

**Кадочникова Анна Александровна**, студентка,  
Уральский государственный медицинский университет

**Якупова Жанна Булатовна**, студентка,  
Уральский государственный медицинский университет

**Вечкаева Ирина Викторовна**,  
доцент, кандидат медицинских наук,  
Уральский государственный медицинский университет

## **ПИРОПТОЗ: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ И РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА**

**Аннотация.** Пироптоз – это воспалительная форма клеточной гибели, которая развивается в ответ на инфицирование патогенными микроорганизмами, повреждение тканей или другие стрессовые сигналы. При этом образуются инфламмосомы – особые мультибелковые комплексы, происходит активация воспалительных каспаз и выработка цитокинов. В данной статье рассмотрены молекулярные механизмы пироптоза и его участие в патогенезе болезни Альцгеймера. Показано, что амилоид- $\beta$  и окислительный стресс запускают сборку инфламмосомы, усиливая нейровоспаление и агрегацию амилоидных бляшек.

**Ключевые слова:** Пироптоз, инфламмосомы, гасдермин.

### **Введение**

Гибель клеток представляет собой взаимосвязанный, сложно регулируемый процесс, необходимый для поддержания тканевого гомеостаза и предотвращения развития патологий. Наряду с такими классическими формами, как некроз, апоптоз и аутофагия, сегодня особое внимание исследователей привлекает пироптоз – программируемая воспалительная форма гибели клеток. За последние годы появилось все больше исследований, указывающих на его роль в патогенезе таких социально значимых заболеваний, как сепсис, нейродегенеративные расстройства (болезнь Альцгеймера), инфаркт миокарда, воспалительные болезни кишечника и аутоиммунные процессы.

Впервые пироптотическая гибель была замечена А. Фридендером в 1986 году, который описал нетипичную смерть обработанных токсином сибирской язвы макрофагов с высвобождением содержимого [1]. Позднее в 1992 году А. Зичлинский и соавт., доказали, что инфицированные *Shigella flexneri* макрофаги погибали в результате процесса, опосредованного каспазой-1 [2]. Изначально эту форму клеточной гибели определили как апоптоз из-за зависимости от каспазы, повреждении ДНК и конденсации хроматина [3]. В 2001 году В.Т. Куксон и М.А. Бреннан обнаружили механизм клеточного самоуничтожения в инфицированных *Salmonella typhimurium* макрофагах, который назвали пироптозом. В переводе с греческого корень «pyro» означает огонь, а «ptosis» – падение. Так появилось первое определение пироптоза, отличающее его от апоптоза – невоспалительной программы гибели клеток. Большое значение имело открытие Ф. Мартиноном в 2002 году инфламмосом – высокомолекулярных комплексов, активирующих воспалительные каспазы и  $\text{IL-1}\beta$ , имеющих важнейшее значение в развитии пироптоза [4]. Объем исследований данного процесса значительно расширился после открытия семейства белков гасдерминов, играющих ключевую роль в образовании пор на клеточной мембране [5].

На сегодняшний момент под термином пироптоз понимают литическую провоспалительную форму запрограммированной клеточной гибели, возникающую в ответ на широкий спектр воздействий и завершающуюся потерей целостности плазматической мембраны.



*Цель исследования* – на основании анализа современной научной литературы систематизировать и обобщить данные о молекулярных механизмах пироптоза и охарактеризовать его роль в патогенезе болезни Альцгеймера.

#### **Материал и методы**

Был проведён обзор научной литературы за период с февраля по март 2026 года с использованием баз данных PubMed, Cyberleninka и Open Access-ресурсов (Nature, Science, Cell и др.). Поиск осуществлялся по ключевым словам: «pyroptosis», «pyroptosis molecular mechanisms», «inflammasome», «gasdermin D», «Alzheimer's disease pyroptosis», «NLRP3», «neuroinflammation», «caspase-1» и «пироптоз». Общее количество найденных публикаций превысило 50 источников. После исключения работ, не затрагивающих молекулярные аспекты пироптоза и его нейродегенеративную роль, для анализа были отобраны и включены в обзор 53 наиболее релевантных источника, охватывающих период с 1986 по 2025 год.

#### **Пироптоз и его механизмы**

Наиболее подробно явление пироптоза описано для клеток иммунной защиты, прежде всего моноцитов и макрофагов [6, 7]. Установлено, что инициирующими факторами пироптоза в этих клетках выступают патогенные микроорганизмы или повреждение тканей. Ведущую роль в распознавании патогенно-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMPs) и молекулярных фрагментов, ассоциированных с повреждениями, (DAMPs) играют различные рецепторы распознавания образов (PRR), расположенные, в основном на клетках врожденного иммунитета [8]. При этом существуют два механизма распознавания «опасных» сигналов: внеклеточный и внутриклеточный, ключевыми элементом которых является различные классы PRR: Толл-подобные рецепторы (TLR), (RIG)-I-подобные рецепторы (RLR) и рецепторы, похожие на нуклеотидно-связывающие домены олигомеризации (NLR) [9].

Внеклеточный механизм заключается в распознавании лиганда с помощью TLR (TLR 1, 2, 4, 5 и 6), расположенных на поверхности клеток. Возбуждение TLR приводит к привлечению различных адаптеров: белков дифференцировки миелоидов 88 (MyD88), белков-ассоциированных с TIR (TIRAP), IFN- $\beta$ -индуцирующих адаптеров с TIR-доменом (TRIF) и TRIF-связанной молекулой – адаптеров (TRAM). При этом, различные представители TLR селективно используют определенные адаптеры. Например, 88 (MyD88) в качестве «передатчика» используют все TLR, за исключением TLR3. При этом формируется комплекс IRAK, TRAF6 и IRF-5, которые катализируют цепь полиубиквитинов и активируют транскрипционные факторы NF- $\kappa$ B и IRF-3, что приводит к индукции провоспалительных цитокинов и IFN типа I. Аналогично процесс протекает через TIRAP. TRIF-зависимый путь характерен для TLR3, TLR4, TLR7 и TLR9, но не для TLR2. С одной стороны, через TRIF активируется рецептор 1 (RIP1), который отвечает за активацию NF- $\kappa$ B и выработку цитокинов, с другой – TRIF активирует IRF - 3, что приводит к синтезу интерферона- $\beta$  (IFN- $\beta$ ). TRAM выступает в роли мостового адаптера между TLR4 и TRIF.

Таким образом, возбуждение TLR приводит к клеточной активации по MyD88 – зависимому и TRIF-зависимому путям, приводящим к экспрессии генов провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли (TNF), IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$  и интерферон типа I (IFN).

RLR и NLR являются цитозольными рецепторами и участвуют во внутриклеточном механизме распознавании образов, при этом NLR – основные компоненты инфламмасом – мультибелковых комплексов, участвующих в каноническом и неканоническом инфламмасомных путях пироптоза.

Среди NLR в развитии пироптоза доказано участие подсемейств, содержащих пирин (PYD), домен рекрутации каспаз CARD (NACHT или NOD), повторы, богатые лейцином на C-конце (LRR) [10, 11].



Канонический путь пироптоза заключается в том, что NOD – рецепторы специфически обнаруживают  $\gamma$ -D-глутамил-мезо-диаминопимелиновую кислоту (iE-DAP) и мурамилдипептид (MDP) бактериальной клетки, после чего взаимодействуют с адаптерным белком ASC, содержащим гомотипичный домен PYD, в результате чего ASC самоассоциируется, образуя пироптосомы. Эти пироптосомы взаимодействуют с эффекторным белком прокаспазой-1, индуцируя ее активацию, что приводит к созреванию провоспалительных цитокинов: интерлейкина 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) и интерлейкина-18 (IL-18), а также к расщеплению белка гасдермина D. Рассеянный N-конечный домен гасдермина D самособирается, образуя поры в плазматической мембране, вызывая тем самым пироптоз [12].

NLR, содержащие CARD, могут напрямую взаимодействовать с прокаспазой-1 и активировать ее. Неканонический путь пироптоза чаще индуцируют грамтрицательные вирусы, содержащие на поверхности внешней мембраны липополисахариды (LPS). Непосредственно связываясь с LPS воспалительные каспазы – 4,5,11 запускает канонический инфламмосомный путь, так как самостоятельно расщеплять про-IL-1 $\beta$ /про-IL-18 они не могут.

В настоящее время все больше исследований сигнальных путей пироптоза указывают на пересечение с апоптозом. Не так давно стало известно, что помимо воспалительных каспаз активировать пироптоз могут апоптотические каспазы (каспазы – 3,8), организуя апоптотический каспаза-опосредованный путь. Было доказано, что после обработки аминокислотой Asp270 представителя семейства гасдерминов – DFNA5, образуется некротический фрагмент DFNA5-N, который транслоцируется в плазматическую мембрану и образует в ней поры [13].

Примечательно, что каспаза-8 может расщеплять про-IL-1 $\beta$  на том же месте, что и каспаза-1, и связываться с инфламмосомным сенсорным белком - NRLP3, что приводит к пироптотической гибели клеток, опосредованной гасдермином D [14, 15, 16].

В развитии пироптоза также участвуют сериновые протеазы – гранзим А и В (GZMA и GZMB) [17]. Любопытно, но в отличие от путей рецепторов смерти клетки, гранзимы, вырабатываемые цитотоксическими Т-лимфоцитами, доставляются в клетки через поры, образованные перфорином. Гранзим А (GZMA) может расщеплять гасдермин В и вызывать образование пор в мембране [18, 19, 20, 21]. Гранзим В (GZMB) как напрямую расщепляет гасдермин Е, так и косвенно - через активацию каспазы-3.

Итак, в настоящее время изучены четыре отдельных сигнальных пути пироптоза: канонический и неканонический инфламмосомные, апоптотический каспаза-опосредованный и гранзимный пути. Несмотря на различие в функциональных субстратах, все они заканчиваются быстрым разрывом плазматической мембраны и высвобождением провоспалительного внутриклеточного содержимого: ДНК, АТФ, РНК, белков теплового шока, жирных кислот, цитокинов и др. Анализ литературы свидетельствует, что пути пироптоза еще не до конца изучены, однако доказанной является критическая роль активации белков гасдерминов через каспазы. Этот факт также подчеркивают строгую перекрёстную регуляцию между пироптозом и другими видами клеточной гибели и указывают на наличие связей между ними.

#### **Пироптоз в патогенезе болезни Альцгеймера**

Болезнь Альцгеймера (БА) – нейродегенеративное расстройство с постепенным дебютом в пресенильном или старческом возрасте, характеризующееся прогрессирующим ухудшением памяти и когнитивных функций с развитием деменции [22, 23]. Ключевым звеном в патогенезе БА, согласно наиболее распространенной теории амилоидного каскада, является отложение амилоидных  $\beta$  (A $\beta$ ) бляшек и образование нейрофибриллярных клубков (NFT) [24, 25, 26]. Механизм образования бляшек заключается в нарушении метаболизма белка-предшественника амилоида (APP). В результате чего образуются патогенные амилоидные пептиды, усиливающие митохондриальный окислительный стресс с накоплением



свободных форм кислорода (ROS) [27, 28]. Эти пептиды также способны агрегировать с образованием протофибрилл, которые скручиваются в нерастворимые фибриллярные клубки, содержащие повторы  $\beta$ -цепей [29, 30]. В конечном итоге снижается метаболизм клетки, она повреждается и гибнет.

Механизмы, связанные с воспалительной гибелью нейронов и приводящие к потере функционирующей ткани при БА, участие микроглии в этих процессах, до сих пор не ясны, однако появляется все больше исследований доказывающих участие микроглиального пироптоза в различных нейродегенеративных заболеваниях [31, 32, 33, 34, 35]. Генетические исследования Хоффмана обосновали роль NLRP3 как сигнального белка, участвующего в регуляции воспаления [36]. Доказано, что ингибирование пироптоза, вызванного инфламмасомой NLRP3, способствует облегчению патогенеза БА [37, 38]. Таким образом, появилась гипотеза о пироптической гибели клеток, опосредованной активацией инфламмасы NLRP3 резидентных иммунных клеток, в патогенезе болезни Альцгеймера.

Классическими триггерами для возбуждения NLRP3 являются патогенно-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMPs), но в контексте болезни Альцгеймера интерес связан с возбуждением рецепторов молекулярными фрагментами, ассоциированными с повреждениями (DAMPs). Каноничным механизмом активации NLRP3 состоит из 2 этапов: прайминг и стимул [39]. Ключевым процессом на этапе прайминга является распознавание молекулярных паттернов TLR и активацией NF- $\kappa$ B – фактора, который перемещается в ядро и стимулирует экспрессию NLRP3. Для развития второго этапа и дальнейшей сборки инфламмасы необходим стимул, в качестве которого при БА выступают «немикробные» факторы, среди которых особое место занимают свободные кислородные формы (ROS). Окислительный стресс как сильнейший триггер для активации инфламмасы угнетает аутофагический клиренс, что в конечном итоге повышает токсичность нейронов и когнитивные дефициты, вызванные A $\beta$  [40, 41, 42]. Эти результаты подтверждают исследования с агонистами G-белок-связанного рецептора 40 (GPR40), которые доказали терапевтический потенциал активации GPR40 на дисфункцию митохондрий, нарушенную аутофагию и нейровоспаление [43]. Сейчас появляется все больше данных, свидетельствующих об активации NLRP3 без участия инфекционных факторов. В качестве стерильных стимулов были доказаны: лизосомальная дисфункция, внеклеточные молекулы АТФ, высвободившиеся после гибели соседних клеток, метаболиты трикарбоновой кислоты (ТСА), регуляторы синтеза жирных кислот, гипоксия и др [44, 45, 46, 47, 48]. После стимуляции активированная инфламмама рекрутирует ASC и прокаспазу-1, которая приводит к выработке IL-1 $\beta$ , IL-18 и расщеплению белка гасдермина D (GSDMD). ASC-пятна в микроглии быстро связываются с A $\beta$  и ускоряют образование амилоидных олигомеров и агрегатов, усиливая патологию БА [49].

Учитывая результаты исследований И. Лян и соавт., согласно которым ингибирование каспазы-1 улучшает целостность гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и предотвращает потерю матриксных металлопротеиназ, можно предположить, что канонический инфламматический путь пироптоза поддерживает нейровоспаление и приводит к прогрессированию дегенерации мозговой ткани [50, 51, 52].

### **Заключение**

Таким образом, пироптоз представляет собой уникальную форму программируемой клеточной гибели, реализующуюся через канонический, неканонический, апоптотический каспаза-опосредованный и гранзимный сигнальные пути. Ключевым звеном, независимо от пути активации, выступает образование пор в плазматической мембране белками семейства гасдерминов, что ведёт к высвобождению провоспалительного содержимого и поддержанию воспаления. Анализ литературы подтверждает большую роль микроглиального пироптоза, опосредованного активацией инфламмасы NLRP3 и расщеплением гасдермина D, в



патогенезе болезни Альцгеймера. Такие триггеры, как окислительный стресс и накопление амилоида- $\beta$ , запускают сборку инфламмосомы, что не только усиливает нейровоспаление через продукцию IL-1 $\beta$  и IL-18, но и способствует агрегации амилоидных бляшек. Полученные данные открывают перспективы для разработки нейропротекторной терапии, направленной на ингибирование компонентов инфламмосомы или эффекторных молекул пироптоза, что потенциально позволит замедлить прогрессирование нейродегенерации.

*Список литературы:*

1. Friedlander AM. Macrophages are sensitive to anthrax lethal toxin through an acid-dependent process. *J Biol Chem*. 1986 Jun 5;261(16):7123-6. PMID: 3711080.
2. Zychlinsky A, Prevost MC, Sansonetti PJ. Shigella flexneri induces apoptosis in infected macrophages. *Nature*. 1992 Jul 9;358(6382):167-9. doi: 10.1038/358167a0. PMID: 1614548.
3. 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.
4. Куксон ВТ, Бреннан МА. Провоспалительная программируемая клеточная смерть. *Тенденции микробиола*. 2001; 9:113–4. DOI: 10.1016/s0966-842x(00)01936-3.
5. 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.
6. Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science*. 2002 Apr 12;296(5566):301-5. doi: 10.1126/science.1071059. PMID: 11951032.
7. Shi J, et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death. *Nature*. 2015;526:660–665. doi: 10.1038/nature15514. (Rathkey JK, Benson BL, Chirieleison SM, Yang J, Xiao TS, Dubyak GR, Huang AY, Abbott DW. Live-cell visualization of gasdermin D-driven pyroptotic cell death. *J Biol Chem*. 2017 Sep 1;292(35):14649-14658. doi: 10.1074/jbc.M117.797217. Epub 2017 Jul 18. PMID: 28726636; PMCID: PMC5582855.)
8. Bertheloot D, Latz E, Franklin BS. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death. *Cell Mol Immunol*. 2021 May;18(5):1106-1121. doi: 10.1038/s41423-020-00630-3. Epub 2021 Mar 30. PMID: 33785842; PMCID: PMC8008022.
9. Shi J, et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death. *Nature*. 2015;526:660–665. doi: 10.1038/nature15514.
10. Kufer TA, Sansonetti PJ. Sensing of bacteria: NOD a lonely job. *Curr Opin Microbiol*. 2007 Feb;10(1):62-9. doi: 10.1016/j.mib.2006.11.003. Epub 2006 Dec 11. PMID: 17161646.
11. Ting JP, Lovering RC, Alnemri ES, Bertin J, Boss JM, Davis BK, Flavell RA, Girardin SE, Godzik A, Harton JA, Hoffman HM, Hugot JP, Inohara N, Mackenzie A, Maltais LJ, Nunez G, Ogura Y, Otten LA, Philpott D, Reed JC, Reith W, Schreiber S, Steimle V, Ward PA. The NLR gene family: a standard nomenclature. *Immunity*. 2008 Mar;28(3):285-7. doi: 10.1016/j.immuni.2008.02.005. PMID: 18341998; PMCID: PMC2630772.
12. Kesavardhana S, Malireddi RKS, Kanneganti TD. Caspases in Cell Death, Inflammation, and Pyroptosis. *Annu Rev Immunol*. 2020 Apr 26;38:567-595. doi: 10.1146/annurev-immunol-073119-095439. Epub 2020 Feb 4. PMID: 32017655; PMCID: PMC7190443.
13. Rogers C, Fernandes-Alnemri T, Mayes L, Alnemri D, Cingolani G, Alnemri ES. Cleavage of DFNA5 by caspase-3 during apoptosis mediates progression to secondary necrotic/pyroptotic cell death. *Nat Commun*. 2017 Jan 3;8:14128. doi: 10.1038/ncomms14128. PMID: 28045099; PMCID: PMC5216131.
14. Zhao M, Guo J, Gao Q-H, Wang H, Wang F, Wang Z-R, Liu S-J, Deng Y-J, Zhao Z-W, Zhang Y-Y and Yu W-X (2023) Relationship between pyroptosis-mediated inflammation and the pathogenesis of prostate disease. *Front. Med*. 10:1084129. doi: 10.3389/fmed.2023.1084129



15. Van Opdenbosch N, Lamkanfi M. Caspases in Cell Death, Inflammation, and Disease. *Immunity*. 2019 Jun 18;50(6):1352-1364. doi: 10.1016/j.immuni.2019.05.020
16. Maelfait J, Vercammen E, Janssens S, Schotte P, Haegman M, Magez S, Beyaert R. Стимуляция толлоподобных рецепторов 3 и 4 индуцирует созревание IL-1beta каспазой-8. *J Exp. Med.* 2008; 205:1967–1973. doi: 10.1084/jem.20071632.
17. Yang J, Jiang J. Gasdermins: a dual role in pyroptosis and tumor immunity. *Front Immunol.* 2024 Jan 18;15:1322468. doi: 10.3389/fimmu.2024.1322468. PMID: 38304430; PMCID: PMC10830654.
18. Rasi V, Wood DC, Eickhoff CS, Xia M, Pozzi N, Edwards RL, Walch M, Bovenschen N and Hoft DF (2021) Granzyme A Produced by  $\gamma$ 9 $\delta$ 2 T Cells Activates ER Stress Responses and ATP Production, and Protects Against Intracellular Mycobacterial Replication Independent of Enzymatic Activity. *Front. Immunol.* 12:712678. doi: 10.3389/fimmu.2021.712678
19. Zhou Z, He H, Wang K, Shi X, Wang Y, Su Y et al. Granzyme A From Cytotoxic Lymphocytes Cleaves GSDMB to Trigger Pyroptosis in Target Cells. *Science* (2020) 368(6494):eaaz7548. doi: 10.1126/science.aaz7548
20. Campbell RA, Franks Z, Bhatnagar A, Rowley JW, Manne BK, Supiano MA, Schwertz H, Weyrich AS, Rondina MT. Granzyme A in Human Platelets Regulates the Synthesis of Proinflammatory Cytokines by Monocytes in Aging. *J Immunol.* 2018 Jan 1;200(1):295-304. doi: 10.4049/jimmunol.1700885. Epub 2017 Nov 22. PMID: 29167233; PMCID: PMC5736423.
21. Schanoski A, SLeTT, Kaiserman D, Rowe C, Prow N, ABarboza D, Det al. Granzyme A in Chikungunya and Other Arboviral Infections. *Front Immunol* (2019) 10:3083. doi: 10.3389/fimmu.2019.03083
22. Ткачева О.Н., Яхно Н.Н., Незнанов Н.Г. и др. Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2025;125(3-3):7-149.
23. Tarawneh R., Holtzman D. M. The Clinical Problem of Symptomatic Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment // *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine.* 2012. Т. 2. № 5. С. a006148-a006148.
24. Tiantian Guo, Denghong Zhang, Yuzhe Zeng, Timothy Yu Huang, Huaxi Xu, and Yingjun Zhao Molecular and cellular mechanisms underlying the pathogenesis of Alzheimer's disease July 16, 2020 doi: 10.1186/s13024-020 00391-7
25. D. M. Walsh, I. Klyubin, G. M. Shankar, M. Townsend, Yu. V. Fadeeva, V. Betts, M. B. Podlisny, D. P. Cleary, and K. Kh. Rowan M.J., Selko D.J. The role of Abeta cellular oligomers in Alzheimer's disease and the possibility of therapeutic intervention. *Biochem Juice Trans.* 2005; 33:1087–1090
26. Shankar G.M., Lee S., Mehta T.H., Garcia-Muñoz A., Shepardson N.E., Smith I., Brett F.M., Farrell M.A., Rowan M.J., Lemer K.A. et al. Dimers of beta-amyloid protein, isolated directly from the brain of Alzheimer's patients, impair synaptic plasticity and memory. *Nat Med.* 2008; 14:837–842
27. Fernandez-Lizarbe S, Pascual M, Guerri C. Critical role of TLR4 response in the activation of microglia induced by ethanol. *J Immunol.* 2009 Oct 1;183(7):4733-44. doi: 10.4049/jimmunol.0803590. Epub 2009 Sep 14. PMID: 19752239.
28. Saido T, Leissring MA. Proteolytic degradation of amyloid  $\beta$ -protein. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012 Jun;2(6):a006379. doi: 10.1101/cshperspect.a006379. PMID: 22675659; PMCID: PMC3367539.
29. D. M. Walsh, I. Klyubin, G. M. Shankar, M. Townsend, Yu. V. Fadeeva, V. Betts, M. B. Podlisny, D. P. Cleary, and K. Kh. Rowan M.J., Selko D.J. The role of Abeta cellular oligomers in Alzheimer's disease and the possibility of therapeutic intervention. *Biochem Juice Trans.* 2005; 33:1087–1090



30. Shankar G.M., Lee S., Mehta T.H., Garcia-Muñoz A., Shepardson N.E., Smith I., Brett F.M., Farrell M.A., Rowan M.J., Lemer K.A. et al. Dimers of beta-amyloid protein, isolated directly from the brain of Alzheimer's patients, impair synaptic plasticity and memory. *Nat Med.* 2008; 14:837–842

31. Патлай Н.И., Сотников Е.Б., Тучина О.П. роль микроглиальных цитокинов в модуляции нейрогенеза во взрослом мозге // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2020. № 5. С. 15-23; URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=13062>

32. Seol Y, Ki S, Ryu HL, Chung S, Lee J and Ryu H (2020) How Microglia Manages Non-cell Autonomous Vicious Cycling of A $\beta$  Toxicity in the Pathogenesis of AD. *Front. Mol. Neurosci.* 13:593724. doi: 10.3389/fnmol.2020.593724

33. Moonen, S., Koper, M.J., Van Schoor, E. et al. Pyroptosis in Alzheimer's disease: cell type-specific activation in microglia, astrocytes and neurons. *Acta Neuropathol* 145, 175–195 (2023).

34. Liao Y, Wang X, Huang L, Qian H, Liu W. Mechanism of pyroptosis in neurodegenerative diseases and its therapeutic potential by traditional Chinese medicine. *Front Pharmacol.* 2023 Jan 13;14:1122104. doi: 10.3389/fphar.2023.1122104. PMID: 36713841; PMCID: PMC9880437.

35. Tschopp J, Schroder K. NLRP3 inflammasome activation: The convergence of multiple signalling pathways on ROS production? *Nat Rev Immunol.* 2010 Mar;10(3):210-5. doi: 10.1038/nri2725. Epub 2010 Feb 19. PMID: 20168318.

36. Cristovão G, Pinto MJ, Cunha RA, Almeida RD and Gomes CA (2014) Activation of microglia bolsters synapse formation. *Front. Cell. Neurosci.* 8:153. doi: 10.3389/fncel.2014.00153

37. Hoffman HM, Wright FA, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Identification of a locus on chromosome 1q44 for familial cold urticaria. *Am J Hum Genet.* 2000 May;66(5):1693-8. doi: 10.1086/302874. Epub 2000 Mar 30. PMID: 10741953; PMCID: PMC1378006.

38. Pavek, S. (1999) "Genetic Linkage of the Muckle-Wells Syndrome to Chromosome 1q44," *American Journal of Human Genetics.* doi: 10.1086/302589.

39. Venegas C, Kumar S, Franklin BS, Dierkes T, Brinkschulte R, Tejera D, Vieira-Saecker A, Schwartz S, Santarelli F, Kummer MP, Griep A, Gelpi E, Beilharz M, Riedel D, Golenbock DT, Geyer M, Walter J, Latz E, Heneka MT. Microglia-derived ASC specks cross-seed amyloid- $\beta$  in Alzheimer's disease. *Nature.* 2017 Dec 20;552(7685):355-361. doi: 10.1038/nature25158. PMID: 29293211.

40. Amores-Iniesta J, Barberà-Cremades M, Martínez CM, Pons JA, Revilla-Nuin B, Martínez-Alarcón L, Di Virgilio F, Parrilla P, Baroja-Mazo A, Pelegrín P. Extracellular ATP Activates the NLRP3 Inflammasome and Is an Early Danger Signal of Skin Allograft Rejection. *Cell Rep.* 2017 Dec 19;21(12):3414-3426. doi: 10.1016/j.celrep.2017.11.079. PMID: 29262323; PMCID: PMC5746605.

41. Halle A, Hornung V, Petzold GC, Stewart CR, Monks BG, Reinheckel T, Fitzgerald KA, Latz E, Moore KJ, Golenbock DT. The NALP3 inflammasome is involved in the innate immune response to amyloid-beta. *Nat Immunol.* 2008 Aug;9(8):857-65. doi: 10.1038/ni.1636. Epub 2008 Jul 11. PMID: 18604209; PMCID: PMC3101478.

42. Raha S, Robinson BH. Mitochondria, oxygen free radicals, disease and ageing. *Trends Biochem Sci.* 2000 Oct;25(10):502-8. doi: 10.1016/s0968-0004(00)01674-1. PMID: 11050436.

43. Pavek, S. (1999) "Genetic Linkage of the Muckle-Wells Syndrome to Chromosome 1q44," *American Journal of Human Genetics.* doi: 10.1086/302589.

44. Folco EJ, Sukhova GK, Quillard T, Libby P. Moderate hypoxia potentiates interleukin-1 $\beta$  production in activated human macrophages. *Circ Res.* 2014 Oct 24;115(10):875-83. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.304437. Epub 2014 Sep 2. PMID: 25185259; PMCID: PMC4209192.



45. Patel MN, Carroll RG, Galván-Peña S, Mills EL, Olden R, Triantafilou M, Wolf AI, Bryant CE, Triantafilou K, Masters SL. Inflammasome Priming in Sterile Inflammatory Disease. *Trends Mol Med.* 2017 Feb;23(2):165-180. doi: 10.1016/j.molmed.2016.12.007. Epub 2017 Jan 18. PMID: 28109721.
46. Panchanathan R, Liu H, Choubey D. Hypoxia primes human normal prostate epithelial cells and cancer cell lines for the NLRP3 and AIM2 inflammasome activation. *Oncotarget.* 2016 May 10;7(19):28183-94. doi: 10.18632/oncotarget.8594. PMID: 27058421; PMCID: PMC5053719.
47. Lampropoulou V, Sergushichev A, Bambouskova M, Nair S, Vincent EE, Loginicheva E, Cervantes-Barragan L, Ma X, Huang SC, Griss T, Weinheimer CJ, Khader S, Randolph GJ, Pearce EJ, Jones RG, Diwan A, Diamond MS, Artyomov MN. Itaconate Links Inhibition of Succinate Dehydrogenase with Macrophage Metabolic Remodeling and Regulation of Inflammation. *Cell Metab.* 2016 Jul 12;24(1):158-66. doi: 10.1016/j.cmet.2016.06.004. Epub 2016 Jun 30. PMID: 27374498; PMCID: PMC5108454.
48. Metabolic Remodeling and Regulation of Inflammation. *Cell Metab.* 2016 Jul 12;24(1):158-66. doi: 10.1016/j.cmet.2016.06.004. Epub 2016 Jun 30. PMID: 27374498; PMCID: PMC5108454.
49. Losa M, Emmenegger M, De Rossi P, Schürch PM, Serdiuk T, Pengo N, Capron D, Bieli D, Bargenda N, Rupp NJ, Carta MC, Frontzek KJ, Lysenko V, Reimann RR, Schwarz P, Nuvolone M, Westermark GT, Nilsson KPR, Polymenidou M, Theocharides AP, Hornemann S, Picotti P, Aguzzi A. The ASC inflammasome adapter governs SAA-derived protein aggregation in inflammatory amyloidosis. *EMBO Mol Med.* 2024 Sep;16(9):2024-2042. doi: 10.1038/s44321-024-00107-0. Epub 2024 Jul 30. PMID: 39080493; PMCID: PMC11393341.
50. Wan W, Cao L, Liu L, Zhang C, Kalionis B, Tai X, Li Y, Xia S. A $\beta$ (1-42) oligomer-induced leakage in an in vitro blood-brain barrier model is associated with up-regulation of RAGE and metalloproteinases, and down-regulation of tight junction scaffold proteins. *J Neurochem.* 2015 Jul;134(2):382-93. doi: 10.1111/jnc.13122. Epub 2015 Apr 24. PMID: 25866188.
51. Liang Y, Song P, Chen W, Xie X, Luo R, Su J, Zhu Y, Xu J, Liu R, Zhu P, Zhang Y and Huang M (2021) Inhibition of Caspase-1 Ameliorates Ischemia-Associated Blood-Brain Barrier Dysfunction and Integrity by Suppressing Pyroptosis Activation. *Front. Cell. Neurosci.* 14:540669. doi: 10.3389/fncel.2020.540669
52. Tarawneh R., Holtzman D. M. The Clinical Problem of Symptomatic Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment // Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 2012. T. 2. № 5. C. a006148-a006148.

