Артемьева О.В., Ганковская Л.В. Воспалительное старение как основа возраст-ассоциированной патологии. *Медицинская иммунология*, 2020. Т. 22, № 3. С. 419-432.doi: 10.15789/1563-0625-IAT-1938

***OV Artemyeva, LV Gankovskaya “Inflammaging as the basis of age-associated diseases”, Medical Immunology (Russia)/Meditsinska Immunologiya, 2020, Vol. 22, no. 3, pp. 419-432.*DOI: 10.15789/1563-0625-IAT-1938**

**ЗАПАЛЬНЕ СТАРІННЯ ЯК ОСНОВА ВІК-АСОЦІЙОВАНОЇ ПАТОЛОГІЇ**

**Артем'єва О.В., Ганковська Л.В.**

**Резюме** Старіння є одним із найскладніших біологічних явищ, яке зачіпає всі фізіологічні системи організму людини, у тому числі імунну систему. Під імуностарінням розуміють структурні та функціональні зміни як системи адаптивного, так системи вродженого імунітету. Одним із проявів імуностаріння є так зване запальне старіння (inflammaging) – вікове підвищення запальних медіаторів та розвиток запального фенотипу. Важливу роль у формуванні "inflammaging" відводять хронічній стимуляції імунної системи екзогенними та ендогенними сигналами патогенності та небезпеки (PAMP та DAMP), серед яких основними є віруси, мікробіоти шлунково-кишкового тракту, вільні радикали та ін. Розпізнавання PAMP і DAMP здійснюється клітинами системи вродженого імунітету за допомогою паттерн-розпізнаючих рецепторів (PRR), які включають Toll-подібні рецептори (TLR), RIG-I-подібні рецептори (RLR), NOD-подібні рецептори (NLR), лектинові рецептори . Cтимуляція PRR призводить до активації внутрішньоклітинного сигналінгу та посилення експресії прозапальних факторів. PAMP є найбільш сильними активаторами патерн-розпізнаючих рецепторів та пусковими факторами запалення, DAMP можуть активувати ті ж рецептори та сигнальні шляхи, викликаючи розвиток стерильної запальної реакції. NF- Cтимуляція PRR призводить до активації внутрішньоклітинного сигналінгу та посилення експресії прозапальних факторів. PAMP є найбільш сильними активаторами патерн-розпізнаючих рецепторів та пусковими факторами запалення, DAMP можуть активувати ті ж рецептори та сигнальні шляхи, викликаючи розвиток стерильної запальної реакції. NF- Cтимуляція PRR призводить до активації внутрішньоклітинного сигналінгу та посилення експресії прозапальних факторів. PAMP є найбільш сильними активаторами патерн-розпізнаючих рецепторів та пусковими факторами запалення, DAMP можуть активувати ті ж рецептори та сигнальні шляхи, викликаючи розвиток стерильної запальної реакції. NF-kB-сигнальний шлях розглядається як ключовий сигнальний шлях розвитку "inflammaging". Стимуляція NLR також призводить до утворення інфламасоми, однією з функцій якої є процесинг прозапальних цитокінів до біологічно активної форми, що є важливим фактором формування прозапального фенотипу та розвитку "inflammaging". "Inflammaging" вважається важливим фактором ризику захворюваності та смертності серед людей похилого віку. Хронічне запалення лежить в основі патогенезу багатьох вік-асоційованих захворювань, таких як остеопороз, атеросклероз, хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, цукровий діабет 2 типу. Оскільки різні хронічні захворювання, пов'язані з віком, безпосередньо пов'язані з PAMP- та DAMP-індукованою TLR або NLRP3-опосередкованою запальною відповіддю, ці ліганди та їх рецептори можуть розглядатися як біомаркери та інтервенційні мішені при віковій патології. Незважаючи на численні дослідження при вік-асоційованих патологіях, дослідження вкладу компонентів уродженого імунітету при здоровому старінні недостатні. Залишається неясним, чи запальний фе-нотип є проявом здорового старіння або асоційований з розвитком вікової патології. Подальше вивчення механізмів запального старіння дозволить виявити біомаркери здорового старіння та потенційні мішені для терапії вік-асоційованих захворювань. Дослідження вкладу компонентів вродженого імунітету при здоровому старінні є недостатніми. Залишається неясним, чи запальний фе-нотип є проявом здорового старіння або асоційований з розвитком вікової патології. Подальше вивчення механізмів запального старіння дозволить виявити біомаркери здорового старіння та потенційні мішені для терапії вік-асоційованих захворювань. Дослідження вкладу компонентів вродженого імунітету при здоровому старінні є недостатніми. Залишається неясним, чи запальний фе-нотип є проявом здорового старіння або асоційований з розвитком вікової патології. Подальше вивчення механізмів запального старіння дозволить виявити біомаркери здорового старіння та потенційні мішені для терапії вік-асоційованих захворювань.

*Ключові слова: запальне старіння, вроджений імунітет, PAMP, DAMP, TLR, інфламасома, прозапальні цитокіни, вік-асоційовані захворювання*

Збільшення тривалості життя і суттєве збільшення частки людей похилого віку в структурі населення викликає величезний інтерес при вивченні фундаментальних механізмів старіння та біологічних факторів, що визначають тривалість життя. Старіння є одним із найскладніших біологічних явищ, яке зачіпає всі фізіологічні системи організму. Одна з фізіологічних систем, яка зазнає виражених змін під час старіння, – це імунна система.

У 1969 року американський учений R. Walford запропонував імунологічну теорію старіння, за якою старіння обумовлено віковими змінами імунної системи. Найважливіше становище цієї теорії свідчить, що час настання старості генетично запрограмовано кожному за індивідуума. Другий постулат припускає, що старіння є відображенням генетично запрограмованого спаду імунної функції. Таким чином, імунологічна теорія старіння визнає первинність впливу порушень в імунній системі на розвиток процесу старіння та часу настання старості.

R. Walford ввів широко використовуваний в даний час термін "immunosenescence" (імуностаріння), з моменту введення якого переважна думка полягала в тому, що стан імуностаріння визначають зміни, що відбуваються в адаптивній імунній системі. Проте з 1980-х років було визнано, що система вродженого імунітету також зазнає змін при старінні. Сьогодні під імуностарінням розуміють структурні і функціональні зміни, які зачіпають як систему адаптивного, і систему вродженого імунітету.

В 2000 італійськими імунологами на чолі з C. Franceschi була висунута одна з останніх теорій старіння - теорія "inflammaging" [25]. Поняття “inflammaging” (запальне старіння) є об'єднання італійськими дослідниками 2-х термінів: «запалення» (inflammation) і «старіння» (aging). Відповідно до теорії "inflammaging", звичайним проявом старіння є хронічне запалення низького рівня без ознак явної інфекції, так зване стерильне запалення.

"Inflammaging" спочатку було визначено як загальне зниження здатності справлятися з різними стресорами, що супроводжується формуванням у людей похилого віку про запальний статус. Так званий прозапальний статус, або прозапальний фенотип, є 2-4-кратним збільшенням вмісту в крові різних запальних медіаторів: прозапальних цитокінів, факторів коагуляції, простагландинів, лейкотрієнів, білків гострої фази запалення. Показано, що люди похилого віку мають підвищені рівні прозапальних цитокінів, факторів згортання крові, білків гострої фази в циркуляції [11, 55]. Поки що немає єдиної думки щодо конкретного біомаркеру “inflammaging”. Однак підвищені рівні С-реактивного білка та прозапальних цитокінів, таких як IL-6, зазвичай використовуються як індикатори [64].

На сьогоднішній день розглядаються різні джерела та шляхи формування “inflammaging”. Хронічна стимуляція імунної системи вірусами, такими як цитомегаловірус, є однією з рушійних сил “inflammaging”, оскільки це викликає продукцію прозапальних цитокінів клітинами системи як уродженого, так і адаптивного імунітету [70]. Крім того, вікові зміни адаптивної імунної системи зменшують здатність ефективно стримувати вірусні інфекції та усувати інші антигени, тим самим продовжуючи тривалість вродженої імунної відповіді та її несприятливі наслідки [18].

Джерелом “inflammaging” можуть бути шкідливі продукти, вироблені мікробними компонентами організму людини, такі як мікробіота ротової порожнини та кишкова мікробіота, які можуть проникати в оточуючі тканини та кровотік. Це з віковим порушенням цілісності кишкового епітеліального бар'єру, що робить його менш ефективним при стримуванні зростання бактерій і призводить до розвитку хронічного запалення [53]. З іншого боку, склад мікробіоти кишечника змінюється з віком, і мікроби, присутні у кишечнику старих людей, можуть викликати запальну реакцію [36].

"Inflammaging" може бути також викликане клітинним старінням, яке є відповіддю клітини на пошкодження та стрес і пов'язане з накопиченням старіючих (сенесцентних) клітин. Вважається, що ці клітини призводять до старіння та вікової патології через свій асоційований зі старінням секреторний фенотип, продукуючи ряд прозапальних цитокінів. Старіючі клітини накопичуються з віком у багатьох тканинах і виявляються за багатьох вікових патологій [26].

"Inflammaging" може бути обумовлено накопиченням жирової тканини, оскільки збільшення рівня лептину в умовах ожиріння веде до синтезу IL-6, IL-12 та TNF.α[33]. Крім того, старіючі клітини у значній кількості накопичуються у жировій тканині, зокрема у вісцеральній жировій тканині опасистих людей.

Формуванню “inflammaging” також сприяє активація коагуляції з віком.

На додаток до екзогенних патоген-асоційованих молекулярних паттернів (PAMP), одним з джерел “inflammaging” можуть бути пошкоджені макромолекули та клітини, які накопичуються з віком внаслідок підвищеного виробництва та/або недостатньої елімінації – ендогенні молекулярні патерни, із небезпекою (danger associated molecular patterns – DAMP). Найбільш широко вивченими DAMP є білки теплового шоку (HSP), HMGB1, фрагменти позаклітинного матриксу та метаболіти пурину, такі як АТФ та сечова кислота. HSP діють як шаперони і знаходяться в цитозолі або ядрі (HSP22 та HSP70), мітохондріях (HSP60 та HSP70) або ендоплазматичному ретикулумі (gp96). HMGB1 – це ядерний білок, який зв'язується з нуклеосомами та сприяє спіралізації ДНК. Він присутній на постійному рівні у більшості клітин та вивільняється у позаклітинне середовище з некротичних клітин. На відміну від внутрішньоклітинних DAMP, позаклітинні DAMP є продуктами деградації позаклітинного матриксу (полісахариди та протеоглікани) внаслідок пошкодження тканин при патологічних станах. Ці фрагменти генеруються в результаті протеолізу ферментами, що вивільняються з гинуть клітин, або протеазами, активованими для стимуляції відновлення тканин та ремоделювання [14].

Розпізнавання PAMP та DAMP здійснюється клітинами системи вродженого імунітету за допомогою паттерн-розпізнаючих рецепторів (pattern recognition receptors – PRR). PAMP є найбільш сильними активаторами PRR та пусковими механізмами запалення. DAMP можуть активувати ті ж рецептори та сигнальні шляхи, викликаючи розвиток стерильної запальної реакції [67]. Основні сімейства PRR включають Toll-подібні рецептори (TLR), RIG-I-подібні рецептори (RLR), NOD-подібні рецептори (NLR), лектинові рецептори.

При старінні найбільш вивченими рецепторами є TLR та їх експресійні зміни на позаклітинному та внутрішньоклітинному рівнях. TLR експресуються різними клітинами імунної системи, а також клітинами мозку, такими як мікроглія, астроцити, олігодендроцити та нейрони [12, 40, 81]. На сьогоднішній день у ссавців виявлено 13 різних TLR, 10 з яких функціональні у людини.

Активація TLR заснована на димеризації [41] та мультимеризації рецепторів [17]. Хоча більшість TLR утворюють гомодімери, деякі TLR, такі як TLR2, утворюють гетеродимери з TLR1 або TLR6. TLR можуть бути розділені на три окремі групи залежно від природи розпізнаваних РAMP. Перша група розпізнає ліганди з різними ліпідними групами і включає TLR1, TLR2, TLR4 та TLR6; TLR4 розпізнає ліпополісахариди, тоді як TLR2/1 та TLR2/6 розпізнають ліпопептиди. Друга група TLR включає TLR5 та TLR11, які активуються у відповідь на бактеріальні білкові ліганди [2]. TLR3, TLR7, TLR8 і TLR9 складають третю групу в сімействі TLR і, як правило, локалізовані у внутрішньоклітинних мембранах, де розпізнають нуклеїнові кислоти бактеріального та вірусного походження. TLR3 активується вірусною дволанцюжковою РНК,

Розпізнавання мікробних компонентів за допомогою TLR ініціює MyD88 або TRIF-залежні шляхи передачі сигналу, які завершуються формуванням прозапальних цитокінових відповідей, так і підвищенням регуляції інтерферонів типу I та інтерферон-залежних генів [41]. Цитоплазматична область TLR містить ділянку Toll/IL-1-рецептор-TIR домен, що містить адаптерні білки. TLR рекрутують чотири можливі активуючі адаптерні білки TIR і один інгібуючий білок TIR за допомогою гомофільного взаємодії їх TIR доменів. TLR-сигналінг може бути класифікований на MyD88-залежний та MyD88-незалежний шлях, оскільки MyD88 є універсальним білком-адаптером, що рекрутується всіма TLR, за винятком TLR3 [41]. У відповідь на сигнали пошкодження MyD88-залежний шлях рекрутує членів сімейства кінази, що асоціюється з рецептором IL-1 (IRAK).κB) транс-локуватися в ядро ​​та активувати білок-активатор 1 (AP-1). Фактори транскрипції NF-κB та AP-1 контролюють запальну відповідь шляхом індукції транскрипції прозапальних цитокінів, таких як TNFα, IL-6, IL-1β та IL-12.

Крім цього шляху, який є загальним для всіх TLR, TLR8 і TLR9 також можуть активувати шлях сигнальної трансдукції, який призводить до транслокації регуляторного фактора 7 інтерферону (IRF7) в ядро. Водночас усі ці фактори транскрипції можуть стимулювати інтерферони типу I, які беруть участь у противірусній імунній відповіді. MyD88-незалежний шлях рекрутує адаптер, що містить TIR домен, та індукує IFNβ (TRIF) медіатори та TRIF-асоційовану адаптерну молекулу (TRAM), які транслокують IRF3 в ядро, а також активують NF-κB і AP-1, необхідні для індукції інтерферонів типу I. Таким чином, TLR інтегрують вроджені імунні реакції, опосередковані провоспалительними цитокінами та інтерферонами I типу [42, 84].

TLR розпізнають найрізноманітніший репертуар лігандів DAMP серед усіх рецепторів системи вродженого імунітету [56]. При патологічних станах DAMP або пасивно вивільняються з пошкоджених/запалених тканин, клітин, що відмирають, або активно секретуються лізосомами. DAMP, що розпізнаються TLR, включають LMW-HA [71], фібриноген [77], фібронектин [59],β-дефенсини [9], сульфат гепарину [39], протеоглікани [27], білки теплового шоку [4, 83], білки S100 [24], сечову кислоту [31], HMGB1 [91] та ендогенні нуклеїнові кислоти [5, 62 ]. Більшість DAMP, вивчених до цього часу, активують TLR4 і TLR2 [90], тоді як лише кілька DAMP зв'язують та стимулюють інші TLR. Це може бути пов'язано з тим фактом, що TLR2 та 4 є найбільш вивченими TLR.

На відміну від РAMP-опосередкованої активації TLR DAMP не активують канонічний шлях TLR. Швидше за все індукована DAMP передача сигналів залежить від присутності РAMP; без інфекції (РAMP відсутні) цитокінзалежна транскрипція пригнічується (рис. 1).

У цьому випадку DAMP одночасно зв'язуються з TLR і CD-24-Siglec-G комплексом, що інгібує транскрипцію цитокінів. Хоча зв'язування DAMP-TLR з комплексом CD24-Siglec-G пригнічує транскрипцію цитокінів, ця сполука бере участь у активації NF-κB, яка регулює гени апоптозу, запалення, онкогени та різні аутоімунні гени [48]. Проте за умов інфекції (РAMP присутні) транскрипція цитокінів не придушується [13]. У цьому випадку бактеріальна сіалідаза перериває взаємодію між CD-24 та Siglec-G, порушуючи його інгібуючий ефект, призводячи до посилення продукції цитокінів [63]. Таким чином, тип активації TLR визначає результат клітинної транскрипції. Розпізнавання DAMP за допомогою TLR дозволяє імунній системі не тільки відчувати запальний процес, що продовжується, і рекрутувати більше імунних клітин, але й ініціювати відновлення пошкодженої тканини за допомогою процесів сигнальної трансдукції [52]. Наприклад, окисний стрес, який викликає некроз або апоптоз клітин і, отже, призводить до вивільнення DAMP, активує два різні шляхи сигнальної трансдукції через TLR2 та TLR4. Один шлях пов'язаний з активацією c-Jun N-термінальної кінази (JNK)/p38, яка відіграє ключову роль в апоптозі, індукованому цитокінами та стресом. Другий шлях активує позаклітинну сигналрегульовану кіназу (ERK), яка, як вважають, бере участь у виживанні клітин [57]. Цей приклад показує, що хоча DAMP викликають запалення, вони також можуть викликати відновлення тканин за допомогою активації TLR.

При старінні показано зниження експресії та функціональної активності TLR. Встановлено, що виразність експресії TLR2 на моноцитах периферичної крові співставна у молодих та літніх людей, а експресія TLR1 та TLR4 значно знижується з віком. Також показано зниження експресії TLR1, TLR2 та TLR4 на поверхні макрофагів при старінні. З віком спостерігається зниження експресії TLR3, TLR7, TLR8 у мієлоїдних та плазмоцитоїдних дендритних клітинах (ДК), зменшення експресії TLR1 у мієлоїдних ДК [61, 85].

TLR-індукована продукція цитокінів клітинами вродженого імунітету значно знижується із віком. Встановлено значне вікове зниження продукції IL-6 та TNFαмоноцитами людей похилого віку після стимуляції TLR1/2 в порівнянні з молодшою ​​віковою групою. У той же час моноцити людей похилого віку при стимуляції TLR4 або TLR5 синтезують більшу кількість TNFαта IL-8, ніж моноцити молодих [58]. В результаті порівняльного дослідження TLR-індукованої продукції цитокінів (TNFα, IL-6, IL-12 та IL-23) мієлоїдними та плазмоцитоїдними ДК молодих та старих індивідуумів було виявлено вікове зниження продукції TNFα, IL-6 і IL-23 практично для всіх оцінюваних TLR (TLR1/2, TLR2/6, TLR3, TLR4, TLR5 і TLR8) мієлоїдними ДК.

Декілька груп дослідників продемонстрували, що після взаємодії TLR7, TLR8 або TLR9 плазмоцитоїдні ДК молодих індивідуумів генерують значно більше IFNα, TNFα та IL-6, ніж плазмоцитоїдні ДК, отримані від людей похилого віку [38, 61].

У той же час встановлено підвищення здатності макрофагів до базального вироблення прозапальних цитокінів: IL-1β, IL-6, TNFα. Показано, що базальні рівні IL-12, IL-6 та TNFα в мієлоїдних ДК та IFNα та TNFαу плазмоцитоїдних ДК були помітно підвищені у літніх у порівнянні з молодими досліджуваними [61]. У багатьох дослідженнях продемонстровано вік-асоційоване підвищення концентрацій прозапальних цитокінів, ключовим із яких є IL-6 [22, 70]. IL-6 в нормі експресується на низькому рівні та не визначається в периферичній крові. Однак з віком сироваткова концентрація IL-6 підвищується і стає доступною для визначення. Підвищення концентрації IL-6 характерне для процесу старіння і може відображати вік-асоційовані зміни навіть у здорових людей старших вікових груп, тому цей цитокін був названий «цитокін геронтологів» [21]. Показано, що у довгожителів Сицилії порівняно з групою осіб віком 30-50 років підвищено рівень IL-6 та IL-12 – прозапального цитокіну сімейства IL-6 [60]. Збільшення концентрації IL-12 виявили у вісімдесятирічних порівняно з контрольною групою молодого віку. Іншими важливими прозапальними цитокінами є TNFα, IL-1, IL-18, рівні яких також збільшуються із віком [29, 30].

Таким чином, при старінні показано зниження експресії TLR [61, 86], що веде до подальшого порушення сигнальних каскадів, зміни функції TLR та зниження TLR-залежної продукції цитокінів, особливо тих, які пов'язані з інтерферонзалежною передачею сигналів [1, 44]. Вікове зниження продукції цитокінів, індукованої TLR, контрастує з доказами збільшення базальної продукції прозапальних цитокінів у людей похилого віку. Це можна пояснити тим, що, оскільки базальні рівні цитокінів підвищені, подальше збільшення продукції цитокіну після стимуляції TLR-лігандом буде ослаблене.

Таким чином, TLR розпізнають екзогенні та ендогенні ліганди, що веде до активації фактора транскрипції NF-κB, а далі – до активації експресії генів прозапальних цитокінів, хемокінів, NO-синтази, антимікробних пептидів. В результаті розвивається захисна запальна реакція, а при старінні відбувається формування прозапального фенотипу та розвиток “inflammaging”. Тому NF-κB-сигнальний шлях розглядається як ключовий сигнальний шлях розвитку “inflammaging”.

Ще одним важливим фактором розвитку “inflammaging” та формування прозапального фенотипу при старінні є утворення інфламасоми.

Інфламасоми є групою цитозольних білкових комплексів, які є результатом активації NOD-подібних рецепторів (NLR) [54]. З-поміж усіх NLR-інфламасом найбільш вивчена NLRP3-інфламасома [43]. NLRP3 – основний рецептор для екзогенних патоген-асоційованих сигналів та ендогенних сигналів небезпеки. Факторами зовнішнього середовища, які запускають секрецію DAMP та активацію інфламасоми, є такі частинки, як алюміній, азбест, кремній, ультрафіолетове випромінювання. Ендогенні кристалічні DAMP включають кристали урату натрію, дегідрат пірофосфату, холестерин, амілоїдні відкладення [35, 51], кристали гідроксіапатиту [37], LMW-HA [89]. Ендогенними некристалічними DAMP служать АТФ [50], високі рівні глюкози [93] та насичені жирні кислоти [88].

Активація NLRP3-інфламасоми проходить у два етапи (рис. 2). На першому етапі внутрішньоклітинна передача сигналу ініціює NF-κB-опосередковану транскрипцію NLRP3 та попередника IL-1β. Активація NF-κB досягається різними шляхами, включаючи стимуляцію за допомогою PRR IL-1, TLR, рецепторів TNF 1 і 2 [6, 23, 34, 46], а також виробництво АФК [7]. Цитоплазматичний NLRP3 поліубіквітінований, а також стабілізований димером SGT1-HSP90.

На другому етапі різні тригери NLRP3 (РAMP або DAMP) запускають складання інфламасоми. Фермент BRCC3 деубіквітінує NLRP3, і комплекс SGT1-HSP90 відщеплюється, що уможливлює олігомеризацію NLRP3 з ASC і каспазою-1. Показано, що BRCA1-BRCA2-вмісний комплекс (BRCC3) є критичним регулятором деубіквітинування та запальної активності NLRP3-інфламасоми і відіграє критичну роль у відповідь на пошкодження ДНК [65]. Таким чином, NLRP3-інфламасома складається з трьох компонентів: цитоплазматичного рецептора NLRP3, спірального білка адаптора ASC та цистеїнової протеази каспази-1. Щойно комплекс активовано, каспаза-1 розщеплює попередників IL-1β та IL-18, представляючи їх у їхній зрілій секретованій формі.

Система двоступінчастої активації NLRP3-інфламасоми забезпечує регуляцію запальної реакції для уникнення активації непотрібного запалення.

Специфічна активація NLRP3-інфламасоми досягається екзогенними та ендогенними агоністами, які стимулюють олігомеризацію та активацію каспази-1. Показано кілька способів активації NLRP3-інфламасоми (рис. 3).

При канальній активації NLRP3-інфламасоми (А) позаклітинний АТФ приєднується до іонофору P2X7 та індукує відтік K+, що спричиняє утворення пори паннексину 1. Ця пора дозволяє проникати в цитоплазму позаклітинним факторам, які безпосередньо активують NLRP3-інфламасому.

При моделі розриву лізосом (В) DAMP, такі як амілоїд-β, алюміній і кремній, піддаються фагоцитозу, що призводить до розриву лізосом і вивільнення катепсину B з наступною прямою або непрямою активацією NLRP3-інфламасоми.

У випадку АФК-опосередкованої активації (С) АФК можуть бути індуковані шляхом клітинного стресу, викликаного DAMP, такими як холестерин, амілоїд, високий вміст глюкози і т.д. АФК також можуть бути результатом незавершеного фагоцитозу екзогенних DAMP, таких як алюміній, кремній, азбест та розвитку клітинного стресу. АТФ-індукований відтік K+є додатковим передбачуваним шляхом продукування АФК, і вважається, що він бере участь у вивільненні TXNIP з його комплексу з TRX, сприяючи олігомеризації інфламасоми. АФК також можуть бути утворені внаслідок фаголізосомної дестабілізації [35].

Таким чином, NLRP3-інфламасома – ключовий компонент запальної відповіді на інфекцію та пошкодження тканин, а при старінні – важливий фактор розвитку “inflammaging” [45].

"Inflammaging" вважається важливим фактором ризику захворюваності та смертності серед людей похилого віку [26]. Сьогодні добре відомо, що хронічне запалення лежить в основі вік-асоційованих захворювань, таких як остеопороз, атеросклероз, хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, цукровий діабет 2 типу [15, 28].

Показано, що високі рівні прозапальних цитокінів пов'язані з підвищеним ризиком захворюваності та смертності у літньому віці [68]. Так, підвищення рівня IL-6 є фактором ризику, асоційованим із серцево-судинними захворюваннями, саркопенією та втратою м'язової маси [32].

IL-12 відіграє роль у розвитку серцево-судинних захворювань, таких як атеросклероз, інфаркт міокарда та інсульт. Пацієнти із серцево-судинними захворюваннями демонструють підвищений рівень IL-12, що свідчить про несприятливий довгостроковий прогноз після перенесеного гострого інфаркту міокарда.

Встановлено, що підвищення IL-1 асоційовано з розвитком когнітивних порушень, хвороби Альцгеймера та є фактором ризику розвитку депресивних симптомів у похилому віці.

Показано, що високий рівень IL-18 асоційований із серцевою недостатністю, ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 1 типу, а також із хворобою Альцгеймера. Нещодавнє дослідження показало, що IL-18 є предиктором смертності від серцевої недостатності групи вісімдесятирічних. Продовження спостереження (в середньому 2,4 року) продемонструвало, що померлі від серцевої недостатності мали більш високі значення IL-18 у сироватці порівняно з тими, що залишилися живими.

У низці досліджень показано, що концентрація TNFα збільшується внутрішньоклітинно у літніх людей, вісімдесятирічних та столітніх з атеросклерозом та асоційована зі смертністю. У пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда, підвищення TNFαзбільшує ризик повторних серцевих подій. TNFα опосередковує метаболічні зміни, та підвищений TNFα був виявлений при цукровому діабеті 2 типу [10].

Тривалий вплив різних антигенів та стресорів призводить до розвитку хронічного окисного стресу. Вільні радикали, що продукуються клітинами при окисному стресі, викликає окисне пошкодження біомолекул, яке, як вважається, робить значний внесок у процес старіння. Цей окисний процес призводить до вивільнення DAMP, які ініціюють процес стерильного запалення через PRR, такі як TLR та NLRP3. Сигнали небезпеки ініціюють імунні реакції, необхідні для фізіологічного відновлення, однак, у міру накопичення пошкоджень, вони можуть стати хронічними і, отже, неадаптивними. Тому у літньому віці DAMP-індуковане хронічне запалення зустрічається частіше, ніж у молодих людей.

DAMP-залежне хронічне стерильне запалення є ключовою ланкою у розвитку вік-асоційованої патології (табл. 1).

Старіння сприяє розвитку атеросклерозу, хронічного запального захворювання артерій, що характеризується відкладенням ліпідів у стінці артерії. Кристали холестерину та IL-1α вивільняються з пошкоджених клітин або тканин, так само як DAMP, викликаючи прозапальні реакції при цьому захворюванні [47].

Кристали холестерину активують NLRP3 за допомогою механізму вивільнення лізосомальних катепсинів, відтоку АФК та ​​К+.

Активація NLRP3 кристалами холестерину призводить до сталого вивільнення IL-1β, що веде до запальної відповіді [20, 66]. DAMP, що утворюються в результаті окислення, також активують TLR і, таким чином, викликають запалення.

Показано, що DAMP-залежне запалення лежить в основі нейродегенеративних захворювань: хвороби Альцгеймера та хвороби Паркінсона [82]. Хвороба Альцгеймера (БА) є нейродегенеративним захворюванням, що характеризується загибеллю клітин центральної нервової системи і прогресуючою деменцією. Неспадкова БА найчастіше розвивається у дорослих старше 65 років. Передбачається, що позаклітинне накопичення амілоїду-βу сенільних бляшках є фактором, що сприяє патогенезу бронхіальної астми. Показано, що ендогенний пептид амілоїд-β, який утворює нерозчинні фібрили в мозку пацієнтів з бронхіальною астмою, активує NLRP3-інфламасому і що NLRP3-інфламасома бере участь у процесі фагоцитозу амілоїду-βклітинами мікроглії та макрофагами [35]. Крім того, дослідники припускають, що шлях NLRP3-каспазу-1 індукує секрецію критичних рівнів прозапальних, хемотаксичних та потенційно нейротоксичних цитокінів, включаючи TNF та оксид азоту [35]. Таким чином, амілоїд-β діє як NLRP3-активуючий DAMP при ХА, сприяючи стерильному запаленню при цьому захворюванні.

Хвороба Паркінсона є нейродегенеративним розладом, що характеризується втратою дофамінергічних нейронів чорної субстанції, накопиченням α-синуклеїну в тільцях Леві, а також нейрозапалення [3, 16]. Дедалі більше фактів свідчить у тому, що неправильно складенийα-синуклеїн сприяє розвитку запалення та окисного стресу, що призводить до нейродегенерації [16, 19]. Важливо, щоα-синуклеїн активує мікроглію за допомогою CD36; однак інші PRR також, мабуть, можуть розпізнаватиα-Синуклеїн [79, 80]. При ініціації прозапального шляху активована мікроглія сприяє окислювальному стресу за рахунок вивільнення цитокінів, оксиду азоту та інших АФК, які можуть негативно впливати на сусідні нейрони. Ці дані дозволяють припустити, щоα-синуклеїн може діяти як DAMP-активуючий мікрогліальні PRR і викликає окислювальний стрес [8]. Цукровий діабет 2 типу (ЦД2) – це метаболічне захворювання, основним механізмом розвитку якого є зниження чутливості до інсуліну органів-мішеней унаслідок зміни внутрішньоклітинних сигнальних шляхів [72, 76]. ЦД2 може проявлятися як окреме захворювання або бути частиною метаболічного синдрому, асоційованого з ожирінням. Аді-покіни (цитокіни, секретовані адипоцитами) мають прозапальні (наприклад, резистин) або протизапальні (наприклад, адипонектин) ефекти. У міру накопичення жиру в організмі та розвитку ожиріння баланс між про- та протизапальним адипокінами зрушується у бік переважання перших. Таким чином, вікове ожиріння внаслідок відносного надлишку прозапальних адипокінів може сприяти розвитку запальних процесів. [92]. Запалення жирової тканини, особливо білої вісцеральної тканини, є основним фактором розвитку резистентності до інсуліну. У порівнянні з худими людьми, біла жирова тканина від дорослих, які страждають на ожиріння, виділяє вищі рівні TNFα, запального цитокіну, що впливає на передачу сигналів інсуліну [49].

Показано роль TLR, зокрема TLR2, в ініціації та патогенезі СД2 та пов'язаних з ним ускладнень. Різні екзогенні та ендогенні ліганди активують TLR2-опосередковані шляхи з подальшим виробленням АФК та ​​прозапальних цитокінів. Встановлено, що експресія TLR2 позитивно корелює з підвищеним рівнем вільних жирних кислот та глюкози у сироватці крові, а також з ожирінням та негативно – з рівнем інсуліну [74].

Процесинг та секреція прозапальних цитокінів при ЦД2 регулюються інфламасомами, зокрема NLRP3-інфламасомою. NLRP3 розпізнають DAMP, які включають різні побічні продукти метаболізму, такі як острівний амілоїдний поліпептид (амілін), і викликають стерильне запалення [14, 73, 75]. Як сенсор метаболічної небезпеки NLRP3-інфламасома контролює резистентність до інсуліну та клітинну недостатність при ЦД2 [78, 87].

Таким чином, запальне старіння (inflammaging) є одним із проявів імуностаріння і є фактором ризику захворюваності та смертності серед людей похилого віку. Оскільки різні хронічні захворювання, пов'язані з віком, безпосередньо пов'язані з PAMP- та DAMP-індукованою TLR або NLRP3-опосередкованою запальною відповіддю, ці ліганди та їх рецептори можуть розглядатися як біомаркери та інтервенційні мішені при віковій патології. Незважаючи на численні дослідження при вік-асоційованих патологіях, дослідження вкладу компонентів уродженого імунітету при здоровому старінні недостатні. Залишається неясним, чи запальний фенотип є проявом здорового старіння чи асоційований з розвитком вікової патології.

**ТАБЛИЦЯ 1. DAMP, ЇХ РЕЦЕПТОРИ ТА ЕФЕКТОРНІ МОЛЕКУЛИ ПРИ ДЕЯКИХ ВІК-АСОЦІЙОВАНИХ ПАТОЛОГІЯХ**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Вік-**  **асоційована патологія** | **DAMP** | **Рецептор** | **Ефективні молекули** | **Посилання** |
| **Атеросклероз** | **Кристали**  **холестерину**  **Продукти**  **окисного**  **стресу**  IL-1α | NLRP3  TLR  IL-1-R1 | IL-1β  **Прозапальні**  **цитокіни та хемокіни**  **IL-17, IFNγ** | [20, 47, 66] |
| **Хвороба Альцгеймера** | **Амілоїд-β** | NLRP3 | **Прозапальні**  **цитокіни та хемокіни** | [35] |
| **Хвороба Паркінсона** | α-синуклеїн | PRR | **Цитокіни, оксид азоту** | [8, 16, 79, 80] |
| **Цукровий діабет 2 типу** | **Глюкоза**  **Острівцевий**  **амілоїдний**  **поліпептид (амілін)**  **Насичені**  **жирні кислоти** | TLR  NLRP3 | **Прозапальні**  **цитокіни**  **IL-1β** | [74, 78, 87] |

Список літератури

* 1. Agrawal A., Agrawal S., Cao JN, Su H., Osann K., Gupta S. Узгоджено зовнішнє імунне функціонування дендричних клітин в природних людях: як роль phosphoinositide 3-kinase-signaling pathway. J. Immunol., 2007, Vol. 178, no. 11, pp. 6912-6922.
  2. Akira S., Uematsu S., Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. Cell, 2006, Vol. 124, no. 4, pp. 783-801.
  3. Alvarez-Erviti L., Couch Y., Richardson J., Cooper JM, Wood MJ Alpha-synuclein release by neurons activates the inflammatory response в microglial cell line. Neurosci. Res., 2011, Vol. 69, no. 4, pp. 337-342.
  4. Asea A. Toll-like receptors (TLRs) and innate immunity. Handb. Exp. Pharmacol. Ed. Bauer S., Hartmann G. Springer, 2008, pp. 111-127.
  5. Barrat FJ, Meeker T., Gregorio J., Chan JH, Uematsu S., Akira S., Chang B., Duramad O., Coffman RL Nucleic acids mammalian origin може діяти як endogenous ligands для Toll-like receptors and may promote systemic lupuse erythematosus. J. Exp. Med., 2005, Vol. 202, no. 8, pp. 1131-1139.
  6. Bauernfeind FG, Horvath G., Stutz A., Alnemri ES, MacDonald K., Speert D., Fernandes-Alnemri T., Wu J., Monks BG, Fitzgerald KA, Hornung V., Latz E. Cutting edge: NF- kappa B activating pattern recognition and cytokine receptors license NLRP3 inflammasome activation by regulating NLRP3 expression. J. Immunol., 2009, Vol. 183, no. 2, pp. 787-791.
  7. Bauernfeind F., Bartok E., Rieger A., ​​Franchi L., Núnez G., Hornung V. Cutting edge: реактивні oxygen species inhibitors block priming, але не activation, з NLRP3 inflammasome. J. Immunol., 2011, Vol. 187, no. 2, pp. 613-617.
  8. Béraud D., Twomey M., Bloom B., Mittereder A., ​​Ton V., Neitzke K., Chasovskikh S., Mhyre TR, Maguire-Zeiss KA α-Synuclein alters Toll-like receptor expression. Front. Neurosci., 2011, Vol. 5, 80. doi: 10.3389/fnins.2011.00080.
  9. Biragyn A., Ruffini PA, Leifer CA, Klyushnenkova E., Shakhov A., Chertov O., Shirakawa AK, Farber JM, Segal DM, Oppenheim JJ, Kwak LW Toll-likereceptor 4-dependent activation dendritic cells by beta-defensin 2. Science, 2002, Vol. 298, pp. 1025-1029.
  10. Bruunsgaard H., Andersen-Ranberg K., Hjelmborg JV, Pedersen BK, Jeune B. Знижені рівні tumoru necrosis factor alpha and mortality in centenarians. Am. J. Med., 2003, Vol. 115, no. 4, pp. 278-283.
  11. Bruunsgaard H., Pedersen M., Pedersen BK Aging і proinflammatory cytokines. Curr. Opin. Hematol., 2001, Vol. 8, no. 3, pp. 131-136.
  12. Bsibsi M., Ravid R., Gveric D., van Noort JM Broad expression of Toll-like receptors in human central nervous system. J. Neuropathol. Exp. Neurol., 2002, Vol. 61, no. 11, pp. 1013–1021.
  13. Chen GY, Brown NK, Zheng P., Liu Y. Siglec-G/10 в self-nonself discrimination of innate and adaptive immunity. Glycobiology, 2014, Vol. 24, no. 9, pp. 800–806.
  14. Chen GY, Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. Nat. Rev. Immunol., 2010, Vol. 10, no. 12, pp. 826-837.
  15. Chung HY, Cesari M., Anton S., Marzetti E., Giovannini S., Seo AY Carter C., Yu BP, Leeuwenburgh C. Molecular inflammation: underpinnings aging and age-related diseases. Ageing Res. Rev., 2009, Vol. 8, no. 1, pp. 18-30.
  16. Codolo G., Plotegher N., Pozzobon T., Brucale M., Tessari I., Bubacco L., de Bernard M. Triggering of inflammasome by aggregated α-синуclein, an inflammatory response в synucleinopathies. PLoS ONE, 2013, Vol. 8, no. 1, e55375. doi: 10.1371/journal.pone.0055375.
  17. de Bouteiller O., Merck E., Hasan U.A., Hubac S., Benguigui B., Trinchieri G., Bates EE, Caux C. acidic pH. J. Biol. Chem., 2005, Vol. 280, no. 46, pp. 38133-38145.
  18. Deeks SG HIV: How to escape treatment. Nature, 2011, Vol. 477, pp. 36-37.
  19. Dias V., Junn E., Mouradian MM Роль oxidative stress in Parkinson's disease. J. Parkinsons Dis., 2013, Vol. 3, no. 4, pp. 461-491.
  20. Duewell P., Kono H., Rayner KJ, Sirois CM, Vladimer G., Bauernfeind FG, Abela GS, Franchi L., Nunez G., Schnurr M., Espevik T., Lien E., Fitzgerald KA, Rock KL, Moore KJ, Wright SD, Hornung V., Latz E. NLRP3 inflammasomes є необхідним для atherogenesis і activated cholesterol crystals. Nature, 2010, Vol. 464, no. 7293, pp. 1357-1361.
  21. Ershler WB Interleukin-6: Cytokine для геронтологістів. J. Am. Geriatr. Soc., 1993, Vol. 41, no. 2, pp. 176-181.
  22. Ferrucci L., Corsi A., Lauretani F., Bandinelli S., Bartali B., Taub DD, Guralnik JM, Longo DL. Blood, 2005, Vol. 105, no. 6, pp. 2294-2299.
  23. Fettelschoss A., Kistowska M., Leibund Gut-Landmann S., Beer HD, Johansen P., Senti G., Contassot E., Bachmann MF, French LE, Oxenius A., Kundig TM Inflammasome activation and IL-1β target IL-1αfor secretion як opposed to surface expression. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2011, Vol. 108, no. 44, pp. 18055-18060.
  24. Foell D., Wittkowski H., Vogl T., Roth J. S100 proteins expressed в фагоцитах: a novel group of damage-associated molecular pattern molecules. J. Leukoc. Biol., 2007, Vol. 81, no. 1, pp. 28-37.
  25. Franceschi C., Bonafe M., Valensin S., Olivieri F., Luca M., Ottaviani E., Benedictis G. Inflammaging. На еволюційно-перспективному на іммуносенсації. Ann. NY Acad. Sci., 2000, Vol. 908, pp. 208-218.
  26. Franceschi C., Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) і його потенційна contribution до age-associated diseases. J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci., 2014, Vol. 69, Suppl. 1, pp. S4-S9.
  27. Frey H., Schroeder N., Manon-Jensen T., Iozzo RV, Schaefer L. Biological interplay між proteoglycans і їх innate immune receptors in inflammation. FEBS J., 2013, Vol. 280, no. 10, pp. 2165-2179.
  28. Fulop T., Witkowski JM, Olivieri F., Larbi a. Semin. Immunol., 2018, Vol. 40, pp. 17-35.
  29. Gangemi S., Basile G., Merendino RA, Minciullo PL, Novick D., Rubinstein M., Dinarello CA, lo Balbo C., Franceschi C., Basili S., d'Urbano E., Daví G., Nicita- Mauro V., Romano M. Утворені циркуляції Interleukin-18 рівнів у centenarias with no signs of vascular disease: another paradox of longevity? Exp. Gerontol., 2003, Vol. 38, no. 6, pp. 669-672.
  30. Gangemi S., Basile G., Monti D., Merendino RA, di Pasquale G., Bisignano U., Nicita-Mauro V., Franceschi C. Середня-відповідні зміни в циркуляції IL-15 рівнів у людях. Mediators Inflamm., 2005, Vol. 2005, no 4, pp. 245-247.
  31. Ghaemi-Oskouie F., Shi Y. Роль урічної агресії як endogenous danger signal in immunity and inflammation. Curr. Rheumatol. Rep., 2011, Vol. 13, no. 2, pp. 160-166.
  32. Giovannini S., Onder G., Liperoti R., Russo A., Carter C., Capoluongo E., Pahor M., Bernabei R., Landi F. Interleukin-6, C-реактивний proteín, і цитограма некросісної factor-alpha as predictors of mortality in frail, community-living elderly individuals. J. Am. Geriatr. Soc., 2011, Vol. 59, no. 9, pp. 1679-1685.
      1. Gregor MF, Hotamisligil GS Inflammatory mechanisms in obesity. Annu. Rev. Immunol., 2011, Vol. 29, pp. 415-445.
      2. Gross O., Yazdi AS, Thomas CJ, Masin M., Heinz LX, Guarda G., Quadroni M., Drexler SK, Tschopp J. Inflammasome activators induce interleukin-1αСередовище з різних аспектів з різними вимогами для захисту функцій caspase-1. Immunity, 2012, Vol. 36, no. 3, pp. 388-400.
      3. Halle A., Hornung V., Petzold GC, Stewart CR, Monks BG, Reinheckel T., Fitzgerald KA, Latz E., Moore KJ, Golenbock DT NALP3 inflammasome є викликаний в зовнішнє іммунне відповідь до amyloid-beta. Nat. Immunol., 2008, Vol. 9, no. 8, pp. 857-865.
      4. Heintz C., Mair W. Ви є те, що ви: microbiome modulation of aging process. Cell, 2014, Vol. 156, no. 3, pp. 408-411.
      5. Jin C., Frayssinet P., Pelker R., Cwirka D., Hu B., Vignery A., Eisenbarth SC, Flavell RA NLRP3 inflammasome відіграє важливу роль у pathogenesis hydroxyapatite-associated arthropathy. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2011, Vol. 108, pp. 14867-14872.
      6. Jing Y., Shaheen E., Drake RR, Chen N., Gravenstein S., Deng Y. Aging є поєднаний з numerical and functional decline in plasmacytoid dendritic cells, whereas myeloid dendritic cells are relatively unltered in human peripheral blo. Hum. Immunol., 2009, Vol. 70, no. 10, pp. 777-784.
      7. Johnson GB, Brunn GJ, Kodaira Y., Platt JL Receptor-mediated Monitoring tissue well-being via detection of soluble heparan sulfate by Toll-like receptor 4. J. Immunol., 2002, Vol. 168, no. 10, pp. 5233-5239.
      8. Kaisho T., Akira S. Toll-like receptor function and signaling. J. Allergy Clin. Immunol., 2006, Vol. 117, no. 5, pp. 979-987.
      9. Kawai T., Akira S. TLR сигналізація. Semin. Immunol., 2007, Vol. 19, no. 1, pp. 24-32.
      10. Kawai T., Akira S. Роль pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. Nat. Immunol., 2010, Vol. 11, no. 5, pp. 373-384.
      11. Kim JJ, Jo EK NLRP3 inflammasome і host protection до bacterial infection. J. Korean Med. Sci., 2013, Vol. 28, no. 10, pp. 1415-1423.
      12. Kong KF, Delroux K., Wang X., Qian F., Arjona A., Malawista SE, Fikrig E., Montgomery RR Dysregulation of TLR3 impairs the innate immune response to West Nile virus in the elderly. J. Virol., 2008, Vol. 82, pp. 7613-7623.
      13. Latz E., Duewell P. NLRP3 inflammasome activation in inflammaging. Semin. Immunol., 2018, Vol. 40, pp. 61-73.
      14. Latz E., Xiao TS, Stutz A. Activation and regulation of inflammasomes. Nat. Rev. Immunol., 2013, Vol. 13, no. 6, pp. 397-411.
      15. Liu D., Zeng X., Li X., Mehta JL Wang X. Роль NLRP3 inflammasome в pathogenesis cardiovascular diseases. Basic Res. Cardiol., 2018, Vol. 113, no. 1, 5. doi: 10.1007/s00395-017-0663-9.
      16. Liu Y., Chen GY, Zheng P. CD24-Siglec G/10 discriminates danger- від pathogen-associated molecular patterns. Trends Immunol., 2009, Vol. 30, no. 12, pp. 557-561.
      17. Lumeng CN, Liu J., Geletka L., Delaney C., DelProposto J., Desai A., Oatmen K., Martinez-Santibanez G., Anabelle J., Garg S., Yung R. Aging is associated with an increase in T cells and inflammatory macrophages in visceral adipose tissue. J. Immunol., 2011, Vol. 187, no. 12, pp. 6208-6216.
      18. Mariathasan S., Weiss DS, Newton K., McBride J., O'Rourke K., Roose-Girma M., Lee WP, Weinrauch Y., Monack DM, Dixit VM Cryopyrin застосовує inflammasome у відповідь на токсини та ATP. Nature, 2006, Vol. 440, pp. 228-232.
      19. Masters SL, Dunne A., Subramanian SL, Hull RL, Tannahill GM, Sharp FA, Becker C., Franchi L., Yoshihara E., Chen Z., Mullooly N., Mielke LA, Harris J., Coll RC, Mills KH, Mok KH, Newsholme P., Nu˜nez G., Yodoi J., Kahn SE, Lavelle EC, O'Neill Laβin type 2 diabetes. Nat. Immunol., 2010, Vol. 11, no. 10, pp. 897-904.
      20. Меджітов R. Орігін і фізіологіческіе ролі з inflammation. Nature, 2008, Vol. 454, pp. 428-435.
      21. Meier J., Sturm A. Інтернаціональний епітеліальний бар'єр: ніби він не зник? Dig. Dis., 2009, Vol. 27, no. 3, pp. 240-245.
      22. Miao EA, Leaf IA, Treuting PM, Mao DP, Dors M., Sarkar A., ​​Warren SE, Wewers MD, Aderem A. Nat. Immunol., 2010, Vol. 11, no. 12, pp. 1136-1142.
      23. Michaud M., Balardy L., Moulis G., Gaudin C., Peyrot C., Vellas B., Cesari M., Nourhashemi F. Proinflammatory cytokines, aging, і age-related diseases. J. Am. Med. Dir. Assoc., 2013, Vol. 14, no. 12, pp. 877-882.
      24. Miyake K. Innate immune sensing of pathogens and danger signals by cell surface Toll-like receptors. Semin. Immunol., 2007, Vol. 19, no. 1, pp. 3-10.
      25. Mkaddem SB, Bens M., Vandewalle A. Differential activation of Toll-like receptor-mediated apoptosis induced by hypoxia. Oncotarget, 2010, Vol. 1, no. 8, pp. 741-750.
      26. Nyugen J., Agrawal S., Gollapudi S., Gupta S. Імперіальні функції з периферійних кровообігу моноцитів subpopulations в людях. J. Clin. Immunol., 2010, Vol. 30, no. 6, pp. 806-813.
  33. Okamura Y., Watari M., Jerud ES, Young DW, Ishizaka ST, Rose J., Chow JC, Strauss J. Chem., 2001, Vol. 276, pp. 10229-10233.
  34. Palmeri M., Misiano G., Malaguarnera M., Forte GI, Vaccarino L., Milano S., Scola L., Caruso C., Motta M.,

Maugeri D., Lio D. Cytokine serum profile у групі Sicilian nonagenarians. J. Immunoassay Immunochem., 2012, Vol. 33, no. 1, pp. 82-90.

* 1. Panda A., Qian F., Mohanty S., van Duin D., Newman FK, Zhang L., Chen S., Towle V., Belshe RB, Fikrig E., Allore HG, Montgomery RR, Shaw AC Ageassociated decrease in TLR функція у перших людських дендрітичних клітинах хворі на influenza vaccine response. J. Immunol., 2010, Vol. 184, no. 5, pp. 2518-2527.
  2. Pandey S., Agrawal DK Immunobiology of Toll-like receptors: emerging trends. Immunol. Cell. Biol., 2006, Vol. 84, no. 4, pp. 333-341.
  3. Paulson JC, Kawasaki N. Sialidase inhibitors DAMPen sepsis. Nat. Biotechnol., 2011, Vol. 29, no. 5, pp. 406-407.
  4. Puzianowska-Kuźnicka M., Owczarz M., Wieczorowska-Tobis K., Nadrowski P., Chudek J., Slusarczyk P.,

Skalska A., Jonas M., Franek E., Mossakowska M. Interleukin-6 і C-реакційний proteín, успішний агінг, і mortality: PolSenior study. Immun. Ageing, 2016, Vol. 13, 21. doi: 10.1186/s12979-016-0076-x.

* 1. Py BF, Kim MS, Vakifahmetoglu-Norberg H., Yuan J. Deubiquitination of NLRP3 BRCC3 critically regulates inflammasome activity. Mol. Cell, 2013, Vol. 49, no. 2, pp. 331-338.
  2. Rajamäki K., Lappalainen J., Oörni K., Välimäki E., Matikainen S., Kovanen PT, Eklund KK Cholesterol криштали активізують NLRP3 inflammasome в людських макросах: a novel link між cholesterol metabolism and infla PLoS ONE, 2010, Vol. 5, no. 7, e11765. doi: 10.1371/journal.pone.0011765.
  3. Rock KL, Latz E., Ontiveros F., Kono H. Стерильна inflammatory response. Annu. Rev. Immunol., 2010, Vol 28, pp. 321-342.
  4. Roubenoff R., Parise H., Payette HA, Abad LW, d'Agostino R., Jacques PF, Wilson PW, Dinarello CA, Harris TB Cytokines, insulin-like ріст factor 1, sarcopenia, і mortality in very old community-dwelling men and women: Framingham Heart Study. Am. J. Med., 2003, Vol. 115, no. 6, pp. 429-435.
  5. Sansoni P., Vescovini R., Fagnoni FF, Akbar A., ​​Arens R., Chiu YL, Cicin-Šain L., Dechanet-Merville J.,

Derhovanessian E., Ferrando-Martinez S., Franceschi C., Frasca D., Fulöp T., Furman D., Gkrania-Klotsas E.,

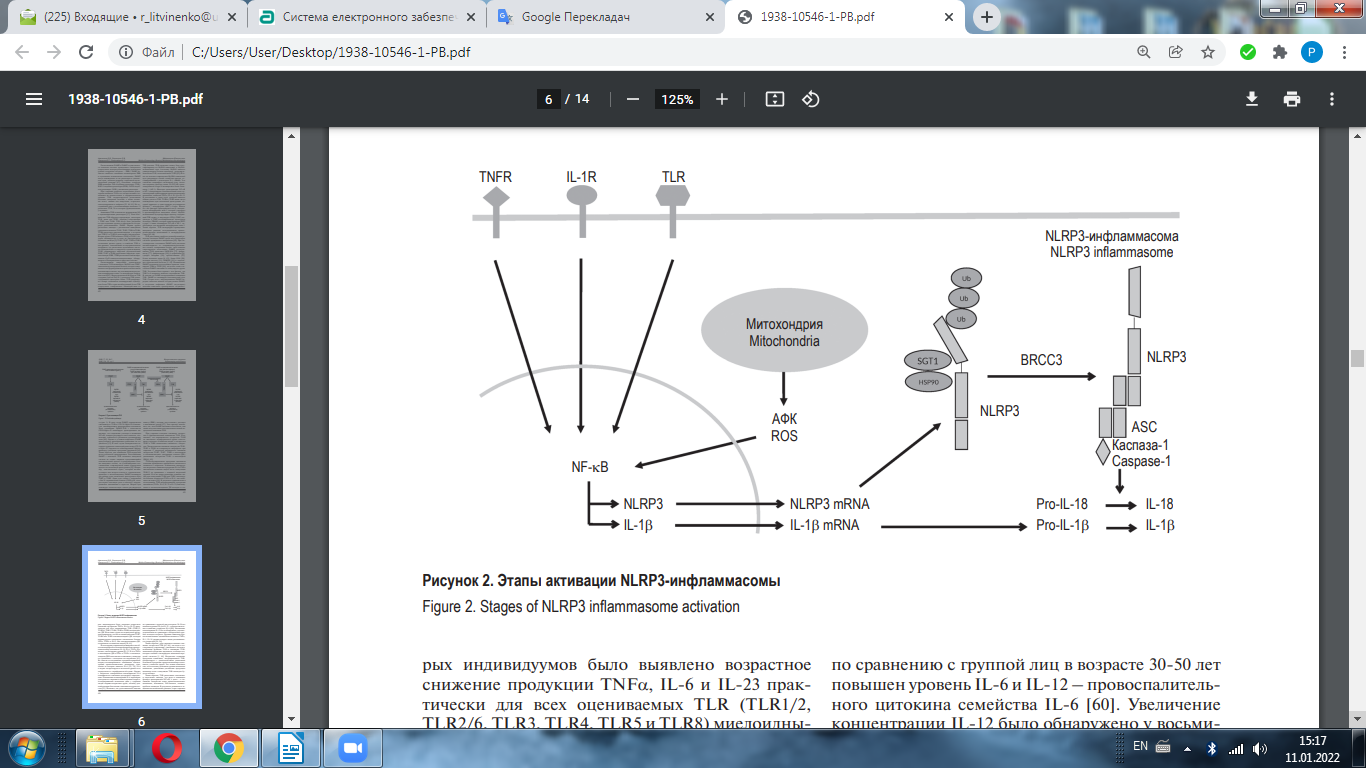
Goodrum F., Grubeck-Loebenstein B., Hurme M., Kern F., Lilleri D., López-Botet M., Maier AB, Marandu T.,

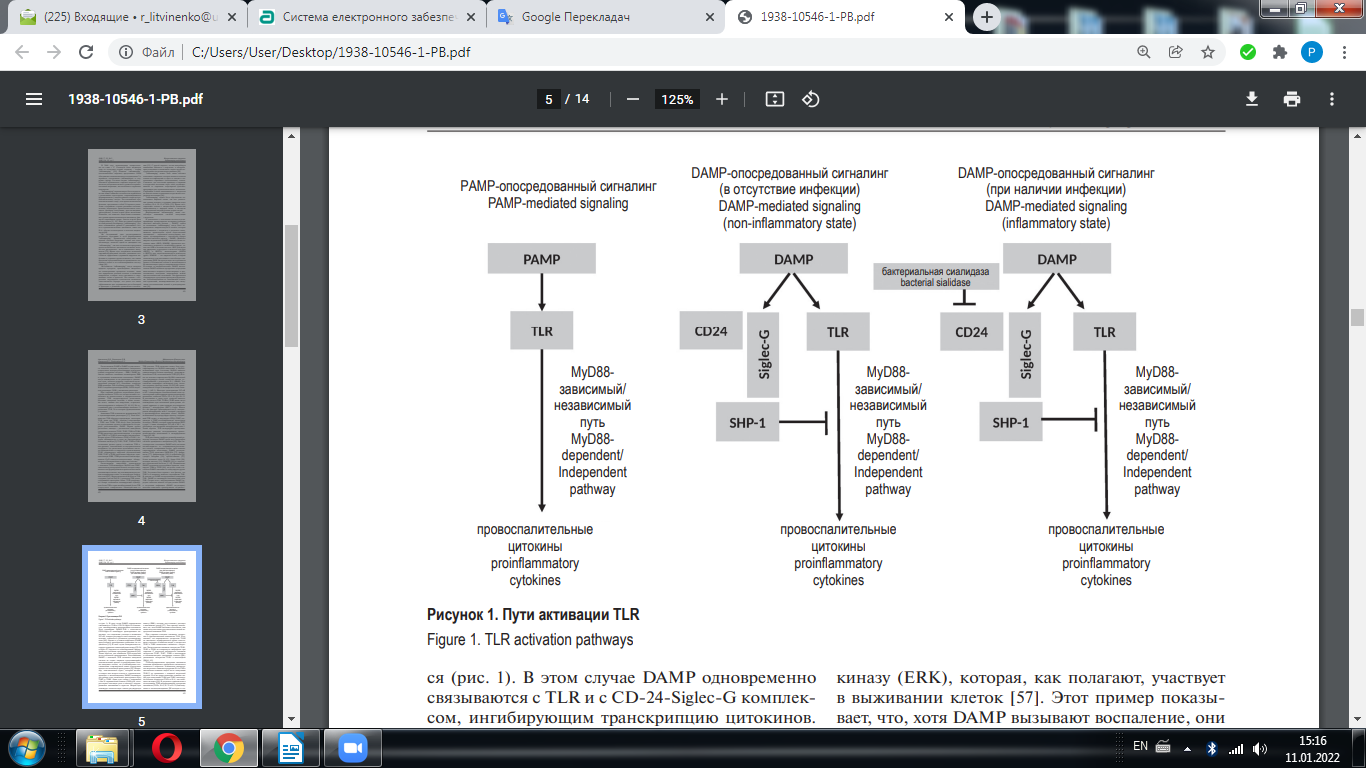
Marchant A., Matheï C., Moss P., Muntasell A., Remmerswaal EB, Riddell NE, Rothe K., Sauce D., Shin EC,

Simanek AM, Smithey MJ, Söderberg-Nauclér C., Solana R., Thomas PG, van Lier R., Pawelec G., Nikolich-

Zugich J. New advances in CMV and immunosenescence. Exp. Gerontol., 2014, Vol. 55, pp. 54-62.

* 1. Sansoni P., Vescovini R., Fagnoni F., Biasini C., Zanni F., Zanlari L., Telera A., Lucchini G., Passeri G., Monti D., Franceschi C., Passeri M. The immune system в extreme longevity. Exp. Gerontol., 2008, Vol. 43, no. 2, pp. 61-65.
  2. Scheibner KA, Lutz MA, Boodoo S., Fenton MJ, Powell JD, Horton MR Hyaluronan fragments act as endogenous danger signal by engaging TLR2. J. Immunol., 2006, Vol. 177, no. 2, pp. 1272-1281.
  3. Schenk S., Saberi M., Olefsky JM Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. J. Clin. Invest., 2008, Vol. 118, no. 9, pp. 2992-3002.
  4. Schroder K., Zhou R., Tschopp J. NLRP3 inflammasome: sensor for metabolic danger? Science, 2010, Vol. 327, no. 5963, pp. 296-300.
  5. Sepehri1 Z., Kiani Z., Nasiri AA, Kohan F. Toll-like receptor 2 and type 2 diabetes. Cell. Mol. Biol. Lett., 2016, Vol. 21, 2. doi: 10.1186/s11658-016-0002-4.
  6. Shin JJ, Lee EK, Park TJ, Kim W. Damage-associated molecular patterns і їх pathological relevance in diabetes mellitus. Ageing Res. Rev., 2015, Vol. 24, Part A, pp. 66-76.
  7. Shoelson SE, Lee J., Goldfine AB Inflammation and insulin resistance. J. Clin. Invest., 2006, Vol. 116, no. 7, pp. 1793-1801.
  8. Smiley ST, King JA, Hancock WW Fibrinogen stimulates macrophage chemokine secretion через Toll-like receptor 4. J. Immunol., 2001, Vol. 167, no. 5, pp. 2887-2894.
  9. Stienstra R., van Diepen JA, Tack CJ, Zaki MH, van de Veerdonk FL, Perera D., Neale GA, Hooiveld GJ, Hijmans A., Vroegrijk I., van den Berg S., Romijn J., Rensen PC, Joosten LA, Netea MG, Kanneganti TD Inflammasomeis є центральним гравцем в індукції обесії та insulin resistance. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2011, Vol. 108, no. 37, pp. 15324-15329.
  10. Su X., Federoff HJ, Maguire-Zeiss KA Mutant alpha-synuclein overexpression mediates early proinflammatory activity. Neurotox. Res., 2009, Vol. 16, no. 3, pp. 238-254.
  11. Su X., Maguire-Zeiss KA, Giuliano R., Prifti L., Venkatesh K., Federoff HJ Synuclein activates microglia в моделі Parkinson's disease. Neurobiol. Aging, 2008, Vol. 29, no. 11, pp. 1690-1701.
  12. Tang SC, Arumugam TV, Xu X., Cheng A., Mughal MR, Jo DG, Lathia JD, Siler DA, Chigurupati S., Ouyang X., Magnus T., Camandola S., Mattson MP Pivotal role for neuronal Toll- як receptors в ischemic brain injury and functional deficits. Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 2007, Vol. 104, no. 34, pp. 13798-13803.
  13. Thundyil J., Lim KL. DAMPs and neurodegeneration. Ageing Res. Rev., 2015, Vol. 24, Part A, pp. 17-28.
  14. Vabulas RM, Wagner H., Schild H. Heat shock proteins as ligands of toll-like receptors. Curr. Top. Microbiol. Immunol., 2002, Vol. 270, pp. 169-184.
  15. van Duin D., Medzhitov R., Shaw AC Triggering TLR signaling in vaccination. Trends Immunol., 2006, Vol. 27, no. 1, pp. 49-55.
  16. van Duin D., Mohanty S., Thomas V., Ginter S., Montgomery RR, Fikrig E., Allore HG, Medzhitov R., Shaw AC Age-associated defect in human TLR-1/2 function. J. Immunol., 2007, Vol. 178, no. 2, pp. 970-975.
  17. van Duin D., Shaw AC Toll-like receptors in older adults. J. Am. Geriatr. Soc., 2007, Vol. 55, no. 9, pp. 1438-1444.
  18. Vandanmagsar B., Youm YH, Ravussin A., Galgani JE, Stadler K., Mynatt RL, Ravussin E., Stephens JM, Dixit VD The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. Nat. Med., 2011, Vol. 17, no. 2, pp. 179-188.
  19. Wen H., Gris D., Lei Y., Jha S., Zhang L., Huang М.Т. Nat. Immunol., 2011, Vol. 12, no. 5, pp. 408-415.
  20. Yamasaki K., Muto J., Taylor KR, Cogen AL, Audish D., Bertin J., Grant EP, Coyle AJ, Misaghi A., Hoffman HM, Gallo RL NLRP3/cryopyrin необхідний для interleukin-1beta (IL-1beta ) release in response to hyaluronan, endogenous trigger of inflammation in response to injury. J. Biol. Chem., 2009, Vol. 284, pp. 12762-12771.
  21. Yu L., Wang L., Chen S. Endogenous Toll-like receptor ligands and their biological significance. J. Cell. Mol. Med., 2010, Vol. 14, no. 11, pp. 2592-2603.
  22. Yu M., Wang H., Ding A., Golenbock DT, Latz E., Czura CJ, Fenton MJ, Tracey KJ, Yang H. HMGB1 сигнали через Toll-like receptor (TLR) 4 і TLR2. Shock, 2006, Vol. 26, no. 2, pp. 174-179.
  23. Zamboni M., Rossi AP, Fantin F., Zamboni G., Chirumbolo S., Zoico E., Mazzali G. Adipose tissue, diet and aging. Mech. Ageing Dev., 2014, Vol. 136-137, pp. 129-137.
  24. Zhou R., Tardivel A., Thorens B., Choi I., Tschopp J. Thioredoxin-interacting protein links oxidative stress до inflammasome activation. Nat. Immunol., 2010, Vol. 11, no. 2, pp. 136-140.

**

**

