

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ646818>

УДК 616-002: 616-092/18: 616.233-008.8



Роль инфламмосомы NLRP3 в патогенезе бронхиальной астмы: механизмы воспаления и новые перспективы терапии

И.Х. Борукаева, К.Г. Эдилов, А.С. Дзуева, М.И. Лабазанова, Х.-А.Р. Гидизов

Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, г. Нальчик, Россия

АННОТАЦИЯ

Статья посвящена патофизиологическим механизмам и терапевтическому потенциалу в лечении бронхиальной астмы, которая представляет собой глобальную проблему здравоохранения. В основе патогенеза бронхиальной астмы лежит иммунное воспаление с образованием инфламмосом, молекулярных комплексов, регулирующих воспалительные реакции. Инфламмосомы, особенно NLRP3, играют ключевую роль в развитии заболевания, взаимодействуя с аллергенами и инициируя сигнальные каскады, которые приводят к выработке провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 β (IL-1 β) и IL-18. Эти цитокины привлекают иммунные клетки, включая тучные клетки, эозинофилы и Т-лимфоциты, которые способствуют воспалению дыхательных путей, гиперреактивности и обструкции бронхов. Рассмотрены фенотипы бронхиальной астмы, включая инфекционно-зависимую и атопическую астму, а также связь активации инфламмосомы NLRP3 с нарушениями лёгочной функции, стероидорезистентностью и нейтрофильным воспалением. Особое внимание уделено клеточным и молекулярным механизмам, задействованным в формировании воспалительного процесса, включая взаимодействие инфламмосомы с Т-хелперами, макрофагами, эозинофилами и тучными клетками, приводящее к выделению гистамина, гепарина, лизосомальных ферментов, свободных радикалов кислорода, пероксида азота, простагландинов и лейкотриенов. Медиаторы воспаления, такие как IL-4, IL-5, IL-13, вызывают ремоделирование дыхательных путей, гиперсекрецию слизи и бронхоспазм. Кроме того, активация инфламмосом может привести к нарушению барьерной функции эпителия, что ещё более усиливает аллергическое воспаление. В работе акцентируется внимание на хронических изменениях в бронхиальном дереве, вызванных длительным воспалением. Подчёркивается важность регуляции инфламмосом, включая использование селективного ингибитора инфламмосомы NLRP3 — MCC950, который эффективно снижает воспаление, демонстрируя перспективы лечения бронхиальной астмы. В статье делается вывод о важности интеграции исследований инфламмосом в клиническую практику, предполагая, что таргетная терапия (в виде использования MCC950) может преобразовать подход к лечению астмы. Это подчёркивает важность перехода к персонализированной медицине в лечении хронических воспалительных заболеваний, таких как бронхиальная астма.

Ключевые слова: бронхиальная астма; инфламмосома; провоспалительные интерлейкины; воспалительный процесс; ингибиторы инфламмосомы NLRP3; обзор.

Как цитировать:

Борукаева И.Х., Эдилов К.Г., Дзуева А.С., Лабазанова М.И., Гидизов Х.-А.Р. Роль инфламмосомы NLRP3 в патогенезе бронхиальной астмы: механизмы воспаления и новые перспективы терапии // Казанский медицинский журнал. 2025. Т. 106, № 2. С. 287–297. doi: <https://doi.org/10.17816/KMJ646818>

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ646818>

The role of the NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of bronchial asthma: inflammatory mechanisms and emerging therapeutic perspectives

Irina Kh. Borukaeva, Kemran G. Edilov, Alina S. Dzueva,
Madina I. Labazanova, Khozh-Akhmed R. Gidizov

Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov, Nalchik, Russia

ABSTRACT

This article explores the pathophysiological mechanisms and therapeutic potential for treating bronchial asthma, a significant global public health issue. Immune-mediated inflammation is central to asthma pathogenesis and involves the formation of inflammasomes—molecular complexes that regulate inflammatory responses. The NLRP3 inflammasome plays a pivotal role in disease progression by interacting with allergens and triggering signaling cascades that lead to the production of pro-inflammatory cytokines, such as interleukin-1 β (IL-1 β) and IL-18. These cytokines recruit immune cells, including mast cells, eosinophils, and T lymphocytes, which contribute to airway inflammation, hyperresponsiveness, and bronchial obstruction. The article discusses asthma phenotypes, including infection-induced and atopic asthma, and the link between NLRP3 inflammasome activation and impaired lung function, steroid resistance, and neutrophilic inflammation. Special attention is given to the cellular and molecular pathways involved in the inflammatory response, including interactions between the inflammasome and T helper cells, macrophages, eosinophils, and mast cells. These interactions lead to the release of histamine, heparin, lysosomal enzymes, reactive oxygen species, nitric oxide, prostaglandins, and leukotrienes. Inflammatory mediators such as IL-4, IL-5, and IL-13 contribute to airway remodeling, mucus hypersecretion, and bronchospasm. Additionally, inflammasome activation can impair epithelial barrier integrity, further exacerbating allergic inflammation. The article emphasizes the chronic changes in the bronchial tree caused by sustained inflammation and highlights the importance of regulating inflammasome activity. In particular, the selective NLRP3 inflammasome inhibitor MCC950 has demonstrated efficacy in reducing inflammation and shows promise as a novel therapeutic approach. The article concludes that integrating inflammasome research into clinical practice (particularly through the use of targeted therapies such as MCC950) may transform the approach to asthma treatment. This underscores the importance of transitioning toward personalized medicine in the management of chronic inflammatory diseases such as bronchial asthma.

Keywords: bronchial asthma; inflammasome; proinflammatory interleukins; inflammation; NLRP3 inflammasome inhibitors; review.

To cite this article:

Borukaeva IKh, Edilov KG, Dzueva AS, Labazanova MI, Gidizov Kh-AR. The role of the NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of bronchial asthma: inflammatory mechanisms and emerging therapeutic perspectives. *Kazan Medical Journal*. 2025;106(2):287–297. doi: <https://doi.org/10.17816/KMJ646818>

Submitted: 27.01.2025

Accepted: 14.02.2025

Published online: 24.03.2025

АКТУАЛЬНОСТЬ

Бронхиальная астма в настоящее время представляет серьёзную проблему здравоохранения, т. к. ежегодно увеличивается количество больных, страдающих этим заболеванием [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в настоящее время бронхиальной астмой страдают около 340 млн человек по всему миру, и это число продолжает расти [2]. Высокая распространённость бронхиальной астмы связана с влиянием таких факторов, как загрязнение воздуха, урбанизация и изменения в микробиоме [3]. Бронхиальная астма остаётся глобальной проблемой здравоохранения, требующей внимания к её профилактике, ранней диагностике и доступу к качественному лечению [4]. Поскольку в патогенезе atopической бронхиальной астмы лежит иммунное воспаление [5], понимание механизмов развития воспалительного процесса крайне важно.

Цель обзора — проанализировать роль инфламмасомы NLRP3 в патогенезе бронхиальной астмы и выявить новые перспективы таргетной терапии бронхиальной астмы на основе публикаций. Проведён поиск и анализ 106 источников в базах данных Pubmed, eLibrary.Ru, Scopus, Google Scholar, находящихся в свободном доступе в Яндексе и Google с 2011 по 2025 г., с использованием таких поисковых запросов, как «патогенез бронхиальной астмы», «роль инфламмасом в развитии воспаления», «новые методы лечения бронхиальной астмы». Критерием отбора публикаций являлся их высокий методологический уровень; тезисы, резюме и дублирующая информация были исключены из анализа.

РОЛЬ ИНФЛАММАСОМ В РАЗВИТИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Инфламмасома — это макромолекулярный комплекс, образуемый паттерн-распознающими рецепторами, такими как Toll-подобные рецепторы (TLR) и NOD-подобные рецепторы (NLR), после их взаимодействия с патогенами, и приводящий к активации каспазы-1 — цистеиновой протеазы, вызывающей протеолитический процессинг с образованием активных цитокинов интерлейкин-1 (IL-1 β) и IL-18 с последующим их высвобождением в процессе пироптоза [6].

Инфламмасомы играют ключевую роль в развитии воспалительных реакций, действуя как молекулярные датчики инфекции, повреждения тканей, и в том числе аллергенов [7]. TLR распознают внеклеточные структуры, например, аллергены и микробные агенты, а NLR, такие как NOD1 и NOD2, обнаруживают внутриклеточные патогены. Это взаимодействие активируют сигнальные пути, ведущие к образованию инфламмасомы, с последующей активацией каспазы-1 и образованием IL-1 β и IL-18 [8]. Полиморфизм генов, кодирующих паттерн-распознающие

рецепторы, может влиять на предрасположенность к бронхиальной астме и определять тяжесть её течения [9].

Некоторые DAMP (damage-associated molecular patterns) могут активировать TLR и вызывать или усиливать воспалительный ответ [10]. Ряд авторов показал, что сигнализация TLR2 и TLR4 опосредует активацию NF- κ B (ядерного фактора каппа-B), инициированную HMGB1 (high-mobility group protein 1) и S100A8 (calcium-binding protein A8) [11, 12]. При этом вовлекаются различные сигнальные пути, которые могут пересекаться на нескольких уровнях, но все они приводят к активации NF- κ B, вызывающего экспрессию генов белков, необходимых для образования инфламмасомы [13].

В настоящее время более подробно описаны инфламмасомы, содержащиеся в миелоидных клетках; инфламмасомы в эпителиальных клетках бронхиального дерева при бронхиальной астме менее изучены [14]. При попадании аллергена в эпителий бронхов происходит его взаимодействие с NOD-подобным рецептором, который содержит пирининовый домен инфламмасомы NLRP3. Этот рецептор локализуется в эпителиальных клетках дыхательных путей, а также в дендритных клетках и макрофагах [15]. Активация инфламмасомы NLRP3 (известной также как сгуоругин или NALP3) играет центральную роль в нарушении антигенной толерантности и формировании бронхиальной астмы [16].

После взаимодействия аллергена с рецептором NLRP3 активизируется апоптоз-ассоциированный Speck-подобный белок, содержащий CARD (Caspase Activation and Recruitment Domain), также известный как ASC (Apoptosis-associated Speck-like protein containing a CARD), который служит мостиком между рецептором NLRP3 и прокаспазой-1 [17]. Экспрессия, сборка и активация инфламмасомы NLRP3 приводят к протеолитическому расщеплению прокаспазы-1 с образованием каспазы-1. Каспаза-1, в свою очередь, расщепляет про-IL-1 β и про-IL-18, превращая их в медиаторы. Эти активные формы цитокинов участвуют в привлечении и активации клеток иммунной системы, таких как тучные клетки, эозинофилы и Т-лимфоциты [18, 19]. На финальной стадии активированная каспаза-1 способствует образованию порообразующего белка гасдермина D, который необходим для осуществления пироптоза (клеточной смерти), при котором высвобождаются провоспалительные медиаторы и происходит активация ими различных клеток [20].

Эозинофилы и тучные клетки являются ключевыми участниками воспалительных процессов при бронхиальной астме, поскольку выделяют медиаторы воспаления: гистамин, гепарин и лизосомальные ферменты [21]. Это приводит к усилению отёка, бронхоспазму и гиперсекреции слизи. IL-1 β может также стимулировать выработку IL-4, IL-5 и IL-13, которые запускают механизмы гиперсенситивизации немедленного типа и способствуют бронхиальной гиперреактивности [22]. Инфламмасомы NLRP3 могут активировать тучные клетки, эозинофилы и Т-лимфоциты,

способствуя выделению медиаторов воспаления, таких как оксид азота, простагландины, лейкотриены, которые усиливают отёчность и обструкцию дыхательных путей [23], в результате чего нарушается барьерная функция эпителия бронхиального дерева, что дополнительно усиливает аллергическое воспаление [24].

Исследования J.C. Horvat и соавт. показали, что повышенная способность к активации инфламмосомных реакций может быть универсальной особенностью клеток системного иммунитета у пациентов с бронхиальной астмой разной степени тяжести и не зависит от пола, степени ожирения или содержания гранулоцитов в мокроте и крови [25]. Выделение медиаторов зависит от степени тяжести заболевания [26]. Например, при тяжёлой форме бронхиальной астмы клетки системного иммунитета выделяют больше IL-1 β в результате комбинации первичного контакта антиген-специфичных Т-хелперов предшественников с антигеном и активации инфламмосомы NLRP3 по сравнению с клетками пациентов с астмой средней степени тяжести [27, 28]. Эти результаты указывают на существенную разницу между астмой средней и тяжёлой степени тяжести. Они демонстрируют, что клетки системного иммунитета пациентов с астмой тяжёлой степени обладают повышенной способностью реагировать на стадию инициирования, индуцированную компонентом патогена, необходимую для производства компонентов инфламмосомы и про-IL-1 β , в дополнение к повышенной способности реагировать на активацию инфламмосомы, необходимую для расщепления и высвобождения активного IL-1 β [29].

Микробные инфекции являются важным стимулом для инициирования и активации инфламмосомы NLRP3 в лёгких при инфекционно-зависимой бронхиальной астме [30]. Респираторные инфекции имеют большое значение в запуске иммунных реакций, включая реакции IL-1 β , которые опосредуются инфламмосомой NLRP3 у пациентов с бронхиальной астмой. Эти реакции способствуют развитию тяжёлых форм бронхиальной астмы, устойчивых к лечению стероидами [31]. Эти результаты подчеркивают, что повышенная способность к активации инфламмосомных реакций в клетках системного иммунитета может играть фундаментальную роль, лежащую в основе бронхиальной астмы. Повышенное высвобождение IL-1 β , опосредованное NLRP3 инфламмосомой иммунными клетками людей с тяжёлой астмой может быть фармакологически подавлено MCC950, демонстрируя терапевтический потенциал ингибирования инфламмосомы в клинических условиях [32].

В ряде исследований была установлена роль инфламмосомы NLRP1 в развитии аллергического воспаления, поскольку ген сенсора NOD1 располагается в том же локусе, что и гены, ассоциированные со склонностью к развитию аллергических заболеваний (7q14-p15) [33, 34]. Установлено также, что несколько генов имеют положительную корреляцию с повышенным уровнем антител класса IgE

в крови, что является характерным признаком атопической бронхиальной астмы и ключевым патогенетическим аспектом данного заболевания [35].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Образование инфламмосомы при бронхиальной астме можно рассматривать как начальный патофизиологический этап перед развитием иммунного воспаления. Вдыхаемые аллергены эндоцитируются антиген-представляющими клетками, которые обычно являются дендритными клетками в дыхательных путях, выполняющими функцию мониторинга окружающей среды на наличие патогенов. Дендритные клетки мигрируют в лимфатические узлы, где представляют антигены на клеточной поверхности через белки главного комплекса гистосовместимости; они также взаимодействуют с наивными CD4+ Т-лимфоцитами, содержащими рецепторы, специфичные для антигена [36].

Дендритные клетки играют решающую роль в развитии иммунного ответа при бронхиальной астме и служат стражами иммунной системы. Через выработку различных медиаторов и молекул на своей поверхности дендритные клетки могут как способствовать развитию толерантности, так и инициировать иммунный ответ [37]. Дендритные клетки могут контролировать характер иммунного ответа, способствуя дифференциации CD4+ Т-лимфоцитов в различные типы Т-хелперов с конкретными функциями. Стимуляция одного типа ответа по сравнению с другим зависит от природы медиаторов, вырабатываемых дендритными клетками, что, в свою очередь, зависит от структурных особенностей аллергена [38]. Выработка IL-4, OX40L и маркера дифференцировки CD86 способствует превращению Т-лимфоцитов в специфичные Т-хелперы 2 (Th2), которые играют ключевую роль в развитии бронхиальной астмы. Преобладание Th2 по отношению к Th1 приводит к развитию иммунного ответа по гуморальному пути, вызывая усиленный синтез IgE и активацию эозинофилов с развитием аллергического воспаления [39]. К факторам риска развития атопической бронхиальной астмы относится полиморфизм генов IL-4, IL-13, рецепторов IgE [40].

После активации Th2 начинается выработка специфических цитокинов. IL-4 стимулирует В-лимфоциты к синтезу иммуноглобулина E, IL-5 активирует эозинофилы, а IL-13 способствует усиленной выработке слизи в дыхательных путях и переключению синтеза IgG на IgE плазмочитами. Синтезированный IgE соединяется с высокоаффинными рецепторами (Fc ϵ RI), расположенными на поверхности тучных клеток в интерстициальной ткани и базофилов, своими Fc-фрагментами. Эта связь может сохраняться в течение нескольких лет, играя важную роль в развитии обострений бронхиальной астмы. Fab-фрагмент мембранного IgE остётся свободным, обеспечивая возможность

связывания с аллергеном при его повторном контакте, что сопровождается немедленным высвобождением таких медиаторов, как гистамин, гепарин, активные формы кислорода, лейкотриены и цитокины, вызывая появление симптомов в течение нескольких минут, запуская раннюю фазу клинических проявлений [41].

Наиболее значимым медиатором является гистамин, который вызывает сокращение гладкой мускулатуры бронхов (бронхоспазм), кашель, экспираторную одышку; увеличивает сосудистую проницаемость, приводя к отёку; стимулирует нервные окончания, вызывая зуд [42].

Вклад в возникновение обструкции бронхов вносят также производные арахидоновой кислоты, как лейкотриены (LTC₄, LTD₄, LTE₄) и простагландины (PGD₂), которые вызывают спазм гладкой мускулатуры бронхов, отёк слизистой оболочки дыхательных путей и гиперсекрецию мокроты, что усугубляет бронхообструкцию [43].

Под действием хемокинов, цитокинов IL-5 и эотаксина в воспалительный процесс включаются эозинофилы, лимфоциты, моноциты. Эти клетки перемещаются в слизистую оболочку дыхательных путей и выделяют медиаторы воспаления, такие как эозинофильный катионный белок и основной щелочной белок, вызывающие повреждение эпителия дыхательных путей и появление бронхообструкции, отёка слизистой стенки бронхов и гиперсекреции мокроты через несколько часов (поздняя фаза клинического ответа) [44, 45].

Важно отметить процесс формирования клеток памяти: в результате взаимодействия рецепторов Т-лимфоцитов с ко-стимулирующими молекулами на поверхности Th2-клеток возникают сенсibilизированные В-лимфоциты. Эти лимфоциты способны дифференцироваться в клетки памяти, что ускоряет развитие аллергических реакций при повторном контакте с аллергеном [46].

При длительном течении заболевания воспаление становится хроническим, что приводит к структурным изменениям (ремоделированию) дыхательных путей [47]. Развивается гиперплазия гладкомышечных клеток с утолщением стенок бронхов, что провоцирует повышенную склонность к бронхоспазму. Гипертрофия и гиперплазия бокаловидных клеток вызывает увеличение выработки вязкой слизи и закупорки мелких дыхательных путей. Фиброз и утолщение базальной мембраны обуславливают снижение эластичности дыхательных путей с развитием стойкой обструкции. Повреждение и десквамация эпителия вызывают потерю защитного барьера и усиленную активацию сенсорных нервов, провоцирующую кашель [48].

Патогенез бронхиальной астмы представляет собой сложное взаимодействие иммунных, воспалительных и структурных механизмов [49, 50]. Понимание этих процессов позволяет разрабатывать эффективные стратегии лечения, которые направлены как на контроль симптомов, так и на предотвращение ремоделирования дыхательных путей [51, 52].

В настоящее время выявлена роль инфламмасом в развитии анафилактического шока, патологического состояния, связанного с аллергической реакцией, при которой происходит чрезмерная активация иммунной системы. IL-1 β усиливает проницаемость сосудов, что приводит к отёку и вазодилатации, характерных для анафилаксии; IL-18 усиливает воспалительный ответ через активацию других клеток иммунной системы, таких как Т-хелперы. IL-1 β и IL-18 активирует тучные клетки, усиливая дегрануляцию и выброс медиаторов — гистамина, простагландина и лейкотриенов [53]. Это способствует развитию клинических симптомов анафилаксии: бронхоспазма, гипотензии, кожного зуда и гиперемии. IL-1 β вызывает ретракцию эндотелиальных клеток, усиливая их проницаемость, что приводит к усилению экссудации, снижению артериального давления и развитию шока [54]. В случае чрезмерной активации инфламмасом (например, при системном воспалительном ответе) может развиваться гиперцитокинемия («цитокинный шторм»), которая усиливает воспалительный процесс [55].

РОЛЬ РЕСПИРАТОРНОГО ЭПИТЕЛИЯ В РАЗВИТИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Важно отметить, что особенности строения аллергенов могут изменять структуру и активность белков, липидов и нуклеиновых кислот, влияя на сигнальные пути клетки [56]. Протеазы, содержащиеся во многих аллергенах, могут активировать пути передачи иммунного сигнала, изменяя активность протеазно-активируемых рецепторов. Эти стимулы изменяют функции эпителия дыхательных путей и вызывают выработку медиаторов, которые привлекают и активируют лейкоциты и усиливают развитие аллергического воспаления [57].

Одним из центральных цитокинов, выработка которых стимулируется эпителием, является тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP), который вызывает ключевые изменения в дендритных клетках — антигенпрезентирующих клетках, доставляющих аллергены к Т-клеткам в первой фазе аллергического ответа. Тимический стромальный лимфопоэтин вызывает высвобождение хемокинового лиганда 17 (CCL17) и 22 (CCL22) из дендритных клеток, что является важным процессом в рекрутировании Т-клеток в дыхательные пути [58]. TSLP увеличивает экспрессию OX40 лиганда — рецептора, который важен для направления опосредованной дендритными клетками активации Т-клеток в сторону аллергического ответа. Тимический стромальный лимфопоэтин, совместно с другими эпителиальными воспалительными цитокинами, такими как фактор некроза опухоли (TNF- α) и IL-1 β , способен активировать тучные клетки [59].

Раньше считалось, что респираторный эпителий служит только барьером и средой для газообмена, теперь известно, что он играет центральную роль в воспалительном

ответе [60]. Помимо того, что респираторный эпителий является первичным промежуточным звеном между внешней средой и хозяином, он способен вырабатывать многочисленные медиаторы под воздействием различных стимулов, таких как аллергены, инфекционные агенты и оксиданты, которые могут стимулировать и активировать различные звенья иммунной системы [61]. Таким образом, респираторный эпителий является неотъемлемой частью врождённого иммунитета и воспалительного ответа при бронхиальной астме.

После того, как лейкоциты попадают в дыхательные пути, они вырабатывают воспалительные цитокины, действующие как мощные активаторы воспалительного ответа в эпителиальных клетках. Эта активация приводит к развитию хронического воспаления, в котором эпителий и лейкоциты активируют друг друга [62].

Эпителий также выделяет факторы роста, усиливающие воспалительный ответ и вызывающие структурные изменения и ремоделирование дыхательных путей [63]. Колонистимулирующий фактор гранулоцитов-макрофагов (GM-CSF) увеличивает срок жизни эозинофилов и нейтрофилов, а фактор стволовых клеток (SCF) увеличивает выживание и активацию тучных клеток [64]. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) стимулирует ангиогенез и может способствовать повышению сосудистой проницаемости и отёку дыхательных путей [65]. Трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) стимулирует размножение фибробластов и гладкомышечных клеток дыхательных путей, а также способствует накоплению компонентов внеклеточного матрикса в эпителии бронхов [66]. В сочетании с цитокинами эти факторы играют решающую роль в запуске и распространении хронического воспалительного ответа и в ремоделировании бронхиального дерева, которое постепенно развивается у пациентов с бронхиальной астмой и включает утолщение базальной мембраны, фиброз и гипертрофию гладкой мускулатуры, что приводит к долговременному ухудшению функции лёгких [67].

Важную роль в поддержании хронического воспаления в бронхиальном дереве играют активные формы кислорода, которые оказывают влияние на процессы ацетилирования/фосфорилирования гистонов посредством активации MAPK (mitogen-activated protein kinase) пути. Окислительный стресс усиливает активацию AP-1, NF- κ B и экспрессию генов, кодирующих провоспалительные медиаторы и антиоксиданты [68].

Свободные радикалы кислорода, воздействуя на мембраны клеток бронхолёгочной системы, вызывают образование пероксида и продуктов их катаболизма [69]. Активные формы кислорода стимулируют экспрессию хемокинов, в том числе MIP-1a, продуцируемый макрофагами и проявляющий хемотаксическое действие на моноциты, нейтрофилы, эозинофилы, базофилы и лимфоциты [70]. Активные формы кислорода воздействуют на синтез NO, который синтезируется в макрофагах под влиянием

индуцибельной NO-синтазы, активизирующейся в макрофагах бронхиального дерева при воспалении [71].

Обращает внимание повышенное содержание эозинофилов в дыхательных путях большинства пациентов с бронхиальной астмой. IL-5 играет ключевую роль в увеличении количества эозинофилов, аналогично GM-CSF, который синтезируется эпителиальными и тучными клетками [72]. Хемокины, такие как CCL5 и CCL11, способствуют привлечению эозинофилов в область дыхательных путей. Эозинофилы выделяют разнообразные провоспалительные цитокины, которые стимулируют активность тучных клеток и эпителиальных клеток [73]. Эозинофилы могут представлять антиген T-клеткам и выделять факторы роста (TGF- $\beta 1$), что свидетельствует о важности эозинофилов в патогенезе бронхиальной астмы [74]. Роль эозинофилов при бронхиальной астме может меняться в зависимости от различных фенотипов; у пациентов с тяжёлым течением болезни отмечается более высокое количество эозинофилов [75].

В настоящее время IL-13, вырабатываемый Th2-клетками, стал объектом многочисленных исследований в качестве терапевтической мишени [76, 77]. Он вызывает гиперреактивность дыхательных путей и оказывает такие эффекты на их структуру, как субэпителиальный фиброз, пролиферация гладких мышц дыхательных путей и гиперплазия бокаловидных клеток. IL-13 вызывает воспаление, действуя в первую очередь на эпителий дыхательных путей, и увеличивает количество эозинофилов за счёт повышения уровня хемокинов, в том числе CCL11 [78]. IL-13 также связан с резистентностью к глюкокортикоидам, причём уровень IL-13 повышен у пациентов со стероидорезистентной астмой [79].

В дыхательных путях пациентов с бронхиальной астмой наблюдается значительное количество макрофагов, которые продуцируют различные воспалительные цитокины и хемокины [80]. У больных тяжёлой формой астмы также отмечается повышенное содержание нейтрофилов, по-видимому, связанное с присоединением бактериальной инфекции. Это может объяснять отсутствие эффекта глюкокортикоидов у данной категории пациентов [81].

Недавно был выявлен класс Th-лимфоцитов, известный как Th17, являющийся компонентом астматического воспаления [82]. В моделях на мышах сенсibilизация аллергенами вызывает миграцию клеток Th17 в лёгкие, где они увеличивают нейтрофильную инфильтрацию и усиливают Th2-опосредованное эозинофильное воспаление [83, 84]. IL-17 усиливает выработку различных цитокинов, хемокинов, молекул адгезии и факторов роста. Его точная роль в развитии бронхиальной астмы, а также взаимодействие с Th2 и другими лейкоцитами являются предметом активных исследований, имеющих важное значение для понимания патогенеза заболевания и лечения [85].

Несмотря на то что инфламасома NLRP3 необходима для обеспечения эффективного иммунного ответа, её повышенная активность может привести к развитию сердечно-сосудистых, метаболических, неврологических

и аутоиммунных заболеваний, в патогенезе которых лежит воспалительный процесс [86–88].

Существуют регуляторные механизмы, предотвращающие чрезмерную активацию инфламмасом [89]. Интерфероны могут подавлять активацию инфламмасом за счёт блокирования каспазы-1, которая необходима для превращения про-IL-1 β и про-IL-18 в активные воспалительные цитокины [90]. Также интерфероны снижают экспрессию рецепторов NOD1, NOD2 и ASC, что препятствует формированию инфламмасом [91]. Под действием интерферонов усиливается выработка противовоспалительного цитокина IL-10, который подавляет активацию инфламмасом, снижает миграцию нейтрофилов и эозинофилов в дыхательные пути, уменьшая воспалительный ответ [92]. Аутофагия, приводя к деградации компонентов инфламмасом, подавляет воспаление. Важным механизмом снижения активности инфламмасы NLRP3 под действием интерферона является активация индуцибельной синтазы оксида азота T-лимфоцитов, в результате чего увеличивается синтез оксида азота, который нитрозилирует инфламмасому NLRP3, ингибируя её активность [93].

В настоящее время продолжаются исследования, направленные на ингибирование инфламмасы NLRP3, которые приведут к подавлению воспаления в дыхательных путях без системного воздействия на иммунитет больных хроническими заболеваниями, в том числе бронхиальной астмой [94, 95].

НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ В ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Ингибитор инфламмасы MCC950 представляет собой малую молекулу, способную селективно подавлять активацию инфламмасы NLRP3, что делает его перспективным средством для лечения различных воспалительных заболеваний [96].

Первоначально соединение, известное как CP-456,773 или CRID3, было разработано компанией Pfizer в 2008 году в рамках исследований противовоспалительных агентов. Однако на тот момент механизм его действия не был полностью понятен, и дальнейшие клинические исследования были приостановлены. В 2015 году группа исследователей под руководством Мэтта Купера и Люка О'Нилла установила, что MCC950 является мощным и селективным ингибитором инфламмасы NLRP3 [97].

В настоящее время фармацевтическая фирма Novartis активно занимается исследованием MCC950 и успешно завершила I этап клинических исследований, тем самым демонстрируя перспективность использования данного соединения в лечении различных воспалительных заболеваний [98].

MCC950 (N-[[[(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)amino]carbonyl]-4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2-furansulfonamide) представляет собой селективный ингибитор

инфламмасы NLRP3, которая играет ключевую роль в патогенезе бронхиальной астмы. Этот низкомолекулярный ингибитор блокирует активацию NLRP3, препятствуя сборке инфламматического комплекса и последующей активации каспазы-1. В результате подавляется высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β и IL-18, которые участвуют в развитии воспалительных процессов при бронхиальной астме. MCC950 взаимодействует с NLRP3, препятствуя его структурным изменениям, необходимым для формирования инфламмасы [99]. MCC950 снижает миграцию и активацию нейтрофилов, играющих важную роль в развитии тяжёлых и стероидорезистентных форм бронхиальной астмы [100].

Экспериментальные исследования последних лет показали, что MCC950 обладает большим потенциалом в лечении воспалительных, аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваний [101–105], в том числе тяжёлой формы бронхиальной астмы [106].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инфламмаза NLRP3 играет ключевую роль в развитии воспалительного процесса при бронхиальной астме, способствуя высвобождению провоспалительных цитокинов и активации иммунных клеток. Повышенная активность инфламмасы NLRP3 связана с тяжёлыми формами заболевания и устойчивостью к глюкокортикоидной терапии, что делает её важной мишенью для разработки новых терапевтических подходов. Регуляция инфламматического ответа может стать перспективным направлением таргетной терапии бронхиальной астмы. В частности, ингибиторы инфламмасы, такие как MCC950, демонстрируют потенциал в снижении воспаления и улучшении клинических исходов у пациентов с тяжёлыми формами заболевания. Однако, несмотря на значительный прогресс, остаются вопросы о безопасности и долгосрочных эффектах ингибирования инфламмасы NLRP3, требующие дополнительных исследований. Дальнейшее изучение молекулярных механизмов её регуляции позволит создать эффективные персонализированные подходы к лечению бронхиальной астмы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Б.И.Х. — концептуализация, анализ, редактирование рукописи, общее руководство; Э.К.Г. — методология, валидация, исследование, создание черновика; Д.А.С. — методология, валидация, исследование, создание черновика; Л.М.И. — методология, валидация, исследование, создание черновика; Г.Х.-А.Р. — методология, валидация, исследование, создание черновика; Б.И.Х. — редактирование рукописи, общее руководство.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

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

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. B.I.Kh. — conceptualization, formal analysis, writing — review and editing, supervision; E.K.G. — methodology, validation, investigation, writing — original draft; D.A.S. — methodology, validation, investigation, writing — original draft;

L.M.I. — methodology, validation, investigation, writing — original draft; G.Kh-A.R. — methodology, validation, investigation, writing — original draft; B.I.Kh. — writing — review and editing, funding acquisition. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Asher MI, Rutter CE, Bissell K, et al. Worldwide trends in the burden of asthma symptoms in school-aged children: Global Asthma Network Phase I cross-sectional study. *Lancet*. 2021;398(10311):1569–1580. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01450-1
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2024. Updated May 7, 2024. Available from: <https://www.guidelinecentral.com>
3. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *Lancet*. 2018;391(10122):783–800. doi: 10.1016/s0140-6736(17)33311-1
4. Dharmage SC, Perret JL, Custovic A. Epidemiology of asthma in children and adults. *Front Pediatr*. 2019;18(7):246. doi: 10.3389/fped.2019.00246
5. Rouadi PW, Idriss SA, Naclerio RM, et al. Immunopathological features of air pollution and its impact on inflammatory airway diseases (IAD). *World Allergy Organization J*. 2020;13(10):100467. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100467
6. Sharma D, Kanneganti TD. The cell biology of inflammasomes: Mechanisms of inflammasome activation and regulation. *J Cell Biol*. 2016;213:617–29. doi: 10.1083/jcb.201602089
7. Kelley N, Jeltema D, Duan Y, He Y. The NLRP3 Inflammasome: An Overview of Mechanisms of Activation and Regulation. *Int J Mol Sci*. 2019;20(13):3328. doi: 10.3390/ijms20133328
8. Fu J, Wu H. Structural Mechanisms of NLRP3 Inflammasome Assembly and Activation. *Annu Rev Immunol*. 2023;41:301–316. doi: 10.1146/annurev-immunol-081022-021207
9. Paik S, Kim JK, Silwal P, et al. An update on the regulatory mechanisms of NLRP3 inflammasome activation. *Cell Mol Immunol*. 2021;18(5):1141–1160. doi: 10.1038/s41423-021-00670-3
10. Ma M, Jiang W, Zhou R. DAMPs and DAMP-sensing receptors in inflammation and diseases. *Immunity*. 2024;57(4):752–771. doi: 10.1016/j.immuni.2024.03.002
11. Chen R, Kang R, Tang D. The mechanism of HMGB1 secretion and release. *Exp Mol Med*. 2022;54(2):91–102. doi: 10.1038/s12276-022-00736-w
12. Yang H, Wang H, Andersson U. Targeting Inflammation Driven by HMGB1. *Front Immunol*. 2020;11:484. doi: 10.3389/fimmu.2020.00484
13. Garanina EE, Martynova EV, Ivanov KY, et al. Inflammasomes: Role in Disease Pathogenesis and Therapeutic Potential. *Proceedings of Kazan University. Natural Sciences Series*. 2020;162(1):80–111. doi: 10.26907/2542-064X.2020.1.80-111
14. Erlich Z, Shlomovitz I, Edry-Botzer L, et al. Macrophages, rather than DCs, are responsible for inflammasome activity in the GM-CSF BMDC model. *Nat. Immunol*. 2019;20(4):397–406. doi: 10.1038/s41590-019-0313-5
15. Evavold CL, Kagan JC. How inflammasomes inform adaptive Immunity. *J Mol Biol*. 2018;430(2):217–237. doi: 10.1016/j.jmb.2017.09.019
16. Ramachandran R, Manan A, Kim J, Choi S. NLRP3 inflammasome: a key player in the pathogenesis of life-style disorders. *Exp Mol Med*. 2024;56(7):1488–1500. doi: 10.1038/s12276-024-01261-8
17. Cornut M, Bourdonnay E, Henry T. Transcriptional Regulation of Inflammasomes. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):8087. doi: 10.3390/ijms21218087
18. Broz P, Dixit VM. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(7):407–420. doi: 10.1038/nri.2016.58
19. Chen Y, li Y, Wong GWK. Environmental Exposure and Genetic Predisposition as Risk Factors for Asthma in China. *Allergy Asthma & Immunology Research*. 2016;8(2):92. doi: 10.4168/aaair.2016.8.2.92
20. Man SM, Hopkins LJ, Nugent E, et al. Inflammasome activation causes dual recruitment of NLRC4 and NLRP3 to the same macromolecular complex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(20):7403–7408. doi: 10.1073/pnas.1402911111
21. Besnard A-G, Guillou N, Tschopp J, et al. NLRP3 inflammasome is required in murine asthma in the absence of aluminum adjuvant. *Allergy*. 2011;66:1047–57. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02586.x
22. Klimov VV, Zagreshenko D, Urazova OI, et al. Inflammasome as an early pathophysiological phenomenon of inflammation in skin diseases and other pathologies. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(2):111–121. doi: 10.20538/1682-0363-2023-2-111-121
23. Im H, Ammit AJ. The NLRP3 inflammasome: role in airway inflammation. *Lin Exp Allergy*. 2014;44(2):160–72. doi: 10.1111/cea.12206
24. Pinkerton JW, Kim RY, Robertson AAB, et al. Inflammasomes in the lung. *Mol Immunol*. 2017;86:44–55. doi: 10.1016/j.molimm.2017.01.014
25. Horvat JC, Ali MK, Kim RY, et al. Crucial role for lung iron level and regulation in the pathogenesis and severity of asthma. *Eur Respir J*. 2020;55(4):1901340. doi: 10.1183/13993003.01340-2019
26. Wadhwa R, Dua K, Adcock IM, et al. Cellular mechanisms underlying steroid-resistant asthma. *Eur Respir Rev*. 2019;28(153):190096. doi: 10.1183/16000617.0096-2019
27. Horvat JC, Kim RY, Weaver N, et al. Characterization and inhibition of inflammasome responses in severe and non-severe asthma. *Respir Res*. 2023;24:303. doi: 10.1186/s12931-023-02603-2
28. Li F, Liu Z. Expression of NLRP3 in serum and induced sputum of children with asthma and their relationship with disease severity. *Eur J Med Res*. 2024;29(1):526. doi: 10.1186/s40001-024-02114-w
29. Mamantopoulos M, Ronchi F, McCoy KD, Wullaert A. Inflammasomes make the case for littermate-controlled experimental design

- in studying host-microbiota interactions. *Gut Microbes*. 2018;9(4):374–381. doi: 10.1080/19490976.2017.1421888
30. Liu X, Zhang Z, Ruan J, et al. Inflammasome-activated gasdermin D causes pyroptosis by forming membrane pores. *Nature*. 2016;535(7610):153–158. doi: 10.1038/nature18629
31. Aghasafari P, George U, Pidaparti R. A review of inflammatory mechanism in airway diseases. *Inflamm Res*. 2019;68(1):59–74. doi: 10.1007/s00011-018-1191-2
32. Swanson KV, Deng M, Ting JP-Y. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. *Nat Rev Immunol*. 2019;19:477–89. doi: 10.1038/s41577-019-0165-0
33. Howrylak JA, Nakahira K. Inflammasomes: Key Mediators of Lung Immunity. *Rev Physiol*. 2017;79:471–494. doi: 10.1146/annurev-physiol-021115-105229
34. Horvath GL, Schrum JE, De Nardo CM, et al. Intracellular sensing of microbes and danger signals by the inflammasomes. *Immunol Rev*. 2011;243:119–135. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01050.x
35. Kim RY, Pinkerton JW, Essilfie AT, et al. Role for NLRP3 Inflammasome-mediated, IL-1beta-Dependent Responses in Severe, Steroid-Resistant Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196:283–97. doi: 10.1164/rccm.201609-18300C
36. Ackland J, Watson A, Wilkinson TMA, Staples KJ. Interrupting the conversation: implications for crosstalk between viral and bacterial infections in the asthmatic airway. *Front Allergy*. 2021;2:738987. doi: 10.3389/falgy.2021.738987
37. Kotrba J, Müller I, Pausder A, et al. Innate players in Th2 and non-Th2 asthma: emerging roles for the epithelial cell, mast cell, and monocyte/macrophage network. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2024;327(6):C1373–C1383. doi: 10.1152/ajpcell.00488.2024
38. Albers GJ, Michalaki C, Ogger PP, et al. Airway macrophage glycolysis controls lung homeostasis and responses to aeroallergen. *Mucosal Immunol*. 2025;18(1):121–134. doi: 10.1016/j.mucimm.2024.10.002
39. Gauthier M, Kale SL, Ray A. T1-T2 Interplay in the Complex Immune Landscape of Severe Asthma. *Immunol Rev*. 2025;330(1):e70011. doi: 10.1111/imr.70011
40. Kim RY, Horvat JC, Pinkerton JW, et al. MicroRNA-21 drives severe, steroid-insensitive experimental asthma by amplifying phosphoinositide 3-kinase-mediated suppression of histone deacetylase 2. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:519–32. doi: 10.1016/j.jaci.2016.04.038
41. Horvat JC, Kim RY, Weaver N, et al. Characterization and inhibition of inflammasome responses in severe and non-severe asthma. *Respir Res*. 2023;24:303. doi: 10.1186/s12931-023-02603-2
42. Mitchell PS, Sandstrom A, Vance RE. The NLRP1 inflammasome: new mechanistic insights and unresolved mysteries. *Curr Opin Immunol*. 2019;60:37–45. doi: 10.1016/j.coi.2019.04.015
43. Ford ML, Reza MI, Ruwanpathirana A, et al. Integrative Roles of Pro-Inflammatory Cytokines on Airway Smooth Muscle Structure and Function in Asthma. *Immunol Rev*. 2025;330(1):e70007. doi: 10.1111/imr.70007
44. Jackson DJ, Wechsler ME, Brusselle G, Buhl R. Targeting the IL-5 pathway in eosinophilic asthma: A comparison of anti-IL-5 versus anti-IL-5 receptor agents. *Allergy*. 2024;79(11):2943–2952. doi: 10.1111/all.16346
45. Murase Y, Takeichi T, Koseki J, et al. UVB-induced skin autoinflammation due to NLRP1b mutation and its inhibition by anti-IL-1 β antibody. *Front Immunol*. 2022;13:876390. doi: 10.3389/fimmu.2022.876390
46. Jang JH, Zhou M, Makita K, et al. Induction of a memory-like CD4(+) T-cell phenotype by airway smooth muscle cells. *Eur J Immunol*. 2024;54(4):e2249800. doi: 10.1002/eji.202249800
47. Nobs SP, Pohlmeier L, Li F, et al. GM-CSF instigates a dendritic cell-T-cell inflammatory circuit that drives chronic asthma development. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(6):2118–2133.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2020.12.638
48. Drake MG, Lebold KM, Roth-Carter QR, et al. Eosinophil and airway nerve interactions in asthma. *J Leukoc Biol*. 2018;104(1):61–67. doi: 10.1002/JLB.3MR1117-426R
49. Tsang MS-M, Hou T, Chan BC-L, Wong CK. Immunological roles of NLR in allergic diseases and its underlying mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2021;22:1507. doi: 10.3390/ijms22041507
50. Williams EJ, Negewo NA, Baines KJ. Role of the NLRP3 inflammasome in asthma: Relationship with neutrophilic inflammation, obesity, and therapeutic options. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(6):2060–2062. doi: 10.1016/j.jaci.2021.04.022
51. Liu YJ, Wang HY, Wang R, et al. IgE-Fc ϵ R1 protein-protein interaction as a therapeutic target against allergic asthma: An updated review. *Int J Biol Macromol*. 2025;284(Pt1):138099. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2024.138099
52. Ullah MA, Rittchen S, Li J, et al. Dual therapy with corticosteroid ablates the beneficial effect of DP2 antagonism in chronic experimental asthma. *Nat Commun*. 2024;15(1):10253. doi: 10.1038/s41467-024-54670-8
53. Theofani E, Semitekolou M, Morianos I, et al. Targeting NLRP3 Inflammasome Activation in Severe Asthma. *J Clin Med*. 2019;8(10):1615. doi: 10.3390/jcm8101615
54. Fukuishi N, Takahama K, Kurosaki H, et al. The Role of Endogenous Specialized Proresolving Mediators in Mast Cells and Their Involvement in Inflammation and Resolution. *Int J Mol Sci*. 2025;26(4):1491. doi: 10.3390/ijms26041491
55. Mencarelli A, Bist P, Choi HW, et al. Anaphylactic degranulation by mast cells requires the mobilization of inflammasome components. *Nat Immunol*. 2024;25(4):693–702. doi: 10.1038/s41590-024-01788-y
56. Yadavalli CS, Upparahalli Venkateshaiah S, Kumar S, et al. Allergen-induced NLRP3/caspase1/IL-18 signaling initiate eosinophilic esophagitis and respective inhibitors protect disease pathogenesis. *Commun Biol*. 2023;6(1):763. doi: 10.1038/s42003-023-05130-4
57. Rosenstein RK, Bezbradica JS, Yu S, Medzhitov R. Signaling pathways activated by a protease allergen in basophils. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(46):E4963–71. doi: 10.1073/pnas.1418959111
58. De Corso E, Hellings PW, Fokkens WJ, et al. Thymic Stromal Lymphopietin (TSLP): Evidence in Respiratory Epithelial-driven Diseases Including Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2024;25(1):7. doi: 10.1007/s11882-024-01186-2
59. Canè L, Poto R, Palestra F, et al. Thymic Stromal Lymphopietin (TSLP) Is Cleaved by Human Mast Cell Trypsin and Chymase. *Int J Mol Sci*. 2024;25(7):4049. doi: 10.3390/ijms25074049
60. Russell RJ, Boulet LP, Brightling CE, et al. The airway epithelium: an orchestrator of inflammation, a key structural barrier and a therapeutic target in severe asthma. *Eur Respir J*. 2024;63(4):2301397. doi: 10.1183/13993003.01397-2023
61. Emanuel E, Arifuzzaman M, Artis D. Epithelial-neuronal-immune cell interactions: Implications for immunity, inflammation, and tissue homeostasis at mucosal sites. *J Allergy Clin Immunol*. 2024;153(5):1169–1180. doi: 10.1016/j.jaci.2024.02.004

62. Varricchi G, Brightling CE, Grainge C, et al. Airway remodelling in asthma and the epithelium: on the edge of a new era. *Eur Respir J*. 2024;63(4):2301619. doi: 10.1183/13993003.01619-2023
63. Zhou M, Sun R, Jang J, Martin JG. T cell and airway smooth muscle interaction: a key driver of asthmatic airway inflammation and remodeling. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2024;327(3):L382–L394. doi: 10.1152/ajplung.00121.2024
64. Zhang H, Wei R, Yang X, et al. AMFR drives allergic asthma development by promoting alveolar macrophage-derived GM-CSF production. *J Exp Med*. 2022;219(5):e20211828. doi: 10.1084/jem.20211828
65. Ding Z, Yu F, Sun Y, et al. ORMDL3 Promotes Angiogenesis in Chronic Asthma Through the ERK1/2/VEGF/MMP-9 Pathway. *Front Pediatr*. 2022;9:708555. doi: 10.3389/fped.2021.708555
66. Kraik K, Tota M, Laska J, et al. The Role of Transforming Growth Factor- β (TGF- β) in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Cells*. 2024;13(15):1271. doi: 10.3390/cells13151271
67. Osei ET, Florez-Sampedro L, Timens W, et al. NLRP3 inflammasome activation in obstructive airway diseases. *Allergy*. 2020;75(7):1546–1558. doi: 10.1111/all.14246
68. Manoharan RR, Prasad A, Pospíšil P, Kzhyshkowska J. ROS signaling in innate immunity via oxidative protein modifications. *Front Immunol*. 2024;15:1359600. doi: 10.3389/fimmu.2024.1359600
69. Nagasaki T, Wenzel SE. Asthma exacerbations and airway redox imbalance under type 2 inflammatory conditions. *Respir Investig*. 2024;62(6):923–928. doi: 10.1016/j.resinv.2024.08.003
70. Afriyie-Mensah JS, Domoyeri P, Antwi-Boasiako C, et al. Relationship between fraction of exhaled nitric oxide and peripheral eosinophilia in asthma. *Ann Med*. 2024;56(1):2382377. doi: 10.1080/07853890.2024.2382377
71. Tufvesson E, Andersson C, Weidner J, et al. Inducible nitric oxide synthase expression is increased in the alveolar compartment of asthmatic patients. *Allergy*. 2017;72(4):627–635. doi: 10.1111/all.13052
72. AbuJabal R, Ramakrishnan RK, Bajbouj K, Hamid Q. Role of IL-5 in asthma and airway remodelling. *Clin Exp Allergy*. 2024;54(8):538–549. doi: 10.1111/cea.14489
73. Esnault S, Johansson MW, Mathur SK. Eosinophils, beyond IL-5. *Cells*. 2021;10(10):2615. doi: 10.3390/cells10102615
74. Zhu C, Weng Q, Gao S, et al. TGF- β signaling promotes eosinophil activation in inflammatory responses. *Cell Death Dis*. 2024;15(8):637. doi: 10.1038/s41419-024-07029-2
75. Jackson DJ, Akuthota P, Roufousse F. Eosinophils and eosinophilic immune dysfunction in health and disease. *Eur Respir Rev*. 2022;31(163):210150. doi: 10.1183/16000617.0150-2021
76. Ngo U, Shi Y, Woodruff P, et al. L-13 and IL-17A activate β 1 integrin through an NF- κ B/Rho kinase/PIP5K1 γ pathway to enhance force transmission in airway smooth muscle. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2024;121(34):e2401251121. doi: 10.1073/pnas.2401251121
77. Romano Ibarra GS, Lei L, Yu W, et al. IL-13 induces loss of CFTR in ionocytes and reduces airway epithelial fluid absorption. *J Clin Invest*. 2024;134(21):e181995. doi: 10.1172/JCI181995
78. Nakagome K, Nagata M. The Possible Roles of IL-4/IL-13 in the Development of Eosinophil-Predominant Severe Asthma. *Biomolecules*. 2024;14(5):546. doi: 10.3390/biom14050546
79. Wang L, Netto KG, Zhou L, et al. Single-cell transcriptomic analysis reveals the immune landscape of lung in steroid-resistant asthma exacerbation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2021;118(2):e2005590118. doi: 10.1073/pnas.2005590118
80. Gu W, Huang C, Chen G, et al. The role of extracellular traps released by neutrophils, eosinophils, and macrophages in asthma. *Respir Res*. 2024;25(1):290. doi: 10.1186/s12931-024-02923-x
81. Yang X, Li H, Ma Q, et al. Neutrophilic Asthma Is Associated with Increased Airway Bacterial Burden and Disordered Community Composition. *Biomed Res Int*. 2018;2018:9230234. doi: 10.1155/2018/9230234
82. Xie C, Xu W, Rao S, et al. The Role of Th17/Treg Imbalance, FeNO, Eosinophils, IgE and Their Correlation with Lung Function Parameters with Asthma-chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2024;23(6):625–640. doi: 10.18502/ijaa.v23i6.17373
83. Sage SE, Leeb T, Jagannathan V, Gerber V. Single-cell profiling of bronchoalveolar cells reveals a Th17 signature in neutrophilic severe equine asthma. *Immunology*. 2024;171(4):549–565. doi: 10.1111/imm.13745
84. Ritzmann F, Lunding LP, Bals R, et al. IL-17 Cytokines and Chronic Lung Diseases. *Cells*. 2022;11(14):2132. doi: 10.3390/cells11142132
85. Wen Y, Chen Q, Wang H, et al. Contribution of IL-17C-mediated macrophage polarization to Type 17 inflammation in neutrophilic asthma. *Cell Commun Signal*. 2024;22(1):557. doi: 10.1186/s12964-024-01937-8
86. Jin Y, Fleishman JS, Ma Y, et al. NLRP3 Inflammasome Targeting Offers a Novel Therapeutic Paradigm for Sepsis-Induced Myocardial Injury. *Drug Des Devel Ther*. 2025;19:1025–1041. doi: 10.2147/DDDT.S506537
87. Acioglu C, Elkabes SJ. Innate immune sensors and regulators at the blood brain barrier: focus on toll-like receptors and inflammasomes as mediators of neuro-immune crosstalk and inflammation. *Neuroinflammation*. 2025;22(1):39. doi: 10.1186/s12974-025-03360-3
88. Wang H, Ma L, Su W, et al. NLRP3 inflammasome in health and disease (Review). *Int J Mol Med*. 2025;55(3):48. doi: 10.3892/ijmm.2025.5489
89. Lou S, Wu M, Cui S. Targeting NLRP3 Inflammasome: Structure, Function, and Inhibitors. *Curr Med Chem*. 2024;31(15):2021–2051. doi: 10.2174/0109298673289984231127062528
90. Farhangian M, Azarafrouz F, Valian N, Dargahi L. The role of interferon beta in neurological diseases and its potential therapeutic relevance. *Eur J Pharmacol*. 2024;981:176882. doi: 10.1016/j.ejphar.2024.176882
91. Yang BY, Cheng YG, Liu Y, et al. Datura Metel L. Ameliorates Imiquimod-Induced Psoriasis-Like Dermatitis and Inhibits Inflammatory Cytokines Production through TLR7/8-MyD88-NF- κ B-NLRP3 Inflammasome Pathway. *Molecules*. 2019;24(11):2157. doi: 10.3390/molecules24112157
92. Vetter C, Schieb J, Vedder N, et al. The impact of IL-10 and IL-17 on myeloid-derived suppressor cells in vitro and in vivo in a murine model of asthma. *Eur J Immunol*. 2024;54(7):e2350785. doi: 10.1002/eji.202350785
93. Akdis CA. Immunological mechanisms and treatment of allergic diseases: NLRP3 inflammasome in focus. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019;144(2):375–385. doi: 10.1016/j.jaci.2019.06.001
94. Zhang X, Wang Z, Zheng Y, et al. Inhibitors of the NLRP3 inflammasome pathway as promising therapeutic candidates for inflammatory diseases (Review). *Int J Mol Med*. 2023;51(4):35. doi: 10.3892/ijmm.2023.5238
95. Tang J, Liu Y, Wu Y, et al. Saponins as potential novel NLRP3 inflammasome inhibitors for inflammatory disorders. *Arch Pharm Res*. 2024;47(10–11):757–792. doi: 10.1007/s12272-024-01517-x

96. Li H, Guan Y, Liang B, et al. Therapeutic potential of MCC950, a specific inhibitor of NLRP3 inflammasome. *Eur J Pharmacol*. 2022;928:175091. doi: 10.1016/j.ejphar.2022.175091
97. Netea MG, Joosten LA. Inflammasome inhibition: Putting out the fire. *Cell Metab*. 2015;21(4):513–514. doi: 10.1016/j.cmet.2015.03.012
98. Angosto-Bazarra D, Molina-López C, Peñín-Franch A, et al. Techniques to study inflammasome activation and inhibition by small molecules. *Molecules*. 2021;26(6):1704. doi: 10.3390/molecules26061704
99. Coll RC, Hill JR, Day CJ, et al. MCC950 directly targets the NLRP3 ATP-hydrolysis motif for inflammasome inhibition. *Nat Chem Biol*. 2019;15(6):556–559. doi: 10.1038/s41589-019-0277-7
100. Wu D, Chen Y, Sun Y, et al. Target of MCC950 in Inhibition of NLRP3 Inflammasome Activation: a Literature Review. *Inflammation*. 2020;43(1):17–23. doi: 10.1007/s10753-019-01098-8
101. Ward R, Li W, Abdul Y, et al. NLRP3 inflammasome inhibition with MCC950 improves diabetes-mediated cognitive impairment and vasoneuronal remodeling after ischemia. *Pharmacol Res*. 2019;142(237):250. doi: 10.1016/j.phrs.2019.01.035
102. Zhai Y, Meng X, Ye T, et al. Inhibiting the NLRP3 inflammasome

- activation with MCC950 ameliorates diabetic encephalopathy in db/db mice. *Molecules*. 2018;23(3):1–14. doi: 10.3390/molecules23030522
103. Dempsey C, Araiz AR, Bryson KJ, et al. Inhibiting the NLRP3 inflammasome with MCC950 promotes non-phlogistic clearance of amyloid- β and cognitive function in APP/PS1 mice. *Brain Behav Immun*. 2017;61:306–316. doi: 10.1016/j.bbi.2016.12.014
104. Van der Heijden T, Kritikou E, Venema W, et al. NLRP3 inflammasome inhibition by MCC950 reduces atherosclerotic lesion development in apolipoprotein E-deficient mice—brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(8):1457–1461. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309575
105. Qu J, Yuan Z, Wang G, et al. The selective NLRP3 inflammasome inhibitor MCC950 alleviates cholestatic liver injury and fibrosis in mice. *Int Immunopharmacol*. 2019;70:147–155. doi: 10.1016/j.intimp.2019.02.016
106. Chen S, Yao L, Huang P, et al. Blockade of the NLRP3/caspase-1 axis ameliorates airway neutrophilic inflammation in a toluene diisocyanate-induced murine asthma model. *Toxicol. Sci*. 2019;170(2):462–475. doi: 10.1093/toxsci/kfz099

ОБ АВТОРАХ

* **Борукаева Ирина Хасанбиевна**, д-р мед. наук, доцент, зав. каф., каф. нормальной и патологической физиологии человека; адрес: Россия, 360051, Нальчик, ул. Горького, д. 5; ORCID: 0000-0003-1180-228X; eLibrary SPIN: 9102-2336; e-mail: irborukaeva@yandex.ru

Эдилев Керман Германович, студент; ORCID: 0009-0000-7009-1452; e-mail: Edilov.kemran@mail.ru

Дзюева Алина Султанхамидовна, студентка; ORCID: 0009-0004-6028-7813; e-mail: dzueva01@mail.ru

Лабазанова Мадина Ильясовна, студентка; ORCID: 0009-0004-3793-5819; e-mail: labazanova281001@mail.ru

Гидизов Хож-Ахмед Расулаевич, студент; ORCID: 0009-0001-8031-0206; e-mail: ahmedgidizov@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Irina Kh. Borukaeva**, MD, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of Depart., Depart. of Normal and Pathological Human Physiology; address: 5 Gorky St, Nalchik, Russia, 360051; ORCID: 0000-0003-1180-228X; eLibrary SPIN: 9102-2336; e-mail: irborukaeva@yandex.ru

Kemran G. Edilov, student; ORCID: 0009-0000-7009-1452; e-mail: Edilov.kemran@mail.ru

Alina S. Dzueva, student; ORCID: 0009-0004-6028-7813; e-mail: dzueva01@mail.ru

Madina I. Labazanova, student; ORCID: 0009-0004-3793-5819; e-mail: labazanova281001@mail.ru

Khoz-Akhmed R. Gidizov, student; ORCID: 0009-0001-8031-0206; e-mail: ahmedgidizov@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author