAVS (митохондриальный противовирусный сигнальный белок).

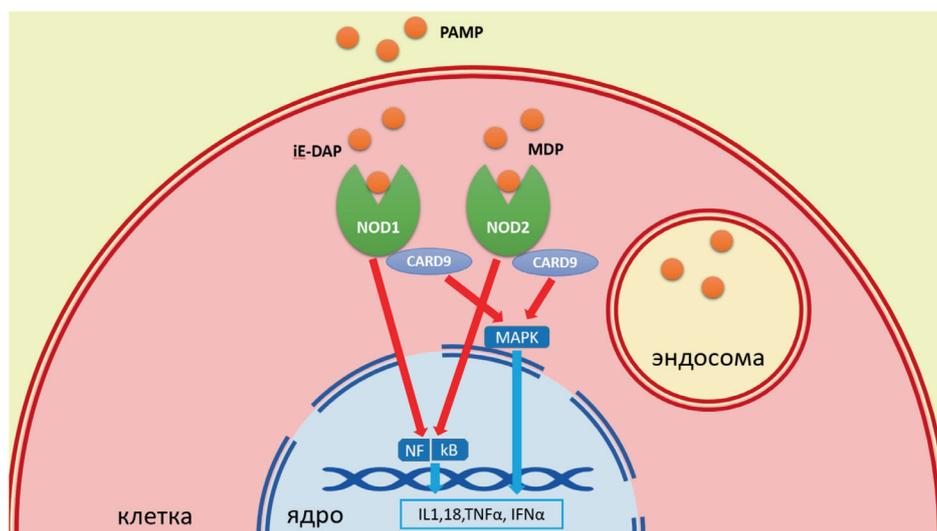
Лигандами для RIG-I являются короткие РНК, несущие 5'-дифосфатный или 5'-трифосфатный фрагмент (5'pp или 5'ppp), или двухцепочечные РНК (дцРНК). Лигандами для MDA5 являются молекулы длинной дцРНК (> 300 п.н) [33].

В процессе активации MDA5 и RIG-I связываются с дцРНК, оборачиваясь вокруг двойной спирали, однако делают это по-разному.

С-концевой домен (CTD) RIG-I связывается с 5'-дифосфатным или трифосфатным фрагментом концов дцРНК, далее дополнительные молекулы RIG-I после-



**Рис. 2.** CLR-опосредованная активация клетки. Обозначения: FcRy –  $\gamma$ -цепь рецептора Fc; Syk – селезеночная тирозинкиназа; Bcl10 – белок В-клеточной лимфомы; Malt1 – ассоциированный со слизистой белок транскациации лимфомы; CARD9 – домен рекрутирования каспазы 9; MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа; NF- $\kappa$ B – ядерный фактор- $\kappa$ B.



**Рис. 3.** NOD-опосредованная активация клетки. Обозначения: iE-DAP – продукт деградации пептидогликана; MDP – мурамилдипептид; NOD1 – NOD-подобный рецептор 1; NOD2 – NOD-подобный рецептор 2; CARD9 – домен рекрутирования каспазы 9; MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа; NF- $\kappa$ B – ядерный фактор- $\kappa$ B.

довательно с ним взаимодействуют, и затем через их геликазный домен переносятся во внутреннюю часть дцРНК. Этот процесс приводит к цепочке молекул RIG-I, растущих вдоль дцРНК, что позволяет формировать тетрамеры 2CARD, которые запускают образование и передачу сигналов MAVS [34].

MDA5 воспринимает дцРНК по-другому. Отдельные молекулы MDA5 связывают дцРНК внутри, независимо от её концевых структур, что приводит к рекрутированию и взаимодействию дополнительных молекул MDA5, которые затем плотно укладываются в спиральную систему вокруг дцРНК. Это приводит к образованию длинных нитей MDA5, которые обеспечивают передачу сигнала для активации MAVS [35].

**ДНК-сенсоры.** К ДНК-сенсорам относятся cGAS и AIM2. cGAS представляет собой PRR, распознающий в качестве лиганда ДНК. TLR9-независимое воспаление, инициируемое ДНК в качестве лиганда, опосредуется сигнальным каскадом cGAS-cGAMP-STING [36], где cGAMP является сигнальной молекулой, а STING – чувствительным к cGAMP модулем, который инициирует передачу сигнала [37]. cGAS представляет собой цитоплазматическую нуклеотидилтрансферазу, которая относится к классу матрично-независимых полимераз. При распознавании дцДНК с помощью cGAS генерируется циклический динуклеотид GMP-AMP (GAMP) из АТФ и ГТФ. Затем cGAMP включает STING зависимое образование IFN 1 типа и NF-κB-опосредованное образование провоспалительных цитокинов [38]. Таким образом, передача сигналов cGAS-STING опосредует распознавание цитозольной дцДНК, вызывающей индукцию ИФН 1 типа, играет решающую роль во врождённом иммунитете против цитозольных патогенов, PAMP и DAMP.

AIM2 представляет собой другой цитозольный сенсор, лигандом для которого является дцДНК. AIM2 является частью семейства белков PYHIN, которое характеризуется N-концевым пирининовым доменом (PYD) и C-терминальным HIN-200 (индуцируемым гематопоезическим интерфероном ядерным белком с повторением 200 аминокислот). Домен HIN взаимодействует с дцДНК независимо от последовательности посредством электростатических взаимодействий с сахарофосфатным остовом спирали ДНК. Связывание ДНК домена HIN снимает автоингибирующую конформацию AIM2 и позволяет PYD нескольких молекул AIM2 взаимодействовать, образуя спиральную структуру [39]. Активированный AIM2 запускает образование инфламмосомы, которая, в свою очередь, приводит к активации каспазы-1.

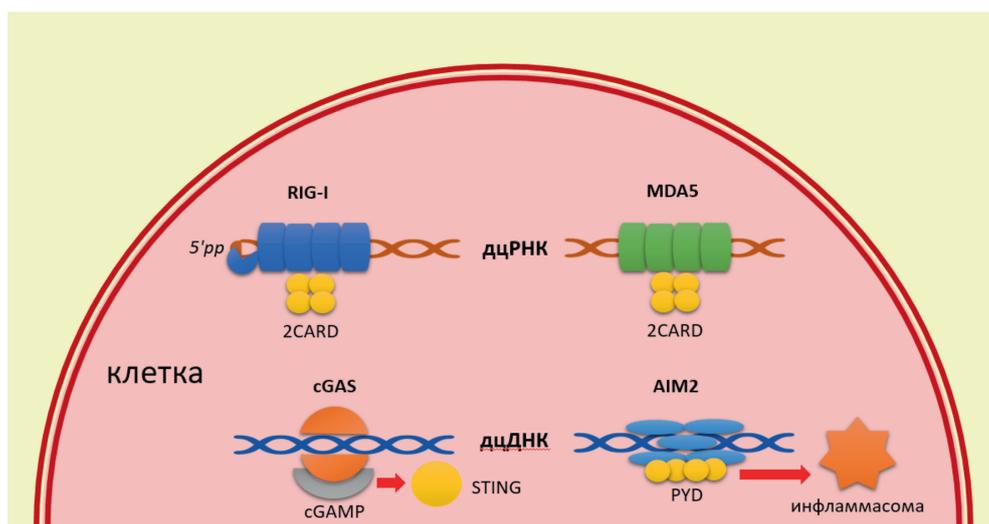
Иммунотерапия, основанная на механизмах распознавания. Практика и перспективы

Учитывая значительный прогресс в понимании механизмов распознавания и инициации иммунного ответа, появилось множество попыток использовать эти знания в разработке новых подходов к терапии как собственно воспаления, так и различных вариантов иммунопатологии.

Принципы такой иммунотерапии включают в себя использование веществ:

- стимулирующих PRR;
- блокирующих PRR;
- блокирующих пути передачи сигнала внутри клетки.

**Стимуляция PRR как принцип терапии.** Поскольку PRR запускают защитные механизмы врождённого иммунитета, а также при их участии происходит переключение механизмов врождённого иммунитета на механизмы адаптивного иммунитета, нарушение работы



**Рис. 4.** Активация клетки РНК-и ДНК-сенсорами. Обозначения: RIG-I – внутриклеточный рецептор, распознающий двухцепочечные РНК и короткие фрагменты двухцепочечных РНК; MDA5 – меланомо-ассоциированный белок 5, рецептор распознавания мРНК и дцРНК; cGAS – PRR, распознающий в качестве лиганда ДНК; AIM2 – цитозольный рецептор, распознающий дцДНК; cGAMP – сигнальная молекула STING зависимого пути синтеза IFN-1; PYD – N-концевой пирининовый домен.

этих рецепторов утяжеляет течение ряда заболеваний, прежде всего инфекционной природы. Например, дисфункции образ-распознающих рецепторов (Toll-подобных рецепторов: TLR-2, -9, -4; протеина-адаптера MYD88; ферментов TLR-каскада: IRAK4, NEMO; NOD-подобных рецепторов: NOD2, NLRP3; лектинов С-типа: MBL, Dectin-2, а также, возможно, фиколина) могут играть важную роль среди наследственно обусловленных причин тяжелого и рецидивирующего течения пневмококковых инфекций у детей [40]. В этих условиях важным является применение средств, способных при подобных патологиях срабатывать в качестве агонистов и устранять дисфункцию PRR.

На сегодняшний день разработано несколько направлений применения агонистов PRR в клинической практике: лечение инфекционных патологий, опухолей, радиопротекция, противовоспалительная терапия.

Пионером использования этого механизма в терапии, уже достаточно длительно и успешно применяющимся в клинической практике и единственным на сегодняшний день лекарственным средством в России, представляющего из себя агонист PRR, является фрагментированная натриевая соль дезоксирибонуклеиновой кислоты эукариотического происхождения (препарат Деринат®), получаемая из молок рыб лососёвых пород. Препарат является олигодезоксинуклеотидом (ОДН) с молекулярной массой около 200 кДа (не более 500 кДа). Определение нуклеотидного состава концевых участков фрагментов ДНК, которые входят в состав, показало, что фрагменты ДНК в не менее чем 50% случаев оканчиваются неметилированным динуклеотидным мотивом CpG. В ДНК эукариот неметилированные CpG-мотивы содержатся, преимущественно, в так называемых «CpG-островках» и скрыты внутри её структуры, что затрудняет их контакт с TLR9. Размеры этих островков варьируют от 0,5 до 5 т.п.н (тысяч пар нуклеотидов). Их встречаемость — 1:100 т.п.н. В процессе фрагментации ультразвуком молекул ДНК неметилированные CpG-мотивы обнажаются и становятся доступными для взаимодействия с TLR9 клеток, экспрессирующих этот рецептор [41]. Препарат наиболее активно применяется для лечения респираторных вирусных инфекций [42].

Управлением по контролю за продуктами питания и лекарствами США (FDA) зарегистрирован препарат Aldara (Imiquimod), являющийся агонистом TLR7. Imiquimod представляет собой нуклеозидный аналог семейства имидазохинолинов. Этот препарат применяется для лечения актинического кератоза, остроконечных кондилом и базилиомы [43]. Попадая в клетку, Имиквиномод активирует TLR7, что приводит к NF-κB опосредованной продукции цитокинов IL-1, 6, 12, TNF-α [44]. В результате повышается цитотоксическая функция CD8<sup>+</sup> по отношению к клеткам опухоли.

СВЛВ502 — препарат, который на данный момент проходит клинические испытания в США как радиопротектор — является агонистом рецептора TLR5. Актив-

ация данного рецептора через MyD88 зависимый путь повышает уровень активного NF-κB в ядре [45]. NF-κB, накапливаясь в ядре, начинает конкурировать за p300/CBP с проапоптотическим белком p53, и, как следствие снижается уровень апоптоза в облученных клетках и снижается повреждающее действие облучения [46].

Препарат Каррапрогост® в настоящий момент проходит испытание в качестве лекарственного средства при язвенном колите [47], являясь агонистом TLR9. Данный препарат повышает продукцию противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10. Таким образом достигается противовоспалительный эффект. Накопленные данные свидетельствуют о лучшем наступлении ремиссии язвенного колита на фоне терапии агонистом TLR9.

Применяются агонисты PRR и для усиления эффективности вакцин в качестве адъювантов. Так, полирибоинозиновая полирибозитидиловая кислота нашла применение в качестве адъюванта при изготовлении вакцин, она является агонистом эндосомальных TLR3 и BATF3, что опосредованно повышает антигенпрезентацию дендритных клеток и инфильтрирующую активность CD8<sup>+</sup> клеток в микроокружении опухоли [43]. Таким образом, введение полирибоинозиновой полирибозитидиловой кислоты в качестве адъюванта при вакцинотерапии опухоли, стимулирует регрессию опухолевых клеток и повышает эффективность лечения [48].

Препарат Cervarix®, применяемый для вакцинации человека от вируса папилломы 16 и 18 типа, в качестве адъюванта содержит монофосфорил липид А (LPS полученный из *Salmonella minnesota*). Добавление адъюванта приводит к дополнительной стимуляции TLR2 и TLR4 [49], в результате запускается TRAF6 опосредованный каскад внутриклеточного сигналинга [50], приводящий к продукции таких цитокинов, как IL-6, IL-12, TNF-α. Можно сделать вывод, что введение адъюванта позволяет активировать антиген-презентацию и формирование устойчивого пула клеток памяти.

*Блокада PRR как принцип терапии.* Возможно и применение с терапевтической целью средств, выступающих как антагонисты PRR при заболеваниях, где дисфункция этих рецепторов приводит к развитию повреждения (обычно связанного с избыточным синтезом провоспалительных цитокинов). Особенно актуален такой подход там, где воспаление возникает вследствие неадекватной работы иммунной системы, как это бывает при аутоиммунной патологии, или при осложненном течении некоторых инфекций (например, «цитокиновый шторм», являющийся нередкой причиной смерти при COVID-19). Например, с избыточной активацией TLR может быть связано прогрессирование воспаления при ревматоидном артрите, что позволяет предположить перспективность использования блокады TLR для лечения ревматоидного артрита [51].

На сегодняшний день нет принятых схем лечения с применением блокады PRR, однако накапливается все больше экспериментальных данных о возможных вари-

антах применения подобных препаратов. Наиболее интересной на сегодняшний день работой можно считать исследование препарата Saquinavir. Было обнаружено, что этот препарат может блокировать активацию TLR4 через выключение капепсина V [52]. Авторы предложили использовать препарат для ограничения патологического острого или хронического воспаления. Использование Saquinavir в качестве блокатора TLR4 открывает новые перспективы в борьбе с сепсисом, цитокиновым штормом или хроническим асептическим воспалением.

Также есть данные, что дцРНК, образовавшаяся из вирусных нуклеиновых кислот или при повреждении клеток (митохондриальная дцРНК) посредством активации TLR3, способствует дисфункции сосудов и повышению артериального давления. Это позволило авторам сделать вывод, что ингибирование TLR3 может быть перспективной терапевтической мишенью для лечения гипертонии с потенциальным улучшением сосудистой реактивности и, следовательно, снижением артериального давления [13].

**Блокада путей передачи сигнала как принцип терапии.** Ведутся поиски возможностей терапевтического воздействия и на пути передачи сигнала внутри клетки, что потенциально может позволить изменять рецепторный эффект в зависимости от необходимости. Так, было обнаружено, что повышенная передача сигналов cGAS- STING способствует развитию острого панкреатита, в то время как его блокировка путём удаления cGAS или STING уменьшает частоту возникновения панкреатита [53].

Чрезмерная и длительная активация cGAS-STING играет очень важную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний, включая СКВ, вызывая аутоиммунное воспаление [39]. Подавление STING полностью устраняет энтероколит и вызывает менее тяжелое кишечное воспаление у cGAS-негативных мышей [54]. Соединения, которые могут хелатировать cGAMP и предотвращать его связывание со STING, вызывая необходимое для синтеза IFN 1 типа и провоспалительных цитокинов, потенциально могут быть использованы для терапии на STING-зависимые аутоиммунные заболевания [38].

Имеются данные, что активация NOD-подобных рецепторов семейства NLRP3 при патологических процессах может усиливать воспаление. Авторы показали, что гидрохлорид SI-2 (SI-2), специфический ингибитор лизин ацетилтрансферазы KAT13B (лизин ацетилтрансферазы 13B), блокирует активацию NLRP3, нарушая взаимодействие между NLRP3 и адапторным апоптоз-ассоциированным спектоподобным белком [55]. В другом исследовании [56] авторы показали способность препарата Fluogofenidone снижать интенсивность воспаления и фибрирования лёгких за счёт ингибирования NALP3 белка. В результате достигается снижение интенсивности воспаления в лёгочной ткани, ограничивается выделение в очаге повреждения IL-1 $\beta$ , IL-6, каспазы-1, IL-1R1, MyD88, и происходит ослабление фиброза.

## Заключение

Таким образом, современные подходы к поиску методов иммунокоррекции заболеваний, особенно тех, в патогенезе которых присутствует чрезмерная или недостаточная активация иммунных механизмов как во врождённом, так и в адаптивном звене, приводят к необходимости поисков путей воздействия на рецепцию с участием PRR иммунокомпетентных клеток, и это направление медицинской науки активно развивается во всем мире. Даже те результаты, которые достигнуты к настоящему моменту, являются многообещающими, и дальнейшее развитие этого направления терапии позволит получить в руки специалистов инструменты, способные существенно изменить результативность лечения самых тяжелых заболеваний.

## Список литературы

1. Medzhitov R., Janeway C. Advances in immunology: Innate immunity. *N. Eng. J. Med.* 2000; 343(5): 338-344. DOI: 10.1038/ni1112
2. Iwasaki A., Medzhitov R. Toll-like receptor control of the adaptive immune responses. *Nat. Immunol.* 2004; 5(10): 987-995. DOI: 10.1038/ni1112
3. Akira S., Uematsu S., Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell.* 2006; 124(4): 783-801. DOI: 10.1016/j.cell.2006.02.015
4. Panayi G.S., Corrigan V.M., Henderson B. Stress cytokines: pivotal proteins in immune regulatory networks; Opinion. *Curr. Opin. Immunol.* 2004; 16(4): 531-534. DOI: 10.1016/j.coi.2004.05.017
5. Scaffidi P., Misteli T., Bianchi M.E. Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation. *Nature.* 2002; 418(6894): 191-195. DOI: 10.1038/nature00858
6. Farkas A.M., Kilgore T.M., Lotze M.T. Detecting DNA: getting and begetting cancer. *Curr. Opin. Investig. Drugs.* 2007; 8(12): 981-986.
7. Scheibner K.A., Lutz M.A., Boodoo S., Fenton M.J., Powell J.D., Horton M.R. Hyaluronan fragments act as an endogenous danger signal by engaging TLR2. *J. Immunol.* 2006; 177(2): 1272-1281. DOI: 10.4049/jimmunol.177.2.1272
8. Medzhitov R., Preston-Hurlburt P., Janeway C.A. A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature.* 1997; 388(6640): 394-397. DOI: 10.1038/41131
9. Werling D., Jungi T.W. TOLL-like receptors linking innate and adaptive immune response. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2003; 91(1): 1-12. DOI: 10.1016/s0165-2427(02)00228-3
10. Turnera M.D., Nedjaib B., Hursta T., Pennington D.J. Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014; 1843(11): 2563-2582. DOI: 10.1016/j.bbamer.2014.05.014
11. Medzhitov R., Preston-Hurlburt P., Kopp E., Stadler A., Chen C., Ghosh S., Janeway C.A. MyD88 is an adaptor protein in the hToll/IL-1 receptor family signaling pathways. *Mol. Cell.* 1998; 2(2): 253-258. DOI: 10.1016/s1097-2765(00)80136-7
12. Ulevitch R.J. Immunology: Toll gates for pathogen selection. *Nature.* 1999; 401(6755): 755-756. DOI: 10.1038/44490
13. Dela J.V., Giachini F.R., Priviero F., Webb R.C. Double-stranded RNA and Toll-like receptor activation: a novel mechanism for blood pressure regulation. *Clin. Sci. (Lond).* 2020; 134(2): 303-313. DOI: 10.1042/CS20190913
14. Zelensky A.N., Gready J.E. The C-type lectin-like domain superfamily. *FEBS J.* 2005; 272(24): 6179-6217. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2005.05031.x
15. Hoving J.C., Wilson G.J., Brown G.D. Signalling C-Type lectin receptors, microbial recognition and immunity. *Cell. Microbiol.* 2014; 16(2): 185-194. DOI: 10.1111/cmi.12249
16. Hardison S.E., Brown G.D. C-type lectin receptors orchestrate antifungal immunity. *Nat. Immunol.* 2012; 13(9): 817-822. DOI: 10.1038/ni.2369
17. Marakalala M.J., Graham L.M., Brown G.D. The role of Syk/CARD9-coupled C-type lectin receptors in immunity to Mycobacte-

- rium tuberculosis infections. *Clin. Dev. Immunol.* 2010; 567571. DOI: 10.1155/2010/567571
18. Geijtenbeek T.B.H., Gringhuis S.I. Signalling through C-type lectin receptors: shaping immune responses. *Nat. Rev. Immunol.* 2009; 9(7): 465-479. DOI: 10.1038/nri2569
  19. Zelenay S., Keller A.M., Whitney P.G., Schrami B.U., Deddouche S., Rogers N.C., Schulz O., Sancho D., Sousa C.R. The dendritic cell receptor DNGR-1 controls endocytic handling of necrotic cell antigens to favor cross-priming of CTLs in virus-infected mice. *J. Clin. Invest.* 2012; 122(5): 1615-1627. DOI: 10.1172/JCI60644
  20. Hillaire L.B., Nieuwekoop N.J., Boon A.C.M., de Mutsert G., Vogelzang-van Trierum S.E., Fouchier R.A.M., Osterhaus A.D.M.E., Rimmelzwaan G.F. Binding of DC-SIGN to the hemagglutinin of influenza A viruses supports virus replication in DC-SIGN expressing cells. *PLoS One.* 2013; 8(2): e56164. DOI: 10.1371/journal.pone.0056164
  21. Harman A.N., Kim M., Nasr N., Sandgren K.J., Cameron P.U. Tissue dendritic cells as portals for HIV entry. *Rev. Med. Virol.* 2013; 23(5): 319-333. DOI: 10.1002/rmv.1753
  22. Gringhuis S.I., den Dunnen J., Litjens M., van het Hof B., van Kooyk Y., Geijtenbeek T.B.H. C-type lectin DC-SIGN modulates Toll-like receptor signaling via Raf-1 kinase-dependent acetylation of transcription factor NF-kappaB. *Immunity.* 2007; 26(5): 605-616. DOI: 10.1016/j.immuni.2007.03.012
  23. Chen S., Liu R., Wu M., Lin Y., Chen S., Tan D.T., Chou T., Tsai I., Li L., Hsieh S. CLEC5A regulates Japanese encephalitis virus-induced neuroinflammation and lethality. *PLoS Pathog.* 2012; 8(4): e1002655. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002655
  24. Ahrens S., Zelenay S., Sancho D., Hanč P., Kjær S., Feest C., Fletcher G., Durkin C., Postigo A., Skehel M., Batista F., Thompson B., Way M., Sousa C.R., Schulz O. F-actin is an evolutionarily conserved damage-associated molecular pattern recognized by DNGR-1, a receptor for dead cells. *Immunity.* 2012; 36(4): 635-645. DOI: 10.1016/j.immuni.2012.03.008
  25. Nagata M., Izumi Y., Ishikawa E., Kiyotake R., Doi R., Iwai S., Omahdi Z., Yamaji T., Miyamoto T., Bamba T., Yamasaki S. Intracellular metabolite  $\beta$ -glucosylceramide is an endogenous Mincle ligand possessing immunostimulatory activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2017; 114(16): 3285-3294. DOI: 10.1073/pnas.1618133114
  26. Suzuki Y., Nakano Y., Mishihiro K., Takagi T., Tsuruma K., Nakamura M., Yoshimura S., Shimazawa M., Hara H. Involvement of Mincle and Syk in the changes to innate immunity after ischemic stroke. *Sci. Rep.* 2013; 3: 3177. DOI: 10.1038/srep03177
  27. Strasser D., Neumann K., Bergmann H., Marakalala M.J., Guler R., Rojowska A., Hopfner K., Brombacher F., Urlaub H., Baier G., Brown G.D., Leitges M., Ruland J. Syk kinase-coupled C-type lectin receptors engage protein kinase C- $\delta$  to elicit Card9 adaptor-mediated innate immunity. *Immunity.* 2012; 36(1): 32-42. DOI: 10.1016/j.immuni.2011.11.015
  28. Kanneganti T.D., Lamkanfi M., Nunez G. Intracellular NOD-like receptors in host Defense and disease. *Immunity.* 2007; 27(4): 549-559. DOI: 10.1016/j.immuni.2007.10.002
  29. Kanneganti T., Lamkanfi M., Núñez G. Intracellular NOD-like Receptors. *Immunity.* 2007; 27(4): 549-559. DOI: 10.1016/j.immuni.2007.10.002
  30. Girardin S.E., Boneca I.G., Viala J., Chamaillard M., Labigne A., Thomas G., Philpott D.J., Sansonetti P.J. Nod2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection. *J. Biol. Chem.* 2003; 278(11): 8869-8872. DOI: 10.1074/jbc.C200651200
  31. Pauleau A.L., Murray P.J. Role of Nod2 in the Response of Macrophages to Toll-Like Receptor Agonists. *Mol. Cell. Biol.* 2003; 23(21): 7531-7539. DOI: 10.1128/mcb.23.21.7531-7539.2003
  32. Martinon F., Burns K., Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-1 $\beta$ . *Mol. Cell.* 2002; 10(2): 417-426. DOI: 10.1016/s1097-2765(02)00599-3
  33. Roers A., Hiller B., Hornung V. Recognition of Endogenous Nucleic Acids by the Innate Immune System. *Immunity.* 2016; 44(4): 739-754. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.04.002
  34. Wu B., Hur S. How RIG-I like receptors activate MAVS. *Curr. Opin. Virol.* 2015; 12: 91-98. DOI: 10.1016/j.coviro.2015.04.004
  35. del Toro Duany Y., Wu B., Hur S. MDA5-filament, dynamics and disease. *Curr. Opin. Virol.* 2015; 12: 20-25. DOI: 10.1016/j.coviro.2015.01.011
  36. Cai X., Chiu Y.H., Chen Z.J. The cGAS-cGAMP-STING pathway of cytosolic DNA sensing and signaling. *Mol. Cell.* 2014; 54(2): 289-296. DOI: 10.1016/j.molcel.2014.03.040
  37. Civril F., Deimling T., de Oliveira M.C.C., Ablasser A., Moldt M., Witte G., Hornung V., Hopfner K.P. Structural mechanism of cytosolic DNA sensing by cGAS. *Nature.* 2013; 498(7454): 332-337. DOI: 10.1038/nature12305
  38. Kumar V. A STING to inflammation and autoimmunity. *J. Leukoc. Biol.* 2019; 106(1): 171-185. DOI: 10.1002/JLB.4MIR1018-397RR
  39. Lu A., Magupalli V.G., Ruan J., Yin Q., Atianand M.K., Vos M.R., Schröder G.F., Fitzgerald K.A., Wu H., Egelman E.H. Unified polymerization mechanism for the assembly of ASC-dependent inflammasomes. *Cell.* 2014; 156(6): 1193-1206. DOI: 10.1016/j.cell.2014.02.008
  40. Терещенко С.Ю., Смольникова М.В. Врожденные дисфункции паттерн-распознающих рецепторов в патогенезе инвазивной и рецидивирующей пневмококковой инфекции у детей. *Инфекция и иммунитет.* 2019; 9(2): 229-238. DOI: 10.15789/2220-7619-2019-2-229-238
  41. Филатов О.Ю., Кашаева О.В., Бугримов Д.Ю., Климович А.А. Морфофизиологические принципы иммунологического действия ДНК эукариот. *Российский иммунологический журнал.* 2013; 7(4): 385-390.
  42. Дондурей Е.А., Осидак Л.В., Суховещкая В.Ф., Головачева Е.Г., Зарубаев В.В., Дриневский В.П., Gladchenko L.N. Иммуномодулирующая терапия гриппа и острых респираторных инфекций у детей в условиях стационара. *Вопросы современной педиатрии.* 2010; 9(2): 45-53.
  43. Smith M., García-Martínez E., Pitter M.R., Fucikova J., Spisek R., Zitvogel L., Kroemer G., Galluzzi L. Trial Watch: Toll-like receptor agonists in cancer immunotherapy. *Oncoimmunology.* 2018; 7(12): 2162-2402. DOI: 10.1080/2162402X.2018.1526250
  44. Wolf F., Loipetzberger A., Gruber W., Esterbauer H., Aberger F., Frischauf A.M. Imiquimod directly inhibits Hedgehog signalling by stimulating adenosine receptor/protein kinase A-mediated G1I phosphorylation. *Oncogene.* 2013; 32(50): 5574-5581. DOI: 10.1038/onc.2013.343
  45. Drobits B., Holcman M., Amberg N., Swiecki M., Grundtner R., Hammer M., Colonna M., Sibilina M. Imiquimod clears tumors in mice independent of adaptive immunity by converting pDCs into tumor-killing effector cells. *J. Clin. Invest.* 2012; 122(2): 575-585. DOI: 10.1172/JCI61034
  46. Bai H., Sun F., Yang G., Wang L., Zhang Q., Zhan Y., Chen J., Yu M., Li C., Yin R., Yang X., Ge C. CBLB502, a Toll-like receptor 5 agonist, offers protection against radiation-induced male reproductive system damage in mice. *Biol. Reprod.* 2019; 100(1): 281-291. DOI: 10.1093/biolre/ryoy173
  47. Atreyaa R., Reinischb W., Peyrin-Birouletc L., Scaldaferrif F., Admyre C., Knittel T., Kowalski J., Neurath F.M., Hawkey C. Clinical efficacy of the Toll-like receptor 9 agonist cobitolimod using patient-reported-outcomes defined clinical endpoints in patients with ulcerative colitis. *Dig. Liver Dis.* 2018; 50(10): 1019-1029. DOI: 10.1016/j.dld.2018.06.010
  48. Vacchelli E., Eggermont A., Sautès-Fridman C., Galon J., Zitvogel L., Kroemer G., Galluzzi L. Trial Watch: Toll-like receptor agonists for cancer therapy. *Oncoimmunology.* 2013; 2(8): e25238-1-e25238-14. DOI: 10.4161/onci.25238
  49. Paavonen J., Naud P., Salmerón J., Wheeler C.M., Chow S-N., Apter D., Kitchener H., Castellsague X., Teixeira J.C., Skinner S.R., Hedrick J., Jaisamrarn U., Limson G., Garland S., Szarewski A., Romanowski B., Aoki F.Y., Schwarz T.F., Poppe W.A.J., Bosch F.X., Jenkins D., Hardt K., Zahaf T., Descamps D., Struyf F., Lehtinen M., Dubin G., HPV PATRICIA Study Group. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet.* 2009; 374(9686): 301-314. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61248-4
  50. Yesudhas D., Gosu V., Ayaz A.M., Choi S. Multiple roles of toll-like receptor 4 in colorectal cancer. *Front. Immunol.* 2014; 5: 334. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00334
  51. Arleevskaya M.I., Larionova R.V., Brooks W.H., Bettacchioli E., Renaudineau Y. Toll-Like Receptors, Infections, and Rheumatoid Arthritis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2020; 58(2): 172-181. DOI: 10.1007/s12016-019-08742-z

52. Pribis J.P., Yousef Al-Abed., Yang H., Gero D., Xu H., Montenegro M.F., Bauer E.M., Kim S., Chavan S.S., Cai C., Li T., Szoleczky P., Szabo C., Tracey K.J., Billiar T.R. The HIV Protease Inhibitor Saquinavir Inhibits HMGB1-Driven Inflammation by Targeting the Interaction of Cathepsin V with TLR4/MyD88. *Mol. Med.* 2015; 21(1): 749-757. DOI: 10.2119/molmed.2015.00197
53. Zhao Q., Wei Y., Pandol S.J., Li L., Habtezion A. STING Signaling Promotes Inflammation in Experimental Acute Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2018; 154(6): 1822-1835. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.01.065
54. Ahn J., Son S., Oliveira S.C., Barber G.N. STING-Dependent Signaling Underlies IL-10 Controlled Inflammatory Colitis. *Cell Rep.* 2017; 21(13): 3873-3884. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.11.101
55. Liua L., Xub X., Zhange N., Zhang Y., Zhao K. Acetylase inhibitor SI-2 is a potent anti-inflammatory agent by inhibiting NLRP3 inflammasome activation. *Int. Immunopharmacol.* 2020; 87: 106829. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106829
56. Song C., He L., Zhang J., Ma H., Yuan X., Hu G., Tao L., Zhang J., Meng J. Fluorofenidone attenuates pulmonary inflammation and fibrosis via inhibiting the activation of NALP3 inflammasome and IL-1 $\beta$ /IL-1R1/MyD88/NF- $\kappa$ B pathway. *J. Cell. Mol. Med.* 2016; 20(11): 2064-2077. DOI: 10.1111/jcmm.12898

## References

1. Medzhitov R., Janeway C. Advances in immunology: Innate immunity. *N. Eng. J. Med.* 2000; 343(5): 338-344. DOI: 10.1038/ni1112
2. Iwasaki A., Medzhitov R. Toll-like receptor control of the adaptive immune responses. *Nat. Immunol.* 2004; 5(10): 987-995. DOI: 10.1038/ni1112
3. Akira S., Uematsu S., Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell.* 2006; 124(4): 783-801. DOI: 10.1016/j.cell.2006.02.015
4. Panayi G.S., Corrigan V.M., Henderson B. Stress cytokines: pivotal proteins in immune regulatory networks; Opinion. *Curr. Opin. Immunol.* 2004; 16(4): 531-534. DOI: 10.1016/j.coi.2004.05.017
5. Scaffidi P., Misteli T., Bianchi M.E. Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation. *Nature.* 2002; 418(6894): 191-195. DOI: 10.1038/nature00858
6. Farkas A.M., Kilgore T.M., Lotze M.T. Detecting DNA: getting and begetting cancer. *Curr. Opin. Investig. Drugs.* 2007; 8(12): 981-986.
7. Scheibner K.A., Lutz M.A., Boodoo S., Fenton M.J., Powell J.D., Horton M.R. Hyaluronan fragments act as an endogenous danger signal by engaging TLR2. *J. Immunol.* 2006; 177(2): 1272-1281. DOI: 10.4049/jimmunol.177.2.1272
8. Medzhitov R., Preston-Hurlburt P., Janeway C.A. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature.* 1997; 388(6640): 394-397. DOI: 10.1038/41131
9. Werling D., Jungi T.W. TOLL-like receptors linking innate and adaptive immune response. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2003; 91(1): 1-12. DOI: 10.1016/s0165-2427(02)00228-3
10. Turnera M.D., Nedjaib B., Hursta T., Penningtonc D.J. Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014; 1843(11): 2563-2582. DOI: 10.1016/j.bbamer.2014.05.014
11. Medzhitov R., Preston-Hurlburt P., Kopp E., Stadlen A., Chen C., Ghosh S., Janeway C.A. MyD88 is an adaptor protein in the hToll/IL-1 receptor family signaling pathways. *Mol. Cell.* 1998; 2(2): 253-258. DOI: 10.1016/s1097-2765(00)80136-7
12. Ulevitch R.J. Immunology: Toll gates for pathogen selection. *Nature.* 1999; 401(6755): 755-756. DOI: 10.1038/44490
13. Dela J.V., Giachini F.R., Priviero F., Webb R.C. Double-stranded RNA and Toll-like receptor activation: a novel mechanism for blood pressure regulation. *Clin. Sci. (Lond).* 2020; 134(2): 303-313. DOI: 10.1042/CS20190913
14. Zelensky A.N., Gready J.E. The C-type lectin-like domain superfamily. *FEBS J.* 2005; 272(24): 6179-6217. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2005.05031.x
15. Hoving J.C., Wilson G.J., Brown G.D. Signalling C-Type lectin receptors, microbial recognition and immunity. *Cell. Microbiol.* 2014; 16(2): 185-194. DOI: 10.1111/cmi.12249
16. Hardison S.E., Brown G.D. C-type lectin receptors orchestrate antifungal immunity. *Nat. Immunol.* 2012; 13(9): 817-822. DOI: 10.1038/ni.2369
17. Marakalala M.J., Graham L.M., Brown G.D. The role of Syk/CARD9-coupled C-type lectin receptors in immunity to Mycobacterium tuberculosis infections. *Clin. Dev. Immunol.* 2010; 567571. DOI: 10.1155/2010/567571
18. Geijtenbeek T.B.H., Gringhuis S.I. Signalling through C-type lectin receptors: shaping immune responses. *Nat. Rev. Immunol.* 2009; 9(7): 465-479. DOI: 10.1038/nri2569
19. Zelenay S., Keller A.M., Whitney P.G., Schrami B.U., Deddouch S., Rogers N.C., Schulz O., Sancho D., Sousa C.R. The dendritic cell receptor DNGR-1 controls endocytic handling of necrotic cell antigens to favor cross-priming of CTLs in virus-infected mice. *J. Clin. Invest.* 2012; 122(5): 1615-1627. DOI: 10.1172/JCI160644
20. Hillaire L.B., Nieuwekoop N.J., Boon A.C.M., de Mutsert G., Vogelzang-van Trierum S.E., Fouchier R.A.M., Osterhaus A.D.M.E., Rimmelzwaan G.F. Binding of DC-SIGN to the hemagglutinin of influenza A viruses supports virus replication in DC-SIGN expressing cells. *PLoS One.* 2013; 8(2): e56164. DOI: 10.1371/journal.pone.0056164
21. Harman A.N., Kim M., Nasr N., Sandgren K.J., Cameron P.U. Tissue dendritic cells as portals for HIV entry. *Rev. Med. Virol.* 2013; 23(5): 319-333. DOI: 10.1002/rmv.1753
22. Gringhuis S.I., den Dunnen J., Litjens M., van het Hof B., van Kooyk Y., Geijtenbeek T.B.H. C-type lectin DC-SIGN modulates Toll-like receptor signaling via Raf-1 kinase-dependent acetylation of transcription factor NF- $\kappa$ B. *Immunity.* 2007; 26(5): 605-616. DOI: 10.1016/j.immuni.2007.03.012
23. Chen S., Liu R., Wu M., Lin Y., Chen S., Tan D.T., Chou T., Tsai I., Li L., Hsieh S. CLEC5A regulates Japanese encephalitis virus-induced neuroinflammation and lethality. *PLoS Pathog.* 2012; 8(4): e1002655. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002655
24. Ahrens S., Zelenay S., Sancho D., Hanč P., Kjaer S., Feest C., Fletcher G., Durkin C., Postigo A., Skehel M., Batista F., Thompson B., Way M., Sousa C.R., Schulz O. F-actin is an evolutionarily conserved damage-associated molecular pattern recognized by DNGR-1, a receptor for dead cells. *Immunity.* 2012; 36(4): 635-645. DOI: 10.1016/j.immuni.2012.03.008
25. Nagata M., Izumi Y., Ishikawa E., Kiyotake R., Doi R., Iwai S., Omahdi Z., Yamaji T., Miyamoto T., Bamba T., Yamasaki S. Intracellular metabolite  $\beta$ -glucosylceramide is an endogenous Mincle ligand possessing immunostimulatory activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2017; 114(16): 3285-3294. DOI: 10.1073/pnas.1618133114
26. Suzuki Y., Nakano Y., Mishiro K., Takagi T., Tsuruma K., Nakamura M., Yoshimura S., Shimazawa M., Hara H. Involvement of Mincle and Syk in the changes to innate immunity after ischemic stroke. *Sci. Rep.* 2013; 3: 3177. DOI: 10.1038/srep03177
27. Strasser D., Neumann K., Bergmann H., Marakalala M.J., Guler R., Rojowska A., Hopfner K., Brombacher F., Urlaub H., Baier G., Brown G.D., Leitges M., Ruland J. Syk kinase-coupled C-type lectin receptors engage protein kinase C- $\delta$  to elicit Card9 adaptor-mediated innate immunity. *Immunity.* 2012; 36(1): 32-42. DOI: 10.1016/j.immuni.2011.11.015
28. Kanneganti T.D., Lamkanfi M., Nunez G. Intracellular NOD-like receptors in host Defense and disease. *Immunity.* 2007; 27(4): 549-559. DOI: 10.1016/j.immuni.2007.10.002
29. Kanneganti T., Lamkanfi M., Núñez G. Intracellular NOD-like Receptors. *Immunity.* 2007; 27(4): 549-559. DOI: 10.1016/j.immuni.2007.10.002
30. Girardin S.E., Boneca I.G., Viala J., Chamaillard M., Labigne A., Thomas G., Philpott D.J., Sansonetti P.J. Nod2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection. *J. Biol. Chem.* 2003; 278(11): 8869-8872. DOI: 10.1074/jbc.C200651200
31. Pauleau A.L., Murray P.J. Role of Nod2 in the Response of Macrophages to Toll-Like Receptor Agonists. *Mol. Cell. Biol.* 2003; 23(21): 7531-7539. DOI: 10.1128/mcb.23.21.7531-7539.2003
32. Martinon F., Burns K., Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-1 $\beta$ . *Mol. Cell.* 2002; 10(2): 417-426. DOI: 10.1016/s1097-2765(02)00599-3
33. Roers A., Hiller B., Hornung V. Recognition of Endogenous Nucleic Acids by the Innate Immune System. *Immunity.* 2016; 44(4): 739-754. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.04.002
34. Wu B., Hur S. How RIG-I like receptors activate MAVS. *Curr. Opin. Virol.* 2015; 12: 91-98. DOI: 10.1016/j.coviro.2015.04.004
35. del Toro Duany Y., Wu B., Hur S. MDA5-filament, dynamics and disease. *Curr. Opin. Virol.* 2015; 12: 20-25. DOI: 10.1016/j.coviro.2015.01.011
36. Cai X., Chiu Y.H., Chen Z.J. The cGAS-cGAMP-STING pathway of cytosolic DNA sensing and signaling. *Mol. Cell.* 2014; 54(2): 289-296. DOI: 10.1016/j.molcel.2014.03.040

37. Civril F., Deimling T., de Oliveira M.C.C., Ablasser A., Moldt M., Witte G., Hornung V., Hopfner K.P. Structural mechanism of cytosolic DNA sensing by cGAS. *Nature*. 2013; 498(7454): 332-337. DOI: 10.1038/nature12305
38. Kumar V. A STING to inflammation and autoimmunity. *J. Leukoc. Biol.* 2019; 106(1): 171-185. DOI: 10.1002/JLB.4MIR1018-397RR
39. Lu A., Magupalli V.G., Ruan J., Yin Q., Atianand M.K., Vos M.R., Schröder G.F., Fitzgerald K.A., Wu H., Egelman E.H. Unified polymerization mechanism for the assembly of ASC-dependent inflammasomes. *Cell*. 2014; 156(6): 1193-1206. DOI: 10.1016/j.cell.2014.02.008
40. Tereshchenko S.Yu., Smolnikova M.V. [Congenital dysfunctions of pattern-recognizing receptors in the pathogenesis of invasive and recurrent pneumococcal infection in children]. *Infektsiya i immunitet [Russian Journal of Infection and Immunity]*. 2019; 9(2): 229-238. DOI: 10.15789/2220-7619-2019-2-229-238 (in Russian)
41. Filatov O.Yu., Kashaeva O.V., Bugrimov D.Yu., Klimovich A.A. [The morphological and physiological principles of immunological action of eukaryotic DNA]. *Rossiyskiy Immunologicheskiy Zhurnal [Russian Journal of Immunology]*. 2013; 7(4): 385-390. (in Russian)
42. Dondurey E.A., Osidak L.V., Sukhovetskaya V. F., Golovacheva E.G., Zarubaev V.V., Drinevsky V.P., Gladchenko L.N. [Immunomodulatory therapy of influenza and acute respiratory infections in children in a hospital setting]. *Voprosy Sovremennoy Pediatrii [Current Pediatrics]*. 2010; 9(2): 41-49. (in Russian)
43. Smith M., García-Martínez E., Pitter M.R., Fucikova J., Spisek R., Zitvogel L., Kroemer G., Galluzzi L. Trial Watch: Toll-like receptor agonists in cancer immunotherapy. *Oncoimmunology*. 2018; 7(12): 2162-2402. DOI: 10.1080/2162402X.2018.1526250
44. Wolf F., Loipetzberger A., Gruber W., Esterbauer H., Aberger F., Frischauf A.M. Imiquimod directly inhibits Hedgehog signalling by stimulating adenosine receptor/protein kinase A-mediated G1I phosphorylation. *Oncogene*. 2013; 32(50): 5574-5581. DOI: 10.1038/onc.2013.343
45. Drobits B., Holcman M., Amberg N., Swiecki M., Grundtner R., Hammer M., Colonna M., Sibilina M. Imiquimod clears tumors in mice independent of adaptive immunity by converting pDCs into tumor-killing effector cells. *J. Clin. Invest.* 2012; 122(2): 575-585. DOI: 10.1172/JCI61034
46. Bai H., Sun F., Yang G., Wang L., Zhang Q., Zhan Y., Chen J., Yu M., Li C., Yin R., Yang X., Ge C. CBLB502, a Toll-like receptor 5 agonist, offers protection against radiation-induced male reproductive system damage in mice. *Biol. Reprod.* 2019; 100(1): 281-291. DOI: 10.1093/biolre/iory173
47. Atreyaa R., Reinischb W., Peyrin-Birouletc L., Scaldaferrif F., Admyre C., Knittel T., Kowalski J., Neurath F.M., Hawkey C. Clinical efficacy of the Toll-like receptor 9 agonist cobitolimod using patient-reported-outcomes defined clinical endpoints in patients with ulcerative colitis. *Dig. Liver Dis.* 2018; 50(10): 1019-1029. DOI: 10.1016/j.dld.2018.06.010
48. Vacchelli E., Eggermont A., Sautès-Fridman C., Galon J., Zitvogel L., Kroemer G., Galluzzi L. Trial Watch: Toll-like receptor agonists for cancer therapy. *Oncoimmunology*. 2013; 2(8): e25238-1-e25238-14. DOI: 10.4161/onci.25238
49. Paavonen J., Naud P., Salmerón J., Wheeler C.M., Chow S-N., Apter D., Kitchener H., Castellsague X., Teixeira J.C., Skinner S.R., Hedrick J., Jaisamrarn U., Limson G., Garland S., Szarewski A., Romanowski B., Aoki F.Y., Schwarz T.F., Poppe W.A.J., Bosch F.X., Jenkins D., Hardt K., Zahaf T., Descamps D., Struyf F., Lehtinen M., Dubin G., HPV PATRICIA Study Group. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet*. 2009; 374(9686): 301-314. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61248-4
50. Yesudhas D., Gosu V., Ayaz A.M., Choi S. Multiple roles of toll-like receptor 4 in colorectal cancer. *Front. Immunol.* 2014; 5: 334. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00334
51. Arleevskaya M.I., Larionova R.V., Brooks W.H., Bettacchioli E., Renaudineau Y. Toll-Like Receptors, Infections, and Rheumatoid Arthritis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2020; 58(2): 172-181. DOI: 10.1007/s12016-019-08742-z
52. Pribis J.P., Yousef Al-Abed., Yang H., Gero D., Xu H., Montenegro M.F., Bauer E.M., Kim S., Chavan S.S., Cai C., Li T., Szoleczky P., Szabo C., Tracey K.J., Billiar T.R. 1The HIV Protease Inhibitor Saquinavir Inhibits HMGB1-Driven Inflammation by Targeting the Interaction of Cathepsin V with TLR4/MyD88. *Mol. Med.* 2015; 21(1): 749-757. DOI: 10.2119/molmed.2015.00197
53. Zhao Q., Wei Y., Pandol S.J., Li L., Habtezion A. STING Signaling Promotes Inflammation in Experimental Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2018; 154(6): 1822-1835. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.01.065
54. Ahn J., Son S., Oliveira S.C., Barber G.N. STING-Dependent Signaling Underlies IL-10 Controlled Inflammatory Colitis. *Cell Rep.* 2017; 21(13): 3873-3884. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.11.101
55. Liua L., Xub X., Zhanc N., Zhang Y., Zhao K. Acetylase inhibitor SI-2 is a potent anti-inflammatory agent by inhibiting NLRP3 inflammasome activation. *Int. Immunopharmacol.* 2020; 87: 106829. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106829
56. Song C., He L., Zhang J., Ma H., Yuan X., Hu G., Tao L., Zhang J., Meng J. Fluorofenidone attenuates pulmonary inflammation and fibrosis via inhibiting the activation of NALP3 inflammasome and IL-1 $\beta$ /IL-1R1/MyD88/NF- $\kappa$ B pathway. *J. Cell. Mol. Med.* 2016; 20(11): 2064-2077. DOI: 10.1111/jcmm.12898

#### Сведения об авторах:

**Филатов Олег Юрьевич** — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0003-1374-3578>

**Назаров Владимир Андреевич** — кандидат биологических наук, доцент кафедры патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-7164-583X>