

УДК 616-091.817-097:577.27  
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-2-142-150>

## Пироптоз и его терапевтический потенциал

Одинцова И.А., Чирский В.С., Слуцкая Д.Р., Андреева Е.А., Березовская Т.И.

Военно-медицинская академия (ВМА) им. С.М. Кирова  
Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, бж

### РЕЗЮМЕ

В обзоре рассмотрены современные сведения о пироптозе – форме запрограммированной гибели клеток, связанной с инфицированием различными патогенами. При этом образуются специфические молекулярные комплексы – инфламмосомы, происходит активация каспаз и выработка цитокинов, опосредующих воспаление.

Рассмотрены механизмы активации пироптоза, включающие канонический и неканонический пути, а также методы его выявления в клетках. Обосновывается актуальность исследования роли пироптоза в патологических процессах в разных тканях. Акцентируется внимание на терапевтическом потенциале пироптоза, в том числе при лечении сепсиса. Пироптоз вовлечен в вызванные сепсисом повреждения тканей разных органов, поэтому регулирование этой формы клеточной гибели может служить основой для разработки инновационных методов лечения.

**Ключевые слова:** клеточная гибель, пироптоз, гасдермины, инфламмосома, каспазы, терапия, сепсис

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Исследование выполнено при финансовой поддержке исследовательского проекта «Раневой сепсис: диагностика форм клеточной гибели» (программа «Приоритет 2030»).

**Для цитирования:** Одинцова И.А., Чирский В.С., Слуцкая Д.Р., Андреева Е.А., Березовская Т.И. Пироптоз и его терапевтический потенциал. *Бюллетень сибирской медицины*. 2024;23(2):142–150. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-2-142-150>.

## Pyroptosis and its therapeutic potential

Odintsova I.A., Chirsky V.S., Slutskaya D.R., Andreeva E.A., Berezovskaya T.I.

S.M. Kirov Military Medical Academy  
6g, Akademika Lebedeva Str., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

### ABSTRACT

The review examines present data on pyroptosis – a type of programmed cell death associated with infection with various pathogens. During pyroptosis, specific molecular complexes, inflammasomes, are formed, caspases are activated, and proinflammatory cytokines are produced.

We consider the mechanisms of pyroptosis activation, including canonical and non-canonical pathways, as well as methods for its detection in cells. The review substantiates the relevance of studying the role of pyroptosis in pathological processes in different tissues. We focus on the therapeutic potential of pyroptosis, including its role in

✉ Слуцкая Дина Радиковна, dina\_hanieva@mail.ru

the treatment of sepsis. Pyroptosis is involved in sepsis-induced tissue damage in various organs, so regulation of this type of cell death can serve as the basis for the development of innovative treatment methods.

**Keywords:** cell death, pyroptosis, gasdermins, inflammasome, caspases, therapy, sepsis

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

**Source of financing.** The study was supported by the research project “Wound sepsis: diagnosing forms of cell death” (Priority 2030 program).

**For citation:** Odintsova I.A., Chirsky V.S., Slutskaia D.R., Andreeva E.A., Berezovskaya T.I. Pyroptosis and its therapeutic potential. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2024;23(2):142–150. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-2-142-150>.

## ВВЕДЕНИЕ

Жизнедеятельность клеток включает в себя ряд ключевых процессов – пролиферацию, дифференцировку, адаптацию, реактивные изменения и др. Терминальной фазой жизненного цикла клетки является гибель, которая осуществляется одновременным или последовательным вовлечением определенных биомолекул. Первые упоминания в научной литературе о гибели клеток принадлежат немецкому исследователю К. Фогту, описавшему смерть эмбриональных клеток хорды в 1842 г. [1]. С тех пор представления о гибели клеток существенно расширились. Пристальное внимание на исследование форм гибели клеток ученые обратили лишь во второй половине XX в., и это способствовало созданию международного номенклатурного комитета по клеточной гибели (Nomenclature Committee on Cell Death, NCCD).

Гибель клеток происходит как в нормальных (физиологических) условиях, так и при патологическом гистогенезе. Она является одним из фундаментальных цитофизиологических процессов во всех живых организмах и наблюдается в течение эмбрионального развития, в ходе нормального функционирования тканей и органов, старения, при протекании иммунных (в том числе аутоиммунных) реакций, необратимых реактивных изменениях и разнообразных патологических процессах. На протяжении длительного времени основным способом гибели клеток специалисты считали непрограммируемую клеточную гибель – некроз (некробиоз). Позднее обнаружили апоптоз, а с недавних пор – аутофагическую гибель, нетоз, этоз, энтоцитическую гибель, ферроптоз, митотическую катастрофу, смерть через терминальную дифференцировку и др. [2–7].

Одной из недавно выявленных форм провоспалительной формы гибели клетки является пироптоз, который инициируется не только в лейкоцитах и макрофагах, но и в иных клетках и оказывает влияние на течение как нормального, так и патологического гистогенеза [8–10]. В последние годы обнаружена

его роль в патогенезе ряда заболеваний и обсуждаются возможности терапевтического воздействия на данный процесс [7, 11, 12].

## ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

Термин «пироптоз» образован от греческих корней *pyro* – огонь, лихорадка и *ptosis* – падение. Пироптоз впервые был описан в конце XX в. А. Zychlinsky и соавт. [13], которые выявили гибель макрофагов, инфицированных *Shigella flexneri*. В 1996 г. была опубликована статья D.M. Monack и соавт. с описанием гибели макрофагов, инфицированных *Salmonella enterica* (серотип *Typhimurium* – *S. typhimurium*) [14]. Из-за некоторого сходства морфологических проявлений и отсутствия характерных дифференцированных биомаркеров, обнаруженных позднее, эту форму клеточной гибели тогда приняли за апоптоз.

Впоследствии были выявлены как сходства, так и отличия в механизмах пироптоза и апоптоза, что внесло определенную ясность в трактовку полученных фактов [15]. Дальнейшие исследования показали, что эта вызванная бактериями гибель клеток зависит от фермента каспаза-1 [16]. Подтверждением факта важности каспазы-1 явилась работа S.M. Man и T.-D. Kanneganti [17], в которой установлено, что бактерии *S. flexneri* не могут индуцировать пироптоз макрофагов, в которых имеется нокаут этого фермента. В 2001 г. В.Т. Cookson и М.А. Brennan [18], обнаружив эту форму запрограммированной клеточной гибели в макрофагах, инфицированных *S. typhimurium*, назвали ее «пироптоз» (pyroptosis).

В 2002 г. были открыты особые молекулярные внутриклеточные протеиновые комплексы – инфламмосомы – и было выяснено, что одним из их компонентов является каспаза-1 [19, 20]. Дальнейшие исследования инфламмосом показали, что эти структуры имеют важнейшее значение в развитии пироптоза. В 2008 г. S.L. Fink и соавт. [21] обнаружили, что при пироптозе фрагментируется ДНК и

повреждается плазматическая мембрана, что сопровождалось освобождением внутриклеточного содержимого, инициирующим воспаление. Одним из самых распространенных экспериментальных животных, на которых проведено изучение пироптоза, являются лабораторные мыши. В 2011 г. в эксперименте на мышцах N. Kaayagaki и соавт. [22] выяснили, что каспаза-11 может индуцировать гибель макрофагов мыши, и этот процесс подобен пироптозу, опосредуемому каспазой-1 у человека. В отличие от пироптоза, в котором участвует каспаза-1 (так называемый канонический путь пироптоза), авторы обозначили каспаза-11-зависимый пироптоз как неканонический. Неканоническим также называют пироптоз, в котором участвуют каспаза-4 и -5 человека.

### МЕХАНИЗМЫ ПИРОПТОЗА

Основное значение пироптоза состоит в индукции воспаления, которое защищает организм от бактериальной инфекции [23]. Вероятно, по этой причине лучше всего данный феномен изучен в клетках, основная функция которых – защитная (например, лейкоциты и макрофаги). Установлено, что пироптоз ингибирует внутриклеточную репликацию микроорганизмов и активирует иммунные клетки для уничтожения патогенов [24, 25]. Активация пироптоза возникает в ответ на широкий спектр воздействий, в первую очередь – на инфицирование (контаминацию) патогенными микроорганизмами. По механизму различают пироптоз канонический и неканонический. Различия между ними не являются существенными, так как оба пути завершаются формированием трансмембранных гасдерминовых пор в плазматической мембране и нарушением водно-солевого гомеостаза цитоплазмы.

Вследствие образования гасдерминовых пор в клетке нарушается водный и ионный баланс, в конечном итоге приводящий к ее разрушению [23]. С открытием семейства белков гасдерминов, которое у человека включает шесть белков, объем исследований пироптоза существенно расширился. Все гасдермины (за исключением гасдерминового белка пейвакина) играют различную роль в пироптозе [26, 27]. Наиболее изученным в настоящее время является гасдермин D [23]. Он имеет два домена: N-концевой домен и C-концевой домен (GsdmD-N и GsdmD-C соответственно), соединенных пептидным линкером.

Трансмембранные поры способен образовывать только N-концевой домен, который считается эффекторным [23, 28–30]. Расщепление гасдермина D на два домена в цитоплазме осуществляет у человека либо каспаза-1 (канонический путь пироптоза), либо каспазы-4 и 5 человека и каспаза-11 у мышей

(неканонический путь пироптоза) [31, 32]. GsdmD-N, встраиваясь в плазматическую мембрану, избирательно связывается с ее липидами и образует трансмембранную пору, через которую высвобождается клеточное содержимое, в том числе провоспалительные цитокины и так называемые сигналы опасности (сигналы тревоги) [23, 33–37]. Имеются данные о том, что GsdmD-N может не только перфорировать плазматическую мембрану, но и участвует в активации предшественников некоторых цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ) 18 и ИЛ-1β [31, 32].

Каспазы представляют собой семейство эволюционно консервативных цистеиновых протеаз [38, 39], которые подразделяются на две основные группы – каспазы-I (каспазы 1, 4, 5, 13, 14) и каспазы-II (каспазы 2, 3, 6, 10). Среди субстратов каспазы-1 есть предшественники цитокинов – ИЛ-1β, ИЛ-18 и ИЛ-33 [7, 40, 41].

Канонический путь пироптоза развивается при воздействии на клетку микробных сигналов (PAMPs – молекулярные паттерны, ассоциированные с патогеном) и так называемых сигналов опасности, называемых также сигналами тревоги (DAMPs – молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением). К PAMPs относятся, например, бактериальные, вирусные, грибковые субстанции. DAMPs высвобождаются из поврежденных клеток во внеклеточный матрикс и служат мощными провоспалительными факторами [42]. В роли DAMPs могут выступать фрагменты поврежденных клеток – ДНК, АТФ, РНК, белки теплового шока, жирные кислоты и др. В отдельную группу активаторов пироптоза предложено выделить метаболические нарушения, названные «молекулярными свойствами, изменяющими гомеостаз» (HAMPs) [43–45]. Неканонический путь пироптоза инициируется внутриклеточными липополисахаридами (LPS) грамотрицательных бактерий [23].

Ключевыми сенсорами PAMPs, DAMPs и HAMPs являются клеточные рецепторы, которые называют паттерн-распознающими рецепторами и обозначают английской аббревиатурой PRRs. К ним относятся, в частности, toll-подобные (TLR), NOD-подобные (NLR), RIG-1-подобные (RLR) рецепторы [11]. Наиболее разнообразны toll-подобные рецепторы, которые располагаются как на поверхности клетки, так и в цитоплазме и представлены на клетках разных дифферонов. Известными лигандами TLR являются различные бактериальные и грибковые компоненты, включая липополисахарид для TLR4, флагеллин для TLR5 и т.д. [46]. Продукты некротизированных клеток, белки теплового шока HSP60 и HSP70 являются лигандами TLR2 и TLR4 [46]. Известно, что HSP60

человека воздействует на TLR4 для последующей стимуляции продукции фактора некроза опухоли альфа (TNF $\alpha$ ) и NO [47]. Механизм действия TLR заключается в передаче сигнала в ядро клетки и активации транскрипционного фактора (NF- $\kappa$ B), приводящего к продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов (ИЛ-1  $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и других медиаторов воспаления) [46, 48–50].

Активация PRRs вследствие взаимодействия с патогеном вызывает сборку инфламмасом, необходимых не только для осуществления пироптоза, но и для выработки активных форм провоспалительных цитокинов [7, 23]. Основными компонентами инфламмасом являются PRRs, ASC (особый спектоподобный белок) и прокаспазы-1 [23]. Образование инфламмасом в конечном итоге приводит к созреванию (активации) каспазы-1 (канонический путь) или каспазы-4, -5 (у людей) и каспазы-11 (у мышей) (неканонический путь). Эти ферменты расщепляют белок гасдермин D с высвобождением его N-концевого домена.

Анализ литературы свидетельствует, что именно инфламмосомы играют ключевую роль в развитии пироптоза. В настоящее время идентифицировано более 20 разновидностей инфламмасом. Их молекулярная структура, механизмы активации, особенности функционирования и способы регуляции подробно изложены в современных обзорах Е.Е. Гараниной и соавт. (2020) и В.В. Климова и соавт. (2023) [7, 11]. При этом подчеркивается, что механизмы активации компонентов и сборки инфламмасом нуждаются в уточнении и их изучение должно быть продолжено.

## МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ ПИРОПТОЗА В КЛЕТКАХ

Известно, что клеточная гибель регулируется разными молекулярными механизмами, реализация которых сопровождается различными изменениями на морфологическом уровне [51]. При пироптозе происходит активация каспазы-1-зависимой нуклеазы, что приводит к конденсации хромосом [52]. Наблюдается усиленное порообразование в плазматической мембране, но не происходит нарушения целостности мембраны митохондрий, что может быть выявлено при электронной микроскопии [53]. Для детекции пироптоза могут использоваться красители с низкой молекулярной массой, например пропидия иодид и этидия бромид [42]. В норме плазматическая мембрана для этих красителей непроницаема, а при пироптозе эти красители проникают через поврежденную плазматическую мембрану и обнаруживаются в цитоплазме.

Выявить пироптоз можно также с помощью окрашивания препаратов аннексином V, но оно не дает возможности однозначно отличить пироптоз от апоптоза [42]. Для выявления клеточной гибели по механизму пироптоза целесообразно использовать такие методы, как проточная цитофлуориметрия, иммунофлуоресцентное окрашивание белков семейства гасдерминов; определение лактатдегидрогеназы во внеклеточной среде вестерн-блоттингом. В работе Т.Ф. Сергеевой и соавт. (2015) предлагаются различные методы детекции активации каспаз и фрагментации ДНК [54]. В частности, среди используемых методов изучения активации каспаз *in vitro* авторы [54] упоминают иммуногистохимию, иммуноферментный анализ, проточную цитофлуориметрию, флуоресцентный имиджинг, флуоресцентную спектроскопию, FRET/FLIM-имиджинг без детального пояснения.

Характеризуя предложенные исследователями методы выявления пироптоза, следует отметить, что многие из них не являются строго специфичными для данной формы клеточной гибели и следует продолжать поиски в данном направлении с целью обнаружения более точных признаков дифференциации.

## ПАТОЛОГИЯ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ПИРОПТОЗА

В процессе изучения пироптоза выяснилось, что этот феномен имеет двоякое значение и может играть как положительную, так и отрицательную роль [42, 51, 55, 56]. Положительное значение пироптоза связывают с возможностью освобождения провоспалительных цитокинов из клеток, их продуцирующих (макрофаги и нейтрофильные гранулоциты), через трансмембранные гасдерминовые поры плазматической мембраны. Олигомеризация N-концевых доменов гасдермина приводит к образованию пор, набуханию клеток и высвобождению цитоплазматического содержимого, включая ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-33 и ИЛ-18, которые вызывают воспаление, связанное с инфламмасомами. Сохранившие жизнеспособность бактерии распознаются и элиминируются иммунными клетками.

Показано, что активированный гасдермин может индуцировать образование трансмембранных пор не только в плазматической мембране клеток человека, но и в мембранах клеток бактерий, вызывая гибель таких микроорганизмов, как *E. coli*, *L. monocytogenes*, *S. aureus* [34]. Следовательно, на ранней стадии инфекции пироптоз выполняет защитную функцию. Несмотря на то, что пироптоз первоначально рассматривался как исключительно патологическая форма клеточной гибели, дальнейшие исследования пока-

зали, что он является защитным механизмом организма, способствующим элиминации патогенов.

Наряду с положительным эффектом пироптоза следует учитывать и его роль в развитии чрезмерно выраженного воспаления и иных патологических состояний. Открытие инфламмасом, медиаторов пироптоза и получение экспериментального подтверждения того, что они являются регуляторами секреции провоспалительных цитокинов, позволили обосновать ведущую роль инфламматом в развитии многих заболеваний [7]. Исследования показали, что, несмотря на то, что пироптоз может защитить организм от микробных агентов, нарушение его регуляции приводит к развитию аутоиммунных и аутовоспалительных состояний [57, 58].

Известно, что чрезмерный провоспалительный ответ или иммуносупрессия могут привести к дисфункции органа или развитию вторичной инфекции в процессе развития сепсиса [59]. Хотя ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-18 и ИЛ-33 являются единственными известными провоспалительными цитокинами, генерируемыми непосредственно в результате активации инфламматомы, активация инфламматомы *in vivo* может опосредованно приводить к выработке множества других провоспалительных цитокинов, включая TNF $\alpha$  и ИЛ-6, что вызывает так называемый цитокиновый шторм и повреждение тканей жизненно важных органов [60].

Х. Zheng и соавт. [61] подчеркивают, что чрезмерная активация пироптоза неизбежно вызывает неконтролируемое воспаление, которое значительно ускоряет возникновение и развитие сепсиса и является неблагоприятным прогностическим признаком. Показано, что пироптоз вовлечен в септические повреждения разных клеток: нейронов и астроцитов головного мозга [62], эпителиоцитов канальцев почек [63], гепатоцитов [64]. Повышенная концентрация ИЛ-18 в сыворотке крови указывает на высокую степень тяжести сепсиса и коррелирует с плохим прогнозом его исхода [65, 66].

Повреждение органов, вызванное гиперактивацией пироптоза, было продемонстрировано во многих исследованиях. А. Sarkar и соавт. (2006) полагают, что при сепсисе пироптоз может способствовать развитию другой формы программируемой клеточной гибели – апоптоза, тем самым усугубляя воспаление и клинические проявления полиорганной дисфункции [67]. Имеются указания на то, что пироптоз тесно связан с атеросклерозом и диабетической нефропатией [31]. Сердечно-сосудистые заболевания, особенно атеросклероз и инфаркт миокарда, часто сопровождаются гибелью клеток и острым/хроническим воспалением. В исследовании L. Wang и соавт. (2021)

выявлено, что экзосомы, полученные из моноцитов, могут содержать комплекс TXNIP-NLRP3 и транспортировать его в макрофаги соединительной ткани миокарда, впоследствии способствуя выработке ими ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18 и усугубляя местное воспаление [68].

Все большее число исследований посвящено изучению роли и молекулярных механизмов пироптоза при вызванной сепсисом патологии миокарда (обозначаемой в англоязычной литературе аббревиатурой SIMD), которая является разрушительным осложнением сепсиса со смертностью более 50%. Небольшая молекула под названием PSSM1443 может снижать концентрацию активной каспазы-1, ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18 у мышей с SIMD, нарушая взаимодействие TXNIP-NLRP3 [68]. Это указывает на то, что ингибирование активации инфламматомы NLRP3 полезно для лечения данной сердечной патологии.

Провоспалительные каспазы участвуют в пироптозе эндотелиоцитов, каспаза-11 участвует в патогенезе вызванного сепсисом повреждения легких. В эксперименте у мышей с каспазой-11 наблюдалось снижение воспаления и повреждения легких в течение 12 ч по сравнению с мышами контрольной группы, что указывает на участие данной каспазы в патогенезе септического повреждения легких [69].

М. Kalbitz и соавт. (2016) обнаружили, что количество инфламматом NLRP3 и концентрация ИЛ-1 $\beta$  были значительно повышены в кардиомиоцитах левого желудочка у мышей с экспериментально вызванным перитонитом [70]. На молекулярном уровне ИЛ-1 $\beta$  созревает посредством активации инфламматомы NLRP3, которая может в дальнейшем вызывать атрофию, ухудшать сократительную способность и расслабление кардиомиоцитов [71]. Анализ литературы позволяет сделать вывод, что в настоящее время большое внимание уделяется изучению болезней, ассоциированных с инфламматомами [7, 9, 42]. В литературе есть сведения о роли пироптоза в опухолевом процессе: индукция пироптоза в опухолевых клетках сопровождается активацией как врожденно-го, так и приобретенного иммунитета [42]. При этом происходит лизис опухолевой клетки и высвобождение ее содержимого в межклеточное пространство, а локальное воспаление сопровождается выработкой ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18 нейтрофильными гранулоцитами и макрофагами, что способствует привлечению клеток иммунной системы в область первичной опухоли.

Крайне актуальной задачей является поиск эффективных способов устранения неблагоприятного эффекта пироптоза при развитии патологических состояний. Имеются сведения о том, что пироптоз можно усиливать или, наоборот, подавлять введением некоторых веществ. Так, в эксперименте с введе-

нием глутамин пироптоз гепатоцитов усиливался в течение 24 ч после экспериментального моделирования сепсиса, однако через 72 ч наблюдался противоположный эффект – подавление пироптоза [64]. Авторы статьи делают заключение, что регулирование гибели клеток по механизму пироптоза может служить основой для разработки методов лечения некоторых заболеваний.

На основе изучения инфламмасом и пироптоза разными исследовательскими коллективами разрабатываются инновационные терапевтические подходы [9, 55]. В последние годы рассматривается возможность использования пироптоза в качестве потенциальной стратегии лечения опухолей и разработки новых противоопухолевых лекарственных препаратов [72]. Предполагается, что активация пироптоза в опухолевых клетках может быть оправданной в терапии злокачественных новообразований [42].

Недавние исследования показали, что CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты способны подавлять рост опухоли, индуцируя пироптоз и ферроптоз. R. Tang и соавт. (2020) делают вывод, что пироптоз наряду с некроптозом и ферроптозом представляет собой потенциально новый механизм иммуногенной гибели клеток [73]. В настоящее время для лечения ряда воспалительных заболеваний разрабатываются перспективные ингибиторы гасдермина D [23]. Имеются сведения об эффективности лекарственных средств, являющихся ингибиторами инфламмасом, для лечения некоторых заболеваний [7]. Одним из них является рилонацепт, способный связывать ИЛ-1 $\alpha$  и 1 $\beta$ . С. Liu и соавт. (2021) обнаружили, что пептид Gly-Pro-Ala (GPA) может значительно ослаблять повреждение легочной ткани у мышей [74]. Эксперименты *in vitro* показали, что пептид GPA может защищать альвеолярный макрофаг от каспаза-1-зависимого пироптоза.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ современной научной литературы свидетельствует о значительном интересе к изучению молекулярных механизмов пироптоза и его терапевтическому потенциалу. К настоящему времени выяснены основные проявления этой формы запрограммированной клеточной гибели, интенсивно изучаются паттерн-распознающие клеточные рецепторы, структура и значение различных типов инфламмасом, белки семейства гасдерминов. При этом многие вопросы остаются малоисследованными, а имеющиеся ответы на них носят противоречивый характер.

Достаточно хорошо изучено явление пироптоза в иммунокомпетентных клетках, нейтрофильных

гранулоцитах и макрофагах. Гораздо меньше внимания уделено иным клеткам, особенно это касается представителей основных клеточных дифференцированных в составе тканей жизненно важных органов. Требуют совершенствования методы детекции пироптоза в экспериментальных и клинических условиях. Продуктивное решение этих вопросов возможно лишь на основе взаимодействия специалистов разного профиля – морфологов, молекулярных биологов, биохимиков, физиологов, патологоанатомов, микробиологов, клиницистов и др.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Деев Р.В., Васин И.В. Гибель клеток и тканей: учебное пособие. Рязань: РИОРязГМУ, 2018:48.
2. Долгушин И.И., Савочкина А.Ю., Курносенко И.В., Долгушина В.Ф., Савельева А.А., Самусева И.В. и др. Участие внеклеточных ДНК-ловушек в защитных и патологических реакциях организма. *Российский иммунологический журнал*. 2015;9(2):164–170.
3. Деев Р.В., Билялов А.И., Жампеисов Т.М. Современные представления о клеточной гибели. *Гены и клетки*. 2018;XIII(1):6–19.
4. Jorgensen I., Rayamajhi M., Miao E.A. Programmed cell death as a defence against infection. *Nature Reviews Immunology*. 2017;17(3):151–164. DOI: 10.1038/nri.2016.147.
5. Chen T., Li Y., Sun R., Hu H., Liu Y., Herrmann M. et al. Receptor-mediated NETosis on neutrophils. *Front. Immunol.* 2021;12:7752–7767. DOI: 10.3389/fimmu.2021.775267.
6. Одиноца И.А., Миргородская О.Е., Русакова С.Э., Горбулич А.В., Гололобов В.Г. Нейтрофильные внеклеточные ловушки: структура и биологическая роль. *Гены и клетки*. 2022;17(4):63–74. DOI: 10.23868/gc352562.
7. Климов В.В., Загрешенко Д.С., Уразова О.И., Климов А.В., Найдина О.А., Цыплина Е.Ю. и др. Инфламмосома как ранний патофизиологический феномен воспалительного процесса при болезнях кожи и других патологиях. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(2):111–121. DOI: 10.20538/1682-0363-2023-2-111-121.
8. Dong T., Liao D., Liu X., Lei X. Using small molecules to dissect non-apoptotic programmed cell death: necroptosis, ferroptosis, and pyroptosis. *Chem. Bio. Chem.* 2015;16(18):2557–2561. DOI: 10.1002/cbic.201500422.
9. Zhaolin Z., Guohua L., Shiyuan W., Zuo W. Role of pyroptosis in cardiovascular disease. *Cell Prolif.* 2019;52(2):e12563. DOI: 10.1111/cpr.12563.
10. Al Mamun A., Wu Y., Jia Ch., Munir F., Sathy K.J., Sarker T. et al. Role of pyroptosis in liver diseases. *Int. Immunopharmacol.* 2020;84:106489. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106489.
11. Гаранина Е.Е., Мартынова Е.В., Иванов К.Я., Ризванов А.А., Хайбуллина С.Ф. Инфламмосомы: роль в патогенезе заболеваний и терапевтический потенциал. *Ученые записки Казанского университета. Серия Естественные науки*. 2020;162(1):80–111. DOI: 10.26907/2542-064X.2020.1.80-111.
12. Nakazawa D., Kudo T. Novel therapeutic strategy based on neutrophil subset and its function in autoimmune disease.

- Front. Pharmacol.* 2021;12:6848–6886. DOI: 10.3389/fphar.2021.684886.
13. Zychlinsky A., Prevost M.C., Sansonetti P.J. Shigella flexneri induces apoptosis in infected macrophages. *Nature.* 1992;358(6382):167–169. DOI: 10.1038/358167a0.
  14. Monack D.M., Raupach B., Hromockyj A.E., Falkow S. Salmonella typhimurium invasion induces apoptosis in infected macrophages. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1996;93(18):9833–9838. DOI: 10.1073/pnas.93.18.9833.
  15. Loveless R., Bloomquist R., Teng Y. Pyroptosis at the forefront of anticancer immunity. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2021;40(1):264. DOI: 10.1186/s13046-021-02065-8.
  16. Hilbi H., Moss J.E., Hersh D., Chen Y., Arondel J., Banerjee S. et al. Shigella-induced apoptosis is dependent on caspase-1 which binds to IpaB. *J. Biol. Chem.* 1998;273(49):32895–32900. DOI: 10.1074/jbc.273.49.32895.
  17. Man S.M., Kanneganti T.-D. Gasdermin D: the long-awaited executioner of pyroptosis. *Cell Res.* 2015;25(11):1183–1184. DOI: 10.1038/cr.2015.124.
  18. Cookson B.T., Brennan M.A. Pro-inflammatory programmed cell death. *Trends Microbiol.* 2001;9(3):113–114. DOI: 10.1016/s0966-842x(00)01936-3.
  19. Pan Y., Cai W., Huang J., Cheng A., Wang M., Yin Z. et al. Pyroptosis in development, inflammation and disease. *Front. Immunol.* 2022;13:991044. DOI: 10.3389/fimmu.2022.991044.
  20. Martinon F., Burns K., Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL- $\beta$ . *Mol. Cell.* 2002;10(2):417–426. DOI: 10.1016/s1097-2765(02)00599-3.
  21. Fink S.L., Bergsbaken T., Cookson B.T. Anthrax lethal toxin and Salmonella elicit the common cell death pathway of caspase-1-dependent pyroptosis via distinct mechanisms. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2008;105(11):4312–4317. DOI: 10.1073/pnas.0707370105.
  22. Kayagaki N., Warming S., Lamkanfi M., Vande Walle L., Louie S., Dong J. et al. Non-canonical inflammasome activation targets caspase-11. *Nature.* 2011;479(7371):117–121. DOI: 10.1038/nature10558.
  23. Burdette B.E., Esparza A.N., Zhu H., Wang S. Gasdermin D in pyroptosis. *Acta Pharm. Sin B.* 2021;11(9):2768–2782. DOI: 10.1016/j.apsb.2021.02.006.
  24. Miao E.A., Leaf I.A., Treuting P.M., Mao D.P., Dors M., Sarkar A. et al. Caspase-1-induced pyroptosis is an innate immune effector mechanism against intracellular bacteria. *Nature Immunology.* 2010;11(12):1136–1142. DOI: 10.1038/ni.1960.
  25. Aachoui Y., Leaf I.A., Hagar J.A., Fontana M.F., Campos C.G., Zak D.E. et al. Caspase-11 protects against bacteria that escape the vacuole. *Science.* 2013;339(6122):975–978. DOI: 10.1126/science.1230751.
  26. Feng S., Fox D., Man S.M. Mechanisms of gasdermin family members in inflammasome signaling and cell death. *J. Mol. Biol.* 2018;430(18):3068–3080. DOI: 10.1016/j.jmb.2018.07.002.
  27. Du T., Gao J., Li P., Wang Yu., Qi Q., Liu X. et al. Pyroptosis, metabolism, and tumor immune microenvironment. *Clin. Transl. Med.* 2021;11(8):e492. DOI: 10.1002/ctm2.492.
  28. Thornberry N.A. Interleukin-1 $\beta$  converting enzyme. *Methods Enzymol.* 1994;244:615–631. DOI: 10.1016/0076-6879(94)44045-x.
  29. He W.T., Wan H., Hu L., Chen P., Wang X., Huang Z. Gasdermin D is an executor of pyroptosis and required for interleukin-1 $\beta$  secretion. *Cell Res.* 2015;25(12):1285–1298. DOI: 10.1038/cr.2015.139.
  30. Kayagaki N., Stowe I.B., Lee B.L., O'Rourke K., Anderson K., Warming S. Caspase-11 cleaves gasdermin D for non-canonical inflammasome signalling. *Nature.* 2015;526(7575):666–671. DOI: 10.1038/nature15541.
  31. Fang Y., Tian Sh., Pan Y., Li W., Wang Q., Tang Y. et al. Pyroptosis: a new frontier in cancer. *Biomed. Pharmacother.* 2020;121:109595. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109595.
  32. Wei X., Xie F., Zhou X., Wu Y., Yan H., Liu T. et al. Role of pyroptosis in inflammation and cancer. *Cell Mol. Immunol.* 2022;19(9):971–992. DOI: 10.1038/s41423-022-00905-x.
  33. Ding J., Wang K., Liu W., She Y., Sun Q., Shi J., Sun H. et al. Pore-forming activity and structural autoinhibition of the gasdermin family. *Nature.* 2016;535(7610):111–116. DOI: 10.1038/nature18590.
  34. Liu X., Zhang Z., Ruan J., Pan Y., Magupalli V.G., Wu H. Inflammasome-activated gasdermin D causes pyroptosis by forming membrane pores. *Nature.* 2016;535(7610):153–158. DOI: 10.1038/nature18629.
  35. Heilig R., Dick M.S., Sborgi L., Meunier E., Hiller S., Broz P. The Gasdermin-D pore acts as a conduit for IL-1 $\beta$  secretion in mice. *Eur. J. Immunol.* 2018;48(4):584–592. DOI: 10.1002/eji.201747404.
  36. Evavold C.L., Ruan J., Tan Y., Xia S., Wu H., Kagan J.C. The pore-forming protein Gasdermin D regulates Interleukin-1 secretion from living macrophages. *Immunity.* 2018;48(1):35–44. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.11.013.
  37. Xiao J., Wang C., Yao J.C., Alippe Y., Xu C., Kress D. et al. Gasdermin D mediates the pathogenesis of neonatal-onset multisystem inflammatory disease in mice. *PLoS Biol.* 2018;16(11):e3000047. DOI: 10.1371/journal.pbio.3000047.
  38. Saeki N., Kim D.H., Usui T., Aoyagi K., Tatsuta T., Aoki K. et al. GASDERMIN, suppressed frequently in gastric cancer, is a target of LMO1 in TGF- $\beta$ -dependent apoptotic signalling. *Oncogene.* 2007;26(45):6488–6498. DOI: 10.1038/sj.onc.1210475.
  39. Ruan J., Xia S., Liu X., Lieberman J., Wu H. Cryo-EM structure of the gasdermin A3 membrane pore. *Nature.* 2018;557(7703):62–67. DOI: 10.1038/s41586-018-0058-6.
  40. Ghayur T., Banerjee S., Hugunin M., Butler D., Herzog L., Carter A. et al. Caspase-1 processes IFN- $\gamma$ -inducing factor and regulates LPS-induced IFN- $\gamma$  production. *Nature.* 1997;386:619–623. DOI: 10.1038/386619a0.
  41. Gu Y., Kuida K., Tsutsui H., Ku G., Hsiao K., Fleming M.A. et al. Activation of interferon-gamma inducing factor mediated by interleukin-1 $\beta$  converting enzyme. *Science.* 1997;275(5297):206–209. DOI: 10.1126/science.275.5297.206.
  42. Варганян А.А., Косоруков В.С. Пироптоз – воспалительная форма клеточной гибели. *Клиническая онкогематология.* 2020;13(2):129–135. DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-2-129-135.
  43. Gao W., Yang J., Liu W., Wang Y., Shao F. Site-specific phosphorylation and microtubule dynamics control Pyrin in

- flammasome activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2016;113(33):E4857–E4866. DOI: 10.1073/pnas.1601700113.
44. Park Y.H., Wood G., Kastner D.L., Chae J.J. Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. *Nature Immunology*. 2016;17(8):914–921. DOI: 10.1038/ni.3457.
  45. Liston A., Masters S.L. Homeostasis-altering molecular processes as mechanisms of inflammasome activation. *Nat. Rev. Immunol.* 2017;17(3):208–214. DOI: 10.1038/nri.2016.151.
  46. Климентова Э.А., Сучков И.А., Егоров А.А., Калинин П.Е. Маркеры апоптоза и пролиферации клеток при воспалительно-фибропролиферативных заболеваниях сосудистой стенки. *Современные технологии в медицине*. 2020;12(4):119–128. DOI: 10.17691/stm2020.12.4.13.
  47. Anthoney N., Foldi I., Hidalgo A. Toll and toll-like receptor signalling in development. *Development*. 2018;145(9):dev156018. DOI: 10.1242/dev.156018.
  48. Feng G., Zheng K., Cao T., Zhang J., Lian M., Huang D. et al. Repeated stimulation by LPS promotes the senescence of DPSCs via TLR4/MyD88-NF- $\kappa$ B-p53/p21 signaling. *Cytotechnology*. 2018;70(3):1023–1035. DOI: 10.1007/s10616-017-0180-6.
  49. Wu K., Zhang H., Fu Y., Zhu Y., Kong L., Chen L. et al. TLR4/MyD88 signaling determines the metastatic potential of breast cancer cells. *Mol. Med. Rep.* 2018;18(3):3411–3420. DOI: 10.3892/mmr.2018.9326.
  50. Dishon S., Schumacher-Klinger A., Gilon C., Hoffman A., Nussbaum G. Myristoylation confers oral bioavailability and improves the bioactivity of c(MyD 4-4), a cyclic peptide inhibitor of MyD88. *Mol. Pharm.* 2019;16(4):1516–1522. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.8b01180.
  51. Кудрявцева В.А., Кузьмин Е.А., Моисеева А.В., Обельчакова М.С., Сеницына П.А., Филистович Т.И. и др. Молекулярные и морфологические маркеры гибели нейронов при острых нарушениях мозгового кровообращения. *Сеченовский вестник*. 2022;13(4):18–26. DOI: 10.47093/2218-7332.2022.13.4.18-32.
  52. McKenzie B.A., Mamik M.K., Saito L.B., Boghazian R., Monaco M.C., Major E.O. et al. Caspase-1 inhibition prevents glial inflammasome activation and pyroptosis in models of multiple sclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2018;115(26):E6065–E6074. DOI: 10.1073/pnas.
  53. Rolls A., Shechter R., London A., Ziv Y., Ronen A., Levy R. et al. Toll-like receptors modulate adult hippocampal neurogenesis. *Nat. Cell Biol.* 2007;9(9):1081–2008. DOI: 10.1038/ncb1629.
  54. Сергеева Т.Ф., Ширманова М.В., Загайнова Е.В., Лукьянов К.А. Современные методы исследования апоптотической гибели клеток (обзор). *Современные технологии в медицине*. 2015;7(3):172–182. DOI: 10.17691/stm2015.7.3.21.
  55. Liu L., Sun B. Neutrophil pyroptosis: new perspectives on sepsis. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2019;76(11):2031–2042. DOI: 10.1007/s00018-019-03060-1.
  56. Ouyang X., Zhou J., Lin L., Zhang Z., Luo S., Hu D. Pyroptosis, inflammasome and gasdermins in tumor immunity. *Innate Immun.* 2023;29(1-2):3–13. DOI: 10.1177/17534259221143216.
  57. Frank D., Vince J.E. Pyroptosis versus necroptosis: similarities, differences, and crosstalk. *Cell Death Differ.* 2019;26(1):99–114. DOI: 10.1038/s41418-018-0212-6.
  58. Bertheloot D., Latz E., Franklin B.S. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death. *Cell Mol. Immunol.* 2021;18(5):1106–1121. DOI: 10.1038/s41423-020-00630-3.
  59. Kaukonen K.-M., Bailey M., Pilcher D., Cooper D.J., Bello-Romero R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N. Engl. J. Med.* 2015;372(17):1629–1638. DOI: 10.1056/NEJMoa1415236.
  60. Wei Y., Yang L., Pandeya A., Cui J., Zhang Y., Li Z. Pyroptosis-induced inflammation and tissue damage. *J. Mol. Biol.* 2022;434(4):167301. DOI: 10.1016/j.jmb.2021.167301.
  61. Zheng X., Chen W., Gong F., Chen Y., Chen E. The role and mechanism of pyroptosis and potential therapeutic targets in sepsis: a review. *Front. Immunol.* 2021;12:711939. DOI: 10.3389/fimmu.2021.711939.
  62. Sun Y.-B., Zhao H., Mu D.-L., Zhang W., Cui J., Wu L. et al. Dexmedetomidine inhibits astrocyte pyroptosis and subsequently protects the brain in *in vitro* and *in vivo* models of sepsis. *Cell Death Dis.* 2019;10(3):167. DOI: 10.1038/s41419-019-1416-5.
  63. Li T., Sun H., Li Y., Su L., Jiang J., Liu Y. et al. Downregulation of macrophage migration inhibitory factor attenuates NLRP3 inflammasome mediated pyroptosis in sepsis-induced AKI. *Cell Death Discov.* 2022;8(1):61. DOI: 10.1038/s41420-022-00859-z.
  64. Pai M.H., Wu J.M., Yang P.J., Lee P.C., Huang C.C., Yeh S.L. et al. Antecedent dietary glutamine supplementation benefits modulation of liver pyroptosis in mice with polymicrobial sepsis. *Nutrients*. 2020;12(4):1086. DOI: 10.3390/nu12041086.
  65. Mierzchala-Pasierb M., Krzystek-Korpacka M., Lesnik P., Adamik B., Placzkowska S., Serek P. et al. Interleukin-18 serum levels in sepsis: correlation with disease severity and inflammatory markers. *Cytokine*. 2019;120:22–27. DOI: 10.1016/j.cyto.2019.04.003.
  66. Wu Q., Xiao Z., Pu Y., Zhou J., Wang D., Huang Z. et al. TnI and IL-18 levels are associated with prognosis of sepsis. *Postgraduate Medical Journal*. 2019;95(1123):240–244. DOI: 10.1136/postgradmedj-2018-136371.
  67. Sarkar A., Hall M.W., Exline M., Hart J., Knatz N., Gattson N.T. et al. Caspase-1 regulates *Escherichia coli* sepsis and splenic B cell apoptosis independently of interleukin-1 $\beta$  and interleukin-18. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006;174(9):1003–1010. DOI: 10.1164/rccm.200604-546OC.
  68. Wang L., Zhao H., Xu H., Liu X., Chen X., Peng Q. et al. Targeting the TXNIP-NLRP3 interaction with PSSM1443 to suppress inflammation in sepsis-induced myocardial dysfunction. *J. Cell Physiol.* 2021;236(6):4625–4639. DOI: 10.1002/jcp.30186.
  69. Cheng K.T., Xiong S., Ye Z., Hong Z., Di A., Tsang K.M. et al. Caspase-11-mediated endothelial pyroptosis underlies endotoxemia-induced lung injury. *J. Clin. Invest.* 2017;127(11):4124–4135. DOI: 10.1172/JCI94495.
  70. Kalbitz M., Fattahi F., Grailer J.J., Jajou L., Malan E.A., Zetoune F.S. et al. Complement-induced activation of the cardiac NLRP3 inflammasome in sepsis. *FASEB J.* 2016;30(12):3997–4006. DOI: 10.1096/fj.201600728R.

71. Busch K., Kny M., Huang N., Klassert T.E., Stock M., Hahn A. et al. Inhibition of the NLRP3/IL-1beta axis protects against sepsis-induced cardiomyopathy. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2021;12(6):1653–1668. DOI: 10.1002/jcsm.12763.
72. Yu P., Zhang X., Liu N., Tang L., Peng C., Chen X. Pyroptosis: mechanisms and diseases. *Signal Transduct. Target Ther.* 2021;6(1):128. DOI: 10.1038/s41392-021-00507-5.
73. Tang R., Xu J., Zhang B., Liu J., Liang C., Hua J. et al. Ferroptosis, necroptosis, and pyroptosis in anticancer immunity. *J. Hematol. Oncol.* 2020;13(1):110. DOI: 10.1186/s13045-020-00946-7.
74. Liu C., Cai B., Li D., Yao Y. Wolf-Hirschhorn syndrome candidate 1 facilitates alveolar macrophage pyroptosis in sepsis-induced acute lung injury through NEK7-mediated NLRP3 inflammasome activation. *Innate Immun.* 2021;27(6):437–447. DOI: 10.1177/17534259211035426.

---

## Вклад авторов

Одинцова И.А. – разработка концепции и дизайна, написание текста рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Чирский В.С. – написание текста рукописи, редактирование рукописи, окончательное утверждение для публикации рукописи. Слуцкая Д.Р. – поиск и анализ литературы по теме механизмов пироптоза. Андреева Е.А. – поиск и анализ литературы по теме патологии пироптоза. Березовская Т.И. – поиск и анализ литературы по теме методов выявления пироптоза.

---

## Информация об авторах

**Одинцова Ирина Алексеевна** – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой гистологии с курсом эмбриологии, ВМА им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург, odintsova-irina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0143-7402>

**Чирский Вадим Семёнович** – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической анатомии, ВМА им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург, v\_chirsky@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3215-3901>

**Слуцкая Дина Радиковна** – канд. биол. наук, доцент, доцент кафедры гистологии с курсом эмбриологии, ВМА им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург, dina\_hanieva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3910-2621>

**Андреева Елена Анатольевна** – канд. мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии, ВМА им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург, toggg@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1973-9211>

**Березовская Татьяна Ионовна** – преподаватель, кафедра гистологии с курсом эмбриологии, ВМА им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург, lapi2@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0009-1591-9152>

(✉) Слуцкая Дина Радиковна, dina\_hanieva@mail.ru

Поступила в редакцию 23.09.2023;  
одобрена после рецензирования 01.11.2023;  
принята к публикации 02.11.2023