

УДК 577.1

## МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЛАТЕНТНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ. ВЕРОЯТНАЯ РОЛЬ СИРТУИНОВ И РЕЦЕПТОРОВ АКТИВАЦИИ ПРОЛИФЕРАЦИИ ПЕРОКСИСОМ $\gamma$

### Обзор

© 2015 Ю.С. Стафеев<sup>1,2\*</sup>, М.Ю. Меньшиков<sup>1</sup>,  
З.И. Цоколаева<sup>1</sup>, М.В. Шестакова<sup>3,4</sup>, Е.В. Парфенова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Институт экспериментальной кардиологии, Российский кардиологический научно-производственный комплекс, 121552 Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а; электронная почта: yuristafeev@gmail.com

<sup>2</sup> Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины, 119192 Москва, Ломоносовский пр., 31, корп. 5

<sup>3</sup> Институт диабета, Эндокринологический научный центр, 117036 Москва, ул. Дм. Ульянова, 11

<sup>4</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, 119992 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Поступила в редакцию 12.02.15

После доработки 23.03.15

В современной медицине проблема метаболического синдрома является одной из центральных. Главная опасность метаболического синдрома вообще и ожирения в частности заключается в развитии латентного воспаления в жировой ткани, способствующего проявлениям атеросклероза, неалкогольной жировой болезни печени, миокардитов и ряда других заболеваний. В связи с этим понимание молекулярных механизмов развития латентного воспаления чрезвычайно важно для терапии метаболического синдрома. В основе такого воспаления лежат три основных компонента, формирующихся при гипертензии и гиперлипидемии: стресс эндоплазматического ретикулума, окислительный стресс и гипоксия. Каждый из этих компонентов различными путями опосредует активацию основного транскрипционного фактора воспаления – NF- $\kappa$ B. Для терапии метаболического синдрома предполагается воздействовать на ряд участников воспалительного сигналинга с помощью активации других факторов в клетке, чтобы супрессировать развитие воспаления. Такими возможными факторами-мишенями являются рецепторы активации пролиферации пероксисом  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ), подавляющие транскрипционный фактор NF- $\kappa$ B путем непосредственного контакта или через киназу ингибитора NF- $\kappa$ B (IKK), а также провоспалительный транскрипционный фактор AP-1. Другой возможной мишенью являются NAD<sup>+</sup>-зависимые гистоновые деацетилазы 3-го типа – сиртуины. Между NF- $\kappa$ B и сиртуином 1-го типа существуют взаимно антагонистические взаимоотношения, которые делают сиртуины фактором, препятствующим развитию воспалительного процесса при метаболическом синдроме. Кроме того, сиртуин 1-го типа ингибирует провоспалительный транскрипционный фактор AP-1. Изучение влияния этих факторов на взаимодействие макрофагов с адипоцитами, а также с мезенхимальными стромальными клетками жировой ткани может помочь в понимании механизмов сигналинга и развития латентного воспаления при метаболическом синдроме.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** метаболический синдром, воспаление, NF- $\kappa$ B, рецепторы активации пролиферации пероксисом  $\gamma$ , сиртуины.

Проблема ожирения является одной из самых острых проблем здравоохранения в современном мире. Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) даже присвоили

этому заболеванию свое метафорическое название – «пандемия XXI века». По данным статистического отчета ВОЗ о состоянии здоровья населения Земли за 2014 г. ожирением страдают

Принятые сокращения: АГ – артериальная гипертензия; СД-2 – сахарный диабет 2-го типа; ММП – матриксные металлопротеиназы; СЭР – стресс эндоплазматического ретикулума; ЭПР – эндоплазматический ретикулум; МСК ЖТ – мезенхимальные стромальные клетки жировой ткани; ИЛ – интерлейкин; PPAR $\gamma$  – рецептор активации пролиферации пероксисом  $\gamma$ ; IKK – киназа ингибитора NF- $\kappa$ B; HIF – фактор, индуцируемый гипоксией; PHD – пролил-гидроксилазные домены; UPR – стресс эндоплазматического ретикулума (unfolded protein response); TNF $\alpha$  – фактор некроза опухолей  $\alpha$ ; iNOS – индуцибельная NO-синтаза; PGC-1 $\alpha$  – PPAR $\gamma$  коактиватор 1 $\alpha$  (PPAR $\gamma$  coactivator type 1 $\alpha$ ); ЛПС – липополисахарид; TLR – Toll-like рецепторы; NAD – никотинаминадениндуклеотид; NAM – никотинамид; NMN – никотинамидмононуклеотид.

\* Адресат для корреспонденции.

20–40% населения планеты, а в некоторых странах (Тонга, Маршалловы острова, Науру) эта цифра превосходит 50%. В последнее время на передний план выходит проблема детского ожирения. Число детей с ожирением за 12 лет возросло в 1,5 раза, и данная тенденция сохраняется на сегодняшний день [1]. Таким образом, проблема данного заболевания в настоящее время весьма актуальна.

Ожирение опасно тем, что может вызывать большое количество сопутствующих заболеваний. Первый интерес к такой «кластеризации» заболеваний возник еще в 20-е гг. XX столетия в СССР, когда Ланг выявил связь между ожирением и артериальной гипертензией (АГ), нарушениями углеводного обмена и подагрой [2]. Затем в 1926 г. Мясников и Гротель отметили связь между наличием у пациентов гиперхолестеринемии, гиперурикемии, АГ и их ожирением [3]. Однако впервые терминологически обозначать данные комплексы нарушений как единое заболевание начали на Западе в середине XX в. Так, в 1966 г. Камю обозначил комплекс из подагры, сахарного диабета 2-го типа (СД-2) и гиперлипидемии как «метаболический трисиндром» [4–6], в 1968 г. Мехмер ввел понятие «синдрома избытия» [2], в 1988 г. Ривен ввел понятие «синдрома X», включающего в себя симптомокомплекс из гиперинсулинемии, нарушения толерантности к глюкозе, гипертриглицеридемию, низкий уровень холестерина в составе липопротеинов высокой плотности и АГ [2]. Однако термин «метаболический синдром» появился лишь в 1981 г., когда Ханфельд и Леонард предложили так называть случаи сочетания различных метаболических нарушений. Следует также отметить термин «смертельный квартет», введенный Каплан в 1989 г. Это один из типов метаболического синдрома, являющийся одним из наиболее опасных вариантов заболевания. Он обозначает сочетание таких метаболических нарушений, как нарушение толерантности к глюкозе, гипертриглицеридемия, ожирение и АГ. Помимо выделения этого подтипа метаболического синдрома важность данной работы Каплан состоит в том, что именно в ней впервые прозвучали слова об абдоминальном ожирении как важной составляющей метаболического синдрома [2, 7]. В то же время не всегда метаболический синдром ассоциирован с ожирением. В частности, «европейский» вариант метаболического синдрома включает в себя гиперинсулинемию, АГ, гиперлипидемию, нарушение толерантности к глюкозе или СД-2, но также возможны и варианты состава: гиперинсулинемия, АГ и гиперлипидемия [2, 8].

Классический метаболический синдром представляет собой комплекс из абдоминально-

го ожирения, гиперинсулинемии, гиперлипидемии, АГ и нарушения толерантности к глюкозе либо СД-2 [2]. Если рассматривать возникновение метаболического синдрома с точки зрения физиологии и биохимии, то данный комплекс заболеваний выглядит достаточно логично. Где же пролегал логическая связь между компонентами этого комплекса нарушений?

Первым этапом в развитии классического метаболического синдрома является абдоминальное ожирение. Патологический процесс берет свое начало с малого – с питания с избыточным количеством калорий, вследствие чего происходит гипертрофия адипоцитов и активация адипоцитарной дифференцировки [9]. Для гипертрофии необходима существенная перестройка внеклеточного матрикса, чтобы создать пространственную нишу для увеличения размеров адипоцитов. В этом процессе принимают участие различные протеазы, в частности катепсин К, который участвует в деградации коллагенов I и II типов, а также деградирует ключевой белок внеклеточного матрикса – фибронектин [10]. Экспрессия катепсина К при ожирении сильно возрастает; показано также, что он может стимулировать дифференцировку преадипоцитов человека [11]. Помимо этого, важной мишенью катепсина К является SPARC – белок внеклеточного матрикса, модулирующий взаимодействие клетки с внеклеточным матриксом. Снижение его концентрации ассоциировано с гиперплазией и гипертрофией адипоцитов, а также со снижением концентрации коллагена I типа [10]. Важным звеном в ремоделировании внеклеточного матрикса жировой ткани при адипоцитарной гипертрофии является секреция матриксных металлопротеиназ (ММП), а также их ингибиторов (тканеспецифичные ингибиторы металлопротеиназ); рост концентрации тканеспецифичного ингибитора металлопротеиназ 1-го типа наблюдается при гипертрофии адипоцитов и связан с адипогенезом, а снижение активности ММП-2 и ММП-9 предшествует адипоцитарной дифференцировке [10].

Гипертрофия адипоцитов и рост их числа в жировой ткани являются инициаторами цепочки нарушений. Прежде всего это развитие хронического латентного воспаления в жировой ткани. Причинами развития такого типа воспаления могут быть гипоксия [12], стресс эндоплазматического ретикулума [13] и окислительный стресс [14]. Рассмотрим более подробно возникновение воспаления в жировой ткани в каждом конкретном случае.

Возникновение гипоксии при развитии гипертрофии адипоцитов обусловлено несколькими причинами: 1) увеличение объема жировой

ткани не сопровождается повышением сердечного выброса и скорости кровотока; 2) усиление притока крови к жировой ткани после приема пищи, наблюдаемое у людей без избыточного веса, при ожирении отсутствует; 3) гипертрофированные адипоциты могут достигать 200 мкм в диаметре, что превышает нормальное диффузионное расстояние для кислорода [15]; 4) увеличенные клетки жировой ткани могут пережимать кровеносные сосуды и препятствовать доступу кислорода в локальные участки жировой ткани. Именно гипоксия — одна из причин развития конститутивного воспаления в гипертрофированной жировой ткани, что убедительно показано в ряде работ [12, 15–17]. В настоящее время выявлена связь между гипоксией и воспалением на уровне сигнальных каскадов, в т.ч. в жировой ткани. Рассмотрим подробнее метаболические пути, которые сводят вместе процесс гипоксии и воспаления в жировой ткани.

Основным элементом клеточной защиты от гипоксических состояний является транскрипционный фактор HIF-1 (hypoxia inducible factor), представляющий собой гетеродимерный ДНК-связывающий комплекс из двух белков, содержащих домен спираль–петля–спираль. Субъединица HIF-1 экспрессируется конститутивно, а субъединица HIF-1 $\alpha$  — индуцибельно и зависит от гипоксических условий. После ассоциации HIF-1 $\alpha$  и HIF-1 $\beta$  образовавшийся комплекс связывается с консенсусной пентануклеотидной последовательностью ДНК (RCGTG) в специальном участке целевого гена [18]. Стабильность белка HIF-1 $\alpha$ , а также уровень его активности в решающей степени зависят от содержания кислорода в среде. В условиях нормоксии HIF-1 $\alpha$  гидроксилирован только по одному остатку пролина, в таком состоянии данный фактор узнается  $\beta$ -субъединицей белка фон Хиппель–Линдау (VHL), которая рекрутирует убиквитинлигазу и способствует протеасомной деградации белка. Механизм чувствительности HIF к гипоксии основан на том, что белкам с пролил-гидроксилазными доменами (PHD-белки) для проявления активности необходим молекулярный кислород. При недостатке кислорода в среде PHD-белки не могут гидроксилировать регуляторный остаток пролина в молекуле HIF-1 $\alpha$ , как следствие — не осуществляется ее протеасомная деградация, происходит ассоциация HIF-1 $\alpha$  с HIF-1 $\beta$ , связывание данного комплекса с консенсусной последовательностью ДНК и регуляция экспрессии «гипоксических» генов [19]. Влияние гипоксии на воспалительный сигналинг отмечено во многих работах [20–22]. Основным примером — тесные взаимодействия между гипоксическим сигналингом с

участием HIF и воспалительным сигналингом, опосредуемым NF- $\kappa$ B. Один из целевых генов HIF-комплекса — это ген *NF- $\kappa$ B*, экспрессия которого активирует воспалительный процесс. PHD-белки и факторы, ингибирующие HIF, которые негативно регулируют активность HIF-комплекса, способны ингибировать IKK $\beta$ -комплекс и препятствовать активации NF- $\kappa$ B [23]. Это свидетельствует о непосредственном участии гипоксических условий, появляющихся при ожирении, в формировании воспалительного компонента метаболического синдрома.

Другой причиной развития конститутивного воспаления в жировой ткани при метаболическом синдроме может являться стресс эндоплазматического ретикулума (СЭР). СЭР возникает при перегрузке системы ЭПР, отвечающей за фолдинг белка, включающей в себя различные шапероны (BiP, GRP78, кальнексин/кальретикулиновая система) [24]. Такая перегрузка возникает при несоответствии между биосинтетической нагрузкой и функциональной вместимостью ЭПР, что является естественным следствием гиперкалорийной диеты. В результате этого в просвете ЭПР накапливаются неактивные и химически агрессивные белки, склонные к агрегации. Опасность для клетки представляет также неправильное сворачивание белков в такую конформацию, которая способна непредусмотренно взаимодействовать с клеточными компонентами. В целом этот феномен носит название «misfolding». Основная стратегия клетки в борьбе с такой ситуацией, — «ответ на misfolding», в англоязычной литературе имеет название «unfolded protein response» (UPR). Первой стадией UPR является адаптивное снижение биосинтетической активности. В корректирующем механизме участвуют три белка: ATF6, PERK и IRE1 [25]. На первом этапе PERK осуществляет общее подавление трансляции белка, IRE1 разрушает мРНК, кодирующие секреторные белки. Вторая стадия включает в себя увеличение производительности фолдинга путем синтеза дополнительных шаперонов. Данный процесс является тесным взаимодействием ядра и ЭПР, в ходе которого вышеупомянутый белок PERK предоставляет «зеленый коридор» для синтетической активности именно в отношении генов шаперонов, но не в отношении любых других. ATF6 также способствует увеличению синтетической активности в отношении ряда шаперонов (белка BiP, белков кальнексин/кальретикулиновой системы) [24].

В том случае, если принятые клеткой меры против СЭР оказываются неэффективными, факторы UPR принимают участие в апоптозном сигналинге. Покажем разнообразие ролей участ-

ников UPR на примере IRE1 $\alpha$  в ходе апоптоза. Так, данный белок через транскрипционный фактор TRAF6 способен активировать апоптозную киназу ASK. Помимо этого, ассоциация IRE1 $\alpha$  и TRAF2 разрешает активацию каспазы-12 [26], а IRE1 $\alpha$  через TRAF2 способен активировать транскрипционный фактор NF- $\kappa$ B и влиять непосредственно на воспалительные процессы через основную сигнальную молекулу воспаления.

И, наконец, третьей причиной возникновения воспаления при метаболическом синдроме является окислительный стресс. Окислительный стресс сопровождает многие заболевания: атерогенные патологические процессы, сердечно-сосудистые заболевания, диабет и ожирение. В случае ожирения возникает системный окислительный стресс, который стимулирует нефизиологичную продукцию адипокинов, что способствует развитию и стабилизации состояния метаболического синдрома у пациента. Было показано, что многие маркеры окислительного стресса (C-реактивный белок и др.) концентрационно зависят от индекса массы тела, уровня триглицеридов у больных, страдающих метаболическим синдромом [27].

Причины возникновения окислительного стресса клетки в ответ на гиперкалорийную диету заключаются прежде всего в активной работе митохондрий и окислительных систем клетки, вынужденных перерабатывать излишнее количество поступающей пищи. Так, в ходе метаболизма глюкозы (в цикле трикарбоновых кислот) происходит генерация доноров электронов, таких как NADH и FADH<sub>2</sub>; повышение соотношения NADH/NAD<sup>+</sup> FADH<sub>2</sub>/FAD<sup>+</sup> при увеличении количества поступающей глюкозы способствует генерации супероксида. В случае избыточного поступления свободных жирных кислот развивается аналогичный эффект, когда в ходе  $\beta$ -окисления жирных кислот и окисления ацил-КоА-производных жирных кислот в цикле трикарбоновых кислот в клетке накапливается большое количество доноров электронов [27]. Окислительный стресс в жировой ткани может возникать также за счет активной секреции провоспалительных цитокинов, например, секреция TNF $\alpha$  способствует генерации супероксиданион-радикала [28]. Другие возможные причины – формирование супероксиданион-радикалов вследствие усиления поглощения кислорода сердечно-сосудистой системой при ожирении, формирование активных форм кислорода за счет активности TNF $\alpha$ , вырабатываемого при клеточных повреждениях, а также диета с высоким содержанием жиров [29]. Таким образом, окислительный стресс также способствует

экспрессии провоспалительных цитокинов и либо сам стимулирует их образование, либо провоспалительные цитокины помогают формированию окислительного стресса, что может позволить говорить о положительной обратной связи в данном процессе.

При воспалении в жировой ткани важным звеном являются не только метаболические (стресс ЭПР, гипоксия, оксидативный стресс), но и экзогенные факторы, в частности состав пищевого рациона. Показано, что диета с высоким содержанием липидов способствует развитию воспаления напрямую (активация экспрессии циклооксигеназы 2-го типа) и ведет к онкологическим заболеваниям желудочно-кишечного тракта [30]. Активную роль в развитии системного воспалительного ответа играет также кишечная микробиота. Показано, что микрофлора мышей, содержащихся на корме с высоким содержанием липидов, способствует мобилизации транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B и экспрессии факторов воспаления [31]. В некоторых исследованиях выявлены конкретные представители кишечной микрофлоры (например, род *Oscillibacter*), которые появляются при потреблении пищи с высоким содержанием липидов и способны усиливать воспалительный процесс [32]. Существенным фактором является также количество потребляемых углеводов: низкоуглеводная диета способствует снижению уровня воспалительного ответа и связана с продукцией короткоцепочечных жирных кислот (например, бутирата) [33], которые, помимо всего прочего, увеличивают секрецию ангиопоэтин-подобного белка 4-го типа, что способствует снижению активности липопротеинлипазы, увеличению липолиза в жировой ткани [32].

Высококалорийная диета, стимулирующая активный выброс инсулина в кровь, напрямую связана с хроническим воспалением в жировой ткани, т.к. экспрессия MCP-1 (monocyte chemoattractant protein type-1) является инсулинзависимой [34]. Экспрессия MCP-1 и ряда других провоспалительных цитокинов в жировой ткани способствует привлечению макрофагов в ткань и развитию воспалительного процесса.

Известно, что в жировой ткани макрофаги находятся преимущественно в одном из двух функциональных фенотипов – M1 или M2. Эти фенотипы обладают различными функциями, стимулами перехода, профилями генной экспрессии и, как следствие, по-разному отвечают на внешние воздействия [35]. Резидентные макрофаги жировой ткани, представленные в основном M2-фенотипом (альтернативно активированные или противовоспалительные макрофаги), играют важную роль в тканевом гомео-

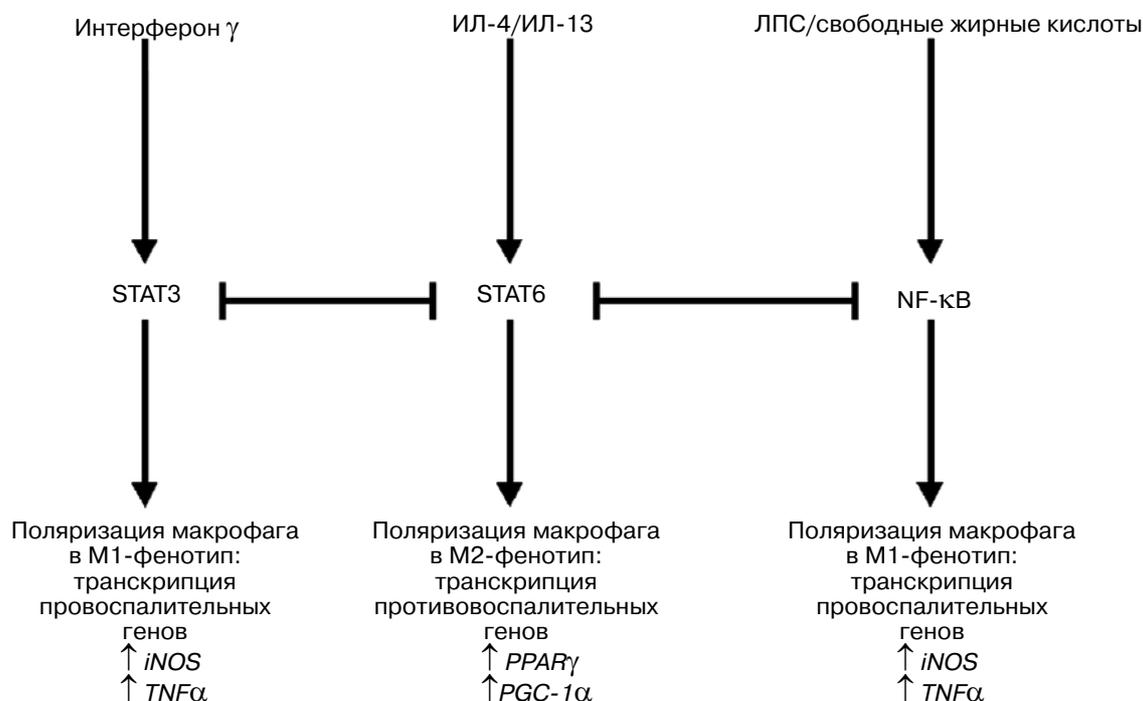
стазе. Латентное воспаление в жировой ткани вызывается привлечением макрофагов М1-фенотипа (классически активируемые макрофаги или провоспалительные макрофаги), а также поляризацией резидентных макрофагов жировой ткани в М1-фенотип. Биохимия взаимодействия макрофагов и адипоцитов является важным моментом в формировании инсулинорезистентности при ожирении — показано, что именно воспалительные сигналы М1-макрофагов стимулируют ее развитие [36], а ингибирование воспалительного сигналинга нарушает эту связь [36, 37].

Проблема поляризации макрофагов в жировой ткани является чрезвычайно важной в развитии ожирения вообще и метаболического синдрома в частности. Процесс поляризации является строго контролируемым, в его основе лежит целая сеть сигнальных путей, транскрипционных факторов и эпигенетических механизмов. Канонический сигнальный каскад IRF/STAT, активируемый IFNs и TLR (Toll-like рецепторы), смещает фенотип макрофага в сторону М1-типа (через транскрипционный фактор STAT1), а интерлейкины ИЛ-4 и ИЛ-13 — в сторону М2-типа (через транскрипционный фактор STAT6) [38]. Каждый фенотип макрофагов обладает своим профилем экспрессии, который запускается в ответ на работу транскрипционных факторов. Для М1-макрофагов активирующими рецепто-

рами являются TLR и рецепторы интерферонов, которые мобилизуют транскрипционные факторы IRF-3, IRF-5, STAT1, а также провоспалительный транскрипционный фактор NF-κB. Активация М2-макрофагов происходит при участии рецепторов ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-4/ИЛ-13, запускающих работу транскрипционных факторов STAT3, STAT6, KLF4, PPARγ и PPARδ. Общая схема передачи сигнала, опосредующего экспрессию специфических белков поляризации макрофагов, представлена на рис. 1.

Одним из примеров такой регуляции может служить экспрессия маннозного рецептора I типа (CD206) [39]. Активация рецептора ИЛ-4/ИЛ-13 вызывает мобилизацию транскрипционного фактора STAT6, что в свою очередь стимулирует экспрессию фактора KLF4, активируя тем самым экспрессию CD206.

Наиболее интересным моментом в исследовании внутриклеточного сигналинга в латентном воспалении при метаболическом синдроме являются перекресты и взаимодействия сигнальных путей с формированием сигнальных сетей. Основным звеном в воспалительном процессе в жировой ткани является самоподдерживающийся цикл с участием TNFα и NF-κB [40]. В данной ситуации происходит взаимодействие между гипертрофированными адипоцитами и М1-макрофагами. Выделяемый провоспалительными макрофагами TNFα взаимодействует



**Рис. 1.** Схема основных взаимодействий транскрипционных факторов, активируемых в макрофагах различной полярности (по Сартипи и Лоскутову [34] с изменениями)

со своим рецептором на мембране адипоцита и стимулирует гидролиз нейтральных жиров до свободных жирных кислот. Свободные жирные кислоты наряду с липополисахаридом (ЛПС) способны активировать TLR4 и транскрипционный фактор NF-κB, который запускает экспрессию ряда провоспалительных генов, в т.ч. экспрессию *TNFα*. На этом воспалительный цикл замыкается и в условиях высококалорийной диеты (источник свободных жирных кислот) и гипертрофии адипоцитов (источник *TNFα* в связи с гипоксией, СЭР и окислительным стрессом) является самоподдерживающимся [41] (рис. 2).

Говоря о роли TLR4 в развитии воспаления в жировой ткани при метаболическом синдроме, следует отметить мобилизацию транскрипционного фактора IRF3, вызывающего экспрессию *IFNβ*, который аутокринно влияет на соответствующий рецептор и ведет к активации STAT1, который в свою очередь запускает транскрип-

цию провоспалительных генов в M1-макрофагах. Аналогичный эффект вызывает воздействие на макрофаг со стороны *IFNγ*. Возможно также наличие антагонистических взаимоотношений между рядом транскрипционных факторов. Для этого подробнее рассмотрим процесс поляризации макрофагов по M2-типу. Взаимодействие ИЛ-4/ИЛ-13 с соответствующим рецептором ведет к активации транскрипционного фактора STAT6, активирующего транскрипционный фактор PPARγ. Взаимно антагонистические отношения связывают транскрипционные факторы NF-κB и STAT6 и транскрипционные факторы STAT1 и STAT6. Таким образом, «противовоспалительный» транскрипционный фактор STAT6 способствует ингибированию «провоспалительных» транскрипционных факторов STAT1 и NF-κB [38].

При детальном рассмотрении сигнальных сетей воспалительного процесса в жировой ткани можно заметить, что возможно снижение

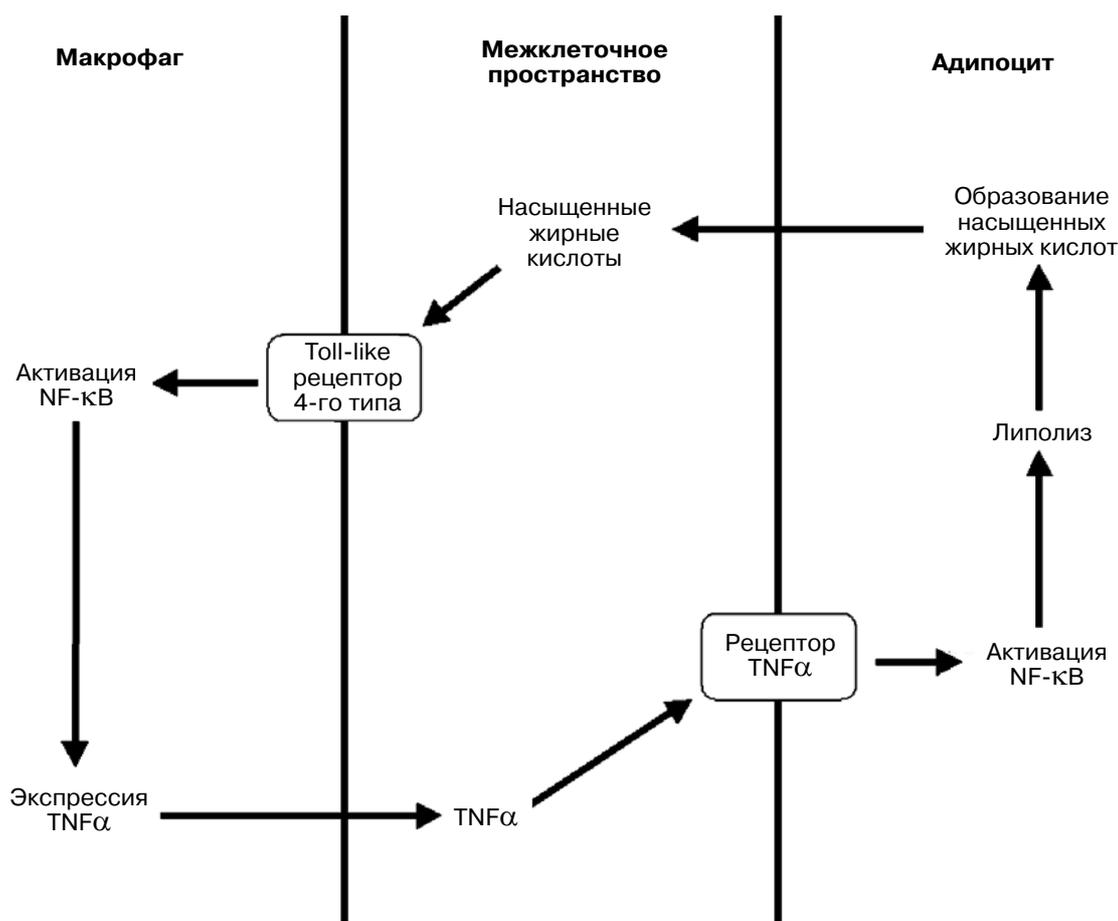


Рис. 2. Схема самоподдерживающегося воспалительного цикла между макрофагами и адипоцитами (по Люменг с соавт. [37] с изменениями)

степени воспаления или же полное его снятие путем воздействия на ряд молекул-мишеней. В настоящее время из вышеперечисленного сигналинга единственной апробированной мишенью для терапии метаболического синдрома (одной из его основных составляющих — инсулинорезистентности) являются соединения группы тиазолидинионов (троглитазон, пиоглитазон, розиглитазон), активирующие транскрипционный фактор PPAR $\gamma$ .

PPAR (peroxisome proliferator-activated receptors) — лиганд-активируемые транскрипционные факторы, которые относятся к суперсемейству ядерных рецепторов, включающему в себя рецепторы стероидных, ретиноидных и тиреоидных гормонов. После связывания со своими лигандами (гидроксиэйкозатетраеновая кислота, лейкотриен В<sub>4</sub> [42]) PPAR гетеродимеризуется с рецептором 9-*цис*-ретиноевой кислоты и изменяет транскрипцию целевых генов через взаимодействие с последовательностью, включающей в себя повторы AGGTCA, разделенные одним нуклеотидом или специальной последовательностью DR-1, которая носит название PPAR-response element (PPRE) и находится в области промотора целевого гена [42]. К настоящему времени известно три основных типа PPAR: PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta/\delta$  и PPAR $\gamma$ . Все типы PPAR обладают разной тканеспецифичностью, лигандной специфичностью и биологическими эффектами [43]. PPAR $\alpha$  экспрессируется в тканях с активным катаболизмом жирных кислот (печень, почки, скелетные мышцы), PPAR $\beta/\delta$  обнаруживается повсеместно, а присутствие PPAR $\gamma$  характерно для белой и бурой жировых тканей. Все типы PPAR выявлены в клетках, проникающих сквозь сосудистую стенку (моноциты, макрофаги, клетки эндотелия) [44]. В целом PPAR играют важнейшую роль в липидном и глюкозном метаболизмах, дифференцировке адипоцитов, они также вовлечены в процессы воспаления, пролиферации и дифференцировки различных клеток [43].

Известно, что PPAR могут негативно регулировать экспрессию генов лигандзависимым способом путем ингибирования активности других транскрипционных факторов, таких как NF- $\kappa$ B, AP-1, NFAT [42]. Известно также, что активность PPAR определяется уровнем их экспрессии, наличием лигандов к ним, а также коактиваторов и корепрессоров. Посттрансляционные модификации PPAR (фосфорилирование, сумоилирование) также способны регулировать их активность [43, 45].

Первоначально выявленная функция PPAR $\gamma$  — регуляция промотора гена *FABP4/aP2*, кодирующего белок, связывающий жирные кислоты, ко-

торый активно экспрессируется в адипоцитах. Позже было показано, что PPAR $\gamma$  контролирует дифференцировку адипоцитов и является важнейшим регулятором липидного обмена. В дальнейшем была продемонстрирована экспрессия PPAR $\gamma$  не только в адипоцитах, но и в других типах клеток (иммунные клетки, поперечно-полосатые миоциты, клетки желудочного эпителия, остеобласты, остеокласты и т.д.) [46, 47].

PPAR $\gamma$ , как и другие ядерные рецепторы, связывают липофильные лиганды и регулируют транскрипцию в активированном состоянии. Среди эндогенных лигандов PPAR $\gamma$  выявлены метаболиты арахидоновой кислоты (15-дезоксиде- $\Delta^{12,14}$ -простагландин J<sub>2</sub>), ненасыщенные жирнокислотные компоненты окисленных липопротеинов низкой плотности. Некоторые исследования показывают, что PPAR $\gamma$  могут связывать не одну конкретную жирную кислоту, а целые паттерны жирных кислот, в т.ч. две молекулы одновременно. Такое связывание лиганда предположительно свидетельствует о том, что PPAR $\gamma$  — не специфический рецептор одной жирной кислоты, а сенсор внутриклеточной смеси жирных кислот, соотношение между которыми может оказывать влияние на физиологические процессы [46, 48, 49].

PPAR $\gamma$  влияет на транскрипцию различными путями, обычно это положительная регуляция экспрессии генов. Тем не менее лигандзависимая репрессия генов с участием PPAR $\gamma$  происходит с использованием косвенных механизмов регуляции. Полный спектр этих механизмов неизвестен, однако по крайней мере некоторые из негативных регуляторных эффектов PPAR $\gamma$  опосредованы белок-белковыми взаимодействиями, приводящими к явлению, называемому трансрепрессия. Существует несколько моделей, описывающих этот механизм. Согласно модели, наиболее согласующейся с экспериментальными данными, в ядре локализован комплекс белков, включающий в себя репрессоры промоторов провоспалительных генов (в частности, ген индуцибельной NO-синтазы); данный репрессорный комплекс подавляет транскрипцию в отсутствие провоспалительных сигналов. Удаление репрессорного комплекса путем протеосомальной убиквитинзависимой деградации в ответ на воспалительные сигналы обеспечивает запуск экспрессии генов-мишеней. Лиганд-активированный PPAR $\gamma$  модифицируется путем сумоилирования, связывается и стабилизирует ингибиторный комплекс, блокируя протеосомальную деградацию репрессирующего комплекса. Более косвенным механизмом трансрепрессии может быть механизм подавле-

ния, обозначаемый в англоязычной литературе как «*scquelching*», в случае которого лиганд-активированный PPAR $\gamma$  изолирует некоторые коактиваторные молекулы (например, CREB-связывающие белки), которые присутствуют в ограниченном количестве в клетках и были бы необходимы для работы других транскрипционных факторов [43, 46].

Механизмы регуляции воспалительного ответа с участием PPAR $\gamma$  неясны. С использованием метода транзитной трансфекции было показано, что PPAR $\gamma$  ингибирует экспрессию scavenger-рецепторов класса А, индуцибельной NO-синтазы и ММП-9 путем ингибирования AP-1, STAT и NF- $\kappa$ B. Так же как и для PPAR $\alpha$ , для PPAR $\gamma$  показано ингибирование NF- $\kappa$ B-зависимой транскрипции путем физического взаимодействия с p65 и p50 [46]. Обнаружено также, что лиганды PPAR $\gamma$ , 15-дезоксид $\Delta^{12,14}$ -простагландин J<sub>2</sub> и другие циклопентеноновые простагландины способны ингибировать активацию NF- $\kappa$ B путем ингибирования активности ИКК [50, 51]. Аналогичный эффект выявлен и в случае тиазолидинонов (циглитазон, троглитазон, пиоглитазон, розиглитазон) – синтетических активаторов PPAR $\gamma$  [52].

С использованием в качестве модели промотора эндотелина-1 было показано, что PPAR $\gamma$  ингибирует транскрипционную активность фактора AP-1 путем снижения его ДНК-связывающей способности. Это происходит, предположительно, вследствие взаимодействия PPAR $\gamma$  и c-Jun, что было ранее показано для PPAR $\alpha$ . Активация AP-1 может быть также следствием воздействия на активность киназы JNK [46]. В целом существование такого количества механизмов регуляции функции PPAR $\gamma$  лишний раз подтверждает сложность и многофункциональность сигналинга с участием этого ядерного рецептора, что усугубляется дополнительными данными для ряда тканей (на примере ткани легкого) об участии PPAR $\gamma$  в восстановлении активности ИКК (киназа I $\kappa$ B) и стимуляции деградации I $\kappa$ B с восстановлением функции NF- $\kappa$ B [43].

Казалось бы, тиазолидиндионы являются замечательным противовоспалительным агентом, особенно учитывая их положительное воздействие на снятие инсулинорезистентности, а также отсутствие побочных эффектов на желудочно-кишечный тракт и уровень глюкозы в крови. Однако у пациентов, принимающих активаторы PPAR $\gamma$ , также характерно формирование периферических отеков, а главное – повышение массы тела [8]. Данный побочный эффект закономерен, т.к. PPAR $\gamma$  является одним из мастер-регуляторов адипоцитарной дифференцировки. Его взаимодействие с другим мастер-регулято-

ром адипогенеза, C/EBP $\alpha$ , запускает экспрессию адипоцитарных генов – *FABP4*, *ADIPOQ*, *LPL* и многих других, что активирует развитие периферического жира. Именно поэтому неспецифическая активация PPAR $\gamma$ , бесспорно, способствует снятию воспаления при воздействии на макрофаги, однако при влиянии на мезенхимальные стромальные клетки жировой ткани стимулируется развитие адипоцитов, что ведет к ожирению [53]. На примере розиглитазона показано, что тиазолидиндионы дольше других препаратов способны удерживать гликемический контроль в пределах нормальных значений, однако также продемонстрировано, что компенсация метаболического синдрома тиазолидиндионами длится в течение 2–3 лет. Затем следует нарастание побочных эффектов, таких как увеличение массы периферического жира, отеки, повышение риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. В связи с этим в 2010 г. Европейское медицинское агентство запретило использовать тиазолидиндионы в терапии метаболического синдрома [8].

При суммировании известных клинических данных о применении тиазолидиндионов как препаратов для лечения СД-2 встает вопрос о поиске молекулярных мишеней для снятия латентного воспаления и снижения риска развития сопутствующих заболеваний. Одним из перспективных типов таких мишеней являются NAD<sup>+</sup>-зависимые гистоновые деацетилазы 3-го типа – сиртуины. В клетках млекопитающих обнаружено семь различных типов сиртуинов. Все сиртуины млекопитающих содержат консервативный NAD-связывающий и каталитический домены, но различаются по N- и C-концевым доменам. Сиртуины разных типов имеют различные специфические субстраты и биологические функции, обнаруживаются в различных компартментах клетки.

Одна из важнейших функций сиртуинов – участие в метаболизме NAD<sup>+</sup>, который является важнейшим кофактором ферментов электрон-транспортной цепи и также вовлечен во множество ферментативных реакций. Реакция деацетилирования с участием сиртуинов состоит из двух этапов. Первый – расщепление NAD<sup>+</sup> до никотинамида (NAM) и аденозиндифосфатрибозы (ADP-рибозы), второй – перенос ацетильной группы с субстрата на получившуюся ADP-рибозу с образованием O-ацетил-ADP-рибозы и деацетилированного субстрата. Большинство сиртуинов проявляют деацетилазную активность, для сиртуина 4-го типа показана только ADP-рибозилтрансферазная активность, а для сиртуинов 1- и 6-го типов – и деацетилазная, и ADP-рибозилтрансферазная активности [54].

$\text{NAD}^+$  необходим для протекания реакции деацетилирования, катализируемой сиртуинами, поскольку он является одним из субстратов, а NAM, продукт реакции деацетилирования, — ее ингибитором.

Образующийся в ходе реакции NAM превращается в никотинамидмононуклеотид (NMN) с помощью NMN-трансферазы. Затем происходит регенерация  $\text{NAD}^+$  с использованием NMN-аденилтрансферазы. Показано, что сиртуины являются ключевым регулятором биосинтеза  $\text{NAD}^+$ , в частности биосинтез  $\text{NAD}$ , опосредуемый NMN-аденилтрансферазой, контролируется сиртуином 1-го типа [55].

$\text{NAD}^+$  и NAM, ввиду их участия во многих энергетических процессах в клетке, не являются предпочтительными инструментами для анализа клеточного действия сиртуинов, поэтому проводится активный поиск фармакологических агентов, ингибирующих или активирующих этот класс белковых факторов. Среди активаторов сиртуинов наиболее широко используемым является ресвератрол.

Ресвератрол представляет собой полифенольный фитоалексин — 3,5,4'-тригидрокситранс-стильбен, содержащийся в виноградных белых и красных винах [56, 57]. Цис-транс-переходы ресвератрола осуществляются при воздействии на него ультрафиолета. Показано, что цис-форма ресвератрола играет роль в защите организма от различных патологических процессов, в т.ч. от болезней сердечно-сосудистой системы и онкологических заболеваний. Гораздо меньше известно о биологической активности цис-ресвератрола как антиоксиданта и противовоспалительного агента, однако эти активности достаточно ярко проявляются у транс-формы ресвератрола [56]. О различных активностях ресвератрола написано множество статей, есть предположения, что ресвератрол — растительный аналог гормонов, регулятор эпигенетических процессов [58], иммуномодулятор, фактор, замедляющий возрастные нейродегенеративные процессы, сенсор апоптоза и т.д. Вопросам структуры и функций ресвератрола посвящена замечательная книга Аггарваль и Шишодиа [59].

В качестве ингибитора сиртуинов обычно используют сиртинол (2-[(2-гидрокси-нафта-1-ил-метил)амино]-N-1-фенэтилбензамид). Данное соединение также является хорошим аналитическим инструментом в исследованиях, связанных с сиртуинами. Сиртинол ингибирует работу в основном сиртуинов 1- и 2-го типов. Рассматривая физиологические эффекты сиртинола, стоит заметить, что они весьма неоднозначны: есть данные об индукции апоптоза при-

менением сиртинола [60], сиртинолзависимом преждевременном старении [61]; однако сиртинол является хорошим противовоспалительным агентом, что показано в соответствующих исследованиях [62]. В целом для использования сиртинола как терапевтического агента в настоящее время имеется масса ограничений, однако ведутся фармакологические исследования по синтезу аналогов сиртинола, которые будут иметь минимум побочных эффектов.

Как было сказано выше, сиртинол является не очень специфическим агентом, ингибирующим сиртуины 1- и 2-го типов. Для специфического ингибирования различных сиртуинов налажено производство синтетических ингибиторов, например, Ex-527 (6-хлоро-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-1-карбоксамид) [60]. Однако, анализируя побочные эффекты и проблемы применения фармакологических агентов в активации PPAR $\gamma$  [8], стоит отметить, что вряд ли фармакологические агенты, неспецифично регулирующие активность сиртуинов, можно использовать где-либо, кроме лабораторной практики.

Спектр биологического действия различных сиртуинов, как было сказано выше, чрезвычайно многообразен [55]. Наиболее интересная область исследования сиртуинов — их участие в процессах внутриклеточного сигналинга, регулирующих самые разные метаболические процессы. Сиртуины также оказывают влияние на воспалительный сигналинг и сигналинг адипоцитов/адипогенной дифференцировки.

Один из самых главных аспектов регуляции воспаления с использованием сиртуинов — антагонистические взаимоотношения между главным воспалительным трансфактором — NF- $\kappa$ B — и сиртуином 1-го типа [63].

Показано, что сиртуин 1-го типа может непосредственно взаимодействовать с ReIA/p65-компонентом NF- $\kappa$ B-комплекса [64]. Деацетилирование Lys-310 ингибирует транскрипционную активность ReIA/p65-субъединицы и, как следствие, подавляет транскрипцию NF- $\kappa$ B-зависимых провоспалительных генов. Кроме того, деацетилирование Lys-310 в составе ReIA/p65-субъединицы делает доступными для метилирования остатки Lys-314 и Lys-315, что способствует убиквитинилированию NF- $\kappa$ B и его протеасомной деградации. К настоящему моменту проведено огромное количество исследований, направленных на изучение механизмов работы активаторов и ингибиторов сиртуина 1-го типа как фармакологических агентов, препятствующих воспалению [65–67].

Другой путь влияния на воспалительный сигналинг со стороны сиртуина 1-го типа — ин-

гибирование AP-1 путем деацетилирования его субъединиц — с-Jun и с-Fos. Данный процесс играет ключевую роль в регуляции функций некоторых иммунных клеток. Например, в макрофагах активация сиртуина 1-го типа ведет к снижению транскрипции *COX-2* (ген, кодирующий простагландинэндопероксидсинтазу 2-го типа), типичного провоспалительного AP-1-активируемого гена, а в Т-лимфоцитах деацетилирование AP-1 с помощью сиртуина 1-го типа предшествует пролиферации [64].

Помимо влияния на NF-κB и AP-1 сиртуин 1-го типа оказывает воздействие на другие биологически активные молекулы внутри клетки: различные транскрипционные факторы (FoxP3 — транскрипционный фактор, вовлеченный в дифференцировку и функционирование регуляторных Т-лимфоцитов [64], FOXO-1 [53]), гистоны, регуляторные белки (UCP-2 — uncoupling protein type 2, p53), микроРНК (miR34a) [58]. Из этого следует, что влияние на сиртуины вызывает значительно больший физиологический эффект. Данное утверждение справедливо и при изучении влияния любого регуляторного белка на конкретный клеточный процесс. Однако влияние сиртуинов на воспалительный процесс основывается не на регуляции ацетилирования гистонов и микроРНК, а на взаимодействии с вышеуказанными воспалительными транскрипционными факторами [63, 64].

В отношении влияния сиртуинов на процессы адипоцитарной дифференцировки и адипоциты стоит отметить, что присутствует опосредованная регуляция экспрессии адипоцитарных генов через сиртуины. Так, например, сиртуины 1- и 2-го типов способны регулировать активность транскрипционного фактора FOXO-1, который ингибирует активность PPARγ. Таким образом, сиртуины активируют липолиз и ингибируют адипогенез. Однако даже белок-белковые взаимодействия внутри семейства сиртуинов способны влиять на адипогенез. Так, сиртуин 7-го типа активирует адипогенез, т.к. обладает свойством связывать сиртуин 1-го типа [68].

Анализируя данные литературы о проблеме взаимодействия макрофагов с адипоцитами и МСК ЖТ, сигналинге этого процесса и его роли в метаболическом синдроме, можно сказать, что

большое количество исследований посвящено проблемам сигналинга в конкретных типах клеток. Однако много белых пятен остается в сигналинге и регуляции именно межклеточных взаимодействий макрофагов с адипоцитами, макрофагов с МСК ЖТ, а также влиянию на важнейший процесс поляризации макрофагов, от которого во многом зависит развитие латентного воспаления в жировой ткани при метаболическом синдроме, а следовательно, и развитие сопутствующих заболеваний. Поэтому изучение молекулярных механизмов сигналинга поляризации макрофагов, а также взаимодействия сигнальных путей макрофагов и МСК ЖТ, макрофагов и адипоцитов, влияния макрофагов и их поляризации на процесс адипоцитарной дифференцировки является перспективной областью исследований. К настоящему моменту разработан ряд подходов к коррекции нарушений процесса регенерации, а также функции жировой ткани при метаболическом синдроме. Подход к регуляции с использованием фармакологических агентов, действующих неспецифично на все типы клеток, уже показал себя недостаточно состоятельным на примере использования в терапии лигандов PPARγ. Данные подходы возможны, но лишь для использования в первичных лабораторных исследованиях. Дальнейшие перспективы в изучении вопроса о регуляции воспалительного сигналинга связаны с генно-терапевтическими подходами (использование малых интерферирующих РНК), медицинскими технологиями редактирования генома (система CRISPR-Cas9, специфические нуклеазы), а также с увеличением специфичности используемых инструментов. Одним из примеров таких новых клеточно-специфичных инструментов может являться разработка нового рекомбинантного однодоменного антитела, специфически связывающего TNFα, секретируемый макрофагами [69].

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты 13-04-02014, 15-04-07840) и субсидии Минздрава России «Выяснение механизмов паракринного и сосудостабилизирующего действия стволовых клеток при регенерации ишемизированных органов и тканей».

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Статистический отчет ВОЗ «World Health Statistics 2014» (2014).
2. Кравец Е.Б., Самойлова Ю.Г., Матюшева Н.Б., Буланова А.А., Дорохова В.В., Ядмаа О. (2008) Метаболический синдром в общей врачебной практике, *Бюлл. сибирской медицины*, **1**, 80–87.
3. Целуйко В.И., Чернышов В.А. (2003) Метаболический синдром X, *Medicus Amicus*, **1**, 18–19.
4. Camus, J.P. (1966) Goutte, diabete, hyperlipemie: un trisyn-drome metabolique, *Rev. Rhum. Mal. Osteoartic.*, **33**, 10–14.
5. Eriksson, J., Taimela, S., and Koivisto, V.A. (1997) Exercise and metabolic syndrome, *Diabetologia*, **40**, 125–135.

6. Luecken, L.J., and Gallo, L.G. (2008) Metabolic syndrome, in *Handbook of physiological research methods in health psychology*, Chapter 14, SAGE Publications Inc., Thousand Oaks, CA.
7. Kaplan, N.M. (1989) The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension, *Arch. Intern. Med.*, **149**, 1514–1520.
8. Проект рекомендаций экспертов Российского кардиологического общества по диагностике и лечению метаболического синдрома (2013) 3-й пересмотр. Председатель рабочей группы – д.м.н., проф. В.Б. Мычка.
9. Suganami, T., and Ogawa, Y. (2010) Adipose tissue macrophages: their role in adipose tissue remodeling, *J. Leukoc. Biol.*, **88**, 33–39.
10. Achike, F.I., To, N.H., Wang, H., and Kwan, C.Y. (2011) Obesity, metabolic syndrome, adipocytes and vascular function: a holistic viewpoint, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, **38**, 1–10.
11. Taleb, S., Canello, R., Clement, K., and Lacasa, D. (2006) Cathepsins promotes human preadipocyte differentiation: possible involvement of fibronectin degradation, *Endocrinology*, **147**, 4950–4959.
12. Trayhurn, P., and Wood, I.S. (2004) Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue, *Br. J. Nutr.*, **92**, 437–455.
13. Ozcan, U., Cao, Q., Yilmaz, E., Lee, A.H., Iwakoshi, N.N., Ozdelen, E., Tunchman, G., Gorgun, C., Glimcher, L.H., and Hotamisligil, G.S. (2004) Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action and type 2 diabetes, *Science*, **306**, 457–461.
14. Houstis, N., Rosen, E.D., and Lander, E.S. (2006) Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance, *Nature*, **440**, 944–948.
15. Trayhurn, P. (2013) Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity, *Physiol. Rev.*, **93**, 1–21.
16. Wood, I.S., Perez de Heredia, F., Wang, B., and Trauhurn, P. (2009) Cellular hypoxia and adipose tissue dysfunction in obesity, *Proc. Nutr. Soc.*, **68**, 370–377.
17. Trayhurn, P., Wang, B., and Wood, I.S. (2008) Hypoxia in adipose tissue: a basis for the dysregulation of tissue function in obesity? *Brit. J. Nutr.*, **100**, 227–235.
18. Weidemann, A., and Johnson, R.S. (2008) Biology of HIF-1 $\alpha$ , *Cell Death Differ.*, **15**, 621–627.
19. Greer, S.N., Metcalf, J.L., Wang, Y., and Ohh, M. (2012) The updated biology of hypoxia inducible factor, *EMBO J.*, **31**, 2448–2460.
20. Ye, J., Gao, Z., Yin, J., and He, Q. (2007) Hypoxia is potential risk factor for chronic inflammation and adiponectin reduction in adipose tissue of *ob/ob* and dietary obese mice, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **293**, 1118–1128.
21. Melillo, G. (2011) Hypoxia: jump-starting inflammation, *Blood*, **117**, 2561–2562.
22. Bartels, K., Grenz, A., and Eltzschig, H.K. (2013) Hypoxia and inflammation are two sides of the same coin, *PNAS*, **110**, 18351–18352.
23. Eltzschig, H.K., and Carmeliet, P. (2011) Hypoxia and inflammation, *N. Engl. J. Med.*, **364**, 656–665.
24. Дедов И.И., Смирнова О.М., Горельшев А.С. (2012) Стресс эндоплазматического ретикулума: цитологический сценарий патогенеза заболеваний человека, *Проблемы эндокринологии*, **5**, 57–65.
25. Ozcan, L., and Tabas, I. (2012) Role of endoplasmic reticulum stress in metabolic disease and other disorders, *Annu. Rev. Med.*, **63**, 317–328.
26. Yoneda, T., Imaizumi, K., Oono, K., Yui, D., Gomi, F., Katayama, T., and Tohyama, M. (2001) Activation of caspase-12, an endoplasmic reticulum (ER) resident caspase, through tumor necrosis factor receptor associated factor-2 dependent mechanism in response to ER stress, *J. Biol. Chem.*, **276**, 13935–13940.
27. Matsuda, M., and Shimomura, I. (2013) Increased oxidative stress in obesity: implications for metabolic syndrome, diabetes, hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis and cancer, *Obes. Res. Clin. Pract.*, **7**, e330–341.
28. Fonseca-Alaniz, M.H., Takada, J., Alonso-Vale, M.I., and Lima, F.B. (2007) Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice, *J. Pediatr.*, **83**, 192–203.
29. Fernandez-Sanchez, A., Madrigal-Santillan, E., Bautista, M., Esquivel-Soto, J., Morales-Gonzalez, A., Esquivel-Chirino, C., Durante-Montiel, I., Sanchez-Rivera, G., Valadez-Vega, C., and Morales-Gonzalez, J.A. (2011) Inflammation, oxidative stress and obesity, *Int. J. Mol. Sci.*, **12**, 3117–3132.
30. Singh, J., Hamid, R., and Reddy, B.S. (1997) Dietary fat and colon cancer: modulation of cyclooxygenase-2 by types and amount of dietary fat during the postinitiation stage of colon carcinogenesis, *Cancer Res.*, **57**, 3465–3470.
31. Shen, W., Gaskins, H.R., and McIntosh, M.K. (2014) Influence of dietary fat on intestinal microbes, inflammation, barrier function and metabolic outcomes, *J. Nutr. Biochem.*, **25**, 270–280.
32. Lam, Y., Ha, C., Campbell, C., Mitchell, A., Dinudom, A., Oscarsson, J., Cook, D.I., Hunt, N.H., Caterson, I.D., Holmes, A.J., and Storlien, L.H. (2012) Increased gut permeability and microbiota change associate with mesenteric fat inflammation and metabolic dysfunction in diet-induced obesity, *PLoS One*, **7**, e34233, 1–10.
33. Lopez-Legarrea, P., Fuller, N.R., Zulet, M.A., Martinez, J.A., and Caterson, I.D. (2014) The influence of Mediterranean, carbohydrate and high protein diets on gut microbiota composition in the treatment of obesity and associated inflammatory state, *Asia Pac. J. Clin. Nutr.*, **23**, 360–368.
34. Sartipy, P., and Loskutoff, D.J. (2003) Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and insulin resistance, *PNAS*, **100**, 7265–7270.
35. Edwards, J.P., Zhang, X., Frauwirth, K.A., and Mosser, D.M. (2006) Biochemical and functional characterization of three activated macrophage populations, *J. Leukoc. Biol.*, **80**, 1–10.
36. Reilly, S.M., and Saltiel, A.R. (2014) A complex role for adipose tissue macrophages, *Nature Rev. Endocrinol.*, **10**, 193–194.
37. Lumeng, C.N., Deyoung, S.M., and Saltiel, A.R. (2007) Macrophages block insulin action in adipocytes by altering expression of signaling and glucose transport proteins, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **292**, 166–174.
38. Sica, A., and Mantovani, A. (2012) Macrophage plasticity and polarization: *in vivo veritas*, *J. Clin. Investig.*, **122**, 787–795.
39. Martinez, F.O., Gordon, S., Locati, M., and Mantovani, A. (2006) Transcriptional profiling of the human monocyte-to-macrophage differentiation and polarization: new molecules and patterns of gene expression, *J. Immunol.*, **177**, 7303–7011.
40. Itoh, M., Suganami, T., Hachiya, R., and Ogawa, Y. (2011) Adipose tissue remodeling as homeostatic inflammation, *Int. J. Inflam.*, **73**, 156–164.
41. Bastard, J.-P., Maachi, M., Lagathu, C., Kim, M.J., Caron, M., Vidal, H., Capeau, J., and Feve, B. (2006) Recent advances in the relationships between obesity, inflammation and insulin resistance, *Eur. Cytokine Netw.*, **17**, 4–12.
42. Bishop-Bailey, D., and Wray, J. (2003) Peroxisome proliferator-activated receptors: a critical review on endogenous pathways for ligand generation, *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, **71**, 1–22.

43. Ricote, M., and Glass, C.K. (2007) PPARs and molecular mechanisms of transrepression, *Biochim. Biophys. Acta*, **1771**, 926–935.
44. Bouhrel, M.A., Staels, B., and Chinetti-Gbaguidi, G. (2007) Peroxisome proliferator-activated receptors – from active regulators of macrophage biology to pharmacological targets in the treatment of cardiovascular diseases, *J. Intern. Med.*, **263**, 28–42.
45. Diradourian, C., Girard, J., and Pegorier, J. (2005) Phosphorylation of PPARs: from molecular characterization to physiological relevance, *Biochimie*, **87**, 33–38.
46. Varga, T., and Nagy, L. (2008) Nuclear receptors, transcription factors linking lipid metabolism and immunity: the case of peroxisome proliferator-activated receptor gamma, *Eur. J. Clin. Invest.*, **38**, 695–707.
47. Amoruso, A., Bardelli, C., Gunella, G., Fresu, L.G., Ferrero, V., and Brunelleschi, S. (2007) Quantification of PPAR $\gamma$ -protein in monocyte/macrophages from healthy smokers and non-smokers: a possible direct effect of nicotine, *Life Sci.*, **81**, 906–915.
48. Anderson, B.M., and Ma, D.W. (2009) Are all n-3 polyunsaturated fatty acids created equal? *Lipids Health Dis.*, **8**, 53–73.
49. Almendingen, K., Hostmark, A.T., Larsen, L.N., Fausa, O., Bratlie, J., and Aabakken, L. (2010) Relationship between fecal content of fatty acids and cyclooxygenase mRNA expression and fatty acids composition in duodenal biopsies, serum lipoproteins and dietary fat in colectomized familial adenomatous polyposis patients, *J. Nutr. Metab.*, **210**, 163–185.
50. Chung, S.W., Kang, B.Y., Kim, S.H., Kim, Y.M., Cho, D., Trinchieri, G., and Kim, T.S. (2000) Oxidized low density lipoprotein inhibits interleukin-12 production in lipopolysaccharide-activated mouse macrophages via direct interactions between PPAR $\gamma$  and NF- $\kappa$ B, *J. Biol. Chem.*, **276**, 32681–32687.
51. Straus, D.S., Pascual, G., Li, M., Welch, J.S., Ricote, M., Hsiang, C., Sengchanthalangsy, L., Ghosh, G., and Glass, C.K. (2000) 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J<sub>2</sub> inhibits multiple steps of NF- $\kappa$ B signaling pathways, *PNAS*, **97**, 4844–4849.
52. Arnold, R., and Konig, W. (2006) Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  agonists inhibit the release of proinflammatory cytokines from RSV-infected epithelial cells, *Virology*, **346**, 427–439.
53. Lowe, C.E., O’Rahilly, S., and Rochford, J.J. (2011) Adipogenesis at a glance, *J. Cell Sci.*, **124**, 2681–2686.
54. Galli, M., Van Gool, F., and Leo, O. (2011) Sirtuins and inflammation: friends or foes? *Biochem. Pharm.*, **81**, 569–576.
55. Nakagawa, T., and Guarente, L. (2011) Sirtuins at a glance, *J. Cell Sci.*, **124**, 833–838.
56. Belleri, M., Ribatti, D., and Savio, M. (2008)  $\alpha_v\beta_3$ -integrin-dependent antiangiogenic activity of resveratrol stereoisomers, *Mol. Cancer Ther.*, **7**, 3761–3770.
57. Mukherjee, S., Lekli, I., Gurusamy, N., Bertelli, A.A., and Das, D.K. (2009) Expression of the longevity proteins by both red and white wines and their cardioprotective components, resveratrol, tyrosol and hydroxytyrosol, *Free Radic. Biol. Med.*, **46**, 573–578.
58. Tili, E., Michaille, J., Adair, B., Alder, H., Limagne, E., Taccioli, C., Ferracin, M., Delmas, D., Latruffe, N., and Croce, C.M. (2010) Resveratrol decreases the levels of miR-155 by upregulating miR-663, a microRNA targeting *JunB* and *JunD*, *Carcinogenesis*, **31**, 1561–1566.
59. Aggarwal, B.B., and Shishodia, S. (2006) *Resveratrol in health and disease*, Taylor & Francis Group, N.Y., pp. 1–716.
60. Peck, B., Chen, C., Ho, K., Di Fruscia, P., Myatt, S.S., Coombes, R.C., Futcher, M.J., Hsiao, C., and Lam, E. (2010) SIRT inhibitors induce cell death and p53 acetylation through targeting both SIRT1 and SIRT2, *Mol. Cancer Ther.*, **9**, 844–856.
61. Lee, S.H., Um, S., and Kim, E. (2013) CBX8 suppresses sirtinol-induced premature senescence in human breast cancer cells via cooperation with SIRT1, *Cancer Lett.*, **335**, 397–403.
62. Orecchia, A., Scarponi, C., Di Felice, F., Cesarini, E., Avitabile, S., Mai, A., Mauro, M.L., Sirri, V., Zambruno, G., Albanesi, C., Camilloni, G., and Failla, C.M. (2011) Sirtinol treatment reduces inflammation in human dermal microvascular endothelial cells, *PLoS One*, **6**, 1–12.
63. Kauppinen, A., Suuronen, T., Ojala, J., Kaarmiranta, K., and Salminen, A. (2013) Antagonistic crosstalk between NF- $\kappa$ B and SIRT1 in the regulation of inflammation and metabolic disorders, *Cell. Signal.*, **25**, 1939–1948.
64. Yeung, F., Hoberg, J.E., Ramsey, C.S., Keller, M.D., Jones, D.R., Frye, R.A., and Mayo, M.W. (2004) Modulation of NF- $\kappa$ B-dependent transcription cell survival by the SIRT1 deacetylase, *EMBO J.*, **23**, 2369–2380.
65. Yang, S.R., Wright, J., Bauter, M., Seweryniak, K., Kode, A., and Rahman, I. (2007) Sirtuin regulates cigarette smoke-induced proinflammatory mediator release via ReIA/p65 NF- $\kappa$ B in macrophages *in vitro* and in rat lungs *in vivo*: implications for chronic inflammation and aging, *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, **292**, 567–576.
66. Yamamoto, Y., and Gaynor, R.B. (2001) Therapeutic potential of inhibition of the NF- $\kappa$ B pathway in the treatment of inflammation and cancer, *J. Clin. Invest.*, **107**, 135–142.
67. Fernandes, C.A., Fievez, L., Neyrinck, A.M., Delzenne, N.M., Bureau, F., and Vanbever, R. (2012) Sirtuin inhibition attenuates the production of inflammatory cytokines in lipopolysaccharide-stimulated macrophages, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **420**, 857–861.
68. Bober, E., Fang, J., Smolka, C., Ianni, A., Vakhrusheva, O., Kruger, M., and Braun, T. (2012) Sirt7 promotes adipogenesis by binding to and inhibiting Sirt1, *BMC Proc.*, **6**, 57.
69. Ефимов Г.А., Хлопчатникова З.В., Сазыкин А.Ю., Друцкая М.С., Круглов А.А., Шилов Е.С., Кучмий А.А., Недоспасов С.А., Тиллиб С.В. (2012) Получение и характеристика нового рекомбинантного однодоменного антитела, специфически связывающегося с TNF человека, *Российский иммунологический журнал*, **6**, 337–345.

**MOLECULAR MECHANISMS OF LATENT INFLAMMATION  
IN METABOLIC SYNDROME. POSSIBLE ROLE OF SIRTUINS  
AND PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED  
RECEPTOR TYPE  $\gamma$**

**I. S. Stafeev<sup>1,2\*</sup>, M. Y. Menshikov<sup>1</sup>, Z. I. Tsokolaeva<sup>1</sup>,  
M. V. Shestakova<sup>3,4</sup>, Ye. V. Parfyonova<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> *Institute of Experimental Cardiology, Russian Cardiological Research  
and Production Complex, ul. 3rd Cherepkovskaya 15A,  
Moscow 121552, Russia; E-mail: yuristafeev@gmail.com*

<sup>2</sup> *M. V. Lomonosov Moscow State University, Faculty of Basic  
Medicine, Lomonosovski prosp. 31-5, Moscow 119192, Russia*

<sup>3</sup> *Institute of Diabetes, Endocrinology Research Centre,  
ul. Dm. Ulyanova 11, Moscow 117031, Russia*

<sup>4</sup> *I. M. Sechenov First Moscow State Medical University,  
ul. Trubetskaya 8-2, Moscow 119992, Russia*

Received February 12, 2015

Revision received March 23, 2015

The problem of metabolic syndrome is one of the most important in medicine today. The main hazard of metabolic syndrome is development of latent inflammation in adipose tissue, which promotes atherosclerosis, nonalcoholic fatty liver disease, myocarditis, etc. Therefore, understanding the molecular mechanisms of latent inflammation in adipose tissue is very important for treatment of metabolic syndrome. The basis of this inflammation is three main components that are formed during hypertrophy and hyperplasia of adipocytes. These three components are endoplasmic reticulum stress, oxidative stress, and hypoxia. Each of these components activates a key factor of inflammation – NF- $\kappa$ B. The treatment of metabolic syndrome is supposed to work on a number of participants of inflammatory signaling with the help of activation of other factors in cells for suppression of inflammation. Such a potential factor is peroxisome proliferator-activated receptor type  $\gamma$ , which suppresses transcriptional factor NF- $\kappa$ B through kinase of inhibitor of NF- $\kappa$ B or through direct contact. One other potential factor is NAD<sup>+</sup>-dependent histone deacetylases type 3 (sirtuin). A mutually antagonistic relationship exists between NF- $\kappa$ B and sirtuin type 1, which prevents the development of inflammation in metabolic syndrome. Moreover, sirtuin type 1 inhibits antiinflammatory transcriptional factor AP-1. Study of the influence of these factors of the relationship between macrophages and adipocytes and macrophages and adipose-derived stromal cells can help to understanding mechanisms of signaling and development of latent inflammation in metabolic syndrome.

*Key words:* metabolic syndrome, inflammation, NF- $\kappa$ B, peroxisome proliferator-activated receptor type  $\gamma$ , sirtuins