

УДК 616.33-002:579.84+616-003.811-091.816

Д. Г. Новиков, А. В. Кононов

Омская государственная медицинская академия
ул. Ленина, 12, Омск, 644043, Россия
E-mail: acarina@yandex.ru

РОЛЬ ЯДЕРНОГО ФАКТОРА κB В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА И РАКА ЖЕЛУДКА КИШЕЧНОГО ТИПА

Колонизация *H. pylori* (НР) слизистой оболочки желудка (СОЖ) всегда приводит к воспалению [1]. При персистенции мононуклеарного воспалительного инфильтрата в СОЖ развивается хронический НР-ассоциированный гастрит. Цепь патологических изменений в СОЖ при этом заболевании получила название каскада Соггеа. Первым его этапом является хронический активный неатрофический хеликобактерный гастрит, сменяющийся атрофическим с наличием кишечной метаплазии. Последний проявляется прогрессирующей утратой желез и заменой их железами, сходными по строению с кишечными. Впоследствии повреждение генома эпителиоцитов СОЖ активными формами азота и кислорода способствует появлению дисплазии, завершающейся возникновением аденокарциномы желудка [2]. Установлено, что из 100 лиц, инфицированных НР, рак желудка развивается у двоих на 5–6-м десятилетиях жизни [1].

Как и при других воспалительных заболеваниях, при НР-ассоциированном гастрите выделяется широкий спектр провоспалительных цитокинов [1]. Одним из главных компонентов, обеспечивающих экспрессию их генов, является фактор транскрипции – ядерный фактор – κB (NF- κB) [3]. При этом его активация определяется штаммом НР. Восточно-азиатские варианты НР в отличие от западных способны вызывать более выраженную активацию NF- κB и, как следствие, более выраженный воспалительный ответ, что связано с меньшей вариабельностью *Ca γ A* – протеина НР [4].

Накоплены многочисленные, зачастую противоречивые, данные о различных механизмах активации NF- κB при хеликобактерном гастрите. Однако не существует комплексного обзора роли NF- κB в развитии и прогрессировании хронического гастрита.

Экспрессия иммуногистохимической метки NF- κB . Экспрессия NF- κB на основании иммуногистохимической (ИГХ) метки в нормальной СОЖ у хеликобактер-негативных пациентов незначительна по сравнению с хеликобактер-позитивными [5]. В других случаях за нормальную принимается ткань, полученная при резекции желудка по поводу аденокарциномы, но не относящаяся к опухоли. Результаты таких исследований указывают либо на отсутствие ИГХ метки в нормальной ткани [6], либо на наличие ее (метки RelA) исключительно в цитоплазме, но не в ядре [7]. У пациентов с хеликобактерным гастритом выраженность ИГХ метки коррелирует с такими показателями Сиднейской системы, как активность гастрита, обсемененность НР, атрофия, но не кишечная метаплазия [8].

Пути активации NF- κB . Рассматриваемый ядерный фактор является представителем семейства Rel белков. Внутри него выделяют две группы протеинов. Первую группу составляют p50 (NF- $\kappa B1$) и p52 (NF- $\kappa B2$), которые синтезируются в виде предшественников p105 и p100 соответственно. Зрелые формы образуются в результате протеолиза и имеют в своем составе Rel-гомологичный домен, включающий в себя

участки связывания ДНК и димеризации. В другую группу входят белки, не проходящие стадию созревания: p65 (RelA), Rel (c-Rel), RelB. Наряду с Rel-гомологичным доменом они имеют один или несколько доменов активации транскрипции. Представители обеих групп способны к образованию гомо- и гетеродимеров, например NF-κB, – это p50–p65 (NF-κB1 / RelA) гетеродимер [3].

В цитоплазме клетки NF-κB находится в неактивном состоянии, будучи связанным со своим ингибитором IκB. На сегодняшний день описаны следующие члены семейства IκB: IκBα, IκBβ, BCL-3, IκBε, IκBγ, IκBζ, IκBNS, а также незрелые формы Rel белков p105 и p100 [9].

Согласно уже устоявшимся представлениям, существует два основных пути активации NF-κB. Классический путь связан с трансдукцией рецепторного сигнала, осуществляемой при помощи адаптерных протеинов, ассоциированных с рецептором протеинкиназ, митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК) и завершающегося активацией комплекса IκB-киназ (ИКК). Комплекс представлен двумя функциональными субъединицами (ИККα, ИККβ) и одной регуляторной (ИККγ) (синоним – эссенциальный модификатор NF-κB: NEMO). При этом наибольшую каталитическую активность проявляет ИККβ в отношении IκBα, фосфорилируя его по специфическим сериновым остаткам. Это необходимо для последующей его убиквитинизации. Меченный убик-

витином (Ub) IκB подвергается разрушению в 26S протеасоме, тогда как освободившийся NF-κB поступает в ядро и, связываясь с регуляторными областями генов, активирует их транскрипцию (рис. 1, а) [10].

При альтернативном пути в качестве неактивной формы NF-κB выступает димер, имеющий в составе незрелый белок. Фосфорилирование при помощи ИКК (в случае p100 – ИККα) и убиквитинизация приводят к процессингу белка в протеасоме, что сопровождается его активацией (рис. 1, б) [11].

Кроме того, активация NF-κB может происходить в ответ на ультрафиолетовое излучение (рис. 1, в) [10]. Еще один путь активации имеет место при оксидативном стрессе, повреждении ДНК. После действия повреждающего фактора субъединица NEMO подвергается связыванию SUMO (small ubiquitin-like modifier) за счет специфической лигазы – PIAS (Protein inhibitor of activated STAT). При этом NEMO образует комплекс с белками – PIDD (p53-inducible death domain-containing protein) и RIP1 (Receptor interacting protein 1), подвергаясь фосфорилированию ATM (Ataxia telangiectasia-mutated) киназой. За фосфорилированием следует убиквитинизация, однако она не приводит к разрушению комплекса, а позволяет ему транслоцироваться в цитоплазму, где он активирует комплекс ИКК (рис. 1, г) [10].

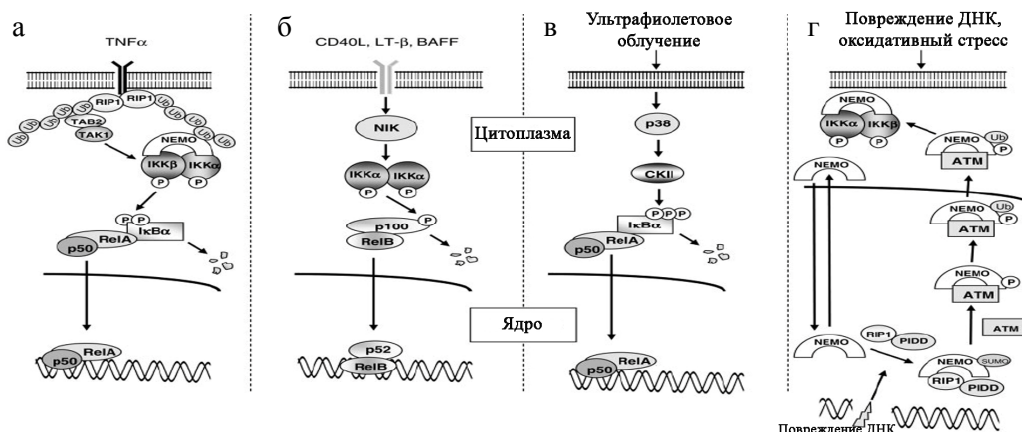


Рис. 1. Пути активации NF-κB (по M. Neumann и соавт. [10], с изменениями):

а – классический; б – альтернативный; в – активация в ответ на ультрафиолетовое облучение; г – активация в ответ на повреждение ДНК, оксидативный стресс

Данные новейших исследований указывают на необходимость убиквитинизации не только в процессе протеолиза IκB, но при вовлечении адаптерных белков и ИКК в описанные пути активации NF-κB [12].

NF-κB-зависимая экспрессия генов хемокинов и молекул адгезии. Наиболее известным молекулярным каскадом при НР-ассоциированном гастрите, в качестве звена которого присутствует NF-κB, является активация экспрессии интерлейкина-8 (IL-8) [13; 14]. Он (хемокин CXCL8 [15]) выступает в роли аттрактанта для нейтрофилов, определяя такой морфологический критерий хронического хеликобактерного гастрита, как активность [1]. Пусковой механизм этого каскада связан с поступлением в эпителиоцит СОЖ продукта метаболизма НР – пептидогликана посредством бактериальной системы секреции IV типа, кодируемой *sag*-островком патогенности [13; 14]. В то же время данные о том, какой именно продукт *sag* связан с этим процессом, противоречивы. Так, в одной из последних публикаций имеются сведения о роли в этом процессе *CagA*-белка [13], тогда как в другой указано, что для активации экспрессии IL-8 посредством NF-κB необходимы продукты генов *sagE*, *sagG*, *sagH*, *sagI*, *sagL*, *sagM*, но не *sagA* [14]. В то же время данные молекулярно-биологических исследований указывают на ключевую роль белка *CagD* как компонента системы секреции IV типа в доставке *CagA* в эпителиальные клетки хозяина [16]. Дальнейший путь активации обусловлен взаимодействием пептидогликана с патогенраспознающей молекулой Nod1, локализованной в цитоплазме эпителиоцита СОЖ [14]. Вслед за этим происходит лигандзависимая самоассоциация Nod1, которая делает возможным связывание RICK (CARD-containing kinase) и RIP киназ. Это повышает их сродство к ИККγ, приводя к активации комплекса ИКК и, как следствие, активации NF-κB по классическому пути (рис. 2) [17]. В то же время другая исследовательская группа не показала участия Nod1 в активации экспрессии IL-8 в эпителиоцитах СОЖ [18].

В активации NF-κB в эпителиоцитах СОЖ может участвовать и непосредственно *CagA*. Он запускает активацию следующего каскада протеинкиназ: Ras – Raf – Mek – Erk.

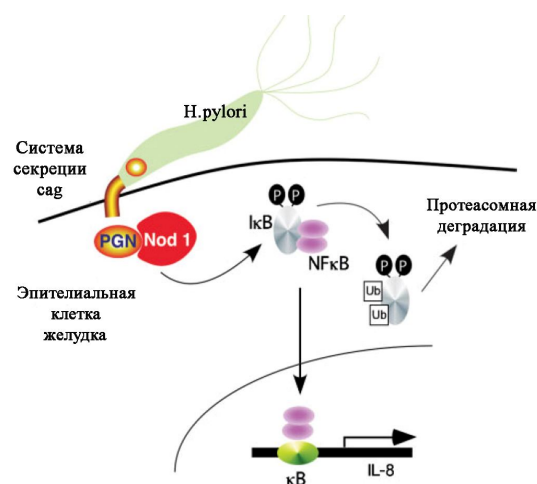


Рис. 2. NF-κB-зависимая активация экспрессии IL-8 (по R. M. Jr. Peek и соавт. [14], с изменениями). PGN – пептидогликан, Ub – убиквитин

Последняя приводит к активации NF-κB и экспрессии гена IL-8 [4]. Выраженность экспрессии интерлейкина-8, обусловленной активацией описанного каскада, зависит от штамма НР: азиатские штаммы приводят к более интенсивной экспрессии гена по сравнению с европейскими [4]. Описанные различия между штаммами объяснялись большей аффинностью эукариотической фосфатазы SHP-2 (обусловленной ее меньшей вариабельностью) к *CagA*-протеину азиатских штаммов НР, тирозиновые остатки которого она фосфорилирует [14]. Однако было показано, что *CagA*-зависимый каскад «Ras – Raf – Mek – Erk – NF-κB – IL-8» не связан с фосфорилированием *CagA* протеинкиназой SHP-2 [4].

Предложен еще один механизм активации экспрессии гена IL-8, схожий с активацией toll-подобных рецепторов (TLR) и рецептора интерлейкина-1 (IL-1R) (рис. 3). При этом процесс активации NF-κB связан с белками: TAK1 (TGF-β activated kinase 1, синоним MAP3K7 mitogen-activated protein kinase kinase kinase 7), TRAF6 (TNFR-associated factor 6) и MyD88 (myeloid differentiation factor 88). Однако IRAK (IL-1 receptor associated kinase) в этом процессе не участвует, что позволило предположить активацию MyD88 рецепторнезависимым способом, связанным с гипотетическим продуктом *sag*, но *CagA* в эксперименте не взаимодействует с MyD88 [18]. Интересен тот факт, что при неактивном состоянии

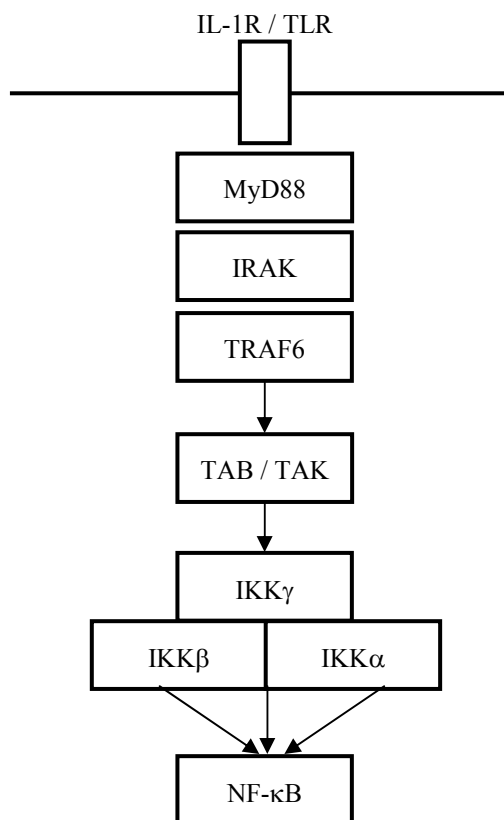


Рис. 3. IL-1R / TLR-зависимая активация NF-κB (по T. Lawrence и соавт. [50], с изменениями).

IL-1R – рецептор интерлейкина-1; TLR – толл-подобный рецептор (Toll-like receptor); MyD88 – фактор миелоидной дифференцировки 88 (myeloid differentiation factor 88); IRAK – интерлейкин-1 рецептор ассоциированная киназа (IL-1 receptor associated kinase); TRAF6 – ассоциированный с рецептором фактора некроза опухолей фактор-6 (TNFR-associated factor-6); TAB – белок, связывающий киназу, активируемую трансформирующим фактором роста β (TGF-β activated kinase binding protein); TAK – киназа, активируемая трансформирующим фактором роста-β (TGF-β activated kinase); IKK – κB киназа; NF-κB – ядерный фактор κB

NF-κB с промотором гена IL-8 связан другой белок – NRF (NF-κB repressing factor), препятствующий транскрипции гена. Однако при воздействии на исследуемую культуру клеток эпителия СОЖ НР или IL-1β NRF выступает в роли коактиватора NF-κB и является необходимым для экспрессии IL-8 [19].

Посредством активации NF-κB по классическому пути в эпителиоцитах СОЖ инициируется экспрессия и другого хемокина – RANTES (regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted, синоним CCL-5 [15]) [20]. Он является хемоаттрактантом для Т-лимфоцитов памяти и моноцитов

[15], что обуславливает еще один морфологический критерий хронического хеликобактерного гастрита – мононуклеарный воспалительный инфильтрат [1]. Персистирующая экспрессия RANTES ассоциирована с продолжительной инфильтрацией Т-лимфоцитами памяти СОЖ после эрадикации НР [21]. Активация NF-κB в данном случае происходит посредством IKK и NIK (NF-κB-inducing kinase), при этом их вовлечение в каскад киназных реакций не связано с IL-1R / TLR рецепторами [20]. С участием тех же киназ происходит активация NF-κB при экспрессии моноцитарного хемокина, входящего в одно семейство с RANTES – MIP-1 (macrophage-inflammatory protein, синоним CCL-2 [15]) [22].

Наряду с хемокинами привлечение клеток воспалительного инфильтрата обеспечивается экспрессией адгезивных молекул ICAM-1, VCAM-1 на поверхности эндотелия капилляров СОЖ. Этот процесс связан с активацией NF-κB в эндотелиоцитах в ответ на хеликобактерную инфекцию [23]. Также NF-κB зависимая экспрессия адгезивных молекул может стимулироваться фактором некроза опухолей α (TNF-α) [24].

NF-κB-зависимая экспрессия генов IL-1B и IL-6. Высвобождение хемокинов и аттракция моноцитов, дифференцирующихся в макрофаги, способствует дальнейшему развитию и прогрессированию воспаления в СОЖ. Одну из ключевых ролей в этом процессе играет продуцируемый макрофагами интерлейкин-1β (IL-1β) [1]. Основной механизм иницирования транскрипции гена IL-1B связан с NF-κB и включает в себя два пути [25]. Оба из них связаны с взаимодействием липополисахарида (LPS) НР с TLR-4, локализованным на поверхности макрофага (рис. 3). С цитоплазматическим доменом активированного рецептора связывается адаптерный протеин MyD88. Затем, при первом пути в комплекс вовлекается серинтреониновая киназа IRAK1. Она фосфорилируется и диссоциирует из комплекса, ассоциируясь с белком TRAF6. [25]. Он, в свою очередь, приводит к взаимодействию адаптерных белков TAB1 и TAB2 (TGF-β activated kinase 1 binding protein 1, -2, синоним MAP3K7IP1, -2 – MAP3K7 interacting protein 1, -2) с активируемой ими киназой TAK1. Этот комплекс обеспечивает даль-

нейший путь ИКК / NF-κB [11; 15]. Другой путь связан с взаимодействием MyD88 с фосфатидилинозитол-3-киназой (PI3K). В свою очередь PI3K активирует гуанозинтрифосфатазу Rac1. От нее рецепторный сигнал поступает к киназе PAK1 (p21 protein (Cdc42 / Rac)-activated kinase 1). PAK1 обеспечивает активацию NF-κB и экспрессию гена IL-1β, однако неизвестно, является этот процесс ИКК-зависимым или нет [25].

Экспрессия гена другого провоспалительного цитокина IL-6 в макрофагах инициируется путем передачи сигнала, возникающего при взаимодействии белка NP0175 НР с TLR4, аналогичным таковому при экспрессии гена IL-1β. Однако в данном случае показано, что TAK1 способен параллельно с ИКК активировать путь p38 MAPK / MSK1 (mitogen- and stress-activated protein kinase 1). При этом MSK1 фосфорилирует RelA [26].

NF-κB-зависимая экспрессия гена TNF-α. Еще одним важным провоспалительным цитокином, экспрессирующимся в ответ на НР-инфекцию, является TNF-α [14]. Однако данные о регуляции его экспрессии немногочисленны. Известно, что стимулом для экспрессии гена TNF-α в культурах клеток эпителия СОЖ является TNF-α-индуцирующий белок (Tira), кодируемый геном НР, не связанным с sag. Данный белок вызывает активацию NF-κB путем протеасомной деградации IκB, результатом чего является связывание p65 с промотором гена TNF-α и экспрессия этого гена [27]. В свою очередь биологические эффекты TNF-α также взаимосвязаны с активацией NF-κB. Процесс начинается с взаимодействия тримеризованного TNF-α, что приводит к тримеризации его рецептора – TNFR1. При этом на место связанного с цитоплазматическим участком рецептора белка SODD (Silencer of death domain) приходит TRADD (TNFR-associated death domain protein). С TRADD способны связываться TRAF2 и TRAF5, а также RIP1 [11]. Для дальнейшей активации необходимо полиубиквитинирование RIP1. Цепь полиубиквитина связывает субъединицу ИКК – NEMO (см. рис. 1, а) [28]. Кроме того, с RIP1 взаимодействует комплекс TAB2 / TAK1, который обеспечивает активацию ИКК (преимущественно

ИККβ) и разрушение IκB [10]. Транслокация NF-κB в ядро приводит к экспрессии антиапоптотических генов, таких как Bcl-XL. При блокировании сигнала NF-κB TNF-α запускает процесс апоптоза в клетке [11]. Так, использование протеасомных ингибиторов, предотвращающих деградацию IκB в экспериментах на различных линиях клеток рака желудка, приводило к TNF-α-индуцированному апоптозу [29; 30]. Снижение апоптоза – один из факторов каскада Сogea, который приводит к раку желудка [2]. В пользу этого факта свидетельствуют и клинические исследования, указывающие на повышенную продукцию НР-индуктора TNF-α – Tira у пациентов с раком желудка по сравнению с больными, страдающими хроническим гастритом [27].

NF-κB-зависимая экспрессия гена циклооксигеназы-2. Также к снижению апоптоза при хроническом хеликобактерном гастрите приводит повышенная продукция простагландина E2, обусловленная гиперэкспрессией фермента, участвующего в его синтезе, – циклооксигеназы-2 (COX-2) [31]. В свою очередь, фактором транскрипции, участвующим в экспрессии COX-2 в эпителиоцитах СОЖ, является NF-κB. Его активация может осуществляться двумя путями. Первый путь начинается с взаимодействия TLR2 с продуктами НР. Затем происходит последовательная активация фосфатидилинозитолспецифичной фосфолипазы C, протеинкиназы C и тирозинкиназы Src, фосфорилирующей ИККα и -β. Второй путь связан с активацией NIK [32].

NF-κB-зависимая экспрессия гена индуцибельной нитрооксидсинтазы. Снижение апоптоза при длительно существующем хроническом гастрите позволяет сохраняться клонам эпителиальных клеток, имеющих повреждения ДНК [2]. В частности, повреждающим эффектом обладает оксид азота (NO). Основную роль в его синтезе в условиях воспаления играет индуцибельная изоформа фермента нитрооксидсинтазы (iNOS) [33]. При этом исследование, проведенное на культурах клеток эпителия СОЖ, зараженных НР, показывает, что регуляция iNOS осуществляется с помощью NF-κB и его активаторов ИКК и NIK. Подавление сигнального пути NF-κB приводит к снижению содержания матричной РНК (мРНК)

iNOS и усилению апоптоза [34]. Введение в этих условиях экзогенных доноров NO приводит к снижению апоптоза, однако он не достигает исходного уровня. Это обстоятельство указывает на участие iNOS в регуляции апоптоза наряду с другими эффекторами NF-κB [34]. При исследовании биоптатов СОЖ пациентов, инфицированных HP, ИГХ метки iNOS в эпителии не обнаруживались; они наблюдались лишь в клетках воспалительного инфильтрата. Аналогичная ситуация имела место при проведении полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией для выявления мРНК iNOS [35]. С. W. Feng и соавт. [36] показали, что экспрессия iNOS в эпителии СОЖ не наблюдалась у пациентов с нормальной СОЖ, хроническим и атрофическим гастритом, тогда как появлялась при кишечной метаплазии, дисплазии и была наиболее выражена при раке желудка. Таким образом, экспрессия iNOS в эпителиоцитах СОЖ является показателем повреждения их генома. В свою очередь повреждение генома эпителиоцита СОЖ обуславливает развитие аденокарциномы.

Экспрессия NF-κB в ткани аденокарциномы и MALT-лимфомы желудка. Ткань аденокарциномы желудка характеризуется повышенной экспрессией ИГХ метки NF-κB и активацией 26S протеасом, причем имеется прямая корреляция между этими показателями и стадией развития опухоли по классификации TNM [37]. NF-κB в клетках аденокарциномы желудка повышает экспрессию таких противоапоптотических факторов, как HuR (Hu antigen R). Важно отметить, что активация NF-κB в данном случае осуществляется по пути PI-3K / Akt (v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1) [38]. При этом Akt, по-видимому, активирует ИКК, как это наблюдается в других опухолях [39]. Кроме того, IL-1β обеспечивает активацию NF-κB посредством пути, связанного с TLR / IL-1R, приводя к экспрессии гена матриксной металлопротеиназы-9 (ММР-9), что обуславливает способность к инвазии клеток аденокарциномы желудка [40].

Кроме классического пути активации NF-κB, имеющего место в эпителиоцитах СОЖ, LPS HP способен запускать альтернативный путь активации NF-κB (наряду с

классическим) в В-лимфоцитах подслизистой оболочки желудка, посредством ИКК- и NIK-зависимого протеолиза p100. Результатом этого является снижение апоптоза В-лимфоцитов. Возможно, что одновременная активация NF-κB двумя путями может способствовать развитию другой злокачественной опухоли желудка человека – MALT-лимфомы [41].

Таким образом, активация NF-κB играет ключевую роль в процессе канцерогенеза в слизистой оболочке желудка. Она обуславливает цепь событий, приводящих к повреждению генома эпителиоцита СОЖ и возникновению аденокарциномы. Кроме того, дальнейшее клиническое течение аденокарциномы также ассоциировано с активацией NF-κB. Возможно также, что с классическим и альтернативным путями активации NF-κB в В-лимфоцитах связано развитие MALT-лимфомы (рис. 4).

Лечение и прогноз. Модулирование активации NF-κB в эпителиоцитах СОЖ при хроническом хеликобактерном гастрите представляет большой клинический интерес. Способностью подавлять протеасомную деградацию ИκB обладают соединения растительного происхождения: куркумин [42] и экстракт *Artemisia asiatica* [43]. Кроме того, ингибиторы протонной помпы, входящие в стандарт тройной терапии хеликобактерного гастрита, препятствуют активации NF-κB [44]. Для лечения рака желудка может использоваться пэонифлорин, который подавляет ядерную транслокацию NF-κB, а в комбинации с 5-фторурацилом усиливает апоптоз в клетках аденокарциномы желудка [45]. Также перспективным представляется ингибитор протеасом – бортезомиб [46].

Уровень экспрессии NF-κB может иметь значение в плане прогноза течения рака желудка, так как он коррелирует с размерами опухоли, вероятностью лимфогенного метастазирования [7], выживаемостью после химиотерапии [47]. Кроме того, представляется возможным прогнозирование риска развития рака желудка, исходя из данных о генетически детерминированном уровне экспрессии NF-κB. Известен функциональный полиморфизм промотора гена NF-κB1: -94ins / delATTG, связанный с его пониженной промоторной активностью [48]. При

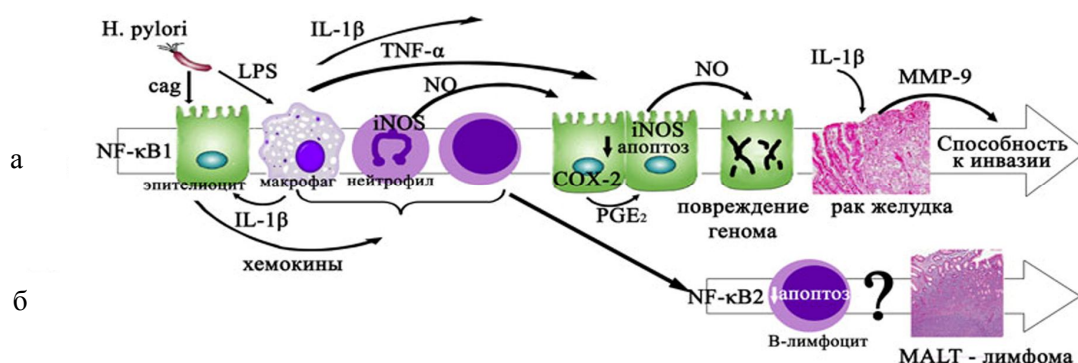


Рис. 4. NF-κB в развитии и прогрессировании хронического хеликобактерного гастрита: а – классический путь активации NF-κB; б – альтернативный путь активации NF-κB

этом было показано, что носительство генотипов -94ins / ins и -94ins / del ассоциировано с повышенным риском развития рака желудка, главным образом, у лиц пожилого возраста [49].

Заключение

NF-κB играет важную роль в развитии и прогрессировании хронического НР-ассоциированного гастрита. При этом активация NF-κB инициируется уже с первого контакта НР с эпителием СОЖ. На протяжении длительного периода NF-κB-зависимыми путями происходит синтез провоспалительных цитокинов, факторов, повреждающих СОЖ и препятствующих апоптозу эпителиоцитов. Это в конечном счете способствует возникновению аденокарциномы желудка. Кроме того, NF-κB определяет дальнейшее клиническое течение опухоли, выражающееся в ее способности к инвазии. Основным путем активации NF-κB является классический. Альтернативный путь имеет место только в В-лимфоцитах и, возможно, с ним связано развитие MALT-лимфомы.

Следует отметить и тот факт, что NF-κB обладает плеiotропным эффектом, выражающимся в способности связываться с промоторами различных генов. Это становится возможным вследствие взаимодействия с NF-κB его ко-супрессоров и ко-активаторов. Об их существовании известно уже более 10 лет. Однако данные рассмотренных в обзоре исследований указывают на наличие лишь одного известного на сегодняшний день ко-активатора NF-κB –

NRF, участвующего в стимулировании экспрессии гена IL-8 при контакте НР с эпителием СОЖ.

Несмотря на имеющиеся противоречия, касающиеся молекулярных путей активации, NF-κB представляет привлекательную мишень для таргетной терапии больных, страдающих НР-ассоциированным гастритом. Кроме того, перспективным представляется прогнозирование риска развития рака желудка с учетом оценки полиморфизма гена NF-κB1.

Список литературы

1. Кононов А. В. Воспаление как основа *Helicobacter pylori* – ассоциированных болезней // Архив патологии. 2006. № 5. С. 3–10.
2. Correa P., Houghton J. Carcinogenesis of *Helicobacter pylori* // Gastroenterology. 2007. Vol. 133, № 2. P. 659–672.
3. Маянский А. Н., Маянский Н. А., Заславская М. И. Нуклеарный фактор – κB и воспаление // Цитокины и воспаление. 2007. Т. 6, № 2. С. 3–9.
4. Brandt S., Kwok T., Hartig R., Konig W., Backert S. NF-κB activation and potentiation of proinflammatory responses by the *Helicobacter pylori* CagA protein // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2005. Vol. 102, № 26. P. 9300–9305.
5. Isomoto H., Somoto H., Mizuta Y., Miyazaki M., Takeshima F., Omagari K., Murase K., Nishiyama T., Inoue K., Murata I., Kohno S. Implication of NF-κB in *Helicobacter pylori*-associated gastritis // Am. J. Gastroenterol. 2000. Vol. 95, № 10. P. 2768–2776.

6. Wang W., Luo H. S., Yu B. P. Expression of NF- κ B and human telomerase reverse transcriptase in gastric cancer and precancerous lesions // *World Journal of Gastroenterology*. 2004. Vol. 10, № 2. P. 177–181.
7. Sasaki N., Morisaki T., Hashizume K., Yao T., Tsuneyoshi M., Noshiro H., Nakamura K., Yamanaka T., Uchiyama A., Tanaka M., Katano M. Nuclear Factor- κ B p65 (RelA) Transcription factor is constitutively activated in human gastric carcinoma tissue // *Clin. Cancer Res.* 2001. Vol. 7, № 12. P. 4136–4142.
8. Doger F. K., Meteoglu I., Ozkara E., Erkul Z. K., Okyay P., Yukselen V. Expression of NF- κ B in *Helicobacter pylori* infection // *Digestive diseases and sciences*. 2006. Vol. 51, № 12. P. 2306–2039.
9. Yamamoto M., Takeda K. Role of nuclear I κ B proteins in the regulation of host immune responses // *J. Infect. Chemother.* 2008. Vol. 14, № 4. P. 265–259.
10. Neumann M., Naumann M. Beyond I κ Bs: alternative regulation of NF- κ B activity // *The FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2007. Vol. 21, № 11. P. 2642–2654.
11. Hayden M. S., Ghosh S. Signaling to NF- κ B // *Genes & Development*. 2004. Vol. 15, № 18. P. 2195–2224.
12. Lang V., Rodriguez M. S. Innate link between NF- κ B activity and ubiquitin-like modifiers // *Biochemical Society Transactions*. 2008. Vol. 36, № 5. P. 853–857.
13. Israel D. A., Peek R. M. Jr. The role of persistence in *Helicobacter pylori* pathogenesis // *Current Opinion in Gastroenterology*. 2006. Vol. 22, № 1. P. 3–7.
14. Peek R. M. Jr., Crabtree J. E. *Helicobacter* infection and gastric neoplasia // *J. Pathol.* 2006. Vol. 208, № 2. P. 233–248.
15. National Center for Biotechnology Information [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>. Дата обращения: 15.01.2010.
16. Cendron L., Couturier M., Angelini A., Barison N., Stein M., Zanotti G. The *Helicobacter pylori* CagD (HP0545, Cag24) protein is essential for CagA translocation and maximal induction of Interleukin-8 secretion // *J. Mol. Biol.* 2009. Vol. 386, № 1. P. 204–217.
17. Inohara N., Koseki T., Lin J., Peso L. del, Lucas P. C., Chen F. F., Ogura Y., Nez G. An induced proximity model for NF- κ B activation in the Nod1 / RICK and RIP signaling pathways // *J. Biol. Chem.* 2000. Vol. 275, № 36. P. 27823–27831.
18. Hirata Y., Ohmae T., Shibata W., Maeda S., Ogura K., Yoshida H., Kawabe T., Oмата M. MyD88 and TNF receptor-associated factor 6 are critical signal transducers in *Helicobacter pylori*-infected human epithelial cells // *J. Immunol.* 2006. Vol. 176, № 6. P. 3796–3803.
19. Bartels M., Schweda A. T., Dreikhausen U., Frank R., Resch K., Beil W., Nourbakhsh M. Peptide-mediated disruption of NF- κ B / NRF interaction inhibits IL-8 gene activation by IL-1 or *Helicobacter pylori* // *J. Immunol.* 2007. Vol. 179, № 11. P. 7605–7613.
20. Mori N., Krensky A. M., Geleziunas R., Wada A., Hirayama T., Sasakawa C., Yamamoto N. *Helicobacter pylori* induces RANTES through activation of NF- κ B // *Inf. Immunity*. 2003. Vol. 71, № 7. P. 3748–3756.
21. Kikuchi T., Kato K., Ohara S., Sekine H., Arikawa T., Suzuki T., Noguchi K., Saito M., Saito Y., Nagura H., Toyota T., Shimosegawa T. The relationship between persistent secretion of RANTES and residual infiltration of eosinophils and memory T lymphocytes after *Helicobacter pylori* eradication // *J. Pathol.* 2000. Vol. 192, № 2. P. 243–250.
22. Mori N., Ueda A., Geleziunas R., Wada A., Hirayama T., Yoshimura T., Yamamoto N. Induction of monocyte chemoattractant protein 1 by *Helicobacter pylori* involves NF- κ B // *Inf. Immunity*. 2001. Vol. 69, № 3. P. 1280–1286.
23. Innocenti M., Thoreson A. C., Ferrero R. L., Strömberg E., Bolin I., Eriksson L., Svennerholm A. M., Quiding-Jarbrink M. *Helicobacter pylori*-induced activation of human endothelial cells // *Inf. Immunity*. 2002. Vol. 70, № 8. P. 4581–4590.
24. Rajan S., Ye J., Bai S., Huang F., Guo Y. L. NF- κ B, but not p38 MAP kinase, is required for TNF- α -induced expression of cell adhesion molecules in endothelial cells // *J. Cel. Biochem.* 2008. Vol. 105, № 2. P. 477–486.
25. Basak C., Pathak S. K., Bhattacharyya A., Mandal D., Pathak S., Kundu M. NF- κ B- and C/EBP β -driven interleukin-1 β gene expression and PAK1-mediated caspase-1 activation play essential roles in interleukin-1 β release from

- Helicobacter pylori* lipopolysaccharide-stimulated macrophages // *J. Biol. Chem.* 2005. Vol. 280, № 6. P. 4279–4288.
26. Pathak S. K., Basu S., Bhattacharyya A., Pathak S., Banerjee A., Basu J., Kundu M. TLR4-dependent NF- κ B activation and mitogen- and stress-activated protein kinase 1-triggered phosphorylation events are central to *Helicobacter pylori* peptidyl prolyl cis-, trans-isomerase (HP0175)-mediated induction of IL-6 release from macrophages // *J. Immunol.* 2006. Vol. 177, № 11. P. 7950–7958.
27. Saganuma M., Yamaguchi K., Ono Y., Matsumoto H., Hayashi T., Ogawa T., Imai K., Kuzuhara T., Nishizono A., Fujiki H. TNF- α -inducing protein, a carcinogenic factor secreted from *H. pylori*, enters gastric cancer cells // *Int. J. Cancer.* 2008. Vol. 123, № 1. P. 117–122.
28. Ea C. K., Deng L., Xia Z. P., Pineda G., Chen Z. J. Activation of IKK by TNF α requires site-specific ubiquitination of RIP1 and polyubiquitin binding by NEMO // *Molecular cell.* 2006. Vol. 22, № 2. P. 245–257.
29. Ueda M., Kokura S., Imamoto E., Naito Y., Handa O., Takagi T., Yoshida N., Yoshikawa T. Blocking of NF- κ B activation enhances the tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis of a human gastric cancer cell line // *Cancer Letters.* 2003. Vol. 193, № 2. P. 177–182.
30. Naito Y., Handa O., Takagi T., Ishikawa T., Imamoto E., Nakagawa S., Yamaguchi T., Yoshida N., Matsui H., Yoshikawa T. Ubiquitin-proteasome inhibitor enhances tumor necrosis factor-alpha-induced apoptosis in rat gastric epithelial cells // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2002. Vol. 2. P. 59–66.
31. Brzozowski T., Konturek P. C., Konturek S. J., Brzozowska I., Pawlik T. Role of prostaglandins in gastroprotection and gastric adaptation // *Journal of Physiology and Pharmacology: An Official Journal of the Polish Physiological Society.* 2005. Vol. 56, № 5. P. 33–55.
32. Chang Y. J., Wu M. S., Lin J. T., Sheu B. S., Muta T., Inoue H., Chen C. C. Induction of Cyclooxygenase-2 overexpression in human gastric epithelial cells by *Helicobacter pylori* involves TLR2 / TLR9 and c-Src-Dependent nuclear Factor-B activation // *Mol. Pharmacol.* 2004. Vol. 66, № 6. P. 1465–1477.
33. Rajnakova A., Goh P. M., Chan S. T., Ngoi S. S., Alponat A., Mochhala S. Expression of differential nitric oxide synthase isoforms in human normal gastric mucosa and gastric cancer tissue // *Carcinogenesis.* 1997. Vol. 18, № 9. P. 1841–1845.
34. Kim J. M., Kim J. S., Jung H. C., Oh Y. K., Chung H. Y., Lee C. H., Song I. S. *Helicobacter pylori* infection activates NF- κ B signaling pathway to induce iNOS and protect human gastric epithelial cells from apoptosis // *Am. J. Physiol. Gastrointestinal and liver physiology.* 2003. Vol. 285, № 6. P. 1171–1180.
35. Zhang X., Ruiz B., Correa P., Miller M. J. Cellular dissociation of NF- κ B and inducible nitric oxide synthase in *Helicobacter pylori* infection // *Free Radical Biology & Medicine.* 2000. Vol. 29, № 8. P. 730–735.
36. Feng C. W., Wang L. D., Jiao L. H., Liu B., Zheng S., Xie X. J. Expression of p53, inducible nitric oxide synthase and vascular endothelial growth factor in gastric precancerous and cancerous lesions: correlation with clinical features // *BMC Cancer.* 2002. Vol. 29. P. 2–8.
37. Wu L., Pu Z., Feng J., Li G., Zheng Z., Shen W. The ubiquitin-proteasome pathway and enhanced activity of NF- κ B in gastric carcinoma // *J. Sur. Oncol.* 2008. Vol. 97, № 5. P. 439–444.
38. Kang M. J., Ryu B. K., Lee M. G., Han J., Lee J. H., Ha T. K., Byun D. S., Chae K. S., Lee B. H., Chun H. S., Lee K. Y., Kim H. J., Chi S. G. NF- κ B activates transcription of the RNA-binding factor HuR, via PI3K-AKT signaling, to promote gastric tumorigenesis // *Gastroenterology.* 2008. Vol. 135, № 6. P. 2030–2042.
39. Huang C. Y., Fong Y. C., Lee C. Y., Chen M. Y., Tsai H. C., Hsu H. C., Tang C. H. CCL5 increases lung cancer migration via PI3K, Akt and NF- κ B pathways // *Biochem. Pharmacol.* 2009. Vol. 77, № 5. P. 794–803.
40. Yamanaka N., Morisaki T., Nakashima H., Tasaki A., Kubo M., Kuga H., Nakahara C., Nakamura K., Noshiro H., Yao T., Tsuneyoshi M., Tanaka M., Katano M. Interleukin-1 β enhances invasive ability of gastric carcinoma through nuclear factor- κ B activation // *Clin. Cancer Res.* 2004. Vol. 10, № 5. P. 1853–1859.
41. Ohmae T., Hirata Y., Maeda S., Shibata W., Yanai A., Ogura K., Yoshida H., Kawabe T., Omata M. *Helicobacter pylori* activates NF- κ B via the alternative pathway in

B lymphocytes // *J. Immunol.* 2005. Vol. 175, № 11. P. 7162–7169.

42. *Foryst-Ludwig A., Neumann M., Schneider-Brachert W., Naumann M.* Curcumin blocks NF- κ B and the motogenic response in *Helicobacter pylori*-infected epithelial cells // *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2004. Vol. 316, № 4. P. 1065–1072.

43. *Choi S. C., Choi E. J., Oh H. M., Lee S., Lee J. K., Lee M. S., Shin Y. I., Choi S. J., Chae J. R., Lee K. M., Lee W. J., Park J. S., Shin C. Y., Oh T. Y., Jun C. D.* DA-9601, a standardized extract of *Artemisia asiatica*, blocks TNF- α -induced IL-8 and CCL20 production by inhibiting p38 kinase and NF- κ B pathways in human gastric epithelial cells // *World Journal of Gastroenterology.* 2006. Vol. 12, № 30. P. 4850–4858.

44. *Handa O., Yoshida N., Fujita N., Tanaka Y., Ueda M., Takagi T., Kokura S., Naito Y., Okanoue T., Yoshikawa T.* Molecular mechanisms involved in anti-inflammatory effects of proton pump inhibitors // *Inflammation Research.* 2006. Vol. 55, № 11. P. 476–480.

45. *Wu H., Li W., Wang T., Shu Y., Liu P.* Paeoniflorin suppress NF- κ B activation through modulation of I κ B alpha and enhances 5-fluorouracil-induced apoptosis in human gastric carcinoma cells // *Biomed. Pharmacotherapy.* 2008. Vol. 62, № 9. P. 659–666.

46. *Bae S. H., Ryoo H. M., Kim M. K., Lee K. H., Sin J. I., Hyun M. S.* Effects of the proteasome inhibitor bortezomib alone and in combination with chemotherapeutic agents in gastric cancer cell lines // *Oncology Reports.* 2008. Vol. 19, № 4. P. 1027–1032.

47. *Long Y. M., Ye S., Rong J., Xie W. R.* Nuclear factor κ B: a marker of chemotherapy for human stage IV gastric carcinoma // *World J. Gastroenterology.* 2008. Vol. 14, № 30. P. 4739–4744.

48. *Karban A. S., Okazaki T., Panhuysen C. I., Gallegos T., Potter J. J., Bailey-Wilson J. E., Silverberg M. S., Duerr R. H., Cho J. H., Gregersen P. K., Wu Y., Achkar J. P., Dassopoulos T., Mezey E., Bayless T. M., Nouvet F. J., Brant S. R.* Functional annotation of a novel NFKB1 promoter polymorphism that increases risk for ulcerative colitis // *Human Molecular Genetics.* 2004. Vol. 13, № 1. P. 35–45.

49. *Lo S. S., Chen J. H., Wu C. W., Lui W. Y.* Functional polymorphism of NFKB1 promoter may correlate to the susceptibility of gastric cancer in aged patients // *Surgery.* 2009. Vol. 145, № 3. P. 280–285.

50. *Lawrence T., Gilroy D. W.* Chronic inflammation: a failure of resolution? // *Int. J. Experim. Pathol.* 2007. Vol. 85. P. 85–94.

Материал поступил в редколлегию 01.02.2010