

## ИММУНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Луговая А.В.<sup>1</sup>, Эмануэль Т.С.<sup>3</sup>, Калинина Н.М.<sup>1,2</sup>, Митрейкин В.Ф.<sup>1</sup>, Артемова А.В.<sup>1</sup>, Макиенко А.А.<sup>1</sup>

### РОЛЬ АУТОФАГИИ В РЕГУЛЯЦИИ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ОСТРОМ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ, 197022, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> ФГБУ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова МЧС РФ, 194044, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, 191186, Санкт-Петербург, Россия

*Постиншемическое нейровоспаление является критическим патофизиологическим процессом в рамках всей схемы церебральной ишемии, охватывающей раннее повреждение и период восстановления тканей. Оно характеризуется микроглиальной и астроглиальной активацией с повышенной экспрессией медиаторов воспаления и сопровождается нарушениями врожденного и адаптивного иммунного ответа. При остром ишемическом инсульте (ИИ) нейровоспаление обусловлено ответом резидентных иммунных клеток микроглии и инфильтрирующих мозговую ткань периферических иммунокомпетентных клеток, которые проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в очаг поражения. Новейшие исследования показали, что воспаление, опосредованное NLRP3-инфламмасомой, имеющее фундаментальное значение в воспалительном ответе врожденного иммунитета, задействовано в гибели нейронов и глиальных клеток при остром ИИ. В обзоре представлены основные механизмы активации NLRP3-опосредованного воспаления при остром ИИ, приводящие к образованию активной формы каспазы-1 и высвобождению провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-18, участвующих в инициации и прогрессировании воспалительных реакций в паренхиме головного мозга. Обобщены данные литературы о роли аутофагии в ингибировании острого постиншемического нейровоспаления. Установлено, что аутофагия играет важную роль в регуляции врожденного и адаптивного иммунитета, участвует в поддержании иммунологической аутопереносимости, контролирует воспалительные реакции. Показано, что аутофагия может подавлять активацию нейровоспаления через широкий спектр белков семейства Atg (autophagy-related proteins), регулирующих аутофагию. Рассмотрена роль аутофагии, как негативного регулятора NLRP3-опосредованного воспаления при остром ИИ. Приведены данные об участии аутофагических белков Beclin-1, LC3 и p62 в подавлении NLRP3-воспаления за счет индукции базовой митофагии. Отмечены перспективы модулирования аутофагии, направленного на подавление постиншемического нейровоспаления, в том числе за счет ингибирования активации NLRP3-инфламмосомы. При подготовке обзора использовались источники литературы, полученные из международных и отечественных баз данных: Scopus, Web of Science, Springer, РИНЦ.*

**Ключевые слова:** аутофагия; Beclin-1; LC3; p62; острый ишемический инсульт; постиншемическое нейровоспаление; медиаторы нейровоспаления; микроглия; аутоиммунное воспаление; NLRP3-инфламмосома; IL-1 $\beta$ ; IL-18; митофагия; обзор литературы.

**Для цитирования:** Луговая А.В., Эмануэль Т.С., Калинина Н.М., Митрейкин В.Ф., Артемова А.В., Макиенко А.А. Роль аутофагии в регуляции нейровоспаления при остром ишемическом инсульте (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67 (7): 391-398. DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-7-391-398>

**Для корреспонденции:** Луговая Анна Владимировна, канд. мед.наук, врач аллерголог-иммунолог, врач клин. лаб. диагностики отд-ния лаб. диагностики клиники, ассистент каф. клин. лаб. диагностики с курсом мол. медицины; e-mail: g89213159748@gmail.com

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 12.01.2022

Принята к печати 12.02.2022

Опубликовано 18.07.2022

Lugovaya A.V.<sup>1</sup>, Emanuel T.S.<sup>3</sup>, Kalinina N.M.<sup>1,2</sup>, Mitreikin V. Ph.<sup>1</sup>, Artemova A.V.<sup>1</sup>, Makienko A.A.<sup>1</sup>

### THE ROLE OF AUTOPHAGY IN THE REGULATION OF NEUROINFLAMMATION IN ACUTE ISCHEMIC STROKE (REVIEW OF LITERATURE)

<sup>1</sup> Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University of the Ministry Healthcare of the Russian Federation, 197022, Saint Petersburg, Russian Federation;

<sup>2</sup> Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, 194044, Saint Petersburg, Russian Federation;

<sup>3</sup> The Herzen State Pedagogical University of Russia, 191186, Saint Petersburg, Russian Federation

*Postischemic neuroinflammation is a critical pathophysiological process within the entire scheme of cerebral ischemia, covering early damage and the period of tissue repair. It is characterized by microglial and astroglial activation with increased expression of inflammatory mediators and is accompanied by impaired innate and adaptive immune responses. In acute ischemic stroke (IS), neuroinflammation is caused by the response of resident immune cells of microglia and peripheral immunocompetent*

cells infiltrating the brain tissue, which penetrate the blood-brain barrier (BBB) into the lesion. Recent studies have shown the important role of the NLRP3-mediated inflammation in the death of neurons and glial cells in acute IS. The review presents the main mechanisms of activation of NLRP3-mediated inflammation in acute IS, leading to the caspase-1 formation and the IL-1 $\beta$  and IL-18 release, which are involved in the initiation and progression of inflammation in the brain parenchyma. The literature data on the role of autophagy in the inhibition of postischemic neuroinflammation are summarized. Autophagy can suppress neuroinflammation through a wide range of the autophagy – related proteins. The role of autophagy as a negative regulator of NLRP3-mediated inflammation in acute IS is analyzed. Data on the participation of autophagic proteins Beclin-1, LC3, and p62 in the suppression of NLRP3 inflammation due to the induction of basic mitophagy are presented. Prospects for modulating autophagy aimed at suppressing postischemic neuroinflammation, including the inhibition of NLRP3-inflammasome, have been noted. The review was based on sources from international and national data bases: Scopus, Web of Science, Springer, RINC.

**Key words:** autophagy; Beclin-1; LC3; p62; acute ischemic stroke; postischemic neuroinflammation; neuroinflammation mediators; microglia; autoimmune inflammation; NLRP3-inflammasome; IL-1 $\beta$ ; IL-18; mitophagy; review.

**For citation:** Lugovaya A.V., Emanuel T.S., Kalinina N.M., Mitreikin V. Ph., Artemova A.V., Makienko A.A. The role of autophagy in the regulation of neuroinflammation in acute ischemic stroke (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2022; 67 (7): 391-398 (in Russ.). DOI: https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-7-391-398

**For correspondence:** Lugovaya A.V., PhD (Medicine), Allergist-Immunologist, Clinical Laboratory Diagnostition, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Assistant at the Department of Clinical Laboratory Diagnostics with a course in molecular medicine; e-mail: g89213159748@gmail.com

**Information about authors:**

Lugovaya A.V., <https://orcid.org/0000-0002-7690-9064>;  
Emanuel T.S., <https://orcid.org/0000-0003-3159-8714>;  
Kalinina N.M., <https://orcid.org/0000-0003-1752-6888>;  
Mitreikin V. Ph., <https://orcid.org/0000-0001-5977-8907>;  
Artemova A.V., <https://orcid.org/0000-0002-1793-3240>;  
Makienko A.A., <https://orcid.org/0000-0002-3720-7772>.

**Conflict of interests.** The authors declare absence of conflict of interests.

**Acknowledgment.** The study had no sponsor support.

Received 12.01.2022  
Accepted 12.02.2022  
Published 18.07.2022

**Введение.** Острый ишемический инсульт (ИИ) является актуальной медицинской и социальной проблемой в связи с широкой распространенностью цереброваскулярной патологии, высоким уровнем летальности, частым развитием инвалидности и социальной дезадаптацией перенесших его больных [1, 2]. Инвалидизация вследствие инсульта связана с двигательными и когнитивными нарушениями [3], приводящими к длительной или пожизненной утрате трудоспособности среди взрослого населения [4].

Постишемический воспалительный ответ играет существенную роль в патогенезе острого ИИ. С одной стороны он направлен на удаление некротизированной ткани из зоны ишемии, с другой стороны он приводит к увеличению объема очага поражения и отягощает заболевание. Первоначальное повреждение нейронов возникает в течение нескольких минут после ишемической атаки, тогда как воспалительная реакция, способствующая прогрессированию патологии, может продолжаться от нескольких дней до нескольких месяцев [5, 6].

В ответ на острую ишемию развиваются местные (в пораженном органе) и системные воспалительные реакции, а также иммунный ответ [1]. Местные воспалительные и аутоиммунные реакции играют значимую роль в каскаде микроциркуляторных нарушений, которые возникают в условиях ранней реперфузии [4]. Привлеченные хемокинами лейкоциты при экстравазации выделяют матриксные металлопротеиназы, которые расщепляют плотные контакты между эндотелиальными клетками сосудов головного мозга [5, 7]. Это приводит к повреждению гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), вследствие чего повышается проницаемость сосудов и развивается вазогенный отек – одно из самых грозных осложнений инфаркта головного мозга [8, 9].

Стойкий аутоиммунный ответ на антигены мозга имеет негативные долгосрочные последствия, в том числе когнитивные нарушения, такие как постинсультная деменция. Следует подчеркнуть, что иммунная активация способствует вторичному повреждению тканей головного мозга при остром ИИ [10].

Постишемическое воспаление блокирует нейрогенез в так называемых нейрогенных областях (субвентрикулярной и субгранулярной зонах мозга), который стимулируется в ответ на ишемическое повреждение, и, соответственно, препятствует процессу регенерации и естественному восстановлению нейронов [11, 12].

Установлено, что универсальным медиатором постинсультного воспаления служит интерлейкин-1 (IL-1) [7]. При остром ИИ этот провоспалительный цитокин активирует практически все воспалительные процессы: поляризует иммунные клетки по провоспалительному фенотипу, вызывает рекрутинг лейкоцитов из кровотока, стимулирует чрезмерную активацию NLRP3-инфламмосомы, приводящую к гибели нейронов и микроглии по механизму пироптоза [5]. Экспериментальные исследования на животных показали, что применение рекомбинантного человеческого IL-1RA (антагониста рецептора IL-1) уменьшает область повреждения мозга при ишемическом инсульте и сопутствующие ему симптомы, а также способствует восстановлению утраченных двигательных функций [7, 10]. В настоящее время блокирование IL-1 и NLRP3-рецепторов рассматривают как перспективный подход к ограничению воспаления при ишемическом инсульте [13]. В доклинических исследованиях размер области некроза уменьшали препараты, прямо или косвенно блокирующие образование инфламмосом: синоменин, глибурид, MCC950 [14, 15].

В последнее время большой интерес вызывает перспектива модулирования аутофагии при остром ИИ, являющейся мощным регулятором воспалительных реакций [16, 17]. Экспериментальные исследования показали, что аутофагия подавляет активацию NLRP3-воспаления за счет ингибирования образования активного IL-1 из неактивной формы его предшественника про-IL-1 [18, 19]. Во многих противовоспалительных механизмах, реализуемых аутофагией при остром ИИ, участвуют ключевые белки аутофагического процесса Beclin-1, LC3 и p62 [7, 20, 21].

Показано, что при остром ИИ аутофагия задействована в важнейших этапах воспалительного каскада, выступая либо в качестве индуктора, либо в роли ингибитора постишемического нейровоспаления [21,22]. По мнению ученых, изучение роли аутофагии в воспалительных реакциях при остром ИИ, детальное понимание сигнальных путей, посредством которых аутофагия воздействует на ключевые медиаторы воспаления, открывает возможности регулирования постишемического нейровоспаления с помощью процесса аутофагии и перспективы создания новых терапевтических препаратов для лечения острого ИИ [16, 17, 21].

**Механизмы развития аутоиммунного воспаления при остром ИИ.** Острый ИИ сопровождается асептическим воспалением, индуцирующим активацию костимулирующих молекул в процессе ответной реакции врожденного иммунитета на повреждение ткани головного мозга. Постоянно прогрессирующая деструкция нейрональных антигенов способствует увеличению объема очага ишемического поражения [7]. Исследования последних 10 лет существенно расширили представления о механизмах нарушения врожденного и адаптивного иммунного ответа, способствующих развитию аутоиммунных реакций после острого ИИ [22]. Постишемическое аутоиммунное воспаление обусловлено ответом иммунокомпетентных клеток микроглии и инфильтрирующих мозговую ткань периферических иммунных клеток, которые проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в очаг поражения после ишемической атаки [23].

Неотъемлемой частью патофизиологии постишемического нейровоспаления являются Т-клетки. Начальный воспалительный каскад приводит к миграции Т-лимфоцитов, реализующих как деструктивное воздействие на ткань головного мозга, опосредованное CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> и  $\gamma$ Т-клетками, так и защитные эффекты, осуществляемые регуляторными Т-лимфоцитами (T-reg) [24]. В результате острой церебральной ишемии происходит активация и диверсификация локального Т-клеточного ответа, что усугубляет ишемическое повреждение головного мозга. Показано, что с прогрессированием ишемии спектр нейрональных аутоантигенов расширяется, в связи с чем аутоагрессивные клоны CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов приобретают новую реактивность к клеткам головного мозга [7, 24]. Установлено, что аутореактивные Т-клетки (в том числе миелин-реактивные Т-лимфоциты) оказывают негативное влияние на исход инсульта [16, 25].

Ключевую роль в аутоиммунном воспалении при остром ИИ отводят Т-хелперам 1 типа (Th1), продуцирующим в зоне поражения провоспалительные цитокины TNF- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), IFN- $\gamma$  (интерферон- $\gamma$ ), IL-2 (интерлейкин-2) и IL-12 (интерлейкин-12). Не менее важное значение имеют Th17-хелперы (Т-хелперы 17 типа), секре-

тирующие IL-17A (интерлейкин-17A), который является мощным индуктором тканевого воспаления [26]. В экспериментальных моделях острого ИИ с использованием лабораторных животных показано, что лимфоцитарный инфильтрат мозговой ткани в пенумбре представлен Т-хелперами 1 типа, цитотоксическими Т-лимфоцитами (CD8<sup>+</sup>ЦТЛ) и Т-NK-клетками (естественные киллерные Т-клетки) [27].

Помимо участия в нейровоспалении Т-лимфоциты также играют роль в индуцированной инсультом иммуносупрессии. Показано, что у больных с тяжелой формой острого ИИ, характеризующейся обширным поражением головного мозга и выраженной лейкоцитарной инфильтрацией мозговой ткани, отмечается лейкопения и снижение цитотоксической активности CD8<sup>+</sup>ЦТЛ, Т-NK- и NK-клеток (естественные киллерные клетки периферической крови [7,8,10]).

Цитокины играют центральную роль в Т-клеточных иммунных ответах при остром ИИ. Ключевые роли в Т-клеточно-опосредованном аутоиммунном воспалении установлены для TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , а также IL-6, IL-10, IL-17 и IL-21 (интерлейкинов -1 $\beta$ , -6, -10, -17 и -21) [28]. В остром периоде ИИ наблюдается дисбаланс цитокинового статуса с дефицитом противовоспалительных цитокинов и повышением триады провоспалительных цитокинов: TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-6. Последний является предиктором геморрагической трансформации острого ИИ при концентрации в крови более 40 пг/мл [4,16]. Повышение в сыворотке и спинномозговой жидкости (СМЖ) противовоспалительного цитокина IL-10 (интерлейкина 10), обладающего нейропротективным эффектом, напротив, свидетельствует о включении защитных компенсаторных механизмов и, как правило, сочетается с благоприятным исходом заболевания [3].

При формировании фокальной ишемии головного мозга в крови и СМЖ больных выявляются органоспецифические (к основному белку миелина, к коллагену базальной мембраны эндотелиальных клеток сосудов головного мозга) и неорганоспецифические (антинуклеарные) аутоантитела [8]. В периферической крови больных острым ИИ значительно повышена концентрация белков теплового шока-70 (HSP-70 – Heat shock proteins), являющихся эндогенными лигандами для Toll-подобных рецепторов 4 (TLR4 – Toll-like receptors) – ключевых рецепторов врожденного иммунитета [22]. Повышенный уровень поверхностной экспрессии TLR4 на моноцитах периферической крови больных с атеротромботическим вариантом острого ИИ положительно коррелирует со степенью тяжести состояния пациентов по шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale) [1]. Установлено, что главным эффекторным цитокином, активирующим поверхностную экспрессию TLR4 на клетках периферической крови, является TNF- $\alpha$  [7, 8].

Выявлено участие ММП-2 и ММП-9 (матриксных металлопротеиназ-2 и -9) в нарушении целостности ГЭБ и в сигнальных каскадах, приводящих к нейрональной гибели [8, 29]. Установлено, что ММП-2 и ММП-9 способствуют гидролитическому отщеплению поверхностных форм клеточных рецепторов и лигандов с образованием физиологически активных растворимых форм, в том числе индукторов апоптоза: растворимого Fas-лиганда (sFasL – soluble Fas ligand) и TNF-лиганда (sTNFL – soluble TNF ligand) [1, 7]. Показано, что повышение концентрации сывороточной ММП-9 при аге-

ротромботическом варианте острого ИИ коррелирует со степенью тяжести заболевания по шкале NIHSS [1].

**Современные представления о NLRP3-опосредованном воспалении. Механизмы развития. Роль в патогенезе острого ИИ.** Продолжают накапливаться доказательства, свидетельствующие о важной роли NLRP3-опосредованного воспаления в патогенезе ишемического инсульта [19, 30, 31].

NLRP-воспалительные реакции реализуются инфламмасомами (inflammasomes) – мультипротеиновыми олигомерными комплексами. Инфламмазома является молекулярной платформой, которая обеспечивает активацию каспазы-1, созревание и секрецию провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-18, способствует гибели инфицированных макрофагов по механизму пироптоза, обеспечивая защиту организма от инфекционных агентов, и, таким образом, играет важную роль в реакциях врожденного иммунитета [18].

NLRP3-инфламмазома (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor [NLR] family pyrin domain-containing 3) является членом семейства NOD-подобных рецепторов клеток врожденного иммунитета и относится к белкам подсемейства NLRP, которое насчитывает 14 белков (NLRP1-14) [19]. NOD-подобные рецепторы (NLR – NOD-Like-Receptors) представляют собой семейство рецепторов PRR (Pattern Recognizing Receptors – паттернраспознающих рецепторов), позволяющих клеткам врожденного иммунитета обнаруживать микробные клетки. В зависимости от локализации выделяют мембранные, растворимые и цитоплазматические формы рецепторов семейства PRR [32].

NOD-подобные рецепторы выполняют функцию цитозольных сенсоров, которые реагируют на «сигналы опасности», представляющие собой следующие молекулярные паттерны: PAMP (pathogen-associated molecular patterns), DAMP (damage-associated molecular patterns), TAMP (tumor associated molecular patterns) и SAMP (self associated molecular patterns) [16, 30]. DAMP – молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждениями, имеют важное патогенетическое значение при остром ИИ, поскольку образуются при деструкции ткани головного мозга [18]. «Сигналы опасности» по одиночке или в комбинации стимулируют активацию инфламмосомы [19].

Известны 3 канонических механизма активации NLRP3-инфламмосомы: повышенное содержание АФК (активных форм кислорода) в клетке, уменьшение внутриклеточной концентрации калия и разрыв лизосомы [19,38]. К дополнительным индукторам NLRP3-воспаления относится окислительный стресс и митохондриальная дисфункция [30].

Первый механизм активации NLRP3-воспаления реализуется за счет того, что повышенное содержание АФК активирует белок TXNIP (thioredoxin-interacting protein), который является АФК-чувствительным регулятором активации NLRP3-инфламмосомы. Связывание белка TXNIP с доменом инфламмосомы LRR (leucine-rich repeat domain – обогащенный повторами лейцина домен) приводит к образованию активного воспалительного NLRP3-комплекса [19].

Вторым механизмом активации NLRP3-инфламмосомы является отток K<sup>+</sup> из клетки, происходящий в результате воздействия высоких концентраций внеклеточного АТФ или бактериальных токсинов на пуриnergический рецептор P2X7 (P2X7), который является

важным сигнальным путем для активации NLRP3-опосредованного воспаления [32].

Третьим механизмом активации NLRP3-инфламмосомы является разрыв лизосомальной мембраны, приводящий к непосредственной активации комплекса TAK1/JNK (Transforming Growth Factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) activated Kinase 1/c-Jun N-terminal Kinase), который является главной составляющей сигнального каскада протеинкиназы MAPK (Mitogen-activated Protein Kinase) [30]. MAPK является мощным активатором инфламмосомы [18, 19].

Для запуска всех механизмов активации NLRP3-воспаления необходимы 2 сигнала: праймирующий и активирующий [81]. Первоначальный праймирующий сигнал индуцирует активацию NF- $\kappa$ B (Nuclear Factor of  $\kappa$ -chain B-lymphocytes – ядерный фактор  $\kappa$ -цепи B-лимфоцитов) и приводит к транскрипции генов про-IL-1 $\beta$  и про-IL-18 (предшественники IL-1 $\beta$  и IL-18) [20,33]. Второй активирующий сигнал под воздействием PAMP, DAMP и прочих стимулов запускает «сборку» воспалительного комплекса NLRP3 [33, 34].

Следует подчеркнуть, что сигнальные пути NF- $\kappa$ B и MAPK исключительно важны для активации и повышенной экспрессии NLRP3-инфламмосом в чувствительных корковых центрах головного мозга в условиях ишемии. Показано, что активация NF- $\kappa$ B- и/или MAPK-опосредованных сигнальных каскадов четко ассоциирована с повышением экспрессии воспалительных NLRP3-комплексов в пораженных ишемией нейронах [18, 32].

Согласно данным литературы, NLRP3-опосредованное воспаление играет значительную роль в патогенезе ишемического инсульта, стимулируя посредством активации каспазы-1 высвобождение активных форм цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-18 из их предшественников про-IL-1 $\beta$  и про-IL-18 [18, 19, 33]. Основным источником IL-1 $\beta$  при остром ИИ является микроглия [86]. Цитокины IL-1 $\beta$  и IL-18 участвуют в инициации и усилении воспалительных реакций в паренхиме головного мозга [22]. У пациентов с острым ИИ повышенный уровень IL-1 $\beta$  выявляется как в крови, так и в СПЖ [34].

В экспериментальных моделях острого ИИ с использованием лабораторных животных было обнаружено динамическое изменение клеточной локализации NLRP3-опосредованного воспаления. Установлено, что на ранней стадии острого периода ИИ главным источником активированных NLRP3-инфламмосом является микроглия. Затем NLRP3-инфламмосомы активируются в нейронах и эндотелиальных клетках микрососудов головного мозга, а к концу острого периода ИИ в основном концентрируются в нейронах [29]. По мнению авторов, это свидетельствует об участии NLRP3-воспаления в отсроченной гибели нейронов при остром ИИ [29, 30].

Недавние исследования показали новую роль селективной митохондриальной аутофагии (митофагии) в регуляции воспалительных процессов при остром ИИ [35, 36]. Повреждение митохондрий приводит к снижению уровня АТФ, нарушению гомеостаза Ca<sup>2+</sup>, уменьшению содержания NAD<sup>+</sup> (никотинамидадениндинуклеотид) и избытку АФК, которые высвобождаются дисфункциональными митохондриями [36]. Показано, что повреждение НАДФН-оксидазы митохондриальными АФК (мтАФК) приводит к активации инфламмосомы [37]. Дополнительным стимулом являются митохондриальные ДНК (мтДНК), высвобождаемые в цитоплазму из дисфункциональных митохондрий

и выступающие в роли DAMP, на которые реагирует NOD-подобные рецепторы, что приводит к активации NLRP3-опосредованного воспаления [19]. В экспериментальной модели острого ИИ применение высокоэффективного митохондриального протектора диазоксид, предотвращающего снижение митохондриального потенциала, ингибировало NLRP3-воспаление в нейронах и микроглии у крыс [36, 37].

В разных типах клеток головного мозга была исследована связь между активацией NLRP3-воспаления и митохондриальной дисфункцией, показавшая приоритетное значение последней как триггера постишемического нейровоспаления в микроглии [30]. Поскольку ключевую роль в митохондриальной дисфункции играет недостаточная митофагия, приводящая к накоплению дисфункциональных митохондрий, генерирующих избыточное количество АФК, ингибирование NLRP3-воспаления путем модулирования митофагии может рассматриваться в качестве одной из стратегий новых методов терапии острого ИИ [35, 37].

**Роль аутофагии в развитии аутоиммунного воспаления.** Поддержание клеточного гомеостаза является лишь одной из многих функций, выполняемых аутофагией. Принимая участие в регуляции врожденного и адаптивного иммунитета, аутофагия контролирует реализацию воспалительных реакций, в том числе иммунных: продукцию интерферонов, синтез и активацию цитокинов, регуляцию эффероцитоза (фагоцитоза мертвых и умирающих клеток), активацию локального и системного воспаления [38, 39].

Предоставлены многочисленные доказательства участия аутофагии в регуляции продукции провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-17, IL-18, IL-23) и хемокинов (CXCL1) [16, 40, 41].

Взаимосвязь между аутофагией и воспалением сложна и многогранна. Взаимодействия между этими процессами работают по принципу обратной связи. Аутофагия участвует в индукции и подавлении воспаления и, в свою очередь, может как индуцироваться, так и подавляться медиаторами воспаления [10, 42]. Установлено, что, TNF- $\alpha$  и интерлейкин IL-6 стимулируют аутофагию также, как и аутофагия способствует секреции этих провоспалительных цитокинов [40].

Аутофагия является важнейшим регулятором установления и поддержания иммунологической аутопереносимости, в связи с чем она вовлечена в патогенез аутоиммунных заболеваний [16, 40, 43]. При ревматоидном артрите (РА) выявлена ассоциация между интенсивностью аутофагии в мононуклеарах периферической крови и активностью заболевания, установлена прямая корреляционная связь между выраженностью аутофагии и концентрацией провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$  и IL-6 в крови пациентов с РА [21]. Положительная корреляция между повышенным уровнем сывороточного TNF- $\alpha$  и содержанием активных аутофагосом в циркулирующих иммунных клетках у пациентов с РА свидетельствует о том, что TNF- $\alpha$  может стимулировать трансформацию растворимой формы белка LC3-I в его липидированную форму LC3-II, являющуюся показателем формирования аутофагосом [44,45]. Кроме того, после шести месяцев терапии моноклональными антителами к TNF- $\alpha$  было выявлено значительное снижение уровня активных аутофагосом, уменьшение концентрации сывороточного TNF- $\alpha$  и активности РА у обследуемых пациентов [40].

Обнаружена активация аутофагии в наивных В-клетках у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ), а также усиление аутофагии в В-лимфоцитах мышей с СКВ на ранних и переходных стадиях развития В-клеток [41,46]. Установлено, что усиленная аутофагия наивных В-клеток на этапе прохождения контрольной точки толерантности после выхода из костного мозга позволяет аутореактивным В-клеткам избежать физиологической делеции. В результате, аутореактивные В-лимфоциты выживают и пролиферируют с образованием плазматических клеток, продуцирующих высокоavidные аутоантитела, что способствует развитию аутоиммунной патологии [41].

Таким образом, базовая аутофагия в нормальных физиологических условиях способствует поддержанию иммунологической толерантности, в то время как чрезмерная активация аутофагии в иммунокомпетентных клетках или наличие дефектов генов, ингибирующих аутофагию, приводят к развитию аутоиммунных процессов [16, 40].

**Аутофагия в регуляции постишемического нейровоспаления.** Согласно последним экспериментальным данным аутофагия ассоциирована с постишемическим нейровоспалением и участвует в его регуляции [7,10]. Взаимосвязь этих процессов при остром ИИ недостаточно освещена в литературных источниках, в связи с чем заслуживает более детального рассмотрения.

Недавние исследования показали, что в Т-клетках с дефицитом аутофагии был выявлен повышенный уровень некоторых проапоптотических молекул: прокаспазы-3, каспазы-8, каспазы-9 и индуктора апоптоза протеина Bim, который относится к белкам семейства Bcl-2 [47]. Кроме того, ингибирование аутофагии в Т-лимфоцитах способствовало накоплению дисфункциональных органелл и усилению генерации АФК в цитоплазме, индуцирующих гибель Т-клеток [10,48]. Принимая во внимание ключевую роль аутореактивных Т-лимфоцитов в деструкции нейрональных антигенов и развитии аутоиммунного воспаления при остром ИИ [27], ингибирование аутофагии в отдельных субпопуляциях Т-клеток (исключая T-reg) представляется перспективным методом подавления их провоспалительной активности.

В последних отчетах аутофагия наряду с оксидом азота, интерферонами 1 типа, эффекторными Т-клетками, Т-клетками памяти, вирусом кори рассматривается как негативный регулятор NLRP3-воспаления [18, 32]. Это подтверждается экспериментальными данными, наглядно демонстрирующими, что применение ингибиторов аутофагии способствует активации NLRP3-воспаления [19, 29]. Показано, что макрофаги с нокаутом Atg7 характеризуются значительно повышенной продукцией IL-1 $\beta$  в ответ на индукторы воспаления по сравнению с обычными макрофагами [16, 49]. В эксперименте с использованием клеточных культур мононуклеаров периферической крови (МНПК) мышей установлено, что после обработки макрофагов рапамицином (индуктором аутофагии) про-IL-1 $\beta$  переносится белками, участвующими в процессе аутофагии, в аутофаголизосомы для деградации. Данный путь способствует опосредованному аутофагией снижению секреции IL-1 $\beta$  в ответ на воздействие индукторов NLRP3-воспаления [30].

Негативную регуляцию NLRP3-воспаления аутофагия реализует с помощью трех основных механизмов:

1) элиминация эндогенных активаторов воспаления (агонистов NLRP3-воспаления) [18]; 2) осуществление деградации основных компонентов воспалительного комплекса в аутофаголизосомах [19,32]; 3) удаления продуктов воспаления (провоспалительные цитокины IL-1 $\beta$  и IL-18) [37].

Способность аутофагии ингибировать активацию NLRP3-воспаления находит фармакологическое применение в экспериментальных исследованиях с использованием лабораторных животных. В модели окклюзии средней мозговой артерии успешно применяется противовоспалительный препарат синоменин, обладающий мощным нейропротективным эффектом, который проявляется в значительном снижении астроцитарной и микроглиальной активации, уменьшении симптомов неврологического дефицита у мышей и более частым благополучным исходом инсульта [19]. Ключевым механизмом, за счет которого синоменин реализует подавление NLRP3-воспаления, является активация протеинкиназы AMPK — важнейшего индуктора аутофагии [18, 37].

В экспериментальных моделях острого ИИ с использованием клеточных культур МНПК мышей показано, что аутофагия может негативно регулировать активацию воспаления через широкий спектр белков-регуляторов аутофагического процесса (Atg5, Atg6, Atg7, Atg8 и др.) [18]. Установлено, что нокаут гена белка Atg16L, участвующего в инициации аутофагии, приводит к повышенной активации каспазы-1 и гиперпродукции IL-1 $\beta$  и IL-18 макрофагами после обработки эндотоксином [50]. Показано, что в макрофагах, обработанных ингибитором аутофагии 3-метиладенином (3-MA), значительно увеличивается выработка IL-1 $\beta$  в ответ на воздействие индукторов воспаления [49].

Установлено, что недостаточная селективная митохондриальная аутофагия (митофагия) играет существенную роль в активации NLRP3-опосредованного воспаления в микроглии при остром ИИ [36,51]. Базовая митофагия сдерживает воспалительную активность за счет уменьшения выработки АФК, являющихся не только важнейшими участниками ишемического каскада, но и триггерами NLRP3-воспаления [35]. Подавление активации NLRP3-воспаления митофагия реализует через удаление поврежденных митохондрий, высвобождающих мтАФК и мтДНК [37]. Ингибирование митофагии приводит к накоплению АФК-продуцирующих митохондрий и, как следствие, к усилению активации NLRP3-воспаления [30].

Установлено, что аутофагические белки Beclin-1 и LC3 регулируют опосредованный каспазой-1 врожденный иммунный ответ в рамках выполнения своей важнейшей функции по поддержанию митохондриального гомеостаза [36]. Показано, что Beclin-1 и LC3 необходимы для нормального протекания конститутивной базовой митофагии. Взаимодействие Beclin-1–PARK2 необходимо для транслокации протеина PARK2 (PARKIN RBR E3 ubiquitin protein ligase – E3 убиквитин-лигаза Паркина RBR) в митохондрии и индукции базовой митофагии [17,21]. Известно, что недостаточная PARK2–зависимая митофагия приводит к митохондриальной дисфункции и, соответственно, активации NLRP3-опосредованного воспаления [36, 52].

Особый интерес вызывают недавно опубликованные отчеты, сообщающие что NF- $\kappa$ B – ключевой активатор NLRP3-воспаления, может сдерживать активацию

NLRP3-инфламмосомы за счет индукции р62-зависимой митофагии, предотвращая, тем самым, чрезмерное тканевое повреждение при остром ИИ [33]. Показано, что путь NF- $\kappa$ B→р62→митофагия представляет собой макрофагальную внутреннюю регуляторную «петлю безопасности», через которую NF- $\kappa$ B ограничивает свою собственную активность, стимулирующую воспаление, и, тем самым, предупреждает избыточный воспалительный ответ, который может быть губителен для макроорганизма. Установлено, что только белок-адаптер р62 распознает митохондрии, которые были повреждены агонистами NLRP3 [20,33]. Поврежденные митохондрии высвобождают «сигналы опасности», которые распознаются белком р62, удаляющим дисфункциональные митохондрии посредством р62-опосредованной митофагии [37,53]. Недавно было установлено, что противовоспалительный модуль «NF- $\kappa$ B→р62» предотвращает чрезмерную активацию каспазы-1 и, как следствие, гиперпродукцию IL-1 $\beta$  и IL-18, приводящую к гибели макрофагов и неконтролируемому накоплению нейтрофилов [20, 53].

Следовательно, недавно обнаруженный сигнальный путь NF- $\kappa$ B→р62→митофагия способствует пониманию, казалось бы, противоречивого факта того, что активация NF- $\kappa$ B, инициирующая транскрипцию генов ключевых медиаторов воспаления, в то же время обеспечивает защиту от чрезмерного воспалительного ответа [20]. В 2016 г. Z. Zhong и соавт. [33] одними из первых описавшие этот сигнальный путь, сформулировали понятие «Selflimiting inflammation» (самоограничивающееся воспаление), играющее важную роль в инициации процессов регенерации, необходимых для восстановления целостности иммунных барьеров, что делает ткани организма менее уязвимыми для PAMP, DAMP и прочих факторов, стимулирующих запуск воспалительного процесса.

**Заключение.** Таким образом, аутофагия представляет собой многоэтапный, тонко регулируемый процесс, который следует рассматривать как возможную цель для терапевтических вмешательств при остром ИИ. Изменение закономерного протекания аутофагии, ее скорости и исхода с помощью применения индукторов или ингибиторов на разных стадиях аутофагического процесса может существенно влиять на динамику острого периода ИИ, период реабилитации и исход заболевания [21,54].

Принимая во внимание многочисленные механизмы, с помощью которых аутофагия влияет на отдельные этапы постишемического нейровоспаления, целесообразно рассмотреть возможных путей ее модуляции с целью воздействия на определенные мишени воспалительного процесса. В качестве подобных мишеней могут выступать аутореактивные Т-лимфоциты, NLRP3-инфламмосома, белки сигнальных комплексов, активирующих NLRP3-воспаление, рецепторы, участвующие в митофагии, белки, регулирующие митохондриальную динамику. По мнению ряда авторов, стратегия одновременного нацеливания и на модулирование аутофагии, и на подавление постишемического нейровоспаления, в том числе за счет регулирования митофагии, может оказаться более эффективной в потенциальной терапии острого ИИ, чем применение только одного из вышеперечисленных методов воздействия на ключевых участников патогенеза острого ИИ [17, 58].

ЛИТЕРАТУРА (пп. 6-8, 9-54, см. REFERENCES)

1. Константинова Е.В., Кочетов А.Г., Шостак Н.А., Шурдумова М.Х., Еремин И.И., Лянг О.В., Скворцова В.И. Особенности иммунного ответа и воспалительной реакции при атеротромботическом инсульте и инфаркте миокарда. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2015; 115(12): 48-53.
2. Хасанова Д.Р., Данилова В.И., ред. Инсульт. Современные подходы диагностики, лечения, и профилактики: методические рекомендации. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019.
3. Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Некрасова И.В., Куклина Е.М., Шестаков В.В. Нейровоспалительные, нейродегенеративные и структурные церебральные маркеры основных клинических вариантов постинсультных когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта. *Вестник РАМН*. 2016; 71(4): 304-12.
4. Баранова Е.В. Маркеры воспаления у больных с различными типами мозговых инсультов. *Международный неврологический журнал*. 2014; 5(67): 45-8.
5. Иванов Е. В., Гаврилова С. А., Кошелев В. Б. Механизмы развития острого ишемического повреждения головного мозга: клинические и экспериментальные возможности его коррекции. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2021; 20(2): 5-19. DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-5-19.
6. Баринов Э.Ф., Евтушенко С.К., Максименко Т.Л., Баранова М.Э., Твердохлеб Т.А., Евтушенко И.С. Механизмы регуляции воспаления в ишемизированном мозге (научный обзор). *Международный неврологический журнал*. 2013; 8(62): 13-21.

REFERENCES

1. Konstantinova E.V., Kochetov A.G., Shostak N.A., Shurdumova M.Kh., Eremin I.I., Lyang O.V., Skvortsova V.I. Characteristics of immune response and inflammatory reaction in atherothrombotic stroke and myocardial infarction. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvypuski*. 2015; 115(12): 48-53. (in Russian)
2. Khasanova D.R., Danilova V.I., ed. Stroke. Modern approaches to diagnosis, treatment, and prevention: guidelines. 2<sup>nd</sup> ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. (in Russian)
3. Kulesh A.A., Drobakha V.E., Nekrasova I.V., Kuklina E.M., Shestakov V.V. Neuroinflammatory, Neurodegenerative and Structural Brain Biomarkers of the Main Types of Post-Stroke Cognitive Impairment in Acute Period of Ischemic Stroke. *Vestnik RAMN*. 2016; 71(4): 304-12. (in Russian)
4. Baranova Ye.V. Markers of inflammation in patients with different types of cerebral strokes. *Mezhdunarodnyi neurologicheskii zhurnal*. 2014; 5(67): 45-8. (in Russian)
5. Ivanov E. V., Gavrilova S. A., Koshelev V. B. Brain acute ischemia mechanisms: implications to experimental and clinical treatment *Regionarnoye krovoobrashcheniye i mikrotsirkulyatsiya*. 2021; 20(2): 5-19. (in Russian)
6. Tuttolomondo A., Maida C., Pinto A. Inflammation and Inflammatory Cell Recruitment in Acute Cerebrovascular Diseases. *Curr. Immunol Rev*. 2015; 11(1): 24-32.
7. Tsygan N.V., Trashkov A.P., Litvinenko I.V., Yakovleva V.A., Ryabtsev A.V., Andrey G. Vasiliev A.G. and Churilov L.P. Autoimmunity in acute ischemic stroke and the role of blood-brain barrier: the dark side or the light one? *Front. Med*. 2019; 13: 420-6.
8. Barinov E.F., Yevtushenko S.K., Maksimenko T.L., Baranova M.E., Tverdokhlebl T.A., Yevtushenko I.S. Mechanisms of regulation of inflammation in the ischemic brain (scientific review). *Mezhdunarodnyi neurologicheskii zhurnal*. 2013; 8(62): 13-21. (in Russian)
9. Obermeier B., Daneman R., Ransohoff R.M. Development, maintenance and disruption of the blood-brain barrier. *Nature Medicine*. 2013; 19: 1584-96.
10. Mo Y., Sun Y.Y., Liu K.Y. Autophagy and inflammation in ischemic stroke. *Neural. Regen. Res*. 2020; 15(8): 1388-96. DOI:10.4103/1673-5374.274331.
11. Schiller M., Bekeredjian-Ding I., Heyder P., Blank N., Ho A.D., Lorenz H.M. Autoantigens are translocated into small apoptotic

- bodies during early stages of apoptosis. *Cell Death Differ*. 2008; 15(1): 183-1.
12. Shi F., Dong Z., Li H., Liu X., Liu H., Dong R. MicroRNA-137 protects neurons against ischemia/reperfusion injury through regulation of the Notch signaling pathway. *Experimental Cell Research*. 2017; 352(1): 1-8. DOI:10.1016/j.yexcr.2017.01.015.
13. Gao L., Dong Q., Song Z., Shen F., Shi J., Li Y. NLRP3 inflammasome: a promising target in ischemic stroke. *Inflammation Research*. 2017; 66: 17-24.
14. Hou Y., Wang Y., He Q., Li L., Xie H., Zhao Y. et al. Nrf2 inhibits NLRP3 inflammasome activation through regulating Trx1/TXNIP complex in cerebral ischemia reperfusion injury. *Behav. Brain. Res*. 2018; 336: 32-9. DOI: 10.1016/j.bbr.2017.06.027.
15. Osowski C. M., Hara T. O., Sullivan-Murphy B., Kanekura K., Lu S., Hara M. et al. Thioredoxin-interacting protein mediates ER stress-induced  $\beta$  cell death through initiation of the inflammasome. *Cell Metab*. 2012; 16(2): 265-73.
16. Deretic V. Multiple regulatory and effector roles of autophagy in immunity. *Current Opinion in Immunology*. 2009; 21(1): 53-62.
17. Pierzynowska K., Gaffke L., Zuzanna Cyske Z., Puchalski M., Rintz E., Bartkowski M. et al. Autophagy stimulation as a promising approach in treatment of neurodegenerative diseases. *Metabolic Brain Disease*. 2018; 33: 989-1008. DOI:10.1007/s11011-018-0214-6.
18. Sun Q., Fan J., Billiar T.R. and Scott M.J. Inflammasome and Autophagy Regulation: A Two-way Street. *Mol. Med*. 2017; 23: 188-95.
19. Zhou K., Shi L., Wang Y., Chen S. and Zhang J. Recent Advances of the NLRP3 Inflammasome in Central Nervous System Disorders. *Journal of Immunology Research*. 2016; 2016(8): 1-9. DOI:10.1155/2016/9238290.
20. Lepelley A., Ghosh S. Clean Up after Yourself. *Molecular Cell*. 2016; 61: 644-5.
21. Minassian B.A., Kalimo H. Autophagy in neuropathology. *Acta Neuropathologica*. 2015; 129(3): 333-5. DOI:10.1007/s00401-015-1396-1.
22. Nalamolu K.R., Smith N.J., Chelluboina B., Klopfenstein J.D., Pinson D.M., Wang D.Z. et al. Prevention of the Severity of Post-ischemic Inflammation and Brain Damage by Simultaneous Knockdown of Toll-like Receptors 2 and 4. *Neuroscience*. 2018; 289: 82-91.
23. Lopes-Pinheiro M.A., Kooij G., Mizee M.R., Kamermans A., Enzmann G., Lyck R. et al. Immune cell trafficking across the barriers of the central nervous system in multiple sclerosis and stroke. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2016; 1862(3): 461-7.
24. Jin W.N., Gonzales R., Feng Y., Wood K., Chai Z., Dong J.F. et al. Brain Ischemia Induces Diversified Neuroantigen-Specific T-Cell Responses That Exacerbate Brain Injury. *Stroke*. 2018; 49 (6): 1471-8.
25. Gill D., Veltkamp R. Dynamics of T cell responses after stroke. *Current Opinion in Pharmacology*. 2016; 26: 26-32.
26. Becker K. Autoimmune Responses to Brain Following Stroke. *Transl. Stroke Res*. 2012; 3(3): 310-7.
27. Wang Z.K., Xue L., Wang T., Wang X.J., Su Z.Q. Infiltration of invariant natural killer T cells occur and accelerate brain infarction in permanent ischemic stroke in mice. *Neuroscience Letter*. 2016; (633): 62-8.
28. Kamel H., Iadecola C. Brain-Immune Interactions and Ischemic Stroke: Clinical Implications. *Arch. Neurol*. 2012; 69(5): 576-81.
29. Shukla V., Shakya A.K., Perez-Pinzon M.A. and Dave K.R. Cerebral ischemic damage in diabetes: an inflammatory perspective. *Journal of Neuroinflammation*. 2017; 14(21): 1-22. DOI:10.1186/s12974-016-0774-5.
30. Gong, Z., Pan, J., Shen, Q., Li M. and Peng Y. Mitochondrial dysfunction induces NLRP3 inflammasome activation during cerebral ischemia/reperfusion injury. *Journal of Neuroinflammation*. 2018; 15(242): 1-17. DOI:10.1186/s12974-018-1282-6.
31. Liu T., Tang Q., Liu K., Xie W., Liu X., Wang H. et al. TRIM11 Suppresses AIM2 Inflammasome by Degrading AIM2 via p62-Dependent Selective Autophagy. *Cell Reports*. 2016; (16): 1988-2002.
32. Hong P., Gu R., Li F., Xiong X.X., Liang W.B., You Z.J., Zhang H.F. NLRP3 inflammasome as a potential treatment in ischemic stroke concomitant with diabetes. *J. of Neuroinflammation*. 2019; 16(121): 1-13. DOI: 10.1186/s12974-019-1498-0.

IMMUNOLOGY

33. Zhong Z., Umemura A., Sanchez-Lopez E., Liang S., Shalapour S., Wong J. et al. NF- $\kappa$ B Restricts Inflammasome Activation via Elimination of Damaged Mitochondria. *Cell*. 2016; 164: 896–910.
34. Zhao J., Mou Y., Bernstock J.D., Klimanis D., Wang S., Spatz M., et al. Synthetic Oligodeoxynucleotides Containing Multiple Telemetric TTAGGG Motifs Suppress Inflammasome Activity in Macrophages Subjected to Oxygen and Glucose Deprivation and Reduce Ischemic Brain Injury in Stroke-Prone Spontaneously Hypertensive Rats. *PLoS ONE*. 2015; 10(10): e0140772. DOI: 10.1371/journal.pone.0140772.
35. Cordero M.D., De Miguel M., Moreno Fernández A.M., López I.C., Maraver J.G., Cotán D. et al. Mitochondrial dysfunction and mitophagy activation in blood mononuclear cells of fibromyalgia patients: implications in the pathogenesis of the disease. *Arthritis Research and Therapy*. 2010; 12(R17): 1-11. DOI: <http://arthritis-research.com/content/12/1/R17>.
36. Guan R., Zou W., Dai X., Yu X., Liu H., Chen O., Teng W. Mitophagy, a potential therapeutic target for stroke. *Journal of Biomedical Science*. 2018; 25(87): 1-16. DOI:10.1186/s12929-018-0487-4.
37. Tang Y.C., Hong-Xia Tian H.X., Yi T. and Chen H.B. The critical roles of mitophagy in cerebral ischemia. *Protein Cell*. 2016; 7(10): 699–713.
38. Goodall M.L., Fitzwalter B.E., Zahedi S., Wu M., Rodriguez D., Mulcahy-Levy J.M. et al. The Autophagy Machinery Controls Cell Death Switching between Apoptosis and Necroptosis. *Developmental Cell*. 2016; (37): 337–49.
39. Nikolettou V., Markaki M., Palikaras K., Tavernarakis N. Crosstalk between apoptosis, necrosis and autophagy. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2013; 1833(12): 3448-59. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2013.06.001.
40. Chen Y., Chang C., Chen H., Hsieh C.-W., Tang K.-T., Yang M.-C. et al. Association between autophagy and inflammation in patients with rheumatoid arthritis receiving biologic therapy. *Arthritis Research and Therapy*. 2018; 20(268): 1-11. DOI: 10.1186/s13075-018-1763-0.
41. Clarke A.J., Ellinghaus U., Cortini A., Stranks A., Simon A.K. Botto M. et al. Autophagy is activated in systemic lupus erythematosus and required for plasmablast development. *Ann. Rheum. Dis*. 2015; 74: 912–20.
42. Liu J.N., Suh D.H., Trinh H.K., Chwae Y.J., Park H.S., Shin Y.S. The role of autophagy in allergic inflammation: a new target for severe asthma. *Exp. Mol. Med*. 2016; 48(7): e243. DOI:10.1038/emmm.2016.38.
43. Parzych K.R., Klionsky D.J. An overview of autophagy: morphology, mechanism, and regulation. *Antioxid Redox Signa*. 2014; (20): 460–73.
44. Hundeshagen P., Hamacher-Brady A., Eils R. and Brady N.R. Concurrent detection of autolysosome formation and lysosomal degradation by flow cytometry in a high-content screen for inducers of autophagy. *BMC Biology*. 2011; 9(38): 1-15. DOI:10.1186/1741-7007-9-38.
45. Lee Y-K. and Lee J-A. Role of the mammalian ATG8/LC3 family in autophagy: differential and compensatory roles in the spatiotemporal regulation of autophagy. *BMB Reporst*. 2016; 49(8): 424-30.
46. Xia F., Deng C., Jiang Y., Qu Y., Deng J., Cai Z., et al. IL4 (interleukin-4) induces autophagy in B cells leading to exacerbated asthma. *Autophagy*. 2018; 14: 450–64.
47. Whang M.I., Tavares R.M., Benjamin D.I., Kattah M.G., Advincula R., Nomura D.K. et al. The ubiquitin binding protein TAX1BP1 mediates autophagosome induction and the metabolic transition of activated T cells. *Immunity*. 2017; (46): 405–20.
48. Willinger T, Flavell R.A. Canonical autophagy dependent on the class III phosphoinositide-3 kinase Vps34 is required for naive T-cell homeostasis. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 2012; (109): 8670–5.
49. Zhang Y., Morgan M.J., Chen K., Choksi S., Liu Z.G. Induction of autophagy is essential for monocyte-macrophage differentiation. *Blood*. 2012; (119): 2895–2905.
50. Nakagawa I., Amano A., Mizushima N., Yamamoto A., Yamaguchi H., Kamimoto T. et al. Autophagy Defends Cells Against Invading Group A Streptococcus. *Science*. 2004; 306(5698): 1037–40.
51. Di Y., He Y., Zhao T., Huang X., Wu K.W., Liu S.H. et al. Methylene Blue Reduces Acute Cerebral Ischemic Injury via the Induction of Mitophagy. *Mol. Med*. 2015; 21: 420–9.
52. Zhang X., Yuan Y., Jiang L., Zhang J., Gao J., Shen Z. et al. Endoplasmic reticulum stress induced by tunicamycin and thapsigargin protects against transient ischemic brain injury: involvement of PARK2-dependent mitophagy. *Autophagy*. 2014; (10): 1801–13.
53. Bjorkoy G., Lamark T., Brech A., Outzen H., Perander M., Øvervatn A. et al. 62/SQSTM1 forms protein aggregates degraded by autophagy and has a protective effect on huntingtin-induced cell death. *J. Cell. Biol*. 2005; 171(4): 603–14.
54. Lu N., Li X., Tan R., An J., Cai Z., Hu X. et al. HIF-1 $\alpha$ /Beclin1-Mediated Autophagy Is Involved in Neuroprotection Induced by Hypoxic Preconditioning. *J. Mol. Neurosci*. 2018; 66(2): 238–50. DOI:10.1007/s12031-018-1162-7.