# РОЛЬ НУКЛЕАРНОГО ФАКТОРА ТРАНСКРИПЦИИ NF-κB В РАЗВИТИИ ОТТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА

*Кунцевич Н.В.*

ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ, Москва

В обзоре представлена информация о роли нуклеарного фактора транскрипции NF-κB при отторжении пересаженного органа. Описаны структура и основные функции NF-κB. Представлены механизмы активации NF-κB при развитии отторжения пересаженного органа и его роль в следующих патологических процессах: активация эндотелиальных клеток, активация Т-клеток реципиента, созревание дендритных клеток (антиген представляющих иммунных клеток). Рассмотрены возможные терапевтические подходы, направленные на изменение активности на NF-κB у трансплантологических больных и позволяющие продлить выживаемость пересаженного органа.

*Ключевые слова: нуклеарный фактор транскрипции NF-κB, отторжение трансплантата, окислительный стресс*

# ROLE OF NUCLEAR FACTOR NF-κB IN ALLOGRAFT REJEKTION

*Kuncevich N.V.*

Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

Nuclear factor kappa B (NF-κB) is a rapid response transcription factor for genes whose products are critical for inflammation and immunity. In this review structure and general properties of NF-κB the role of transcription factor NF-κB in allograft rejection are presented. In this review considered the mechanism activation of NF-κB in allograft rejection and its role in following pathological processes: endothelial cells activation, recipient T-cells activation and maturation of dendritic cells (antigen – presenting immune cells). NF-κB – targeted therapeutics approaches, that might be effective in transplantation are presented.

*Key words: nuclear transcription factor NF-κB, transplant rejection, oxidative stress*

Отторжение трансплантата является основной причиной нарушения функции пересаженного органа и может приводить не только к потере трансплантата, но и к гибели больного. Благодаря результатам биохимических, иммунологических, молекулярно-генетических исследований в последние годы удалось получить представление о процессах, лежащих в основе повреждения трансплантата при отторжении. Установлено, что центральную роль в оксидативном повреждении трансплантированного органа при отторжении трансплантата играет регулятор генной экспрессии – нуклеарный фактор транскрипции каппа В (NF-κB)

NF-κB – наиболее быстро реагирующий фактор транскрипции, который участвует в регуляции ответа клеток на неблагоприятные внешние воздействия, повреждение, а также в регуляции процессов воспаления и иммунных реакций. Активация NF-κB контролирует экспрессию ряда генов, кодирующих цитокины, хемокины, рецепторы иммунокомпетентных клеток, молекулы клеточной адгезии, факторы роста и реактанты острой фазы. Поэтому прямо или косвенно NF-κB контролирует биологически важные функции клетки, в том числе процессы врожденного и адаптивного иммунного ответа.

Ингибирование NF-κB может иметь потенциальное клиническое значение при лечении воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, а также при отторжении пересаженного органа. В настоящем обзоре приведены данные о свойствах NF-κB и наиболее важные результаты, позволяю-

*Статья поступила в редакцию 05.06.09 г.*

***Контакты:*** *Кунцевич Надежда Викторовна, научный сотрудник лаборатории клинической и экспериментальной биохимии.*
***Тел.:*** *(499) 190-53-41,* ***e-mail:*** *transplant2009@mail.ru*

щие понять механизмы отторжения трансплантата и наметить пути его преодоления.

## 1. Структура и функции NF-κB.

NF-κB впервые был открыт R. Sen и D. Baltimor в 1986 году в зрелых В-клетках и охарактеризован как нуклеарный фактор транскрипции. NF-κB обладает свойством связываться с геном-промотером, кодирующим легкую цепь иммуноглобулинов к. NF-κB находится в цитоплазме многих клеток и состоит из двух субъединиц 50 КДа и 65 КДа, которые связаны с белком-ингибитором I-κB. Белок p65 относится к семейству RelA-белков, он содержит терминальный белковый сегмент, так называемый Rel-гомологичный домен. Этот домен участвует в процессах взаимодействия с ингибитором I-κB, в процессах димеризации и переноса NF-κB к ядру и связывания с ДНК после активации (1).

Известно пять NF-κB/Rel-белков млекопитающих. К первой группе относят белок p50 (NF-κB1), образующийся при протеолизе белка-предшественника p105, и белок p52 (NF-κB2), который образуется при протеолизе белка-предшественника p100. Вторую группу составляют белки RelA (p65), RelB и c-Rel.

Таким образом, NF-κB – это комплекс гомо- и гетеродимеров, который состоит из комбинации различных NF-κB/Rel-белков и может связываться с ДНК (3, 6).

NF-κB (p65/p50) присутствует в цитоплазме в связи с ингибитором – белком I-κB. Различные сигналы могут приводить к активации I-κB-киназного комплекса (IKK), который состоит из субъединиц IKK-α и IKK-β, катализирующих фосфорилирование I-κB. Фосфорилированные субъединицы ингибитора I-κB в последующем подвергаются протеолизу, а димеры NF-κB переносятся из цитоплазмы в ядро клетки. Механизм активации NF-κB представлен на рисунке.

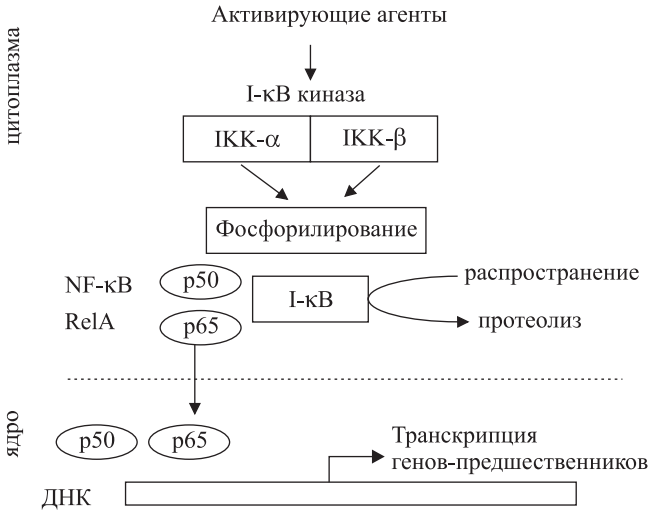


Рис. Механизм активации NF-κB

К активации NF-κB могут приводить различные агенты, многие из которых значимы при развитии отторжения пересаженного органа (табл. 1).

Таблица 1

**Факторы, вызывающие активацию NF-κB**

| Группы факторов | Примеры |
|---|---|
| Цитокины | ИЛ-1, ИЛ-2, ФНО-α, ФНО-β, ИЛ-17, ИЛ-18 (интерферон-γ-индуцирующий фактор) |
| Факторы роста | Фактор роста, выделяемый тромбоцитами<br>Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор<br>Инсулин |
| Стрессорные воздействия | Дегидратация<br>Гипоксия<br>Ишемия-реперфузия<br>Гипергликемия |
| Окислители | Перекись водорода<br>Активные формы кислорода<br>Ацетальдегиды<br>Хлорамины<br>Озон<br>Окисленные липопротеины |
| Связывание с рецепторами иммунокомпетентных клеток | CD3, CD4, CD28, CD40L, CD 40,<br>Антиген – анти-CD3,<br>Фитогемагглютинин |
| Активаторы иммунной системы | Фактор, активирующий тромбоциты<br>Фрагменты гиалуроновой кислоты<br>Эфиры<br>Активаторы протеинкиназы С<br>Протеинкиназа D<br>РНК<br>Сфингомиелиназа<br>Керамиды |
| Бактериальные и вирусные продукты | Липополисахариды<br>Бактерии<br>Вирус иммунодефицита человека<br>Вирус Т-лимфоцитов человека 1<br>Цитомегаловирус<br>Эпштейна–Барр вирус |

После активации NF-κB связывается с ДНК и регулирует экспрессию около 200 различных генов. Продукты этих генов регулируют функции иммунной системы, процессы пролиферации, метастазирования опухолевых клеток, воспаления и репликации вирусов.

NF-κB также активирует гены, кодирующие I-κB, что приводит к пополнению в цитоплазме ингибитора NF-κB. Возобновление экспрессии I-κB приводит к снижению активации NF-κB и уменьшению экспрессии NF-κB-зависимых генов. Таким образом, в физиологических условиях NF-κB/I-κB является саморегулирующейся системой.

NF-κB контролирует рост и дифференцировку клеток. Это влияние опосредовано через регулятор транскрипции – циклин D1. Другим возможным механизмом, с помощью которого NF-κB препятствует гибели клетки, является увеличение экспрессии генов, усиливающих резистентность клетки к апоптозу. Активация NF-κB приводит к повышению уровня экспрессии ингибиторов апоптоза (c-IAP1, c-IAP2 и XIAP), а также факторов, связанных с рецептором к ФНО-α (TRAF1 и TRAF2). Таким образом, NF-κB индуцирует различные факторы, препятствующие гибели клетки, что приводит к блокированию процессов апоптоза на различных этапах.

## 2. NF-κB при отторжении пересаженного органа

Активация транскрипционного фактора NF-κB играет ключевую роль в патогенезе развития отторжения трансплантата. К активации NF-κB приводят такие стимулы, как ишемическое реперфузионное повреждение пересаженного органа, наличие антигенов пересаженного органа, а также влияние цитокинов, например, ФНО-α и ИЛ-1 [2–4, 7–10, 38].

NF-κB регулирует транскрипцию генов, продукты которых значимы при отторжении пересаженного органа (табл. 2).

В конечном итоге активация NF-κB запускает следующие патологические процессы, приводящие к отторжению пересаженного органа:

– активации эндотелиальных клеток;

– активация Т-клеток реципиента;

– созревание дендритных клеток (антиген-представляющих иммунных клеток).

2.1. NF-κB и активация эндотелиальных клеток

Одним из основных этапов повреждения трансплантата является ишемическое/реперфузионное (И/Р) повреждение. Ишимическое/реперфузионное повреждение после трансплантации может приводить к серьезным патологическим изменениям в пересаженном органе. Хотя причины реперфузионного повреждения до конца не изучены, имеющиеся данные подтвердили, что этот процесс многофакторный. Он зависит от увеличения уровня экспрессии молекул адгезии, играющего ключевую роль в развитии реперфузионного повреждения. После реперфузии из ткани, подверженной ишемии, выделяются субстраты активных форм кислорода (АФК). Впоследствии АФК приводят к повышению уровня экспрессии поверхностных белков эндотелиальных клеток, таких как молекулы клеточной адгезии, например ICAM-1, VCAM-1, E-селектин и P-селектин [10, 11]. Увеличение количества молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток стимулирует связывание с нейтрофилами и миграцию клеток воспаления через эндотелий к месту повреждения [12]. Транскрипционную активность генов, кодирующих молекулы адгезии, непосредственно регулирует фактор транскрипции NF-κB [2, 13, 14].

Таблица 2

**Белки, индуцируемые NF-κB при трансплантации**

| Группа белков | Белки и их роль при трансплантации |
|---|---|
| Цитокины/ факторы роста | **Активация лимфоцитов и дифференциация растущих клеток** ИЛ-1α, β; ИЛ-2, 3, 6, 12; ФНО-α; лимфотоксин-α; интерферон-β; гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; макрофагальный колониестимулирующий фактор |
| Рецепторы к цитокинам | **Активация Т-клеток** Рецептор к ИЛ-2- α; Т-клеточный рецептор-α, β |
| Хемокины | **Инфильтрация лимфоцитами** ИЛ-8; воспалительный белок макрофагов – 1α; хемоаттрактантный белок макрофагов – 1 |
| Стрессорные белки/белки острой фазы воспаления | **Активация системы комплемента** B-фактор (альтернативный путь активации комплемента), C3-, C4-компоненты комплемента, сывороточный амилоидный белок, кислый гликопротеин α (орозомукоид), С-реактивный белок |
| Молекулы клеточной адгезии | **Клеточная адгезия и активация Т-клеток** ICAM-1; VCAM-1; MAdCAM-1 (молекула адгезии слизистой оболочки 1); E-селектин |
| Иммунорегуляторные молекулы | **Представление антигенов** Легкие цепи k иммуноглобулинов; главный комплекс гистосовместимости класс I и II; Т-клеточный рецептор α, β; β2-микроглобулин; неизменная цепь иммуноглобулинов; переносчик, представляющий антиген 1 |
| Ферменты | **Воспалительное повреждение** Индуцируемая синтаза оксида азота; индуцируемая циклооксигеназа 2; фосфолипаза А2; тканевой фактор; трансглутаминаза |
| Факторы транскрипции | I-κBα, p105, p105, bcl-3 (протоонкогенный белок) |
| Регуляторы клеточного цикла | **Циклин D1** |

Показано, что оксидативный стресс приводит к повышению активности NF-κB [15, 16]. Реперфузия и последующая реоксигенация пересаженного органа индуцирует выделение эндотелием как активных форм кислорода (то есть оксидативный стресс), так и ФНО-α [6]. Это приводит к транскрипции генов, кодирующих воспалительные хемокины, такие как моноцитарный хемоаттрактантный белок 1, цито-

кины и молекулы клеточной адгезии, которые регулируются NF-κB [17, 18].

В последнее время активно изучается роль ICAM-1 в реперфузионном повреждении пересаженного органа. ICAM-1 связывается со своим лигандом LFA-1 на нейтрофилах и стимулирует прилипание нейтрофилов к эндотелию [19]. Показано, что блокирование ICAM-1 либо с помощью моноклональных антител, либо с помощью олигодеоксинуклеотидов с обратной последовательностью снижает выраженность реперфузионного повреждения пересаженного органа [19, 20].

2.2. NF-κB и активация Т-клеток

Как показано Albert и соавторами [21], активация Т-клеток требует наличия трех сигналов: стимулирование рецептора к антигену на Т-клетке, опосредованное комплексом TCR/MHC; совместное стимулирование CD28/B7 и CD 40/CD40L (сигнальная система – маркер активации тромбоцитов); сигналы от цитокинов, таких как ИЛ-2 и ИФН-γ. Активированные Т-клетки могут секретировать цитокины, такие как интерлейкин-2 (ИЛ-2) и фактор некроза опухоли α (ФНО-α) [22], что приводит к последующей активации Т-клеток и индукции апоптоза клеток пересаженного органа. Клетки также могут секретировать хемокины, такие как ИЛ-8, MCP-1 и MIP-1. Для распространения сигнала ИЛ-2 требуется активация Т-клеток и повышение уровня IL-2R.

Результаты предыдущих исследований как в условиях *in vitro*, так и в условиях *in vivo* показали, что при остром отторжении сердечного трансплантата в Т-клетках происходит активация NF-κB [23].

2.3. NF-κB и созревание дендритных клеток

Другими важными клетками, участвующими в процессах отторжения, являются дендритные клетки (антигенпредставляющие клетки). Дендритные клетки играют ключевую роль в инициации и регуляции иммунного ответа и являются инструментом в индукции и поддержании толерантности к трансплантированному органу [24]. Показано, что способность ДК индуцировать иммунный ответ или толерантность зависит от их функциональной зрелости. Обычно зрелая дендритная клетка экспрессирует большое количество MHC II класса и костимуляторных молекул, а также стимулирует энергичный ответ Т1-хелперов. Напротив, дендритные клетки с толерогенными свойствами экспрессируют небольшое количество костимулированных молекул и вызывают слабо выраженный антиген-специфичный ответ, обусловленный стимуляцией Т-клеточного апоптоза [25]. Показано, что блокирование сочетанной стимуляции значительно увеличивает способность дендритных клеток индуцировать апоптоз Т-клеток [26]. Конечно, толерантность не может быть достигнута, так как происходит полноценное созревание дендритных клеток и активация экспрессии костимулированных молекул. Это связано с тем, что микроокружение в организме реципиента богато провоспалительными медиаторами.

Созревание дендритных клеток и их функция связаны с генной транскрипцией, которые регулирует NF-κB. Активация дендритных клеток липополисахаридами приводит к увеличению активации NF-κB и повышению уровня экспрессии генов CD80, CD86 и индуцируемой синтазы оксида азота (iNOS) [2, 27–29]. Показано, что циклоспорин А (CsA) – препарат, обладающий иммуносупрессивными свойствами, обладает функцией ингибирования экспрессии костимулированных молекул дендритными клетками. Этот процесс обусловлен ингибированием переноса NF-κB в ядро клетки [30]. Результаты других работ показали, что короткие олигодезоксинуклеотиды (ODN), соответствующие сайту связывания с NF-κB, могут специфически ингибировать активность NF-κB и поддерживать дендритные клетки в толерантном состоянии (индукция антиген-специфичной толерантности).

## 3. Терапевтические подходы, направленные на изменение активности на NF-κB у трансплантологических больных

Ингибирование активности NF-κB используется для лечения таких заболеваний, как бронхиальная астма, ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника и злокачественные новообразования [32]. Оценка возможности использования данного терапевтического подхода при трансплантации органов является перспективным направлением. Представление о том, что NF-κB – ключевой фактор в патогенезе отторжения пересаженного органа, является основанием для попыток разработки новых терапевтических подходов. Предполагают, что препараты, влияющие на активность NF-κB, могут быть эффективно использованы для продления выживаемости пересаженного органа.

Известен ряд лекарственных препаратов, способных ингибировать активацию NF-κB [2, 3, 5, 33]. К ним можно отнести кортикостероиды, традиционные иммуносупрессанты, используемые для подавления реакции отторжения. Действие последних может быть опосредовано за счет активации рецепторов к глюкокортикоидам, которые могут влиять на связывание NF-κB со специфичным ДНК-промотором, что приводит к ингибированию генов-мишеней для NF-κB [34]. Другие иммуносупрессанты, такие как циклоспорин, специфически влияют на уровень экспрессии ИЛ-2 за счет ингибирования кальций-зависимой кальцийневриновой фосфатазы, что в конечном итоге приводит к ингибированию переноса NF-κB в ядро [10]. Показано, что некоторые нестероидные противовоспалительные препараты,

такие как аспирин, полностью ингибируют I-κB-киназный комплекс (IKK-β). Другие противовоспалительные препараты, такие как сульфасалазин, могут блокировать перенос в ядро NF-κB за счет ингибирования деградации I-κB. Перечисленные препараты, конечно, не являются специфичными, требуется относительно высокая их концентрация для достижения ингибирования NF-κB. Хотя имеется успешный опыт использования сульфасалазина при лечении хронической реакции «трансплантат против хозяина» после аллогенной трансплантации костного мозга [35], наличие побочных эффектов нестероидных противовоспалительных препаратов ограничивает их использование.

Некоторым исследователям удалось добиться ингибирования активации NF-κB за счет переноса доменов, с обратной последовательностью к гену IκBα, который кодирует недеградируемый белок IκBα [23]. Выраженность реакции отторжения значительно уменьшается. Другой метод ингибирования NF-κB состоит во введении олигодеоксинуклеотидных ловушек к NF-κB, которые содержат соответствующие консенсусные последовательности к сайту связывания с NF-κB [36, 37].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последнее время появилось очень много полезной информации, позволяющей понять механизмы активации NF-κB и его роль в клеточной физиологии и патогенезе ряда заболеваний. В основном эта информация была получена при исследованиях в условиях *in vitro*. Необходимо проведение исследований в условиях *in vivo*, что позволит уточнить данные о важности этого транскрипционного фактора и как полученные знания можно использовать в клинической трансплантологии. Например, разработка специфических ингибиторов активации NF-κB является перспективным направлением для лечения отторжения пересаженного органа.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ


1. *Sen R., Baltimore D.* Multiple nuclear factors interact with the immunoglobulin enhancer sequence // Cell. 1986. Vol. 80. P. 321–330.
2. *Li Q., Verma I.M.* NF-κB regulation in the immune system // Nat. Rev. Immunol. 2002. Vol. 2. P. 925–934.
3. *Karin M., Lin A.* NF-κB at the cross roads of life and death // Nat. Immunol. 2002. Vol. 3. P. 221–227.
4. *Baeuerle P.A., Baltimere D.* NF-κB: Ten years after. Cell. 1996. Vol. 87. P. 13–20.
5. *Lopez F.O., Suzuki Y., Sanjuan G. et al.* Nuclear factor-κB inhibitors as potential novel anti-inflammatory agents for the treatment of immune glomerulonephritis // Am J. Pathol. 2002. Vol. 161. P. 1497–1505.
6. *Ghosh S., May M., Kopp E.* NF-κB and Rel proteins: evolutionarily conserved mediators of the immune response // Ann Rev. Immunol. 1998. Vol. 16. P. 225–260.
7. *Thanos D., Maniatis T.* NF-κB: a lesson in family values // Cell. 1995. Vol. 80. P. 529–532.
8. *Ben-Neriah Y.* Regulatory functions of ubiquitination in the immune system // Nat. Immunol. 2002. Vol. 3. P. 20–26.
9. *Barnes P.J., Karin M.* Nuclear factor-κB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases // N. Eng. J. Med. 1997. Vol. 336. P. 1066–1071.
10. *May M.J., Sankar G.* Signal transduction through NF-κB // Immunol. Today. 1998. Vol. 19. P. 80–88.
11. *Solez K., Racusen L.C., Abdulkareem F. et al.* Adhesion molecules and rejection of renal allograft // Kidney Int. 1997. Vol. 51. P. 1476–1480.
12. *Feeley B.T., Miniati D.N., Park A.K. et al.* Nuclear factor-kappa B transcription factor decoy treatment inhibits graft coronary artery disease after cardiac transplantation in rodents // Transplantation. 2000. Vol. 70. P. 1560–1568.
13. *Vos I.H., Govers R., Grone H.J. et al.* NF-κB decoy oligodexynucleotides reduce monocyte infiltration in renal allografts // FASEB J. 2000. Vol. 14. P. 815–822.
14. *Brand K., Page S., Walli A.K. et al.* Role of nuclear factor-κB in atherogenesis // Exp. Physiol. 1997. Vol. 82. P. 297–304.
15. *Janssen-Heininger Y.M., Poynter M.E., Baeuerle P.A.* Recent advances towards understanding redox mechanisms in the activation of nuclear factor-κB // Free Radic. Biol. Med. 2000. Vol. 28. P. 1317–1327.
16. *Haddad J.J.* Redox regulation of pro-inflammatory cytokines and IκB-alpha/NF-κB nuclear translocation and activation // Biochem. Biophy Res. Commun. 2002. Vol. 296. P. 847–856.
17. *Russell M.E., Wallace A.F., Hancock W. et al.* Up-regulation of cytokines associated with macrophage activation in the Lewis-to-F344 rat transplantation model of chronic cardiac rejection // Transplantation 1995. Vol. 59. P. 572–578.
18. *Sakurai H., Hisada Y., Ueno M. et al.* Activation of transcription factor NF-κB in experimental glomerulonephritis in rats // Biochim. Biophys. Acta. 1996. Vol. 1316. P. 132–138.
19. *Azuma H., Tomita N., Kaneda Y. et al.* Transfection of NF-κB-decoy oligodeoxynucleotides using efficient ultrasound mediated gene transfer into donor kidneys prolonged survival of rat renal allografts // Gene Ther. 2003. Vol. 10. P. 415–425.
20. *Alcalde G., Merino J., Sanz S. et al.* Circulating adhesion molecules during kidney allograft rejection // Transplantation. 1995. Vol. 59. P. 1695–1699.
21. *Albert S., Baldwin Jr.* Series introduction: the transcription factor NF-κB and human disease // J. Clin. Invest. 2001. Vol. 107. P. 1024.
22. *Meldrum D.R.* Tumor necrosis factor in the heart // Am J. Physiol. 1998. Vol. 274. P. R577–R595.
23. *Finn P.W., Stone J.R., Boothby M.R. et al.* Inhibition of NF-κB-dependent T-cell activation abrogates acute allograft rejection // J. Immunol. 2001. Vol. 167. P. 245–252.

24. *Thomson A.W., Lu L.* Dendritic cells as regulators of immune reactivity: implications for transplantation // Transplantation. 1999. Vol. 68. P. 1–8.
25. *Lu L., Mc Caslin D., Starzl T.E. et al.* Bone marrow-derived dendritic cell progenitors induce alloantigen-specific hyporesponsiveness in murine T-lymphocytes // Transplantation. 1995. Vol. 60. P. 1539–1545.
26. *Lu L., Bonham C.A., Chambers F.G. et al.* Induction of nitric oxide synthase in mouse dendritic cells by IFN-gamma, endotoxin, and interaction with allogeneic T-cells: Nitric oxide production is associated with dendritic cell apoptosis // J. Immunol. 1996. Vol. 157. P. 3577 –3586.
27. *Rescigno M., Martino M., Sutherland C.L. et al.* Dendritic cell survival and maturation are regulated by different signaling pathways // J. Exp. Med. 1998. Vol. 188. P. 2175–2180.
28. *Lu L., Thomson A.W.* Manipulation of dendritic cells for tolerance induction in transplantation and autoimmune disease // Transplantation. 2002. Vol. 73. P. S19–22.
29. *Potoka D.A., Nadler E.P., Zhou X. et al.* Inhibition of NF-κB by IκB prevents cytokine-induced NO production and promotes enterocyte apoptosis *in vitro* // Shock. 2000. Vol. 14. P. 366–373.
30. *Lee J.I., Ganster R.W., Geller D.A. et al.* Cyclosporine A inhibits the expression of costimulatory molecules on *in vitro* generated dendritic cells: association with reduced nuclear translocation of nuclear factor-κB // Transplantation. 1999. Vol. 68. P. 1255–1263.
31. *Giannoukakis N., Bonham A., Qian S.G. et al.* Prolongation of cardiac allograft survival using dendritic cells treated with NF-κB decoy oligodeoxyribonucleotides // Molecular Therapy. 2000. Vol. 1. P. 430–437.
32. *Yamamoto Y., Gaynor R.B.* Therapeutic potential of inhibition of the NF-κB pathway in the treatment of inflammation and cancer // J. Clin. Invest. 2001. Vol. 107. P. 135–142.
33. *Sheri M.F., Jeffrey S.C., Laura S.G. et al.* A D-amino acid peptide inhibitor of NF-κB nuclear localization if efficacious in, odels of inflammatory disease // J. Immunol. 2000. Vol. 165. P. 10 004–10 012.
34. *Verma I.M., Stevenson J.K., Schwarz E.M. et al.* Genes Dev 1995. Vol. 9. P. 2723–2735.
35. *Okada M., Okamoto T., Yamada S. et al.* Successful treatment of chronic graft-versus-host disease with sulfasalazine in allogeneic bone marrow transplantation // Acta Haematol. 1999. Vol. 102. P. 107–109.
36. *Ingrid H.C. Vos, Roland G., Hermann J. et al.* NF-κB decoy oligodeoxynucleotides reduce monocyte infiltration in renal allografts // FASEB J. 2000. Vol. 14. P. 815–822.
37. *Morishita R., Sugimoto T., Aoki M. et al. In vivo* transfection of cis element 'decoy' against nuclear factor-κB binding sites prevent myocardial infarction // Nat Med. 1997. Vol. 3. P. 894–899.
38. *Jian-Feng Wei and Shu-Sen Zheng*. NF-κB in allograft rejection // Hepatobilliary and Pancreatic Disease International. 2003. Vol. 2 (2). P. 180–183.