

**ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ КАСКАД КРИСТАЛЛОВ МОНОНАТРИЕВО-  
УРАТА В ПАТОГЕНЕЗЕ ПОДАГРЫ: КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ  
ОСНОВЫ NLRP3-ИНФЛАММАСОМЫ, IL-1 $\beta$  И ВРОЖДЁННОГО  
ИММУННОГО ОТВЕТА**

**Бекмуродова Малика Рузимурод кизи**

*Студент Самаркандского государственного  
медицинского университета, №2 лечебная работа, 5 курса  
[bekmurodovamalika15@gmail.com](mailto:bekmurodovamalika15@gmail.com)*

**Пардаева Азизабону Улугбек кизи**

*Студент Самаркандского государственного  
медицинского университета, №2 лечебная работа, 3 курса  
[azilider290@gmail.com](mailto:azilider290@gmail.com)*

**Ганиев Асадбек Улугбекович**

*Студент Самаркандского государственного  
медицинского университета, №2 лечебная работа, 4 курса  
[@asadbekjon21gmail.com](mailto:@asadbekjon21gmail.com)*

**Научный руководитель: Тоиров Достон Рустамович**

*доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Самаркандского  
государственного медицинского университета, PhD.*

**АННОТАЦИЯ:** Острый приступ подагры представляет собой классический пример стерильного воспаления, не связанного с инфекцией, и отличается от гнойного воспаления. Последние исследования показали, что в патогенезе подагры ключевую роль играет воспалительная реакция, приводящая к высвобождению интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) из лейкоцитов. Этот процесс запускает каскад реакций с участием множества цитокинов и медиаторов. В этом контексте особое значение имеет инфламмасома NLRP3, однако биохимические механизмы её активации до конца не изучены. В настоящей статье рассматриваются известные механизмы воспаления, индуцированного уратными кристаллами, а также определяются направления, требующие более глубокого научного изучения.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** Подагра, цитокины, интерлейкин-1 $\beta$ , каскадные реакции, медиаторы, инфламмасома, мононатриевая соль мочевой кислоты, гиперурикемия, хемотаксические факторы нейтрофилов, нейтрофилы, макрофаги, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, нокаут, адаптерный белок ASC

**ВВЕДЕНИЕ:** Острый подагрический артрит, особенно поражение первого плюснефалангового (1-МПФ) сустава, обусловлен воспалительной реакцией тканей сустава в результате отложения кристаллов моноурата натрия (МУН). Связь между накоплением кристаллов МУН и воспалением сустава впервые была продемонстрирована Гарродом, который разработал метод определения уровня мочевой кислоты — тест Thread-Test и пришёл к выводу, что «уратные соли являются причиной воспаления, а не его следствием».

В древней медицинской литературе, начиная от Гиппократов до Шарко, подагрические приступы описывались как внезапные и острые воспалительные состояния: «Начало подагры резкое и внезапное, часто возникает ночью. Пациент ощущает сильную боль... обычно в первом плюснефаланговом суставе большого пальца, сустав быстро краснеет и опухает; сосуды стопы расширяются, нога приобретает синеватый оттенок и иногда появляются кровоизлияния» — Ж.-М. Шарко, «Болезни пожилого возраста», 1890 г.

Это описание отражает все классические признаки острого воспаления. После того как Маккарти и Холландер обнаружили, что кристаллы, найденные в синовиальной жидкости, состоят из моноурата натрия, стало несомненным, что именно уратные кристаллы являются основной причиной этого воспалительного процесса. Эти наблюдения побудили к углублённому изучению путей воспаления, особенно связи между отложением кристаллов и воспалением тканей.

За последние десятилетия особое внимание уделяется врождённой иммунной системе и её роли в развитии воспалительных и иммунных реакций в ответ на инфекцию или повреждение. В отличие от адаптивного иммунитета, врождённый иммунитет обеспечивает быструю и первичную реакцию на микроорганизмы и повреждённые ткани. Он инициирует воспалительную реакцию и в дальнейшем активирует клетки адаптивного иммунного ответа. Современные научные подходы акцентируют внимание на взаимодействии между так называемыми сигналами опасности (DAMPs — danger-associated molecular patterns), выделяемыми из погибших клеток или повреждённых тканей, и клетками врождённого иммунитета. Кристаллы моноурата натрия относятся к таким сигналам и активируют иммунный ответ организма.

В данной статье рассматриваются новейшие научные данные о том, как кристаллы МУН воздействуют на клетки иммунной системы, а также проводится интеграция этих данных с ранее известными сведениями для более глубокого понимания механизмов воспаления при подагре.

**ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ:** Приступы подагры традиционно рассматриваются как пример стерильного воспаления, то есть воспаления, не связанного с инфекцией. Ключевым фактором в патогенезе данного состояния являются кристаллы

моноурата натрия (МУН), которые формируются, когда уровень мочевой кислоты в плазме крови превышает предел её растворимости (примерно 7 мг/дл или 420 мкмоль/л). Однако растворимость мочевой кислоты зависит не только от её концентрации. На этот процесс также влияют такие факторы, как уровень pH биологических жидкостей, ионная сила, температура, а также степень связывания уратов с белками плазмы.

### **Кристаллические факторы и клеточные реакции**

#### **Образование кристаллов:**

Образование кристаллов моноурата натрия (МУН) обычно происходит, когда уровень мочевой кислоты в плазме крови превышает порог её растворимости (приблизительно 7 мг/дл или 420 мкмоль/л). Однако концентрация — не единственный определяющий фактор, и было установлено, что на растворимость уратов также влияет ряд других параметров. Клинические наблюдения показывают, что у некоторых пациентов с гиперурикемией в течение многих лет не развивается никаких симптомов. Это свидетельствует о том, что образование уратных кристаллов и их способность вызывать воспаление могут существенно различаться в зависимости от модифицирующих факторов, присутствующих в биологических жидкостях. Кроме того, у ряда пациентов уже имеются отложения МУН, но заболевание протекает в клинически атипичной — бессимптомной — форме. Это указывает на наличие тканевого уровня иммунной регуляции по отношению к уратным кристаллам.

До настоящего времени точные причины, по которым у одних пациентов с гиперурикемией развивается подагра, а у других — нет, остаются неизвестными. Исследования *in vitro* показали, что такие параметры, как pH, температура, ионная сила, а также связывание мочевой кислоты с макромолекулами плазмы, значительно влияют на растворимость уратов. В экспериментах, проведённых Кацем и Шубертом, было показано, что протеогликаны, полученные из соединительной ткани, могут повышать растворимость уратов. Кроме того, установлено, что не только растворимость мочевой кислоты, но и её способность вызывать воспаление зависит от степени связывания с белками плазмы. Например, кристаллы, покрытые иммуноглобулинами IgG, обладают гораздо более выраженной провоспалительной активностью по сравнению с «чистыми» кристаллами. После завершения воспалительной фазы аполипопротеин В может вытеснять IgG с поверхности кристаллов, тем самым участвуя в подавлении воспаления. Эти примеры свидетельствуют о том, что белки, связывающиеся с кристаллами, способны модифицировать клеточный ответ, однако точные молекулярные механизмы этого воздействия до конца не изучены.



Поскольку кристаллы воспринимаются организмом как инородные тела, они оказывают токсическое воздействие на клетки. Удивительно, что размер кристаллов (например, от 2,0 до 11,8 мкм) не оказывает значительного влияния на их воспалительный потенциал, поскольку кристаллы различных размеров одинаково стимулируют выработку фактора некроза опухоли (ФНО)

#### ***Типы клеток, участвующих в воспалении при подагре***

Наиболее изученными клетками при подагрическом воспалении являются лейкоциты, особенно нейтрофилы и макрофаги. При контакте с кристаллами моноурата натрия (МУН,) нейтрофилы поглощают их, что приводит к высвобождению лизосомальных и цитоплазматических ферментов, в результате чего наступает гибель клеток. Исследования *in vitro* показали, что при фагоцитозе кристаллов нейтрофилами происходит разрушение лизосомальных мембран и выход ферментов наружу. Интересно, что при покрытии кристаллов иммуноглобулинами этот процесс замедляется, однако выделение ферментов всё же продолжается. Привлечение нейтрофилов к очагу воспаления происходит за счёт действия хемотаксических факторов, цитокинов и хемокинов. При воспалении, связанном с подагрой, особенно резко возрастают уровни таких медиаторов, как IL-1 $\beta$ , IL-8, CXCL1 и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF). Важная роль нейтрофилов в острой фазе воспаления подтверждается эффективностью таких препаратов, как колхицин. Этот препарат активно подавляет лизосомальную активность и подвижность нейтрофилов, благодаря чему считается одним из самых действенных средств при лечении подагрических приступов.

#### ***IL-1 как центральный медиатор воспаления при подагре***

Противовоспалительные цитокины, в частности интерлейкин-1 (IL-1), играют ключевую роль в формировании иммунного ответа на кристаллы моноурата натрия (МУН.). Последние исследования привлекают особое научное внимание к цитокину IL-1. В экспериментальных условиях у лабораторных мышей введение кристаллов МУН, в плевральную или брюшную полость вызывало приток нейтрофилов, а также локальное накопление цитокинов и хемотаксических факторов. Безусловно, при интерпретации данных таких экспериментальных моделей необходима осторожность, поскольку прямое перенесение этих результатов на воспаление в суставах человека не всегда корректно. Однако как плевра, так и брюшина морфологически схожи с синовиальной оболочкой, что позволяет использовать эти модели для изучения взаимодействий между резидентными иммунными клетками и вновь прибывающими клеточными элементами. Модели перитонита, воспаления лёгочной ткани и интраартикулярного введения уратов, индуцированные

кристаллами, позволили убедительно доказать, что IL-1 является основным фактором, вызывающим боль и воспаление.

В данной области были использованы два основных подхода:

1. Модель мышей с нокаутом гена IL-1R1 (отсутствие экспрессии рецептора IL-1).
2. Препараты, блокирующие активность IL-1 (например, моноклональные антитела против IL-1 $\beta$ , антагонисты рецептора IL-1 или IL-1 Trap).

Эти средства, блокирующие IL-1, продемонстрировали высокую эффективность в снижении воспаления и боли, аналогично моделям с дефицитом гена рецептора IL-1. Более того, у пациентов с острым подагрическим артритом терапевтический эффект от применения блокаторов IL-1 развивается очень быстро, что ещё раз подтверждает решающую роль цитокина IL-1 в патогенезе воспаления при подагре.

Интересно, что в модели перитонита, индуцированного кристаллами МУН, основными мишенями IL-1 $\beta$  оказались не лейкоциты. Это было продемонстрировано Ченом и коллегами в экспериментах с пересадкой клеток костного мозга: при трансплантации клеток костного мозга, лишённых гена IL-1R1 или MyD88, нормальным мышам воспалительная реакция не ослабевала.

Однако, когда наоборот — клетки нормального костного мозга пересаживали мышам с дефицитом IL-1R1 или MyD88, воспаление было значительно подавлено. Эти результаты указывают на то, что необходимые для сигнального пути IL-1 рецепторы (IL-1RI и MyD88) экспрессируются не в гемопоэтических клетках, а в других типах клеток, особенно в эндотелиальных клетках, и они играют критическую роль в формировании полноценного воспалительного ответа.

### ***Роль NLRP3 (NALP3) инфламماسомы при подагре***

Интерлейкин-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) является одним из ключевых и мощных медиаторов воспаления, оказывающим многогранное влияние на клетки и ткани. Этот цитокин вырабатывается в неактивной форме — в виде про-молекулы, и после активации преобразуется в активную форму p17 (IL-1 $\beta$ ), которая затем высвобождается из клетки. Процесс расщепления и активации IL-1 $\beta$  осуществляется ферментом каспазой-1 (также известным как фермент, конвертирующий IL-1). Каспаза-1 принадлежит к семейству воспалительных каспаз (другие члены: каспаза-4, -5, -11, -12) и играет ключевую роль в активации IL-1 $\beta$ . Однако для проявления своей активности каспаза-1 должна быть активирована в составе особого молекулярного комплекса, называемого инфламмасомой. NLRP3 (или NALP3) инфламмазома признана одним из главных компонентов этого процесса. Также было установлено, что IL-1 $\beta$  может активироваться и каспаза-1-независимыми путями — с участием протеаз, выделяемых нейтрофилами или ворсинчатыми клетками. Это

свидетельствует о сложном взаимодействии между активностью инфламмасомы и внеклеточными протеазами.

***Инфламмасома — центральный молекулярный комплекс воспалительного сигнала***

Инфламмасома представляет собой белковый комплекс, расположенный в цитоплазме, и состоит из рецепторного белка, принадлежащего к семейству NLRP (или NALP), адаптера ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD), а также воспалительной каспазы (чаще всего каспазы-1). На сегодняшний день в организме человека идентифицировано 14 белков семейства NLRP, каждый из которых обладает уникальной многодоменной структурой, но при этом они имеют общие структурные особенности.

Адаптерный белок ASC включает два ключевых домена:

1. PYD (pyrin domain) — обеспечивает взаимодействие с аналогичным доменом в белке NLRP;

2. CARD (caspase recruitment domain) — необходим для связывания с каспазой-1.

В случае инфламмасомы NLRP3 требуется дополнительный адаптерный белок — Cardinal. Этот белок связывает вторую молекулу каспазы-1 с уже рекрутированной через ASC первой молекулой, способствуя их димеризации, что является необходимым условием для активации каспазы-1.

Для инфламмасомы NLRP3 были идентифицированы многочисленные сигналы опасности (DAMPs — danger-associated molecular patterns) и молекулярные сигналы, ассоциированные с патогенами (PAMPs — pathogen-associated molecular patterns). К ним относятся:

- компоненты клеточной стенки бактерий;
- бактериальные молекулы РНК;
- непосредственно сами бактерии, такие как *Listeria monocytogenes* или *Staphylococcus aureus*.

Кроме того, активация NLRP3 может происходить и под действием других сигналов опасности. Например, молекула АТФ через рецептор P2X7 стимулирует выход ионов калия из клетки; также активация инфламмасомы может происходить под действием токсических веществ, таких как нигерицин.

Эти механизмы являются ключевыми путями врождённого иммунного ответа организма на клеточный стресс, инфекции или кристаллы (например, кристаллы моноурата натрия).

***Цитокины и хемокины, играющие роль в воспалении при подагре***

Цитокин	Хемокин процессы, способствующие воспалению при подагре	Клетки-продуценты
IL-1 $\beta$	1. Активация	Моноциты,



	адгезивности эндотелия 2. Эндогенный пироген	дендритные клетки, макрофаги
ФНО $\alpha$	1. Усиление клеточной активности 2. Адгезивность эндотелия 3. Стимуляция фагоцитоза	Моноциты, макрофаги, синовиальные клетки
IL-6	не установлен	Моноциты, макрофаги
G-CSF (фактор, стимулирующий колонии гранулоцитов)	Поддержание выживания и пролиферации нейтрофилов	Эндотелиальные клетки, макрофаги
CXCL1 (KC, Gro $\alpha$ )	Хемотаксис нейтрофилов	Макрофаги, нейтрофилы
CXCL8 (IL-8)	Хемотаксис нейтрофилов	Макрофаги, эндотелиальные клетки
CCL2 (моноцитарный хемоаттрактант-белок-1)	Хемотаксис моноцитов и дендритных клеток	-
CCL3 (воспалительный белок-1 макрофагов)	Хемотаксис нейтрофилов	Моноциты, макрофаги

### **Toll-подобные рецепторы (TLR) — сенсоры врожденного иммунитета**

Toll-подобные рецепторы (TLR) являются важными сенсорами инфекционных и опасных сигналов, локализованными в лейкоцитах, и составляют неотъемлемую часть врождённой иммунной системы. Их роль в патогенезе воспалительных заболеваний становится всё более очевидной. Кристаллы моноурата натрия (МУН), высвобождаясь из повреждённых клеток как сигналы опасности, потенциально могут активировать врождённый иммунный ответ через TLR, однако существующие экспериментальные данные пока не дают однозначного ответа на этот вопрос.

В моделях воспаления, индуцированного кристаллами, макрофаги, полученные от мышей с нокаутом генов TLR2 и TLR4, демонстрировали снижение продукции воспалительных цитокинов — IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  и TGF- $\beta$ 1 — в ответ на воздействие МУН. Кроме того, адаптерная молекула CD14, которая функционирует совместно с TLR2 и TLR4, также показала важность в формировании как *in vitro*, так и *in vivo* воспалительного ответа. Макрофаги костного мозга, полученные от мышей с нокаутом гена CD14, вырабатывали меньше IL-1 $\beta$  под действием МУН, а в модели воздушного мешка наблюдалось уменьшение миграции лейкоцитов. Эти эксперименты показывают, что фазу фагоцитоза в воспалительном процессе можно

отделить от фазы продукции и высвобождения цитокинов. При отсутствии TLR2 или TLR4 наблюдалось как снижение фагоцитоза, так и ослабление воспаления. Однако при отсутствии CD14 фагоцитоз сохранялся, но продукция IL-1 $\beta$  снижалась. Тем не менее, эти выводы были поставлены под сомнение другой исследовательской группой. Чен и соавторы, используя модель перитонита, показали, что у мышей с нокаутом девяти различных генов TLR не наблюдалось изменений в миграции нейтрофилов. Поскольку модели с отсутствием TLR5 и TLR8 у мышей не существуют, исследователи использовали клетки, трансфицированные всеми известными TLR, и измеряли ответ NF- $\kappa$ B на стимуляцию МУН. Ни один из 11 TLR не показал реакции на стимуляцию кристаллами МУН. Эти результаты свидетельствуют о том, что TLR не распознают кристаллы МУН или кристаллы пирофосфата кальция дигидрата, и что ранее выдвинутые гипотезы о важной роли TLR2 и TLR4 в воспалении, индуцированном МУН, могут быть переоценены. Причины противоречий между двумя группами исследований пока неясны. Возможно, дело в использовании различных моделей, содержащих разные типы тканевых клеток, либо в наличии локальных переменных факторов (например, белков), влияющих на реакцию. Ранее было установлено, что при воздействии кристаллов МУН образуются лейкотриены и метаболиты арахидоновой кислоты, преимущественно за счёт привлечённых к очагу воспаления нейтрофилов и тромбоцитов. В исследованиях на животных предварительное применение нестероидных противовоспалительных препаратов блокировало образование воспалительных простагландинов и экссудата, однако не предотвращало локальное накопление нейтрофилов.

#### ***Неотвеченные вопросы:***

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый за последние 20 лет в понимании того, как кристаллы моноурата натрия (МСУ) вызывают воспаление, остаются нерешённые вопросы, имеющие как фундаментальное, так и клиническое значение.

- Первый и наиболее важный вопрос — каким образом воспаление при подагре самопроизвольно прекращается? Ранее предполагалось, что в этом процессе может участвовать TGF- $\beta$  (трансформирующий фактор роста бета), секретируемый зрелыми макрофагами. Однако, возможно, воспалительный ответ фагоцитов на МСУ-кристаллы требует не одного, а нескольких сигнальных стимулов. В *in vitro* условиях показано, что продукция IL-1 $\beta$  требует многоступенчатой активации инфламмасомы, включающей первичный сигнал (например, форбол мирикат ацетат или ультраочищенный липополисахарид). Без такого сигнала сами по себе МСУ-кристаллы недостаточны — моноциты и макрофаги не секретируют зрелый IL-1 $\beta$ . Это заставляет задуматься: нужен ли



аналогичный предварительный сигнал в клинических условиях? Если да, то каков его источник? Может ли ремиссия, то есть стихание приступа, быть связана с исчезновением этого первичного сигнала?

• Второй ключевой вопрос — почему кристаллы МСУ не всегда вызывают воспаление? Это может быть связано с вышеупомянутым первичным сигналом, но также возможно, что кристаллы покрыты определёнными белками или другими молекулами, которые модифицируют их воспалительный потенциал. Исследования 1990-х годов показали, что покрытие кристаллов белками способно изменять их способность вызывать воспалительную реакцию. Однако, механизмы этого эффекта до сих пор неясны, как и их связь с современными данными об активации инфламмосомы NLRP3.

• Третий актуальный вопрос — почему урикозурическая терапия может провоцировать подагрические приступы? Это явление иногда вынуждает пациентов прекратить лечение. Хотя в клинической практике существуют рекомендации по профилактике таких обострений, глубокое понимание причин этого явления позволило бы разработать более эффективные меры предупреждения.

**ВЫВОДЫ:** Подагра представляет собой классический пример острого, стерильного воспаления, возникающего в результате взаимодействия микрокристаллов моноурата натрия (МСУ) с тканями. Согласно современным научным представлениям, данные кристаллы фагоцитируются тканевыми макрофагами или моноцитами. Этот процесс запускает многоступенчатую, до конца ещё не изученную активацию инфламмосомы NLRP3, что приводит к продукции интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ). IL-1 $\beta$ , в свою очередь, усиливает активацию эндотелия и способствует привлечению нейтрофилов и других лейкоцитов в очаг воспаления. Эти клетки позднее выделяют IL-6, TNF $\alpha$ , CXCL8 (IL-8) и другие медиаторы воспаления. Исследования показывают, что большинство этих провоспалительных медиаторов формируются вторично, после высвобождения IL-1 $\beta$ , подтверждая его ключевую роль в развитии подагрического воспаления.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Tairov D.R., Berdiev D.KH "CHARACTERISTICS OF HEART FUNCTIONAL DISORDERS IN GOUT DISEASE" GALAXY INTERNATIONAL INTERDISCIPLINARY RESEARCH JOURNAL (GIIRJ) ISSN (E): 2347-6915 Vol. 10, Issue 5, May. (2022)

2. Таиров Д.Р., Бердиев Д.Х., "Подагра иммунологические и генетические особенности заболевания" Volume:3 Issue:12 Dec-2024 journals.academiczone.net

3. Таиров Д.Р., Бердиев Д.Х., " ПОДАГРА КАСАЛЛИГИ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРДА ЮРАК ҚОН ТОМИР ЗАРАРЛАНИШЛАРИНИНГ ВА МЕТАБОЛИК СИНДРОМНИНГ КОМОРБИД КЕЧУВИ" 2nd International Congress on Multidisciplinary Studies Hosted from Indonesia <https://conferencepublication.com> February 20th, 2021

4. So, A., Busso, N. Mechanisms of inflammation in gout. // Arthritis Research & Therapy. – 2008. – Vol. 10, Suppl 2. – S2. – DOI: 10.1186/ar2469.

5. 2. Martinon, F., Petrilli, V., Mayor, A., Tardivel, A., Tschopp, J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. // Nature. – 2006. – Vol. 440, No. 7081. – P. 237–241.

6. 3. Chen, C.J., Shi, Y., Hearn, A., Fitzgerald, K., Golenbock, D., Reed, G., Akira, S., Rock, K.L. MyD88-dependent IL-1 receptor signaling is essential for gouty inflammation triggered by monosodium urate crystals. // Journal of Clinical Investigation. – 2006. – Vol. 116, No. 8. – P. 2262–2271.

7. 4. Terkeltaub, R. Gout and inflammation: Insights from pharmacologic targeting of the IL-1 $\beta$  pathway. // Current Rheumatology Reports. – 2010. – Vol. 12, No. 2. – P. 123–129.

8. 5. Galozzi, P., Bindoli, S., Doria, A., Sfriso, P. Emerging role of inflammasomes in inflammatory arthropathies: new insights and therapeutic perspectives. // Expert Review of Clinical Immunology. – 2020. – Vol. 16, No. 4. – P. 407–420.

9. Li, C., Yang, Q., & Xing, H. (2015). An update on the genetic architecture of hyperuricemia and gout. Frontiers in Genetics, 6, Article 149