

УДК 576.8.097.3:577.2:616-097-053.2

ОЦІНКА РОЛІ ТРАНСКРИПЦІЙНОГО ФАКТОРА NF- κ B В МЕХАНІЗМАХ РОЗВИТКУ НЕІНФЕКЦІЙНИХ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ

В.М. Дудник

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Estimation of the transcription factor NF- κ B role in development of the noninfectious inflammatory diseases in children

Dudnik V.M.

Vinnitsa National Medical University

The review presents current data about the role of the transcription factor NF- κ B in the development of noninfectious inflammatory pathology, presented peculiarities of the pathogenesis, pharmacological correction. Especially actual study of the NF- κ B in development of the rheumatic diseases with the aim of perfection its pharmacotherapy.

Keywords: transcription factor NF- κ B, children.

Оценка роли транскрипционного фактора NF- κ B в механизмах развития неинфекционных воспалительных заболеваний у детей

Дудник В.М.

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова

В обзоре представлены современные данные о роли транскрипционного фактора NF- κ B в развитии неинфекционной воспалительной патологии, отображены особенности патогенеза, взгляд на фармакологическую коррекцию. Особенно актуальным является изучение роли NF- κ B в развитии ревматологической патологии с целью усовершенствования подходов к фармакотерапии.

Ключевые слова: транскрипционный фактор NF- κ B, дети.

Адреса для кореспонденції:

Дудник Вероніка Михайлівна - д.м.н., проф., зав. кафедри педіатрії №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова;

E-mail: dudnykv@mail.ru

Транскрипційний фактор (ТФ) – білковий комплекс, що безпосередньо не бере участі в каталітичному процесі синтезу РНК, однак необхідний для проведення основних етапів транскрипції чи її регуляції. ТФ регулює процес транскрипції після транслокації у ядро клітини, зв'язуючись зі специфічними регуляторними послідовностями ДНК (промоторами чи енхансерами), за рахунок ДНК-зв'язуючих доменів чи стехіометрично з іншим білком, що може формувати специфічний до послідовності ДНК комплекс «білок-ДНК» [1-4]. ТФ, що зв'язуються з ДНК, можуть впливати на транскрипцію генів через наступні механізми: стимуляція формування преініціації на ТАТА-боксі – ініціарному елементі за рахунок взаємодії їх трансактивуючих доменів з компонентами базального транскрипційного комплексу; зміни структури хроматину, що робить його більш доступним для РНК-полімераз; інші ТФ є допоміжними компонентами, що створює оптимальну конформацію ДНК для дії інших факторів транскрипції; відомі ТФ, що гальмують транскрипцію за рахунок прямої дії своїх доменів-інгібіторів, або порушуючи сумісне функціонування комплексів транскрипційних факторів всередині регуляторної ділянки гена (промотора, енхансера); ТФ, котрі самостійно не зв'язуються з ДНК, а об'єднуються в більш складні комплекси за допомогою білок-білкових взаємодій.

За функціональними ознаками виділяють три класи факторів транскрипції: до першого належать фактори, що забезпечують нерегульований базальний рівень транскрипції, який працює у клітинах всіх типів, до другого - фактори, що специфічно взаємодіють з певними послідовностями ДНК, є основними регуляторами транскрипції та забезпечують тканинспецифічну експресію генів. Третій клас факторів представлений білками-коактиваторами транскрипції, що діють злагоджено з основними тканинспецифічними факторами, забезпечуючи більш тонку регуляцію процесу [2, 3].

Хронічні неінфекційні захворювання є однією з головних причин втрати працездатності, інвалідності та смертності у будь-якому віці. Незважаючи на численні дослідження, в тому числі і на молекулярному рівні, етіологія та патогенез цих захворювань вивчені недостатньо, а терапія не завжди ефективна. Щоб зрозуміти патогенез запального процесу на молекулярному рівні та розробити оптимальні підходи до терапії, слід знати сигнальні трансдукційні шляхи та генні регуляторні механізми, що призводять до експресії запальних генів [3, 5]. Розвиток патології, що в основі має хронічний запальний процес, часто відбувається за рахунок порушення механізмів реалізації апоптозу, що призводить до його надлишкової активації чи пригнічення. Саме фактори транскрипції, зокрема нуклеарний κB (NF- κB) – один з головних показників, що опосередковує імунну та запальну відповіді та регулює апоптоз [5, 6].

Транскрипційний ядерний фактор (NF)- κB представляє родину транскрипційних факторів, що мають вагомe значення в патогенезі багатьох хронічних запальних процесів. NF- κB регулює велику кількість генів, котрі беруть участь у формуванні імунної та запальної реакції. NF- κB регулює також і гени, які координують активність цитокінів (IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, фактор некрозу пухлин - TNF- α), хемокинів (IL-8, MIP1, RANTES), гострофазових білків, молекул адгезії, індукцибельних ефекторів ензимів (iNOS) [1, 2, 6]. Крім того, NF- κB є центральною ланкою імунних реакцій через можливість активації генів, що кодують регулятори апоптозу та клітинної проліферації (рис. 1).

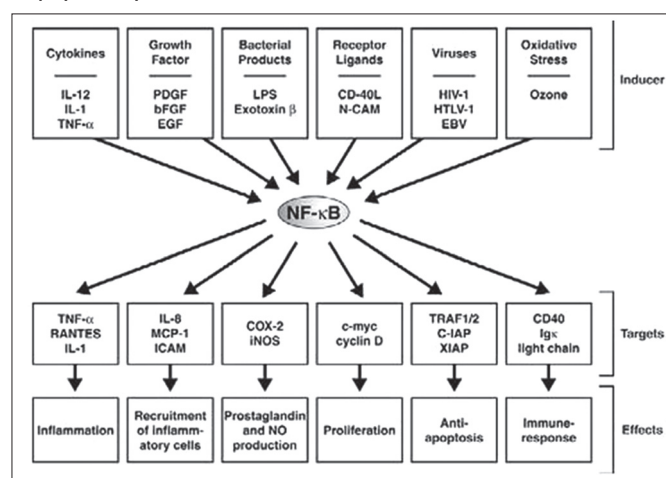


Рис. 1. Вплив NF- κB на розвиток різних захворювань

За своєю морфологією NF- κB вважається гетеродимерним комплексом, що складається з 2-х субодиниць. До складу родини входить 5 гомологів: p50 (та його попередник p105), p52 (та його попередник p100), p65(RelA), c-Rel та RelB. Всі ці білки мають у своєму складі Rel домен – висококонсервативну N-кінцеву послідовність з 300 амінокислот, який необхідний для димерізації, зв'язування з ДНК та асоціації з білками I κB – цитоплазматичним інгібітором NF- κB . Гомодимери p50 та p52 відіграють роль супресорів генної експресії, в той час як p65, c-Rel та RelB в будь-яких поєднаннях відіграють роль активаторів транскрипції [2, 3]. Окрім Rel домена дані білки мають спеціальні NLS (nuclear localizing signal) послідовності, котрі необхідні для транспорту даних білків в ядро з цитоплазми. За відсутності стимулів NF- κB знаходиться в цитоплазмі у неактивному вигляді, перебуваючи в комплексі з білками родини I κB . Родина I κB нараховує 6 окремих білків: I κB - α , I κB - β , I κB - γ (C-кінцевий домен білка p100 родини Rel), I κB - δ (C-кінцевий домен білка p105 родини Rel), I κB - ϵ і Bcl-3. Всі члени даної родини містять в своїй послідовності анкіриновий повтор, що дозволяє їм зв'язуватись з NF- κB та забезпечувати його цитоплазматичну локалізацію. I κB білки є мішенями для різноманітних сигнальних шляхів, що активуються внутрішньо- та позаклітинними стимулами (цитокіни, віруси, оксиданти, фактори росту) [5-7]. У клі-

тині, в стані спокою, NF-κB накопичується та зберігається в неактивному стані, під впливом IκB. В результаті дії різноманітних прозапальних стимулів, наприклад IL-1 фактора некроза пухлин, запускаються шляхи сигнальної трансдукції, що призводить до негайної активації специфічної IκB кінрази – IKK. IκBs також являються членами генної родини (IκBα, IκBβ, IκBε, IκBγ). Активація IKK комплексу та наступна деградація IκB призводить до звільнення NF-κB. Вільна форма NF-κB транслокується у ядро та зв'язується з κB-сайтами всередині промоторів відповідних генів для активації їх транскрипції [6-7]. Коректною є модель індукції запального гена, що включає подвійні сигнальні шляхи. З одного боку, транскрипційний фактор NF-κB звільняється від інгібуючої молекули та отримує здатність зв'язуватись з різноманітними промоторами прозапальних генів. З іншого боку, відбувається активація шляхів міоген-активуючої протеїн кінрази (MAPK), що веде до фосфорилування р65-субодиниці NF-κB через мітоген та стрес-активуючу протеїнкіназу (MSK 1). MSK 1 фосфорилує хроматинові хвости, що сприяє релаксації місцевого хроматину та полегшує генну транскрипцію [1, 4, 6, 8]. Численні стимули, що активують NF-κB збільшують рівень клітинних активних форм кисню (рис. 2). Однак, для оцінки ролі NF-κB у розвитку тих чи інших захворювань, слід проаналізувати вплив фактора на основні тканини організму.

ності NF-κB, за умови постійної активності IκBα-супресорного інгібітора, інтенсифікується експресія міогеніну та утворення міотубул. Такі інгібіторні функції NF-κB, спрямовані на скелетну мускулатуру, опосередковані компонентами класичного сигнального шляху. NF-κB здатен блокувати процес диференціації міоцитів на різних рівнях [11]. Наприклад, циклін D1 є транскрипційною мішенню NF-κB. В недиференційованих міобластах класична NF-κB – сигналізація, опосередкована IKKβ-субодиницею, призводить до фосфорилування IκBα-інгібітора та його протеасомної деградації. Класичний p50/p65-гетеродимер потім транспортується в ядро аби попередити передчасне диференціювання міобластів. При цьому спостерігається транскрипція інтерлейкіну-6, який являється проміогенним сигналом. В той час, коли почалось диференціювання, класична NF-κB-сигналізація вимикається та активується альтернативний шлях. Активованій IKKα фосфорилує p100, щоб утворився Rel B/p52-комплекс, що активує біогенез мітохондрій та регулює енергетичну активність міоцитів. NF-κB також регулює регенерацію м'язової тканини при пошкодженнях чи при дегенеративних захворюваннях. NF-κB також може сам виступати у ролі регулятора інших транскрипційних факторів, зокрема E2F1, що регулює клітинний цикл кардіоміоцитів [3, 9, 12]. Важливим є той факт, що присутність м'язових клітин та секретованих ними продуктів зменшують деструкцію хондроцитів, викликаних IL-1β та TNF-α, шляхом зменшення експресії ключових компонентів прозапального шляху - NF-κB, циклооксигенази-2, GADD-45β. Одним з основних зв'язків між запаленням та метаболізмом в кардіоміоцитах є можливість р65 субодиниці NF-κB приєднуватись до коактиватора 1α PPAR-γ (PGC-1α). Взаємодія р65 та PGC-1α після активації NF-κB в результаті впливу TNF-α призводить до зниження експресії PGC-1α, в результаті чого знижується експресія кінрази піруватдегідрогенази (PDK4), що викликає активацію окислення глюкози [13]. Ці факти демонструють чіткий зв'язок між різноманітними видами обміну в м'язовій тканині, процесами запалення, росту, диференціювання та регенерації, що використовують NF-κB і до того ж інтегрують патологічні процеси в органи.

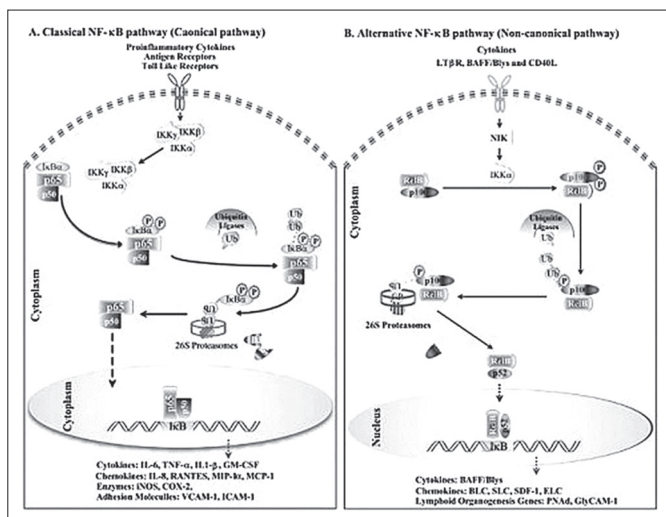


Рис. 2. Шляхи активації транскрипційного фактора NF-κB

NF-κB та м'язова тканина. Останнє десятиріччя дискутуються питання участі NF-κB у процесі диференціації міоцитів. Так, була описана участь NF-κB-опосередкованих каскадів у розвитку багатьох порушень скелетної мускулатури серед яких: кахексія, м'язова дистрофія, запальна міопатія та рабдоміосаркома. В ході досліджень були отримані докази функціонування NF-κB в якості регулятора біогенезу [3, 9, 10]. Також була встановлена роль NF-κB в якості інгібітора диференціювання скелетних міоцитів. Було встановлено, що у випадку зниження транскрипційної актив-

ності NF-κB та жирова тканина. Реальною моделлю для вивчення ролі NF-κB в функціонуванні жирової тканини є ожиріння та протилежний йому процес – зниження маси тіла. Ожиріння - надзвичайно важлива проблема педіатричної практики в останні роки, оскільки воно, окрім свого медико-соціального значення, вважається підґрунтям для розвитку багатьох хвороб. На сьогодні добре відомий зв'язок між хронічним запаленням та накопиченням енергії (зокрема жирової тканини), в тому числі і у дітей. Першими експериментальними спостереженнями підвищення рівня TNF-α в жировій тканині щурів з ожирінням було обґрунтовано розвиток у них хронічного запального процесу [14]. Ця концепція в подальшому була підтверджена результатами численних досліджень щодо підвищення при ожирінні

вмісту інших прозапальних цитокінів, а саме, С-реактивного протеїну, ІЛ-6, інгібітора активатора плазміногену-1 (РАІ-1). Активацію основних кіназ, що беруть участь у розвитку запалення, таких як ІккВ (ІкВ α кіназа β) та JNK1 (С-Jun N кінцева кіназа 1), при ожирінні додатково підтверджує активація основних позаклітинних шляхів, що регулюють запалення [4, 8, 15]. При ожирінні саме жирова тканина є основним джерелом хронічного запалення. Адипоцити та макрофаги жирової тканини (МЖТ) виступають в ролі основних продуцентів прозапальних цитокінів – ТНФ- α , ІЛ-6, МСР, РАІ-1 та ін. Крім того, адипоцити секретують такі речовини, як лептин та адипокін, що безпосередньо регулюють запалення. Адипоцити та МЖТ можуть активуватись при збільшенні маси жирової тканини. Сучасні дослідження продемонстрували, що збільшення маси жирової тканини призводить до розвитку місцевої відповіді на гіпоксію. Відповідь на гіпоксію виступає основою стресової реакції жирової тканини: оксидативний стрес, стрес ендоплазматичного ретикулу, запальний стрес. Гіпоксія активує транскрипційні фактори NF- κ B та HIF-1 в адипоцитах та МЖТ, що призводить до розвитку хронічного запалення. В свою чергу, відповідь на гіпоксію викликає ще більше підвищення маси жирової тканини. На молекулярному рівні запалення пригнічує шляхи передачі інсулінового сигналу та активність PPAR γ в адипоцитах [11, 16]. При ожирінні ІккВ активується під впливом декількох клітинних сигналів – активних форм кисню, стресу ендоплазматичного ретикулу, діацилгліцеролу, кераміду. Крім того, ІккВ активується і позаклітинними сигналами - ТНФ- α , ІЛ-1, гіпоксією. ІккВ викликає активацію NF- κ B шляхом фосфорилування інгібітора каппа В альфа (ІкВ α). У відповідь на стрес NF- κ B викликає мобілізацію ліпідів шляхом супресії активності PPAR γ в ядрі [13, 16]. Цей процес призводить до транскрипції прозапальних цитокінів (ТНФ- α , ІЛ-1, ІЛ-6, МСР-1 та ін.). При ввімкненні альтернативного шляху NF- κ B активується гіпоксією за відсутності деградації ІкВ α . Цей тип активації NF- κ B в адипоцитах та макрофагах забезпечує розвиток хронічного запалення в жировій тканині у осіб з ожирінням. Підвищення активності NF- κ B може інтенсифікувати витрати енергії. Таким чином, жирова тканина (зокрема адипоцити та макрофаги) активно відповідає на активацію NF- κ B шляхом продукції ряду адипокінів та цитокінів та знаходиться під реципрокним контролем, важливе значення в якому мають порушення ліпідного обміну [17].

NF- κ B при захворюваннях серцево-судинної системи. Ймовірно, що ефекти активації NF- κ B в скелетній мускулатурі так само спостерігаються і в гладенькій мускулатурі судин. Саме тому участь NF- κ B асоціюється з розвитком артеріальної гіпертензії та носить складний та комплексний характер. Ендотеліальна дисфункція та окисний стрес супроводжуються активацією NF- κ B. Ангіотензин II через NADPH-оксидазу підвищує продукцію активних форм кисню та активує NF- κ B, особливо в умовах гіперінсулінемії [2, 18].

NF- κ B при захворюваннях дихальних шляхів. В останні роки з'являється інформація щодо ролі NF- κ B в розвитку бронхіальної астми. Останнім часом спостерігається тенденція до зростання частоти цієї патології серед дітей, особливо на тлі алергізації населення. Не в повному обсязі вирішеними залишаються підходи до терапевтичної корекції бронхіальної астми, саме за рахунок складності подолання комплексу алергія-запалення. NF- κ B в результаті свого лідируючого положення серед прозапальних транскрипційних факторів, представляє собою перспективну мішень для медикаментозної терапії [3, 19]. Важлива роль NF- κ B в розвитку запалення дихальних шляхів, при цьому проявляється важливість ІкВ-кінази в якості мішені для фармакологічної регуляції активності NF- κ B. Такі дані були отримані на клітинах бронхіального епітелію у пацієнтів з бронхіальною астмою, стимульованих двоохспіральною РНК, в якості моделі загострення процесу. Доведено, що дексаметазон та інгібітор ІкВ-кінази знижують стимульовану продукцію тимічного стромального лімфопоетину, ІЛ-8 та ТНФ- α . За умови застосування цих субстанцій, особливо нерелаксуючих інгібіторів NF- κ B, продемонстрована їх здатність попереджувати зниження рівня ІкВ α , індукованого двоохспіральною РНК, що свідчить про важливість активації NF- κ B в патогенезі загострення бронхіальної астми [20].

NF- κ B при захворюваннях шлунково-кишкового тракту. Особливої уваги заслуговує участь NF- κ B-опосередкованих механізмів в патогенезі захворювань печінки, особливо неінфекційного ґенезу. Взаємодія ТНФ з його рецептором (TNFR1), за наступною участю NF- κ B, ІЛ-6 та STAT3 є необхідною умовою для регенерації клітин печінки. ТНФ індукує реплікацію ДНК в клітинах LE6 (в умовах зупинки росту) з активацією NF- κ B, STAT3 та підвищенням рівня ІЛ-6. Пригнічення NF- κ B та STAT3 призводить до зупинки клітинного циклу в фазі G0-G1 без наступної загибелі. Важливою є роль NF- κ B в функціонуванні гепатоцитів, як інсулін чутливих клітин [15, 20]. Доведено, що цей ядерний фактор наряду з ТНФ, з-Jun-амінокінцевою кіназою 1 (JNK-1), протеїнтирозинфосфатазою 1В (PTP-1B), PTEN, печінковим рецептором X, відіграє вагомий роль в патогенезі інсулінорезистентності та метаболічного синдрому. Було виявлено, що NF- κ B бере участь в розвитку фіброзу паренхіми печінки. Так, одним з шляхів розвитку фіброзу печінки при хронічних захворюваннях печінки є її активовані зірчасті клітини. Ці клітини піддаються спонтанному апоптозу за участі CD95/CD95L-взаємодії. Трансформуючий фактор росту β та ТНФ зменшують експресію CD95L та знижують рівень спонтанного апоптозу шляхом індукції активації NF- κ B та bcl-xL. Серед захворювань підшлункової залози переважають пов'язані з пошкодженням її ендокринної функції. Цукровий діабет (особливо I типу) на клітинному рівні характеризується дефіцитом β -клітин. Механізми деструкції β -клітин продовжують активно досліджуватись та доведеною є роль цитокінів в цьому процесі. Наприклад,

при цукровому діабеті I типу цитокини ІЛ-1 β та інтерферон- γ викликають продукцію NO, що призводить до деструкції β -клітин. ІЛ-1 β опосередковує свої первинні ефекти через NF-kB шлях. Активовані NF-kB транслюються в ядро і викликає транскрипцію генів NO-синтази та циклооксигенази-2. Супресія активності NF-kB захищає панкреатичні β -клітини від цитотоксичної дії цитокинів. В дослідженнях *in vivo* отримані чіткі дані про активацію NF-kB в якості пускової дії прогресуючої загибелі β -клітин при цукровому діабеті, особливо I типу [3 – 5, 11, 20].

NF-kB при захворюваннях кісткової тканини. В останні роки з'явилися результати досліджень, що підкреслюють єдність патогенезу захворювань кісткової тканини, системних імунологічних порушень, деяких інфекцій. На сьогоднішні дослідження цієї галузі згруповані під назвою «остеоімунологія» та вивчають загальні питання розвитку запалення у кістковій тканині. До патології, в розвитку якої невід'ємним компонентом є участь NF-kB, відносять ювенільний ревматоїдний артрит, ревматоїдний артрит, остеоартроз, псоріатичний артрит, червоний системний вовчак [21, 22].

Одним з найпоширеніших ревматологічних захворювань є ювенільний ревматоїдний артрит з доведеною роллю аутореактивних Т-клітин, що ініціюють запальну відповідь, підтримувану В-клітинами із продукцією аутоантитіл, та клітинами природженого імунітету (в т.ч. макрофагами), що секретують TNF, ІЛ-1, ІЛ-6 та інші прозапальні цитокини. Крім того, на початку розвитку захворювання важливу роль може відігравати зміна експресії TLR [23, 24]. Однією з ключових молекул є RANKL (Receptor Activator of NF-kB Ligand), ген котрого активується одразу після надходження сигналу від Т-клітинного рецептора. RANKL реалізує регуляцію остеокластогенезу, належить до родини TNF, продукується багатьма клітинами, в тому числі остеобластами та фібробластами. Активація RANKL-рецепторів (RANK) на мононуклеарних остеокластичних попередниках ініціює каскад транскрипційних змін, що призводить до утворення остеокластів. В контексті описаної концепції вагомим є той факт, що важливі для диференціації остеокластів транскрипційні фактори являються також основними регуляторами імунної системи – це NF-kB, ядерний фактор активованих Т-клітин c1 [4-6, 24]. Всі ці ланки призводять до розвитку дифузного помутніння пануса, пошкодження суглобового хряща та периартикулярної кісткової поверхні. Також в експерименті доведена роль RANKL та остеокластів в якості первинних медіаторів кісткової деструкції при даній патології. Тріада остеопротергін--RANK-RANKL визначає стан кісткового гомеостазу в цілому. Останні дослідження продемонстрували, що активація IKK- β необхідна саме для передачі сигналу з RANK на NF-kB. Цей процес значною мірою відбувається за рахунок участі вторинного месенджера – факторів родини TRAF (TRAF2), що передають керуючий сигнал через IKK – інгібітор κ B кіназного комплексу (Ik). Під впливом IKK відбувається фосфорилування κ B кіназного комплексу та його

від'єднання від транскрипційного фактора NF-kB. В результаті NF-kB отримує можливість транслокації до ядра з наступною активацією генної транскрипції, що і визначає подальше диференціювання остеобластів [25, 26].

Класичний шлях активації NF-kB відіграє вирішальну роль для остеокластогенезу і його таргетне гальмування представляє логічну альтернативну стратегію терапії. Саме за цієї мети переглядаються механізми дії ключових протиревматичних препаратів стосовно їх гіпотетичного впливу на NF-kB [8, 16, 22]. Активно вивчається модуляція шляхів сигналу NF-kB фармакологічними засобами. Виявилось, що базові препарати протиревматичної терапії, а саме – глюкокортикоїди та нестероїдні протизапальні засоби впливають на NF-kB. Глюкокортикоїди – одні з найбільш відомих інгібіторів NF-kB, а саме: відома їх роль щодо індукції експресії I κ B, що зв'язують NF-kB, тим самим підвищуючи його цитозольну концентрацію. Глюкокортикоїди також здатні інактивувати NF-kB-ДНК-зв'язуючу активність шляхом прямої взаємодії між глюкокортикоїдними рецепторами та ділянками зв'язування NF-kB в промоторах різних генів [27]. Активовані глюкокортикоїдні рецептор також може взаємодіяти з NF-kB шляхом прямого зв'язування по типу білок-білок, попереджуючи активацію NF-kB в окремих клітинах. Також між глюкокортикоїдними рецепторами та NF-kB можливі і конкурентні відношення в результаті обмеженої кількості коактиваторів CREB-зв'язуючого білка та стероїдних рецепторів коактиватора-1 [28 - 29]. Нестероїдні протизапальні препарати також активно впливають на NF-kB шляхом пригнічення IKK, попереджуючи I κ B фосфорилування і таким чином блокування активації NF-kB. Крім того, сульфасалазин також пригнічує I κ B фосфорилування, з чим частково пов'язані його протизапальні властивості [30].

На сьогоднішні активно розробляються молекули, що здатні впливати на окремі білки в складному сигнальному каскаді за участю NF-kB. Однак, слід звернути увагу, що NF-kB відіграє, в першу чергу, важливу фізіологічну роль і спроби пригнічувати його можуть обернутись небезпечними побічними ефектами. Розробка селективних модуляторів – віддалена перспектива лікування ревматологічної патології.

Таким чином, незважаючи на різні методологічні підходи до досліджень, високу різноманітність патології, в контексті якої вивчалась роль транскрипційного фактора, всі автори приходять до єдиної думки про перспективність подальшого вивчення значення NF-kB в розвитку найбільш тяжких хвороб. Особливо доречні такі дослідження в ревматології, що пов'язано зі зростанням частоти патології, натомість фармакологічна корекція часто залишається неефективною, будучи при цьому надзвичайно агресивною. Подальше вивчення ролі фактора NF-kB дасть можливість не лише розкрити патогенетичні особливості окремої нозології, а й коригувати фармакотерапію, робити її більш ефективною, доречною та безпечною для пацієнтів дитячого віку.

Література

1. Ghosh S., May M.J., Kopp E.B. NF-kappaB and Rel proteins: evolutionarily conserved mediators of immune responses. *Ann. Rev. Immunol* 1998; 16: 225-260.
2. Karin M., Greten F.R. NF-kappaB: linking inflammation and immunity to cancer development and progression. *Nat. Rev. Immunol* 2005; 5 (10): 749-759.
3. Chen F., Castranova V., Shi X. New insights into the role of nuclear factor-kappaB in cell growth regulation. *Am. J. Pathol* 2001; 159: 387-397.
4. de Boer W.I., Alagappan V.K., Sharma H.S. Molecular mechanisms in chronic obstructive pulmonary disease: potential targets for therapy. *Cell Biochem. Biophys* 2007; 47 (1): 131-148.
5. Solan N.J., Miyoshi H., Carmona E.M., et al. RelB cellular regulation and transcriptional activity are regulated by p100. *J. Biol. Chem.* 2002; 277 (2): 1405-1418.
6. Guttridge D.C., Albanese C., Reuther J.Y., et al. NF-kappaB controls cell growth and differentiation through transcriptional regulation of cyclin D1. *Mol. Cell. Biol.* 1999; 19: 5785-5799.
7. Hayakawa M., Miyashita H., Sakamoto I., et al. Evidence that reactive oxygen species do not mediate NF-kappaB activation. *EMBO J.* 2003; 22 (13): 3356-3366.
8. Ray P., Zhang D.H., Elias J.A., et al. Cloning of a differentially expressed I kappa B-related protein. *J. Biol. Chem.* 1995; 270 (18): 10680-10685.
9. Solan N.J., Miyoshi H., Carmona E.M., et al. RelB cellular regulation and transcriptional activity are regulated by p100. *J. Biol. Chem.* 2002; 277 (2): 1405-1418.
10. Nomura M., Ma W., Chen N., et al. Inhibition of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced NF-kappaB activation by tea polyphenols, (-)-epigallocatechin gallate and theaflavins. *Carcinogenesis*. 2000; 21 (10): 1885-1890.
11. Yip K.H., Zheng M.H., Feng H.T., et al. Sesquiterpene lactone parthenolide blocks lipopolysaccharide-induced osteolysis through the suppression of NF-kappaB activity. *J. Bone Miner. Res.* 2004; 19 (11): 1905-1916.
12. Zheng M., Ekmekcioglu S., Walch E.T., et al. Inhibition of nuclear factor-kappaB and nitric oxide by curcumin induces G2/M cell cycle arrest and apoptosis in human melanoma cells. *Melanoma Res.* 2004; 14 (3): 165-171.
13. Baeza-Raja B., Munoz-Canoves P. p38 MAPK-induced nuclear factor-kappaB activity is required for skeletal muscle differentiation: role of interleukin-6. *Mol. Biol. Cell.* 2004; 15 (4): 2013-2026.
14. Bakkar N., Guttridge D. C. NF-kappaB signaling: a tale of two pathways in skeletal myogenesis. *Physiol. Rev.* 2010; 90 (2): 495-511.
15. Guttridge D. C., Albanese C., Reuther J. Y. et al. NF-kappaB controls cell growth and differentiation through transcriptional regulation of cyclin D1. *Mol. Cell. Biol.* 1999; 19 (8): 5785-5799.
16. Kim S. S., Rhee S., Lee K. H. et al. Inhibitors of the proteasome block the myogenic differentiation of rat L6 myoblasts. *FEBS Lett.* 1998; 433 (1-2): 47-50.
17. Tantiwong P., Shanmugasundaram K., Monroy A. et al. NF-κB activity in muscle from obese and type 2 diabetic subjects under basal and exercise-stimulated conditions. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2010; 299 (5): 794-801.
18. Ye J. Regulation of PPARγ function by TNF-α. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008; 374 (3): 405-408.
19. Young A. B., Cooley I. D., Chauhan V. S., Marriott I. Causative agents of osteomyelitis induce death domain-containing TNF-related apoptosis-inducing ligand receptor expression on osteoblasts. *Bone.* 2011; 48 (4): 857-863.
20. Palomer X., Alvarez-Guardia D., Davidson M. M. et al. The interplay between NF-kappaB and E2F1 coordinately regulates inflammation and metabolism in human cardiac cells. *PLoS One.* 2011; 6 (5): e19724.
21. Tantiwong P., Shanmugasundaram K., Monroy A. et al. NF-κB activity in muscle from obese and type 2 diabetic subjects under basal and exercise-stimulated conditions. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2010; 299 (5): 794-801.
22. Li H., Hong S., Qian J. et al. Cross talk between the bone and immune systems: osteoclasts function as antigen-presenting cells and activate CD4+ and CD8+ T-cells. *Blood.* 2010; 116 (2): 210-217.
23. Siddique I., Khan I. Mechanism of regulation of Na-H exchanger in inflammatory bowel disease: role of TLR-4 signaling mechanism. *Dig. Dis. Sci.* 2011; 56 (6): 1656-1562.
24. Kim S., Millet I., Kim H. S. et al. NF-kappa B prevents beta cell death and autoimmune diabetes in NOD mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007; 104 (6): 1913-1918.
25. Santos D. G., Resende M. F., Mill J. G. et al. Nuclear Factor (NF) kappaB polymorphism is associated with heart function in patients with heart failure. *BMC Med. Genet.* 2010; 11: P. 89
26. Hommelberg P. P., Plat J., Langen R. C. et al. Fatty acid-induced NF-kappaB activation and insulin resistance in skeletal muscle are chain length dependent. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2009; 296 (1): 114-120.
27. Donthamsetty S., Mars W. M., Orr A. et al. Protection

- against Fas-induced fulminant hepatic failure in liver specific integrin linked kinase knockout mice. *Comp. Hepatol.* 2011; 10: 11.
28. Halberg N., Khan T., Trujillo M. E. et al. Hypoxia-inducible factor 1alpha induces fibrosis and insulin resistance in white adipose tissue. *Mol. Cell. Biol.* 2009; 29: 4467- 4483.
29. Cairns D.M., Uchimura T., Kwon H. et al. Muscle cells enhance resistance to pro-inflammatory cytokine-induced cartilage destruction. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010; 392 (1): 22-28.
30. Acharyya S., Villalta S.A., Bakkar N. et al. Interplay of IKK/ NF-kappaB signaling in macrophages and myofibers promotes muscle degeneration in Duchenne muscular dystrophy. *J. Clin. Invest.* 2007; 117 (4): 889-901.

Відомості про авторів:

Дудник Вероніка Михайлівна – д.м.н., проф., завідувач кафедри педіатрії №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; 21018, м.Вінниця, вул. Пирогова 56; dudnykv@mail.ru; моб. тел.: +38067 7449148

© В.М. Дудник, 2013