

**ТРАНСКРИПЦИОННЫЙ ФАКТОР NF-κB: УЧАСТИЕ  
В НЕЙРОИММУНОЭНДОКРИННЫХ МЕХАНИЗМАХ ЗАБОЛЕВАНИЙ  
ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ**

© 2024 г. Ю. И. Белова<sup>1,2</sup>, Е. С. Миронова<sup>1,3,\*</sup>, Т. С. Зубарева<sup>1,3</sup>, И. М. Кветной<sup>1,2</sup>,  
П. К. Яблонский<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии  
Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург, Россия

\*E-mail: [katerina.mironova@gerontology.ru](mailto:katerina.mironova@gerontology.ru)

Поступила в редакцию 16.10.2023 г.

После доработки 24.01.2024 г.

Принята к публикации 25.01.2024 г.

Все более актуальной и многообещающей проблемой современной биомедицины становится выяснение поликомпонентного и многоуровневого механизма единой нейроиммуноэндокринной регуляции физиологических функций. Болезни органов дыхания лидируют в структуре общей заболеваемости населения и остаются одной из самых актуальных проблем современного здравоохранения. Различные факторы риска могут послужить развитию таких патологий, как пневмония, рак легких, астма, хроническая обструктивная болезнь легких и другие. Кроме того, показатели данных заболеваний с каждым годом имеют тенденцию к росту. В связи с этим верификация и изучение сигнальных молекул как факторов, участвующих в нейроиммуноэндокринной регуляции функции легких в норме и патологии, которые, с одной стороны, могут рассматриваться как биомаркеры прогноза заболеваний, а с другой, как потенциальные мишени для таргетной эффективной терапии, является актуальной задачей современной трансляционной биомедицины. Данный обзор литературы посвящен исследованию роли одного из ключевых участников нейроиммуноэндокринных сигнальных взаимоотношений – транскрипционного фактора NF-κB в регуляции дыхательной функции в норме и патогенезе заболеваний легких. Обобщение информации по данной теме является важным и перспективным для понимания молекулярных механизмов возникновения и течения заболеваний, а также позволит разработать новые подходы к таргетной персонализированной терапии социально-значимых патологий. Активное развитие заболеваний легких, таких как астма, хроническая обструктивная болезнь легких, пневмония, фиброз и рак, часто ассоциируются с активацией NF-κB. Это свидетельствует о важной роли данного транскрипционного фактора как потенциальной мишени для новых терапевтических подходов. Детальное изучение механизмов активации NF-κB и его взаимосвязи с другими сигнальными путями будет способствовать решению основной задачи трансляционной биомедицины – развитию инновационных методов лечения и профилактики заболеваний человека, в том числе и патологии дыхательной системы.

*Ключевые слова:* NF-κB, нейроиммуноэндокринология, дыхательная система, инфламэйджинг, заболевание легких

## ВВЕДЕНИЕ

В течение последних 50 лет традиционные представления о механизмах регуляции процессов жизнедеятельности претерпели революционные изменения. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что различные клетки, принадлежащие к интегральным регуляторным системам организма: нервной, иммунной и эндокринной – синтезируют идентичные сигнальные молекулы – пептидные гормоны, биогенные амины, производные полиненасыщенных жирных кислот, а также другие биологические активные вещества – медиаторы межклеточных взаимодействий [1, 2].

Все более актуальной проблемой современной биомедицины становится выяснение поликомпонентного и многоуровневого механизма единой нейроиммуноэндокринной регуляции физиологических функций, которой принадлежит роль универсального дирижера всех процессов жизнедеятельности [3, 4].

Таким образом, современные представления о механизмах жизнедеятельности не могут формироваться без учета важного вклада нейроиммуноэндокринных молекулярных взаимосвязей, формирующихся практически в каждом органе и системе живого организма и играющих ключевую роль в обеспечении их функций как в условиях физиологической нормы, так и при различной патологии. Дыхательная система не является этому исключением.

Болезни органов дыхания лидируют в структуре общей заболеваемости населения и остаются одной из самых актуальных проблем современного здравоохранения. Различные факторы риска могут послужить развитию таких патологий, как пневмония, рак легких, астма, хроническая обструктивная болезнь легких и другие.

В связи с этим верификация и изучение сигнальных молекул как факторов, участвующих в нейроиммуноэндокринной регуляции функции легких в норме и патологии, которые, с одной стороны, могут рассматриваться как биомаркеры прогноза заболеваний, а с другой, как потенциальные мишени для таргетной эффективной терапии, является актуальной задачей современной трансляционной биомедицины [2].

Воспаление представляет собой как компенсаторно-приспособительную реакцию, так и патологический процесс, развивающийся в тканях при нарушении структуры и функций различных органов. Изучению сигнальных молекулярных механизмов развития воспаления посвящено большое количество исследований. В последние годы пристальное внимание исследователей привлекает семейство транскрипционных факторов NF-κB.

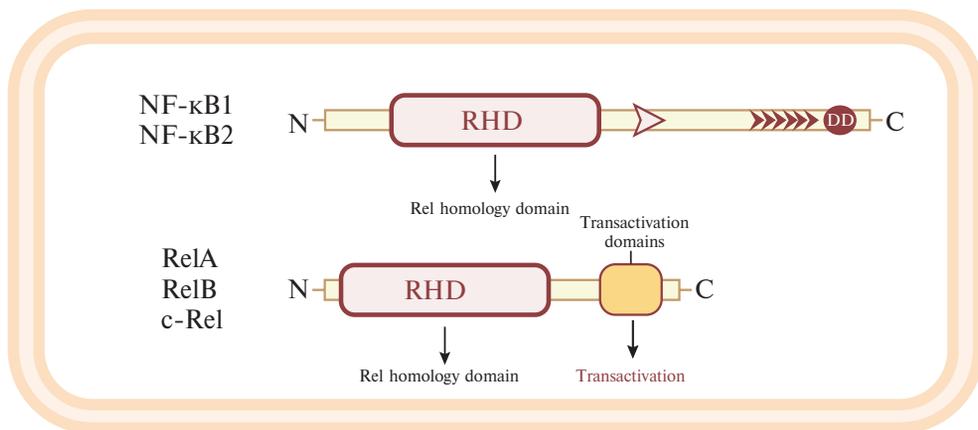
Транскрипционный фактор NF-κB (ядерный фактор «каппа-би»; англ. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF-κB) представляет собой универсальный фактор транскрипции, контролирующий экспрессию генов, модулирующих иммунный ответ, а также клеточное обновление (баланс между пролиферацией и апоптозом клеток). Нарушение регуляции NF-κB приводит к развитию воспаления, аутоиммунным заболеваниям, а также способствует течению вирусных инфекций и прогрессии опухолей [5].

Имеются сведения о том, что фактор NF-κB играет важную роль в морфогенезе легких [6], способствуя созреванию альвеолярного эпителия и продукции сурфактанта.

Выяснению значения фактора NF-κB в механизмах развития патологии дыхательной системы посвящены отдельные экспериментальные и клинические исследования; аналитические обзоры, касающиеся роли этой сигнальной молекулы в аспекте нарушений функций дыхания, отсутствуют. Данная статья ставит своей целью восполнить этот пробел.

*Семейство NF-κB: общая характеристика и структура*

NF-κB был впервые обнаружен и охарактеризован 25 лет назад как ключевой индуцируемый регулятор экспрессии генов в иммунной системе [7]. Врожденные и адап-



**Рис. 1.** Структура белков семейства NF-κB. TAD — домен активации транскрипции, RHD — домен гомологии Rel, DD — домен димеризации.

тивные иммунные реакции, развитие и поддержание пула клеток иммунной системы находятся под контролем семейства транскрипционных факторов NF-κB. Данное семейство состоит из 5 родственных транскрипционных факторов:

- NF-κB1 (p50);
- NF-κB2 (p52);
- RelA (p65);
- RelB;
- c-Rel.

Все белки семейства NF-κB содержат общий N-концевой домен, известный как домен гомологии Rel, димеризующий ДНК [8]. Посредством данного домена факторы NF-κB образуют гомо- и гетеродимеры. Именно в форме гомо- и гетеродимеров данные белки регулируют транскрипцию [7]. К формированию гомодимеров способны NF-κB1 и NF-κB2. Обнаружено, что гомодимеры негативно регулируют транскрипцию целевых генов. Так, при мутации серина 340 (эквивалента человеческого серина 343) в аланин у мышей с нокаутом NF-κB1 было продемонстрировано, что противовоспалительная активность NF-κB1 обусловлена присутствием гомодимеров. При повреждении канцерогеном диэтилнитрозамином, используемым для индуцирования гепатоцеллюлярной карциномы, у мышей с разрушением гомодимера NF-κB1:NF-κB1 наблюдалось усиленное острое воспаление по сравнению с мышами контрольной группы [9].

RelB, c-Rel и RelA содержат C-концевые домены активации транскрипции (TAD), которые обеспечивают рекрутирование коактиватора и экспрессию генов-мишеней. У NF-κB1 и NF-κB2 TAD отсутствуют [10], поэтому они активируют процесс транскрипции через RelB, c-Rel, RelA или другими TAD-содержащими белками, образуя с ними гетеродимеры (рис. 1).

В большинстве клеток комплексы NF-κB неактивны, находятся преимущественно в цитоплазме в комплексе с ингибиторными белками IκB (IκBα, IκBβ, IκBε, IκBζ, p100, p105, Bcl3, IκBns). Все белки этого семейства имеют анкириновые повторы — фрагменты из 33 аминокислотных остатков, состоящие из двух альфа-спиралей, разделенных петлями. Анкириновые повторы отвечают за регуляцию локализации NF-κB в клетке путем связывания с доменом гомологии Rel и распада комплекса в цитоплазме [11].

*Активация сигнального пути NF-κB*

Активация NF-κB включает два основных сигнальных пути – канонический и неканонический (или альтернативный), оба важны для регуляции иммунных и воспалительных реакций, несмотря на различия в их сигнальных механизмах.

Канонический путь активируется при воздействии на рецепторы клетки [12] воспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (TNFα), интерлейкин 1 (IL-1), эпидермальный фактор роста (EGF), или другими возможными воспалительными сигналами, например, бактериальными липополисахаридами (BLPS). Данные стимулы активируют комплекс IκB-киназы (ИКК), состоящий из двух каталитически активных киназ – ИККα (ИКК1), ИККβ (ИКК2) и NF-κB-модификатора (NEMO) [13]. Это приводит к фосфорилированию ингибиторной субъединицы NF-κB/IκB [14], ее дальнейшему полиубиквитинированию и деградации 26S протеасомой. Однако есть доказательства того, что протеасома 20S конститутивно перерабатывает p105 (белок-предшественник) в NF-κB1 независимым от убиквитина образом в условиях *in vivo* [15]. Этот процесс позволяет активным субъединицам NF-κB (предположительно, гетеродимерам RelA:NF-κB1 и c-Rel:NF-κB1) локализоваться в ядре и регулировать транскрипцию генов (рис. 2) [16].

Канонический путь NF-κB быстро активируется как во врожденных, так и в адаптивных иммунных клетках многочисленными сигналами через врожденные PRR (рецепторы опознавания паттерна), TCR (Т-клеточный рецептор), BCR (В-клеточный рецептор), рецепторы провоспалительных цитокинов и т. д. [17–20].

Активация неканонического пути NF-κB вовлекает различные сигнальные молекулы и приводит к преимущественной активации димера NF-κB2/RelB. Этот путь основан на процессинге белка-предшественника NF-κB2 – p100. Активация киназы NIK (митоген-активируемая белковая киназа 3) приводит к фосфорилированию ИККα киназой p100/NF-κB, которая после фосфорилирования p100 подвергается убиквитинированию и протеасомной деградации [21].

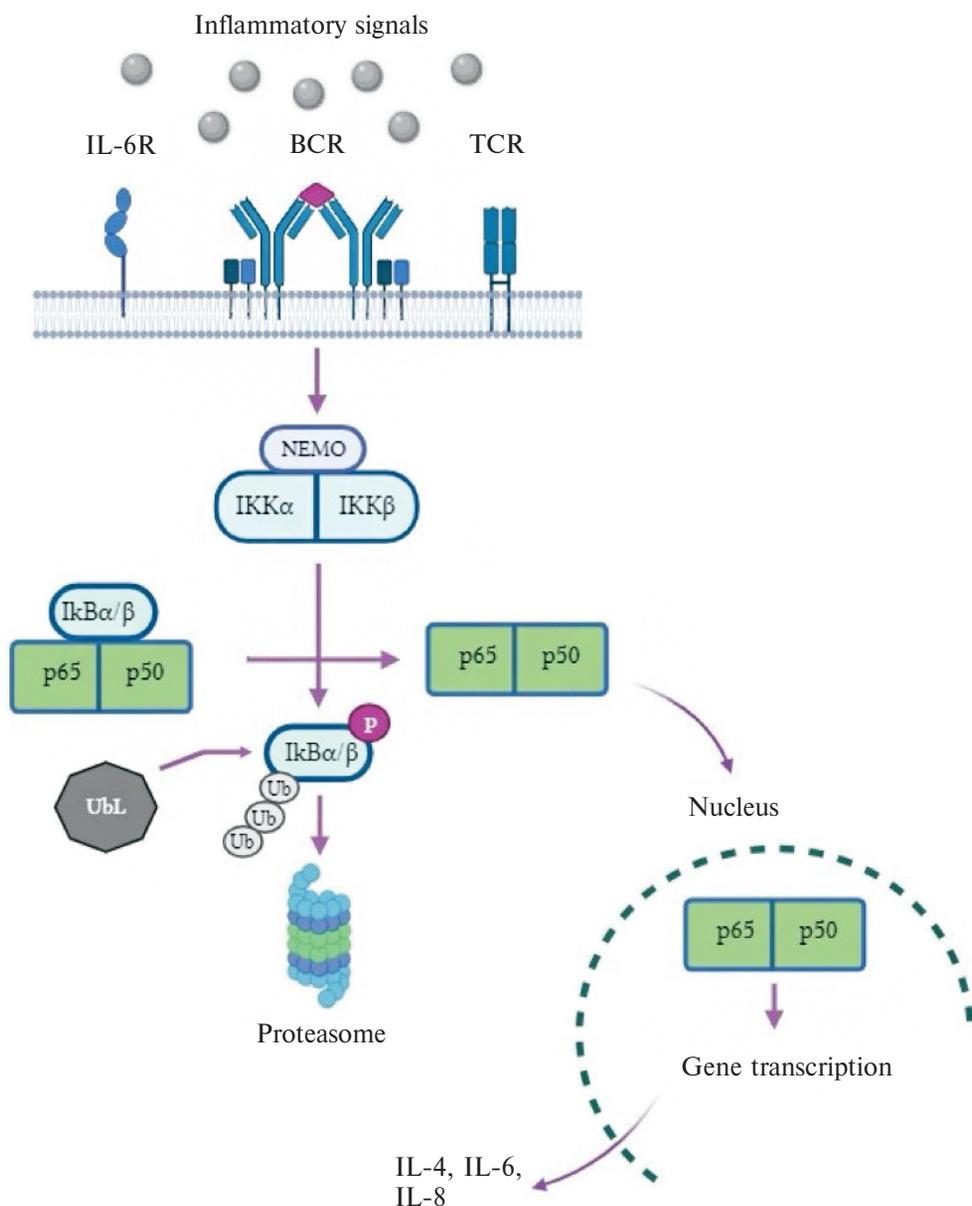
В отличие от конститутивного и котрансляционного процессинга p105, процессинг p100 является сигнально-индуцированным и посттрансляционным событием [22]. Поскольку p100 предпочтительно взаимодействует с RelB, процессинг p100 не только образует p52, но также вызывает транслокацию NF-κB2/RelB в ядро [21]. Этот транслоцированный комплекс затем связывается с ДНК и индуцирует экспрессию генов-мишеней, таких как воспалительные цитокины и модуляторы пути NF-κB.

В отличие от активации канонического NF-κB различными рецепторными сигналами, только определенные члены суперсемейства TNFR опосредуют индукцию неканонической передачи сигналов NF-κB (рис. 3). К ним относятся LTβR [23], CD40 [24], BAFFR [25], RANK [26] и другие. Отличительной чертой неканонической активации NF-κB является медленная кинетика и зависимость синтеза белка *de novo*.

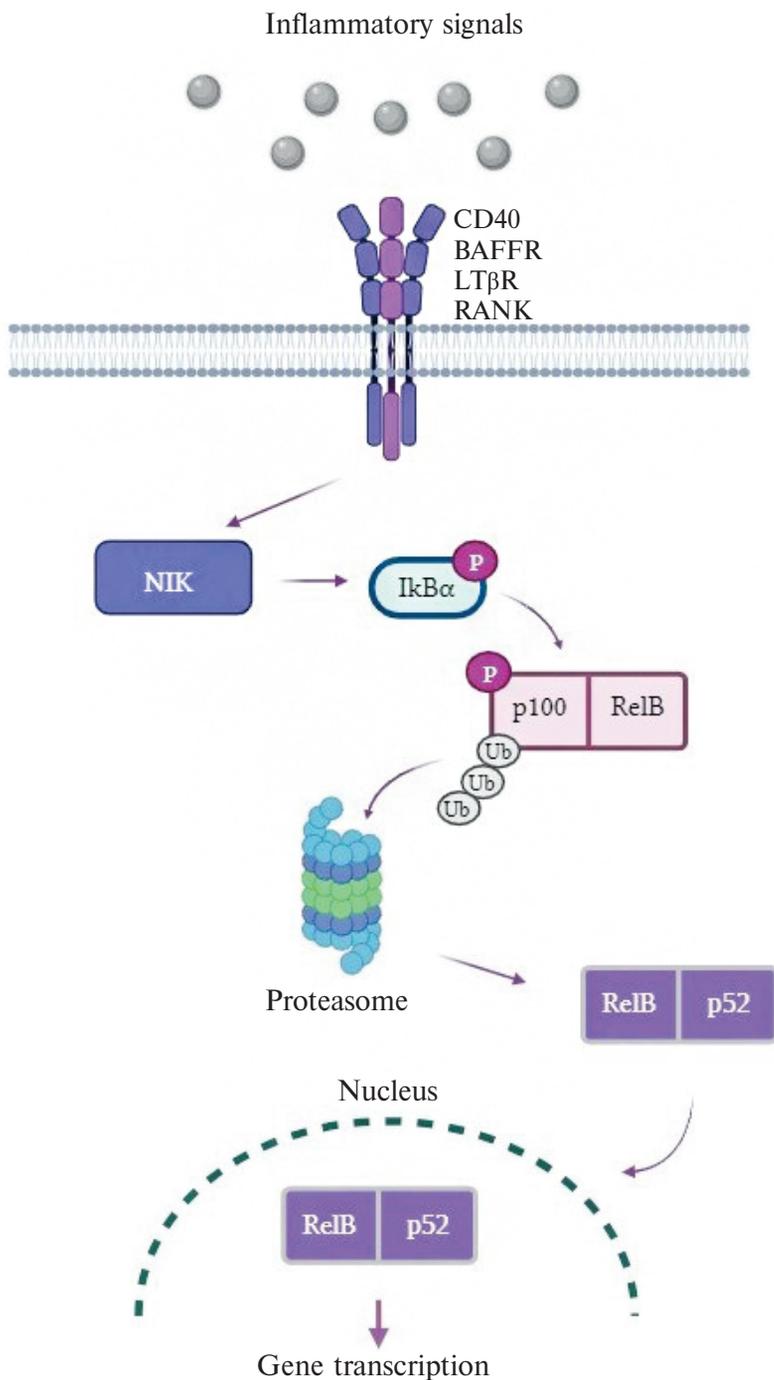
Канонический путь NF-κB является предпосылкой для механизма воспаления и решающим фактором модуляции врожденного иммунитета, тогда как неканонический путь NF-κB необходим для развития лимфоидных органов, а также адаптивного иммунитета [25].

*Функции транскрипционного фактора NF-κB*

Основной функцией семейства белков NF-κB является регуляция определенных иммунных и воспалительных реакций [10, 27, 28]. Так, последовательностями, связывающимися NF-κB, являются гены провоспалительных цитокинов, таких как TNF, IL-6, IL-1β, молекул клеточной адгезии – ICAM, VCAM, ферментов – ЦОГ-2, 5-липоксигеназы [29]. В дополнение к индукции различных провоспалительных генов в клетках врожденного иммунитета NF-κB регулирует активацию, дифференцировку и эффекторную функцию воспалительных Т- и В-клеток [30]. Также было показано влияние



**Рис. 2.** Канонический NEMO-зависимый NF-κB сигнальный путь. Активация сигнального пути происходит через связывание различными рецепторами клеток своих лигандов. Далее происходит фосфорилирование IKK-комплекса, включающего NEMO, IKKα и IKKβ. Этот комплекс также фосфорилирует IκBα/β, что ведет к полиубикитинированию IκBα/β и деградации протеасомой. После этого комплекс p65/p50 транслоцируется в ядро и активирует экспрессию воспалительных генов (IL-4, IL-6, IL-8 и т.д.). BCR – В-клеточный рецептор, TCR – Т-клеточный рецептор, IL6R – рецептор IL-6, NEMO – NF-κB-модификатор, UbL – убиквитин-подобный белок, Ub – убиквитин, P – остаток фосфорной кислоты.



**Рис. 3.** Неканонический NEMO-независимый NF-κB сигнальный путь. Неканонический путь NF-κB индуцируется через рецепторы семейства TNF (CD40, BAFFR, LTβR и RANK). Далее происходит активация NIK, которая фосфорилирует комплекс p100/RelB, что приводит к убиквитинилированию p100 и его дальнейшей протеасомной деградации, а также образованию комплекса RelB/p52 и его транслокации в ядро.

транскрипционного фактора на формирование вторичных лимфоидных органов, выработку антител и онкогенных хемокинов [31].

Последние исследования свидетельствуют о том, что NF-κB также играет роль в патогенезе воспалительных заболеваний. Нерегулируемая активация NF-κB является отличительной чертой хронического воспаления как патологического процесса. Таким образом, детальное выяснение механизма, лежащего в основе активации и провоспалительной функции NF-κB, имеет важное значение для разработки таргетных фармпрепаратов и повышения тем самым эффективности лечения воспалительных заболеваний.

#### *Инфламэйджинг как патология нейроиммуноэндокринной регуляции: роль NF-κB*

Старение клеток – это эволюционно детерминированный процесс, который можно представить как результат долговременного влияния различных эндогенных и экзогенных стрессоров, включая воздействие генотоксических агентов, недостаток питательных веществ, гипоксию, митохондриальную дисфункцию, активацию онкогенов и других факторов [32]. При старении в клетках извращается синтез и секреция множества сигнальных молекул, участвующих в локальной нейроиммуноэндокринной регуляции межклеточных взаимодействий, включая провоспалительные цитокины и хемокины, модуляторы роста, ангиогенные факторы, матриксные металлопротеиназы (ММП) и др. В клетках формируется секреторный фенотип, связанный со старением (SASP) [33].

Такие клетки жизнеспособны *in vitro*, в отличие от апоптотических клеток, которые подвергаются запрограммированной клеточной гибели. Некоторые SASP факторы играют важную роль в возникновении устойчивой остановки клеточного цикла в стареющих клетках и, предположительно, способствуют опухолевой супрессии при клеточном старении. Тем не менее многие SASP факторы могут вызвать хроническое воспаление и/или онкогенез, в зависимости от биологического контекста.

В 2014 г. Franceschi был предложен новый термин «инфламэйджинг» (“inflammaging”), который характеризует хроническое слабовыраженное воспалительное состояние, развивающееся при клеточном старении, протекающее бессимптомно и являющееся деструктивным для организма [34]. По основным признакам инфламэйджинг значительно отличается от острого воспаления.

Молекулы, формирующие SASP, опосредованно задействованы в таких процессах, как ремоделирование, регенерация, метаболизм и онкогенез. Этот секреторный фенотип может оказывать положительные эффекты, например, активизирует иммунную систему при предраке [35] и способствует регенерационным процессам [36]. Однако SASP также ответственен за возникновение хронического воспаления и способствует развитию заболеваний, ассоциированных с возрастом, например, таких как аутоиммунные заболевания, сахарный диабет 2-го типа, ожирение, атеросклероз и опухолевый рост. Существует прямая связь возрастного истощения иммунной системы с накоплением стареющих клеток: при нокауте основного медиатора цитотоксичности иммунных клеток – перфорина у мышей наблюдалось накопление стареющих клеток и продукция таких провоспалительных факторов, как RANTES, TNF-α, IP-10 и MIG через сигнальный путь NF-κB, что приводило к возникновению хронического воспаления [37, 38].

Сигнальная роль фактора транскрипции NF-κB имеет важное значение в процессах старения, а его разнообразные функции связаны с основными признаками данного процесса, такими как изменение межклеточной коммуникации, повреждение ДНК, возникновение окислительного стресса, воспаление, изменение микробиоты, дисфункция митохондрий [39–43].

Исследования на мышах с нокаутом NF-κB1 (неспособных к подавлению экспрессии провоспалительных генов) показали, что возникновение хронического воспаления

приводит к дисфункции мезенхимальных стволовых клеток и клеток-предшественников, при этом нокаут NF-κB1 вызывает формирование у молодых животных фенотипа, характерного для животных среднего возраста, основными проявлениями которого являются нарушение процесса остеогенеза и увеличение жировой массы [44].

При ингибировании p65, белка из семейства NF-κB, было подтверждено, что процесс старения, вызываемый в мезенхимальных стволовых клетках (МСК) как повреждением ДНК, так и различными препаратами, например, палбоциклибом, регулируется сигнальным путем p65. Терапия ингибиторами p65 – куркумином, JSH-23 (селективный ингибитор ядерной транслокации p65), MG-132 (блокатор активации p65) предотвращает остановку клеточного цикла. Кроме того, ингибирование p65 приводит к инактивации провоспалительных молекул как компонентов SASP [45]. Это свидетельствует о том, что существует возможность использования ингибиторов p65 как блокаторов передачи SASP между клетками, тем самым уменьшая накопления стареющих клеток в организме.

Нервные клетки, включая астроциты, микроглию, нейрональные клетки, также способны к экспрессии цитокинов [46] и Toll-подобных рецепторов (TLR). TLR в основном активируют канонический сигнальный путь NF-κB, что приводит к экспрессии провоспалительных факторов [47]. При анализе уровня провоспалительных цитокинов в спинномозговой жидкости у пожилых людей было выяснено, что уровни TNF-α, IP-10 и IL-8 повышаются с возрастом. У пациентов с болезнью Альцгеймера наблюдается повышенное содержание уровня IL-8. IL-8 является основным провоспалительным хемокином, который образуется макрофагами и вызывает миграцию различных иммунных клеток в зону воспаления. Исследование уровня противовоспалительного цитокина IL-10 показало, что снижение содержания данной молекулы в спинномозговой жидкости наблюдалось в группе людей среднего возраста (40–59 лет). У пациентов с рассеянным склерозом снижение содержания IL-10 и последующее за ним повышение уровня провоспалительных молекул наблюдается в более раннем возрасте [48]. Это свидетельствует о том, что некоторые возраст-ассоциированные неврологические расстройства связаны именно с развитием инфламэйджинга.

#### *Инфламэйджинг и опухолевый рост*

В основе возникновения нейроэндокринных очагов метаплазии в эпителиальных опухолях (карциномах) лежит процесс нейроэндокринной трансдифференцировки, который представляет собой приобретение характеристик нервных и эндокринных клеток эпителиальными опухолевыми клетками. Такие опухоли способны к экспрессии специфичных сигнальных молекул/биомаркеров – хромогранина А и секретогранулинов [49].

Представляется немаловажным участие NF-κB-зависимых факторов SASP в формировании нейроэндокринных очагов метаплазии в опухолях в различных висцеральных органах – они могут оказывать паракринный эффект на клетки эпителия и способствовать трансдифференцировке эпителиоцитов. При ингибировании сигнального пути NF-κB с помощью репрессора IκBα, удерживающего гетеродимер p50/p65 от релокализации в ядро и активации, было показано, что данные NF-κB-независимые SASP клетки проявляли низкую способность к образованию нейроподобных структур и выработке специфичных маркеров [50]. Опухоли, возникшие в результате нейроэндокринной трансдифференцировки не такие злокачественные, как классические карциномы.

В настоящее время сформирована концепция, согласно которой Ca<sup>2+</sup>-сигналинг является важным регулятором процесса старения [51]. Обнаружено, что провоспалительный NF-κB-зависимый секретом под индукцией передачи сигналов посредством Ca<sup>2+</sup> способствует нейроэндокринной трансдифференцировке эпителиальных клеток рака молочной железы. Было выяснено, что как и в клетках с SASP, так и в эпителиаль-

ных клетках опухоли, прошедших трансдифференцировку, наблюдается увеличение уровня содержания  $Ca^{2+}$  [52]. Преждевременное старение клеток, вызванное химиотерапией, также характеризуется наличием у клеток фенотипа SASP [53].

*NF-κB: участие в нейроиммуноэндокринных механизмах заболеваний дыхательной системы*

*Бронхиальная астма.* Бронхиальная астма — хроническое заболевание легких, которое до недавнего времени было классифицировано на две основные формы: аллергическая астма (которая начинается в детском возрасте и связана с иммунным ответом клеток Т-хелперов 2) и неаллергическая астма (начинающаяся уже во взрослом возрасте, в основном у женщин и людей с ожирением) [54]. Многочисленные исследования выявили снижение тяжести течения астмы и ее обострений после снижения массы тела [55, 56].

Морфологическим субстратом астмы является воспалительный процесс, вызываемый инфильтрацией в легкие разнообразных клеточных элементов, таких как эозинофилы, тучные клетки, Т-лимфоциты и макрофаги. В то же время наблюдается усиление экспрессии провоспалительных белков, включая повышение содержания в эпителии дыхательных путей цитокинов, таких как интерлейкин-1β, интерлейкин-4 (IL-4) и интерлейкин-5 (IL-5), γ-интерферон, фактор некроза опухоли (TNF-α); хемокинов – интерлейкин-8 (IL-8), эотаксин, моноцитарный хемотаксический протеин-1 (MCP-1), хемокин, экспрессируемый и секретируемый Т-клетками при активации (RANTES); ферментов – циклооксигеназа-2 (COX-2) и индуцибельная NO-синтаза (iNOS); молекул адгезии – E-селектин, ICAM, VCAM-1 [57, 58]. Гены этих белков находятся под контролем NF-κB, а их экспрессия свидетельствует о важной роли NF-κB в поддержании хронического воспаления при астме [59].

Выделение лимфоцитов периферической крови и дальнейший иммуноцитохимический анализ NF-κB у пациентов с обострением бронхиальной астмы показал повышение уровня экспрессии транскрипционного фактора, коррелирующее с изменением в соотношении уровней экспрессии белков апоптоза: в клетках наблюдается значительное увеличение синтеза антиапоптотического белка BCL-2 и уменьшение проапоптотического BAX [60].

Снижение апоптоза иммунных клеток, вызванное изменением экспрессии NF-κB, приводит к их дальнейшей инфильтрации в легкие. При изучении содержания ядерно-транскрипционного фактора NF-κB в сыворотке крови детей, больных бронхиальной астмой, с помощью иммуноферментативного метода выявлено повышение содержания NF-κB в 1.95 раза по сравнению с группой здоровых детей [61]. Исследования на трансгенных мышах показывали, что селективная активация NF-κB в эпителии дыхательных путей достаточна для того, чтобы вызвать гиперреактивность дыхательных путей и утолщение гладких мышц, которые являются критическими признаками аллергического заболевания дыхательных путей, а ингибирование NF-κB в эпителии дыхательных путей уменьшает воспаление [62]. При изучении белка RUNX1 (регулятора сигнального пути воспаления NF-κB при легочных заболеваниях) выявлено, что его повышенная экспрессия в образцах легких человека связана с гиперреактивностью дыхательных путей и возникновением астмы у детей [63].

Для терапии данного заболевания активно используются глюкокортикоиды, ингибирующие NF-κB путем его связывания с рецептором глюкокортикоидов, предотвращая взаимодействие NF-κB и ДНК. Биопсия бронхов у пациентов с астмой показывает, что применение будесонида (лекарственное средство, глюкокортикоид) снижает связывание NF-κB и ДНК [64].

*Рак легкого.* Рак легкого – один из видов опухолевой трансформации бронхиального эпителия, одна из самых частых форм злокачественных опухолей, диагностируемых в течение последних десятилетий во всем мире. В соответствии с гистологической картиной опухоли основными типами рака легкого являются следующие: мелкокле-

точный рак легкого (тип опухоли с агрессивным и стремительным течением), немелкоклеточный (аденокарциномы и плоскоклеточные карциномы с медленным течением).

Активация NF-κB связана с развитием и прогрессированием множества видов рака человека и является молекулярным связующим звеном между процессами воспаления и развитием опухолей [65]. Воспалительный транскрипционный фактор NF-κB регулирует развитие злокачественной опухоли посредством широкого спектра физиологических и патологических процессов, включая клеточное старение, апоптоз, изменение метаболизма, реакции на стресс и т. п.

Иммуногистохимическое исследование образцов рака легкого показало высокий уровень экспрессии активированного ядерного NF-κB, причем экспрессия найдена во всех типах рака легкого. При мелкоклеточном раке легкого наблюдался самый высокий уровень экспрессии, а при немелкоклеточном раке легкого уровень экспрессии ядерного NF-κB выше в аденокарциноме по сравнению с плоскоклеточной карциномой [66].

При изучении клеточных линий немелкоклеточной карциномы было продемонстрировано, что компоненты табака стимулируют NF-κB-зависимую выживаемость опухолевых клеток [67].

С помощью протеасомного анализа бронхоальвеолярного лаважа проводилось исследование содержания белков, специфически продуцирующихся в дыхательных путях при раке легкого и хронической обструктивной болезни легких. Показано, что рак легких и хроническая обструктивная болезнь легких имеют некоторые общие патогенетические пути, такие как воспаление, реакция клетки на окислительный стресс, а также гликолиз и глюконеогенез. Ключевая сетевая сигнализация этих процессов осуществляется через транскрипционный фактор NF-κB [68].

Одним из факторов риска развития рака легких является курение. Миристоилированный богатый аланином субстрат С-киназы (MARCKS) – молекула, играющая важную роль в секреции муцина в дыхательных путях. MARCKS является диагностическим маркером множества заболеваний легких, включая немелкоклеточный рак легкого, и зарекомендовал себя как терапевтическая мишень для борьбы с данным видом рака [69]. Сигаретный дым может активировать MARCKS — высокие уровни фосфорилированного MARCKS были обнаружены в тканях пациентов с раком легких и были связаны со статусом курения. Было показано, что MARCKS связан с активацией NF-κB и модулирует ее – так, совместная экспрессия фосфорилированной формы MARCKS и p65 была показана в результате иммуногистохимического исследования образцов рака легких, связанных с курением. К тому же высокие уровни экспрессии двух этих молекул у пациентов чаще коррелировали с летальным исходом, чем у пациентов с высокой экспрессией одного из белков или низкой экспрессией обоих [70]. Тем не менее нецелесообразно использовать NF-κB как терапевтическую мишень при раке легкого, так как данный транскрипционный фактор обладает огромным количеством регуляторных функций, но есть возможность бороться с его гиперактивацией путем ингибирования фосфорилирования MARCKS для прекращения прогрессирования рака легких, связанного с курением.

*COVID-19.* Коронавирус COVID-19 вызвал увеличение заболеваемости и смертности людей по всему миру. Несмотря на разработку и использование вакцин, появление новых штаммов SARS-CoV-2, а также медленный темп вакцинации вынуждает научное сообщество на изучение воздействия вируса на организм и поиск новых подходов к лечению заболевания. Клиническая картина COVID-19 широко варьируется от бессимптомной формы до легкой или атипичной пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [71].

При заражении организма SARS-CoV-2 ранняя клеточная реакция заключается в ингибировании репликации вируса [72]. Она координируется цитокинами – семейством интерферонов 1-го типа (IFN1) [73]. Активация цитокинов нуждается в синтезе регуляторных белков интерферона и некоторых белков семейства NF-κB (p65 и p50).

Сигнальный путь NF-κB при этом активируется как каноническим, так и неканоническим путем, индуцируя выработку провоспалительных цитокинов и хемокинов, а также развитие глобальных воспалительных процессов в организме, в том числе возникновение пневмонии.

Кроме того, индуцируется несколько генов, находящихся под контролем NF-κB, и все эти события создают условия для успешной репликации вируса. Так, при сайленсинге p65 и снижении экспрессии данного белка происходило значительное снижение уровня вирусного нуклеокапсидного белка, а сайленсинг p50 приводил к его полному исчезновению. За счет действия различных ингибиторов на активацию каскада NF-κB до заражения SARS-CoV-2, при дальнейшем инфицировании наблюдалось умеренное или значительное уменьшение инфицированных клеток без цитотоксических эффектов или с минимальными цитотоксическими эффектами при низких концентрациях ингибитора [74].

Обострение воспалительных иммунных реакций является частым и опасным для жизни клиническим проявлением, наблюдаемым у пациентов с интенсивной терапией [74–76]. В сыворотке крови тяжелых и критических пациентов с COVID-19 значительно повышено содержание провоспалительных цитокинов и хемокинов IL-1β, TNF-α, IL-6 и IP-10, находящихся под контролем транскрипционного фактора NF-κB [77, 78].

Вирусный белок ORF3a SARS-CoV-2 выступает как положительный регулятор передачи сигналов NF-κB за счет взаимодействия с IKKβ и NEMO [79]. Также было выявлено, что белок ORF3a индуцирует апоптоз в клетках [80].

Очевидно, что одним из основных факторов тяжести заболевания и риска смертности от COVID-19 является возраст [81]. Изучение течения болезни у мышей, зараженных адаптированным SARS-CoV-2, показало, что у молодых особей наблюдалось небольшое нарушение функции легких, и выздоровление происходило быстрее. В то же время у старых мышей наблюдалась более выраженная потеря легочной функции, повреждение эпителия, перибронхиолярное лимфоцитарное воспаление, кровотечение и отек легких, а также у этих животных был обнаружен антиген к вирусу в эпителии дыхательных путей [82].

К тому же наблюдалось повышенное содержание провоспалительных цитокинов, находящихся под контролем транскрипционного фактора NF-κB. Так, повышение уровня IL-6 как одно из последствий COVID-19 приводит к активации молекулярных каскадов NF-κB. Введение в организм тоцилизумаба, антитела против рецептора данного провоспалительного цитокина, было связано со снижением риска инвазивной искусственной вентиляции легких или смерти пациентов [83].

*Острый респираторный дистресс-синдром.* Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) – тяжелое осложнение респираторных заболеваний, характеризующееся двухсторонним воспалением легких с инфильтратами и отеком. Увеличение капиллярной проницаемости для нейтрофилов, аккумуляция их в легких и повреждение капиллярно-альвеолярного барьера считается причиной развития воспаления легочной ткани и возникновения ОРДС.

NF-κB играет важную роль в приобретении эндотелиальными клетками проадгезивного фенотипа, способствующего трансмиграции нейтрофилов в очаг воспаления. Наличие инфекционных агентов в респираторной системе активирует эндотелиальные клетки путем воздействия выделяемых макрофагами цитокинов – IL-1β, TNF и хемокинов – IL-8, MIP-2α [84]. Активация эндотелия приводит к возникновению воспаления и дополнительной стимуляции макрофагов. В результате наблюдается усиленная экспрессия адгезивных молекул клетками эндотелия – P-селектина, E-селектина, ICAM-1, которые связываются с рецепторами на нейтрофилах и транслоцируют их в очаг воспаления. Также клетки эндотелия трансформируются в протромботическую поверхность, вызывая образование тромбина и внутрисосудистую коагуляцию. Все перечисленные сигнальные молекулы, участвующие в процессах развития ОРДС, находятся под конт-

ролем NF-κB [85, 86]. Так, при блокаде эндотелиального NF-κB у мышей дикого типа наблюдалось восстановление количества плазменных маркеров свертываемости крови и уменьшение отложения фибрина в тканях [86].

Внеклеточная никотинамидфосфорибозилтрансфераза (eNAMPT) была идентифицирована как молекулярная структура, связанная с повреждением (DAMP). eNAMPT лигирует толл-подобный рецептор 4 (TLR4), регулирующий активацию воспалительного каскада через канонический путь NF-κB. Экспрессию eNAMPT индуцируют факторы, приводящие к возникновению ОРДС – гипоксия, различные травмы и инфекции [87]. Уровни eNAMPT в плазме тесно связаны с тяжестью и смертностью при ОРДС, вызванном сепсисом и травмой [88, 89].

В тканях легких модельных животных с ОРДС, вызванным применением аппарата ИВЛ, обнаружено увеличенное содержание активированного NF-κB. Нарушение регуляции сигнального пути NFκB и генерация АФК были заметно снижены при введении внутривенно eNAMPT-нейтрализующего моноклонального антитела, что подчеркивает ключевое участие eNAMPT в активации канонического пути NF-κB и последующем системном воспалении [90].

При ОРДС, вызванном метициллин-резистентным *S. aureus*, сигнальный путь NF-κB является способствующим фактором развития патологического процесса. Транскрипционный фактор FOXN3 регулирует активацию NF-κB в ядре. p38 способен к фосфорилированию FOXN3 по участкам S83 и S85, приводя к деградации IκBα и активации сигнального пути NF-κB. Экспрессия FOXN3 снижается в легких экспериментальных животных при введении им интратрахеально *S. aureus* для развития у них ОРДС. У модельных мышей с двойной мутацией S83 и S85 и невозможностью фосфорилирования наблюдалось уменьшение притока нейтрофилов и альвеолярного отека. Исследование клинических образцов легочной ткани пациентов с туберкулезом легких или грибковой пневмонией вместе с прилегающими здоровыми тканями показало, что экспрессия FOXN3 снижена в области воспаления [91]. Так, нацеливание на FOXN3 для снижения активации NF-κB-сигнального пути и может служить эффективной терапевтической стратегией для лечения воспалительных заболеваний легких, в том числе ОРДС.

*Хроническая обструктивная болезнь легких.* Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одно из самых распространенных заболеваний легких, характеризующееся затрудненным дыханием, хроническим кашлем и ограничением поступления потока воздуха в дыхательные пути. Данная болезнь не поддается лечению и имеет периоды обострения.

Центральным механизмом возникновения ХОБЛ является хроническое воспаление [92]. Индукторами воспаления в большинстве случаев являются сигаретный дым, инфекционные агенты и загрязненный воздух [93]. Данные вещества способны к связыванию с TLR и активации, инициируют MyD88-зависимые каскады, которые приводят к активации NF-κB с последующим синтезом цитокинов и хемокинов [94]. Эти сигнальные молекулы приводят к миграции моноцитов и нейтрофилов в легкие и дальнейшему выделению этими клетками MMP-9, MMP-2 и ELA-2. Эти протеолитические ферменты способствуют разрушению легочной ткани и процессах ремоделирования дыхательных путей [95]. Также было показано, что сигаретный дым и компоненты загрязненного воздуха способны увеличивать экспрессию и активацию TLR2 и TLR4 на альвеолярных макрофагах, усиливая воспаление [94]. Твердые частицы, содержащиеся в загрязненном воздухе, ингибируют мишень рапамицина млекопитающих (mTOR) [96]. mTOR регулирует выживаемость и клеточный рост, ингибирование передачи сигналов через эту молекулу привело к активации аутофагии в клетках эпителия дыхательных путей, гиперпродукции слизи и развитию воспаления [97]. Сигнальный путь NF-κB может позитивно или негативно регулироваться mTOR-аутофагией, так, например, ингибирование mTOR приводит к повышенной экспрессии провоспалительного IL-8, индуцированной активацией NF-κB [96].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

NF-κB играет важную роль в регуляции дыхательной функции в норме и патологии, а также в развитии воспалительных процессов в легких, которые могут возникнуть при неконтролируемой и длительной активации NF-κB.

Исследование роли одного из ключевых участников нейроиммуноэндокринной регуляции гомеостаза – транскрипционного фактора NF-κB – в патогенезе заболеваний легких является крайне важным и перспективным для понимания молекулярных механизмов возникновения и течения заболеваний, а также позволит разработать новые подходы к таргетной персонализированной терапии социально-значимых заболеваний – бронхиальной астмы, рака легких, острого респираторного дистресс-синдрома и COVID-19.

Активное развитие заболеваний легких, таких как астма, ХОБЛ, пневмония, фиброз и рак, часто ассоциируется с активацией NF-κB. Это свидетельствует о важной роли данного транскрипционного фактора как потенциальной мишени для новых терапевтических подходов.

Детальное изучение механизмов активации NF-κB и его взаимосвязи с другими сигнальными путями будет способствовать решению основной задачи трансляционной биомедицины – развитию инновационных методов лечения и профилактики заболеваний человека, в том числе и патологии дыхательной системы.

## ВКЛАДЫ АВТОРОВ

Идея работы (К. И. М., Я. П. К.), сбор литературных данных (Б. Ю. И., М. Е. С.), анализ литературных данных (М. Е. С., З. Т. С.), написание и редактирование манускрипта (Б. Ю. И., М. Е. С., К. И. М.).

## ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Данная работа финансировалась за счет средств бюджета Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии Минздрава РФ. Никаких дополнительных грантов на проведение или руководство данным конкретным исследованием получено не было.

## СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

В данной работе отсутствуют исследования человека или животных.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Pearse AGE* (1979) The diffuse endocrine system and the implications of the APUD concept. *Int Surg* 64(2): 5–7.
2. *Пальцев МА, Кветной ИМ, Полякова ВО, Линькова НС, Костылев АС* (2012) Сигнальные молекулы: место и роль в персонализированной диагностике, лечении и профилактике социально значимых заболеваний. *Мол мед* 5: 3–8. [*Paltsev MA, Kvetnoy IM, Polyakova VO, Linkova NS, Kostylev AS* (2012) Signaling molecules: their place and role in the personalized diagnosis, treatment and prevention of socially significant diseases. *Mol Med* 5: 3–8. (In Russ)].
3. *Blalock JE, Smith EM* (1985) The immune system: our mobile brain? *Immunol Today* 6(4): 115–117. [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(85\)90070-2](https://doi.org/10.1016/0167-5699(85)90070-2)
4. *Пальцев МА, Кветной ИМ* (2014) Руководство по нейроиммуноэндокринологии. 3-е изд. М. Шико. [*Paltsev MA, Kvetnoy IM* (2014) A guide to neuroimmunoendocrinology. 3-e izd. M. Shiko. (In Russ)].

5. *Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 71(3): 209–249.  
<https://doi.org/10.3322/caac.21660>
6. *Londhe VA, Nguyen HT, Jeng JM, Li X, Li C, Tiozzo C, Zhu N, Minoo P* (2008) NF- $\kappa$ B induces lung maturation during mouse lung morphogenesis. *Dev Dyn* 237(2): 328–338.  
<https://doi.org/10.1002/dvdy.21413>
7. *Davis R, Brown K, Siebenlist U, Staudt L* (2001) Constitutive nuclear factor kappa B activity is required for survival of activated B cell-like diffuse large B cell lymphoma cells. *J Exp Med* 194(12): 1861–1874.  
<https://doi.org/10.1084/jem.194.12.1861>
8. *Williams LM, Gilmore TD* (2020) Looking Down on NF- $\kappa$ B. *Mol Cell Biol* 40(15): 104–120.  
<https://doi.org/10.1128/MCB.00104-20>
9. *Wilson C, Jurk D, Fullard N, Banks P, Page A, Luli S, Elsharkawy A, Gieling R, Chakraborty J, Fox C, Richardson C, Callaghan K, Blair G, Fox N, Lagnado A, Passos J, Moore A, Smith G, Tiniakos D, Mann J, Oakley F, Mann D* (2015) NF $\kappa$ B1 is a suppressor of neutrophil-driven hepatocellular carcinoma. *Nat Commun* 6: 6818.  
<https://doi.org/10.1038/ncomms7818>
10. *Mitchell J, Carmody R* (2018) NF- $\kappa$ B and the Transcriptional Control of Inflammation. *Int Rev Cell Mol Biol* 335: 41–84.  
<https://doi.org/10.1016/bs.iremb.2017.07.007>
11. *Gilmore TD* (2006) Introduction to NF-kappaB: players, pathways, perspectives. *Oncogene* 25(51): 6680–6684.  
<https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209954>
12. *Zhang L, Wei X, Wang Z, Liu P, Hou Y, Xu Y, Su H, Koci MD, Yin H, Zhang C* (2023) NF- $\kappa$ B activation enhances STING signaling by altering microtubule-mediated STING trafficking. *Cell Rep* 42(3): 112185.  
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112185>
13. *Goel S, Oliva R, Jeganathan S, Bader V, Krause LJ, Kriegler S, Stender ID, Christine CW, Nakamura K, Hoffmann JE, Winter R, Tatzelt J, Winkhofer KF* (2023) Linear ubiquitination induces NEMO phase separation to activate NF- $\kappa$ B signaling. *Life Sci Allian* 6(4): e202201607.  
<https://doi.org/10.26508/lsa.202201607>
14. *Yu H, Lin L, Zhang Z, Zhang H, Hu H* (2020) Targeting NF- $\kappa$ B pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study. *Signal Transduct Target Therapy* 5(1): 209.  
<https://doi.org/10.1038/s41392-020-00312-6>
15. *Moorthy A, Savinova O, Ho J, Wang V, Vu D, Ghosh G* (2006) The 20S proteasome processes NF-kappaB1 p105 into p50 in a translation-independent manner. *EMBO J* 25(9): 1945–1956.  
<https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7601081>
16. *Hayden M, Ghosh S* (2011) NF- $\kappa$ B in immunobiology. *Cell Res* 21(2): 223–244.  
<https://doi.org/10.1038/cr.2011.13>
17. *Chen L, Greene W* (2004) Shaping the nuclear action of NF-kappaB. *Nat Rev Mol Cell Biol* 5: 392–401.  
<https://doi.org/10.1038/nrm1368>
18. *Vallabhapurapu S, Karin M* (2009) Regulation and function of NF-kappaB transcription factors in the immune system. *Annu Rev Immunol* 27: 693–733.  
<https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.021908.132641>
19. *Sun S* (2011) Non-canonical NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Cell Res* 21(1): 71–85.  
<https://doi.org/10.1038/cr.2010.177>
20. *Tas SW, Bryant VL, Cook MC* (2023) Editorial: Non-canonical NF- $\kappa$ B signaling in immune-mediated inflammatory diseases and malignancies. *Front Immunol* 14: 1252939.  
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1252939>
21. *Xiao G, Harhaj E, Sun S* (2001) NF-kappaB-inducing kinase regulates the processing of NF-kappaB2 p100. *Mol Cell* 7: 401–409.  
[https://doi.org/10.1016/s1097-2765\(01\)00187-3](https://doi.org/10.1016/s1097-2765(01)00187-3)
22. *Haga M, Okada M* (2022) Systems approaches to investigate the role of NF- $\kappa$ B signaling in aging. *Biochem J* 479(2): 161–183.  
<https://doi.org/10.1042/BCJ20210547>
23. *Dejardin E, Droin N, Delhase M, Haas E, Cao Y, Makris C, Li Z, Karin M, Ware C, Green D* (2002) The lymphotoxin-beta receptor induces different patterns of gene expression via two NF-kappaB pathways. *Immunity* 17(4): 525–535.  
[https://doi.org/10.1016/s1074-7613\(02\)00423-5](https://doi.org/10.1016/s1074-7613(02)00423-5)

24. *Coope H, Atkinson P, Huhse B, Belich M, Janzen J, Holman M, Klaus G, Johnston L, Ley S* (2002) CD40 regulates the processing of NF-kappaB2 p100 to p52. *The EMBO J* 21(20): 5375–5385. <https://doi.org/10.1093/emboj/cdf542>
25. *Claudio E, Brown K, Park S, Wang H, Siebenlist U* (2002) BAFF-induced NEMO-independent processing of NF-kappaB2 in maturing B cells. *Nat Immunol* 3: 958–965. <https://doi.org/10.1038/ni842>
26. *Novack D, Yin L, Hagen-Stapleton A, Schreiber R, Goeddel D, Ross F, Teitelbaum S* (2003) The IkappaB function of NF-kappaB2 p100 controls stimulated osteoclastogenesis. *J Exp Med* 198(5): 771–781. <https://doi.org/10.1084/jem.20030116>
27. *Kok FO, Wang H, Riedlova P, Goodyear CS, Carmody RJ* (2021) Defining the structure of the NF-κB pathway in human immune cells using quantitative proteomic data. *Cell Signal* 88: 110154. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2021.110154>
28. *Serasanambati M, Chilakapati SR* (2016) Function of nuclear factor kappa B (NF-κB) in human diseases – a review. *South Ind J Biol Sci* 2 (4): 368–387. <https://doi.org/10.22205/sjbs/2016/v2/i4/103443>
29. *Ahn KS, Aggarwal BB* (2005) Transcription Factor NFκB A Sensor for Smoke and Stress Signals. *Ann N Y Acad Sci* 1056: 218–233. <https://doi.org/10.1196/annals.1352.026>
30. *Paun A, Claudio E, Siebenlist UK* (2021) Constitutive activation of NF-κB during early bone marrow development results in loss of B cells at the pro-B-cell stage. *Blood Advanc* 5(3): 745–755. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002932>
31. *Strickland I, Ghosh S* (2006) Use of cell permeable NBD peptides for suppression of inflammation. *Ann Rheumat Diseases* 65(3): 75–82. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.058438>
32. *Gorgoulis V, Adams PD, Alimonti A, Bennett DC, Bischof O, Bishop C, Campisi J, Collado M, Evangelou K, Ferbeyre G, Gil J, Hara E, Krizhanovsky V, Jurk D, Maier AB, Narita M, Niedernhofer L, Passos JF, Robbins PD, Schmitt CA, Sedivy J, Vougas K, von Zglinicki T, Zhou D, Serrano M, Demaria M* (2019) Cellular Senescence: Defining a Path Forward. *Cell* 179(4): 813–827. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.10.005>
33. *Lopes-Paciencia S, Saint-Germain E, Rowell M, Ruiz A, Kalegari P, Ferbeyre G* (2019) The senescence-associated secretory phenotype and its regulation. *Cytokine* 117: 15–22. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.01.013>
34. *Franceschi C, Campisi J* (2014) Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Bio I Sci Med Sci* 69 Suppl 1: 4–9. <https://doi.org/10.1093/gerona/glu057>
35. *Chien Y, Scuoppo C, Wang X, Fang X, Balgley B, Bolden JE, Premrsirut P, Luo W, Chicas A, Lee CS, Kogan SC, Lowe SW* (2011) Control of the senescence-associated secretory phenotype by NF-κB promotes senescence and enhances chemosensitivity. *Genes Dev* 25(20): 2125–2136. <https://doi.org/10.1101/gad.17276711>
36. *Demaria M, Ohtani N, Youssef SA, Rodier F, Toussaint W, Mitchell JR, Laberge RM, Vijj J, Van Steeg H, Dollé ME, Hoeijmakers JH, de Bruin A, Hara E, Campisi J* (2014) An essential role for senescent cells in optimal wound healing through secretion of PDGF-AA. *Dev Cell* 31(6): 722–733. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2014.11.012>
37. *Ovadya Y, Landsberger T, Leins H, Vadai E, Gal H, Biran A, Yosef R, Sagiv A, Agrawal A, Shapira A, Windheim J, Tsoory M, Schirmbeck R, Amit I, Geiger H, Krizhanovsky V* (2018) Impaired immune surveillance accelerates accumulation of senescent cells and aging. *Nat Commun* 9(1): 5435. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07825-3>
38. *Eggert T, Wolter K, Ji J, Ma C, Yeysa T, Klotz S, Medina-Echeverez J, Longerich T, Forgues M, Reisinger F, Heikenwalder M, Wang XW, Zender L, Greten TF* (2016) Distinct Functions of Senescence-Associated Immune Responses in Liver Tumor Surveillance and Tumor Progression. *Cancer Cell* 30(4): 533–547. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2016.09.003>
39. *Santoro A, Zhao J, Wu L, Carru C, Biagi E, Franceschi C* (2020) Microbiomes other than the gut: inflammaging and age-related diseases. *Semin Immunopathol* 42(5): 589–605. <https://doi.org/10.1007/s00281-020-00814-z>
40. *Bosco N, Noti M* (2021) The aging gut microbiome and its impact on host immunity. *Genes Immun* 22(5-6): 289–303. <https://doi.org/10.1038/s41435-021-00126-8>
41. *Chapman J, Fielder E, Passos JF* (2019) Mitochondrial dysfunction and cell senescence: deciphering a complex relationship. *FEBS Lett* 593(13): 1566–1579. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.13498>

42. *Burtscher J, Burtscher M, Millet GP* (2021) The central role of mitochondrial fitness on antiviral defenses: An advocacy for physical activity during the COVID-19 pandemic. *Redox Biol* 43: 101976.  
<https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.101976>
43. *Cai Y, Song W, Li J, Jing Y, Liang C, Zhang L, Zhang X, Zhang W, Liu B, An Y, Li J, Tang B, Pei S, Wu X, Liu Y, Zhuang CL, Ying Y, Dou X, Chen Y, Xiao FH, Li D, Yang R, Zhao Y, Wang Y, Wang L, Li Y, Ma S, Wang S, Song X, Ren J, Zhang L, Wang J, Zhang W, Xie Z, Qu J, Wang J, Xiao Y, Tian Y, Wang G, Hu P, Ye J, Sun Y, Mao Z, Kong QP, Liu Q, Zou W, Tian XL, Xiao ZX, Liu Y, Liu JP, Song M, Han JJ, Liu GH* (2022) The landscape of aging. *Sci China Life Sci* 65(12): 2354–2454.  
<https://doi.org/10.1007/s11427-022-2161-3>
44. *Josephson AM, Leclerc K, Remark LH, Lopez EM, Leucht P* (2021) Systemic NF- $\kappa$ B-mediated inflammation promotes an aging phenotype in skeletal stem/progenitor cells. *Aging* 13(10): 13421–13429.  
<https://doi.org/10.18632/aging.203083>
45. *Mato-Basalo R, Morente-López M, Arntz OJ, van de Loo FAJ, Fafián-Labora J, Arufe MC* (2021) Therapeutic Potential for Regulation of the Nuclear Factor Kappa-B Transcription Factor p65 to Prevent Cellular Senescence and Activation of Pro-Inflammatory in Mesenchymal Stem Cells. *Int J Mol Sci* 22(7): 3367.  
<https://doi.org/10.3390/ijms22073367>
46. *Voet S, Prinz M, van Loo G* (2018) Microglia in Central Nervous System Inflammation and Multiple Sclerosis Pathology. *Trends Mol Med* 25(2): 112–123.  
<https://doi.org/10.1016/j.molmed.2018.11.005>
47. *Chiarini A, Armato U, Hu P, Dal Prà I* (2020) Danger-Sensing/Patten Recognition Receptors and Neuroinflammation in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci* 21(23): 9036.  
<https://doi.org/10.3390/ijms21239036>
48. *Hu WT, Howell JC, Ozturk T, Gangishetti U, Kollhoff AL, Hatcher-Martin JM, Anderson AM, Tyor WR* (2019) CSF Cytokines in Aging, Multiple Sclerosis, and Dementia. *Front Immunol* 10: 480.  
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00480>
49. *Gallo M, Campione S, Di Vito V, Fortunati N, Lo Calzo F, Messina E, Ruggeri RM, Faggiano A, Colao AAL* (2021) Primary Neuroendocrine Neoplasms of the Breast: Still Open Issues. *Front Immunol* 11: 610230.  
<https://doi.org/10.3389/fendo.2020.610230>
50. *Raynard C, Ma X, Huna A, Tessier N, Massemin A, Zhu K, Flaman JM, Moulin F, Goehrig D, Medard JJ, Vindrieux D, Treilleux I, Hernandez-Vargas H, Ducreux S, Martin N, Bernard D* (2022) NF- $\kappa$ B-dependent secretome of senescent cells can trigger neuroendocrine transdifferentiation of breast cancer cells. *Aging Cell* 21(7): e13632.  
<https://doi.org/10.1111/accel.13632>
51. *Martin N, Bernard D* (2018) Calcium signaling and cellular senescence. *Cell Calcium* 70: 16–23.  
<https://doi.org/10.1016/j.ceca.2017.04.001>
52. *Huna A, Martin N, Bernard D* (2023) The senescence-associated secretory phenotype induces neuroendocrine transdifferentiation. *Aging* 15(8): 2819–2821.  
<https://doi.org/10.18632/aging.204669>
53. *Pacifico F, Crescenzi E, Leonardi A* (2021) Analysis of the Contribution of NF- $\kappa$ B in the Regulation of Chemotherapy-Induced Cell Senescence by Establishing a Tetracycline-Regulated Cell System. *Methods Mol Biol* 2366: 193–212.  
[https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1669-7\\_12](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1669-7_12)
54. *Pakkasela J, Ilmarinen P, Honkamäki J, Tuomisto LE, Andersén H, Piirilä P, Hisinger-Mölkänen H, Sovijärvi A, Backman H, Lundbäck B, Rönmark E, Kankaanranta H, Lehtimäki L* (2020) Age-specific incidence of allergic and non-allergic asthma. *BMC Pulm Med* 20(1): 9.  
<https://doi.org/10.1186/s12890-019-1040-2>
55. *Peters U, Dixon AE, Forno E* (2018) Obesity and asthma. *J Allerg Clin Immunol* 141(4): 1169–1179.  
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.02.004>
56. *Dunican EM, Elicker BM, Gierada DS, Nagle SK, Schiebler ML, Newell JD, Raymond WW, Lachowicz-Scroggins ME, Di Maio S, Hoffman EA, Castro M, Fain SB, Jarjour NN, Israel E, Levy BD, Erzurum SC, Wenzel SE, Meyers DA, Bleecker ER, Phillips BR, Mauger DT, Gordon ED, Woodruff PG, Peters MC, Fahy JV* (2018) National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) Severe Asthma Research Program (SARP). Mucus plugs in patients with asthma linked to eosinophilia and airflow obstruction. *J Clin Invest* 128(3): 997–1009.  
<https://doi.org/10.1172/JCI95693>

57. *Lawrence T, Gilroy D, Colville P, Willoughby D* (2001) Possible new role for NF-κB in the resolution of inflammation. *Nat Med* 7: 1291–1297.  
<https://doi.org/10.1038/nm1201-1291>
58. *Ghosh S, Karin M* (2002) Missing pieces in the NF-κB puzzle. *Cell* 109: S81–S96.  
[https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(02\)00703-1](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(02)00703-1)
59. *Rico-Rosillo G, Vega-Robledo GB* (2011) The involvement of NF-κB Transcription factor in asthma. *Rev Alerg Mex* 58(2): 107–111.
60. *Abdulmir A, Kadhim H, Hafidh R, Ali M, Faik I, Abubaka F, Abbas K* (2009). Severity of asthma: the role of CD25+, CD30+, NF-kappaB, and apoptotic markers. *J Invest Allergol Clin Immunol* 19(3): 218–224.
61. *Dudnyk V, Kutsak O* (2018) NF-κB level in blood serum of children with bronchial asthma depending on the severity and level of disease control. *Sovrem Pediatr* 3(91): 8–11.  
<https://doi.org/10.15574/SP.2018.91.8>
62. *Benjamin JT, Plosa EJ, Sucre JM, van der Meer R, Dave S, Gutor S, Nichols DS, Gulleman PM, Jetter CS, Han W, Xin M, Dinella PC, Catanzarite A, Kook S, Dolma K, Lal CV, Gaggar A, Blalock JE, Newcomb DC, Richmond BW, Kropski JA, Young LR, Guttentag SH, Blackwell TS* (2021) Neutrophilic inflammation during lung development disrupts elastin assembly and predisposes adult mice to COPD. *J Clin Invest* 131(1): 1–17.  
<https://doi.org/10.1172/JCI139481>
63. *Haley KJ, Lasky-Su J, Manoli SE, Smith LA, Shahsafaee A, Weiss ST, Tantisira K* (2011) RUNX transcription factors: association with pediatric asthma and modulated by maternal smoking. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 301(5): 693–701.  
<https://doi.org/10.1152/ajplung.00348.2010>
64. *Wilson SJ, Wallin A, Della-Cioppa G, Sandström T, Holgate ST* (2001) Effects of budesonide and formoterol on NF-kappaB, adhesion molecules, and cytokines in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 164(6): 1047–1052.  
<https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.6.2010045>
65. *Taniguchi K, Karin M* (2018) NF-κB, inflammation, immunity and cancer: coming of age. *Nat Rev Immunol* 18(5): 309–324.  
<https://doi.org/10.1038/nri.2017.142>
66. *Tang X, Liu D, Shishodia S, Ozburn N, Behrens C, Lee J, Hong W, Aggarwal B, Wistuba II* (2006) Nuclear factor-κB (nf-κB) is frequently expressed in lung cancer and preneoplastic lesions. *Cancer* 107: 2637–2646.  
<https://doi.org/10.1002/cncr.22315>
67. *Tsurutani J, Castillo SS, Brognard J, Granville CA, Zhang C, Gills JJ, Sayyah J, Dennis PA* (2005) Tobacco components stimulate Akt-dependent proliferation and NFκappaB-dependent survival in lung cancer cells. *Carcinogenesis* 26(7): 1182–1195.  
<https://doi.org/10.1093/carcin/bgi072>
68. *Pastor M, Nogal A, Molina-Pinelo S, Meléndez R, Salinas A, González De la Peña M, Martín-Juan J, Corral J, García-Carbonero R, Carnero A, Paz-Ares L* (2013) Identification of proteomic signatures associated with lung cancer and COPD. *J Proteom* 89: 227–237.  
<https://doi.org/10.1016/j.jprot.2013.04.037>
69. *Sheats MK, Yin Q, Fang S, Park J, Crews AL, Parikh I, Dickson B, Adler KB* (2019) MARCKS and Lung Disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 60(1): 16–27.  
<https://doi.org/10.1165/rcmb.2018-0285TR>
70. *Liu J, Chen SJ, Hsu SW, Zhang J, Li JM, Yang DC, Gu S, Pinkerton KE, Chen CH* (2021) MARCKS cooperates with NKAP to activate NF-κB signaling in smoke-related lung cancer. *Theranostics* 11(9): 4122–4136.  
<https://doi.org/10.7150/thno.53558>
71. *Fara A, Mitrev Z, Rosalia RA, Assas BM* (2020) Cytokine storm and COVID-19: a chronicle of pro-inflammatory cytokines. *Open Biol* 10(9): 200160.  
<https://doi.org/10.1098/rsob.200160>
72. *TenOver BR* (2016) The Evolution of Antiviral Defense Systems. *Cell Host Microbe* 19(2): 142–149.  
<https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.01.006>
73. *Lazear HM, Schoggins JW, Diamond MS* (2019) Shared and distinct functions of type I and type III interferons. *Immunity* 50: 907–923.  
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.025>
74. *Nilsson-Payant BE, Uhl S, Grimont A, Doane AS, Cohen P, Patel RS, Higgins CA, Acklin JA, Bram Y, Chandar V, Blanco-Melo D, Panis M, Lim JK, Elemento O, Schwartz RE, Rosenberg BR, Chandwani R, tenOver BR* (2021) The NF-κB Transcriptional Footprint Is Essential for SARS-CoV-2 Replication. *J Virol* 95(23): e0125721.  
<https://doi.org/10.1128/JVI.01257-21>

75. *Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, Péré H, Charbit B, Bondet V, Chenevier-Gobeaux C, Breillat P, Carlier N, Gauzit R, Morbieu C, Pène F, Marin N, Roche N, Szebel TA, Merklings SH, Treluyer JM, Veyer D, Mouthon L, Blanc C, Tharaux PL, Rozenberg F, Fischer A, Duffy D, Rieux-Laucat F, Kernéis S, Terrier B* (2020) Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science* 369(6504): 718–724.  
<https://doi.org/10.1126/science.abc6027>
76. *Kouhpayeh H* (2022) Clinical features predicting COVID-19 mortality risk. *Eur J Transl Myol* 32(2): 10268.  
<https://doi.org/10.4081/ejtm.2022.10268>
77. *Schultze JL, Aschenbrenner AC* (2021) COVID-19 and the human innate immune system. *Cell* 184(7): 1671–1692.  
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.029>
78. *Nie Y, Mou L, Long Q, Deng D, Hu R, Cheng J, Wu J* (2023) SARS-CoV-2 ORF3a positively regulates NF- $\kappa$ B activity by enhancing IKK $\beta$ -NEMO interaction. *Virus Res* 328: 199086.  
<https://doi.org/10.1016/j.virusres.2023.199086>
79. *Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Møller R, Jordan TX, Oishi K, Panis M, Sachs D, Wang TT, Schwartz RE, Lim JK, Albrecht RA, tenOever BR* (2020) Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell* 181(5): 1036–1045.e9.  
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.026>
80. *Ren Y, Shu T, Wu D, Mu J, Wang C, Huang M, Han Y, Zhang XY, Zhou W, Qiu Y, Zhou X* (2020) The ORF3a protein of SARS-CoV-2 induces apoptosis in cells. *Cell Mol Immunol* 17(8): 881–883.  
<https://doi.org/10.1038/s41423-020-0485-9>
81. *Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, Li Q, Jiang C, Zhou Y, Liu S, Ye C, Zhang P, Xing Y, Guo H, Tang W* (2020) Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect* 81(2): e16–e25.  
<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.021>
82. *Dinnon KH 3rd, Leist SR, Schäfer A, Edwards CE, Martinez DR, Montgomery SA, West A, Yount BL Jr, Hou YJ, Adams LE, Gully KL, Brown AJ, Huang E, Bryant MD, Choong IC, Glenn JS, Gralinski LE, Sheahan TP, Baric RS* (2020) A mouse-adapted model of SARS-CoV-2 to test COVID-19 countermeasures. *Nature* 586(7830): 560–566.  
<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2708-8>
83. *Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, Franceschini E, Cuomo G, Orlando G, Borghi V, Santoro A, Di Gaetano M, Puzzolante C, Carli F, Bedini A, Corradi L, Fantini R, Castaniere I, Tabbi L, Girardis M, Tedeschi S, Giannella M, Bartoletti M, Pascale R, Dolci G, Brugioni L, Pietrangelo A, Cossarizza A, Pea F, Clini E, Salvarani C, Massari M, Viale PL, Mussini C* (2020) Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol* 2(8): e474–e484.  
[https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30173-9](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30173-9)
84. *Goodman RB, Strieter RM, Martin DP, Steinberg KP, Milberg JA, Maunder RJ, Kunkel SL, Walz A, Hudson LD, Martin TR* (1996) Inflammatory cytokines in patients with persistence of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 154(3 Pt 1): 602–611.  
<https://doi.org/10.1164/ajrccm.154.3.8810593>
85. *Rahman A, Fazal F* (2009) Hug tightly and say goodbye: role of endothelial ICAM-1 in leukocyte transmigration. *Antioxid Redox Signal* 11(4): 823–839.  
<https://doi.org/10.1089/ars.2008.2204>
86. *Song D, Ye X, Xu H, Liu SF* (2009) Activation of endothelial intrinsic NF- $\kappa$ B pathway impairs protein C anticoagulation mechanism and promotes coagulation in endotoxemic mice. *Blood* 114(12): 2521–2529.  
<https://doi.org/10.1182/blood-2009-02-205914>
87. *Sun X, Sun BL, Babicheva A, Vanderpool R, Oita RC, Casanova N, Tang H, Gupta A, Lynn H, Gupta G, Rischard F, Sammani S, Kempf CL, Moreno-Vinasco L, Ahmed M, Camp SM, Wang J, Desai AA, Yuan JX, Garcia JGN* (2020) Direct Extracellular NAMPT Involvement in Pulmonary Hypertension and Vascular Remodeling. Transcriptional Regulation by SOX and HIF-2 $\alpha$ . *Am J Respir Cell Mol Biol* 63(1): 92–103.  
<https://doi.org/10.1165/rcmb.2019-0164OC>
88. *Bime C, Casanova N, Oita RC, Ndikum J, Lynn H, Camp SM, Lussier Y, Abraham I, Carter D, Miller EJ, Mekontso-Dessap A, Downs CA, Garcia JGN* (2019) Development of a biomarker mortality risk model in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 23(1): 410.  
<https://doi.org/10.1186/s13054-019-2697-x>
89. *Gong T, Liu L, Jiang W, Zhou R* (2020) DAMP-sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol* 20(2): 95–112.  
<https://doi.org/10.1038/s41577-019-0215-7>

90. Bermudez T, Sammani S, Song JH, Hernon VR, Kempf CL, Garcia AN, Burt J, Hufford M, Camp SM, Cress AE, Desai AA, Natarajan V, Jacobson JR, Dudek SM, Cancio LC, Alvarez J, Rafikov R, Li Y, Zhang DD, Casanova NG, Bime C, Garcia JGN (2022) eNAMPT neutralization reduces preclinical ARDS severity via rectified NFκB and Akt/mTORC2 signaling. *Sci Rep* 12(1): 696. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-04444-9>
91. Zhu X, Huang B, Zhao F, Lian J, He L, Zhang Y, Ji L, Zhang J, Yan X, Zeng T, Ma C, Liang Y, Zhang C, Lin J (2023) p38-mediated FOXN3 phosphorylation modulates lung inflammation and injury through the NF-κB signaling pathway. *Nucl Acids Res* 51(5): 2195–2214. <https://doi.org/10.1093/nar/gkad057>
92. Шпагина ЛА, Котова ОС, Сараскина ЛЕ, Ермакова МА (2018) Особенности клеточно-молекулярных механизмов профессиональной хронической обструктивной болезни легких. *Сибирск мед обозр* 2 (110): 37–45. [Shpagina LA, Kotova OS, Saraskina LE, Ermakova MA (2018) Features of cellular and molecular mechanisms of occupational chronic obstructive pulmonary disease. *Sibirsk Med Obozr* 2 (110): 37–45. (In Russ)].
93. Дыгай АМ, Скурихин ЕГ, Пан ЭС (2022) Хроническая обструктивная болезнь лёгких: перспективы фармакологической регуляции стволовых клеток в клинике. М. РАН. [Dygay AM, Skurikhin EG, Pan ES (2022) Chronic obstructive pulmonary disease: prospects for pharmacological regulation of stem cells in the clinic. M. RAN. (In Russ)].
94. Sidletskaya K, Vitkina T, Denisenko Y (2020) The Role of Toll-Like Receptors 2 and 4 in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 15: 1481–1493. <https://doi.org/10.2147/COPD.S249131>
95. McGrath J, Stampfli M (2018) The immune system as a victim and aggressor in chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Dis* 10: 2011–2017. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.05.63>
96. Wu Y, Li Z, Dong L, Li W, Wu Y, Wang J, Chen H, Liu H, Li M, Jin C, Huang H, Ying S, Li W, Shen H, Chen Z (2020) Inactivation of MTOR promotes autophagy-mediated epithelial injury in particulate matter-induced airway inflammation. *Autophagy* 16(3): 435–450. <https://doi.org/10.1080/15548627.2019.1628536>
97. Chen Z, Wu Y, Wang P, Wu Y, Li Z, Zhao Y, Zhou J, Zhu C, Cao C, Mao Y, Xu F, Wang B, Cormier S, Ying S, Li W, Shen H (2016) Autophagy is essential for ultrafine particle-induced inflammation and mucus hyperproduction in airway epithelium. *Autophagy* 12(2): 297–311. <https://doi.org/10.1080/15548627.2015.1124224>

## Transcription Factor NF-κB: Role and Significance in the Neuroimmunoendocrine Regulation of Respiratory Function in Normal Conditions and in Lung Pathology

Yu. I. Belova<sup>a,b</sup>, E. S. Mironova<sup>a,c,\*</sup>, T. S. Zubareva<sup>a,c</sup>, I. M. Kvetnoy<sup>a,b</sup>,  
and P. K. Yablonsky<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>b</sup> St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>c</sup> Research Center “St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology”, St. Petersburg, Russian Federation

\*e-mail: katerina.mironova@gerontology.ru

The problem of modern biomedicine is the elucidation of the multicomponent and multi-level mechanism of a single neuroimmunoendocrine regulation of physiological functions, which plays the role of a universal conductor of all life processes. Respiratory diseases lead in the structure of general morbidity among the population and remain one of the most pressing problems of modern healthcare. The spread of lung diseases is facilitated by lifestyle, air pollution, smoking, environment, infections, and genetic predisposition. Various risk factors can contribute to the development of pathologies such as pneumonia, lung cancer, asthma, chronic obstructive pulmonary disease and others. In addition, the rates of these diseases tend to increase every year. In this regard, verification and study of signaling molecules as factors involved in the neuroimmunoendocrine regulation of lung function in

---

normal and pathological conditions, which on the one hand can be considered as biomarkers of disease prognosis, and on the other as potential targets for targeted effective therapy, is an urgent task of modern translational biomedicine. This literature review is devoted to study of the one of the key participants role in the neuroimmunoendocrine regulation of homeostasis – the transcription factor NF- $\kappa$ B in the regulation of respiratory function in health and the pathogenesis of lung diseases. Summarizing information on this topic is extremely important and promising for understanding the molecular mechanisms of the onset and course of diseases, and will also allow us to develop new approaches to targeted personalized therapy for socially significant pathologies: bronchial asthma, lung cancer, acute distress syndrome and COVID-19. A detailed study of the mechanisms of NF- $\kappa$ B activation and its relationship with other signaling pathways will lead to solving the main task of translational biomedicine – the development of innovative methods for the treatment and prevention of human diseases, including pathology of the respiratory system.

*Key words:* NF- $\kappa$ B, neuroimmunoendocrinology, respiratory system, inflammaging, lung disease