

Н. Д. Герасименко, Н. И. Дегтярь, М. С. Расин

Высшее государственное учебное заведение Украины "Украинская медицинская стоматологическая академия МЗ Украины", 36011 Полтава

СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ И СТАРЕНИЕ: РОЛЬ ЯДЕРНЫХ ТРАНСКРИПЦИОННЫХ ФАКТОРОВ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ (обзор литературы)

Хроническое системное воспаление низкой интенсивности и индуцируемые им процессы оксидативного стресса и инсулинорезистентности являются основой патогенеза преждевременного старения и болезней, ассоциированных со старением. Ключевыми молекулами, регулирующими его интенсивность, являются ядерные транскрипционные факторы: провоспалительный ядерный фактор каппа *B* и противовоспалительные рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами. Многочисленные исследования указывают на перспективность применения антагонистов (метформин) провоспалительного и агонистов (пиоглитазон) противовоспалительного факторов в профилактике преждевременного старения и ассоциированных с ним болезней. Дальнейшее изучение биологии ядерных транскрипционных факторов, этиологии нарушений их функций и нисходящих сигнальных путей является перспективной стратегией борьбы со старением.

Ключевые слова: системное воспаление, старение, ядерный транскрипционный фактор каппа *B*, рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами, метформин, пиоглитазон.

По мнению редколлегии журнала *Science*, постулат о ведущей роли хронического системного низкоинтенсивного воспаления (ХСНВ) в качестве базисного патофизиологического механизма хронической патологии человека, является важнейшим достижением последнего десятилетия [9]. Первоначально, данные касались сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа и рака, но дальнейшее изучение коморбидности и марке-

ров воспаления постоянно расширяет этот список. Перечисленные выше заболевания и многие другие ассоциированы с пожилым и старческим возрастом. По современным данным, процесс старения неразрывно связан с хроническим ХСНВ [28]. Эта парадигма последнего десятилетия существенно влияет на стратегию профилактики преждевременного старения и продления здорового долголетия [2]. Несмотря на понимание роли здорового образа жизни и большого количества противовоспалительных фармакологических препаратов, пока еще отсутствует достаточное познание молекулярных механизмов ХСНВ, и его связи с другими патофизиологическими процессами старения [9].

Ключевыми молекулами, регулирующими интенсивность ХСНВ, являются ядерные транскрипционные факторы (ЯТФ): провоспалительный ядерный фактор каппа В (*NF-κB* — *Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*), [1] и противовоспалительные рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (*PPAR* — *Peroxisome Proliferator-Activated Receptors*), которые, как и *NF-κB*, экспрессированы в эндотелии. Агонисты и антагонисты этих ЯТФ служат терапевтическими средствами в лечении болезней, связанных со старением [3]. Успешный поиск и применение фармакологических агентов, влияющих на процесс старения, невозможен без выяснения молекулярных механизмов ХСНВ и сигнальных путей указанных ЯТФ. Настоящий обзор посвящен последним достижениям в этой области.

Хроническое системное низкоинтенсивное воспаление

ХСНВ определяется как повышение уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в крови в 2–4 раза, в отличие от острого локального воспалительного процесса, при котором наблюдается повышение цитокинов в десятки и сотни раз. ХСНВ — это реакция иммунной системы на персистирующие повреждающие стимулы. Основными факторами, провоцирующими возникновение и персистирование воспаления, являются: 1) любые формы хронического стресса, включая психосоциальный стресс [18], 2) низкая физическая активность, гипокинезия [5], 3) высококалорийная диета с высоким содержанием насыщенных жирных кислот [7], рафинированных углеводов и висцеральное ожирение [6], 4) хронические бактериальные и вирусные инфекции, в том числе нарушения кишечной микробиоты и эндотоксемия, провоцируемые избытком жира в питании и хроническим стрессом [10].

Ядерный транскрипционный фактор каппа В

Редокс-чувствительный *NF-κB*, регулирует экспрессию многих цитокинов, факторов роста, молекул адгезии, вовлечен в иммунные и воспалительные ответы. Он находится в цитоплазме эндотелиальных клеток в неактивном состоянии в связи с ингибиторной субъединицей *IκB*. Активация *NF-κB* эндотоксинами, липополисахаридами (ЛПС) и цитокинами, имеющими общий редокс-потенциал, приводит к транслокации его в ядро и экспрессии воспалительных генов. Постоянная продукция эндотелием оксида азота (NO) ингибирует *NF-κB* путем стаби-

лизации I κ B, что снижает провоспалительную активность эндотелиальных клеток. Активация *NF- κ B* играет центральную роль в различных внутриклеточных процессах: воспалении, иммунном ответе, дифференциации, пролиферации, апоптозе и раке. *IKK/NF- κ B* сигнасомы контролируют гены хемоаттрактантов макрофагов, нейтрофилов и T-клеток (*RANTES*, *CCL20*, *CXCL3*, *CXCL2*, *CXCL11*, *CXCL5*, *MCP-1*, ИЛ-8 и *GM-CSF*), а также гены провоспалительных цитокинов: ФНО- α , ИЛ-6 и других. Сигнальный путь *NF- κ B* включает активацию *BACE-1* [1]. На пути такого развития событий стоят ЯТФ — *PPAR*, тормозящие путем трансрепрессии активность *NF- κ B* [3, 26].

Рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами, как основные противовоспалительные факторы

PPAR принадлежат к суперсемейству гормональных ЯТФ. Имеются три изомера: *PPAR α* , *PPAR γ* и *PPAR β/δ* , кодируемые различными генами и имеющие различное представительство в тканях. В противоположность другим гормональным ЯТФ, имеющим строго специфические лиганды (например, глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны) *PPAR* активируются широким спектром метаболитов и синтетических активаторов с различной структурой и в большей концентрации (2–50 мкмоль/л). Природными лигандами *PPAR* являются нативные и окисленные жирные кислоты (ЖК) и их производные.

Функциональная активность всех изомеров *PPAR* осуществляется после их димеризации с внутриядерным протеином — ретиноид-*X*-рецептором (*RXR*). После стимуляции лигандами от димер отщепляется корепрессор и присоединяется коактиватор. Комплекс *PPAR/RXR*, присоединяясь к специфическим участкам в промотерах генов, активирует транскрипцию множества генов, участвующих в адипогенезе, поглощении тканями свободных жирных кислот (СЖК), их окислении, метаболизме липопротеидов, гомеостазе углеводов и в других процессах углеводного, липидного обмена и энергетического гомеостаза. Преимущественным местом действия *PPAR α* является печень, *PPAR γ* — жировая ткань, *PPAR β/δ* — мышцы. *PPAR* могут негативно влиять на транскрипцию генов путем трансрепрессии, подавляя активность других ЯТФ, в частности, *NF- κ B* и активирующего протеина (AP), с чем связывают их противовоспалительный эффект.

PPAR α , β/δ и γ экспрессированы в эндотелии и гладкомышечных клетках сосудов и играют важную роль в регуляции воспаления [21]. *PPAR* оказывают противовоспалительный эффект в эндотелиальных клетках подавлением путем трансрепрессии активности *NF- κ B*, подобно их действию в макрофагах. Подробно молекулярные механизмы участия *PPAR* в физиологии и патологии эндотелиальных клеток рассмотрены нами ранее [3].

Молекулярные механизмы системного воспаления

Основным индуктором системного воспаления (СВ) в современном индустриальном обществе является психосоциальный стресс (ПС). Мно-

гочисленные клинические и экспериментальные данные, обобщенные в обзоре [24], выявили при хроническом ПС развитие СВ, что связывают с активацией симпатической нервной системой продукции и выхода из костного мозга моноцитов и одновременной блокадой эффекторного звена кортизола: ЯТФ-глюкокортикоидных рецепторов (ГР), что было установлено, в частности, у лиц, ухаживающих за тяжелобольными детьми [18]. Под влиянием бактериальных и стресс-индуцированных молекулярных ассоциаций в моноцитах/макрофагах активируются провоспалительные *NF-κB* (и другие), включая инфламмосомы.

Инфламмосомы. Инфламмосомы — цитозольный комплекс протеинов из миелоидных клеток, образующийся при контакте с патогенными микроорганизмами и "стерильными" стрессорами. Они активируют каспазу 1, которая стимулирует активацию ИЛ1-бета и ИЛ-18 [17]. Инфламмосомы являются ключевым фактором интеграции стресса и старения [17]. Каспаза инактивирует ГР будучи активирована инфламмосомой [19].

Активирующее СВ влияние гипокинезии обусловлено тем, что только работающие мышцы продуцируют миокины, модифицирующие функции иммунной системы и снижающие СВ [11], а также влияющие на эндотелий, жировую ткань и метаболизм в печени [16]. Физическая активность была и остается наиболее эффективным средством борьбы с СВ, в том числе у лиц с психопатологией [26].

Высококалорийная диета и абдоминальное ожирение сопровождаются повышением секреции провоспалительных цитокинов: ФНО-α, ИЛ-6 и адипокинов: лептина, резистина, а также снижением противовоспалительного цитокина — адипонектина. Лица с абдоминальным ожирением находятся постоянно в состоянии СВ [22].

Ингибитор *NF-κB* метформин как средство профилактики болезней, ассоциированных с системным воспалением, и преждевременного старения

Метформин (МФ) в мире принимают более 120 млн человек, в первую очередь, как гипогликемизирующее средство. Этот эффект, как считают, связан с частичной (на 40 %) блокадой респираторного комплекса 1 дыхательной цепи и повышением концентрации АМФ в гепатоцитах, что приводит к снижению продукции глюкозы печенью вследствие аллостерического торможения активности глюкозо-6-фосфатазы — ключевого фермента неогликогенеза [25]. МФ является ингибитором *NF-κB* — основного индуктора воспалительных цитокинов. Эти эффекты связаны, по современным данным, с активацией МФ основного сенсора энергетики клетки — протеинкиназы, активируемой аденозинмонофосфатом (АМПК). МФ, путем активации АМПК, обуславливает деградацию фермента, активирующего отщепление ингибитора *NF-κB* (*IκB*) — *IκB*-киназы, который является фактором индукции активности *NF-κB*, что снижает продукцию эндотелиальными клетками цитокинов воспаления [4]. МФ кроме контроля уровня глюкозы в крови у больных сахарным диабетом 2 типа, снижает риск развития сердечно-сосудистых, опухолевых заболеваний и летальность у пациентов с избыточной

массой тела без явлений гипогликемии и увеличения массы тела (возможно даже снижение ИМТ) по сравнению с препаратами сульфаниламочевины и инсулина. Это подтверждено современным мета-анализом более 30 клинических исследований [14].

В настоящее время показано, что МФ имеет профилактический и терапевтический потенциал при ишемической болезни (атеросклерозе) сердца и мозга, сердечной недостаточности, синдроме склерозированных яичников, псориазе, хронической болезни почек и, как адъювант, при лечении некоторых форм рака. МФ считается одним из наиболее безопасных лекарственных средств [25]. По нашему убеждению он может использоваться с целью профилактики СВ и ассоциированных с СВ заболеваний, а также процесса преждевременного старения как альтернатива строгому соблюдению диетических ограничений и достаточной физической активности у лиц, по различным причинам не полностью использующих эти факторы [4].

Пиоглитазон (ПГ)

Агонист *PPAR*- γ пиоглитазон (ПГ) снижает уровень воспаления у больных с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний независимо от влияния на гликемию. Пиоглитазон блокирует активность провоспалительных генов путем посттранскрипционной модификации их продуктов присоединением к ним небольших белков *SUMO* (СУМОуляци) и подавляет активность *NF- κ B* путем трансрепрессии. Все изомеры *PPAR* (альфа, бета/дельта и гамма) являются противовоспалительными ЯТФ — антагонистами *NF- κ B*. Доминант негативная мутация *PPAR* γ приводит к активации СВ и бурному развитию болезней, связанных с СВ: АГ, атеросклероза, сахарного диабета 2 типа, неалкогольного стеатогепатита, псориаза и преждевременному старению [13]. ПГ прошел длительные испытания и признан не только безопасным, но высокоэффективным средством, как и МФ, снижающим риск сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний у больных ожирением и сахарным диабетом 2 типа [23]. Также как МФ, ПГ может использоваться как дополнение к терапии заболеваний, связанных с СВ, и преждевременного старения [12].

Заключение и перспективы дальнейших исследований

Хроническое системное воспаление низкой интенсивности и индуцируемые им процессы оксидативного стресса и инсулинорезистентности являются основой патогенеза преждевременного старения и болезней, ассоциированных со старением [27, 20]. Ключевыми молекулами, регулирующими интенсивность СВ, являются ядерные транскрипционные факторы: *NF- κ B* и *PPAR*. Многочисленные исследования указывают на перспективность применения антагонистов провоспалительного *NF- κ B*, в частности, метформина и агонистов противовоспалительных *PPAR* γ — пиоглитазона, в профилактике преждевременного старения и ассоциированных с ним болезней, особенно у лиц пожилого и старческого возраста, которые не могут в полной мере использовать факторы здорового образа

жизни: диетические ограничения и физические тренировки, которые, несомненно, являются основой долголетия. Дальнейшее изучение биологии ЯТФ, этиологии нарушений их функций и нисходящих сигнальных путей является перспективной стратегией борьбы со старением.

Список использованной литературы

1. *Кайдашев И. П.* NF-κB-сигнализация как основа развития системного воспаления, инсулинорезистентности, липотоксичности, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза // *Междунар. эндокринол. журн.* — 2011. — № 3. — С. 35–40.
2. *Коркушко О. В., Чижова В. П., Шатило В. Б.* Предиабетические нарушения углеводного обмена у людей среднего и пожилого возраста с метаболическим синдромом // *Пробл. старения и долголетия.* — 2015. — **24**, № 1. — С. 21–31.
3. *Расин М. С.* Роль рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом, в физиологии и патологии эндотелия // *Кровообіг та гемостаз.* — 2012. — **4**. — С. 50–56.
4. *Anisimov V. N.* Metformin: do we finally have an anti-aging drug? // *Cell Cycle.* — 2013. — **15**, № 12. — P. 3483–3489.
5. *Badrov M. B., Freeman S. R., Zokvic M. A.* et al. Isometric exercise training lowers resting blood pressure and improves local brachial artery flow-mediated dilation equally in men and women // *Eur. J. Appl. Physiol.* — 2016. — **116**, № 7. — P. 1289–1296.
6. *Bastard J.-P., Maachi M., Lagathu C.* et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance // *Eur. Cytokine Network.* — 2006. — **17**. — P. 4–12.
7. *Calder P. C., Kew S.* The immune system: A target for functional foods? // *Br. J. Nutr.* — 2002. — **88**, Suppl. 2. — P. S165–S177.
8. *Candore G., Caruso C., Jirillo E.* et al. Low grade inflammation as a common pathogenetic denominator in age-related diseases: novel drug targets for anti-ageing strategies and successful ageing achievement // *Curr Pharm Res.* — 2010. — **16**, № 6. — P. 584–596.
9. *Couzin-Frankel J.* Inflammation bares a dark side // *Science.* — 2010. — **330**, Iss. 6011. — P. 1621–1623.
10. *De Punder K., Pruimboom L.* Stress induces endotoxemia and low-grade inflammation by increasing barrier permeability // *Front. Immunol.* — 2015. — **6**. — doi: 10.3389/fimmu.2015.00223.
11. *Hamer M., Sabia S., Batty G. D.* et al. Physical activity and inflammatory markers over 10 years: Follow-up in men and women from the Whitehall II cohort study // *Circulation.* — 2012. — **126**, № 8. — P. 928–933.
12. *Kalra S., Jacob J. J., Gupta Y.* Newer antidiabetic drugs and calorie restriction mimicry // *Indian J. Endocrinol. Metab.* — 2016. — **20**. — doi: 10.4103/2230-8210.172242
13. *Lagana A. S., Vitale S. G., Nigro A.* et al. Pleiotropic actions of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in dysregulated metabolic homeostasis, inflammation and cancer: Current evidence and future perspectives // *Int. J. Mol. Sci.* — 2016. — **17**. — doi: 10.3390/ijms1707099.
14. *Lamanna C., Monami M., Marchionni N., Mannucci E.* Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials // *Diabetes Obes. Metab.* — 2011. — **13**. — P. 221–228.
15. *Liu J., Wang L. N., Jia J. P.* Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists for Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment: a

- systematic review and meta-analysis // *Drugs Aging*. — 2015. — **32**, № 1. — P. 57–65.
16. *Madden J. A.* Role of the vascular endothelium and plaque in acute ischemic stroke // *Neurology*. — 2012. — **79**, Suppl. 1. — P. S58–S62.
 17. *Mejia J., Elinav E., Flavell R.* Inflammasomes in health and disease // *Nature*. — 2012. — **481**, № 2. — P. 278–286.
 18. *Miller G. E., Chen E., Sze J.* et al. A functional genomic fingerprint of chronic stress in humans: blunted glucocorticoid and increased NF-kappa B signaling // *Biol. Psychiatry*. — 2008. — **64**, № 4. — P. 266–272.
 19. *Paugh, S. W., Bonten E. J., Savic D.* et al. NALP3 inflammasome upregulation and CASP1 cleavage of the glucocorticoid receptor cause glucocorticoid resistance in leukemia cells // *Nat. Genet.* 2015. — **47**. — P. 607–614.
 20. *Petersen K. S., Smith C.* Ageing-associated oxidative stress and inflammation are alleviated by products from grapes // *Oxid. Med. Cell Longev.* — 2016. — doi: 10.1155/2016/6236309.
 21. *Plutzky J.* The PPAR-RXR transcriptional complex in the vasculature: energy in the balance // *Circ. Res.* — 2011. — **108**, № 8. — L. P. 1002–1016.
 22. *Rodríguez-Hernández H., Simental-Mendía L. E., Rodríguez-Ramírez G., Reyes-Romero M. A.* Obesity and inflammation: Epidemiology, risk factors, and markers of inflammation. // *Int. J. Endocrinol.* — 2013. — doi: 10.1155/2013/678159.
 23. *Schernthaner G., Currie C. J., Schernthaner G.-H.* Do we still need pioglitazone for the treatment of type 2 diabetes? A risk-benefit critique in 2013 // *Diabetes Care*. — 2013. — **36**, Suppl. 2. — P. S155–S161.
 24. *Tian R., Hou G., Li D., Yuan T.-F.* A possible change process of inflammatory cytokines in the prolonged chronic stress and its ultimate implications for health // *Sci. World J.* — 2014. — doi: 10.1155/2014/780616.
 25. *Viollet B., Guigas B., Garcia N. S.* et al. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview // *Clin. Sci. (Lond)*. — 2012. — **122**, № 6. — P. 253–270.
 26. *Wahli W., Michalik L.* PPARs at the crossroads of lipid signaling and inflammation // *Trends Endocrinol. Metab.* — 2012. — **23**, № 7. — P. 351–363.
 27. *Woods J. A., Wilund K. R., Martin S. A., Kistler B. M.* Exercise, inflammation and aging // *Aging and Disease*. — 2012. — **3**, № 1. — P. 130–140.
 28. *Zhang Y., Liu L., Liu Y.-Z.* et al. NLRP3 inflammasome mediates chronic mildstress-induced depression in mice via neuroinflammation // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* — 2015. — **18**. — doi: 10.1093/ijnp/pyv 006.

Поступила 5.06.2016

СИСТЕМНЕ ЗАПАЛЕННЯ І СТАРІННЯ: РОЛЬ ЯДЕРНИХ ТРАНСКРИПЦІЙНИХ ФАКТОРІВ І ТЕРАПЕВТИЧНІ МОЖЛИВОСТІ (огляд літератури)

Н. Д. Герасименко, Н. І. Дегтяр, М. С. Расин

Вищий державний навчальний заклад України "Українська медична
стоматологічна академія МОЗ України", 36011 Полтава

Хронічне системне запалення низької інтенсивності та індуковані ним процеси оксидативного стресу й інсулінорезистентності є основою патогенезу передчасного старіння й хвороб, що асоційовані зі старінням. Ключовими молекула-

ми, що регулюють його інтенсивність, є ядерні транскрипційні фактори: прозапальний ядерний фактор каппа Б і антизапальні рецептори, що активуються пероксисомними проліфераторами. Численні дослідження вказують на перспективність застосування антагоністів (метформін) прозапального й агоністів (піоглітазон) антизапального факторів у профілактиці передчасного старіння й асоційованих з ним хвороб. Подальше вивчення біології ядерних транскрипційних факторів, етиології порушень їх функцій і низхідних сигнальних шляхів є перспективною стратегією боротьби зі старінням.

**LOW GRADE INFLAMMATION AND AGING: THE ROLE OF NUCLEAR
TRANSCRIPTION FACTORS AND THERAPEUTIC POSSIBILITIES
(review of literature)**

N. D. Gerasimenko N. I. Degtiar, M. S. Racin

State Higher Educational Institution of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy Ministry of Health Ukraine", 36011 Poltava

Low grade inflammation (LGI) and induced them processes of oxidative stress and insulin resistance are the basis of the pathogenesis of premature aging and diseases associated with aging. The key molecules that regulate the intensity of LGI are nuclear transcription factors: Nuclear Factor kappa-B (NF-κB) and Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPAR). Numerous studies suggest a promising application proinflammatory NF-κB antagonists (metformin) and the anti-inflammatory PPARγ agonists (pioglitazone) in the prevention of premature aging and associated diseases. Further study nuclear transcription factors biology, etiology of disorders of their functions and downstream signaling pathways is a promising strategy of premature aging prophylaxis.

Сведения об авторах

Кафедра внутренней медицины № 3

Н. Д. Герасименко — доцент, к.м.н. (natalia-gerasimenko@yandex.ru)

Н. И. Дегтярь — доцент, к.м.н.

М. С. Расин — профессор кафедры