

УДК 571.27

РОЛЬ ТРАНСКРИПЦИОННОГО ФАКТОРА STAT3 В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Обзор

© 2021 А.А. Никольский, И.П. Шиловский*, Е.Д. Барвинская,
А.В. Корнеев, М.С. Сундукова, М.Р. Хаитов

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, 115522 Москва, Россия;
электронная почта: ip.shilovsky@nrcii.ru

Поступила в редакцию 01.04.2021

После доработки 21.09.2021

Принята к публикации 12.10.2021

Бронхиальная астма – это гетерогенное хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей. Исследования молекулярных и клеточных механизмов бронхиальной астмы позволили установить, что в её патогенез вовлечён широкий спектр клеток иммунной системы (Т- и В-клетки, эозинофилы, нейтрофилы, макрофаги и пр.), а также структурных клеток (эпителиальные и эндотелиальные). Эти клетки активируются в ответ на внешние стимулы (бактерии, вирусы, аллергены и прочие поллютанты) и продуцируют провоспалительные факторы (цитокины, хемокины, металлопротеиназы и пр.), что в итоге приводит к запуску патологических процессов в лёгких. Известно, что в активацию клеток вовлечены гены, кодирующие транскрипционные факторы семейства STAT (STAT – signal transducer and activator of transcription), которое насчитывает 7 представителей. Недавние исследования показали, что фактор транскрипции STAT3 играет важную роль в активации вышеуказанных клеток и тем самым вносит вклад в развитие астмы. В исследованиях на животных селективное ингибирование STAT3 значительно уменьшает выраженность воспаления в лёгких, что свидетельствует о его перспективности как терапевтической мишени. В данном обзоре мы описываем механизмы активации STAT3 и его роль в поляризации Th2/Th17-клеток и M2-макрофагов в дисфункции эндотелиальных клеток, что в итоге приводит к формированию проявлений бронхиальной астмы: инфильтрации лёгких эозинофилами и нейтрофилами, гиперреактивности бронхов и ремоделированию респираторного тракта.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бронхиальная астма, STAT3, JAK, Т-хелперы, сигнальный путь.

DOI: 10.31857/S032097252111004X

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) – гетерогенное заболевание, обычно характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей [1]. За последние десятилетия резко возросло количество больных БА; в отдельных странах заболеваемость достигает 15–18% [2]. В России общее число больных БА приближается к 10 млн человек, что составляет около 7% населения [3].

Принятые сокращения: БА – бронхиальная астма; БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж; ЛПС – липополисахарид; DBD – ДНК-связывающий домен; G-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониястимулирующий фактор; ICAM-1 – межклеточная молекула адгезии 1; IL – интерлейкин; JAK – янус-киназа; NF-κB – ядерный фактор каппа-би; SOCS – супрессор сигнальных белков цитокинов; STAT – преобразователь сигнала и активатор транскрипции; Th – Т-хелперы; TNF – фактор некроза опухоли; VCAM-1 – васкулярная молекула клеточной адгезии 1.

* Адресат для корреспонденции.

Рост распространённости БА, по всей видимости, связан с недостаточностью существующих способов терапии. В то же время создание новых способов лечения невозможно без раскрытия молекулярных и клеточных механизмов патогенеза. Согласно современным представлениям, в патогенез БА вовлечены как иммунные (Т-клетки, В-клетки, эозинофилы, нейтрофилы, и пр.) [4], так и не иммунные клетки (эпителиальные и эндотелиальные клетки, фибробласты) [5], которые, активируясь, продуцируют широкий спектр провоспалительных факторов. В процесс активации клеток вовлечено 7 факторов транскрипции семейства STAT. Об участии STAT6 в запуске Th2-опосредованного воспаления лёгких при БА опубликовано много работ [6], тогда как о роли другого представителя – STAT3 – в патогенезе БА имеется значительно меньше информации. Тем не менее накапливаются экспериментальные доказательства того, что именно STAT3 участвует в развитии тяжёлой БА, которая зачастую

не поддаётся стандартному лечению кортикостероидами. Установлено, что STAT3 вовлечён в активацию Т-хелперов (Th2- и Th17-клеток) и макрофагов, а также он способствует усилению инфильтрации лёгких нейтрофилами и эозинофилами за счёт повышения экспрессии молекул адгезии и их представленности на поверхности эндотелиальных клеток [7]. Поэтому мы считаем важным обобщить роль именно данного фактора транскрипции в развитии воспалительной патологии лёгких. В данном обзоре мы описываем механизмы активации STAT3 и его роль в поляризации Th2/Th17-клеток и M2-макрофагов в дисфункции эндотелиальных клеток, что в итоге приводит к развитию БА.

ОТКРЫТИЕ И СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ STAT3

STAT3 был открыт более 20 лет назад как фактор, активируемый интерлейкином-6 (IL-6 – interleukin-6), который играет решающую роль в стимуляции медиаторов врождённого иммунитета в печени. Этот фактор был отнесён к семейству факторов STAT на основании структурного родства и схожести биологических функций и обозначен как STAT3. Активация STAT3 происходит в ответ на стимуляцию клеток различными цитокинами и факторами роста (например, IL-6, онкостатин М, IL-11, G-CSF, EGF) [8].

В структуре STAT3 выделяют 6 доменов: 1) спиральный N-концевой домен (ND), который способствует связыванию с ДНК и регулирует транслокацию в ядро; 2) двойной альфа-спиральный домен (CCD), обеспечивающий взаимодействие с другими регуляторными белками; 3) центральный ДНК-связывающий домен (DBD), который необходим для связывания с ДНК; 4) линкерный домен (LD), влияющий на стабильность связывания с ДНК; 5) консервативный домен SH2, который необходим для образования гомодимеров; 6) C-концевой домен трансактивации (TAD) с консервативным остатком тирозина в положении 705 (Tyr705) и сайтом фосфорилирования серина в положении 727 (Ser727) [9].

У STAT3 были идентифицированы различные изоформы (STAT3 α , STAT3 β , STAT3 γ и STAT3 δ), которые, как считается, определяют его плеiotропные биологические функции [10]. STAT3 α опосредует провоспалительный ответ цитокина IL-6, тогда как STAT3 β подавляет синтез провоспалительных цитокинов (IL-6 и TNF- α (tumor necrosis factor – фактор некроза

опухоли)) и активирует экспрессию некоторых противовоспалительных генов [11].

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ АКТИВАЦИИ STAT3

Обычно белки STAT локализованы в цитоплазме и неактивны, однако под действием некоторых стимулов происходит их активация. Согласно современным представлениям, после взаимодействия определенных цитокинов и факторов роста со своими рецепторами на поверхности клеток происходит фосфорилирование янускиназ (JAK). JAK – это группа рецептор-ассоциированных цитоплазматических тирозинкиназ [12]. На сегодняшний день идентифицированы четыре члена семейства JAK: JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2.

Активированные JAK (в частности JAK2), в свою очередь, фосфорилируют STAT3 по остаткам тирозина и серина (Tyr705 и Ser727). Это событие вызывает димеризацию двух молекул STAT3 путём взаимодействия между доменами SH2. Активные димеры STAT3 транслоцируются в ядро, где связываются с молекулами ДНК в регуляторных областях своих генов-мишеней и тем самым активируют их транскрипцию (рис. 1) [9]. Показано, что нефосфорилированные белки STAT также могут перемещаться в ядро клеток. Нефосфорилированный STAT3 обеспечивает внутриклеточную передачу сигнала от рецепторов цитокинов с помощью взаимодействия с ядерным фактором каппа-би (NF- κ B), перемещаясь в ядро, он активирует экспрессию генов: *RANTES*, *IL-6*, *IL-8*, *MET* и *MRAS*, которые не отвечают на фосфорилированную форму STAT3 [13]. Таким образом, STAT3 регулирует экспрессию генов двумя разными механизмами: 1) путём образования димеров между двумя фосфорилированными формами; 2) за счёт увеличения концентрации нефосфорилированной формы и её взаимодействия с NF- κ B.

Экспериментально установлено, что цитокин IL-6, фактор ингибирования лейкемии (LIF), онкостатин М (OSM), нейропозетин (NP), кардиотропин-1 (CT-1) и цилиарный нейротрофический фактор (CNTF) являются активаторами сигнального пути JAK2/STAT3 [12]. Провоспалительные цитокины семейства IL-6 связываются со своими рецепторами и активируют фосфорилирование JAK2 и STAT3, что приводит к димеризации последнего [14]. Димеры, перемещаясь в ядро, запускают экспрессию определённых генов, что в итоге приводит к развитию воспаления [15].

Внутриклеточные сигналы от другого цитокина — IL-10, реализуются также с участием JAK/STAT3. IL-10 представляет собой иммуномодулирующий цитокин, который обладает противовоспалительной активностью. Его сигнальный путь хорошо охарактеризован для макрофагов и Т-лимфоцитов. Передача сигналов от IL-10 осуществляется через рецептор, который состоит из двух цепей IL-10R1 и IL-10R2. Образование комплекса IL-10R1/IL-10/IL-10R2 приводит к фосфорилированию JAK1, которая фосфорилирует фактор STAT3. Фосфорилированный гомодимер STAT3 перемещается в ядро и активирует транскрипцию генов: фактор роста эндотелия сосудов-A (VEGF-A, Vascular endo-thelial growth factor), фактор роста фибробластов-2, плацентарный фактор роста и др. [16]. В отличие от сигнального пути IL-6/JAK2/STAT3, путь IL-10/JAK1/STAT3 реализует противовоспалительные функции. Вероятно, это связано с разной длительностью активации STAT3 в ответ на IL-6 и IL-10. Экспериментально показано, что длительная активация STAT3 в дендритных клетках под действием IL-10 индуцирует иной профиль экспрессии генов в сравнении с кратковременной активацией. При этом кратковременная активация STAT3 интерлейкином-10 запускала в клетках провоспалительный сигнал аналогично активации IL-6 [17].

Помимо путей активации STAT3, существуют механизмы его негативной регуляции. Негативными регуляторами, предотвращающими фосфорилирование STAT3, являются протеин тирозинфосфатазы (PTP), различные белковые ингибиторы и супрессор передачи сигналов цитокинов (SOCS3). Ферменты PTP напрямую дефосфорилируют активированный STAT3 либо JAK2 [18]. Фактор PIAS3 (protein inhibitor of activated STAT3 — белковый ингибитор активированного STAT3) ингибирует связывание димера STAT3 с ДНК, в конечном итоге блокируя транскрипцию соответствующих генов [19]. Белок SOCS3 считается главным регулятором сигнального пути JAK2/STAT3. Он связывается с комплексом рецептор/JAK, тем самым нарушая способность киназы фосфорилировать STAT3 [20]. Несмотря на то что провоспалительный цитокин IL-6 и противовоспалительный цитокин IL-10 сходным образом активируют сигнальный путь JAK/STAT3, SOCS3 ингибирует эффекты IL-6, но не IL-10. Это связано с тем, что SOCS3 взаимодействует с цепью рецептора IL-6 (gp130), а не цепью рецептора IL-10 (IL-10R) [21]. Таким образом, существование механизмов дефосфорилирования STAT3 (в том числе за счёт SOCS3) обеспечивает нечувстви-

тельность клеток к цитокинам и, по-видимому, необходимо для подавления чрезмерного воспаления.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ STAT3

STAT3 вовлечён в широкий спектр биологических процессов. В частности, он регулирует дифференцировку гранулоцитов в костном мозге [22]. STAT3 активируется в ответ на гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (G-CSF), что приводит к формированию нейтрофилов из клеток-предшественников. Нокаут гена, кодирующего STAT3 у мышей, нарушает процесс дифференцировки нейтрофилов, несмотря на введение им рекомбинантного G-CSF [22].

STAT3 участвует в антибактериальной защите организма. В частности, он отвечает за синтез антимикробных факторов, выделяемых нейтрофилами, а также за хемотракцию этих клеток. Антибактериальные свойства нейтрофилов и макрофагов, выделенных из мышей, нокаутных по гену *stat3*, значительно ослаблены [23].

Кроме того, STAT3 участвует в канцерогенезе. Многими исследованиями была продемонстрирована про-онкогенная роль STAT3; он способствует пролиферации опухолевых клеток, поддерживает их жизнеспособность, а также провоцирует канцерогенез за счёт активации воспаления [24]. Однако появляются данные о его способности супрессировать рост некоторых видов опухолей [25, 26]. Такие противоположные биологические функции объясняются либо различной ролью STAT3 в разных типах клеток, либо различной функцией альтернативных изоформ STAT3 (прежде всего STAT3 α и STAT3 β). Противоречивой роли STAT3 в онкогенезе посвящён ряд современных обзоров [27, 28].

STAT3 также играет значительную роль в развитии аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, рассеянный склероз, псориаз и пр. [24]. Идентифицированы мутации в гене *STAT3* человека, которые ассоциированы с развитием аутоиммунных патологий [29]. Эти мутации усиливают функцию STAT3 за счёт повышения его способности связываться с участками хромосомной ДНК, что в итоге приводит к увеличенной экспрессии провоспалительных факторов и к снижению активности Treg-клеток путём подавления FOXP3 [29].

В мировой научной литературе подробно описана провоспалительная роль STAT3. Данный фактор участвует в воспалении, ассоциированном с канцерогенезом и развитием аутоиммунных патологий [30, 31], а также в воспале-

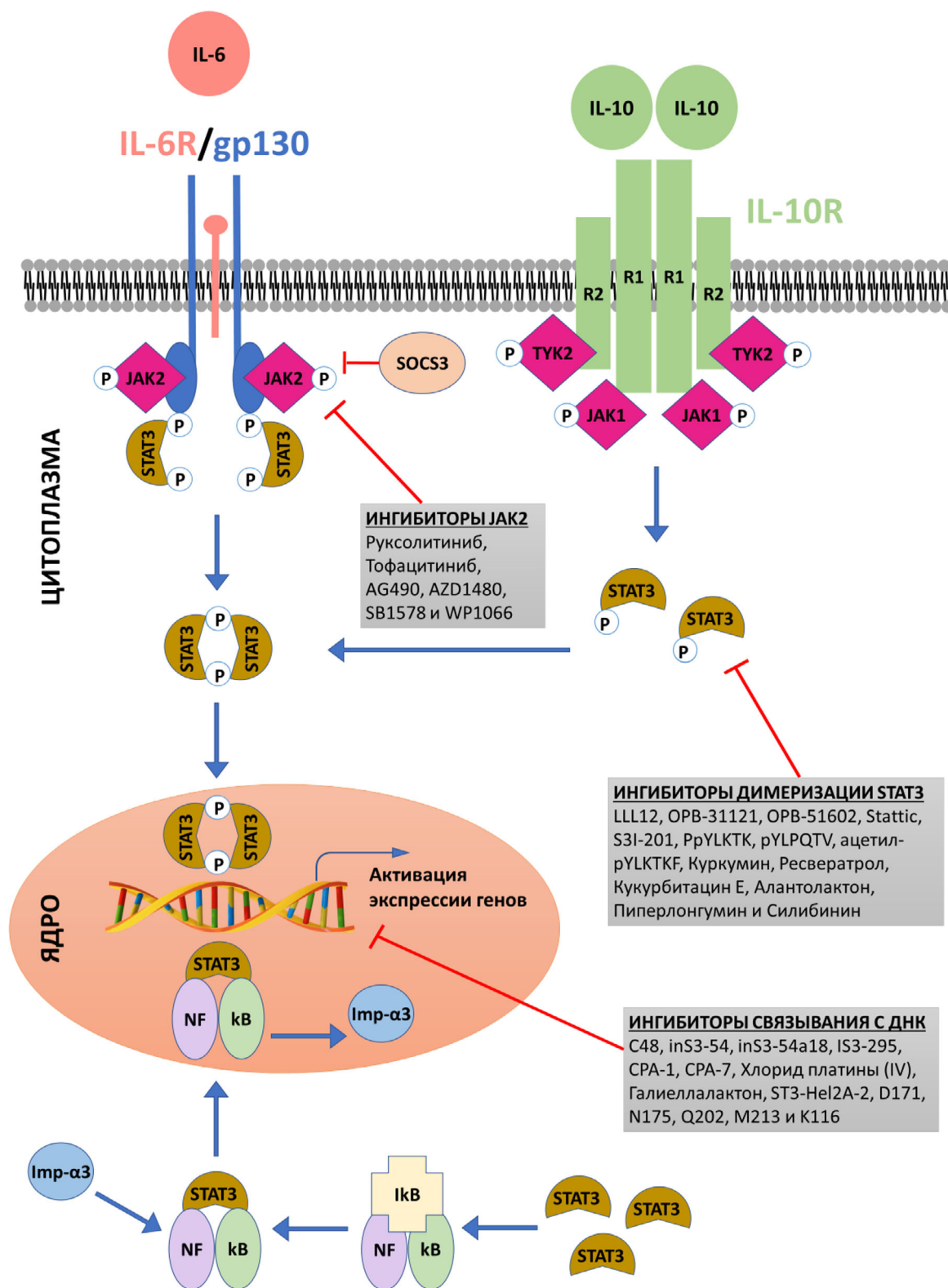


Рис. 1. Молекулярные механизмы активации и ингибирования STAT3. STAT3 регулирует экспрессию генов двумя разными механизмами: 1) JAK/STAT3-путь протекает с образованием его димеров между двумя фосфорилированными формами; 2) за счёт увеличения концентрации нефосфорилированной формы STAT3 может происходить его взаимодействие с фактором NF-κB с последующим проникновением в ядро при участии белка транспортера – Импортин-α3 (Imp-α3). В ядре сформированный комплекс нефосфорилированного STAT3 и фактора NF-κB также способен регулировать активность генов. В серых блоках указаны ингибиторы STAT3, нацеленные на разные этапы сигнального пути JAK/STAT3

нии лёгких при бронхиальной астме [32] и воспалении желудочно-кишечного тракта [33]. Однако фактору STAT3 присущи также противовоспалительные свойства, которые в основном реализуются в фагоцитах и не иммунных клетках. В макрофагах STAT3 супрессирует воспалительные сигналы от TLR-рецепторов. Макрофаги, нейтрофилы и дендритные клетки мышей с инактивированным геном *stat3* продуцируют повышенное количество провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6, IL-12 и IFN γ) в ответ на активацию TLR4-рецепторов. Также эти клетки утрачивают способность реагировать на противовоспалительный сигнал цитокина IL-10 [34, 35].

STAT3 участвует в дифференцировке В-клеток из популяции клеток-предшественников; нокаут соответствующего гена у мышей приводит к уменьшению их количества в различных тканях и органах животных. Также этот фактор участвует в формировании плазматических клеток, продуцирующих IgG. В этом процессе главную роль играет IL-21, продуцируемый Tfh-клетками (T follicular helper cells, фолликулярные Т-хелперы), который активирует STAT3 в В-клетках и тем самым запускает экспрессию факторов созревания последних, что в итоге приводит к продукции IgG-антител [36]. STAT3 также играет роль в IL-35-опосредованной индукции В-регуляторных клеток (Breg), секретирующих IL-10 и IL-35. В свою очередь, Breg участвуют в подавлении воспаления при аутоиммунных патологиях [37].

STAT3 участвует в поляризации CD4⁺ Т-клеток; он активируется в ответ на IL-6 и способствует формированию Th17-клеток, продуцирующих IL-17A и IL-17F, что подтверждено исследованиями на мышах, нокаутных по гену *stat3* [38]. Роль STAT3 в поляризации Th-клеток подробно описана ниже.

Таким образом, STAT3 вовлечён в широкий спектр биологических процессов: гранулоцитопоз, дифференцировка Т- и В-клеток, антибактериальная защита, канцерогенез и развитие аутоиммунных патологий. Несмотря на то что многие биологические функции STAT3 известны давно, регулярно появляются данные о его новых биологических свойствах, например, о его противовоспалительных функциях в фагоцитах и антипролиферативных свойствах в отдельных видах опухолей.

РОЛЬ STAT3 В ВОСПАЛЕНИИ ЛЁГКИХ

Длительное время считалось, что бронхиальная астма развивается исключительно по Th2-

зависимому механизму, однако недавние успехи в области молекулярной иммунологии привели к необходимости пересмотра представлений о её патогенезе [39]. К настоящему времени БА рассматривается как гетерогенное заболевание, включающее в себя несколько фенотипов. Наиболее распространённый фенотип – атопическая БА, которая протекает преимущественно по Th2-зависимому механизму и сопровождается эозинофильным воспалением лёгких. Пациенты с такой астмой хорошо поддаются традиционному лечению кортикостероидами [40, 41]. Менее распространённый фенотип заболевания – нейтрофильная БА. У таких пациентов болезнь протекает тяжело, а воспаление лёгких связано с инфильтрацией лёгких другими провоспалительными клетками – нейтрофилами. Пациенты с нейтрофильной БА плохо поддаются лечению кортикостероидами [42].

STAT3 в поляризации Th-клеток. Исследования показали ведущую роль Th17-клеток в патогенезе нейтрофильного воспаления при БА [43]. В то же время STAT3 необходим для поляризации Th17-клеток, которые образуются из наивных CD4⁺ Т-клеток под влиянием комбинации цитокинов (TGF- β , IL-23, IL-6) (рис. 2). Данные цитокины активируют STAT3, который запускает экспрессию фактора ROR γ t, специфичного для Th17-клеток [44, 45]. В свою очередь, Th17-клетки секретируют цитокины IL-17A, IL-17F, IL-21 и IL-22, которые приводят к развитию проявлений БА: нейтрофильному воспалению лёгких, гиперсекреции слизи и ремоделированию респираторного тракта [4]. Примечательно, что секретируемый IL-17A способен дополнительно активировать фосфорилирование STAT3 в Th0-клетках, приводя к усилению IL-6/STAT3-сигнального пути. Это в конечном итоге ведёт к усилению поляризации и пролиферации Th17-клеток, и, как следствие, к усугублению воспаления в лёгких по причине увеличенной продукции провоспалительных Th17-цитокинов [46]. Кроме того, секретируемый IL-17A ингибирует транскрипционный фактор FOXP3 в клетках, являющихся предшественниками Treg, что подавляет дифференцировку последних. Учитывая противовоспалительный потенциал Treg-клеток, уменьшение их количества также приводит к усилению воспаления [47]. При этом фактор SOCS3 негативно регулирует фосфорилирование STAT3 и тем самым супрессирует поляризацию Th17-клеток, сдвигая иммунный ответ в сторону Th1- и Th2-клеток [48]. Это подтверждается результатами исследований на мышах с индуцированной аллергической БА. У таких мышей повышена экспрессия Th2-цитокинов в лёгких, при этом экспрессия STAT3 и

IL-6 снижены, а SOCS3 – увеличена. Подавление активности SOCS3 в лёгких молекулами miРНК увеличивало экспрессию STAT3 и IL-6. Эти данные свидетельствуют об отсутствии значимого вклада сигнального пути IL-6/STAT3 в развитие Th2-опосредованного аллергического воспаления лёгких; по всей видимости, IL-4/STAT6-путь в данном случае является преобладающим [49]. При этом в опубликованной работе авторами не указывается к каким физиологическим последствиям приводила супрессия SOCS3. Ещё одним коллективом авторов осуществлён нокаут гена *Socs3* в миелоидных клетках мышей. У таких мышей увеличивалась экспрессия STAT3 и развивалось более выраженное воспаление лёгких в ответ на введение липополисахарида (ЛПС) в сравнении с мышью дикого типа [50].

Также незначительную роль IL-6/STAT3-пути в развитии Th2-зависимой БА демонстрирует исследование с использованием мышей, нокаутных по гену *Il6*. Вопреки ожиданиям нокаут этого провоспалительного цитокина приводил не к уменьшению, а к усилению воспаления лёгких после индукции БА в сравнении с мышью дикого типа. При этом, несмотря на полное отсутствие IL-6, у мышей происходила активация STAT3 по TGF- β -зависимому механизму [51].

В то же время IL-6/STAT3-сигнальный путь играет значительную роль в Th17-зависимом воспалении лёгких при БА, поскольку IL-6 необходим для пролиферации Th17-клеток, а фактор STAT3 индуцирует продукцию этими клетками провоспалительных цитокинов IL-17A, IL-17F, IL-21 и IL-22 [44, 45]. Это подтверждается тем, что нокаут гена *stat3* у мышей приводит к практически полному отсутствию Th17-клеток в лимфоузлах и продукции IL-17A лимфоцитами [52].

Тем не менее, согласно новым данным, STAT3 вовлечён не только в формирование Th17-, но и Th2-иммунного ответа. Известно, что в поляризации Th2-клеток ключевую роль играет STAT6. Однако STAT3 усиливает взаимодействие фактора STAT6 с генными локусами, и тем самым активирует гены, необходимые для дифференцировки Th2-клеток [53]. Была создана линия мышей с нокаутом гена *stat3* в Т-клетках. Такие мыши не развивали Th17-иммунный ответ на аллерген, при этом чрезмерно активировался Th1-ответ, что выражалось в уменьшении числа Th17-клеток и одновременном увеличении Th1-клеток в лимфатических узлах и в лёгких. При этом количество Th2-клеток после нокаута *stat3* уменьшалось в лимфоузлах, но не в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ). Это можно объяснить тем, что STAT3 необходим для на-

чальной стадии дифференциации Th2-клеток, которая происходит в лимфоузлах [52]. В работе Gavino et al. [32] эти данные были подтверждены. Мышам вводили селективный ингибитор STAT3 – С188-9, на фоне развития аллергического воспаления лёгких, что приводило к подавлению патологии: уменьшению степени ремоделирования бронхов, снижению воспаления и количества провоспалительных цитокинов в лёгких, включая IL-4, IL-5, IL-13 и IL-17A. Эти данные показывают, что инактивация STAT3 нивелирует как Th17-, так и Th2-иммунный ответ в лёгких. Учитывая гетерогенность механизмов БА, блокирование двух иммунных ответов одновременно является более перспективным подходом к терапии.

В другом исследовании мышам на фоне развития экспериментальной БА интраназально вводили IL-27 – цитокин, который активирует Th1-клетки и подавляет активность Th2- и Th17-клеток [54]. Примечательно, что, несмотря на активацию STAT3, цитокин IL-27 супрессировал Th17-иммунный ответ [54]. Данное противоречие объясняется тем, что IL-27 подавляет факторы ROR γ и ROR α по STAT1-зависимому механизму, которые необходимы для поляризации Th17-клеток [55].

Таким образом, IL-6/STAT3-сигнальный путь играет большое значение в Th17-опосредованном нейтрофильном воспалении лёгких при БА. В то же время этот путь не вносит существенного вклада в формирование Th2-опосредованной эозинофильной БА.

Роль STAT3 в поляризации макрофагов M2-фенотипа. Макрофаги обильно представлены в лёгких и, соответственно, вовлечены в различные патологические процессы в респираторном тракте, включая БА. Согласно современным представлениям, макрофаги – это гетерогенная популяция клеток с широким спектром биологических функций. Выделяют несколько субтипов этих клеток, наиболее изученными из которых являются классически активированные макрофаги M1-фенотипа и альтернативно активированные макрофаги M2-фенотипа. В отличие от M1-макрофагов, формирующихся под действием IFN γ , макрофаги M2-фенотипа образуются после стимуляции цитокинами IL-4 и IL-13 [56].

Показана взаимосвязь количества M2-макрофагов в образцах БАЛ с тяжестью астмы [57]. Другие исследователи считают, что эти клетки не играют решающей роли в развитии БА, т.к. делеция IL-4R α (необходимого для M2-поляризации) в макрофагах не влияет на течение заболевания, а повышенное количество M2-клеток у пациентов с астмой является следстви-

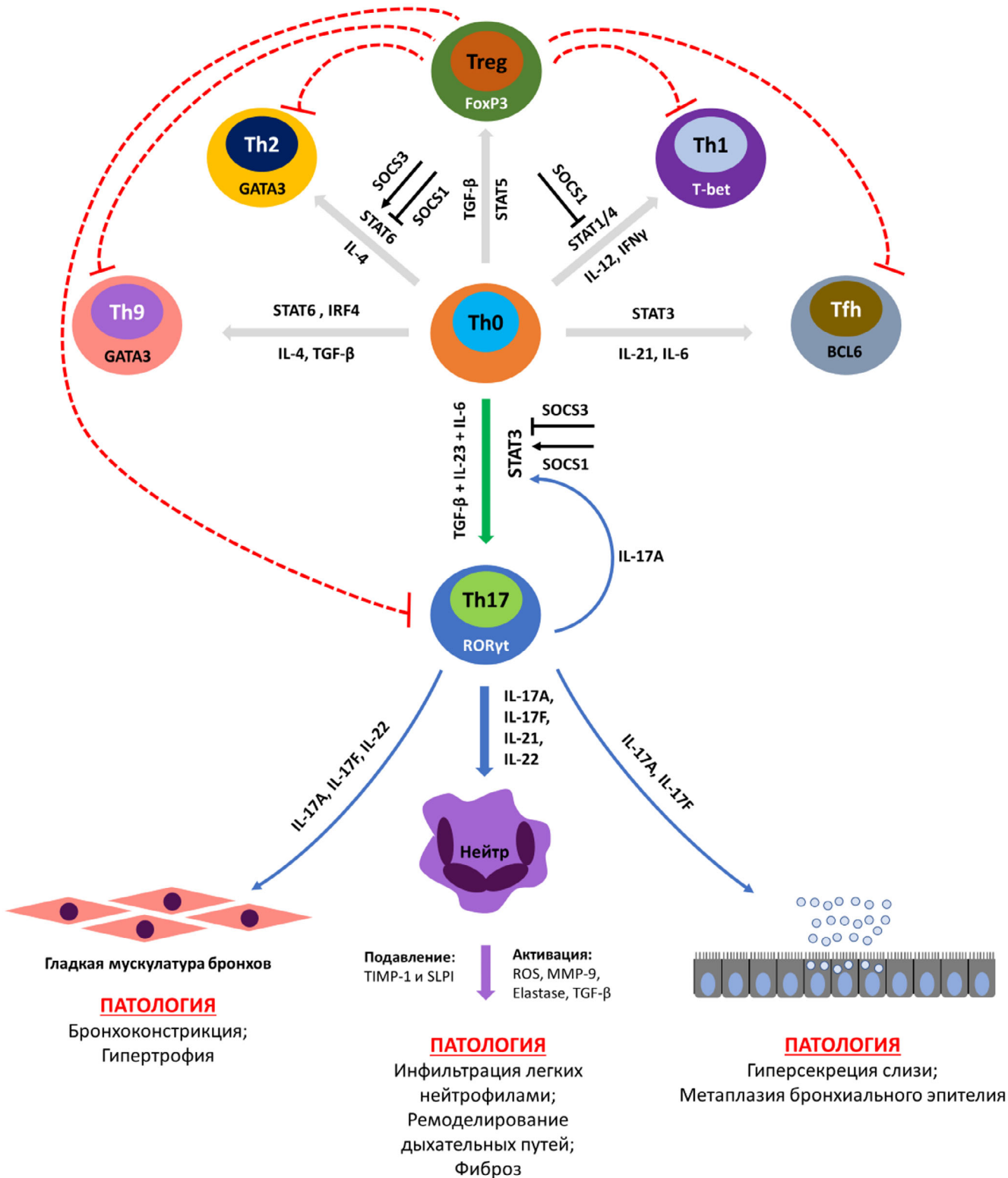


Рис. 2. Роль факторов STAT в поляризации Th-клеток. В зависимости от активности того или иного белка STAT дифференцировка и пролиферация Th0-клеток будет осуществляться в различных направлениях. STAT3 индуцирует поляризацию Th17-клеток, что приводит к таким патологическим проявлениям в лёгких, как бронхоконстрикция, инфильтрация лёгких нейтрофилами, гиперсекреция слизи. TIMP1 – тканевой ингибитор металлопротеиназ-1; SLPI – секреторный ингибитор протеиназы лейкоцитов; ROS – активные формы кислорода; MMP-9 – матриксная металлопротеиназа 9; TGF- β – трансформирующий фактор роста бета; IFN γ – интерферон гамма; IL – интерлейкин; STAT – преобразователь сигнала и активатор транскрипции; SOCS – супрессор сигнальных белков цитокинов; IRF4 – регуляторный фактор интерферона 4

ем активации у них Th2-цитокинов [58]. Тем не менее проведённые исследования указывают на способность M2-макрофагов усиливать такие проявления астмы, как аллергическое воспаление, гиперреактивность бронхов и ремоделирование респираторного тракта за счёт отложения коллагена [59]. Более детально роль M2-макрофагов в патогенезе астмы рассмотрена в современных обзорах [60, 61].

Установлено, что STAT3 является важным детерминантом поляризации альтернативно активированных макрофагов M2-фенотипа [16]. Были созданы мыши с селективным нокаутом гена *stat3* в миелоидных клетках (моноциты, гранулоциты и макрофаги). Продемонстрировано, что макрофаги с инактивированным *stat3* утрачивают способность отвечать на стимуляцию IL-10 и экспрессировать маркёры M2-фенотипа (гены *Arg1* и *Cd163*) [16].

Исследования Zhao et al. [62] показали, что инактивация STAT3 селективным ингибитором LLL12 уменьшает воспаление в лёгких, индуцированное ЛПС. Наоборот, гиперактивация STAT3 у мышей, нокаутных по гену *Socs3*, приводит к усилению патологии. По мнению авторов, одну из главных патогенетических функций при остром респираторном дистресс-синдроме и синдроме острого повреждения лёгких играют макрофаги. Последующие исследования подтвердили это предположение. Было установлено, что активация STAT3 в макрофагах приводит к повышению продукции ими металлопротеаз MMP2 и MMP9, которые вовлечены в повреждение тканей лёгких. В частности, металлопротеазы разрушают белки межклеточного контакта в эпителии и эндотелии, белки базальной мембраны респираторного эпителия [63]. В своей работе Liang et al. [64] выявили взаимосвязь между экспрессией IL-33, фосфорилированием STAT3 и экспрессией металлопротеаз MMP2 и MMP9. Авторы показали, что культивирование макрофагов с IL-33 запускало фосфорилирование STAT3 и продукцию ими металлопротеаз. Наоборот, инактивация STAT3 молекулами miRNA приводила к утрате способности макрофагов продуцировать MMP2 и MMP9 в ответ на IL-33.

STAT3 вовлечён в процессы ремоделирования при БА не только посредством активации M2-макрофагов, но и фибробластов. Активация IL-33/ST2-сигнального пути приводит к фосфорилированию STAT3 в фибробластах и повышению продукции ими факторов фиброза (например, коллагена-1). Блокирование IL-33/ST2-сигнального пути с помощью моноклональных антител уменьшает степень ремоделирования бронхов [65].

Ещё в одном исследовании показано, что фибробласты лёгких в ответ на стимуляцию цитокином TNF- α или IL-1 β индуцировали продукцию CXCL10 (C-X-C motif chemokine ligand 10, хемокиновый лиганд 10 с C-X-C-мотивом), что было опосредовано фактором STAT3. В свою очередь, хемокиновый лиганд CXCL10, секретируемый активированными фибробластами, играет решающую роль в обеспечении поляризации M1-фенотипа альвеолярных макрофагов. Таким образом, фактор STAT3 задействован ещё и в поляризации альвеолярных макрофагов [66].

Роль STAT3 в эндотелиальных и эпителиальных клетках. Эндотелиальные клетки играют важную роль в миграции провоспалительных клеток из системного кровотока в лёгкие при развитии БА. В этом процессе большое значение играют молекулы адгезии эндотелия ICAM-1 (межклеточная молекула адгезии 1) и VCAM-1 (васкулярная молекула клеточной адгезии 1). Нокаут гена, кодирующего ICAM-1, или его нейтрализация моноклональными антителами существенно (более чем в 2 раза) уменьшает инфильтрацию лёгких нейтрофилами у мышей на фоне ингаляции ЛПС [67]. При нормальных условиях ICAM-1 и VCAM-1 экспрессируются на поверхности эндотелия в небольшом количестве, однако при патологических изменениях (воздействие активных форм кислорода или провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α и др.)) их количество существенно увеличивается. Решающее значение в увеличении количества молекул адгезии играет STAT3, т.к. нокаут соответствующего гена в эндотелиальных клетках приводит к утрате их способности усиливать экспрессию ICAM-1 и VCAM-1 в ответ на IL-6 [7]. Эти данные свидетельствуют о том, что STAT3, активируя молекулы адгезии ICAM-1 и VCAM-1 на поверхности эндотелиальных клеток, способствуют инфильтрации лёгких провоспалительными клетками (преимущественно гранулоцитами) при развитии БА.

Респираторный эпителий является первой линией защиты от аэроаллергенов и прочих поллютантов и, соответственно, эпителиальные клетки играют значимую роль в индукции и поддержании воспаления дыхательных путей. В одном исследовании делеция STAT3 в респираторном эпителии приводила к значительному уменьшению признаков воспаления у мышей после индукции БА. Также при нокауте *stat3* в клетках респираторного тракта происходило уменьшение числа провоспалительных клеток в лёгких и снижение уровня хемокинов в БАЛ. Эти результаты демонстрируют провоспалительную роль STAT3 в эпителиальных клетках дыхательных путей [68].

STAT3 КАК ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ

Приведённые данные свидетельствуют о том, что STAT3 может стать новой терапевтической мишенью для разработки противоастмати-

ческих препаратов. Можно выделить две стратегии ингибирования STAT3: не прямое ингибирование, когда блокируются молекулы необходимые для фосфорилирования STAT3 (например, JAK2), и прямое ингибирование функциональных доменов STAT3 (таблица).

Исследования эффектов ингибирования STAT3 на моделях воспаления лёгких

Ингибитор	Мишень	Механизм действия	Биологические эффекты	Ссылка
Малые молекулы в качестве не прямых ингибиторов STAT3				
Руксолитиниб	JAK1/2	препятствие фосфорилированию	снижение процентного содержания эозинофилов и нейтрофилов в БАЛ в 3 раза; уменьшение концентрации IL-17A в БАЛ в 2 раза; уменьшение доли Th17-клеток в ткани лёгких в 1,5 раза	[69]
Тофацитиниб	JAK3		снижение доли эозинофилов в БАЛ на 20%	[70]
AZD1480	JAK1/2		снижение уровня общего белка, TNF- α , IL-1 β , IL-6 в БАЛ почти в 2 раза	[72]
WP1066	JAK2	препятствие фосфорилированию	снижение сопротивляемости дыхательных путей в 2 раза	[73]
AG490			уменьшение гиперреактивности бронхов в 1,8 раза; снижение степени перибронхиальной инфильтрации провоспалительными клетками	[71]
Нарингенин	SOCS3	неизвестно	снижение степени воспаления лёгких; уменьшение гиперреактивности бронхов и ремоделирования дыхательных путей; снижение уровня цитокинов (IL-4 и IL-13) в БАЛ в 2 раза	[74]
Малые молекулы в качестве прямых ингибиторов STAT3				
LLL12	SH2	препятствие фосфорилированию	подавление экспрессии генов провоспалительных цитокинов (<i>IL-1</i> , <i>IL-6</i> , <i>TNF-α</i>) в БАЛ и сыворотке крови	[62]
Прямые ингибиторы STAT3 на основе природных соединений				
Куркумин	SH2	препятствие фосфорилированию	снижение общего количества клеток БАЛ в 1,8 раза; уменьшение степени общего воспаления дыхательных путей	[78]
Алантолактон		неизвестно	уменьшение доли эозинофилов в БАЛ на 60%; подавление секреции муцина в дыхательных путях	[82]
Пиперлонгумин			снижение уровня сывороточного IgE на 70%; уменьшение метаплазии бокаловидных клеток в 2 раза	[83]
Силибинин			снижение уровня TNF- α , IL-1 β и Th2-цитокинов (IL-4, IL-5, IL-13) в БАЛ в 1,5 раза; уменьшение доли эозинофилов в БАЛ почти в 5 раз	[84]
Галиеллалактон	DBD	ингибирование ДНК-связывающей активности	улучшение гиперреактивности дыхательных путей в 1,5 раза; снижение доли эозинофилов в БАЛ в 2 раза	[87]

Было разработано несколько низкомолекулярных ингибиторов JAK2, включая руксолитиниб, тофацитиниб, AG490, AZD1480 и WP1066. Эти ингибиторы подавляют сигнальный путь JAK2/STAT3, ингибируя непосредственно JAK2.

Ингибиторы руксолитиниб и тофацитиниб обеспечивали снижение числа нейтрофилов и эозинофилов в лёгких мышей с индуцированной БА, а также снижение количества Th17-клеток и концентрации IL-17A в БАЛ [69, 70]. Применение ингибитора AG490 уменьшало воспаление дыхательных путей и гиперреактивность бронхов у мышей с индуцированной БА [71]. Введение мышам AZD1480 – ингибитора JAK2, заметно уменьшало степень повреждения лёгких у мышей при экспериментальной БА [72]. Ингибирование STAT3 с помощью WP1066 подавляет клеточное старение и приводит к усилению регуляции альфа-актина гладких мышц и коллагена первого типа в эпителии дыхательных путей у мышей [73]. Показано, что небольшая гетероциклическая молекула нарингенин может индуцировать экспрессию гена *Socs3* в эндотелиальных клетках сосудов, что приводит к ингибированию STAT3 [15]. Экспериментальная терапия нарингенином приводила у мышей к значительному снижению степени воспаления лёгких, уменьшению гиперреактивности бронхов, и ремоделированию дыхательных путей [74].

Несмотря на благоприятные физиологические эффекты, общим недостатком вышеописанных ингибиторов является их низкая селективность, т.к. они ингибируют не только JAK2, но и другие киназы. Таким образом, стратегия непосредственного ингибирования STAT3 с помощью ингибиторов JAK2 сопряжена с низкой специфичностью.

При прямом ингибировании STAT3 чаще всего мишенью выступает домен SH2 [75]. Ингибирование домена SH2 приводит к нарушению не только активации и димеризации STAT3, но также и последующей ядерной транслокации и индукции экспрессии генов, регулируемых STAT3. Низкомолекулярный ингибитор LLL12 непосредственно контактирует с сайтом фосфорилирования pTyr705 фактора STAT3, что нарушает димеризацию STAT3 и последующее связывание с ДНК. Терапия LLL12 подавляла ЛПС-индуцированное воспаление лёгких у мышей, что сопровождалось снижением активации STAT3 и ингибированием инфильтрации макрофагов и воспалительных клеток в БАЛ, а также снижала экспрессию провоспалительных генов в БАЛ и сыворотке крови [62].

Другая группа ингибиторов, нацеленных на SH2-домен STAT3, представляет собой производные природных соединений. Куркумин,

природное соединение из растений, таких как куркума (*Curcuma longa*), обладает множеством биологических свойств, включая способность ингибировать фосфорилирование STAT3 [76, 77]. В одном из исследований куркумин оказывал эффект, снижающий общий приток клеток в БАЛ у мышей с индуцированной БА, а также уменьшал общий уровень воспаления дыхательных путей [78]. Алантолактон, пиперлонгумин и силибинин также связываются с SH2-доменом STAT3 и ингибируют его активность [79–81]. Применение этих агентов значительно подавляло рекрутирование провоспалительных клеток в дыхательные пути, а также снижало продукцию провоспалительных цитокинов в БАЛ [82–84]. Однако большинство этих ингибиторов не являются STAT3-специфическими, поскольку они способны связывать домены SH2 многих белков семейства STAT [10].

Домен DBD является важной областью связывания между белком STAT3 и ДНК. Этот домен индуцирует экспрессию генов-мишеней посредством связывания STAT3 с промоторами. Галиеллалактон – природный продукт, который был идентифицирован как ингибитор ДНК-связывающей активности STAT3 [85, 86]. Он значительно подавлял основные проявления экспериментальной астмы у мышей, такие как: гиперреактивность дыхательных путей, эозинофилия лёгких и гиперпродукция слизи [87].

Существуют и многие другие ингибиторы STAT3 (SB1578, трицин, флавоон, pYLPQTV, ацетил-pYLKTKF, STA-21, OPB-31121, OPB-51602, Static, S3I-201 и его аналоги, C48, inS3-54 и его аналоги, IS3-295, CPA-1, CPA-7, хлорид платины (IV), ST3-Hel2A-2 и K116) [9], однако информация об их роли в воспалении лёгких отсутствует.

Учитывая тот факт, что пациенты с нейтрофильной БА плохо поддаются традиционному лечению кортикостероидами, к потенциальным преимуществам анти-STAT3-терапии следует отнести возможность уменьшения нейтрофильного воспаления лёгких. Данный тип воспаления формируется по Th17-зависимому механизму, в котором фактор STAT3 играет значимую роль.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фактор STAT3 описан более 20 лет назад. За это время показано, что он вовлечён в широкий спектр биологических процессов (гранулоцитопоз, дифференцировка T- и B-клеток, антибактериальная защита, канцерогенез и развитие аутоиммунных патологий). В данном обзоре

мы описываем механизмы активации STAT3 и его роль в воспалении лёгких при БА.

Бронхиальная астма – это хроническое заболевание дыхательных путей, в патогенез которого вовлечён широкий спектр клеток и провоспалительных факторов. Изначально механизм воспаления лёгких при БА рассматривали как исключительно Th2-зависимый процесс, в котором решающую роль играют Th2-клетки, активируемые по IL-4/STAT6-сигнальному пути. Однако накапливаются данные об участии фактора STAT3 в развитии тяжёлой БА, которая зачастую не поддаётся стандартному лечению кортикостероидами.

Исследования показали ведущую роль Th17-клеток в патогенезе нейтрофильного воспаления при БА. В то же время IL-6/STAT3-сигнальный путь играет большое значение в поляризации Th17-клеток, поскольку IL-6 необходим для пролиферации Th17-клеток, а фактор STAT3 индуцирует продукцию этими клетками провоспалительных цитокинов IL-17A, IL-17F, IL-21 и IL-22. Кроме того, STAT3 является важным детерминантом поляризации альтернативно активированных макрофагов M2-фенотипа, которые усиливают такие проявления БА, как аллергическое воспаление, гиперреактивность и ремоделирование респираторного тракта за счёт отложения коллагена вокруг бронхов. Активация STAT3 в эндотелиальных клетках приводит к увеличению экспрессии на их поверхности

молекул адгезии (ICAM-1 и VCAM-1), которые способствуют рекрутированию провоспалительных клеток (нейтрофилов и эозинофилов) в ткань лёгких, где последние оказывают своё повреждающее действие.

Вышеописанное позволяет полагать, что фактор STAT3 может стать новой терапевтической мишенью для разработки противовоспалительных препаратов. Данный фактор является внутриклеточным, потому разработка терапевтических моноклональных антител для его нейтрализации нецелесообразна. Тем не менее в литературе описаны ингибиторы STAT3 на основе низкомолекулярных соединений. Обобщая опыт применения этих ингибиторов на моделях воспаления лёгких *in vivo*, можно заключить, что инактивация STAT3 оказывает благоприятный противовоспалительный эффект, что свидетельствует о перспективности данного подхода.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 20-34-90151).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- GINA Committee (2020) Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention: 2020, URL: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-Appendix_final-wms.pdf.
- Soriano, J. B., Abajobir, A. A., Abate, K. H., Abera, S. F., Agrawal, A., et al. (2017) Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015, *Lancet Respir. Med.*, **5**, 691-706, doi: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X.
- Avdeev, S. N., Nenasheva, N. M., Zhudenkova, K. V., Petrakovskaya, V. A., and Izyumova, G. V. (2018) Prevalence, morbidity, phenotypes and other characteristics of severe bronchial asthma in Russian Federation, *Pulmonologiya*, **28**, 341-358, doi: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358.
- Shilovskiy, I. P., Nikolskii, A. A., Kurbacheva, O. M., and Khaitov, M. R. (2020) Modern view of neutrophilic asthma molecular mechanisms and therapy, *Biochemistry (Moscow)*, **85**, 854-868, doi: 10.1134/S0006297920080027.
- Khaitov, M. R., Gaisina, A. R., Shilovskiy, I. P., Smirnov, V. V., Ramenskaia, G. V., et al. (2018) The role of interleukin-33 in pathogenesis of bronchial asthma. New experimental data, *Biochemistry (Moscow)*, **83**, 13-25, doi: 10.1134/S0006297918010029.
- Foster, P. S., Maltby, S., Rosenberg, H. F., Tay, H. L., Hogan, S. P., et al. (2017) Modeling Th2 responses and airway inflammation to understand fundamental mechanisms regulating the pathogenesis of asthma, *Immunol. Rev.*, **278**, 20-40, doi: 10.1111/imr.12549.
- Wei, Z., Jiang, W., Wang, H., Li, H., Tang, B., et al. (2018) The IL-6/STAT3 pathway regulates adhesion molecules and cytoskeleton of endothelial cells in thromboangiitis obliterans, *Cell. Signal.*, **44**, 118-126, doi: 10.1016/j.cellsig.2018.01.015.
- Hillmer, E. J., Zhang, H., Li, H. S., and Watowich, S. S. (2016) STAT3 signaling in immunity, *Cytokine Growth Factor Rev.*, **31**, 1-15, doi: 10.1016/j.cytogfr.2016.05.001.
- Chen, Q., Lv, J., Yang, W., Xu, B., Wang, Z., et al. (2019) Targeted inhibition of STAT3 as a potential treatment strategy for atherosclerosis, *Theranostics*, **9**, 6424-6442, doi: 10.7150/thno.35528.
- Szelag, M., Piaszyk-Borychowska, A., Plens-Galaska, M., Wesoly, J., and Bluysen, H. A. R. (2016) Targeted inhibition of STATs and IRFs as a potential treatment strategy in cardiovascular disease, *Oncotarget*, **7**, 48788-48812, doi: 10.18632/oncotarget.9195.
- Marino, F., Orecchia, V., Regis, G., Musteanu, M., Tassone, B., et al. (2014) STAT3 β controls inflammatory responses and early tumor onset in skin and colon experimental cancer models, *Am. J. Cancer Res.*, **4**, 484-494.
- Brosius, F. C., Tuttle, K. R., and Kretzler, M. (2016) JAK inhibition in the treatment of diabetic kidney disease, *Diabetologia*, **59**, 1624-1627, doi: 10.1007/s00125-016-4021-5.

13. Yang, J., Liao, X., Agarwal, M. K., Barnes, L., Auron, P. E., and Stark, G. R. (2007) Unphosphorylated STAT3 accumulates in response to IL-6 and activates transcription by binding to NF κ B, *Genes Dev.*, **21**, 1396-1408, doi: 10.1101/gad.1553707.
14. Gjurich, B., Taghavi-Moghadam, P., Ley, K., and Galkina, E. (2014) L-selectin deficiency decreases aortic B1a and Breg subsets and promotes atherosclerosis, *Thromb. Haemost.*, **112**, 803-811, doi: 10.1160/TH13-10-0865.
15. Wijek, J., Dunlop, J., Mackay, S. P., and Yarwood, S. J. (2013) Flavanoids induce expression of the suppressor of cytokine signalling 3 (SOCS3) gene and suppress IL-6-activated signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) activation in vascular endothelial cells, *Biochem. J.*, **454**, 283-293, doi: 10.1042/BJ20130481.
16. Nakamura, R., Sene, A., Santeford, A., Gdoura, A., Kubota, S., et al. (2015) IL10-driven STAT3 signalling in senescent macrophages promotes pathological eye angiogenesis, *Nat. Commun.*, **6**, 1-14, doi: 10.1038/ncomms8847.
17. Braun, D. A., Fribourg, M., and Sealfon, S. C. (2013) Cytokine response is determined by duration of receptor and signal transducers and activators of transcription 3 (STAT3) activation, *J. Biol. Chem.*, **288**, 2986-2993, doi: 10.1074/jbc.M112.386573.
18. Kim, D. J., Tremblay, M. L., and DiGiovanni, J. (2010) Protein tyrosine phosphatases, TC-PTP, SHP1, and SHP2, cooperate in rapid dephosphorylation of Stat3 in keratinocytes following UVB irradiation, *PLoS One*, **5**, 1-11, doi: 10.1371/journal.pone.0010290.
19. Chung, C. D., Liao, J., Liu, B., Rao, X., Jay, P., et al. (1997) Specific inhibition of Stat3 signal transduction by PIAS3, *Science*, **278**, 1803-1805, doi: 10.1126/science.278.5344.1803.
20. Kershaw, N. J., Murphy, J. M., Liao, N. P. D., Varghese, L. N., Laktyushin, A., et al. (2013) SOCS3 binds specific receptor-JAK complexes to control cytokine signaling by direct kinase inhibition, *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **20**, 469-476, doi: 10.1038/nsmb.2519.
21. Babon, J. J., Kershaw, N. J., Murphy, J. M., Varghese, L. N., Laktyushin, A., et al. (2012) Suppression of cytokine signaling by SOCS3: characterization of the mode of inhibition and the basis of its specificity, *Immunity*, **36**, 239-250, doi: 10.1016/j.immuni.2011.12.015.
22. Nguyen-Jackson, H., Panopoulos, A. D., Zhang, H., Li, H. S., and Watowich, S. S. (2010) STAT3 controls the neutrophil migratory response to CXCR2 ligands by direct activation of G-CSF-induced CXCR2 expression and via modulation of CXCR2 signal transduction, *Blood*, **115**, 3354-3363, doi: 10.1182/blood-2009-08-240317.
23. Matsukawa, A., Takeda, K., Kudo, S., Maeda, T., Kagayama, M., and Akira, S. (2003) Aberrant inflammation and lethality to septic peritonitis in mice lacking STAT3 in macrophages and neutrophils, *J. Immunol.*, **171**, 6198-6205, doi: 10.4049/jimmunol.171.11.6198.
24. Gharibi, T., Babaloo, Z., Hosseini, A., Abdollahpour-Alitappeh, M., Hashemi, V., et al. (2020) Targeting STAT3 in cancer and autoimmune diseases, *Eur. J. Pharmacol.*, **878**, 173107, doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173107.
25. Niu, G., Heller, R., Catlett-Falcone, R., Coppola, D., Jaroszeski, M., et al. (1999) Gene therapy with dominant-negative Stat3 suppresses growth of the murine melanoma B16 tumor *in vivo*, *Cancer Res.*, **59**, 5059-5063.
26. Pencik, J., Schleder, M., Gruber, W., Unger, C., Walker, S. M., et al. (2015) STAT3 regulated ARF expression suppresses prostate cancer metastasis, *Nat. Commun.*, **6**, 1-14, doi: 10.1038/ncomms8736.
27. Mohrherr, J., Uras, I. Z., Moll, H. P., and Casanova, E. (2020) STAT3: versatile functions in non-small cell lung cancer, *Cancers*, **12**, 1107, doi: 10.3390/cancers12051107.
28. Tolomeo, M., and Cascio, A. (2021) The multifaced role of STAT3 in cancer and its implication for anticancer therapy, *Int. J. Mol. Sci.*, **22**, 603, doi: 10.3390/ijms22020603.
29. Milner, J. D., Vogel, T. P., Forbes, L., Ma, C. A., Stray-Pedersen, A., et al. (2015) Early-onset lymphoproliferation and autoimmunity caused by germline STAT3 gain-of-function mutations, *Blood*, **125**, 591-599, doi: 10.1182/blood-2014-09-602763.
30. Lu, H. C., Kim, S., Steelman, A. J., Tracy, K., Zhou, B., et al. (2020) STAT3 signaling in myeloid cells promotes pathogenic myelin-specific T cell differentiation and autoimmune demyelination, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **117**, 5430-5441, doi: 10.1073/pnas.1913997117.
31. Qi, H., Yang, Z., Dai, C., Wang, R., Ke, X., et al. (2020) STAT3 activates MSK1-mediated histone H3 phosphorylation to promote NFAT signaling in gastric carcinogenesis, *Oncogenesis*, **9**, 1-16, doi: 10.1038/s41389-020-0195-2.
32. Gavino, A. C., Nahmod, K., Bharadwaj, U., Makedonas, G., and Tweardy, D. J. (2016) STAT3 inhibition prevents lung inflammation, remodeling, and accumulation of Th2 and Th17 cells in a murine asthma model, *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.*, **71**, 1684-1692, doi: 10.1111/all.12937.
33. Serrano, C., Galán, S., Rubio, J. F., Candelario-Martínez, A., Montes-Gómez, A. E., et al. (2019) Compartmentalized response of IL-6/STAT3 signaling in the colonic mucosa mediates colitis development, *J. Immunol.*, **202**, 1239-1249, doi: 10.4049/jimmunol.1801060.
34. Melillo, J. A., Song, L., Bhagat, G., Blazquez, A. B., Plumlee, C. R., et al. (2010) Dendritic cell (DC)-specific targeting reveals Stat3 as a negative regulator of DC function, *J. Immunol.*, **184**, 2638-2645, doi: 10.4049/jimmunol.0902960.
35. Qin, H., Holdbrooks, A. T., Liu, Y., Reynolds, S. L., Yanagisawa, L. L., and Benveniste, E. N. (2012) SOCS3 deficiency promotes M1 macrophage polarization and inflammation, *J. Immunol.*, **189**, 3439-3448, doi: 10.4049/jimmunol.1201168.
36. Diehl, S. A., Schmidlin, H., Nagasawa, M., Blom, B., and Spits, H. (2012) IL-6 Triggers IL-21 production by human CD4⁺ T cells to drive STAT3-dependent plasma cell differentiation in B cells, *Immunol. Cell Biol.*, **90**, 802-811, doi: 10.1038/icb.2012.17.
37. Wang, R.-X., Yu, C.-R., Dambuza, I. M., Mahdi, R. M., Dolinska, M. B., et al. (2014) Interleukin-35 induces regulatory B cells that suppress autoimmune disease, *Nat. Med.*, **20**, 633-641, doi: 10.1038/nm.3554.
38. Liu, X., Lee, Y. S., Yu, C.-R., and Egwuagu, C. E. (2008) Loss of STAT3 in CD4⁺ T cells prevents development of experimental autoimmune diseases, *J. Immunol.*, **180**, 6070-6076, doi: 10.4049/jimmunol.180.9.6070.
39. Grayson, M. H., Feldman, S., Prince, B. T., Patel, P. J., Matsui, E. C., and Apter, A. J. (2018) Advances in asthma in 2017: mechanisms, biologics, and genetics, *J. Allergy Clin. Immunol.*, **142**, 1423-1436, doi: 10.1016/j.jaci.2018.08.033.
40. Wenzel, S. E. (2012) Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches, *Nat. Med.*, **18**, 716-725, doi: 10.1038/nm.2678.
41. Kuruvilla, M. E., Lee, F. E. H., and Lee, G. B. (2019) Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease, *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, **56**, 219-233, doi: 10.1007/s12016-018-8712-1.
42. Ray, A., and Kolls, J. K. (2017) Neutrophilic inflammation in asthma and association with disease severity, *Trends Immunol.*, **38**, 942-954, doi: 10.1016/j.it.2017.07.003.
43. Newcomb, D. C., and Peebles, R. S. (2013) Th17-mediated inflammation in asthma, *Curr. Opin. Immunol.*, **25**, 755-760, doi: 10.1016/j.coi.2013.08.002.

44. Chaudhry, A., Rudra, D., Treuting, P., Samstein, R. M., Liang, Y., et al. (2009) CD4⁺ regulatory T cells control Th17 responses in a STAT3-dependent manner, *Science*, **326**, 986-991, doi: 10.1126/science.1172702.
45. Halwani, R., Sultana, A., Vazquez-Tello, A., Jamhawi, A., Al-Masri, A. A., and Al-Muhsen, S. (2017) Th-17 regulatory cytokines IL-21, IL-23, and IL-6 enhance neutrophil production of IL-17 cytokines during asthma, *J. Asthma*, **54**, 893-904, doi: 10.1080/02770903.2017.1283696.
46. Ruwanpura, S. M., McLeod, L., Brooks, G. D., Bozinovski, S., Vlahos, R., et al. (2014) IL-6/Stat3-driven pulmonary inflammation, but not emphysema, is dependent on interleukin-17A in mice, *Respirology*, **19**, 419-427, doi: 10.1111/resp.12243.
47. Cervilha, D. A. B., Ito, J. T., Lourenço, J. D., Olivo, C. R., Saraiva-Romanholo, B. M., et al. (2019) The Th17/Treg cytokine imbalance in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation in an animal model of cigarette smoke exposure and lipopolysaccharide challenge association, *Sci. Rep.*, **9**, 1921, doi: 10.1038/s41598-019-38600-z.
48. Chen, M., Zhao, J., Ali, I. H. A., Marry, S., Augustine, J., et al. (2018) Cytokine signaling protein 3 deficiency in myeloid cells promotes retinal degeneration and angiogenesis through arginase-1 up-regulation in experimental autoimmune uveoretinitis, *Am. J. Pathol.*, **188**, 1007-1020, doi: 10.1016/j.ajpath.2017.12.021.
49. Paul, B., Mishra, V., Chaudhury, B., Awasthi, A., Das, A. B., et al. (2009) Status of STAT3 in an ovalbumin-induced mouse model of asthma: analysis of the role of SOCS3 and IL-6, *Int. Arch. Allergy Immunol.*, **148**, 99-108, doi: 10.1159/000155740.
50. Jiang, Z., Chen, Z., Li, L., Zhou, W., and Zhu, L. (2017) Lack of SOCS3 increases LPS-induced murine acute lung injury through modulation of Ly6C(+) macrophages, *Respir. Res.*, **18**, 1-14, doi: 10.1186/s12931-017-0707-6.
51. Schmit, T., Ghosh, S., Mathur, R. K., Barnhardt, T., Ambigapathy, G., et al. (2020) IL-6 deficiency exacerbates allergic asthma and abrogates the protective effect of allergic inflammation against *Streptococcus pneumoniae* pathogenesis, *J. Immunol.*, **205**, 469-479, doi: 10.4049/jimmunol.1900755.
52. Lim, H., Cho, M., Choi, G., Na, H., and Chung, Y. (2015) Dynamic control of Th2 cell responses by STAT3 during allergic lung inflammation in mice, *Int. Immunopharmacol.*, **28**, 846-853, doi: 10.1016/j.intimp.2015.03.051.
53. Stritesky, G. L., Muthukrishnan, R., Sehra, S., Goswami, R., Pham, D., et al. (2011) The transcription factor STAT3 is required for T helper 2 cell development, *Immunity*, **34**, 39-49, doi: 10.1016/j.immuni.2010.12.013.
54. Lu, D., Lu, J., Ji, X., Ji, Y., Zhang, Z., et al. (2020) IL-27 suppresses airway inflammation, hyperresponsiveness and remodeling via the STAT1 and STAT3 pathways in mice with allergic asthma, *Int. J. Mol. Med.*, **46**, 641-652, doi: 10.3892/ijmm.2020.4622.
55. Diveu, C., McGeachy, M. J., Boniface, K., Stumhofer, J. S., Sathe, M., et al. (2009) IL-27 blocks ROR γ c expression to inhibit lineage commitment of Th17 cells, *J. Immunol.*, **182**, 5748-5756, doi: 10.4049/jimmunol.0801162.
56. Sharma, N., Akkoyunlu, M., and Rabin, R. L. (2018) Macrophages – common culprit in obesity and asthma, *Allergy*, **73**, 1196-1205, doi: 10.1111/all.13369.
57. Girodet, P.-O., Nguyen, D., Mancini, J. D., Hundal, M., Zhou, X., et al. (2016) Alternative macrophage activation is increased in asthma, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, **55**, 467-475, doi: 10.1165/rcmb.2015-0295OC.
58. Nieuwenhuizen, N. E., Kirstein, F., Jayakumar, J., Emedi, B., Hurdal, R., et al. (2012) Allergic airway disease is unaffected by the absence of IL-4R α -dependent alternatively activated macrophages, *J. Allergy Clin. Immunol.*, **130**, 743-750, doi: 10.1016/j.jaci.2012.03.011.
59. Ford, A. Q., Dasgupta, P., Mikhailenko, I., Smith, E. M. P., Noben-Trauth, N., and Keegan, A. D. (2012) Adoptive transfer of IL-4R α ⁺ macrophages is sufficient to enhance eosinophilic inflammation in a mouse model of allergic lung inflammation, *BMC Immunol.*, **13**, 1-17, doi: 10.1186/1471-2172-13-6.
60. Abdelaziz, M. H., Abdelwahab, S. F., Wan, J., Cai, W., Huixuan, W., et al. (2020) Alternatively activated macrophages; a double-edged sword in allergic asthma, *J. Transl. Med.*, **18**, 1-12, doi: 10.1186/s12967-020-02251-w.
61. Saradna, A., Do, D. C., Kumar, S., Fu, Q.-L., and Gao, P. (2018) Macrophage polarization and allergic asthma, *Transl. Res.*, **191**, 1-14, doi: 10.1016/j.trsl.2017.09.002.
62. Zhao, J., Yu, H., Liu, Y., Gibson, S. A., Yan, Z., et al. (2016) Protective effect of suppressing STAT3 activity in LPS-induced acute lung injury, *Am. J. Physiol. Cell. Mol. Physiol.*, **311**, 868-880, doi: 10.1152/ajplung.00281.2016.
63. Solun, B., and Shoenfeld, Y. (2020) Inhibition of metalloproteinases in therapy for severe lung injury due to COVID-19, *Med. Drug Discov.*, **7**, 100052, doi: 10.1016/j.medidd.2020.100052.
64. Liang, Y., Yang, N., Pan, G., Jin, B., Wang, S., and Ji, W. (2018) Elevated IL-33 promotes expression of MMP2 and MMP9 via activating STAT3 in alveolar macrophages during LPS-induced acute lung injury, *Cell. Mol. Biol. Lett.*, **23**, 1-13, doi: 10.1186/s11658-018-0117-x.
65. Zhang, Y., Li, S., Huang, S., Cao, L., Liu, T., et al. (2019) IL33/ST2 contributes to airway remodeling via p-JNK MAPK/STAT3 signaling pathway in OVA-induced allergic airway inflammation in mice, *Exp. Lung Res.*, **45**, 65-75, doi: 10.1080/01902148.2019.1611972.
66. Tsai, C. F., Chen, J. H., and Yeh, W. L. (2019) Pulmonary fibroblasts-secreted CXCL10 polarizes alveolar macrophages under pro-inflammatory stimuli, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **380**, 114698, doi: 10.1016/j.taap.2019.114698.
67. Basit, A., Reutershan, J., Morris, M. A., Solga, M., Rose, C. E., and Ley, K. (2006) ICAM-1 and LFA-1 play critical roles in LPS-induced neutrophil recruitment into the alveolar space, *Am. J. Physiol. Cell. Mol. Physiol.*, **291**, 200-207, doi: 10.1152/ajplung.00346.2005.
68. Simeone-Penney, M. C., Severgnini, M., Tu, P., Homer, R. J., et al. (2007) Airway epithelial STAT3 is required for allergic inflammation in a murine model of asthma, *J. Immunol.*, **178**, 6191-6199, doi: 10.4049/jimmunol.178.10.6191.
69. Li, R. F., and Wang, G. F. (2018) JAK/STAT5 signaling pathway inhibitor ruxolitinib reduces airway inflammation of neutrophilic asthma in mice model, *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, **22**, 835-843, doi: 10.26355/eurrev_201802_14320.
70. Younis, U. S., Vallorz, E., Addison, K. J., Ledford, J. G., and Myrdal, P. B. (2019) Preformulation and evaluation of Tofacitinib as a therapeutic treatment for asthma, *AAPS PharmSciTech*, **20**, 1-23, doi: 10.1208/s12249-019-1377-0.
71. Huang, X. P., Qin, C. Y., and Gao, Y. M. (2021) miR-135a inhibits airway inflammatory response in asthmatic mice via regulating JAK/STAT signaling pathway, *Brazilian J. Med. Biol. Res.*, **54**, 1-10, doi: 10.1590/1414-431X202010023.
72. Liu, Q., Xie, W., Wang, Y., Chen, S., Han, J., et al. (2019) JAK2/STAT1-mediated HMGB1 translocation increases inflammation and cell death in a ventilator-induced lung injury model, *Lab. Invest.*, **99**, 1810-1821, doi: 10.1038/s41374-019-0308-8.

73. Wu, J., Dong, F., Wang, R. A., Wang, J., Zhao, J., et al. (2013) Central role of cellular senescence in TSLP-induced airway remodeling in asthma, *PLoS One*, **8**, 1-12, doi: 10.1371/journal.pone.0077795.
74. Shi, Y., Tan, Y., Mao, S., and Gu, W. (2014) Naringenin inhibits allergen-induced airway remodeling in a murine model of asthma, *Mol. Med. Rep.*, **9**, 1204-1208, doi: 10.3892/mmr.2014.1940.
75. Morlacchi, P., Robertson, F. M., Klostergaard, J., and McMurray, J. S. (2014) Targeting SH2 domains in breast cancer, *Fut. Med. Chem.*, **6**, 1909-1926, doi: 10.4155/fmc.14.120.
76. Liu, Y., Wang, X., Zeng, S., Zhang, X., Zhao, J., et al. (2018) The natural polyphenol curcumin induces apoptosis by suppressing STAT3 signaling in esophageal squamous cell carcinoma, *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, **37**, 1-12, doi: 10.1186/s13046-018-0959-0.
77. Alexandrow, M. G., Song, L. J., Altiok, S., Gray, J., Haura, E. B., and Kumar, N. B. (2012) Curcumin: a novel Stat3 pathway inhibitor for chemoprevention of lung cancer, *Eur. J. Cancer Prev.*, **21**, 407-412, doi: 10.1097/CEJ.0b013e32834ef194.
78. Chong, L., Zhang, W., Nie, Y., Yu, G., Liu, L., et al. (2014) Protective effect of Curcumin on acute airway inflammation of allergic asthma in mice through Notch1-GATA3 signaling pathway, *Inflammation*, **37**, 1476-1485, doi: 10.1007/s10753-014-9873-6.
79. Bosch-Barrera, J., and Menendez, J. A. (2015) Silibinin and STAT3: a natural way of targeting transcription factors for cancer therapy, *Cancer Treat. Rev.*, **41**, 540-546, doi: 10.1016/j.ctrv.2015.04.008.
80. Bharadwaj, U., Eckols, T. K., Kolosov, M., Kasembeli, M. M., Adam, A., et al. (2015) Drug-repositioning screening identified piperlongumine as a direct STAT3 inhibitor with potent activity against breast cancer, *Oncogene*, **34**, 1341-1353, doi: 10.1038/onc.2014.72.
81. Ahmad, B., Gamallat, Y., Su, P., Husain, A., Rehman, A. U., et al. (2021) Alantolactone induces apoptosis in THP-1 cells through STAT3, survivin inhibition, and intrinsic apoptosis pathway, *Chem. Biol. Drug Des.*, **97**, 266-272, doi: 10.1111/cbdd.13778.
82. Lee, B. K., Park, S. J., Nam, S. Y., Kang, S., Hwang, J., et al. (2018) Anti-allergic effects of sesquiterpene lactones from *Saussurea costus* (Falc.) Lipsch. determined using *in vivo* and *in vitro* experiments, *J. Ethnopharmacol.*, **213**, 256-261, doi: 10.1016/j.jep.2017.11.018.
83. Lu, C., Zhang, B., Xu, T., Zhang, W., Bai, B., et al. (2019) Piperlongumine reduces ovalbumin-induced asthma and airway inflammation by regulating nuclear factor- κ B activation, *Int. J. Mol. Med.*, **44**, 1855-1865, doi: 10.3892/ijmm.2019.4322.
84. Choi, Y. H., Jin, G. Y., Guo, H. S., Piao, H. M., Li, L., et al. (2012) Silibinin attenuates allergic airway inflammation in mice, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **427**, 450-455, doi: 10.1016/j.bbrc.2012.07.112.
85. Don-Doncow, N., Escobar, Z., Johansson, M., Kjellström, S., Garcia, V., et al. (2014) Galiellalactone is a direct inhibitor of the transcription factor STAT3 in prostate cancer cells, *J. Biol. Chem.*, **289**, 15969-15978, doi: 10.1074/jbc.M114.564252.
86. Weidler, M., Rether, J., Anke, T., and Erkel, G. (2000) Inhibition of interleukin-6 signaling by galiellalactone, *FEBS Lett.*, **484**, 1-6, doi: 10.1016/s0014-5793(00)02115-3.
87. Hausding, M., Tepe, M., Übel, C., Lehr, H. A., Röhrig, B., et al. (2011) Induction of tolerogenic lung CD4⁺ T cells by local treatment with a pSTAT-3 and pSTAT-5 inhibitor ameliorated experimental allergic asthma, *Int. Immunol.*, **23**, 1-15, doi: 10.1093/intimm/dxq451.

THE ROLE OF TRANSCRIPTION FACTOR STAT3 IN THE PATHOGENESIS OF BRONCHIAL ASTHMA

Review

A. A. Nikolskii, I. P. Shilovskiy*, E. D. Barvinskaia,
A. V. Korneev, M. S. Sundukova, and M. R. Khaitov

NRC Institute of Immunology FMBA of Russia; 115522 Moscow, Russia; E-mail: ip.shilovskiy@nrcii.ru

Bronchial asthma is a heterogeneous chronic inflammatory disease of the airways. Studies of the molecular and cellular mechanisms of bronchial asthma have made it possible to establish that a wide range of cells of the immune system (T- and B-cells, eosinophils, neutrophils, macrophages, etc.), as well as structural cells (epithelial and endothelial) are involved in its pathogenesis. These cells are activated in response to external stimuli (bacteria, viruses, allergens and other pollutants) and produce pro-inflammatory factors (cytokines, chemokines, metalloproteinases, etc.), which ultimately leads to the launch of pathological processes in the lungs. It is known that genes encoding transcription factors of the STAT family (STAT - signal transducer and activator of transcription), of which there are 7 representatives, are involved in cell activation. Recent studies have shown that the transcription factor STAT3 plays an important role in the activation of the above cells, and thus contributes to the development of asthma. In animal studies, selective inhibition of STAT3 significantly reduces the severity of inflammation in the lungs, which indicates its promising potential as a therapeutic target. In this review, we describe the mechanisms of STAT3 activation and its role in the polarization of Th2/Th17 cells and M2 macrophages, in the dysfunction of endothelial cells, which ultimately leads to the formation of manifestations of bronchial asthma: neutrophils and eosinophils infiltration into the lungs, bronchial hyperreactivity and remodeling of the respiratory tract.

Keywords: bronchial asthma, STAT3, JAK, T-helpers, signaling pathway