

DOI: 10.7868/S2658655X26040015  
УДК 616.8

Обзорная статья

## Участие сигнальных путей TNF- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B и Fas в патогенезе некоторых заболеваний нервной системы

Е.Д. Бажанова<sup>1,\*</sup>, А.А. Козлов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН,  
Санкт-Петербург, Российская Федерация*

<sup>2</sup>*Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова  
Федерального медико-биологического агентства,  
Санкт-Петербург, Российская Федерация*

*\*E-mail: bazhanovae@mail.ru*

*Аннотация.* Несмотря на различную этиологию заболеваний ЦНС, таких как ишемический инсульт, болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера, шизофрения и эпилепсия, эти состояния имеют общие механизмы, биохимические пути и процессы. К ним относятся нейровоспаление и гибель нейронов, опосредованные различными молекулами, включая цитокины. Они являются важнейшими медиаторами, участвующими в регуляции различных иммунных и воспалительных процессов. Цитокины и относящиеся к ним молекулы образуют сложную сеть, которая модулирует иммунную систему, оказывая широкий спектр влияния на ее функции. Целью работы было проанализировать участие сигнальных путей TNF- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B и Fas в патогенезе заболеваний ЦНС, как острых (инсульт), так и хронических, включая болезни Паркинсона и Альцгеймера, шизофрению, эпилепсию. В данной статье рассматриваются ключевые функции и роль путей сигнальных TNF- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B и Fas в патогенезе наиболее распространенных заболеваний ЦНС. Эти молекулы могут служить биомаркерами острых и хронических заболеваний ЦНС и играть важную роль в диагностике и прогнозировании. Показано, что ингибирование TNF- $\alpha$  дает положительные результаты при некоторых заболеваниях, однако при болезни Альцгеймера, Паркинсона, эпилепсии получены противоречивые данные из-за того, что в зависимости от связывания с рецепторами TNFR1 или TNFR2 активируются различные каскады, про- и противовоспалительные. Использование высокоселективных блокаторов фактора NF- $\kappa$ B приводит к различным, большей частью позитивным результатам, в зависимости от заболевания. Ингибирование Fas с помощью моноклональных антител показало значимые результаты в терапии рака и аутоиммунных заболеваний. Таким образом, исследование участия сигнальных путей TNF- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B и Fas в механизмах патогенеза заболеваний ЦНС остается актуальным. TNF- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B и Fas, а также их адаптерные молекулы представляются перспективными терапевтическими мишенями для лечения заболеваний нервной системы различной этиологии.

*Ключевые слова:* цитокины, TNF, NF- $\kappa$ B, Fas, заболевания нервной системы

*Финансирование.* Работа выполнена при поддержке Государственного задания Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН № 075-00264-26-00.

*Соблюдение этических стандартов.* Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием животных в качестве объектов.

*Конфликт интересов.* Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

*Вклад авторов в публикацию.* БЕД – идея работы и планирование; БЕД, КАА – сбор данных; БЕД, КАА – обработка данных; БЕД, КАА – написание и редактирование манускрипта.

*Ссылка для цитирования.* Бажанова Е.Д., Козлов А.А. Участие сигнальных путей TNF- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B и Fas в патогенезе некоторых заболеваний нервной системы. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова / Russian Journal of Physiology.* 2026. Т. 112. № 4. С. 823–855.  
<https://doi.org/10.7868/S2658655X26040015>

DOI: 10.7868/S2658655X26040015

Review

## **Involvement of TNF- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B, and Fas Signaling Pathways in the Pathogenesis of Certain Diseases of the Nervous System**

**E.D. Bazhanova<sup>1,\*</sup>, A.A. Kozlov<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry,  
Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation*

<sup>2</sup>*Golikov Scientific and Clinical Center of Toxicology,  
Federal Medical and Biological Agency,  
St. Petersburg, Russian Federation*

*\*E-mail: bazhanovae@mail.ru*

*Abstract.* Despite the diverse etiologies of central nervous system (CNS) diseases, such as ischemic stroke, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, schizophrenia, and epilepsy, these conditions share common mechanisms, biochemical pathways, and processes. These include neuroinflammation and neuronal death mediated by various molecules, including cytokines. Cytokines are key mediators involved in the regulation of various immune and inflammatory processes. Cytokines and related molecules form a complex network that modulates the immune system, exerting a wide range of effects on its functions. The aim of this study was to analyze the involvement of the TNF- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B, and FAS signaling pathways in the pathogenesis of CNS diseases, both acute (stroke) and chronic, including Parkinson's disease, Alzheimer's disease, schizophrenia, and epilepsy. This article examines the key functions and roles of the TNF- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B, and Fas signaling pathways in the pathogenesis of the most common CNS diseases. These molecules may serve as biomarkers of acute and chronic CNS diseases and play an important role in diagnosis and

prognosis. While TNF- $\alpha$  inhibition has been shown to yield positive results in some diseases, conflicting data have been reported for Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and epilepsy due to the activation of different pro- and anti-inflammatory cascades depending on binding to TNFR1 or TNFR2 receptors. The use of highly selective NF- $\kappa$ B inhibitors leads to varying, mostly positive, results depending on the disease. Inhibition of Fas with monoclonal antibodies has shown significant results in the treatment of cancer and autoimmune diseases. Thus, research into the involvement of TNF- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B, and FAS signaling pathways in the pathogenesis of CNS diseases remains relevant. TNF- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B, and Fas, as well as their adaptor molecules, represent promising therapeutic targets for the treatment of nervous system diseases of various etiologies.

*Keywords:* cytokines, TNF, NF- $\kappa$ B, Fas, nervous system diseases

*Funding.* The work is supported by the State assignment of the Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences No. 075-00264-26-00.

*Ethics declarations.* This article does not contain any studies involving animals or human participants.

*Conflict of interests.* The authors declare no conflict of interests.

*Authors contribution.* BED – study idea and design; BED, KAA – writing original manuscript and editing.

*For Citation:* Bazhanova E.D., Kozlov A.A. Involvement of TNF- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B, and Fas signaling pathways in the pathogenesis of certain diseases of the nervous system. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova / Russian Journal of Physiology.* 2026;112(4):823–855. (In Russ.) <https://doi.org/10.7868/S2658655X26040015>

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время считается доказанным участие нейровоспаления в качестве одного из базовых механизмов патогенеза различных заболеваний ЦНС, острых, вызванных инсультом или травмой, и хронических нейродегенеративных. Хотя детали и механизмы его активации различаются, хроническое нейровоспаление, усугубляющее нейродегенерацию, в том числе гибель нейронов и глии по типу апоптоза, имеет сходство при большинстве заболеваний. Одну из ведущих ролей при этом играют цитокины, продуцируемые реактивными астроцитами, активированной микроглией и проникшими через поврежденный гематоэнцефалический барьер периферическими иммунными клетками. Также в нейровоспалении задействованы и другие пути, например хемокины и система комплемента.

Цитокины – это растворимые белки с низкой молекулярной массой (приблизительно 6–70 кДа), секретируемые различными клетками, включая лимфоциты, макрофаги, клетки-киллеры, тучные клетки и другие. Один и тот же цитокин может секретироваться несколькими типами клеток и воздействовать на них, оказывая различные эффекты, включая противоположные. Цитокины образуют сложную сеть, модулирующую иммунную систему, где они могут оказывать антагонистическое, аддитивное или синергическое действие на биологические процессы. Они

являются важнейшими медиаторами, контролирующими и регулируемыми иммунные и воспалительные процессы посредством сложной сети и выступающими биомаркерами многих заболеваний. Цитокины играют ключевую роль в патогенезе ряда заболеваний ЦНС.

При нейровоспалении обнаружены нарушения работы иммунной системы: ауто-воспалительные и аутоиммунные расстройства, нарушения толерантности и иммунодефициты, опосредованные провоспалительными цитокинами (интерлейкины, хемокины и др.) и другими молекулами, играющими подобную роль (NF- $\kappa$ B и др.), интерферопатии I типа и гемофагоцитарные синдромы и т.д. Цитокины служат ключевыми медиаторами в воспалительном каскаде, активно способствуя прогрессированию повреждения структур мозга. Цитокины могут напрямую вызывать повреждение и гибель нейронов посредством различных механизмов, включая экс-айтотоксичность, окислительный стресс, секрецию матриксных металлопротеиназ и апоптоз. Они также могут усиливать воспалительную реакцию, приводя к дальнейшему повреждению нейронов. Провоспалительные цитокины играют ключевую роль в воспалительных реакциях в головном мозге. У пациентов с различными заболеваниями ЦНС фиксируются повышенные уровни экспрессии TNF- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17, IL-18, а также маркеров апоптоза.

По данным множества исследований, наиболее важными, ключевыми путями, участвующими в регуляции множества процессов, в первую очередь воспаления и клеточной гибели, являются TNF- $\alpha$ -зависимый каскад, система FasR-FasL-FADD и пути, активируемые транскрипционным фактором NF- $\kappa$ B. Именно поэтому мы выбрали данные каскады для анализа их участия в нейровоспалении при некоторых острых и хронических заболеваниях ЦНС. Целью данного исследования был анализ участия сигнальных путей TNF- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B и Fas в патогенезе заболеваний ЦНС, как острых состояний, таких как инсульт, так и хронических, включая болезнь Паркинсона и Альцгеймера, эпилепсию.

В данном обзоре впервые проведен комплексный анализ сигнальных путей TNF- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B и Fas, играющих роль в регуляции воспаления и клеточной смерти, проанализировано их участие в патогенезе заболеваний ЦНС. Рассмотрены механизмы активации данных каскадов и дальнейший сигналинг при нервных заболеваниях, их роль в патогенезе некоторых болезней ЦНС, возможности их использования как биомаркеров для диагностики и прогнозирования дальнейшего течения, а также возможности ингибирования их в терапевтических целях.

## ВОСПАЛЕНИЕ И ЦИТОКИНЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

В данной работе нами были рассмотрены наиболее распространенные заболевания: инсульт, который занимает третье место среди причин глобальной смертности и инвалидности; хронические нейродегенеративные болезни Альцгеймера и Паркинсона; шизофрения, патогенез которых до конца неясен, и эпилепсия, которая не поддается медикаментозному лечению у трети пациентов. Механизмы патогенеза данных заболеваний очень сложны и не до конца раскрыты в настоящее время, что является одной из причин проблем адекватного лечения. Все эти болезни приводят к снижению качества жизни пациентов и инвалидизации и зачастую для них не разработано специфической терапии, либо она неэффективна в ряде случаев. Также нейровоспаление было отмечено у пациентов с различными

формами депрессии и расстройствами аутистического спектра, но эти состояния не были рассмотрены в данной работе ввиду сложности их патогенеза, диагностики, меньшего объема литературных данных.

Заболевания, рассмотренные в настоящем обзоре, объединяет то, что во многих случаях невозможно выявить конкретную причину и воздействовать на нее, этиология их комплексная, и ведущую роль в патогенезе, по современным данным, играет нейровоспаление и апоптоз. В связи с этим потенциальные стратегии противодействия нейровоспалению, включая сдерживание иммунных реакций мозга и модуляцию высвобождения цитокинов, представляются актуальными и перспективными.

Инсульты являются одним из наиболее распространенных острых заболеваний ЦНС. После острого процесса, чаще всего ишемического, в пораженной области мозга активируются провоспалительные каскады, которые играют двойную роль: усиливают первичное повреждение и одновременно способствуют восстановлению. Цитокины служат здесь основными медиаторами, активно способствуя прогрессированию ишемического повреждения. Инсульт сопровождается повышением экспрессии провоспалительных цитокинов, в том числе TNF- $\alpha$ , который привлекает иммунные клетки с периферии и активирует местную глию. Цитокины могут напрямую вызывать повреждение и гибель нейронов посредством активации различных механизмов, включая эксайтотоксичность, окислительный стресс, инициацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, секрецию матриксных металлопротеиназ и апоптоз. Они также могут усиливать воспалительную реакцию, что приводит к дальнейшему повреждению нейронов [1].

Болезнь Альцгеймера – нейродегенеративное заболевание, характеризующееся накоплением бета-амилоида и тау-белка, что приводит к значительному снижению когнитивных функций, включая потерю памяти. Нейровоспаление – один из основных признаков болезни Альцгеймера. Отложения бета-амилоида инициируют нейровоспаление, активируя микроглию и астроциты, которые в большом количестве секретируют различные воспалительные и противовоспалительные цитокины. Оба эти процесса в конечном итоге приводят к гибели нейронов [2].

Болезнь Паркинсона – еще одно нейродегенеративное заболевание,  $\alpha$ -синуклеинопатия с плохо изученными патогенетическими механизмами, многие из которых имеют воспалительную и иммунную природу, о чем свидетельствует экспрессия нескольких цитокинов, участвующих в дегенерации дофаминергических нейронов. По распространенности она следует сразу за болезнью Альцгеймера. Факторы риска включают возраст, воздействие неблагоприятной окружающей среды, ряд химических соединений, включая пестициды, и генетические дефекты.

Экспрессия цитокинов IL-1 $\alpha$ , IL-2, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, TGF- $\beta$  и IFN $\gamma$  была связана с нейрональной дегенерацией как у пациентов с болезнью Паркинсона, так и у экспериментальных животных. Важная роль цитокинов подтверждается тем фактом, что подавление сигнальной системы растворимого TNF рекомбинантным доминантно-негативным ингибитором TNF XENP345 предотвращает гибель примерно половины дофаминергических нейронов у животных. Другим важным цитокином, вовлеченным в патогенез болезни Паркинсона, является IL-9, обладающий плеiotропными функциями, провоспалительными или регуляторными в зависимости от контекста. Недавно в сыворотке пациентов с болезнью Паркинсона было обнаружено снижение уровня IL-9. Снижение уровня нейротрофинов, таких как мозговой нейротрофический фактор (BDNF) и фактор роста нервов (NGF),

наблюдается в нигростриарных регионах, желудочковой и поясничной спинномозговой жидкости пациентов с болезнью Паркинсона. Кроме того, в нигростриарных регионах повышены уровни рецептора TNF-альфа R1 (TNF-R1, p55), bcl-2, растворимого Fas (sFas), каспазы-1 и каспазы-3 [3]. Уровни этих маркеров коррелируют с клинической стадией заболевания.

Шизофрения – сложное психическое заболевание, характеризующееся когнитивными, перцептивными и поведенческими нарушениями, и является такой же значимой причиной инвалидности, как инсульт. Шизофренией страдает около 1% населения мира, что сопоставимо с долей пациентов с эпилепсией.

Окончательные выводы о природе патогенеза шизофрении пока не сделаны, но известно, что ее причинами могут быть генетические мутации, а также нейровоспаление. Результаты исследований показали изменения экспрессии воспалительных факторов, включая цитокины, в периферической крови и спинномозговой жидкости пациентов. Воспалительные процессы могут нарушать тонкий баланс нейротрансмиттеров, таких как дофамин и глутамат, которые играют решающую роль в проявлении психотических симптомов. С ними также связаны окислительный стресс и гибель нейронов. У пациентов повышены уровни IL-23, IL-3, sIL-2R, IL-10, IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и IF- $\gamma$ , которые коррелируют с тяжестью симптомов, подобно болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона.

Экспрессия других цитокинов, в частности IL-17, снижена при шизофрении, что может способствовать проявлению психотических симптомов. Однако имеются также данные о повышенном уровне IL-17 в плазме крови у пациентов с шизофренией. Различия в полученных данных могут быть связаны с разным периодом отбора пациентов, разными источниками забора образцов или гетерогенностью заболевания. Напротив, уровень IL-12 всегда повышен и не нормализуется при лечении антипсихотическими препаратами [4].

Эпилепсия – хроническое неврологическое заболевание, характеризующееся спонтанными рецидивирующими припадками. Эпилептический приступ определяется как внезапное возникновение преходящих признаков и симптомов, вызванных аномальной, чрезмерной или синхронной нейронной активностью головного мозга. Этим заболеванием страдают около 0,5–1,0% населения мира, или более 65 миллионов человек [5].

Среди обширного списка причин эпилепсии – анатомические аномалии, генетические мутации, эпигенетические изменения, черепно-мозговая травма, гипоксия, инсульт, опухоли головного мозга, инфекционные заболевания, паразитарные инвазии, химические и другие факторы окружающей среды. С каждым годом с ними сталкивается все больше людей, а достижения современной медицины позволяют таким пациентам жить достаточно долго, чтобы развиться эпилепсия. По данным Всемирной организации здравоохранения, почти 70% людей, страдающих эпилепсией, могут избавиться от приступов при правильной диагностике и лечении, однако у 30% пациентов эпилепсия резистентна к лекарственной терапии. Исследования показали, что эпилептические приступы могут провоцировать выработку цитокинов, влияющих на патогенез и течение эпилепсии, участвуя в порочном круге повторных приступов и повреждения головного мозга. В связи с этим наибольшее внимание уделяется IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ . Их повышенный уровень у пациентов свидетельствует о влиянии нейровоспаления и его медиаторов на гипервозбудимость мозга и эпилептогенез. Поскольку патофизиология эпилепсии до конца не изучена, пути основных медиаторов нейровоспаления, включая IL-1 $\beta$ ,

IL-1 $\alpha$ , IL-6, IL-17, IL-18, TNF- $\alpha$  и интерферон- $\gamma$  (IF- $\gamma$ ), представляются перспективными для ее изучения [6].

В контексте патогенеза неврологических заболеваний и возможной терапии мы рассмотрим следующие цитокины и ассоциированные с ними молекулы: TNF- $\alpha$  (фактор некроза опухоли альфа, Tumor necrosis factor alpha), TRADD (белок, ассоциированный с доменом смерти рецептора фактора некроза опухоли 1 типа, Tumor necrosis factor receptor type 1-associated DEATH domain protein), систему FasR-FasL-FADD (белок, ассоциированный с доменом смерти Fas) и транскрипционный фактор NF- $\kappa$ B. Сигнальные пути рассматриваемых молекул взаимосвязаны. TNF- $\alpha$  связывается с рецептором TNFR1 и активирует TRADD, что запускает пути NF- $\kappa$ B. Одновременно система Fas инициирует апоптоз (рис. 1) [7].

### СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ, СВЯЗАННЫЕ С TNF- $\alpha$ , И ИХ РОЛЬ В РАЗВИТИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

TNF- $\alpha$  – провоспалительный цитокин, продуцируемый макрофагами и моноцитами во время острого воспаления. Он отвечает за множество внутриклеточных событий, приводящих к некрозу или апоптозу. Его открытие началось в XVIII веке с наблюдений за тем, как опухоли у онкологических больных, перенесших тяжелые бактериальные инфекции, иногда уменьшались в размерах. В 1986 г. был открыт лимфотоксин, ранее известный как TNF- $\beta$ . В 1975 г. экспериментально было показано существование другого белка, называемого фактором некроза опухоли альфа. Оба были выделены из активированных макрофагов и Т-лимфоцитов соответственно, и было обнаружено, что их ДНК на 30% гомологична. Структурно они представляли собой тримеры в форме «груши» или «конуса». В этой форме он связывается либо с рецептором клеточной мембраны TNFR-1 массой 55 кДа, содержащим домен смерти (DD), либо с рецептором клеточной мембраны TNFR-2 массой 75 кДа, взаимодействующим с TRAF. Человеческий TNFR-1 (TNFRSF1a, p55TNFR, p60, CD120a) состоит из 434 аминокислотных остатков, а TNFR-2 (TNFRSF1b, p75TNFR, p80, CD120b) – из 439. Он действует, активируя ряд вторичных белков, которые вызывают различные реакции внутри клетки, такие как активация транскрипции генов, продукция активных форм кислорода или азота. К этим белкам относятся G-белки, факторы транскрипции, такие как NF- $\kappa$ B, протеинкиназы (СК II, erk-1, erk-2 и MAP2), фосфолипазы (PLA2, PLC, PLD и сфингомиелиназа), митохондриальные белки (супероксиддисмутаза марганца) и каспазы. Некоторые члены суперсемейства рецепторов TNF обладают внутриклеточными взаимодействующими с белками «доменами смерти», каждый из которых состоит из 65–80 аминокислот, которые участвуют в апоптозе, опосредованном TNF- $\alpha$ . Каспазы привлекаются к активированному рецептору адаптерными белками, такими как TRADD и FADD [8].

В организме TNF- $\alpha$  присутствует в двух формах: активной растворимой и в виде трансмембранного предшественника. Трансмембранный TNF- $\alpha$  представляет собой полипептид клеточной поверхности II типа, состоящий из 233 аминокислотных остатков и имеющий массу 26 кДа, а растворимый TNF- $\alpha$  представляет собой гомо-тример расщепленных мономеров массой 17 кДа. После обработки TNF- $\alpha$ -превращающим ферментом (TACE) растворимая форма TNF- $\alpha$  расщепляется и связывается со своими рецепторами, а его цитоплазматический домен переходит в ядро [9].

TNF- $\alpha$  играет противоречивую роль в патогенезе нейродегенеративных заболеваний. В то время как TNFR1 в первую очередь связан с воспалением и нейродегенерацией, TNFR2 участвует в регенерации тканей и нейропротекции. Наряду

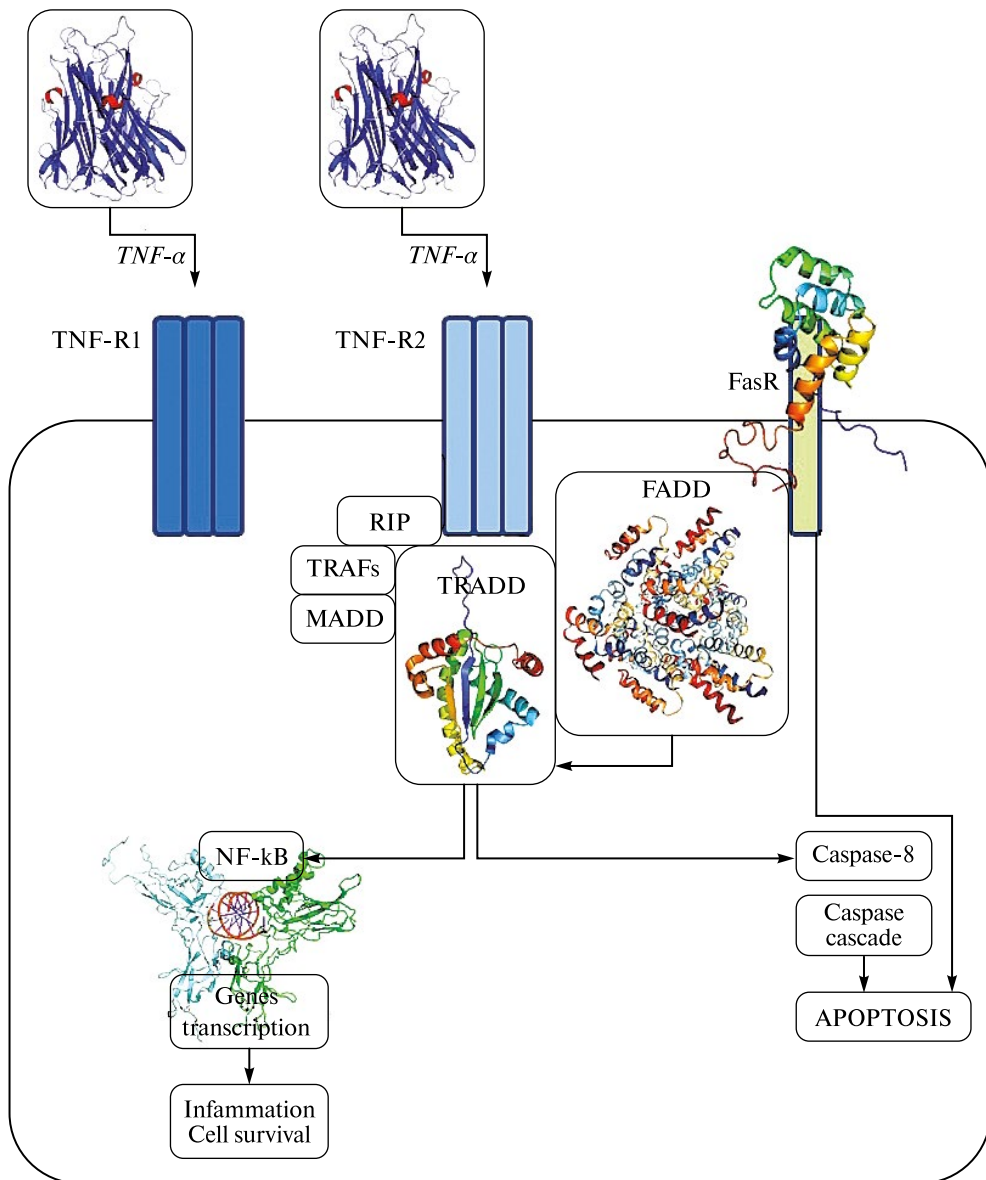


Рис. 1. Схема рассматриваемых взаимодействий сигнальных путей TNF и Fas

Fig. 1. Schematic diagram of the interactions between the TNF and Fas signaling pathways

с другими провоспалительными молекулами, он выделяется активированной микроглией и астроцитами, способствуя повреждению тканей. Так, инъекция TNF- $\alpha$  в срединный пучок переднего мозга крыс может напрямую вызывать деградацию дофаминергических нейронов черной субстанции. Однако в моделях трансгенных мышей было показано, что в гиппокампе он защищает нейроны от клеточной гибели [10].

С другим рецептором, TNFR2, роль TNF- $\alpha$  обратная – он защищает нейроны от гибели, поддерживает гомеостаз тканей и регенерацию. Важность сигнализации TNFR2 для нейропротекции была показана на мышцах с нокаутом TNFR2. Нейродегенерация у таких животных при различных воздействиях была усилена по сравнению с контрольной группой. TNF- $\alpha$  может защищать первичные кортикальные нейроны мышей с нокаутом TNFR1 от эксайтотоксичности, индуцированной глутаматом, тогда как нейроны мышей с нокаутом TNFR2 погибнут. Защитный эффект TNFR2 зависит от активации NF- $\kappa$ B, тогда как в случае с TNFR1 наоборот. Если индукция NF- $\kappa$ B в астроцитах и микроглии способствует воспалению и нейродегенерации, то нейрональный NF $\kappa$ B, по-видимому, состоящий из других субъединиц, оказывает нейропротективное действие. Нейропротекция, опосредованная TNFR2, также включает путь PI3-киназы/Akt. Наконец, активация TNFR2 способствует высвобождению противовоспалительных и нейротрофических факторов астроцитами и микроглией, синтезу антиапоптотических и антиоксидантных белков, таких как Bcl-2 и SOD2, которые стабилизируют митохондриальную мембрану [10].

Экспрессия TNF- $\alpha$  повышается при различных заболеваниях ЦНС [11]. Так, при инсульте, поскольку воспаление является критическим процессом, который активен на протяжении всего инсульта и ухудшает его исход, воспалительные цитокины, такие как TNF- $\alpha$ , рассматриваются в качестве диагностических маркеров и терапевтических мишеней. Согласно исследованию сыворотки 93 пациентов с ишемическим инсультом и 38 пациентов с геморрагическим инсультом, а также 47 контрольных пациентов без инсульта, госпитализированных в две больницы в Пакистане, уровни TNF- $\alpha$  были значительно повышены у пациентов с инсультом по сравнению с контрольной группой. Были обнаружены значительные различия между двумя типами инсульта [12]. Исследования показали, что уровни TNF- $\alpha$  в поврежденном мозге могут продолжать расти в течение дня после ишемического повреждения и коррелировать с его тяжестью. Действие TNF- $\alpha$  на сосудистый эндотелий ослабляет гематоэнцефалический барьер, привлекая иммунные клетки с периферии и усиливая воспаление, тромбоз и кровотечение. Кроме того, TNF- $\alpha$  может индуцировать толерантность к ишемии и регулировать сигнальные каскады церебральной гипоксии. В исходе инсульта TNF- $\alpha$  ассоциируется с эпилептическими приступами, двигательными нарушениями, спазмами, афазией, хронической болью, депрессией и когнитивными нарушениями. В то же время до конца неясно, оказывает ли TNF- $\alpha$  нейротоксическое или нейропротекторное действие при инсульте, результаты различных исследований противоречивы [13].

Воспаление, опосредованное TNF- $\alpha$ , может быть связано с изменениями, предшествующими кровоизлиянию. В экспериментах на животных показано, что TNF- $\alpha$  преимущественно экспрессируется микроглией и периферически инфильтрирующими макрофагами, хотя есть сообщения о его экспрессии нейронами. Информация о клеточной экспрессии TNF- $\alpha$  в мозге человека после инсульта до сих пор ограничена, и еще меньше исследований посвящено экспрессии TNF- $\alpha$

в ишемизированной ткани мозга человека после смерти. Взаимодействие TNF- $\alpha$  с его рецепторами задействовано практически во всех аспектах повреждения мозга, вызванного инсультом, и использование TNF- $\alpha$  в качестве прогностического маркера представляется весьма перспективным. Ингибирование рецепторов TNF- $\alpha$  уменьшает повреждение мозга и воспаление в модели ишемического инсульта у крыс [14].

При болезни Альцгеймера повышенная экспрессия TNF- $\alpha$  и возникающее в результате нейровоспаление образуют порочный круг, потенциально стимулируя синтез белка бета-амилоида, гибель нейронов и предотвращая фагоцитоз клеток, содержащих бета-амилоид. Роль TNF- $\alpha$  в гиперфосфорилировании тау-белков изучена меньше, но данные, полученные на мышах, подтверждают наличие этой связи. Промоторная область гена TNF- $\alpha$  содержит несколько однонуклеотидных полиморфизмов, связанных с высоким риском развития болезни Альцгеймера. В основном они увеличивают экспрессию TNF- $\alpha$ . Потенциальное ингибирование TNF- $\alpha$  может быть полезным для замедления прогрессирования болезни Альцгеймера и улучшения когнитивных функций у людей с риском развития деменции. Несколько исследований показали, что у пациентов, получающих лечение блокаторами TNF- $\alpha$ , риск развития деменции снижен по сравнению с пациентами, не получающими лечения [15]. Исследования на лабораторных животных показали, что усиление сигнала TNF- $\alpha$  увеличивает накопление бета-амилоида и тау-белков, а профилактическая и противовоспалительная терапия для снижения TNF- $\alpha$  такими препаратами, как инфликсимаб, этанерцепт, рапамицин, талидомид, куркумин и целастрол, улучшает состояние грызунов [15]. Пациенты с системными воспалительными заболеваниями, получающие терапию блокаторами TNF- $\alpha$ , также имеют сниженный риск развития болезни Альцгеймера по сравнению с общей популяцией [10].

В начале 1980-х годов были зарегистрированы случаи обнаружения активированных микроглиальных инфильтратов в посмертной ткани мозга пациентов с болезнью Паркинсона. С тех пор многочисленные исследования выявили повышенный уровень провоспалительных цитокинов в крови и спинномозговой жидкости. Появляется все больше доказательств того, что воспаление является определяющим фактором патогенеза болезни Паркинсона, и хроническая гиперэкспрессия TNF- $\alpha$  микроглией играет в этом активную роль.

Обработка микроглиальных клеток мыши BV2 или первичной микроглии агрегатами  $\alpha$ -синуклеина увеличивала продукцию TNF- $\alpha$ , включая TNF- $\alpha$ , а альфа-синуклеин связывался с рецепторами, такими как TLR4, запуская воспаление. Помимо головного мозга, то же самое было обнаружено и в периферической нервной системе [16].

Неясно, являются ли воспалительные каскады причиной или следствием гибели дофаминовых нейронов при болезни Паркинсона. В нескольких исследованиях был обнаружен повышенный уровень провоспалительных цитокинов, включая TNF- $\alpha$ , в спинномозговой жидкости и крови пациентов с болезнью Паркинсона. Однако корреляции между уровнем TNF- $\alpha$  и риском развития заболевания не обнаружено [17]. Тем не менее плазменные уровни TNF- $\alpha$  положительно коррелируют с когнитивными нарушениями, депрессией и инвалидизацией у пациентов с болезнью Паркинсона [18].

Шизофрения — многофакторное заболевание, характеризующееся многочисленными изменениями в иммунной системе. Ген TNF- $\alpha$  считается хорошим

кандидатом на роль фактора риска развития шизофрении. Ряд его однонуклеотидных полиморфизмов ассоциирован с этим заболеванием: -1031 T/C, -863 C/A, -857 C/T, -308 G/A. Таким образом, полиморфизмы -1031 T/C; C/C при -863 C/A; G/G при -308 G/A в гене TNF- $\alpha$  связаны с более высоким риском шизофрении у мужчин. Наличие аллеля A при -308 G/A увеличивает риск шизофрении у женщин. Три гаплотипа были связаны с повышенным риском шизофрении у мужчин, но не у женщин. Однако не выявлено связи между полиморфизмом гена TNF- $\alpha$  и тяжестью симптомов и психопатологией [19].

Уровень TNF- $\alpha$  у пациентов с шизофренией, как правило, выше, чем у здоровых. TNF- $\alpha$  положительно коррелирует с негативными симптомами у всех пациентов с шизофренией. Уровень TNF- $\alpha$  в плазме был значительно повышен у пациентов с ранним началом шизофрении (12–20 лет) по сравнению с пациентами с поздним началом и здоровыми людьми. В некоторых исследованиях сообщалось, что повышенный уровень TNF- $\alpha$  коррелирует с психопатологией у пациентов с первым эпизодом шизофрении, а воспалительные цитокины могут играть решающую роль в этиопатогенезе шизофрении [20].

Роль TNF- $\alpha$  при эпилепсии до конца не изучена. Этот цитокин может влиять на нейроны напрямую или косвенно через экспрессию нейромедиаторных рецепторов на глиальных клетках, а также вызывать изменения проницаемости гематоэнцефалического барьера. Но даже при экспрессии глией он вызывает различные эффекты: воспалительный и дегенеративный при секреции астроцитами и направленный на восстановление тканей и ремиелинизацию при секреции микроглией. При измерении сывороточного уровня цитокинов у детей в возрасте от 4 до 17 лет, включая 28 человек с тяжелой эпилепсией, принимающих три и более противоэпилептических препарата, 29 с легкой эпилепсией, принимающих один препарат, и 27 здоровых, уровни TNF- $\alpha$  были выше при тяжелой форме по сравнению с легкой и выше у детей с эпилепсией, чем в контрольной группе. Для подтверждения использовались данные МРТ и анамнеза [21].

TNF- $\alpha$ , наряду с другими, может быть использован в качестве прогностического маркера тяжести височной эпилепсии и риска развития лекарственной резистентности, которая при эпилепсии может достигать 30–50%. При этом важно не только повышение, но и снижение уровня TNF- $\alpha$ , что может быть связано с длительным хроническим нейровоспалением, а также с патофизиологическими механизмами с преимущественным участием T-звена иммунитета [22].

Блокирование сигнальных путей TNF изучалось при различных воспалительных заболеваниях и успешно применялось для лечения аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, болезнь Крона и псориаз. Однако попытки лечения болезней Паркинсона и Альцгеймера блокаторами TNF- $\alpha$ , которые были успешными у лабораторных животных, не дали положительных результатов у людей или даже ухудшили течение заболевания [23].

## TRADD КАК ФАКТОР ПЕРЕКЛЮЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ, ЕГО РОЛЬ В ПАТОЛОГИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

TRADD (белок, ассоциированный с доменом DEATH, рецептором фактора некроза опухоли 1-го типа) участвует в различных сигнальных путях рецепторов и играет важную роль в функционировании клетки, включая принятие решения о жизни или смерти клетки. В 1995 г. он был идентифицирован как потенциальная

молекула-адаптор для сигнала рецептора фактора некроза опухоли 1-го типа (TNFR1) в дрожевой двугибридной системе. TRADD может перемещаться между ядром и цитоплазмой, активируя апоптоз двумя различными способами [24].

Многие патологии ЦНС, включая болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, депрессию, эпилепсию и др., характеризуются дегенеративными процессами в гиппокампе, сопровождающимися активацией апоптотических каскадов [25].

TRADD имеет два различных функциональных домена: NTD для связывания TRAF на N-конце и CTD, домен смерти (DD), на C-конце. Человеческий TRADD – это белок с молекулярной массой 34 кДа, имеющий два функциональных домена, соединенных неструктурированным пептидом из примерно 37 аминокислотных остатков. В качестве адаптера TRADD-CTD связывается с внутриклеточным доменом рецептора смерти посредством DD-DD взаимодействий и опосредует следующие сигнальные пути: TNF/TNFR1, TL1A/DR3, TRAIL/TRAILR, TNFRSF21, p75NTR и TLR3/TLR4 [26].

В эксперименте, в котором мышам вводили липополисахарид для нейропротекции от последующего ишемического повреждения мозга, у животных снизился уровень ряда провоспалительных цитокинов и связанных с ними сигнальных молекул, включая TRADD [27].

В гиппокампе умерших людей с болезнью Альцгеймера наблюдалось повышение экспрессии TRADD, коррелирующее с количеством амилоидных бляшек. В то же время микроглия и астроциты устойчивы к апоптозу через рецепторы смерти и реагируют только индукцией провоспалительных генов. Эти патологические процессы могут быть характерны для других заболеваний мозга, связанных с повышенной экспрессией нейроиммунных генов [28]. TNFR1 и его адаптерный белок TRADD сверхэкспрессируются (42,3% и 136,1%) в мозге пациентов с болезнью Паркинсона по сравнению со здоровыми людьми, активируя деструктивный сигнальный путь, опосредованный Bid, и гибель нейронов [29].

В доступной литературе практически нет информации о роли TRADD в патогенезе шизофрении. Неясно также, участвует ли TRADD в патогенезе эпилепсии. В модели фокальных лимбических судорог у крыс, вызванных микроинъекцией каиновой кислоты в миндалевидное тело, экспрессия TRADD оставалась неизменной после судорог [30].

Ингибирование TRADD может быть полезным для лечения заболеваний нервной системы, в том числе нейродегенеративных. Лечение Apt-1 восстанавливало протеостаз и предотвращало гибель клеток в мышинной модели мутантной тау-протеинопатии [31].

## СЕМЕЙСТВО ФАКТОРОВ ТРАНСКРИПЦИИ NF- $\kappa$ B, ЕГО УЧАСТИЕ В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Транскрипционный фактор NF- $\kappa$ B представляет собой семейство из пяти факторов транскрипции: NF- $\kappa$ B1 (p105/p50), NF- $\kappa$ B2 (p100/p52), RelA (p65), RelB и c-Rel. Теоретически существует 15 возможных комбинаций димеров, из которых к настоящему времени обнаружено только 13. Они участвуют в различных клеточных процессах, но наиболее широко изучена их роль в развитии воспаления. Активация NF- $\kappa$ B, которая может происходить двумя путями – классическим и неклассическим, стимулирует транскрипцию многих провоспалительных генов в том числе в нервной системе, и это может привести к активации глиальных клеток,

окислительному стрессу, пролиферации и апоптозу. Неактивные формы NF- $\kappa$ B обнаруживаются в цитоплазме, связываясь с ингибиторами семейства I $\kappa$ B, семь из которых описаны к настоящему времени (I $\kappa$ B $\alpha$ , I $\kappa$ B $\beta$ , I $\kappa$ B $\epsilon$ , I $\kappa$ B $\gamma$ , Bcl-3, p100 и p105). При их деградации активируется NF- $\kappa$ B.

Канонический путь активации связан с развитием и функционированием нервной системы. Связывание TNF- $\alpha$  с Toll-подобным рецептором активирует цитоплазматический белок TRAF2, который, в свою очередь, активирует ингибиторный комплекс I $\kappa$ B (IKK) путем фосфорилирования одной или двух его субъединиц, IKK $\alpha$  и IKK $\beta$ . Он фосфорилирует два N-концевых серина I $\kappa$ B, что приводит к его убиквитинированию рекомбинантной убиквитин-карбоксил-терминальной гидролазой ( $\beta$ -TrCP) и последующей деградации протеасомой 26. Высвобожденный NF- $\kappa$ B транслицируется в ядро, где связывается со специфической последовательностью, активируя экспрессию целевых генов.

Неканонический путь активации тоже важен для иммунной системы. Он был обнаружен при изучении процессинга p100, предшественника p52. Этот путь начинается с активации NF- $\kappa$ B-индуцирующей киназы (NIK), белка, интегрирующего комплекс IKK неканонического пути. NIK отвечает за активацию IKK $\alpha$ , которая фосфорилирует p100, запуская его последующее убиквитинирование и деградацию через протеасому  $\beta$ -TrCP/26s. Затем NF- $\kappa$ B также перемещается в ядро [32].

NF- $\kappa$ B также экспрессируется в норме, играя важную роль в синаптической пластичности, регуляции поведения, обучения и памяти, а также в синаптической пластичности. В физиологических условиях активация NF- $\kappa$ B может поддерживать ГЭБ [33]. Роль NF- $\kappa$ B в патогенезе неврологических заболеваний была предложена в 1993 г. на основании того, что активные формы кислорода в низких концентрациях могут выступать в качестве сигнальных молекул в его сигнальном пути. Было высказано предположение, что NF- $\kappa$ B играет роль редокс-контролируемого активатора транскрипции не только в лимфоцитах, но и в клетках нервной системы. В различных условиях, в зависимости от типа клеток и/или сочетания субъединиц NF- $\kappa$ B, он может активировать как апоптотические, так и антиапоптотические пути [33].

В норме NF- $\kappa$ B действует как антиапоптотический фактор, но при патологии его роль меняется на противоположную. Активация NF- $\kappa$ B связана с гиперэкспрессией генов, участвующих в патогенезе различных состояний, таких как ишемия и повреждение головного мозга, окислительный стресс, нейродегенеративные заболевания Хантингтона, болезни Альцгеймера и Паркинсона. Активация микроглии участвует в патогенезе ишемического инсульта. Провоспалительная микроглия секретирует иммуномодулирующие медиаторы, цитокины и хемокины, которые тесно связаны с вторичным повреждением мозга после ишемического инсульта. В то же время она способствует восстановлению после инсульта.

Предположение об участии NF- $\kappa$ B в патогенезе инсульта было впервые высказано в исследовании, посвященном изучению экспрессии RelA и p50 в мозговой ткани шести пациентов, умерших от инсульта. RelA и p50 были обнаружены иммуногистохимическим методом в макрофагах по всей зоне инфаркта и в астроглии в ишемической полутени между некротизированной и здоровой мозговой тканью [34]. Последующие исследования подтвердили это.

Пути RhoA/ROCK и NF- $\kappa$ B отвечают за поляризацию и активацию микроглии [35]. Уровень NF- $\kappa$ B повышается у пациентов, переживших инсульт в течение 48 ч. У мышей, лишенных субъединицы p50 NF- $\kappa$ B, наблюдаются меньшие размеры очагов поражения после окклюзии средней мозговой артерии, что указывает

на общие механизмы восстановления после ишемического инсульта как у людей, так и у грызунов. NF- $\kappa$ B также может играть негативную роль в ослаблении ГЭБ за счет активации матриксной металлопротеиназы [35].

Путь NF- $\kappa$ B служит центральным звеном воспалительных процессов в организме, что делает его потенциальной терапевтической мишенью. Его ингибирование может способствовать поляризации микроглии в противовоспалительный фенотип. Поскольку NF- $\kappa$ B может активироваться различными цитокинами и внутриклеточными сигналами, остается сложной задачей поиск эффективного и действенного способа ингибирования сигнальных путей NF- $\kappa$ B и т.д. В случае ишемического инсульта ингибирование NF- $\kappa$ B может уменьшить повреждение и расширить терапевтическое окно. В патогенезе болезни Альцгеймера роль NF- $\kappa$ B негативна и заключается в активации микроглии и астроцитов. При этом заболевании микроглия и нейроны активно экспрессируют Toll-подобные рецепторы, которые активируют канонический сигнальный путь NF- $\kappa$ B, что приводит к экспрессии провоспалительных факторов и развитию хронического воспаления. В коре головного мозга пациентов его экспрессия повышена, как и экспрессия активных форм кислорода, что обусловлено нейротоксичностью  $\beta$ -амилоида. NF- $\kappa$ B участвует в эксайтотоксичности глутамата, вызываемой  $\beta$ -амилоидом, и способствует накоплению тау-белка. Кроме того, NF- $\kappa$ B оказывает нейротоксическое действие посредством регуляции микроРНК [36].

Эксперименты на животных и исследования материалов, полученных от людей, проведенные за последние 20 лет, неоднократно указывали на окислительный стресс, нейровоспаление и цитокин-зависимую нейротоксичность как на основу нейродегенерации при болезни Паркинсона. В то же время белки семейства индуцируемых факторов транскрипции, включая NF- $\kappa$ B, экспрессируются в высоких концентрациях в различных клетках и тканях, таких как микроглия, нейроны и астроциты. В бессимптомной стадии нейродегенеративных заболеваний хроническое нейровоспаление может протекать скрытно, проявляясь лишь к концу, и детальная роль NF- $\kappa$ B в этом процессе требует дополнительных исследований. Нейродегенеративные процессы, вызванные ишемическими инсультами, токсичностью амилоида- $\beta$  или глутаматом, инициируются субъединицей NF- $\kappa$ B RelA, которая входит в состав активированного димера p50/RelA и его посттранскрипционных модификаций. Проникая в ядро, он активирует экспрессию провоспалительных медиаторов TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, iNOS и ICAM, что в конечном итоге приводит к прогрессирующей нейрональной дегенерации. В альтернативном или неканоническом пути NF- $\kappa$ B образует активный гетеродимер p52-RELB, который также активирует экспрессию провоспалительных факторов [37].

Сигнальный путь NF- $\kappa$ B играет ключевую роль в патофизиологии шизофрении. Нейровоспаление, особенно выраженное в дорсолатеральной префронтальной коре, наблюдается у пациентов с шизофренией и проявляется экспрессией воспалительных маркеров, таких как ряд цитокинов и родственных им молекул, включая NF- $\kappa$ B. Изменение экспрессии гена одного из основных факторов иммунной транскрипции (NF- $\kappa$ B) сопровождается повышением уровня мРНК цитокинов в мозге пациентов с шизофренией. Недавнее исследование пациентов с шизофренией показало высокую активацию большинства представителей семейства NF- $\kappa$ B, всех рецепторов активации NF- $\kappa$ B, многих киназ, I $\kappa$ B $\alpha$  и мРНК генов, связанных с NF- $\kappa$ B (CHAST, SEBPA, N19, HNF1A-AS1, DICER1-AS1) [38]. Уровни мРНК шести провоспалительных цитокинов и 18 мРНК, кодирующих компоненты

сигнального пути NF- $\kappa$ B, были измерены в лейкоцитах периферической крови 87 пациентов с шизофренией и 83 здоровых лиц. Было показано, что экспрессия рецепторов TLR4 и TNFR2, активирующих NF- $\kappa$ B, и субъединиц RelB повышается при шизофрении, в то время как экспрессия мРНК киназ IKK $\beta$  и NIK, индуцирующих NF- $\kappa$ B, снижается. Низкая экспрессия мРНК IKK $\beta$  и NIK характерна для пациентов с выраженным воспалением и тяжелой шизофренией [39].

У пациентов наблюдается дефицит сигнальных путей NF- $\kappa$ B и неспособность ослабить воспаление, что усугубляет имеющуюся нейропатологию. Уровни мРНК I $\kappa$ B $\alpha$  ниже у пациентов с выраженным воспалением, чем у лиц контрольной группы с низким воспалением, что указывает на более низкую экспрессию регуляторных транскриптов NF- $\kappa$ B. Дополнительным доказательством аномальной активации NF- $\kappa$ B при шизофрении является высокая экспрессия регуляторного транскрипта IKK $\beta$ . Поскольку IKK $\beta$  является основным положительным регулятором канонического NF- $\kappa$ B, эти результаты дополнительно подтверждают теорию о том, что активация NF- $\kappa$ B может быть снижена у лиц с шизофренией по сравнению с тем, какой была бы физиологическая реакция воспалительных цитокинов.

В отличие от киназы, регулирующей канонический путь (IKK $\beta$ ), уровень мРНК NIK, центральной регуляторной киназы неканонического пути, повышается как при шизофрении с выраженным воспалением, так и при воспалении без шизофрении, т.е. повышение уровня NIK при воспалении неспецифично. Возможно, что NF- $\kappa$ B в норме активируется в одних клетках, таких как астроциты, и недостаточно активируется в других, например в микроглии, у людей с шизофренией, что отличает нейровоспаление при этом заболевании от такового при других заболеваниях. Это делает таргетирование этого пути весьма сложным. Терапевтические цели, вероятно, потребуют повышения уровня основного ингибитора NF- $\kappa$ B, I $\kappa$ B, путем блокирования действия IKK $\beta$  в префронтальной коре [39].

При эпилепсии NF- $\kappa$ B активируется в нейронах, глиальных и эндотелиальных клетках, преимущественно в астроцитах и микроглии, которые экспрессируют гены провоспалительных медиаторов, таких как IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  и HMGB1, высвобождение которых способствует развитию судорог. Триггерами могут быть гибель нейронов, глиоз, повреждение ГЭБ, склероз гиппокампа, глутамат-индуцированная токсичность, изменение концентрации ионов и другие механизмы. Анализ мозговой ткани пациентов с эпилепсией и лабораторных животных показал, что NF- $\kappa$ B выполняет множество функций, связанных с выживанием и повреждением нейронов. Его экспрессия начинает увеличиваться сразу после судорог [40]. Пути, активируемые NF- $\kappa$ B, в основном включают синтез провоспалительных цитокинов IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, интерферонов, таких как IFN- $\gamma$ , фактора некроза опухоли TNF- $\alpha$ , колониестимулирующих факторов и некоторых ферментов, которые могут вызывать гибель нейронов и воспаление. Среди молекул, активируемых NF- $\kappa$ B, наиболее широко изучены IL, TNF, циклооксигеназа 2 (COX-2) и синтаза оксида азота. Провоспалительные цитокины могут повышать возбудимость нейронов и создавать токсическое микроокружение, которое способствует прогрессированию эпилепсии и повышает восприимчивость к ней. Но провоспалительные факторы также могут быть полезны, предотвращая гибель нейронов [40].

Исследования на животных показали, что прямое ингибирование активности NF- $\kappa$ B селективными ингибиторами или неселективными препаратами, такими как аспирин, может помочь при эпилепсии, но не во всех случаях. Вальпроевая кислота снижает гибель нейрональных клеток-предшественников, активируя

сигнальный путь NF- $\kappa$ B, что может способствовать выживанию нейронов, а не только их гибели [41].

Различные противоэпилептические препараты могут играть различную роль в передаче сигнала NF- $\kappa$ B. Необходимы дальнейшие исследования для определения роли различных димеров NF- $\kappa$ B при эпилепсии, прежде чем разрабатывать препараты, направленные на модуляцию этого сигнального пути.

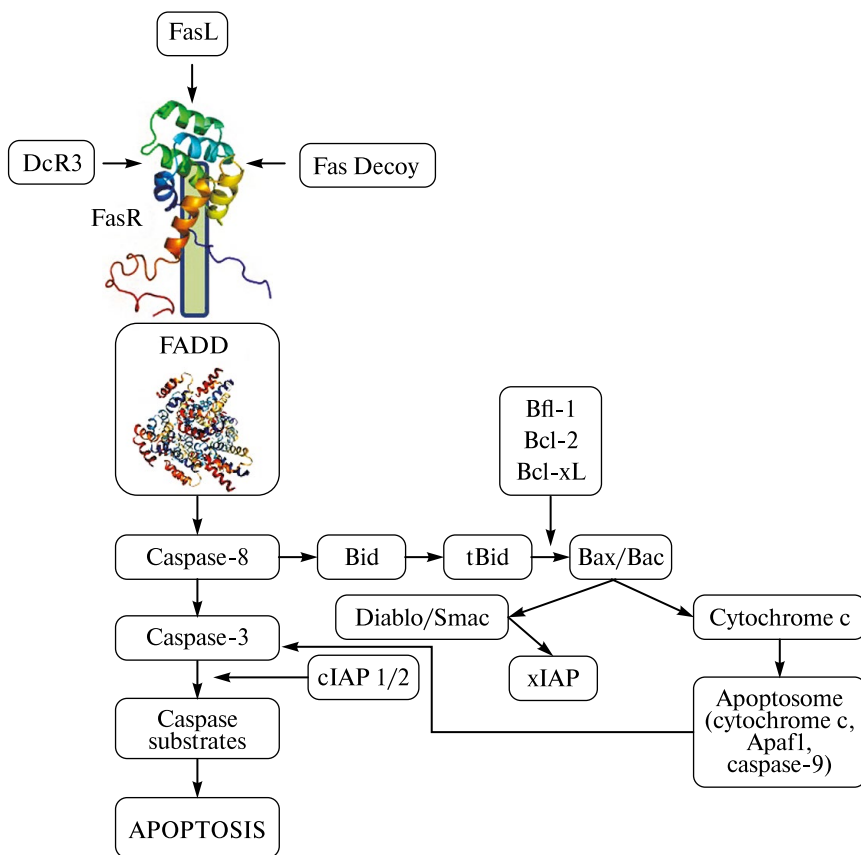
### FasR И FasL – АПОПТОЗ-АССОЦИИРОВАННЫЕ МОЛЕКУЛЫ, ИХ РОЛЬ В НЕЙРОВОСПАЛЕНИИ

Fas/APO-1 (CD95, TNFRSF6) – это гликозилированный трансмембранный рецептор I типа с молекулярной массой 45 кДа. Он был идентифицирован двумя исследовательскими группами, которые выделили и охарактеризовали специфические моноклональные антитела, способные индуцировать клеточную гибель [42]. Позднее было обнаружено, что эти антитела связываются с молекулярно идентичными белками клеточной поверхности, входящими в суперсемейство рецепторов TNF/фактора роста нервов (NGF). Fas относительно консервативен: гены Fas человека и мыши имеют девять экзонов и 58–49% гомологии на уровне нуклеотидов и аминокислот соответственно. Промотор гена Fas имеет консенсусные сайты связывания для AP-1, AP-2, Spl, GAF, NF- $\kappa$ B, NF-AT, c-myb, CP2, GF-1, EBP-20 и NY-Y. Fas может экспрессироваться в различных лимфоидных и нелимфоидных клетках, включая T-, B- и NK-клетки, моноциты/макрофаги, миелоидные клетки и фибробласты [42]. Рецептор Fas связывается с лигандом Fas (FasL).

FasL – это гликозилированный трансмембранный белок типа I с молекулярной массой 40 кДа. Он был клонирован из клеток гибридомы CD8+ T-клеток (PC60-dl05) после повторного обогащения вариантами, экспрессирующими высокие уровни FasL. FasL является структурным членом суперсемейства TNF. Между членами этого суперсемейства наблюдается меньшая консервативность, чем между их рецепторными аналогами. Человеческий FasL похож на мышинный и может кросс-реагировать с ним.

Вместе эти молекулы контролируют многочисленные аспекты иммунного ответа. Важность взаимодействия Fas/FasL подчеркивается изменениями, наблюдаемыми у пациентов и животных, у которых эти молекулы были генетически изменены. Понимание сигналов, контролирующих экспрессию FasL, и сигналов, генерируемых лигированием Fas, может определить потенциальные подходы к терапевтическому воздействию на патологические процессы, зависящие от Fas/FasL [43].

В классическом пути взаимодействие FasR и FasL формирует сигнальный комплекс DISC (death-inducing signaling complex), включающий домен смерти, содержащий адаптерный белок FADD (Fas-Associated Death Domain) и инициирующие каспазы-8 и -10. Активной каспазы-8 может быть достаточно для активации нижестоящих каспаз, таких как каспаза-3. При нарушении этого пути апоптоз запускается каспазой-8, расщеплением белка Bid семейства Bcl-2 до tBid, который направляется в митохондрии и там вызывает высвобождение в цитозоль митохондриальных проапоптотических факторов – цитохрома c и активатора митохондриальных каспаз SMAC/Diablo через Bax/Bak-зависимый механизм. Активация Fas может приводить не только к апоптозу, но и к некрозу. Для этого необходимы адаптерный белок FADD и взаимодействующая с Fas серин/треониновая киназа RIP (рис. 2) [44].



**Рис. 2.** Классические и неклассические пути, индуцируемые Fas и приводящие к апоптозу  
**Fig. 2.** Classical and non-classical pathways induced by Fas and leading to apoptosis

Взаимодействие рецептора Fas с лигандом Fas запускает процесс апоптоза с элиминацией дефектных клеток или поддержанием клеточного гомеостаза тканей, но, как обычно, их функции в организме этим не ограничиваются, и через этот рецептор реализуются также неапоптотические сигнальные пути. В 1993 г. было обнаружено, что активация Fas усиливает пролиферацию стимулированных ТСР Т-клеток и тимоцитов. Поддержка пролиферации Fas также наблюдалась в регенеративном ответе печени после частичной гепатэктомии, но в то же время он активен и при острой печеночной недостаточности, запуская апоптоз гепатоцитов [45].

Fas (CD95) может связываться не только со своим лигандом, но и с другими молекулами, такими как остеопротегерин (OPG), CD40 и рецептор-ловушка DcR3. Даже мРНК CD95L может запустить атипичную и отсроченную программу клеточной гибели, сочетающую апоптоз, аутофагию, остановку клеточного цикла, старение и митотическую катастрофу, посредством механизма, называемого элиминацией

генов выживания, вызванной смертью (DISE). Эта неканоническая программа клеточной гибели, опосредованная CD95L, не требует участия CD95 (рис. 2).

Система Fas/FasL играет центральную роль в физиологической регуляции апоптоза и участвует в патогенезе ряда новообразований и заболеваний, таких как нейродегенеративные заболевания. При инсульте наблюдается повышение экспрессии FasR и FasL, где Fas отвечает не только за клеточную гибель и воспаление, но и за нейропластичность [46, 47]. В крови пациентов с ишемическим инсультом наблюдалась более высокая концентрация растворимого Fas (sFas) по сравнению со здоровыми людьми. Множественная логистическая регрессия также выявила связь между уровнем sFas в сыворотке крови и 30-дневной смертностью [48]. Наиболее высокие уровни sFas в сыворотке крови и спинномозговой жидкости наблюдаются в первые сутки после инсульта, а затем постепенно снижаются [49].

Рецептор Fas и его лигандная система участвуют в регуляции клеточной гибели, в том числе в головном мозге. Однако при болезни Альцгеймера система Fas не проявляется существенно, хотя может оказывать некоторое влияние на формирование реактивного астроцитоза. Вестерн-блот анализ и иммуногистохимический анализ экспрессии FasR и FasL во фронтальной коре и гиппокампе пациентов с прогрессирующей болезнью Альцгеймера и контрольной группы соответствующего возраста не выявили доказательств участия этой системы в специфических патологических процессах, включая нейрофибрилярную дегенерацию, дистрофию невритов и клеточную гибель. Они одинаково экспрессируются в нейронах, содержащих и не содержащих клубки, и не выявляются в нейронах, содержащих клубки, при дистрофии невритов. Умеренное повышение иммунореактивности Fas и значительное повышение иммунореактивности FasL выявляется только в реактивных астроцитах, но не коррелирует с выраженностью когнитивных нарушений [50].

В посмертных образцах мозга (полосатое тело) людей с болезнью Паркинсона обнаружена повышенная экспрессия белков, ассоциированных с апоптозом, включая растворимый Fas (sFas) [3]. Повышенный уровень провоспалительных цитокинов, включая TNF- $\alpha$ , цитокиновых рецепторов и каспаз в нигростриарной области у пациентов и животных с паркинсонизмом однозначно указывает на участие апоптотических каскадов в патогенезе болезни Паркинсона [3]. Дефекты в системе лигандов Fas/FasL делают мышью восприимчивыми к нейродегенерации в модели болезни Паркинсона. У животных с системным лимфопролиферативным заболеванием и мутантным геном FasL наблюдается дефицит Fas и развиваются симптомы, сходные с болезнью Паркинсона: тремор, гипокинезия и потеря координации движений на фоне прогрессирующей дегенерации дофаминергических нейронов нигростриарной области. Fas в этом случае приобретает несвойственную ему нейропротекторную функцию [51].

Аберрантный апоптоз может лежать в основе нейропатологии в патогенезе шизофрении. Анализ экспрессии FasL в образцах цельной крови 13 пациентов с шизофренией и 10 лиц контрольной группы показал ее повышение у больных и значительное снижение на фоне лечения антипсихотическими препаратами, что указывает на его участие в патогенезе и эффективности лечения [52]. Анализ дифференциальной экспрессии генов, связанных с аутофагией, при шизофрении выявляет изменения экспрессии различных генов, включая FAS, и потенциальную возможность использования этого метода для прогнозирования и диагностики риска заболевания [53]. Четырехнедельное лечение оланзапином снижало

экспрессию мРНК FasL у пациентов с шизофренией, и эти изменения коррелировали с длительностью заболевания [54].

В животных моделях эпилептические приступы вызывали значительное увеличение экспрессии Fas в ипсилатеральном гиппокампе. У крыс с судорогами, вызванными каиновой кислотой, наблюдалась повышенная экспрессия как мРНК Fas, так и белка [55]. В исследовании склеротизированных образцов гиппокампа 24 пациентов с фармакорезистентной мезиальной височной эпилепсией анализ показал, что экспрессия Fas, p53 и каспазы-3 положительно коррелировала с частотой и тяжестью приступов, и, следовательно, с потерей нейронов [56].

Исследование сыворотки 30 детей с идиопатической эпилепсией и 15 детей контрольной группы показало значительное повышение уровня растворимого Fas (sFas) по данным иммуноферментного анализа. Уровень sFas положительно коррелировал с тяжестью приступов и отрицательно – со временем, прошедшим с момента последнего приступа, но не с типом приступов, хотя неконтролируемые приступы были наиболее частыми [57].

Таким образом, Fas, по-видимому, является не только перспективным диагностическим и прогностическим маркером, но и перспективной терапевтической мишенью. Однако попытки использовать этот путь для лечения заболеваний ЦНС немногочисленны и касаются таких острых состояний, как черепно-мозговая травма и инсульт. В эксперименте, моделирующем церебральную ишемию с окклюзией средней мозговой артерии у самок мышей после овариэктомии, получавших 17-бета-эстрадиол и не получавших лечения, оценивался защитный механизм эстрогенов. Ишемия предсказуемо повышала экспрессию Fas и FADD в коре головного мозга, а самки мышей, получавшие эстрадиол, демонстрировали более низкие уровни Fas и FADD. Эстрадиол также ингибировал апоптоз нейрональных клеток, индуцированный антителами к Fas. Соответственно эстрогены предотвращают Fas-опосредованный апоптоз, ингибируя его [58].

В мышинной модели черепно-мозговой травмы  $\beta$ -азарон продемонстрировал способность снижать уровни Fas, FasL и воспалительных факторов в спинномозговой жидкости и сыворотке крови. Он подавлял нейровоспаление и стимулировал аксональную регенерацию, способствуя балансу поляризации микроглии M1/M2 в сторону M2, тем самым облегчая состояния животных [59]. Таким образом, попытки лечения с помощью ингибирования Fas можно оценить как положительные, что может послужить основой для создания новых противовоспалительных препаратов.

## РОЛЬ FADD В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕРВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Fas-ассоциированный белок с доменом смерти (Fas-associated protein with death domain, FADD, MORT-1) – эволюционно консервативный цитоплазматический адаптерный белок, передающий сигналы апоптоза, опосредованные рецепторами смерти (DR). Он взаимодействует с несколькими белками суперсемейства TNFR, активируя каспазу-8 и запуская клеточную гибель различными способами [60].

FADD участвует в пролиферации, воспалении, контроле клеточного цикла, врожденном иммунитете, аутофагии и канцерогенезе, а также в эмбриональном развитии. Ген FADD человека расположен на хромосоме 11q13 и кодирует белок массой около 23 кДа, состоящий из 208 аминокислот. Структура FADD несколько различается у разных видов и содержит два основных домена: C-концевой DD

и N-концевой эффекторный домен смерти (DED) [61]. Он является частью комплекса сигнальных молекул, индуцирующих смерть (DISC), который включает Fas, FADD и прокаспазу-8 в соотношении 3 : 3 : 3. Олигомеризация полного FADD или части FADD, содержащей DD, приводит к некрозу. Однако точная роль FADD в некрозе, индуцированном TNF-R1 и Fas, является спорной и изучалась только на мутантных клеточных линиях, но не в нормальных физиологических условиях. Была показана роль FADD в аутофагии, и было обнаружено, что белок аутофагии Atg5 и FADD взаимодействуют друг с другом через FADD DD. FADD также участвует в регуляции пролиферации клеток [62].

При различных нарушениях или полной утрате FADD в опухолевых клетках они лучше пролиферируют, приобретают резистентность и защиту от апоптоза. Таким образом, отсутствие FADD в них свидетельствует о крайне неблагоприятном прогнозе. FADD участвует в воспалении, позитивно или негативно регулируя сигнальный путь NF- $\kappa$ B. Таким образом, FADD не только участвует в регуляции клеточной смерти, но и играет значительную роль во многих аспектах ее жизнедеятельности в норме и патологии. Сигнальный путь Fas/FasL/FADD участвует в нейрональном и глиальном апоптозе, включая нейродегенерацию, что наглядно продемонстрировано в моделях воздействия мышьяка на нервную систему *in vivo* на шестинедельных самцах крыс Sprague Dawley и *in vitro* [63].

Апоптоз связан с атеросклерозом и разрывом бляшек, что является причиной ишемического инсульта. Исследование взаимосвязи между экспрессией трех маркеров апоптоза (FADD, каспазы-3 и каспазы-8) у 4356 человек с целью оценки риска ишемического инсульта показало, что высокая экспрессия FADD и каспазы-8 увеличивала риск его развития, что наблюдалось у 321 человека из когорты в течение  $19,5 \pm 4,9$  лет наблюдения. Для каспазы-3 такой взаимосвязи не обнаружено [64].

Гибель нейронов при семейной и спорадической болезни Альцгеймера, ассоциированная со специфическими мутациями в гене киназы 2, богатой лейциновыми повторами (LRRK2), происходит путем апоптоза и зависит от белка FADD. Мутантная киназа сильнее взаимодействует с FADD, активируя каспазу-8. Взаимодействие LRRK2 с FADD является важным этапом индукции апоптоза [65].

Гибель нейронов при болезни Паркинсона связана с хроническим нейровоспалением, о чем свидетельствует активация микроглии, продуцирующей воспалительные цитокины, а также активность каспазы-8. Взаимодействие лейцин-богатой повторной киназы и FADD отвечает за инициацию каспазы-8 [66]. Патологоанатомическое исследование мозга пяти пациентов с болезнью Паркинсона и пяти человек без психических или неврологических заболеваний показало значительное снижение ( $-24,8\%$ ) числа FADD-иммунореактивных дофаминергических нейронов в черной субстанции у пациентов по сравнению с контрольной группой. Это снижение коррелирует с избирательной уязвимостью этих нейронов при болезни Паркинсона, что указывает на роль внешнего пути апоптоза в нейродегенерации [67]. FADD и его неапоптотическая форма p-Ser194 FADD играют важную роль в патогенезе большого депрессивного расстройства и, возможно, шизофрении, взаимодействуя с другими регуляторами клеточной гибели и запуская преимущественно внутренний митохондриальный путь апоптоза. Анализ выявил повышение экспрессии p-FADD и его мРНК, но не FADD в целом, у пациентов с депрессией. При шизофрении уровни экспрессии FADD и его мРНК, а также p-FADD, не отличались от таковых у здоровых лиц и не изменялись под действием

антипсихотических препаратов (за исключением повышения уровня мРНК у пациентов, получавших лечение) [68].

При эпилепсии роль FADD гораздо шире. В образцах мозга пациентов с височной эпилепсией наблюдалось повышенное связывание FADD с киназой DAP (Death Associated Proteins), кальций/кальмодулин-зависимым ферментом, чего не наблюдалось в контрольных образцах. Это серин/треониновая киназа, содержащая домен смерти, которая участвует в регуляции апоптоза, вызванного эпилептическими приступами [69, 70]. Полноэкзомное секвенирование выявило гомозиготный патогенный вариант p.S105W гена FADD, ассоциированный с редкими формами аутосомно-рецессивного иммунодефицита, церебральной атрофией и аномалиями сердца, характеризующимися нарушением апоптоза и часто сопровождающимися судорогами, что косвенно указывает на его роль в патогенезе эпилепсии [70].

Вычислительное молекулярное моделирование действия клобазепама при височной эпилепсии позволяет предположить, что тройное ингибирование FADD, каспазы-3 и прокаспазы-8 может быть эффективным и может привести к разработке бензодиазепиновых препаратов нового поколения в будущем [71].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время изучение экспрессии TNF- $\alpha$  при заболеваниях ЦНС имеет преимущественно диагностическое и прогностическое значение. Его ингибирование оказывает благоприятное воздействие при некоторых заболеваниях, однако результаты, полученные при болезни Альцгеймера и Паркинсона, а также при эпилепсии, противоречивы из-за его сложной двойной роли, зависящей от связывания с рецепторами TNFR1 или TNFR2. В настоящее время для клинического применения одобрены пять блокаторов TNF- $\alpha$ : этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб и цертолизумаб. Хотя они считаются относительно безопасными, сообщалось о серьезных побочных эффектах, особенно со стороны центральной и периферической нервной системы, включая демиелинизирующие заболевания, энцефалит, неврит и отклонения на МРТ [72]. Таким образом, необходимо изучать диагностическую и прогностическую ценность TNF- $\alpha$  при различных острых и хронических заболеваниях ЦНС, дополнительно выявлять терапевтические преимущества воздействия на этот путь и одновременно разрабатывать новые безопасные ингибиторы. TRADD, медиаторный белок, участвует во многих путях, поэтому его действие может иметь многочисленные побочные эффекты. В настоящее время терапевтическое значение ингибирования TRADD до конца не изучено, но оно может быть полезным при лечении заболеваний нервной системы; исследования в этой области необходимы и перспективны.

Ингибирование активности NF- $\kappa$ B селективными ингибиторами или неселективными препаратами показало хорошие результаты. Однако, как и в случае с TNF- $\alpha$ , предпочтительнее исследовать модуляцию, а не ингибирование этого каскада, поскольку роль димеров NF- $\kappa$ B варьируется от проапоптотической до антиапоптотической. Среди молекул, обсуждаемых в данной статье, NF- $\kappa$ B представляется наиболее перспективной терапевтической мишенью. Дальнейшие исследования соединений и малых молекул, участвующих в сигнальных путях NF- $\kappa$ B, а также более глубокое понимание механизмов активации NF- $\kappa$ B в различных типах клеток при заболеваниях ЦНС предоставят пациентам больше возможностей для лечения. Очевидно, что перед началом лечения было бы полезно определить,

активен ли нейрональный NF- $\kappa$ B, который защищает клетки, или глиальный NF- $\kappa$ B, который запускает воспаление и приводит к гибели нейронов. Это требует разработки высокоселективных препаратов, воздействующих на конкретные клетки, субъединицы NF- $\kappa$ B и белки I $\kappa$ B.

Система лигандов FasR/FasL играет ключевую роль в инициации апоптоза, но не ограничивается им. Ингибирование Fas (CD95) моноклональными антителами показало многообещающие результаты в лечении злокачественных новообразований и аутоиммунных заболеваний. Данные о его эффективности при лечении заболеваний ЦНС ограничены; в частности, ингибирование Fas защищало фоторецепторы сетчатки от апоптоза у экспериментальных животных [73]. Снижение уровня Fas наблюдалось при лечении заболеваний ЦНС препаратами, не направленными на его прямое ингибирование, что может служить диагностическим и прогностическим маркером. Данные о терапевтическом потенциале ингибирования FADD ограничены, но являются многообещающими; например, использование siRNA FADD при ишемии замедляет прогрессирование сердечной недостаточности. Очевидно, что изучение этого пути важно для выяснения его значения в диагностике, лечении и прогнозировании острых и хронических заболеваний ЦНС. В настоящее время изучаются возможности ингибирования и/или модуляции пути Fas-FADD.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kumari S., Dhapola R., Sharma P. et al. The impact of cytokines in neuroinflammation-mediated stroke. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2024. Vol. 78. Pp. 105–119. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2024.06.002>
2. Sun X.-Y., Li L.-J., Dong Q.-X. et al. Rutin prevents tau pathology and neuroinflammation in a mouse model of Alzheimer's disease. *J. Neuroinflammation.* 2021. Vol. 18. 131. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02182-3>
3. Nagatsu T., Mogi M., Ichinose H., Togari A. Changes in cytokines and neurotrophins in Parkinson's disease. *J. Neural Transm. Suppl.* 2000. Vol. 60. Pp. 277–290. [https://doi.org/10.1007/978-3-7091-6301-6\\_19](https://doi.org/10.1007/978-3-7091-6301-6_19)
4. Szota A.M., Radajewska I., Ćwiklińska-Jurkowska M. et al. Changes in IL-6, IL-12, IL-5, IL-10 and TGF- $\beta$ 1 concentration in patients with treatment-resistant schizophrenia (TRS) following electroconvulsive therapy (ECT) – A pilot study. *Biomedicines.* 2024. Vol. 12. No. 11. 2637. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12112637>
5. Vezzani A., Ravizza T., Bedner P. et al. Astrocytes in the initiation and progression of epilepsy. *Nat. Rev. Neurol.* 2022. Vol. 18. Pp. 707–722. <https://doi.org/10.1038/s41582-022-00727-5>
6. Khaboushan A.S., Yazdanpanah N., Rezaei N. Neuroinflammation and proinflammatory cytokines in epileptogenesis. *Mol. Neurobiol.* 2022. Vol. 59. Pp. 1724–1743. <https://doi.org/10.1007/s12035-022-02725-6>
7. Sokolova T.V., Zabrodskaya Y.M., Litovchenko A.V. et al. Relationship between neuroglial apoptosis and neuroinflammation in the epileptic focus of the brain and in the blood of patients with drug-resistant epilepsy. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23. No. 20. 12561. <https://doi.org/10.3390/ijms232012561>

8. Kim T.W., Koo S.Y., Riessland M. et al. TNF-NF- $\kappa$ B-p53 axis restricts in vivo survival of hPSC-derived dopamine neurons. *Cell*. 2024. Vol. 187. Pp. 3671–3689.e23. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.05.030>
9. Pennica D., Nedwin G.E., Hayflick J.S. et al. Human tumor necrosis factor: precursor structure, cDNA cloning, expression, and homology to lymphotoxin. *Nature*. 1984. Vol. 312. No. 5997. Pp. 724–729. <https://doi.org/10.1038/312724a0>
10. Fischer R., Maier O. Interrelation of oxidative stress and inflammation in neurodegenerative disease: role of TNF. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2015. 610813. <https://doi.org/10.1155/2015/610813>
11. Zhou H., Zhou M., Hu Y. et al. TNF- $\alpha$  triggers RIP1/FADD/Caspase-8-mediated apoptosis of astrocytes and RIP3/MLKL-mediated necroptosis of neurons induced by *Angiostrongylus cantonensis* infection. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2022. Vol. 42. Pp. 1841–1857. <https://doi.org/10.1007/s10571-021-01063-w>
12. Bokhari F.A., Shakoori T.A., Butt A., Ghafoor F. TNF-alpha: a risk factor for ischemic stroke. *J. Ayub Med. Coll. Abbottabad*. 2014. Vol. 26. No. 1. Pp. 111–114.
13. Nawashiro H., Tasaki K., Ruetzler C.A., Hallenbeck J.M. TNF-alpha pretreatment induces protective effects against focal cerebral ischemia in mice. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1997. Vol. 17. No. 5. Pp. 483–490. <https://doi.org/10.1097/00004647-199705000-00001>
14. Clausen B.H., Wirenfeldt M., Høgedal S.S. et al. Characterization of the TNF and IL-1 systems in human brain and blood after ischemic stroke. *Acta Neuropathol. Commun.* 2020. Vol. 8. 81. <https://doi.org/10.1186/s40478-020-00957-y>
15. Torres-Acosta N., O’Keefe J.H., O’Keefe E.L. et al. Therapeutic potential of TNF- $\alpha$  inhibition for Alzheimer’s disease prevention. *J. Alzheimers Dis.* 2020. Vol. 78. Pp. 619–626. <https://doi.org/10.3233/JAD-200711>
16. Liu T.-W., Chen C.-M., Chang K.-H. Biomarker of neuroinflammation in Parkinson’s disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23. No. 8. 4148. <https://doi.org/10.3390/ijms23084148>
17. Bottigliengo D., Foco L., Seibler P. et al. A Mendelian randomization study investigating the causal role of inflammation on Parkinson’s disease. *Brain*. 2022. Vol. 145. Pp. 3444–3453. <https://doi.org/10.1093/brain/awac193>
18. Rocha N.P., Teixeira A.L., Scalzo P.L. et al. Plasma levels of soluble tumor necrosis factor receptors are associated with cognitive performance in Parkinson’s disease. *Mov. Disord.* 2014. Vol. 29. No. 4. Pp. 527–531. <https://doi.org/10.1002/mds.25752>
19. Suchanek-Raif R., Raif P., Kowalczyk M. et al. Promoter polymorphisms of TNF- $\alpha$  gene as a risk factor for schizophrenia. *Arch. Med. Res.* 2018. Vol. 49. Pp. 248–254. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2018.09.007>
20. Wang X., Chen W., Gou M. et al. Relationship between plasma TNF- $\alpha$  levels and agitation symptoms in first-episode patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2024. Vol. 24. 480. <https://doi.org/10.1186/s12888-024-05796-y>
21. Kamaşak T., Dilber B., Yaman S.Ö. et al. HMGB-1, TLR4, IL-1R1, TNF- $\alpha$ , and IL-1 $\beta$ : novel epilepsy markers? *Epileptic Disord.* 2020. Vol. 22. Pp. 183–193. <https://doi.org/10.1684/epd.2020.1155>

22. Panina Y.S., Timechko E.E., Usoltseva A.A. et al. Biomarkers of Drug Resistance in Temporal Lobe Epilepsy in Adults. *Metabolites*. 2023. Vol. 13. No. 1. 83. <https://doi.org/10.3390/metabo13010083>
23. The Lenercept Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. TNF neutralization in MS: results of a randomized, placebo-controlled multicenter study. *Neurology*. 1999. Vol. 53. No. 3. Pp. 457–465.
24. Morgan M., Thorburn J., Pandolfi P.P., Thorburn A. Nuclear and cytoplasmic shuttling of TRADD induces apoptosis via different mechanisms. *J. Cell Biol.* 2002. Vol. 157. No. 6. Pp. 975–984. <https://doi.org/10.1083/jcb.200204039>
25. Zhang N., Kisiswa L., Ramanujan A. et al. Structural basis of NF- $\kappa$ B signaling by the p75 neurotrophin receptor interaction with adaptor protein TRADD through their respective death domains. *J. Biol. Chem.* 2021. Vol. 297. 100916. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100916>
26. Chen Y., Gu Y., Xiong X. et al. Roles of the adaptor protein tumor necrosis factor receptor type 1-associated death domain protein (TRADD) in human diseases. *Biomed. Pharmacother.* 2022. Vol. 153. 113467. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113467>
27. Rosenzweig H.L., Minami M., Lessov N.S. et al. Endotoxin preconditioning protects against the cytotoxic effects of TNF-alpha after stroke: a novel role for TNF-alpha in LPS-ischemic tolerance. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2007. Vol. 27. No. 10. Pp. 1663–1674. <https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600464>
28. Liu W., Vetreno R.P., Crews F.T. Hippocampal TNF-death receptors, caspase cell death cascades, and IL-8 in alcohol use disorder. *Mol. Psychiatry*. 2021. Vol. 26. Pp. 2254–2262. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0698-4>
29. Jiang H., He P., Adler C.H. et al. Bid signal pathway components are identified in the temporal cortex with Parkinson disease. *Neurology*. 2012. Vol. 79. No. 16. Pp. 1767–1773. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182703f76>
30. Henshall D.C., Skradski S.L., Bonislawski D.P. et al. Caspase-2 activation is redundant during seizure-induced neuronal death. *J. Neurochem.* 2001. Vol. 77. No. 4. Pp. 886–895. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2001.00291.x>
31. Xu D., Zhao H., Jin M. et al. Modulating TRADD to restore cellular homeostasis and inhibit apoptosis. *Nature*. 2020. Vol. 587. Pp. 133–138. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2757-z>
32. Liang C., Zhang M., Sun S.C.  $\beta$ -TrCP binding and processing of NF- $\kappa$ B2/p100 involve its phosphorylation at serines 866 and 870. *Cell Signal*. 2006. Vol. 18. No. 7. Pp. 1309–1317. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2005.10.011>
33. Wang C., Fan L., Khawaja R.R. et al. Microglial NF- $\kappa$ B drives tau spreading and toxicity in a mouse model of tauopathy. *Nat. Commun.* 2022. Vol. 13. 1969. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29552-6>
34. Terai K., Matsuo A., McGeer E.G., McGeer P.L. Enhancement of immunoreactivity for NF-kappa B in human cerebral infarctions. *Brain Res*. 1996. Vol. 739. No. 2. Pp. 343–349. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(96\)01073-6](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(96)01073-6)

35. Tu P.-C., Pan Y.-L., Liang Z.-Q. et al. Mechanical stretch promotes macrophage polarization and inflammation via the RhoA-ROCK/NF- $\kappa$ B pathway. *Biomed. Res. Int.* 2022. 6871269. <https://doi.org/10.1155/2022/6871269>
36. Sharma V.K., Singh T.G., Singh S. et al. Apoptotic pathways and Alzheimer's disease: probing therapeutic potential. *Neurochem. Res.* 2021. Vol. 46. No. 12. Pp. 3103–3122. <https://doi.org/10.1007/s11064-021-03418-7>
37. Singh N.K., Singh A., Mayank. Nuclear factor kappa B: a Nobel therapeutic target of flavonoids against Parkinson's disease. *Comb. Chem. High Throughput Screen.* 2024. Vol. 27. Pp. 2062–2077. <https://doi.org/10.2174/0113862073295568240105025006>
38. Safa A., Badrlou E., Arsang-Jang S. et al. Expression of NF- $\kappa$ B associated lncRNAs in schizophrenia. *Sci. Rep.* 2020. Vol. 10. 18105. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75333-w>
39. Murphy C.E., Walker A.K., O'Donnell M. et al. Peripheral NF- $\kappa$ B dysregulation in people with schizophrenia drives inflammation: putative anti-inflammatory functions of NF- $\kappa$ B kinases. *Transl. Psychiatry.* 2022. Vol. 12. 21. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01764-2>
40. Cai M., Lin W. The function of NF-kappa B during epilepsy, a potential therapeutic target. *Front. Neurosci.* 2022. Vol. 16. 851394. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.851394>
41. Go H.S., Seo J.E., Kim K.C. et al. Valproic acid inhibits neural progenitor cell death by activation of NF- $\kappa$ B signaling pathway and up-regulation of Bcl-XL. *J. Biomed. Sci.* 2011. Vol. 18. 48. <https://doi.org/10.1186/1423-0127-18-48>
42. Tummers B., Mari L., Guy C.S. et al. Caspase-8-dependent inflammatory responses are controlled by its adaptor, FADD, and necroptosis. *Immunity.* 2020. Vol. 52. No. 6. Pp. 994–1006.e8. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.010>
43. Eischen C.M., Leibson P.J. The Fas pathway in apoptosis. *Adv. Pharmacol.* 1997. Vol. 41. Pp. 107–132. [https://doi.org/10.1016/s1054-3589\(08\)61056-x](https://doi.org/10.1016/s1054-3589(08)61056-x)
44. Holler N., Zaru R., Micheau O. et al. Fas triggers an alternative, caspase-8-independent cell death pathway using the kinase RIP as effector molecule. *Nat. Immunol.* 2000. Vol. 1. No. 6. Pp. 489–495. <https://doi.org/10.1038/82732>
45. Wajant H., Pfizenmaier K., Scheurich P. Tumor necrosis factor signaling. *Cell Death Differ.* 2003. Vol. 10. No. 1. Pp. 45–65. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401189>
46. Сергеева С.П., Савин А.А., Литвицкий П.Ф. и др. Нейрогуморальный ответ и Fas-лиганд-индуцированный апоптоз в периферической крови у пациентов с острым ишемическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020. Т. 120. № 6. С. 57–63. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012006157>
47. Chung S., Yi Y., Ullah I. et al. Systemic treatment with Fas-blocking peptide attenuates apoptosis in brain ischemia. *Int. J. Mol. Sci.* 2024. Vol. 25. No. 1. 661. <https://doi.org/10.3390/ijms25010661>
48. Lorente L., Martín M.M., Pérez-Cejas A. et al. Blood soluble Fas concentrations and ischemic stroke patient mortality. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2022. Vol. 22. No. 10. Pp. 1117–1121. <https://doi.org/10.1080/14737159.2022.2165913>

49. Mahovic D., Zurak N., Lakusic N. et al. The dynamics of soluble Fas/APO-1 apoptotic biochemical marker in acute ischemic stroke patients. *Adv. Med. Sci.* 2013. Vol. 58. No. 2. Pp. 298–303. <https://doi.org/10.2478/ams-2013-0014>
50. Ferrer I., Puig B., Krupinski J. et al. Fas and Fas ligand expression in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 2001. Vol. 102. No. 2. Pp. 121–131. <https://doi.org/10.1007/s004010000325>
51. Landau A.M., Luk K.C., Jones M.-L. et al. Defective Fas expression exacerbates neurotoxicity in a model of Parkinson's disease. *J. Exp. Med.* 2005. Vol. 202. No. 5. Pp. 575–581. <https://doi.org/10.1084/jem.20050163>
52. Gerasimou C., Tsoporis J.N., Siafakas N. et al. A longitudinal study of alterations of S100B, sRAGE and Fas ligand in association to olanzapine medication in a sample of first-episode patients with schizophrenia. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2022. Vol. 17. No. 4. Pp. 383–388. <https://doi.org/10.2174/1871527317666180605120244>
53. Tan Y., Zhu J., Hashimoto K. Autophagy-related gene model as a novel risk factor for schizophrenia. *Transl. Psychiatry.* 2024. Vol. 14. 94. <https://doi.org/10.1038/s41398-024-02767-5>
54. Gu S., Cui F., Yin J. et al. Altered mRNA expression levels of autophagy- and apoptosis-related genes in the FOXO pathway in schizophrenia patients treated with olanzapine. *Neurosci. Lett.* 2021. Vol. 746. 135669. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.135669>
55. Ananias Teocchi M.A., D'Souza-Li L. Apoptosis through death receptors in temporal lobe epilepsy-associated hippocampal sclerosis. *Mediat. Inflamm.* 2016. 8290562. <https://doi.org/10.1155/2016/8290562>
56. Xu S., Pang Q., Liu Y. et al. Neuronal apoptosis in the resected sclerotic hippocampus in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *J. Clin. Neurosci.* 2007. Vol. 14. No. 9. Pp. 835–840. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2006.08.002>
57. El-Hodhod M.A., Tomoum H.Y., Abd Al-Aziz M.M., Samaan S.M. Serum Fas and Bcl-2 in patients with epilepsy. *Acta Neurol. Scand.* 2006. Vol. 113. No. 5. Pp. 315–321. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2006.00592.x>
58. Jia J., Guan D., Zhu W. et al. Estrogen inhibits Fas-mediated apoptosis in experimental stroke. *Exp. Neurol.* 2009. Vol. 215. No. 1. Pp. 48–52. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2008.09.015>
59. Xia M., Yi M., Guo C. et al.  $\beta$ -Asarone regulates microglia polarization to alleviate TBI-induced nerve damage via Fas/FasL signaling axis. *Hum. Cell.* 2024. Vol. 38. 33. <https://doi.org/10.1007/s13577-024-01161-z>
60. Park Y.-H., Han C.W., Jeong M.S., Jang S.B. DED interaction of FADD and Caspase-8 in the induction of apoptotic cell death. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2022. Vol. 32. No. 8. Pp. 1034–1040. <https://doi.org/10.4014/jmb.2206.06003>
61. Liu Y., Li X., Zhou X. et al. FADD as a key molecular player in cancer progression. *Mol. Med.* 2022. Vol. 28. 132. <https://doi.org/10.1186/s10020-022-00560-y>
62. Tang J., Ma Y., Li M. et al. FADD regulates adipose inflammation, adipogenesis, and adipocyte survival. *Cell Death Discov.* 2024. Vol. 10. 323. <https://doi.org/10.1038/s41420-024-02089-x>

63. Sun H., Yang Y., Gu M. et al. The role of Fas-FasL-FADD signaling pathway in arsenic-mediated neuronal apoptosis in vivo and in vitro. *Toxicol. Lett.* 2022. Vol. 356. Pp. 143–150. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2021.11.012>
64. Muhammad I.F., Borné Y., Melander O. et al. FADD (Fas-Associated protein with death domain), Caspase-3, and Caspase-8 and incidence of ischemic stroke. *Stroke.* 2018. Vol. 49. No. 9. Pp. 2224–2226. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.022063>
65. Melachroinou K., Leandrou E., Valkimadi P.-L. et al. Activation of FADD-dependent neuronal death pathways as a predictor of pathogenicity for LRRK2 mutations. *PLoS One.* 2016. Vol. 11. No. 11. e0166053. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166053>
66. Antoniou N., Vlachakis D., Memou A. et al. A motif within the armadillo repeat of Parkinson's-linked LRRK2 interacts with FADD to hijack the extrinsic death pathway. *Sci. Rep.* 2018. Vol. 8. 3455. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21931-8>
67. Hartmann A., Mouatt-Prigent A., Faucheux B.A. et al. FADD: A link between TNF family receptors and caspases in Parkinson's disease. *Neurology.* 2002. Vol. 58. No. 2. Pp. 308–310. <https://doi.org/10.1212/wnl.58.2.308>
68. García-Fuster M.J., Díez-Alarcía R., Ferrer-Alcón M. et al. FADD adaptor and PEA-15/ERK1/2 partners in major depression and schizophrenia postmortem brains: basal contents and effects of psychotropic treatments. *Neuroscience.* 2014. Vol. 277. Pp. 541–551. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.07.027>
69. Henshall D.C., Schindler C.K., So N.K. et al. Death-associated protein kinase expression in human temporal lobe epilepsy. *Ann. Neurol.* 2004. Vol. 55. No. 4. Pp. 485–494. <https://doi.org/10.1002/ana.20001>
70. Giovannini G., Giannoccaro M.P., Cioclu M.C. et al. FADD gene pathogenic variants causing recurrent febrile infection-related epilepsy syndrome: Case report and literature review. *Epilepsia.* 2024. Vol. 65. No. 5. Pp. e119–e124. <https://doi.org/10.1111/epi.18008>
71. Aanandhi M.V., Bhattacharjee D., Ray A., George P.S.G. New avenue in the treatment of temporal lobe epilepsy by classical anti-epileptics: A hypothetical establishment of executioner Caspase-3 inactivation by molecular modeling. *J. Adv. Pharm. Technol. Res.* 2015. Vol. 6. No. 2. Pp. 65–74. <https://doi.org/10.4103/2231-4040.154540>
72. Seror R., Richez C., Sordet C. et al. Pattern of demyelination occurring during anti-TNF- $\alpha$  therapy: a French national survey. *Rheumatology (Oxford).* 2013. Vol. 52. No. 5. Pp. 868–874. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes375>
73. Yang M., Yao J., Jia L. et al. Neuroprotection of photoreceptors by combined inhibition of both Fas and autophagy pathways in P23H mice. *Cell Death Dis.* 2025. Vol. 16. 469. <https://doi.org/10.1038/s41419-025-07793-9>

## REFERENCES

1. Kumari S., Dhapola R., Sharma P. et al. The impact of cytokines in neuroinflammation-mediated stroke. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2024;78:105–119. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2024.06.002>

2. Sun X-Y., Li L-J., Dong Q-X. et al. Rutin prevents tau pathology and neuroinflammation in a mouse model of Alzheimer's disease. *J. Neuroinflammation*. 2021;**18**:131. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02182-3>
3. Nagatsu T., Mogi M., Ichinose H., Togari A. Changes in cytokines and neurotrophins in Parkinson's disease. *J. Neural Transm. Suppl.* 2000;**60**:277–290. [https://doi.org/10.1007/978-3-7091-6301-6\\_19](https://doi.org/10.1007/978-3-7091-6301-6_19)
4. Szota A.M., Radajewska I., Ćwiklińska-Jurkowska M. et al. Changes in IL-6, IL-12, IL-5, IL-10 and TGF- $\beta$ 1 concentration in patients with treatment-resistant schizophrenia (TRS) following electroconvulsive therapy (ECT)—a pilot study. *Bio-medicines*. 2024;**12**(11):2637. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12112637>
5. Vezzani A., Ravizza T., Bedner P. et al. Astrocytes in the initiation and progression of epilepsy. *Nat. Rev. Neurol.* 2022;**18**:707–722. <https://doi.org/10.1038/s41582-022-00727-5>
6. Khaboushan A.S., Yazdanpanah N., Rezaei N. Neuroinflammation and proinflammatory cytokines in epileptogenesis. *Mol. Neurobiol.* 2022;**59**:1724–1743. <https://doi.org/10.1007/s12035-022-02725-6>
7. Sokolova T.V., Zabrodskaia Y.M., Litovchenko A.V. et al. Relationship between neuroglial apoptosis and neuroinflammation in the epileptic focus of the brain and in the blood of patients with drug-resistant epilepsy. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;**23**(20):12561. <https://doi.org/10.3390/ijms232012561>
8. Kim T.W., Koo S.Y., Riessland M. et al. TNF-NF- $\kappa$ B-p53 axis restricts in vivo survival of hPSC-derived dopamine neurons. *Cell*. 2024;**187**:3671–3689.e23. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.05.030>
9. Pennica D., Nedwin G.E., Hayflick J.S. et al. Human tumor necrosis factor: precursor structure, cDNA cloning, expression, and homology to lymphotoxin. *Nature*. 1984;**312**(5997):724–729. <https://doi.org/10.1038/312724a0>
10. Fischer R., Maier O. Interrelation of oxidative stress and inflammation in neurodegenerative disease: role of TNF. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2015:610813. <https://doi.org/10.1155/2015/610813>
11. Zhou H., Zhou M., Hu Y. et al. TNF- $\alpha$  triggers RIP1/FADD/Caspase-8-mediated apoptosis of astrocytes and RIP3/MLKL-mediated necroptosis of neurons induced by *Angiostrongylus cantonensis* infection. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2022;**42**:1841–1857. <https://doi.org/10.1007/s10571-021-01063-w>
12. Bokhari F.A., Shakoori T.A., Butt A., Ghafoor F. TNF-alpha: a risk factor for ischemic stroke. *J. Ayub Med. Coll. Abbottabad*. 2014;**26**(1):111–114.
13. Nawashiro H., Tasaki K., Ruetzler C.A., Hallenbeck J.M. TNF-alpha pretreatment induces protective effects against focal cerebral ischemia in mice. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1997;**17**(5):483–490. <https://doi.org/10.1097/00004647-199705000-00001>
14. Clausen B.H., Wirenfeldt M., Høgedal S.S. et al. Characterization of the TNF and IL-1 systems in human brain and blood after ischemic stroke. *Acta Neuropathol. Commun.* 2020;**8**:81. <https://doi.org/10.1186/s40478-020-00957-y>
15. Torres-Acosta N., O'Keefe J.H., O'Keefe E.L. et al. Therapeutic potential of TNF- $\alpha$  inhibition for Alzheimer's disease prevention. *J. Alzheimers Dis.* 2020;**78**:619–626. <https://doi.org/10.3233/JAD-200711>

16. Liu T-W., Chen C-M., Chang K-H. Biomarker of neuroinflammation in Parkinson's disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;**23**(8):4148. <https://doi.org/10.3390/ijms23084148>
17. Bottigliengo D., Foco L., Seibler P. et al. A Mendelian randomization study investigating the causal role of inflammation on Parkinson's disease. *Brain.* 2022;**145**:3444–3453. <https://doi.org/10.1093/brain/awac193>
18. Rocha N.P., Teixeira A.L., Scalzo P.L. et al. Plasma levels of soluble tumor necrosis factor receptors are associated with cognitive performance in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2014;**29**(4):527–531. <https://doi.org/10.1002/mds.25752>
19. Suchanek-Raif R., Raif P., Kowalczyk M. et al. Promoter polymorphisms of TNF- $\alpha$  gene as a risk factor for schizophrenia. *Arch. Med. Res.* 2018;**49**:248–254. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2018.09.007>
20. Wang X., Chen W., Gou M. et al. Relationship between plasma TNF- $\alpha$  levels and agitation symptoms in first-episode patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry.* 2024;**24**:480. <https://doi.org/10.1186/s12888-024-05796-y>
21. Kamaşak T., Dilber B., Yaman S.Ö. et al. HMGB-1, TLR4, IL-1R1, TNF- $\alpha$ , and IL-1 $\beta$ : novel epilepsy markers? *Epileptic Disord.* 2020;**22**:183–193. <https://doi.org/10.1684/epd.2020.1155>
22. Panina Y.S., Timechko E.E., Usoltseva A.A. et al. Biomarkers of drug resistance in temporal lobe epilepsy in adults. *Metabolites.* 2023;**13**(1):83. <https://doi.org/10.3390/metabo13010083>
23. The Lenercept Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. TNF neutralization in MS: results of a randomized, placebo-controlled multicenter study. *Neurology.* 1999;**53**(3):457–465.
24. Morgan M., Thorburn J., Pandolfi P.P., Thorburn A. Nuclear and cytoplasmic shuttling of TRADD induces apoptosis via different mechanisms. *J. Cell Biol.* 2002;**157**(6):975–984. <https://doi.org/10.1083/jcb.200204039>
25. Zhang N., Kisiswa L., Ramanujan A. et al. Structural basis of NF- $\kappa$ B signaling by the p75 neurotrophin receptor interaction with adaptor protein TRADD through their respective death domains. *J. Biol. Chem.* 2021;**297**:100916. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100916>
26. Chen Y., Gu Y., Xiong X. et al. Roles of the adaptor protein tumor necrosis factor receptor type 1-associated death domain protein (TRADD) in human diseases. *Biomed. Pharmacother.* 2022;**153**:113467. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113467>
27. Rosenzweig H.L., Minami M., Lessov N.S. et al. Endotoxin preconditioning protects against the cytotoxic effects of TNF $\alpha$  after stroke: a novel role for TNF $\alpha$  in LPS-ischemic tolerance. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2007;**27**(10):1663–1674. <https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600464>
28. Liu W., Vetreno R.P., Crews F.T. Hippocampal TNF-death receptors, caspase cell death cascades, and IL-8 in alcohol use disorder. *Mol. Psychiatry.* 2021;**26**:2254–2262. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0698-4>
29. Jiang H., He P., Adler C.H. et al. Bid signal pathway components are identified in the temporal cortex with Parkinson disease. *Neurology.* 2012;**79**(16):1767–1773. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182703f76>

30. Henshall D.C., Skradski S.L., Bonislowski D.P. et al. Caspase-2 activation is redundant during seizure-induced neuronal death. *J. Neurochem.* 2001;**77**(4):886–895. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2001.00291.x>
31. Xu D., Zhao H., Jin M. et al. Modulating TRADD to restore cellular homeostasis and inhibit apoptosis. *Nature.* 2020;**587**:133–138. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2757-z>
32. Liang C., Zhang M., Sun S.C.  $\beta$ -TrCP binding and processing of NF- $\kappa$ B2/p100 involve its phosphorylation at serines 866 and 870. *Cell Signal.* 2006;**18**(7):1309–1317. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2005.10.011>
33. Wang C., Fan L., Khawaja R.R. et al. Microglial NF- $\kappa$ B drives tau spreading and toxicity in a mouse model of tauopathy. *Nat. Commun.* 2022;**13**:1969. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29552-6>
34. Terai K., Matsuo A., McGeer E.G., McGeer P.L. Enhancement of immunoreactivity for NF- $\kappa$ B in human cerebral infarctions. *Brain Res.* 1996;**739**(2):343–349. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(96\)01073-6](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(96)01073-6)
35. Tu P-C., Pan Y-L., Liang Z-Q. et al. Mechanical stretch promotes macrophage polarization and inflammation via the RhoA-ROCK/NF- $\kappa$ B pathway. *Biomed. Res. Int.* 2022:6871269. <https://doi.org/10.1155/2022/6871269>
36. Sharma V.K., Singh T.G., Singh S. et al. Apoptotic pathways and Alzheimer's disease: probing therapeutic potential. *Neurochem. Res.* 2021;**46**(12):3103–3122. <https://doi.org/10.1007/s11064-021-03418-7>
37. Singh N.K., Singh A., Mayank. Nuclear factor kappa B: a Nobel therapeutic target of flavonoids against Parkinson's disease. *Comb. Chem. High Throughput Screen.* 2024;**27**:2062–2077. <https://doi.org/10.2174/0113862073295568240105025006>
38. Safa A., Badrlou E., Arsang-Jang S. et al. Expression of NF- $\kappa$ B associated lncRNAs in schizophrenia. *Sci. Rep.* 2020;**10**:18105. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75333-w>
39. Murphy C.E., Walker A.K., O'Donnell M. et al. Peripheral NF- $\kappa$ B dysregulation in people with schizophrenia drives inflammation: putative anti-inflammatory functions of NF- $\kappa$ B kinases. *Transl. Psychiatry.* 2022;**12**:21. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01764-2>
40. Cai M., Lin W. The function of NF- $\kappa$ B during epilepsy, a potential therapeutic target. *Front. Neurosci.* 2022;**16**:851394. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.851394>
41. Go H.S., Seo J.E., Kim K.C. et al. Valproic acid inhibits neural progenitor cell death by activation of NF- $\kappa$ B signaling pathway and up-regulation of Bcl-XL. *J. Biomed. Sci.* 2011;**18**:48. <https://doi.org/10.1186/1423-0127-18-48>
42. Tummers B., Mari L., Guy C.S. et al. Caspase-8-dependent inflammatory responses are controlled by its adaptor, FADD, and necroptosis. *Immunity.* 2020;**52**(6):994–1006.e8. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.010>
43. Eischen C.M., Leibson P.J. The Fas pathway in apoptosis. *Adv. Pharmacol.* 1997;**41**:107–132. [https://doi.org/10.1016/s1054-3589\(08\)61056-x](https://doi.org/10.1016/s1054-3589(08)61056-x)
44. Holler N., Zaru R., Micheau O. et al. Fas triggers an alternative, caspase-8-independent cell death pathway using the kinase RIP as effector molecule. *Nat. Immunol.* 2000;**1**(6):489–495. <https://doi.org/10.1038/82732>

45. Wajant H., Pfizenmaier K., Scheurich P. Tumor necrosis factor signaling. *Cell Death Differ.* 2003;**10**(1):45–65. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401189>
46. Sergeeva S.P., Savin A.A., Litvitsky P.F. et al. Neyrogumoral'nyy otvet i Fas-ligand-indutsirovannyy apoptoz v perifericheskoj krvi u patsiyentov s ostrym ish-emicheskim insult'om [Neurohumoral response and Fas-ligand-induced apoptosis in peripheral blood of patients with acute ischemic stroke]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2020;**120**(6):57–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202012006157>
47. Chung S., Yi Y., Ullah I. et al. Systemic treatment with Fas-blocking peptide attenuates apoptosis in brain ischemia. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;**25**(1):661. <https://doi.org/10.3390/ijms25010661>
48. Lorente L., Martín M.M., Pérez-Cejas A. et al. Blood soluble Fas concentrations and ischemic stroke patient mortality. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2022;**22**(10):1117–1121. <https://doi.org/10.1080/14737159.2022.2165913>
49. Mahovic D., Zurak N., Lakusic N. et al. The dynamics of soluble Fas/APO-1 apoptotic biochemical marker in acute ischemic stroke patients. *Adv. Med. Sci.* 2013;**58**(2):298–303. <https://doi.org/10.2478/ams-2013-0014>
50. Ferrer I., Puig B., Krupinsk J. et al. Fas and Fas ligand expression in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 2001;**102**(2):121–131. <https://doi.org/10.1007/s004010000325>
51. Landau A.M., Luk K.C., Jones M-L. et al. Defective Fas expression exacerbates neurotoxicity in a model of Parkinson's disease. *J. Exp. Med.* 2005;**202**(5):575–581. <https://doi.org/10.1084/jem.20050163>
52. Gerasimou C., Tsoporis J.N., Siafakas N. et al. A longitudinal study of alterations of S100B, sRAGE and Fas ligand in association to olanzapine medication in a sample of first-episode patients with schizophrenia. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2022;**17**(4):383–388. <https://doi.org/10.2174/1871527317666180605120244>
53. Tan Y., Zhu J., Hashimoto K. Autophagy-related gene model as a novel risk factor for schizophrenia. *Transl. Psychiatry.* 2024;**14**:94. <https://doi.org/10.1038/s41398-024-02767-5>
54. Gu S., Cui F., Yin J. et al. Altered mRNA expression levels of autophagy- and apoptosis-related genes in the FOXO pathway in schizophrenia patients treated with olanzapine. *Neurosci. Lett.* 2021;**746**:135669. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.135669>
55. Ananias Teocchi M.A., D'Souza-Li L. Apoptosis through death receptors in temporal lobe epilepsy-associated hippocampal sclerosis. *Mediat. Inflamm.* 2016:8290562. <https://doi.org/10.1155/2016/8290562>
56. Xu S., Pang Q., Liu Y. et al. Neuronal apoptosis in the resected sclerotic hippocampus in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *J. Clin. Neurosci.* 2007;**14**(9):835–840. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2006.08.002>
57. El-Hodhod M.A., Tomoum H.Y., Abd Al-Aziz M.M., Samaan S.M. Serum Fas and Bcl-2 in patients with epilepsy. *Acta Neurol. Scand.* 2006;**113**(5):315–321. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2006.00592.x>

58. Jia J., Guan D., Zhu W. et al. Estrogen inhibits Fas-mediated apoptosis in experimental stroke. *Exp. Neurol.* 2009;**215**(1):48–52. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2008.09.015>
59. Xia M., Yi M., Guo C. et al.  $\beta$ -Asarone regulates microglia polarization to alleviate TBI-induced nerve damage via Fas/FasL signaling axis. *Hum. Cell.* 2024;**38**:33. <https://doi.org/10.1007/s13577-024-01161-z>
60. Park Y-H., Han C.W., Jeong M.S., Jang S.B. DED interaction of FADD and caspase-8 in the induction of apoptotic cell death. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2022;**32**(8):1034–1040. <https://doi.org/10.4014/jmb.2206.06003>
61. Liu Y., Li X., Zhou X. et al. FADD as a key molecular player in cancer progression. *Mol. Med.* 2022;**28**:132. <https://doi.org/10.1186/s10020-022-00560-y>
62. Tang J., Ma Y., Li M. et al. FADD regulates adipose inflammation, adipogenesis, and adipocyte survival. *Cell Death Discov.* 2024;**10**:323. <https://doi.org/10.1038/s41420-024-02089-x>
63. Sun H., Yang Y., Gu M. et al. The role of Fas-FasL-FADD signaling pathway in arsenic-mediated neuronal apoptosis in vivo and in vitro. *Toxicol. Lett.* 2022;**356**:143–150. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2021.11.012>
64. Muhammad I.F., Borné Y., Melander O. et al. FADD (Fas-associated protein with death domain), caspase-3, and caspase-8 and incidence of ischemic stroke. *Stroke.* 2018;**49**(9):2224–2226. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.022063>
65. Melachroinou K., Leandrou E., Valkimadi P-L. et al. Activation of FADD-dependent neuronal death pathways as a predictor of pathogenicity for LRRK2 mutations. *PLoS One.* 2016;**11**(11):e0166053. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166053>
66. Antoniou N., Vlachakis D., Memou A. et al. A motif within the armadillo repeat of Parkinson's-linked LRRK2 interacts with FADD to hijack the extrinsic death pathway. *Sci. Rep.* 2018;**8**:3455. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21931-8>
67. Hartmann A., Mouatt-Prigent A., Faucheux B.A. et al. FADD: a link between TNF family receptors and caspases in Parkinson's disease. *Neurology.* 2002;**58**(2):308–310. <https://doi.org/10.1212/wnl.58.2.308>
68. García-Fuster M.J., Díez-Alarcía R., Ferrer-Alcón M. et al. FADD adaptor and PEA-15/ERK1/2 partners in major depression and schizophrenia postmortem brains: basal contents and effects of psychotropic treatments. *Neuroscience.* 2014;**277**:541–551. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.07.027>
69. Henshall D.C., Schindler C.K., So N.K. et al. Death-associated protein kinase expression in human temporal lobe epilepsy. *Ann. Neurol.* 2004;**55**(4):485–494. <https://doi.org/10.1002/ana.20001>
70. Giovannini G., Giannoccaro M.P., Cioclu M.C. et al. FADD gene pathogenic variants causing recurrent febrile infection-related epilepsy syndrome: case report and literature review. *Epilepsia.* 2024;**65**(5):e119–e124. <https://doi.org/10.1111/epi.18008>
71. Aanandhi M.V., Bhattacharjee D., Ray A., George P.S.G. New avenue in the treatment of temporal lobe epilepsy by classical anti-epileptics: a hypothetical establishment of executioner caspase-3 inactivation by molecular modeling. *J. Adv. Pharm. Technol. Res.* 2015;**6**(2):65–74. <https://doi.org/10.4103/2231-4040.154540>

72. Seror R., Richez C., Sordet C. et al. Pattern of demyelination occurring during anti-TNF- $\alpha$  therapy: a French national survey. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;**52**(5):868–874. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes375>
73. Yang M., Yao J., Jia L. et al. Neuroprotection of photoreceptors by combined inhibition of both Fas and autophagy pathways in P23H mice. *Cell Death Dis.* 2025;**16**:469. <https://doi.org/10.1038/s41419-025-07793-9>

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бажанова Елена Давыдовна – д-р биол. наук; вед. науч. сотр.,  
Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН,  
Санкт-Петербург, Российская Федерация  
E-mail: bazhanovae@mail.ru  
<https://doi.org/0000-0002-9763-504X>

Козлов Александр Александрович – науч. сотр.,  
Научно-клинический центр токсикологии им. академика С.Н. Голикова,  
Санкт-Петербург, Российская Федерация  
E-mail: Alexandrk0zlov89@yandex.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-4168-0658>

Поступила в редакцию 19.11.2025  
После доработки 04.12.2025  
Принята к публикации 18.12.2025

#### ABOUT THE AUTHORS

Bazhanova, Elena D. – Ph.D. (Biology); Head Scientist Researcher,  
Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences,  
St. Petersburg, Russian Federation  
E-mail: bazhanovae@mail.ru  
<https://doi.org/0000-0002-9763-504X>

Kozlov, Alexander A. – Research Officer, Golikov Scientific and Clinical Center of Toxicology,  
Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation  
E-mail: Alexandrk0zlov89@yandex.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-4168-0658>

Received November 19, 2025  
Revised December 04, 2025  
Accepted December 18, 2025