

© Коллектив авторов, 2020

УДК 616.248:616-092.18

Кытикова О.Ю., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А.

Взаимоотношения толл-подобных рецепторов и ядерных транскрипционных факторов при бронхиальной астме

ВФ ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, Владивосток, Россия, ул. Русская, 73-г

Бронхиальная астма (БА) является широко распространенным, хроническим, гетерогенным заболеванием. В течение последних нескольких лет клинические исследования предоставили новую информацию о фенотипировании, эндотипировании и вариантах лечения астмы. При всей эффективности традиционных методов лечения БА у ряда пациентов заболевание либо частично контролируется, либо не контролируется, несмотря на интенсивное, основанное на рекомендациях лечение. Данное состояние вопроса делает крайне актуальным дальнейшее изучение патогенеза хронического воспаления при БА для поиска и разработки новых терапевтических стратегий. Развитие и прогрессирование БА обусловлены активацией внутриклеточных сигнальных путей и генов воспаления в ответ на действие триггерных факторов. Внутриклеточными модуляторами воспалительной реакции на генном уровне являются ядерные транскрипционные факторы, к которым относят активирующий протеин-1 (activator protein-1, AP-1) и ядерный фактор каппа В (nuclear factor-каппа В, NF-κB), обладающие провоспалительной активностью. К внутриклеточным модуляторам относят также рецептор глюкокортикоидов (glucocorticoid receptor, GR) и рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs) с противовоспалительной активностью. Взаимоотношения между провоспалительными и противовоспалительными ядерными транскрипционными факторами являются предметом пристального изучения в настоящее время, так как последние могут служить мишенью для разработки стратегий управления активностью воспалительного процесса, в том числе при БА. Важную роль в сигнальных механизмах воспалительной реакции играют толл-подобные рецепторы (TLRs), инициирующие воспаление через активацию NF-κB и AP-1. В то же время, TLRs обладают способностью модулировать экспрессию PPARs и GR, противовоспалительный механизм действия которых осуществляется за счет подавления активности NF-κB и AP-1. В данном обзоре суммированы современные взгляды на структуру, функцию ядерных транскрипционных факторов и TLRs, а также их участие в патогенезе хронического воспаления при БА. Регуляция взаимоотношений между TLRs и ядерными транскрипционными факторами может быть важной терапевтической мишенью при БА.

Ключевые слова: толл-подобные рецепторы; ядерные транскрипционные факторы; активирующий протеин-1; рецептор глюкокортикоидов; бронхиальная астма

Для цитирования: Кытикова О.Ю., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А. Взаимоотношения толл-подобных рецепторов и ядерных транскрипционных факторов при бронхиальной астме. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2020; 64 (4): 125-133.

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.04.125-133

Для корреспонденции: Кытикова Оксана Юрьевна, e-mail: kytikova@yandex.ru

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Кытикова О.Ю., Новгородцева Т.П.; сбор и обработка материала – Кытикова О.Ю., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А.; написание текста – Кытикова О.Ю.; редактирование – Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К.

Финансирование. Исследование проводилось за счет средств федерального бюджета в рамках государственного задания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 10.11.2019

Принята к печати 16.10.2020

Опубликована 26.11.2020

Kytikova O.Yu., Novgorodtseva T.P., Denisenko Yu.K., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A.

Relationship of toll-like receptors and nuclear transcription factors in asthma

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, Russian Str. 73-g, Vladivostok 690105, Russia

Bronchial asthma is a common, chronic and heterogeneous disease. During the last few years, clinical studies have provided new information about asthma phenotyping, endotyping, and therapeutic options. With all effectiveness of traditional asthma treatments, in a number of patients the disease is either controlled partially or not controlled, despite intensive, recommendation-based treatment. This makes further study of the pathogenesis of asthma-related chronic inflammation essential for developing new therapeutic strategies.

The development and progression of asthma are caused by activation of intracellular signaling pathways and inflammation genes in response to action of trigger factors. Intracellular modulators of the inflammatory response at the gene level are nuclear transcription factors, which include proinflammatory activator protein-1 (AP-1) and nuclear factor-kappa B (NF-kB). Intracellular modulators also include the glucocorticoid receptor (GR) and peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs), which have an anti-inflammatory activity. The relationship between pro- and anti-inflammatory nuclear transcription factors is presently under close investigation since it may represent a target for strategies of managing the inflammatory process, including in asthma. Toll-like receptors (TLRs) play an important role in the signaling mechanisms that initiate inflammation through activation of NF-kB and AP-1. At the same time, TLRs can modulate the expression of PPARs and GR, which have an anti-inflammatory action due to suppressing the activity of NF-kB and AP-1. This review summarizes current views on the structure and function of nuclear transcription factors and TLRs, as well as their participation in the pathogenesis of chronic inflammation in asthma. Regulation of the relationship between TLRs and nuclear transcription factors may be an important therapeutic target in asthma.

Keywords: toll-like receptors; peroxisome proliferator-activated receptors; nuclear factor- kappa B; activator protein-1; glucocorticoid receptor; asthma.

For citation: Kytikova O.Yu., Novgorodtseva T.P., Denisenko Yu.K., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A. Relationship of toll-like receptors and nuclear transcription factors in asthma. *Patologicheskaya Fiziologiya I eksperimentalnaya terapiya (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2020; 64(4): 125-133. (in Russian). DOI: 10.25557/0031-2991.2020.04.125-133

For correspondence: *Oxana Yu. Kytikova*, Doctor of Medical Sciences, Reseacher of laboratory of rehabilitative treatment, VB FSBSI "Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration" – Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, Russian street, 73-g, Vladivostok, 690105, Russian Federation, e-mail: kytikova@yandex.ru

Contributions: concept and design of research – Kytikova O.Yu., Novgorodtseva T.P.; material collection and processing – Kytikova O.Yu., Novgorodtseva T.P., Denisenko Yu.K., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A.; text writing: – Kytikova O.Yu.; editing – Novgorodtseva T.P., Denisenko Yu.K.

Acknowledgment. The study was carried out at the expense of the federal budget as part of the state assignment.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Information about the authors:

Kytikova O. Yu., <https://orcid.org/0000-0001-5018-0271>

Novgorodtseva T.P., <http://orcid.org/0000-0002-6058-201x>

Denisenko Yu. K., <http://orcid.org/0000-0003-4130-8899>

Antonyuk M.V., <https://orcid.org/0000-0002-2492-3198>

Gvozdenko T.A., <https://orcid.org/0000-0002-6413-9840>

Received 10.11.2019

Accepted 16.10.2020

Published 26.10.2020

Введение

Бронхиальная астма (БА) является хроническим, прогрессирующим, гетерогенным воспалительным заболеванием с сложным этиопатогенезом и высокой вариабельностью течения, обусловленными влиянием генетических и экологических факторов [1]. Несмотря на эффективность традиционных методов лечения БА, у ряда пациентов сохраняются частые обострения при быстро прогрессирующем ухудшении легочной функции [2]. Это обусловлено тем, что некоторые фенотипы БА часто не реагируют на классическую глюкокортикоидную терапию, и причина данного стероидного сопротивления все еще недостаточно ясна. Обсуждается роль повышенной экспрессии ряда цитокинов – интерлейкина 13 и 17 (IL-13 и IL-17), а также нарушение функционирования ядерных транскрипционных факторов в развитии хронического воспаления при БА. Данное состояние вопроса делает крайне актуальным дальнейшее изучение патогенеза хронического воспаления при БА для поиска и разработки новых терапевтических стратегий.

Ядерные транскрипционные факторы представляют собой группу внутриклеточных белков, которые являются регуляторами транскрипции генов, вовлеченных в модуляцию активности воспалительных процессов. К основным провоспалительным транскрипционным факторам относят активирующий протеин-1 (activator protein-1, AP-1) и ядерный фактор каппа В (nuclear factor-kappa B, NF-kB) [3, 4], к противовоспалительным – рецептор глюкокортикоидов (glucocorticoid receptor, GR) и рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом (Peroxisome proliferatoractivated receptors, PPARs) [5, 6]. Одним из путей реализации противовоспалительного механизма действия PPARs и GR является подавление ими активности NF-kB и AP-1. В этой связи, взаимоотношения между данными про- и противовоспалительными ядерными транскрипционными факторами активно изучаются в настоящее время, так как они могут служить важной мишенью для управления активностью воспалительного процесса, в частности, при БА [7–10].

Сигнальные пути толл-подобных рецепторов (Toll-like receptors, TLRs) задействованы как в активации провоспалительных ядерных транскрипционных факторов NF- κ B и AP-1, так и в регуляции активности противовоспалительных ядерных транскрипционных факторов GR и PPARs [11-14]. Очевидно, что изучение взаимоотношений между TLRs и ядерными транскрипционными факторами позволит найти новые и эффективные терапевтические подходы при БА.

В данном обзоре суммированы современные взгляды на структуру, функцию TLRs и ядерных транскрипционных факторов, а также на их участие в патогенезе хронического воспаления при БА. обсуждаются взаимоотношения между ними в ключе возможного использования в качестве терапевтической мишени при БА.

В базе данных PubMed осуществлялся поиск научных публикаций по данной теме за последние 10 лет. В обзор включали источники информации, в которых освещались вопросы структуры, функционирования и взаимоотношений между TLRs и ядерными транскрипционными факторами при БА. Информационные запросы включали следующую совокупность ключевых слов: «toll-like receptors, peroxisome proliferator-activated receptors, nuclear factor-kappa B, activator protein-1, glucocorticoid receptor, asthma». Найденные по запросу названия статей просматривали и в случае их соответствия тематике литературного обзора, подвергали анализу рефераты статей. При соответствии реферата критериям включения, проводили поиск и анализ полнотекстового варианта статьи.

Провоспалительные ядерные транскрипционные факторы

Основные провоспалительные ядерные транскрипционные факторы AP-1 и NF- κ B запускают процесс развития воспалительной реакции в ответ на воздействие триггерных факторов. Активированные AP-1 и NF- κ B транслоцируются в ядро клетки и координируют транскрипционное репрограммирование иммунных клеток, стимулируя экспрессию молекул воспаления.

Активирующий протеин-1. Активирующий протеин-1 является ключевым фактором транскрипции, который регулирует широкий спектр клеточных процессов, включая апоптоз, дифференцировку, миграцию и трансформацию клеток, а также участвует в экспрессии генов цитокинов [3, 15]. Активность AP-1 индуцируется рядом физиологических и экологических стимулов (факторы роста, нейротрансмиттеры, полипептидные гормоны, цитокины, УФ-влияние, бактериальные и вирусные инфекции) [16]. Данный белок может быть не только активирован данными стимулами, но и спосо-

бен контролировать экспрессию ФНО- α , интерлейкинов 1, 2, 4, 5, 13 (IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-13) и ряда других цитокинов [15]. Кроме того, AP-1 участвует в регуляции окислительного статуса клетки, контролируя защитные гены через TRE-последовательности ДНК, к которым он высоко специфичен.

Активирующий протеин-1 представлен 4 подтипами: Jun (v-Jun, c-Jun, JunB, and JunD), Fos (v-Fos, c-Fos, FosB, Fra1, and Fra2), ATF (ATF2, ATF3/LRF1, B-ATF, JDP1, and JDP2) и MAF (c-Maf, MafB, MafA, MafG/F/K, and Nrl). Данные подтипы способны образовывать димеры. Несмотря на высокую степень структурной гомологии, димеры проявляют различия в способности активировать или подавлять экспрессию генов, что предполагает их специфические регуляторные функции. Основными и наиболее изученными подтипами AP-1 являются Jun и Fos, однако их роль в развитии БА недостаточно изучена. Ген Muc5B, который отвечает за выработку слизи в дыхательных путях, содержит сайт AP-1 в своем промоторе. Гиперэкспрессия AP-1 была обнаружена в дыхательных путях больных БА [15]. Повышенные уровни c-Fos описаны в экспериментальной модели БА крыс [17]. Исследования Anna Gungl и соавт. показано, что Fra2 может представлять собой ключевую молекулу, координирующую сразу несколько аспектов патогенеза БА [18].

Поскольку AP-1 играет важную патофизиологическую роль в развитии многих хронических воспалительных заболеваний, в частности, БА, в настоящее время интенсивно изучаются его ингибиторы.

Ядерный фактор каппа В. Ядерный фактор каппа В — один из важнейших мессенджеров, стимулирующих экспрессию генов в ответ на провоспалительные стимулы. NF- κ B регулирует развитие и апоптоз клеток, модулирует иммунный ответ и развитие воспаления. Поэтому изучение сигнальных функций NF- κ B необходимо для поиска новых терапевтических подходов при воспалительных заболеваниях. В клетках млекопитающих есть 5 известных членов семейства NF- κ B, к которым относятся RelA (p65), RelB, c-Rel, p50/p105 (NF- κ B1) и p52/p100 (NF- κ B2). В отсутствие активирующих влияний NF- κ B удерживается в цитоплазме клетки ингибиторным белком (NF- κ B inhibitor (I κ B)). Активация NF- κ B осуществляется рецепторами TNFR (Tumour necrosis factor receptor), TLR, IL-1R (Interleukin-1 receptor). Кроме того, данный фактор активируется при повреждении ДНК, развитии окислительного стресса. Посредством стимулирующих воздействий и с участием гетеродимерной киназы I κ B (I κ B kinase, IKK) происходит активация NF- κ B, который транслоцируется в ядро и инициирует выработку медиаторов воспаления [4].

При БА NF- κ B рассматривается как главный регулятор врожденных и адаптивных иммунных реакций [19]. Экспрессия NF- κ B значительно повышена у пациентов с тяжелой БА. Стимуляция сигнального пути NF- κ B способствует повышению экспрессии эпителиальных цитокинов дыхательных путей, таких как IL-4 и TNF- α . Кроме того, NF- κ B регулирует гены, участвующие в воспалении дыхательных путей, связанном с БА [4]. Ингибирование активности NF- κ B нивелирует воспаление и предотвращает ремоделирование дыхательных путей. Так, в исследовании J. Sun и соавт. было продемонстрировано, что метформин, используемый при терапии диабета 2 типа, посредством подавления сигнализации NF- κ B уменьшает повреждение эпителиальных клеток бронхов, индуцированное липополисахаридом [20]. Результаты Yong Wang и соавт. демонстрируют, что GRP78, принадлежащий к семейству белков теплового шока, способствует развитию воспалительной реакции и гиперпродукции слизи в эпителиальных клетках дыхательных путей за счет активации NF- κ B и AP-1 [21].

Таким образом, провоспалительные ядерные транскрипционные факторы играют значимую роль в патофизиологии хронического воспаления при БА и могут являться важной терапевтической мишенью.

Противовоспалительные ядерные транскрипционные факторы

Противовоспалительные ядерные транскрипционные факторы GR и PPARs нивелируют процесс развития воспалительной реакции.

Рецептор глюкокортикоидов. Рецептор GR экспрессируется по всему организму и имеет несколько изоформ, наиболее изученными из которых являются GR α и GR β [5]. Изоформа GR α опосредует транскрипционную активность GR, в то время как GR β ингибирует активность GR α . Известно, что GR находится в цитоплазме клетки, но после связывания с глюкокортикоидным лигандом транслоцируется в ядро и взаимодействует со специфическими последовательностями ДНК, инициируя геномный ответ [22]. Как фактор транскрипции, GR опосредует транскрипцию многочисленных генов, участвующих в метаболических процессах и иммунных механизмах, однако он также подавляет транскрипцию без прямого взаимодействия с ДНК [23].

У человека активность GR регулируется кортизолом и экзогенными глюкокортикоидами (ГКС), такими как дексаметазон. Терапия БА включает в себя ингаляционные агонисты β 2-адренорецепторов, ингаляционные и системные кортикостероиды и ингибиторы синтеза лейкотриенов вместе с антагонистами рецепто-

ров лейкотриенов. Глюкокортикостероиды (ГКС) и бронходилататоры являются препаратами первой линии и наиболее часто используются для лечения БА [10]. Однако, при тяжелой БА, как и при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) ГКС неэффективны и дают незначительное клиническое улучшение, что объясняется окислительным стрессом и повреждением ДНК, приводящими к увеличению экспрессии воспалительных генов [24]. Кроме того, продолжительное введение ГКС приводит к многочисленным побочным эффектам, снижению эффективности лечения, что обуславливает актуальность дальнейшего изучения механизмов модуляции активности воспаления при БА. Противовоспалительное действие ГКС реализуется за счет их связывания с GR [3], поэтому актуальность изучения данного рецептора при БА связана с его способностью к уменьшению степени выраженности воспалительной реакции в бронхолегочной системе [10].

Рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом. Рецепторы PPARs входят в суперсемейство 48 гормональных ядерных транскрипционных факторов, ответственных за метаболизм и энергетический гомеостаз клетки [6]. Данные рецепторы играют важную роль в регуляции клеточных процессов (дифференцировка, пролиферация, апоптоз) и воспалительных реакций. Все 3 изомера PPARs (PPAR α , PPAR β/δ и PPAR γ) имеют сходную структуру благодаря наличию лиганд-связывающего домена (LBD) [6].

PPAR α экспрессируется преимущественно в печени, почках, сердце, скелетных мышцах, бурой жировой ткани, эпителиальных клетках, макрофагах, лимфоцитах и дендритных клетках слизистой оболочки дыхательных путей [25]. Активация PPAR α снижает продукцию провоспалительных медиаторов (TNF- α , IL-1, IL-6 и IL-8). С другой стороны, активированный PPAR α может индуцировать выработку противовоспалительных агентов (IL-10), что подтверждает его модулирующее влияние на активность воспаления.

PPAR β/δ (PPAR δ , PPAR β , hNUC1, FAAR) экспрессируется во всех органах и тканях, наиболее выражено в мозге, печени, коже, жировой ткани, скелетных мышцах. PPAR β/δ участвует в окислении жирных кислот, регулирует уровень глюкозы в крови, предотвращает развитие ожирения, участвует в процессах заживления ран [26].

PPAR γ экспрессируется практически во всех тканях и клетках, однако преимущественно в жировой ткани, толстой кишке и селезенке. Этот рецептор является участником воспалительных реакций [27], регулятором клеточного гомеостаза, энергетического обмена [28] и иммунной системы легких [29].

Все изомеры PPARs экспрессируются в легочном эпителии, эндотелии, фибробластах, макрофагах и играют важную роль в гомеостазе бронхолегочной системы [25, 29]. Так, PPAR γ участвует в воспалении и ремоделировании дыхательных путей при БА [30]. Активация PPAR- γ подавляет гиперреактивность дыхательных путей, лейкоцитарную инфильтрацию и приток эозинофилов, угнетает провоспалительную продукцию хемокинов и цитокинов Th-2 типа [31]. Дефицит PPAR γ способствует развитию гиперреактивности дыхательных путей и ремоделированию бронхов [32]. В то же время, уровень PPAR γ при БА может изменяться в зависимости от стадии воспаления, что требует пристального внимания при интерпретации результатов [27]. Лиганд-индуцированная активация PPARs эффективна в терапии БА. Агонисты PPAR оказывают противовоспалительное действие путем подавления провоспалительных медиаторов и функций различных провоспалительных клеток, имеющих отношение к патофизиологии БА [27].

Можно заключить, что противовоспалительные ядерные транскрипционные факторы (GR и PPARs) вовлечены в патогенез хронического воспаления при БА и должны быть предметом пристального изучения для разработки эффективных терапевтических стратегий для данной патологии.

Взаимоотношения провоспалительных и противовоспалительных ядерных транскрипционных факторов

Противовоспалительные факторы непосредственно влияют на некоторые гены и подавляют транскрипционную активность AP-1 и NF- κ B.

В состоянии покоя NF- κ B удерживается в цитоплазме клетки ингибиторным белком I κ B (NF- κ B inhibitor, I κ B). Активация NF- κ B осуществляется рядом рецепторов, в том числе TLRs, при повреждении ДНК и развитии окислительного стресса. Посредством участия гетеродимерной киназы IKK (I κ B kinase, IKK) происходит деградация белка I κ B и активация NF- κ B. Далее NF- κ B транслоцируется в ядро и координирует репрограммирование иммунных клеток, стимулируя экспрессию молекул воспаления [4]. Влияние провоспалительных факторов на NF- κ B сопровождается синтезом простагландинов D₂ и E₂ (PGD₂ и PGE₂), активирующих PPARs [11]. Активированные PPARs (все изоформы) ингибируют NF- κ B, подавляя воспалительные реакции.

Возможные механизмы инактивации NF- κ B включают прямое связывание PPAR γ с NF- κ B, которое приводит к протеолитической деградации NF- κ B [33]. Косвенное влияние PPARs происходит за счет стимуляции выработки антиоксидантных ферментов и снижения

концентрации активных форм кислорода, вовлеченных в патогенез воспаления.

PPAR α и PPAR γ могут ингибировать ацетилирование NF- κ B и, соответственно, активацию этого фактора [34]. Активация PPAR α повышает экспрессию сиртуина 1 (SIRT1), который ингибирует функцию NF- κ B [35]. Влияние PPAR α на SIRT1 зависит от AMP-активированной протеинкиназы (AMPK). Активация AMPK приводит к фосфорилированию P300, что снижает активность последнего фермента. Тем не менее SIRT1 и AMPK являются ферментами, которые активируют друг друга. Установлено, что PPAR α и PPAR γ также повышают экспрессию I κ B α – белка семейства I κ B, связывающего NF- κ B во время воспалительных реакций [36]. Активация PPAR β / δ также нарушает функцию NF- κ B. В результате воспалительные реакции, вызванные высокой концентрацией глюкозы, активацией рецептора TNF α , IL-1 β или активацией TLR4, снижаются [7].

GR-опосредованная модуляция активности воспалительных генов обусловлена связыванием противовоспалительного фактора GR с провоспалительными транскрипционными факторами AP-1 и NF- κ B. Нарушение взаимоотношений между GR и NF- κ B, обладающих противоположными механизмами действия, составляет важную часть инициации и прогрессирования хронического воспаления [8]. Данные транскрипционные факторы могут быть основными кандидатами для развития воспалительной дисрегуляции из-за их быстрой активации и способности регулировать сотни генов одновременно [37]. Кроме того, GR является мощным ингибитором активности AP-1, что обуславливает популярность его изучения в качестве мишени для противовоспалительной терапии [9].

Толл-подобные рецепторы. Толл-подобные рецепторы (TLRs1–13), относящиеся к 1 из 4 семейств рецепторов распознавания паттерна или образ-распознающих рецепторов (pattern recognition receptors, PRRs), являются участниками врожденных и адаптивных иммунных реакций, вовлеченных в инициацию воспаления [38]. TLRs способны распознавать патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (pathogen-associated molecular pattern, PAMPs) и молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением (damage-associated molecular pattern, DAMPs). Лигандами для TLRs, экспрессируемых на мембране клетки (TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 и TLR10), служат компоненты микробных мембран, бактериальные протеины и белки вирусов, для эндосомальных TLRs (TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9) – нуклеиновые кислоты микробов.

Структура TLRs представлена LRR доменом (Leucine-Rich Repeat domain) и TIR доменом (Toll/

interleukin-1 receptor and Resistance domain) [39]. Все TLRs (кроме TLR3) посредством TIR домена передают сигнал через адапторные молекулы на киназы, активирующие факторы NF- κ B, AP-1 и IRF [38]. К адапторным молекулам относят MyD88 (myeloid differentiation protein 88, TIRAP (TIR-доменсодержащие адапторы), TICAM1 (TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- β , TRIF), TICAM2 (TIR-containing adapter molecule). Все TLRs реализуют свое действие через MyD88, кроме TLR3, передающего сигнал через TRIF. TLR4 активирует как MyD88-зависимые, так и TRIF-зависимые сигнальные пути, что делает его уникальным рецептором, распознающим значительное количество лигандов [39].

TLRs локализованы на поверхности клеток иммунной системы (макрофаги, дендритные, тучные клетки, нейтрофилы, базофилы, В- и Т- лимфоциты, натуральные киллеры) и на неиммунных клетках (фибробласты, эпителиальные клетки, кератиноциты). TLRs не только широко экспрессируются в клетках дыхательных путей, но и представляют собой первую линию защиты слизистой оболочки, участвуя в распознавании и устранении патогенных микроорганизмов и аллергенов воздушной среды [40].

Изучение функционирования TLRs может являться эффективным направлением для подавления воспаления, эозинофилии и гиперреактивности дыхательных путей, наблюдаемых при БА [39]. Растущее количество научных данных указывает на важную роль TLRs в патофизиологии БА [38, 41, 42]. Стоит отметить, что модуляция TLRs-сигнализации может быть направлена как на активацию, так и на разрешение воспалительной реакции в дыхательных путях [38, 43].

Тучные клетки экспрессируют большинство TLRs и участвуют в индукции секреции цитокинов и хемокинов, инициирующих Th2-тип иммунного ответа [44]. Активация базофильных TLRs сопровождается увеличением продукции IL-4, IL-8 и IL-13. Стимуляция TLRs на эозинофилах также приводит к высвобождению цитокинов, вовлеченных в развитие Th2-иммунного ответа [45]. Кроме того, TLRs индуцируют окислительный стресс и стимулируют высвобождение факторов роста и цитокинов, связанных с ремоделированием дыхательных путей [19].

В настоящее время в патогенезе БА активно изучается роль как эндосомальных TLRs, так и TLRs, экспрессируемых на клеточной мембране [41].

Активация аллергенами рецепторов, экспрессируемых на клеточной мембране (преимущественно TLR2 и TLR4), сопровождается формированием Th2-ответа и развитием аллергического воспаления [40]. Активация агонистов TLR2 приводит как к ингибированию разви-

тия БА [43], так и может способствовать ее развитию [46]. Эндосомальные TLRs (TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9) связаны с индукцией астматического воспаления и развитием обострений БА в ответ на вирусные и бактериальные инфекции [42]. Все эндосомальные TLRs распознают нуклеиновые кислоты микробов, TLR3, TLR7 и TLR8 – РНК, а TLR9 распознает ДНК. Механизмом усиления воспаления дыхательных путей при присоединении вирусной инфекции является активация TLR3. TLR7/8 могут быть ответственны за обострение БА при развитии вирусной инфекции [45]. Активация TLR9 способствует развитию Th1-типа иммунного ответа и снижению уровня цитокинов Th2-типа (IL-4, -5, -12; IL-1 β). Вероятно, усиление Th1-типа иммунного ответа может быть механизмом, с помощью которого TLR9 ингибирует активацию воспаления Th2-типа. TLR9 вовлечен в обострение БА при возникновении вирусной инфекции [45].

Таким образом, TLRs (эндосомальные и экспрессируемые на клеточной мембране) играют немаловажную роль в патофизиологии БА и могут являться перспективной мишенью для купирования хронического воспаления дыхательных путей.

Взаимоотношения толл-подобных рецепторов и провоспалительных ядерных транскрипционных факторов при бронхиальной астме

Сигнальные пути TLRs задействованы в активации провоспалительных транскрипционных факторов, таких как NF- κ B (через IKK α /IKK β), AP-1 (через MAPS) и IRF. TLRs вовлечены в механизм ремоделирования дыхательных путей [19] через активацию провоспалительного NF- κ B [13]. TLR4 активирует NF- κ B через MyD88-зависимые и MyD88-независимые пути, стимулируя продукцию провоспалительных факторов. Существуют данные, указывающие, что экспрессия TLR2 увеличивает продукцию стромального лимфопоэтина тимуса (thymic stromal lymphopoietin, TSLP) через NF- κ B и JNK сигнальные пути, предрасполагая к инициации воспаления Th2-типа, играющего важную роль в патогенезе БА [14]. Экспрессия TLR2 у больных БА значительно выше, чем у здоровых лиц. В то же время, дефицит TLR2 нарушает секрецию TSLP, блокируя развитие Th2-ответа. Данные результаты показывают провоспалительную роль эпителиальных клеток дыхательных путей, реализующуюся через TLR2-зависимую продукцию TSLP.

В исследовании Н. Jiang и соавт. была выдвинута гипотеза, что взаимоотношения между TLR4, NF- κ B и амфотерином (High mobility group box 1, HMGB1) могут иметь важное значение в патогенезе БА [47]. Амфотерин, или ядерный белок HMGB1, является цитокиновым медиатором, который пассивно высвобождает

ся из поврежденных и некротических клеток, а также секретруется иммунными клетками после их стимуляции липополисахаридом, TNF- α или IL-1. Данный белок относится к DAMPs. Являясь важным эндогенным провоспалительным фактором, HMGB1 участвует в патогенезе многих заболеваний, в частности БА [48]. HMGB1 способствует высвобождению цитокинов через митоген-активированную протеинкиназу (MAPK), ERK1/2 и NF- κ B пути. HMGB1 также активирует TLR 2 и TLR4, что приводит к иницированию воспаления через MyD88 и NF- κ B и высвобождению провоспалительных цитокинов (IL- β , IL-10, IL-12, TNF α).

В обзоре Mishra Vikas и соавт. были суммированы данные об участии TLRs и NF- κ B в механизме обострения БА и их связи с окислительным стрессом [49]. При определенных концентрациях активные формы кислорода могут влиять на клеточные сигнальные пути и молекулы на цитоплазматическом и ядерном уровнях. В этом контексте окислительная модуляция TLRs и NF- κ B имеет важное значение для терапевтического контроля БА.

Таким образом, TLRs вовлечены в активацию провоспалительных транскрипционных факторов NF- κ B и AP-1 и развитие хронического воспаления при БА.

Взаимоотношения толл-подобных рецепторов и провоспалительных ядерных транскрипционных факторов при бронхиальной астме

Противовоспалительное действие ГКС реализуется за счет их связывания с GR, который подавляет активность транскрипционных факторов, регулирующих экспрессию NF- κ B, AP-1 и IRF. Данный механизм известен как трансрепрессия и является основной мишенью для действия ГКС [3]. С другой стороны, ГКС также подавляют TLR-сигнализацию через индукцию эндогенных ингибиторов (например, MKP-1 и GILZ) [37]. Важной мишенью действия ГКС является TLR-зависимая продукция интерферона. Так, введение ГКС сопровождалось усилением регуляции сигнального пути PPAR, что приводило к ослаблению/подавлению продукции TLR-зависимого интерферона [50]. Центральной воспалительной молекулой в PRR-путях, играющих значимую роль в индукции и прогрессировании воспаления, является рецептор NLRP3 (nod-like receptor with pyrin domain containing 3). В свою очередь, TLR2 играет важную роль в регулировании воспаления посредством NLRP3 [51]. Вышеизложенное указывает на тесную связь провоспалительных факторов GR и PPARs с TLRs.

Интересно, что существует достаточно доказательств, демонстрирующих двусторонние взаимосвя-

зи между TLRs и PPARs [12]. Так, активация TLRs сопровождается гиперэкспрессией PPAR β/δ и подавлением активности PPAR α и PPAR γ через NF- κ B [11].

Эксперименты *in vitro* показали, что TLR4 участвует в прогрессировании иммуноглобулиновой нефропатии (IgAN) путем индукции провоспалительных цитокинов, агонисты PPAR γ оказывают противовоспалительное действие путем подавления экспрессии и активности TLR4 [52]. Активация PPAR γ подавляет пролиферацию и индуцирует апоптоз раковых клеток пищевода путем ингибирования TLR4-зависимого MAPK-пути [53]. Стоит отметить, что следствием ослабленной экспрессии PPARs является повышение уровня провоспалительных цитокинов и инициация воспалительной реакции. Эти результаты показывают, что существует перекрестная связь между PPARs и TLRs, которая регулирует воспалительную реакцию при различных заболеваниях. Понимание противоположных регуляторных эффектов и связанных с ними механизмов влияния TLRs и PPAR на воспалительный сигнальный каскад является крайне важным и может привести к разработке альтернативных стратегий профилактики и лечения БА.

Представленные данные свидетельствуют, что как стимуляция PPARs может влиять на уровень экспрессии TLRs, так и TLRs обладают способностью модулировать экспрессию PPARs. Взаимоотношения между PPARs и TLRs и их способность оказывать влияние на активность NF- κ B могут быть важной терапевтической мишенью в лечении БА.

Заключение

Бронхиальная астма является хроническим, гетерогенным воспалительным заболеванием с сложным этиопатогенезом и прогрессирующим течением. Несмотря на эффективность традиционных методов лечения БА, у ряда пациентов сохраняются частые обострения при быстро прогрессирующем ухудшении легочной функции. Среди причин недостаточной эффективности терапии при некоторых фенотипах БА, обсуждается роль повышенной экспрессии ряда цитокинов и нарушение функционирования и взаимоотношений ядерных транскрипционных факторов.

Механизмы, связанные с развитием и прогрессированием БА, обусловлены активацией внутриклеточных сигнальных путей и воспалительных генов в ответ на действие аллергенов и других триггеров. Ядерные транскрипционные факторы являются регуляторами транскрипции генов, вовлеченных в модуляцию активности воспалительных процессов. К провоспалительным ядерным транскрипционным факторам относятся AP-1 и NF- κ B, к противовоспалительным – GR и

PPARs. Между про- и противовоспалительными факторами существует тесная взаимосвязь. Так, PPARs проявляют противовоспалительный эффект через ингибирование провоспалительного фактора NF- κ B. GR-опосредованная модуляция активности воспалительных генов обусловлена связыванием противовоспалительного фактора GR с провоспалительными транскрипционными факторами AP-1 и NF- κ B. Нарушение взаимоотношений про- и противовоспалительных факторов приводит к инициации и прогрессированию хронического воспаления.

Толл-подобные рецепторы — участники врожденных и адаптивных иммунных реакций, также вовлечены в инициацию воспаления. Стоит отметить, что модуляция TLRs-сигнализации может быть направлена как на активацию, так и на разрешение воспалительной реакции в дыхательных путях. Сигнальные пути TLRs прежде всего направлены на активацию NF- κ B и AP-1, провоспалительная активность которых подавляется посредством влияния PPARs и GR. В то же время, TLRs также обладают способностью модулировать экспрессию PPARs, а PPARs способны влиять на уровень экспрессии TLRs.

Таким образом, между TLRs и ядерными транскрипционными факторами существуют взаимоотношения, которые могут быть точкой приложения для терапии БА.

Литература

(п.п. 1; 3-53 см. References)

2. Кыткова О.Ю., Гвозденко Т.А., Антонюк М.В. Современные аспекты распространенности хронических бронхолегочных заболеваний. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2017; 64: 94–100.

References

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA). 2018.
2. Куткова О.Ю., Гвозденко Т.А., Антонюк М.В. Modern aspects of the prevalence of chronic bronchopulmonary diseases. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2017. 64: 94–100. (in Russian)
3. Karolien De. Bosscher, Ilse M. Beck, Lien. Dejager, Nadia. Bougarne, Anthoula. Gaigneaux, Sébastien. Chateauvieux, et al. Selective modulation of the glucocorticoid receptor can distinguish between transrepression of NF- κ B and AP-1. *Cell Mol Life Sci*. 2014; 71(1): 143–63. doi: 10.1007/s00018-013-1367-4
4. Schuliga M. NF- κ B signaling in chronic inflammatory airway disease. *Biomolecules*. 2015; 5: 1266–83. doi: 10.3390/biom5031266
5. Steven Timmermans, Jolien Souffriau, Claude Libert. A General Introduction to Glucocorticoid Biology. *Front Immunol*. 2019; 10: 1545. doi: 10.3389/fimmu.2019.01545
6. Muralikumar S., Vetrivel U., Narayanasamy A., Das U.N. Probing the intermolecular interactions of PPAR γ -LBD with polyunsaturated fatty acids and their anti-inflammatory metabolites to infer most potential binding moieties. *Lipids Health Dis*. 2017; 16: 17. doi: 10.1186/s12944-016-0404-3

7. Su X., Zhou G., Wang Y., Yang X., Li L., Yu R., Li D. The PPAR β / δ agonist GW501516 attenuates peritonitis in peritoneal fibrosis via inhibition of TAK1-NF κ B pathway in rats. *Inflammation*. 2014; 37: 729–37. doi: 10.1007/s10753-013-9791-z
8. Mandakh Bekhbat., Sydney A. Rowson., Gretchen N. Neigh. Checks and Balances: the Glucocorticoid Receptor and NF κ B in Good Times and Bad. *Front Neuroendocrinol*. 2017; 46: 15–31. doi: 10.1016/j.yfrne.2017.05.001
9. Clark A.R., Belvisi M.G. Maps and legends: the quest for dissociated ligands of the glucocorticoid receptor. *Pharmacol. Ther*. 2012; 134: 54–67. doi: 10.1016/j.pharmthera.2011.12.004
10. Mahmoud M. Mostafa, Christopher F. Rider, Suharsh Shah, Suzanne L. Traves, Paul M.K. Gordon, Anna Miller-Larsson. Glucocorticoid-driven transcriptomes in human airway epithelial cells: commonalities, differences and functional insight from cell lines and primary cells. *BMC Med Genomics*. 2019; 12: 29. doi: 10.1186/s12920-018-0467-2
11. Chistyakov D.V., Aleshin S.E., Astakhova A.A., Sergeeva M.G., Reiser G. Regulation of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) alpha and -gamma of rat brain astrocytes in the course of activation by toll-like receptor agonists. *J Neurochem*. 2015; 134(1): 113–24. doi: 10.1111/jnc.13101
12. Nasim Dana, Golnaz Vaseghi, Shaghayegh Haghjooy Javanmard. Crosstalk between Peroxisome Proliferator-Activated Receptors and Toll-Like Receptors: A Systematic Review. *Adv Pharm Bull*. 2019; 9(1): 12–21. doi: 10.15171/apb.2019.003
13. MacLeod H., Wetzler L.M. T cell activation by TLRs: A role for TLRs in the adaptive immune response. *Sci STKE*. 2007; 2007:pe48. doi: 10.1126/stke.4022007pe48
14. Chun E., Lee S.H., Lee S.Y., Shim E.J., Cho S.H., Min K.U., et al. Toll-like receptor expression on peripheral blood mononuclear cells in asthmatics; implications for asthma management. *J Clin Immunol*. 2010; 30: 459–64. doi: 10.1007/s10875-009-9363-z
15. Na Ye, Ye Ding, Christopher Wild, Qiang Shen, Jia Zhou. Small Molecule Inhibitors Targeting Activator Protein 1 (AP-1). *J Med Chem*. 2014; 57(16): 6930–48. doi: 10.1021/jm5004733
16. Wang A., Al-Kuhlani M., Johnston S.C., Ojcius D.M., Chou J., Dean D. Transcription factor complex AP-1 mediates inflammation initiated by Chlamydia pneumoniae infection. *Cell Microbiol*. 2013; 15: 779–94. doi: 10.1111/cmi.12071
17. Liu H., Yang X., Hou W. Correlation of c-fos protein expression with neuropeptide content in the lung of bronchial asthmatic rat. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014; 7: 8657–65.
18. Anna Gungl, Valentina Biasin, Jochen Wilhelm, Andrea Olschewski, Grazyna Kwapiszewska, Leigh M. Marsh. Fra2 Overexpression in Mice Leads to Non-allergic Asthma Development in an IL-13 Dependent Manner. *Front Immunol*. 2018; 9: 2018. doi: 10.3389/fimmu.2018.02018
19. Tian B., Zhao Y., Sun H., Zhang Y., Yang J., Brasier A.R. BRD4 Mediates NF κ B-dependent Epithelial-Mesenchymal Transition and Pulmonary Fibrosis via Transcriptional Elongation. *The American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2016; 311(6): L1183–L201. doi: 10.1152/ajplung.00224.2016
20. Sun J., Huang N., Ma W., Zhou H., Lai K. Protective effects of metformin on lipopolysaccharide-induced airway epithelial cell injury via NF- κ B signaling inhibition. *Mol Med Rep*. 2019; 19(3): 1817–23. doi: 10.3892/mmr.2019.9807
21. Yong Wang, Jie-Sen Zhou, Xu-Chen Xu, Zhou-Yang Li, Hai-Pin Chen, Song-Min Ying. Endoplasmic reticulum chaperone GRP78 mediates cigarette smoke-induced necroptosis and injury in bronchial epithelium. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018; 13: 571–81. doi: 10.2147/COPD.S150633
22. Weikum E.R., Knuesel M.T., Ortlund E.A., Yamamoto K.R. Glucocorticoid receptor control of transcription: precision and plasticity via allosteric. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*. 2017; 18: 159–74. doi: 10.1038/nrm.2016.152
23. Ratman D., Vanden Berghe W., Dejager L., Libert C., Tavernier J., Beck I.M., et al. How glucocorticoid receptors modulate the activity of other transcription factors: a scope beyond tethering. *Mol. Cell. Endocrinol*. 2013; 380: 41–54. doi: 10.1016/j.mce.2012.12.014

24. Kytikova O.Y., Gvozdenko T.A., Vitkina T.I. Oxidative DNA Damage in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Older Patients. *Advances in Gerontology*. 2017; 7 (2): 163–5.
25. Patel B., Mann G.E., Chapple S.J. Concerted redox modulation by sulforaphane alleviates diabetes and cardiometabolic syndrome. *Free Radic Biol Med*. 2018; 122: 150–60. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.02.004
26. Magadum A., Engel F.B. PPAR β / δ : Linking Metabolism to Regeneration. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(7). pii: E2013. doi: 10.3390/ijms19072013
27. Banno A., Reddy A.T., Lakshmi S.P., Reddy R.C. PPARs: Key Regulators of Airway Inflammation and Potential Therapeutic Targets in Asthma. *Nucl Receptor Res*. 2018; 5. pii: 101306. doi: 10.11131/2018/101306
28. Wang Q., Umar Imam M., Yida Z., Wang F. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) as a target for concurrent management of diabetes and obesity-related cancer. *Curr Pharm Des*. 2017; 23: 3677–88. doi: 10.1016/j.immuni.2015.11.015
29. Nobs S.P., Kopf M. PPAR- γ in innate and adaptive lung immunity. *J Leukoc Biol*. 2018; 104(4): 737–41. doi: 10.1002/JLB.3MR0118-034R
30. Yoon Y.S., Kim S.Y., Kim M.J., Lim J.H., Cho M.S., Kang J.L. PPARgamma activation following apoptotic cell instillation promotes resolution of lung inflammation and fibrosis via regulation of efferocytosis and proresolving cytokines. *Mucosal Immunol*. 2015; 8(5): 1031–46. doi: 10.1038/mi.2014.130
31. Anderson J.R., Mortimer K., Pang L., Smith K.M., Bailey H., Hodgson D.B. Evaluation of the PPAR-gamma Agonist Pioglitazone in Mild Asthma: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *PLoS ONE*. 2016; 11(8): e0160257. doi: 10.1371/journal.pone.0160257
32. Lakshmi S.P., Reddy A.T., Banno A., Reddy R.C. Airway Epithelial Cell Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Regulates Inflammation and Mucin Expression in Allergic Airway Disease. *J Immunol*. 2018; 201(6): 1775–83. doi: 10.4049/jimmunol.1800649
33. Hou Y., Moreau F., Chadee K. PPAR γ is an E3 ligase that induces the degradation of NF κ B/p65. *Nat Commun*. 2012; 3: 1300. doi: 10.1038/ncomms2270
34. Diamant G., Dikstein R. Transcriptional control by NF- κ B: elongation in focus. *Biochim Biophys Acta*. 2013; 1829: 937–45. doi: 10.1016/j.bbagr.2013.04.007
35. Wang W., Bai L., Qiao H., Lu Y., Yang L., Zhang J. The protective effect of fenofibrate against TNF- α -induced CD40 expression through SIRT1-mediated deacetylation of NF- κ B in endothelial cells. *Inflammation*. 2014; 37: 177–85.
36. Scirpo R., Fiorotto R., Villani A., Amenduni M., Spirli C., Strazzabosco M. Stimulation of nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor- γ limits NF- κ B-dependent inflammation in mouse cystic fibrosis biliary epithelium. *Hepatology*. 2015; 62: 1551–62. doi: 10.1002/hep.28000
37. Busillo J.M., Cidlowski J.A. The five Rs of glucocorticoid action during inflammation: ready, reinforce, repress, resolve, and restore. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2013; 24: 109–19. doi: 10.1016/j.tem.2012.11.005
38. Zakeri A., Russo M. Dual Role of Toll-like Receptors in Human and Experimental Asthma Models. *Front Immunol*. 2018; 9: 1027. doi: 10.3389/fimmu.2018.01027
39. Mirotti L., Alberca Custodio R.W., Gomes E., Rammauro F., de Araujo E.F., Garcia Calich V.L. et al. CpG-ODN shapes alum adjuvant activity signaling via MyD88 and IL-10. *Front Immunol*. 2017; 8: 47. doi: 10.3389/fimmu.2017.00047
40. Lv J., Yu Q., Lv J., Di C., Lin X., Su W. et al. Airway epithelial TSLP production of TLR2 drives type 2 immunity in allergic airway inflammation. *Eur J Immunol*. 2018; 48 (11): 1838–50. doi: 10.1002/eji.201847663
41. Athari S.S., Athari S.M., Beyzay F., Movassaghi M., Mortaz E., Taghavi M. Critical role of Toll-like receptors in pathophysiology of allergic asthma. *Eur J Pharmacol*. 2017; 808: 21–7. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.11.047
42. Christou E.A.A., Giardino G., Stefanaki E., Ladomenou F. Asthma: An Undermined State of Immunodeficiency. *Int Rev Immunol*. 2019; 1–9. doi: 10.1080/08830185.2019.1588267
43. Yu Y., Yip K.H., Tam I., Sam S.W., Ng C.W., Zhang W. et al. Differential effects of the toll-like receptor 2 agonists, PGN and Pam3CSK4 on anti-IgE induced human mast cell activation. *PLoS One*. 2014; 9(11): e112989. doi: 10.1371/journal.pone.0112989
44. Suurmond J., Dorjée A.L., Knol E.F., Huizinga T.W.J., Toes R. EM. Differential TLR-induced cytokine production by human mast cells is amplified by Fc ϵ RI triggering. *Clin Exp Allergy*. 2015; 45: 788–96. doi: 10.1111/cea.12509
45. Kvarnhammar A.M., Cardell L.O. Pattern-recognition receptors in human eosinophils. *Immunology*. 2012; 136: 11–20. doi: 10.1111/j.1365-2567.2012.03556.x
46. Yang D., Chen Q., Su S.B., Zhang P., Kurosaka K., Caspi R.R. et al. Eosinophil-derived neurotoxin acts as an alarmin to activate the TLR2-MyD88 signal pathway in dendritic cells and enhances Th2 immune responses. *J Exp Med*. 2008; 205(1): 79–90. doi: 10.1084/jem.20062027
47. Jiang H., Duan J., Xu K., Zhang W. Resveratrol protects against asthma-induced airway inflammation and remodeling by inhibiting the HMGB1/TLR4/NF- κ B pathway. *Exp Ther Med*. 2019; 18(1): 459–66. doi: 10.3892/etm.2019.7594
48. Yang Q., Liu X., Yao Z., Mao S., Wei Q., Chang Y. Penhexylidene hydrochloride inhibits the release of high-mobility group box 1 in lipopolysaccharide-activated RAW264.7 cells and cecal ligation and puncture-induced septic mice. *J Surg Res*. 2014; 186: 310–7. doi: 10.1016/j.jss.2013.08.015
49. Vikas Mishra, Jaspreet Banga, Patricia Silveyra. Oxidative stress and cellular pathways of asthma and inflammation: Therapeutic strategies and pharmacological targets. *Pharmacol Ther*. 2018; 181: 169–82. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.08.011
50. Diez D., Goto S., Fahy J.V., Erle D.J., Woodruff P.G., Wheelock A.M. et al. Network analysis identifies a putative role for the PPAR and type I interferon pathways in glucocorticoid actions in asthmatics. *BMC Med Genomics*. 2012; 5: 27. doi: 10.1186/1755-8794-5-27
51. Bruchard M., Rebé C., Derangère V., et al. The receptor NLRP3 is a transcriptional regulator of T H 2 differentiation. *Nat Immunol*. 2015; 16: 859–70.
52. Zou J.N., Xiao J., Hu S.S., Fu C.S., Zhang X.L., Zhang Z.X. et al. Toll-like Receptor 4 Signaling Pathway in the Protective Effect of Pioglitazone on Experimental Immunoglobulin A Nephropathy. *Chin Med J (Engl)*. 2017; 130(8): 906–13. doi: 10.4103/0366-6999.204101
53. Wu K., Yang Y., Liu D., Qi Y., Zhang C., Zhao J. et al. Activation of PPARgamma suppresses proliferation and induces apoptosis of esophageal cancer cells by inhibiting TLR4-dependent MAPK pathway. *Oncotarget*. 2016; 7(28): 44572–82. doi: 10.18632/oncotarget.10067

Сведения об авторах:

Кытикova Оксана Юрьевна, доктор мед. наук, науч. сотр. лаб. восстановительного лечения; e-mail: kytikova@yandex.ru;
Новгородцева Татьяна Павловна, доктор биол. наук, проф., зам. директора по научной работе, гл. науч. сотр. лаб. биомедицинских исследований; e-mail: nauka@niivl.ru;
Денисенко Юлия Константиновна, доктор биол. наук, зав. лаб. биомедицинских исследований; e-mail: karaman@inbox.ru;
Антонюк Марина Владимировна, доктор мед. наук, проф., зав. лаб. восстановительного лечения; e-mail: antonyukm@mail.ru;
Гвозденко Татьяна Александровна, доктор мед. наук, проф. РАН, гл. науч. сотр. лаб. восстановительного лечения; e-mail: vfdnz@mail.ru