

**М.С. Расин, И.П. Кайдашев**Высшее государственное учебное заведение Украины  
«Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава

# Роль ядерных транскрипционных факторов в синтропии современной внутренней патологии (обзор литературы)

В обзоре литературы рассмотрены работы, свидетельствующие о ведущей роли взаимодействия ядерных транскрипционных факторов (ЯТФ) в регуляции активности хронического воспалительного процесса с низкой интенсивностью, который считают основой развития патологии современного человечества. К основным индукторам воспаления относятся ЯТФ белок-активатор 1 и ядерный фактор κВ. Противовоспалительную активность осуществляют рецептор глюкокортикоидов и рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом. Обоим типам ЯТФ свойственны механизмы транскрепрессии и трансактиваации. Изучение этих молекулярных механизмов уже сегодня позволяет считать статины, фибраты, омега-3-ненасыщенные жирные кислоты, глитазоны и метформин противовоспалительными агентами и позволяет надеяться на создание таких необходимых медицине новых лекарственных препаратов, которые будут обладать противовоспалительной активностью, но окажутся лишены негативных побочных эффектов глюкокортикоидов и нестероидных противовоспалительных препаратов.

**Ключевые слова:** воспаление, ядерные транскрипционные факторы, глюкокортикоиды, рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом.

## Введение

Последнее десятилетие в терапевтической науке характеризуется признанием ведущей роли хронического воспаления низкой интенсивности (ХВНИ) в развитии многих, если не всех, хронических заболеваний внутренних органов: от атеросклероза и сахарного диабета 2-го типа до опухолевых процессов и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) (Кайдашев И.П., 2011). Этому способствовало создание новых методов исследования: высокочувствительного метода определения С-реактивного протеина, цитокинов и молекул воспаления, а также изучение взаимосвязи между воспалением и метаболизмом (Кайдашев И.П. та співавт., 2007). Проблема роли внешних и внутренних, в том числе генетических, факторов развития ХВНИ является решающей в понимании причин хронической внутренней патологии, базирующейся на концепции полиэтиологичности и эмпирически выявленных факторах риска. Признание ХВНИ начальным звеном патогенеза хронической патологии способствует пересмыслению старых и создает новые направления оптимальной терапии таких заболеваний (Расин О.М. та співавт., 2007). Это диктует необходимость понимания процессов возникновения и регуляции воспаления практикующими врачами любой специальности.

## Воспаление

Воспаление — биологическая реакция, в ходе которой организм активизирует иммунные клетки с целью инициировать про-

цесс восстановления гомеостаза. Воспаление характеризуется местными и общими реакциями. Отличие ХВНИ от местной воспалительной реакции, вызванной инфекцией или травмой, состоит в том, что первый процесс возникает остро и характеризуется повышением уровня цитокинов воспаления в крови в десятки и сотни раз, но продолжается недолго и заканчивается возвращением всех показателей к норме. При хроническом воспалении уровень цитокинов повышается в 3–5 раз, но остается повышенным постоянно (Herder C. et al., 2007).

Причинами ХВНИ являются нарушения здорового образа жизни, характерные для человечества в последнее столетие: избыточное питание, недостаточная физическая активность, ожирение, стрессы; перенесенные острые воспалительные состояния, травмы, а также генетические особенности иммунной системы: полиморфизм многих генов, кодирующих белки воспаления и факторы его регуляции.

## Инсулинорезистентность и эндотелиальная дисфункция

ХВНИ ультимативно приводит к развитию особого состояния, одними из основных маркеров которого считаются инсулинорезистентность (ИР) и эндотелиальная дисфункция (Кайдашев И.П., 2011).

ИР развивается вследствие блокады воспалительными цитокинами сигнала от рецепторов инсулина к ядру клеток инсулинчувствительных тканей, что вызывает

ет компенсаторную гиперинсулинемию. Гиперинсулинемия провоцирует дальнейшую активацию воспаления, опухолевого роста, дислипидемии атерогенного типа, атерогенеза, а также прогрессирование ИР (Coletta D.K. et al., 2008).

Эндотелиальная дисфункция — нарушение баланса между продукцией эндотелием сосудов провоспалительных факторов (в том числе эндотелина-1) и противовоспалительных (в частности оксида азота) в пользу первого из названных факторов. ХВНИ и индуцированные им ИР, эндотелиальная дисфункция приводят к развитию и прогрессированию патологических состояний, таких как атеросклероз, сахарный диабет, опухолевые процессы, ревматоидный артрит, неспецифический язвенный колит, астма, ХОБЛ и др. С этим связан огромный интерес к молекулярным механизмам системного воспаления (DeFronzo R.A., 2009).

## Ядерные транскрипционные факторы

Достижением молекулярной биологии последнего десятилетия является открытие транскрипционной регуляции генов, участвующих в воспалительных реакциях (Glass C.K., Saijo K., 2010; Кайдашев И.П., 2011).

Ядерные транскрипционные факторы (ЯТФ) — группа внутриклеточных белков, регулирующих транскрипцию генов, то есть активность синтеза новых белков в клетке, что является критической функ-

цией в механизмах эмбрионального развития и гомеостаза, здоровья и болезни, интеграции воспалительных и метаболических процессов. Активность ЯТФ определяется воздействием лиганд-активаторов как бактериальных липополисахаридов, так и низкомолекулярных продуктов, в частности жирных кислот и их производных. Ряд цитокинов является лигандами ядерного фактора  $\kappa\text{B}$  (nuclear factor  $\kappa\text{B}$  light-chain-enhancer of activated B cells — NF- $\kappa\text{B}$ ), вышеуказанные нестероидные противовоспалительные препараты — лигандами рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptor — PPAR). ЯТФ выступают в роли своеобразного интерфейса между факторами внешней и внутренней среды и внутриклеточным метаболизмом.

В зависимости от вида лигандов ЯТФ разделяют на три группы: в 1-й лигандами являются стероидные, тиреоидные гормоны и дериваты витаминов А и D; во 2-й, «сиротской» (orphan), лиганды не установлены. В 3-ю группу перешли из 2-й те ЯТФ, лиганды для которых (липиды и их метаболиты) установлены в последнее десятилетие (adopted orphan receptors) (Oeckinghaus A., Ghosh S., 2009).

ЯТФ могут как активировать, так и угнетать транскрипцию большого количества генов, в промоторах которых имеются соответствующие последовательности нуклеотидов — воспринимающие элементы (ВЭ). Большинство ЯТФ, стимулированные лигандами, образуют гомо- и гетеродимеры с определенными белками и транслицируются в ядро клетки, где соединяются с ВЭ на ДНК. Активность ряда ЯТФ, участвующих в контроле воспаления, регулируется не только наличием лиганда, но и взаимодействием различных ЯТФ друг с другом, приводящим к трансактивации или трансрепрессии (Oeckinghaus A., Ghosh S., 2009).

### Провоспалительные ЯТФ: NF- $\kappa\text{B}$ и белок-активатор-1

Весь клубок проблем синтропии современной хронической патологии человека приводит к необходимости изучения транскрипционной регуляции системного воспаления как начального звена «болезней цивилизации» (Кайдашев И.П., 2011).

Чтобы понять, на чем основаны эти утверждения, и быть готовым к переосмыслению многих устоявшихся парадигм, необходимо оценить роль в физиологии и патологии ЯТФ: NF- $\kappa\text{B}$ , глюкокортикоидного рецептора (ГР) и семейства PPAR.

Белок-активатор (activator protein — AP)-1 и NF- $\kappa\text{B}$  — наиболее важные провоспалительные ЯТФ, отвечают на большую часть внешних и внутренних стимулов, провоцирующих воспаление, и активируют или подавляют транскрипцию множества генов, участвующих в воспалительной реакции (Кайдашев И.П., 2011).

AP-1 представлен 4 подтипами: Jun, Fos, Maf и ATF, образующими димеры, обычно Jun-Fos или Jun-Jun. AP-1 стимулируется лигандами, в частности цитокинами воспаления по MAP (mitogen-activated protein)-киназному пути.

NF- $\kappa\text{B}$  состоит из 5 белковых субъединиц p65 (RelA), RelB, c-Rel, p105/p50 (NF- $\kappa\text{B1}$ ), p100/p52 (NF- $\kappa\text{B2}$ ). Эти субъединицы формируют активные гетеро- или гомодимеры. Наиболее часто это p65 (RelA)/p50. В покоящейся клетке NF- $\kappa\text{B}$  удерживается в протоплазме ингибитором (NF- $\kappa\text{B}$  inhibitor — I $\kappa\text{B}$ ), представленным группой изомеров (I $\kappa\text{B}\alpha$ , I $\kappa\text{B}\beta$  и I $\kappa\text{B}\epsilon$ ) или предшественников Rel-белков (p105 и p100). Стимулы в виде цитокинов воспаления и бактериальных липополисахаридов активируют гетеродимерную киназу I $\kappa\text{B}$  (I $\kappa\text{B}$  kinase — IKK) — комплекс, который является критической точкой этого сигнального пути, активируя NF- $\kappa\text{B}$  (Oeckinghaus A., Ghosh S., 2009).

Воспаление находится под совместным транскрипционным контролем сигнальных путей NF- $\kappa\text{B}$  и AP-1. Провоспалительные цитокины фактор некроза опухоли (tumor necrosis factor — TNF)- $\alpha$  и интерлейкин (ИЛ)-1 $\beta$  индуцируют активацию AP-1 через митогенактивированный протеинкиназный (mitogen-activated protein kinase — MAPK) каскад и NF- $\kappa\text{B}$  путем убиквитинилизации и деградации I $\kappa\text{B}\alpha$  (Glass C.K., Saijo K., 2010). Активированные AP-1 и NF- $\kappa\text{B}$  транслицируются в ядро клетки, соединяются с соответствующими ВЭ в промоторах генов и координируют транскрипционное репрограммирование иммунных клеток, стимулируя экспрессию провоспалительных цитокинов, хемокинов, молекул адгезии, матричных металлопротеаз и других молекул воспаления (Glass C.K., Saijo K., 2010).

### Антивоспалительные ЯТФ: ГР и PPAR

В негативной регуляции воспалительной реакции участвуют другие ЯТФ. Наиболее изученными являются ГР и семейство PPAR. Они не только непосредственно влияют на некоторые гены, но также осуществляют репрессию транскрипционной активности провоспалительных ЯТФ (AT-1 и NF- $\kappa\text{B}$ ) путем трансрепрессии (Glass C.K., Saijo K., 2010).

ГР — типичный представитель семейства гормональных ЯТФ, первым идентифицированный как мощный активатор транскрипции. Установлено, что эффекты глюкокортикоидов осуществляются не только прямым влиянием на геном, но и путем трансактивации и трансрепрессии других ЯТФ. Экспрессия части провоспалительных генов ингибируется через негативные сигналы ГР. Открытие трансрепрессии AP-1 было первым примером такого взаимодействия (Newton R., Holden N.S., 2007).

Показано, что NF- $\kappa\text{B}$  также является мишенью ГР. ГР ингибирует NF- $\kappa\text{B}$ -транскрипцию провоспалительных генов, включая ИЛ-6 и молекулы межклеточной адгезии (intercellular adhesion molecule — ICAM)-1, путем прямого взаимодействия с p65-субъединицей NF- $\kappa\text{B}$ . Глюкокортикоиды модулируют NF- $\kappa\text{B}$ -сигнализацию также путем транскрипции I $\kappa\text{B}$  (Oeckinghaus A., Ghosh S., 2009).

PPAR — компактные белковые молекулы, состоящие из  $\approx 500$  аминокислотных

остатков. Парадоксальное для человека название PPAR получили вследствие того, что первый из них — PPAR $\alpha$  — был выявлен в 1990 г. в процессе изучения механизма пролиферации пероксисом у грызунов при введении им фибратов. У людей же PPAR $\alpha$  никакого отношения к пролиферации пероксисом не имеют. Другие два типа PPAR —  $\beta/\delta$  и  $\gamma$  — вообще не вовлечены в процессы пролиферации пероксисом ни у животных, ни у человека. Каждый из PPAR управляет активностью определенного ансамбля генов, контролирующего многие процессы внутриклеточного обмена, рост, дифференциацию и апоптоз ряда клеток, а также ряд патологических процессов, в том числе процесс воспаления (Desvergne B., Wahli W., 1999).

PPAR активируются, связываясь с соответствующими активаторами — лигандами и образуя комплекс с другим внутриядерным белком — ретиноид- $\text{X}$ -рецептором (retinoid X receptor — RXR). После этого PPAR присоединяются к специфическим участкам ДНК — PPAR-элементам (PPAR element — PPARE). Последние непосредственно связаны с промоторами генов, транскрипцией которых они управляют. Они инициируют или ускоряют транскрипцию одних генов и тормозят — других, действуя подобно диспетчеру или дирижеру (Расин А.М. и соавт., 2006).

Структура PPAR включает лиганд- и ретиноид- $\text{X}$ -связывающий домен, расположенный вблизи —COOH-терминала (AF-2), и лиганд-независимоактивирующий домен (AF-1) вблизи —NH $_2$ -терминала, а также домен, которым PPAR присоединяются к PPARE. При присоединении лиганда конформация PPAR изменяется, и от них отщепляется корепрессор, что дает возможность рецептору с помощью коактиватора вызвать окисление хвоста гистона в области промотора гена и инициировать транскрипцию соответствующего гена.

PPAR $\gamma$  существует в трех изоформах, из которых PPAR $\gamma 1$  и 3 имеют идентичную структуру и различаются на уровне синтеза. PPAR $\gamma 1$  и 2 являются результатом расщепления соответствующей информационной РНК, при этом PPAR $\gamma 2$  имеет дополнительно 28 аминокислот в N-терминале (Desvergne B., Wahli W., 1999). PPAR $\alpha$  широко представлены в печени, сердце, скелетных мышцах, проксимальных канальцах коры почек, бурой жировой ткани, эндотелии сосудов. Лигандами PPAR $\alpha$  являются ненасыщенные жирные кислоты с длинной цепью: линолевая, линоленовая и арахидоновая (больше, чем у других двух типов PPAR), в концентрациях, близких к физиологическим; и медиаторы воспаления: лейкотриен В $_4$  и 8(S)-гидроксисилкозотетраеновая кислота, а также насыщенные жирные кислоты (в меньшей степени), нестероидные противовоспалительные препараты и фибраты. Способность последних вызывать бурную пролиферацию пероксисом у грызунов, как указано выше, и явилась причиной открытия PPAR $\alpha$  (Desvergne B., Wahli W., 1999).

PPAR $\gamma$  наиболее широко представлены в белой и бурой жировой ткани, макрофа-

гах, эндотелии сосудов, толстом кишечнике и селезенке, выявлены также в скелетной и сердечной мышечной ткани, печени, мочевом пузыре. При этом PPAR $\gamma$ 2 избирательно предствлен в жировой ткани и макрофагах (Desvergne B., Wahli W., 1999). Натуральными лигандами PPAR $\gamma$  являются нативные и окисленные ненасыщенные жирные кислоты, такие как олеиновая, линоленовая, эйкозопентаеновая и арахидоновая, простагландины G2 и 15d-PGJ2, являющиеся наиболее мощными природными лигандами (Desvergne B., Wahli W., 1999). В противоположность другим гормональным ЯТФ, имеющих строго специфичные лиганды, PPAR активируются широким спектром метаболитов и синтетических активаторов с различной структурой и в более высокой концентрации (2–50 мкмоль/л). Уже после внедрения тиазолидинионов как эффективных средств лечения ИР-форм сахарного диабета 2-го типа стало ясно, что эта группа препаратов является специфическими мощными активаторами PPAR $\gamma$ . Это позволило впервые установить связь PPAR $\gamma$  с проблемами ИР и гомеостаза глюкозы (Lehmann J.M. et al., 1995). Два представителя тиазолидинионов — розиглитазон и пиоглитазон — широко применяются для лечения больных сахарным диабетом 2-го типа (Fonseca V.A., 2003). PPAR $\beta$ / $\delta$  представлены в равной мере во всех тканях. Их функция также связана с регуляцией жирового обмена и воспалением (Desvergne B., Wahli W., 1999).

### Роль PPAR в контроле воспаления

Производные жирных кислот — эйкозаноиды: простагландины, лейкотриены, тромбоксаны и липокины — являются медиаторами многих физиологических процессов, в том числе воспаления.

Первыми сведениями о роли PPAR в контроле над воспалением были данные о том, что лейкотриен В4 (ЛТВ4), являющийся мощным провоспалительным хемотаксисным эйкозаноидом, активирует PPAR $\alpha$ , стимулирует транскрипцию ферментов  $\beta$ - и  $\omega$ -окисления жирных кислот, что приводит к разрушению ЛТВ4 (Patel H.J. et al., 2003). Таким образом, поступающие с пищей n-3-жирные кислоты и фибраты (агонисты PPAR $\alpha$ ) также вызывают катаболизм ЛТВ4 в гранулоцитах и макрофагах (Gepolet R. et al., 2004). PPAR $\alpha$ -ноль-мыши демонстрируют повышенный воспалительный ответ на ЛТВ4 и арахидоновую кислоту (Patel H.J. et al., 2003). Лиганды PPAR $\alpha$  (фибраты и нестероидные противовоспалительные препараты) угнетают синтез активированными гладкомышечными клетками провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-6 — основного индуктора островоспалительных реакций, путем инактивирования NF-kB, регулирующего продукцию цитокинов (Gurnell M. et al., 2003). Процесс старения у мышей сопровождается повышением активности NF-kB и повышенной секрецией ИЛ-6 и -12. Мыши, лишенные PPAR $\alpha$ , стареют быстрее, имеют более высокий

уровень NF-kB в спленocyтах и повышенный уровень провоспалительных цитокинов в крови (Uysal K.T. et al., 1997).

Агонист PPAR $\alpha$  — фенофибрат — предупреждает активацию генов острофазного воспаления, продуцирующих фибриноген, гаптоглобин, амилоид А у нормальных, но не у PPAR $\alpha$ -ноль-мышей путем угнетения транскрипции компонентов ИЛ-6: gp80 и gp130, а также сигнального белка и активатора транскрипции (signal transducer and activator of transcription — STAT) 3 c-Jun. Последние передают сигнал ИЛ-6 и угнетают транскрипционный фактор, связывающийся с последовательностью ЦЦААТ (CCAAT-binding protein — CBP), ответственный за немедленную и длительную продукцию острофазных протеинов (С-реактивный белок).

Подобные явления отмечают в клинической практике при применении гемфибросила, ципрофибрата и фенофибрата.

С.К. Glass и К. Saijo (2010) продемонстрировали увеличение продукции цитокина Th2 ИЛ-4 и угнетение пролиферации TCR (T-cell antigen receptor)-трансгенных Т-клеток. Гемфибросил модулирует секрецию цитокинов Т-клетками, снижая продукцию интерферона- $\gamma$  и повышая — ИЛ-4.

PPAR $\gamma$  также имеют важное значение в контроле воспаления. Лиганды PPAR $\gamma$  15dPGJ2 и глитазоны ингибируют продукцию макрофагами и эпителиальными клетками желатиназы В, рецептора «мусорщика» (scavenger receptor)-А и синтазы оксида азота путем снижения их транскрипции факторами AP-1, STAT и NF-kB (Ajuwop K.M., Spurlock M.E., 2005), а также экспрессию TNF- $\alpha$ , ИЛ-6 и -12.

PPAR $\gamma$  также индуцируют апоптоз во многих типах клеток, угнетают пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, что является основой их противовоспалительной активности при атеросклерозе.

Нестероидные противовоспалительные препараты, как известно, ингибируют активность циклооксигеназ (ЦОГ)-1 и -2, блокируя продукцию провоспалительных простагландинов. Однако в клинической практике их применяют в концентрациях на 2–3 порядка больше, чем необходимо для подавления ЦОГ. В этих концентрациях они являются активаторами PPAR $\alpha$  и - $\gamma$  и, в дополнение к ингибции ЦОГ, вызывают разрушение эйкозаноидов путем окисления (подобно вышеописанному для ЛТВ4), а также подавляют продукцию провоспалительных цитокинов макрофагами, что и объясняет их выраженный клинический эффект. Отметим, что фенофибрат в дополнение к снижению триглицеридов в плазме крови снижает концентрацию острофазных протеинов. Это указывает на возможность влияния на воспалительные процессы с помощью диеты, снижающей уровень липидов в плазме крови (Расин А.М. и соавт., 2007). Моноциты/макрофаги, концентрирующиеся в метаболически активной жировой ткани при ожирении, и адипоциты продуцируют TNF- $\alpha$ , лептин, ингибитор активатора плазминогена (plasminogen activator inhibitor — PAI)-1, ИЛ-6 и ангиотензино-

ген. TNF- $\alpha$  — главный активатор NF-kB. TNF- $\alpha$  также блокирует пострецепторные сигнальные пути инсулина, что приводит к формированию ИР. Лептин активирует иммунную систему и способствует развитию артериальной гипертензии. ИЛ-6 стимулирует продукцию С-реактивного белка в печени. PPAR $\gamma$  снижает экспрессию всех названных цитокинов (Расин О.М. та співавт., 2007).

### PPAR и воспаление в дыхательных путях

Показано, что гладкомышечные клетки дыхательных путей (ГМКДП), будучи активированными, реализуют множество медиаторов воспаления: ИЛ-8, эотаксин, простагландины и NO, а также гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (colony stimulating factor 2 (granulocyte-macrophage) — GM-CSF) и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (granulocyte colony-stimulating factor — G-CSF) (Patel H.J. et al., 1999). Последние являются важными факторами роста и активации эозинофилов и нейтрофилов соответственно. Впервые Н.Д. Patel и соавторы (1999) показали, что ГМКДП человека экспрессируют PPAR $\alpha$  и - $\gamma$ , а активация PPAR $\gamma$  естественными (15d-PGJ2) и синтетическими (ciglitazone) лигандами подавляет индуцированный сывороткой рост ГМКДП более эффективно, чем дексаметазон, и индуцирует апоптоз (Patel H.J. et al., 2003).

Дексаметазон, как и PPAR $\gamma$ , подавляет продукцию GM-CSF, однако только PPAR $\gamma$  ингибирует синтез G-CSF. Поскольку показано, что ГМКДП вовлечены как в экспрессию провоспалительных цитокинов, так и в процессы ремоделирования бронхов при ХОБЛ и бронхиальной астме, данное исследование указывает на возможность применения агонистов PPAR $\gamma$  для лечения таких патологий. Авторы подчеркивают, что в их исследовании агонисты PPAR $\gamma$  действовали более активно, чем кортикостероиды. Учитывая известные побочные действия кортикостероидной терапии и их слабый эффект в длительной терапии ХОБЛ, авторы считают агонисты PPAR $\gamma$  перспективными средствами, предотвращающими проникновение и активацию нейтрофилов, угнетающими рост клеток ГМКДП и индуцирующими апоптоз (Patel H.J. et al., 1999).

М. Nie и соавторы (2005) показали, что 15d-PGJ2 и троглитазон, но не агонист PPAR $\alpha$  — WY-14643, ингибируют эотаксина и хемотаксического фактора моноцитов (monocyte chemoattractant protein — MCP)-1, но не ИЛ-8. Ингибция синтеза эотаксина была транскрипционной и аддитивно усиливалась флутиказоном и агонистом  $\beta_2$ -адренергических рецепторов салметеролом, тогда как ингибция MCP-1 была посттранскрипционной и синергично усиливалась флутиказоном и сальметеролом.

Известно, что ХОБЛ — патология, свойственная преимущественно мужчинам среднего и пожилого возраста, у большин-

ства из которых она сочетается с атеросклерозом. В связи с этим, на наш взгляд, представляют интерес сообщения о противовоспалительной активности гиполипидемического агента аторвастатина. Показано, что инкубация моноцитов человека с аторвастатином (0,1–10 мкмоль/л) до 24 ч активирует PPAR $\gamma$  и ингибирует продукцию TNF- $\alpha$  на 38% и желатиназы В — на 73% в соответствии с концентрацией, а также поглощение кислорода — на 41%. Аторвастатин также подавляет транскрипцию ИЛ-6 (Colotta F. et al., 1992).

### Роль PPAR $\gamma$ в развитии других воспалительных заболеваний

Известно, что натуральный агонист PPAR $\gamma$  15-деокси-дельта(12,14)-простагландин J2 вызывает апоптоз синовиоцитов и уменьшает индуцируемый адьювантом артрит, препятствуя образованию паннуса и инфильтрации моноцитов (Kawahito Y. et al., 2000).

PPAR $\gamma$  играет важную роль в активации и дифференциации моноцитов и регуляции их воспалительной активности. Лиганды PPAR $\gamma$  ингибируют воспалительную активность моноцитов/макрофагов. Введение 15d-простагландина J2 или тиазолидиндионов ингибирует секрецию моноцитами/макрофагами медиаторов воспаления (включая желатиназу В, ИЛ-6 и -1, TNF- $\alpha$ ) и снижает уровень индуцируемой NO-синтазы (inducible nitric oxide synthase — iNOS) (Lee C.H., Evans R.M., 2002). Эта способность PPAR $\gamma$  изучена в эксперименте при многих заболеваниях: ревматоидном артрите, колите, аллергическом энцефаломиелите, рассеянном склерозе, волчаночном нефрите.

Лиганды PPAR $\gamma$  ингибируют пролиферацию активированных Т-лимфоцитов и дендритных клеток, секрецию ИЛ-2 и индуцируют их апоптоз. Частично эта противовоспалительная активность осуществляется путем взаимодействия с другими ЯТФ: NF- $\kappa$ B, AP-1, ЦЦАТ/энхансер-связывающий белок (CCAAT/enhancer-binding protein — C/EBP), которые регулируют как врожденный, так и адаптивный иммунитет, в том числе активность моноцитов/макрофагов, Т- и В-клеток (Sugawara A. et al., 1998).

PPAR $\gamma$  ингибирует  $\beta$ -амилоидстимулируемую секрецию провоспалительных цитокинов микроглией и моноцитами, ответственными за нейротоксикоз и активацию астроцитов. Активация PPAR $\gamma$  преобразует дифференциацию в активные макрофаги и индуцированную  $\beta$ -амилоидом экспрессию генов ИЛ-6 и TNF- $\alpha$  при болезни Альцгеймера (Sugawara A. et al., 1998).

Все данные, касающиеся противовоспалительной активности PPAR, рассмотрены нами ранее (Расин А.М. и соавт., 2006; 2007; Расин О.М. та співавт., 2007). Из представленных данных следует, что фибраты и нестероидные противовоспалительные препараты являются агонистами PPAR, а статины активируют эти ЯТФ вследствие накопления промежуточных продуктов об-

разования мевалоната: геранилгеранилпирофосфата и фарнезилпирофосфата, которые регулируют посттрансляционную модификацию (пренилацию) многих белков, включая гуанозинтрифосфат (ГТФ)-связывающие протеины Ras и Rho. Ингибция RhoA сигнальных путей активирует PPAR (Расин А.М. и соавт., 2006).

Известно, что гиполипидемический эффект статинов, фибратов и омега-3-ненасыщенных жирных кислот проявляется только при соблюдении диеты с низким содержанием холестерина, триглицеридов и омега-6-ненасыщенных жирных кислот. Однако во многих клинических исследованиях значительный эффект в отношении общей и сердечно-сосудистой смертности при применении подобных препаратов отмечали вне зависимости от строгого контроля диеты, который весьма затруднителен (Кайдашев И.П., 2011).

С вышеизложенных позиций этот парадокс становится понятен. Все эти средства, как и специфические лиганды PPAR $\gamma$  тиазолидиндионы (глитазоны), ингибитор NF- $\kappa$ B метформин, помимо специфического влияния на отдельные звенья липидного и углеводного обмена обладают общим эффектом в отношении центрального механизма развития метаболического синдрома — системного ХВНИ (Кайдашев И.П., 2011).

Как и GR, PPAR подавляют активность провоспалительных генов путем ингибции NF- $\kappa$ B- и AP-1-сигнальных путей и удержания комплекса репрессоров. PPAR $\alpha$  ингибируют экспрессию ИЛ-6, простагландинов и ЦОГ-2 путем репрессии NF- $\kappa$ B-сигнала в гладкомышечной ткани аорты, снижая риск развития атеросклероза (Glass C.K., Saijo K., 2010). PPAR $\gamma$  снижает активность в макрофагах AP-1, NF- $\kappa$ B, и STAT1 и активирует их апоптоз (Расин А.М. и соавт., 2006). Трансрепрессия осуществляется либо путем присоединения GR или PPAR к одной из субъединиц AP-1 или NF- $\kappa$ B, либо путем взаимодействия с корепрессорами или коактиваторами этих ЯТФ (Glass C.K., Saijo K., 2010).

Заслуживает внимание тот факт, что PPAR $\gamma$  и GR дополняют друг друга в иммуномодуляторном действии, то есть влияют на воспаление различными путями, тогда как PPAR $\alpha$  прямо взаимодействует с GR, препятствуя его транскрипционной активности. Это позволяет надеяться, что сочетанное применение глюкокортикоидов и агонистов PPAR $\alpha$  усилит противовоспалительную активность и будет препятствовать побочным эффектам глюкокортикоидов (Bougarne N. et al., 2009).

### Заключение и перспективы дальнейших исследований

ХВНИ — явление, лежащее в основе хронических заболеваний человека, возникает за много лет до манифестации их клинических признаков. Сущность его в гиперактивации иммунной системы, вызванной нарушением присущего биологии

человека нормального образа жизни. ХВНИ трансформирует внешние и внутренние патологические стимулы в нарушение внутриклеточного метаболизма, что приводит к развитию хронической внутренней патологии.

ЯТФ — внутриклеточные белковые молекулы, управляющие транскрипцией как провоспалительных, так и противовоспалительных генов, играют основную роль в регуляции активности ХВНИ. К основным индукторам воспаления относятся ЯТФ AP-1 и NF- $\kappa$ B. Противовоспалительную активность осуществляют GR и PPAR. Общим типам ЯТФ свойственны механизмы трансрепрессии и трансактиваии.

Изучение молекулярных механизмов ХВНИ и роли ЯТФ позволяет понять сущность синтропии внутренней патологии и связать позитивный эффект применения статинов, фибратов, омега-3-ненасыщенных жирных кислот, глитазонов и метформина не только с ранее известными процессами, но и с их противовоспалительной активностью. Это позволяет надеяться на создание столь необходимых новых лекарственных препаратов, обладающих противовоспалительной активностью, но лишенных негативных побочных эффектов глюкокортикоидов и нестероидных противовоспалительных препаратов.

### Список использованной литературы

- Кайдашев И.П. (2011) NF- $\kappa$ B-сигнализация как основа развития системного воспаления, инсулинорезистентности, липотоксичности, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза. *Международ. эндокринолог. журн.*, 3(35): 35–38.
- Кайдашев И.П., Расин О.М., Микитюк М.В., Расин М.С. (2007) Аторвастатин та розиглітазон індукують апоптоз моноцитів/макрофагів крові: роль поліморфізму гену PPAR $\gamma$ . *Ліки*, 3–4: 55–61.
- Расин А.М., Кайдашев И.П., Расин М.С. (2007) Значення поліморфізму гену PPAR $\gamma$  в противовоспалительной активности аторвастатина та розиглітазона. *Імунологія і алергологія*, 2: 16–18.
- Расин А.М., Кайдашев И.П., Расин М.С. (2006) Пероксисом проліфератор-активуючі рецептори і їх роль в системному запаленні, атерогенезі, артеріальній гіпертензії і хронічному обструктивному захворюванні легких (обзор літератури). *Україн. терап. журн.*, 2: 100–108.
- Расин О.М., Кайдашев И.П., Расин М.С. (2007) Молекулярні механізми протизапальної дії глітазонів та статинів: роль PPAR- $\gamma$ . *Международ. эндокринолог. журн.*, 6(12): 71–76.
- Ajuwon K.M., Spurlock K.E. (2005) Adiponectin inhibits LPS-induced NF- $\kappa$ B activation and IL-6 production and increases PPAR $\gamma$  expression in adipocytes. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 288(5): R1220–R1225.
- Bougarne N., Paumelle R., Haegeman G. et al. (2009) Circumventing glucocorticoid-mediated hyperinsulinemia via the activation of PPAR $\alpha$ . *Cell Cycle*, 8(15): 2311–2312.
- Coletta D.K., Balas B., Chavez A.O. et al. (2008) Effect of acute physiological hyperinsulinemia on gene expression in human skeletal muscle *in vivo*. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 294(5): E910–E917.
- Colotta F., Re F., Polentarutti N. et al. (1992) Modulation of granulocyte survival and programmed cell death by cytokines and bacterial products. *Blood*, 80(8): 2012–2020.
- DeFronzo R.A. (2010) Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the

missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia*, 53(7), 1270–1287.

**Desvergne B., Wahli W.** (1999) Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr. Rev.*, 20(5): 649–688.

**Fonseca V.A.** (2003) Management of diabetes mellitus and insulin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am. J. Cardiol.*, 92(4A): 50J–60J.

**Genolet R., Wahli W., Michalik L. et al.** (2004) PPARs as drug targets to modulate inflammatory responses? *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy*, 3(4): 361–375.

**Glass C.K., Saijo K.** (2010) Nuclear receptor transrepression pathways that regulate inflammation in macrophages and T cells. *Nat. Rev. Immunol.*, 10(5): 365–376.

**Gurnell M., Savage D.B., Chatterjee V.K., O'Rahilly S.** (2003) The metabolic syndrome: peroxisome proliferator-activated receptor gamma and its therapeutic modulation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 88(6): 2412–2421.

**Herder C., Schneitler S., Rathmann W. et al.** (2007) Low-grade inflammation, obesity, and insulin resistance in adolescents. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 92(12): 4569–4574.

**Kawahito Y., Kondo M., Tsubouchi Y. et al.** (2000) 15-deoxy-delta(12,14)-PGJ(2) induces synovial cell apoptosis and suppresses adjuvant-induced arthritis in rats. *J. Clin. Invest.*, 106(2): 189–197.

**Lehmann J.M., Moore L.B., Smith-Oliver T.A. et al.** (1995) An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma). *J. Biol. Chem.*, 270(22): 12953–12956.

**Lee C.H., Evans R.M.** (2002) Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in macrophage lipid homeostasis. *Trends Endocrinol. Metab.*, 13(8): 331–335.

**Newton R., Holden N.S.** (2007) Separating transrepression and transactivation: a distressing divorce for the glucocorticoid receptor? *Mol. Pharmacol.*, 72(4): 799–809.

**Nie M., Corbett L., Knox A.J., Pang L.** (2005) Differential regulation of chemokine expression by peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists: interactions with glucocorticoids and beta2-agonists. *J. Biol. Chem.*, 280(4): 2550–2561.

**Oeckinghaus A., Ghosh S.** (2009) The NF-kappaB family of transcription factors and its regulation. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 1(4): a000034.

**Patel H.J., Belvisi M.G., Bishop-Bailey D. et al.** (2003) Activation of peroxisome proliferator-activated receptors in human airway smooth muscle cells has a superior anti-inflammatory profile to cor-

ticosteroids: relevance for chronic obstructive pulmonary disease therapy. *J. Immunol.*, 170(5): 2663–2669.

**Patel H.J., Belvisi M.G., Donnelly L.E. et al.** (1999) Constitutive expressions of type I NOS in human airway smooth muscle cells: evidence for an antiproliferative role. *FASEB J.*, 13(13): 1810–1816.

**Sugawara A., Takeuchi K., Urano A. et al.** (1998) Negative regulation of rat thromboxane receptor gene by 15-deoxy-D12, 14-PGJ2 and troglitazone by activating PPAR-g in vascular smooth muscle cells. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 9: 358A.

**Uysal K.T., Wiesbrock S.M., Marino M.W., Hotamisligil G.S.** (1997) Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function. *Nature*, 389(6651): 610–614.

## Роль ядерних транскрипційних факторів у синтропії сучасної внутрішньої патології (огляд літератури)

**М.С. Расін, І.П. Кайдашев**

**Резюме.** В огляді літератури розглянуті роботи, які свідчать про провідну роль взаємодії ядерних транскрипційних факторів (ЯТФ) у регуляції активності хронічного запального процесу з низькою інтенсивністю, який вважають основою розвитку патології сучасного людства. До основних індукторів запалення належать ЯТФ білок-активатор 1 і ядерний фактор кВ. Проти-запальну активність здійснюють рецептор глюкокортикоїдів і рецептори, що активуються проліфератором пероксисом. Обом типам ЯТФ властиві механізми трансрепресії і трансактивації. Вивчення цих молекулярних механізмів вже сьогодні дозволяє вважати статини, фіbrates, омега-3-ненасичені жирні кислоти, глітазони і метформін протизапальними агентами і сподіватися на створення необхідних медицині нових лікарських препаратів, які мали б протизапальну активність, але були позбавлені негативних побічних ефектів глюкокортикоїдів і нестероїдних протизапальних препаратів.

**Ключові слова:** запалення, ядерні транскрипційні фактори, глюкокортикоїди, рецептори, що активуються проліфератором пероксисом.

## The role of nuclear transcription factors in modern syntropy internal pathology (review)

**M.S. Rasin, I.P. Kajdashev**

**Summary.** In the literature review the information about the leading role of interaction of nuclear transcription factors (NTF) in regulation of chronic inflammatory process with low intensity, which is considered the basis of pathology of modern humanity, is analyzed. The main inducers of inflammation include are such NTF as activator protein 1 and nuclear factor κB. Anti-inflammatory activity is carried out by the glucocorticoid receptor and peroxisome proliferator-activated receptors. Both mechanisms of inherent transrepression and transactivation are inherent to NTF. The study of these molecular mechanisms allows us to consider statins, fibrates, omega-3-unsaturated fatty acids, glitazones and metformin are anti-inflammatory agents and gives hope for the creation of necessary new medicines that will have anti-inflammatory activity, but will be deprived of negative side effects of glucocorticoids and non-steroidal anti-inflammatory drugs.

**Key words:** inflammation, nuclear transcription factors, glucocorticoids, receptors, peroxisome proliferator-activated receptors.

### Адрес для переписки:

Расин Михаил Сахнович  
36027, Полтава, ул. Энгельса, 27 А  
Городская клиническая больница № 1

Получено 02.01.2014

## Реферативна інформація

### Общение с животными помогает в развитии положительных качеств

В ходе анализа данных национального лонгитудинального исследования «4-N Study of PYD», проведенного в США, доктор Меган Мюллер (Megan Mueller) из Университета Тафтса (Tufts University) выявила взаимосвязь между развитием различных личностных качеств у подростков и людей молодого возраста и заботой о животных. В частности, она отметила, что содержание домашних животных способствует позитивному личностному развитию, особенно в случае, если индивид оказывает за ним активный уход.

Всего в исследовании приняли участие более 500 добровольцев в возрасте 18–26 лет, которые заполнили специальные опросники. Главным образом изучали различные аспекты взаимодействия добровольцев с животными, а также психологические особенности участников (самодостаточность, уверенность в себе, навыки социальных взаимодействий, наличие депрессии).

Опрос показал, что участники, осуществлявшие уход за домашними животными, были чаще вовлечены в различные виды социальной активности, например оказывали помощь своей общине, друзьям или семье, демонстрировали лидерские качества в сравнении

с другими добровольцами. Чем большее участие молодой человек принимал в уходе за животным, тем большее количество баллов он получал по шкалам, измеряющим указанные качества. Кроме того, высокий уровень заботы о животных прямо коррелировал с эмпатией, умением налаживать социальные контакты и чувством уверенности в себе. М. Мюллер отметила, что, основываясь на полученных результатах, сделать вывод о каузальности выявленной взаимосвязи не представляется возможным. Однако эти данные являются стартовой точкой в выяснении роли животных в личностном развитии. В будущих исследованиях, по мнению ученого, необходимо сконцентрировать внимание на взаимосвязи специфического человеческого опыта и опыта животного. Другими словами, сравнить, как переживает определенные события человек и как реагирует на эти переживания домашний любимец.

**Mueller M.K.** (2014) Is Human-animal interaction (HAI) linked to positive youth development? *Initial Answer. Applied Developmental Science*, 18(1): 5.

**Tufts University** (2014) Caring for animals may correlate with positive traits in young adults. *ScienceDaily*, 31 January (<http://www.sciencedaily.com/releases/2014/01/140131230731.htm>).

*Виталий Безшейко*