

**МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ:
ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННЫЕ ОТНОШЕНИЯ МЕЖДУ
ОКИСЛИТЕЛЬНЫМ СТРЕССОМ И ХРОНИЧЕСКИМ ВОСПАЛЕНИЕМ**

© О. В. Чистякова, И. Б. Сухов, А. О. Шпаков

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,
Санкт-Петербург, Россия
E-mail: chiosana@yandex.ru

Метаболический синдром (МС) характеризуется состоянием хронического воспаления легкой степени тяжести, которое является следствием сложных взаимодействий между генетической предрасположенностью и факторами окружающей среды. В обзоре приведены современные представления о роли воспаления и окислительного стресса в развитии МС и ассоциированных с ним патологий. Обсуждается вклад адипокинов и адипоцитокинов, таких как фактор некроза опухолей α (ФНО- α), интерлейкин 6 (ИЛ-6), лептин, адипонектин, ингибитор активаторов плазминогена-1 (РАI-1), в развитие воспаления, ожирения и инсулиновой резистентности. Рассмотрены молекулярные механизмы формирования окислительного стресса в условиях МС. Приведены сведения о редокс-чувствительных факторах транскрипции FoxO, NF- κ B, AP-1, а также Keap1/Nrf2/ARE системе, которые играют важную роль в интеграции внутриклеточных сигнальных систем, участвующих в воспалительных процессах и ответственных за снижение чувствительности к инсулину. Сделан вывод о наличии функциональной взаимосвязи между окислительным стрессом, воспалением, ожирением и МС.

Ключевые слова: метаболический синдром, окислительный стресс, воспаление, ожирение, сигнальные системы.

Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. Т. 104. № 2. С. 138—155. 2018

O. V. Chistyakova, I. B. Sukhov, A. O. Shpakov. METABOLIC SYNDROME: RELATIONSHIP BETWEEN OXIDATIVE STRESS AND CHRONIC INFLAMMATION. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the RAS, St. Petersburg, Russia, e-mail: chiosana@yandex.ru.

The metabolic syndrome (MS) is characterized by chronic mild inflammation that is a consequence of complex interaction between the genetic and environmental factors. The review presents the current view on the role of inflammation and oxidative stress in the development of MS and pathology associated with it. The contribution of adipokines and adipocytokines, such as tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), leptin, adiponectin and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), in the development of inflammation, obesity and insulin resistance is discussed. The molecular mechanisms of formation of oxidative stress in MS are considered. The review provides information on the redox-sensitive transcription factors such as FoxO, NF- κ B and AP-1, and also on the Keap1/Nrf2/ARE system which play an important role in the integration of the intracellular signal systems participating in the inflammatory processes and responsible for

the decrease in insulin sensitivity. A conclusion was made on the functional interrelation between the oxidative stress, inflammation, obesity and MS.

Key words: metabolic syndrome, oxidative stress, inflammation, obesity, signaling systems.

RUSSIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. V. 104. N 2. P. 138—155. 2018

Патофизиология метаболического синдрома (МС) сложна и до конца не раскрыта. Определяющими факторами развития МС являются генетическая предрасположенность, образ жизни, избыточное потребление калорий, а также возраст. Предложенные для клинической диагностики критерии МС, как правило, включают: гипергликемию, абдоминальное ожирение, инсулиновую резистентность, гипертензию, дислипидемию [42]. Наличие у пациента трех из пяти перечисленных критериев позволяет диагностировать у него МС. Прогрессирование МС приводит к повышенному риску сахарного диабета 2-го типа (СД2) и сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь атеросклероза. Кроме того, МС связан с другими системными осложнениями, такими как жировое перерождение печени, респираторные заболевания, костно-суставная болезнь, рак. Наконец, у пациентов с МС сокращается продолжительность жизни [14]. Таким образом, МС представляет собой уникальную патофизиологическую комбинацию, изучение которой важно для понимания биохимических механизмов метаболических нарушений у человека.

Долгое время считалось, что главным патогенным механизмом, лежащим в основе начальных метаболических изменений у больных с МС, является инсулиновая резистентность. Однако в последние годы появилось множество данных, указывающих на взаимосвязь МС с состоянием хронического воспаления и окислительным стрессом [20, 49], а открытие феномена воспаления жировой ткани расширило понимание молекулярных механизмов взаимосвязи ожирения и МС [3].

Ассоциация ожирения с воспалением впервые была предложена в классической работе G. S. Notamisliligil и соавт. [37]. В жировой ткани животных с моделью ожирения было выявлено сильно выраженное повышение экспрессии фактора некроза опухолей- α (ФНО- α), что было ассоциировано с резистентностью к инсулину. Нейтрализация ФНО- α специфичными к нему рецепторами восстанавливала чувствительность к инсулину. Таким образом, было доказано, что воспалительные механизмы могут участвовать в развитии инсулиновой резистентности.

Также было обнаружено, что синтезируемые жировой тканью провоспалительные цитокины ФНО- α , интерлейкин 6 (ИЛ-6) стимулируют продукцию активных форм кислорода (АФК) и азота макрофагами и моноцитами, что приводит к развитию окислительного стресса [28]. В адипоцитах основным источником синтеза АФК является НАДФН-оксидазный (NOX) путь. NOX, особенно NOX4 [10], является мембраносвязанным ферментным комплексом, который передает электроны от НАДФН на кислород. Генерируемые таким образом радикалы $O_2^{\cdot-}$ далее преобразуются в легко проникающий через мембрану пероксид водорода. Несмотря на то что NOX имеют несомненную важность как внемитохондриальный источник АФК в адипоцитах, существует cross-talk между NOX и митохондриями. Митохондрии, являясь мишенью повреждающего действия АФК, генерируемые NOX, также становятся источником значительного количества АФК, которые в свою очередь могут стимулировать NOX [25]. Произведенные АФК стимулируют дальнейшую продукцию провоспалительных цитокинов, а также экспрессию молекул адгезии и факторов роста через редокс-чувствительные транскрипционные факторы, в частности FoxO, NF- κ B, AP-1, а также редокс-чувствительную систему Keap1/Nrf2/ARE [16, 33, 78].

Роль окислительного стресса в патофизиологии отдельных критериев МС в последние годы активно изучается [14, 49]. Однако вклад наследственной предрасположенности, а также факторов внешней среды и пищевых предпочтений в прогрессирование воспалительных процессов и активацию окислительных по-

вреждений через регуляцию экспрессии редокс-чувствительных генов остается до конца еще не исследованным. К решению этих вопросов необходимо подходить учитывая вероятность того, что у больных с МС окислительный стресс может нарастать в условиях дефицита антиоксидантов и/или функционального дефекта антиоксидантных систем, в частности ферментов первой линии антиоксидантной защиты — супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (КАТ), глутатионредуктазы (ГР) и глутатионпероксидазы (ГП) [4].

ОЖИРЕНИЕ И ФАКТОРЫ, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ВОСПАЛЕНИЕ

Жировая ткань представляет собой соединение адипоцитов, стромальных преадипоцитов, иммуноцитов и эндотелия. На поступление избытка питательных субстратов жировая ткань быстро отвечает гипертрофией адипоцитов и гиперплазией. В результате ожирения и прогрессирующей гипертрофии адипоцитов развивается гипоксия — кровоснабжение адипоцитов ухудшается. Гипоксия может провоцировать развитие некроза и инфильтрацию макрофагов в жировую ткань, что приводит к избыточной продукции адипоцитокинов, таких как провоспалительные медиаторы ФНО- α и ИЛ-6, ингибиторы активации плазминогена-1 (РАI-1) [42]. В совокупности это приводит к локальному воспалению жировой ткани, которое переходит в системное воспаление, что становится причиной патологий, сопутствующих ожирению. Идентифицировано более 100 генов, вовлеченных в развитие вызванных ожирением осложнений — сердечно-сосудистых заболеваний, ретинопатии, СД2 [62]. Наконец, абдоминальное ожирение играет ведущую роль в этиологии и патогенезе МС [32, 63] (рис. 1). Таким образом, жировая ткань является не только метаболически активной тканью, специализированной на накоплении и мобилизации липидов, но и важным эндокринным органом.

Свободные жирные кислоты (СЖК). При абдоминальном ожирении активация липолиза и нарастание СЖК адипоцитами способствует накоплению жира в печени [50]. Кратковременное воздействие повышенного уровня СЖК на скелетные мышцы вызывает в них резистентность к инсулину, ингибирует поглощение глюкозы. СЖК увеличивают уровень фибриногена и производство ингибиторов активаторов плазминогена-1 (РАI-1). Хроническое повышение уровня СЖК повреждает β -клетки поджелудочной железы [13].

ФНО- α — провоспалительный цитокин, синтезируется в основном моноцитами и макрофагами. Ключевым событием в передаче сигнала ФНО- α и индукции экспрессии провоспалительных генов является активация NF- κ B и AP-1 проводящих путей [36]. В адипоцитах и гепатоцитах ФНО- α подавляет экспрессию генов, ответственных за метаболизм глюкозы и усвоение СЖК, но повышает экспрессию генов, вовлеченных в липо- и адипогенез в жировой ткани, а также в синтез холестерина и жирных кислот в гепатоцитах, вызывая атерогенную дислипидемию [56]. Выявлена связь между повышением уровня ФНО- α и инсулиновой резистентностью. ФНО- α активирует ряд протеинкиназ, таких как p38, IKK, протеинкиназу C, mTOR/S6K, которые через посредство серинового фосфорилирования инактивируют белок, субстрат рецептора инсулина-1 (ИРС1), что вызывает инсулиновую резистентность, тогда как блокада действия ФНО- α ее предотвращает [8, 21]. Уровень ФНО- α в крови положительно коррелирует с массой тела, объемом талии и уровнем триглицеридов. Возрастание содержания ФНО- α в значительной степени коррелирует с наличием у испытуемых МС, особенно при сопутствующей инсулиновой резистентности [38].

ИЛ-6 действует как провоспалительный, так и противовоспалительный адипоцитокин. Этот цитокин модулирует иммунный ответ и является медиатором острой фазы воспаления [9]. ИЛ-6 вовлечен в патогенез аутоиммунных заболеваний, ожирения, СД, рака [30]. Плейотропная роль ИЛ-6 объясняется спецификой его действия в различных тканях и органах, что зависит от того, какой тип внутри-

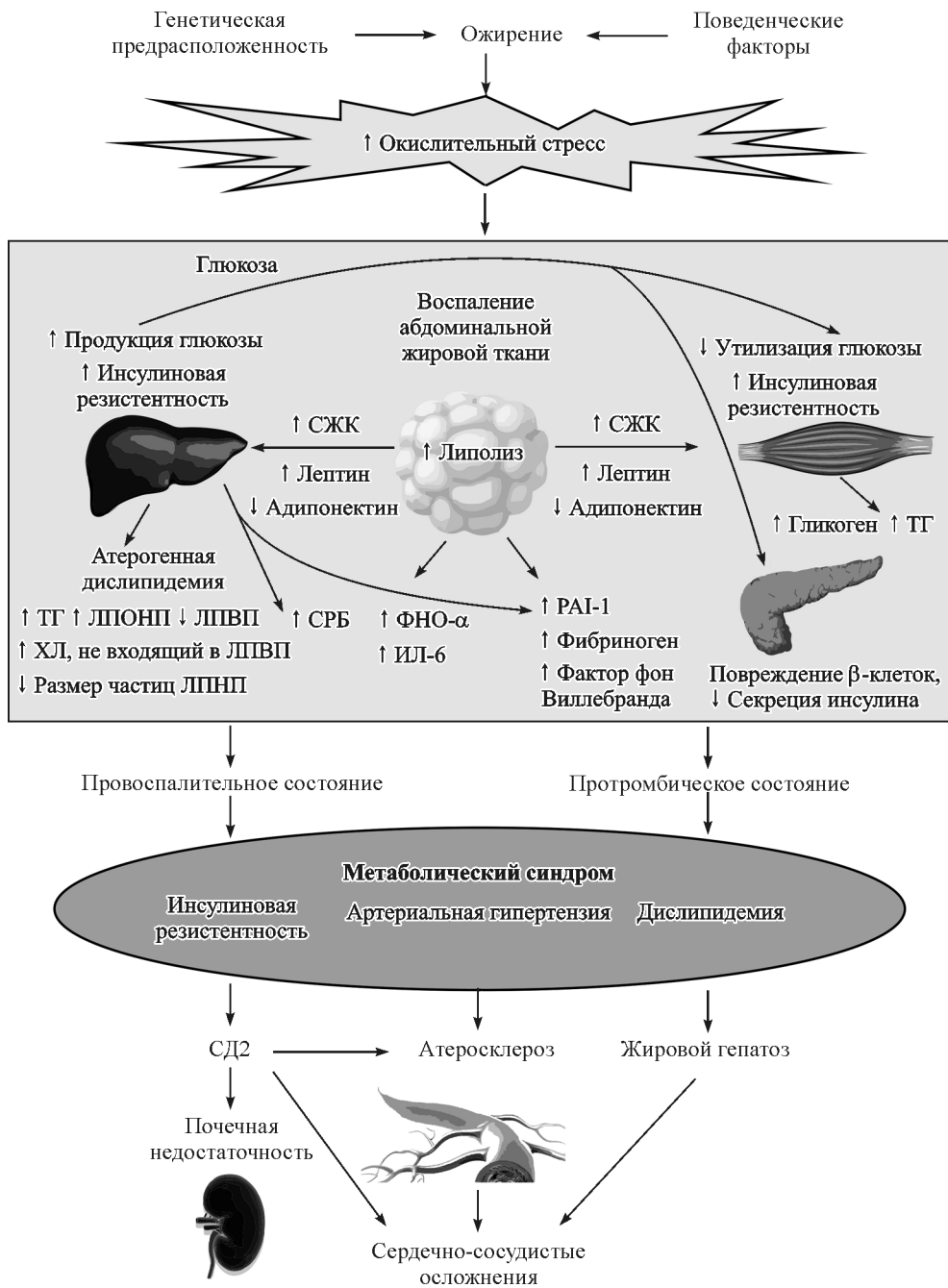


Рис. 1. Схема патогенеза метаболического синдрома.

ИЛ-6 — интерлейкин-6; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности; СД2 — сахарный диабет 2-го типа; СЖК — свободные жирные кислоты; СРБ — С-реактивный белок; ТГ — триглицериды; ФНО-α — фактор некроза опухолей α; ХЛ — холестерин; РАІ-1 — ингибитор активаторов плазминогена-1.

клеточной сигнальной трансдукции задействован — классический или транс-передача [54]. Сигнальный путь ИЛ-6 начинается с образования гетеротримерных рецепторных комплексов, которые включают трансмембранные белки gp130, димеризация которых индуцируется связыванием ИЛ-6 либо с трансмембранным рецептором (IL-6R) — классическая передача сигнала, либо с растворимым рецептором (sIL-6R) — транс-передача сигнала [59, 72]. Фосфорилирование тирозиновых остатков в gp130 после димеризации приводит к активации 3 сигнальных каскадов: JAK/STAT, SHP2/MAPK и ФИЗК/Akt. В норме ИЛ-6, действуя главным образом паракринно, реализует свои протекторные, регенеративные и противовоспалительные эффекты через классический путь. Когда уровень ИЛ-6 в крови возрастает так сильно, что может превышать уровень растворимых рецепторов, активируется транс-передача, которая вовлечена в проведение провоспалительного сигнала, и это является ответной реакцией организма на стресс. Кроме того, транс-передача участвует в ИЛ-6-стимулируемой инфильтрации макрофагов в жировую ткань, что приводит к развитию хронического воспаления, сопутствующего ожирению. В печени и поджелудочной железе ИЛ-6 проявляет свои эффекты главным образом через классический путь, поскольку в гепатоцитах и в островках Лангерганса присутствуют специфичные к этому цитокину трансмембранные рецепторы. В скелетных мышцах и в сосудистых стенках ИЛ-6 действует посредством транс-передачи, так как эти ткани характеризуются низким уровнем экспрессии трансмембранных рецепторов [54]. Хотя ИЛ-6 главным образом функционирует в периферических органах, показано, что он имеет общие сигнальные пути с лептином, преимущественно действующим в ЦНС [58, 73]. Повышение уровней ИЛ-6 и лептина в крови приводит к хронической активации JAK2/STAT3 сигнального пути, что стимулирует экспрессию отрицательного регулятора SOCS3. SOCS3 по механизму обратной связи снижает действие ИЛ-6 и лептина, и в то же время подавляет регуляторные эффекты инсулина, ингибируя ФИЗК/Akt сигнальный путь, что в конечном итоге ведет к инсулиновой резистентности и ожирению.

Роль ИЛ-6 в развитии ожирения и резистентности к инсулину остается спорной [30, 58]. С одной стороны, уровень ИЛ-6 положительно коррелирует с индексом массы тела, окружностью талии, уровнем инсулина натощак, развитием СД, и отрицательно коррелирует с уровнем ЛПВП-Хл [82]. С другой стороны, есть данные, что ИЛ-6 не способствует развитию ожирения. Так, у мышей с нокаутом гена ИЛ-6 с возрастом развивалось ожирение, гипертриглицеридемия и непереносимость к глюкозе [70]. Однако в другой работе у мышей с недостаточностью ИЛ-6 развитие признаков МС не наблюдалось [24]. Выявляемые противоречия частично можно объяснить тем, что основные типы клеток, вовлеченных в регуляцию периферической чувствительности к инсулину и глюкозный гомеостаз, — гепатоциты, скелетные мышцы и адипоциты — различным образом отвечают на ИЛ-6 [54]. Экспериментально подтверждено, что в гепатоцитах ИЛ-6 уменьшает чувствительность к инсулину, нарушая передачу инсулинового сигнала, однако результаты, полученные на адипоцитах и скелетных мышцах, не всегда однозначны. Жировая ткань при СД и ожирении, а также скелетные мышцы во время активного сокращения могут являться источником избыточной продукции ИЛ-6. Синтезируемый скелетными мышцами во время физических нагрузок ИЛ-6 немедленно высвобождается в кровоток, в результате чего его концентрация может увеличиваться на два порядка. Характерно, что временное острое повышение ИЛ-6 не вызывает увеличения экспрессии SOCS3, но улучшает чувствительность к инсулину за счет активации 5'-АМФ-активируемой протеинкиназы (АМФК) и последующей стимуляции поглощения глюкозы [58]. При хроническом воспалении опосредуемая ИЛ-6 активация АМФК в ответ на физические нагрузки ослабляется. Таким образом, в основе действия ИЛ-6 реализуется принцип тканеспецифичности — секретлируемый жировой тканью ИЛ-6 играет негативную роль в развитии инсулиновой резистентности и ожирения, тогда как ИЛ-6, синтезируе-

мый в мышечной ткани, оказывает скорее позитивное влияние, что обуславливает благоприятное воздействие физических упражнений на здоровье пациентов с избыточной массой тела.

Лептин продуцируется главным образом адипоцитами, а в небольших количествах гладкомышечными клетками эндотелия кровеносных сосудов, кардиомиоцитами и плацентой. Лептин вовлечен в регуляцию насыщения и потребления калорий. Это его действие реализуется через специфичные к лептину рецепторы, локализованные в гипоталамусе [5, 67]. Рецепторы лептина также найдены в сердце, печени, почках, поджелудочной железе, гладких мышцах, сосудистой сети мозга и миометрии, что обуславливает широкий спектр эффектов этого адипокина [29]. При нормальных физиологических условиях лептин снижает аппетит, увеличивает энергетические расходы, стимулирует активность симпатической нервной системы, облегчает утилизацию глюкозы и улучшает чувствительность к инсулину [27]. Повышенная секреция лептина при ожирении способствует развитию воспалительных реакций — активации макрофагов и Т-лимфоцитов, возрастанию секреции факторов воспаления, что усиливает гиперинсулинемию и инсулиновую резистентность [26]. У тучных людей повышенный уровень лептина не всегда подавляет аппетит, что связано с развитием резистентности к лептину и объясняет отсутствие клинического эффекта экзогенного лептина при лечении ожирения [72]. Хотя имеется некоторое разногласие в литературе относительно того, есть ли прямая связь между уровнем лептина и объемом талии, общепризнано, что его уровень повышен при МС как у женщин, так и мужчин всех возрастов, что позволяет рассматривать его в качестве важнейшего биомаркера МС [63]. Кроме того, увеличение уровня лептина считают независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [29].

Адипонектин оказывает шлейотропный эффект, являясь важным посредником между жировой тканью и другими метаболически активными органами [63, 71]. Адипонектин проявляет противовоспалительное и антиатерогенное действие, снижая продукцию провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-6 и ингибируя активность NF- κ B [71]. Он подавляет глюконеогенез в печени, улучшает чувствительность тканей к инсулину и нормализует толерантность к глюкозе. Адипонектин стимулирует транспорт глюкозы в мышцах и окисление жирных кислот. Действие адипонектина в большинстве тканей реализуется через АМФК [76]. При воспалении жировой ткани секреция адипонектина снижается вследствие ингибирующего действия ФНО- α и ИЛ-6, продукция которых значительно возрастает [3]. Уровень адипонектина отрицательно коррелирует с массой тела, объемом талии, уровнем триглицеридов, уровнем инсулина натощак, инсулиновой резистентностью, индексом массы тела и артериальным давлением, тогда как имеется положительная корреляция между уровнем адипонектина и содержанием ЛПВП-Хл [74]. Значительное снижение уровня адипонектина при выраженной форме МС и СД2 позволяет рассматривать его в качестве важнейшего маркера развития инсулиновой резистентности [22, 29].

РАI-1. Ингибитор активаторов плазминогена-1 относится к группе ингибиторов сериновых протеаз и также называется Серпин-1 [12, 66]. РАI-1 ингибирует тканевый активатор плазминоген (tРА) и урокиназу (uРА), которые активируют плазминоген и способствуют фибринолизу [18, 77]. Действие РАI-1 реализуется через активирующий белок-1 (РАИ-1). Экспрессию АР-1 регулируют некоторые ростовые факторы, воспалительные цитокины (ФНО- α , ИЛ-1), гормоны (инсулин, ангиотензин II, кортикостероиды) и эндотоксины. При физиологических условиях РАI-1 секретируется в кровотоке и во внеклеточное пространство только несколькими типами клеток, в частности гепатоцитами, адипоцитами, клетками гладкой мускулатуры, тромбоцитами. При патологических состояниях эндотелиальные опухолевые клетки в ответ на провоспалительные факторы и прооксиданты активно секретируют РАI-1. Гипоксия и АФК также увеличивают уровень РАI-1. Возрастание содержания РАI-1 повышает риск сердечно-сосудистых

осложнений [11, 18]. При ограниченном поступлении калорий, снижении массы тела, улучшении чувствительности к инсулину уровень PAI-1 снижается [12]. Содержание PAI-1 положительно коррелирует с индексом массы тела, уровнем триглицеридов и инсулиновой резистентностью. В целом, чем сильнее выражен МС, тем выше уровень PAI-1 [6].

ТРАНСКРИПЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ, КОНТРОЛИРУЮЩИЕ ВОСПАЛЕНИЕ И АНТИОКСИДАНТНУЮ ЗАЩИТУ

Регуляция воспалительных процессов и антиоксидантного ответа организма осуществляется с участием транскрипционных факторов, которые связываются с промоторами генов-мишеней. Среди основных транскрипционных факторов можно выделить факторы FoxO, ядерный фактор-κВ (NF-κB), активирующий белок-1 (AP-1), а также редокс-чувствительную систему Keap1/Nrf2/ARE, обеспечивающую негативную регуляцию воспаления и отвечающую за антиоксидантную защиту липидного и энергетического метаболизма (рис. 2, 3).

Транскрипционные факторы FoxO (forkhead bOX-containing protein) через активацию/репрессию генов-мишеней контролируют метаболизм, клеточный цикл, выживание [33, 47], функциональный ответ на окислительный стресс [46]. У млекопитающих семейство факторов FoxO включает FoxO1, FoxO3, FoxO4 и FoxO6 [31]. Локализация FoxO в клетке и соответственно их активность контролируется посттрансляционными модификациями, такими как фосфорилирование, ацетилирование и убиквитинилирование [69]. В ответ на инсулин все члены семейства FoxO, за исключением FoxO6, подвергаются ПКВ/Акт-зависимому фосфорилированию, что препятствует их ядерной локализации и приводит к торможению экспрессии целевых генов [47] (рис. 2, а). Фосфорилирование FoxO в ответ на инсулин, а также лептин и ростовые факторы ингибирует сигнал голода и глюконеогенез в печени и способствует увеличению расхода энергии [67]. Стресс эндоплазматического ретикулума активирует FoxO путем PERK-зависимого фосфорилирования и транслокации из цитозоля в ядро. В условиях окислительного стресса пероксид водорода, являясь основным медиатором ацетилирования FoxO, запускает формирование гетеродимера между FoxO и CREB-связывающими белками p300/CBP, обладающими ацетилтрансферазной активностью. Ацетилирование лишь незначительно снижает аффинность FoxO к ДНК, но существенно уменьшает ее по отношению к нуклеосомам. Стабильное связывание с нуклеосомой важно для эффективного FoxO-зависимого ремоделирования хроматина, поскольку FoxO являются инициаторами среди транскрипционных факторов, способными связывать компактный гетерохроматин [75]. Деацетилирование FoxO сиртуинами (Sirt), входящими в семейство НАД-зависимых деацетилаз, как правило, повышает их транскрипционную активность [15], в результате чего активируется транскрипция генов, вызывающих остановку клеточного цикла, и генов антиоксидантных ферментов, в частности СОД1, СОД2, КАТ, ГП, в то время как экспрессия про-апоптотических генов снижается [15, 64]. Все это помогает клетке пережить метаболический и/или окислительный стресс.

Активация FoxO ассоциируется с критериями МС — гипергликемией, гипертриглицеридемией, инсулиновой резистентностью [33, 53]. Повышение экспрессии FoxO1 в печени и β-клетках является достаточным условием для индукции СД у трансгенных мышей вследствие повышения продукции глюкозы в печени и снижения компенсаторного ответа со стороны β-клеток [53]. Гипергликемия приводит к гиперактивации FoxO в печени и последующей стимуляции транскрипции FoxO-зависимых генов (рис. 2, б). Глюкозо-зависимая активация FoxO идет с участием коактиватора PGC-1α, экспрессия которого в печени повышается в условиях инсулиновой резистентности. PGC-1α связывается с O-GlcNAc трансферазой (OGT), делая ее активной в отношении FoxO, что приводит к парадок-

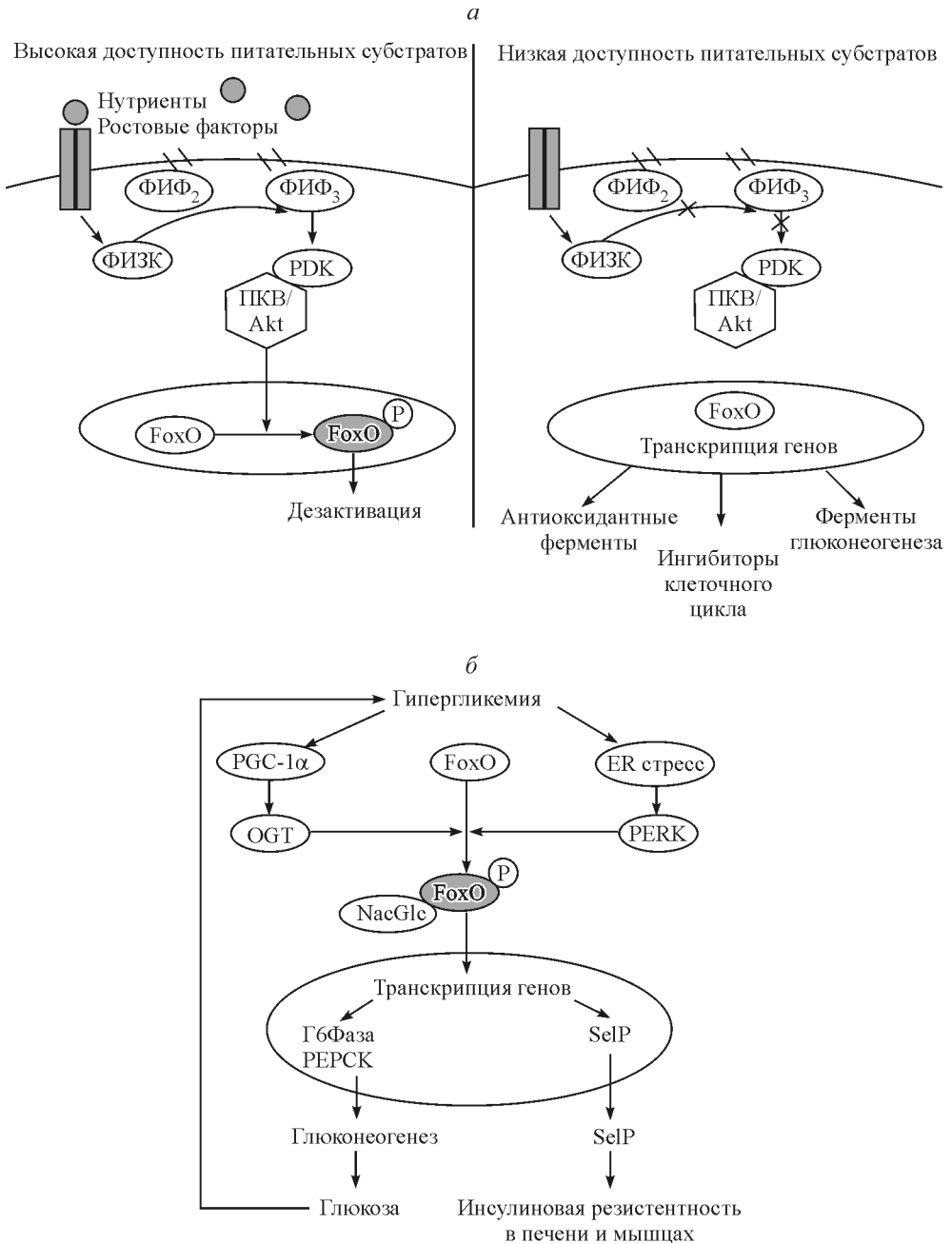
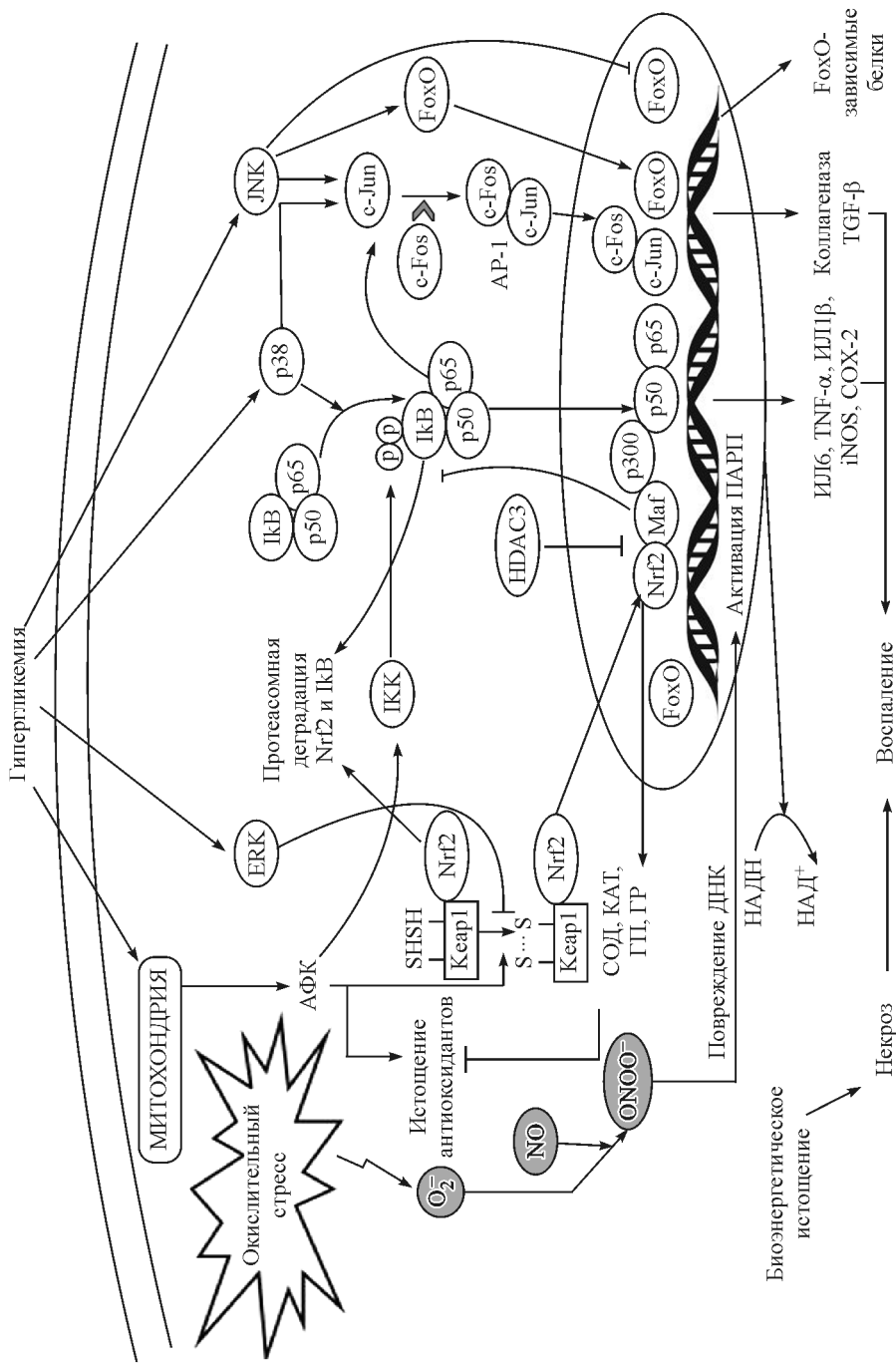


Рис. 2 Регуляция активности FoxO доступностью питательных субстратов (*a*) и при гипергликемии (*б*).

ФИЗК — фосфатидилинозитол-3-киназа; ФИФ₂ — фосфатидилинозитол-(4,5)-дифосфат; ФИФ₃ — фосфатидилинозитол-(3,4,5)-трифосфат; ПКВ/Akt — протеинкиназа B; FoxO — транскрипционные факторы семейства forkhead box класса O, FoxO-зависимого гена SelP — селенопротеина P; PDK — киназа пируватдегидрогеназы; Г6Фаза — глюкозо-6-фосфатаза; ER-стресс — стресс эндоплазматического ретикулума; OGT — O-GlcNAc трансфераза; PERCK — фосфоенолпируват карбоксикиназа; PERK — протеинкиназа R-подобная киназа эндоплазматического ретикулума; PGC-1α — транскрипционный ко-активатор-1α.



сальной активации экспрессии генов FoxO-зависимых ферментов глюконеогенеза. Активация гена глюкозо-6-фосфатазы (Г6Фаза) и фосфоенолпируват карбоксикиназы (PEPCK) в печени запускает порочный круг дальнейшего нарастания продукции глюкозы. Более того, при гипергликемии в печени повышается экспрессия FoxO-зависимого гена селенопротеина Р (SelP), что может в дальнейшем усилить инсулиновую резистентность в печени и скелетных мышцах и привести к развитию СД2. Транскрипционную активность FoxO также опосредует протеинкиназа R-подобная киназа эндоплазматического ретикулума (PERK). PERK фосфорилирует FoxO, тем самым отменяя ингибирующий эффект фосфорилирования через инсулин-зависимый ПКВ/Акт сигнальный путь.

В настоящее время нет полного понимания того, каким образом FoxO интегрирует глюкозный и жировой метаболизм в печени в условиях инсулиновой недостаточности и/или резистентности. Было предложено различать механизмы патогенеза раннего и позднего СД2 [34]. На начальных стадиях инсулиновая резистентность, а также ответное нарастание массы β -клеток и повышение инсулиновой секреции приводят к первичной гиперинсулинемии и ослаблению активности FoxO в печени, таким образом выключая глюконеогенез и запуская липогенез. Однако при выраженном СД2 значительная активация FoxO стимулирует глюконеогенез, тогда как печеночный липогенез, вероятно, стимулируется уже другими транскрипционными факторами.

Факторы FoxO, особенно FoxO1, с высокой эффективностью экспрессируются в инсулин-чувствительных тканях. В поджелудочной железе факторы FoxO оказывают протекторный эффект на β -клетки при диабете. Окислительный стресс, вызванный гипергликемией, индуцирует ядерную локализацию FoxO, что активирует FoxO-зависимую экспрессию генов *NeuroD* и *MafA*, защищая таким образом β -клетки от глюкозной токсичности [44, 45]. Многие авторы указывают на участие FoxO в контроле массы β -клеток. Совокупность этих данных позволила сделать неожиданный вывод, что FoxO1 сдерживает наращивание β -клеточной массы только при полном отсутствии инсулинрецепторной активности [31]. В скелетных мышцах FoxO1 определяет доступность энергетических субстратов, стимулируя поглощение и утилизацию жирных кислот, а также препятствует дифференцировке миообластов [33]. В белой жировой ткани факторы FoxO защищают адипоциты от вызванной ожирением дисфункции [19]. Кроме того, FoxO участвуют в процессе инсулин-зависимого адипогенеза, оказывая антиадипогенное действие [33]. У пациентов с ожирением экспрессия гена *FoxO1* более низка в абдоминальной, чем в подкожной жировой ткани [35].

Резюмируя вышесказанное относительно регуляторной роли факторов FoxO, необходимо отметить следующее. Основная функция организма — выживание, — строится на противовесе двух жизненных установок: во-первых, устойчивости к окислительному стрессу; во-вторых, поиске и запасании пищи, что, опять же, может выступать как стрессорный фактор при переизбытке. Сопряжение этих, казалось бы, взаимоисключающих условий строится на тонкой регуляции активности факторов FoxO. С одной стороны, активация FoxO обеспечивает устойчивость к непрерывному окислительному стрессу, вызванному, помимо прочего, чрезмерной активностью инсулинового сигнального пути. С другой сто-

Рис. 3. Перекрестная связь сигнальных путей, активируемых окислительным стрессом и воспалением, в условиях гипергликемии (по [57] с изменениями).

АФК — активные формы кислорода; ПАРП — поли(АДФ-рибоза)-полимераза; AP-1 — активирующий белок-1; ARE — антиоксидант-респонсивный cis-регуляторный элемент, c-Jun/c-Fos — гетеродимер AP-1; ERK — сериновые киназы; FoxO — транскрипционные факторы семейства forkhead box класса O; HDAC3 — гистондеацетилаза; IKK — киназы I κ B, JNK — c-Jun N-концевые киназы, Jun — фактор транскрипции; Keap1 — Nrf2-; — регуляторный белок; Maf — фактор транскрипции; NF- κ B — ядерный фактор транскрипции; Nrf2 — NF-E2-подобный фактор; p300/CBP — CREB-связывающие белки; PAI-1 — ингибитор активаторов плазминогена-1.

роны, ограничение активности FoxO может вызывать необратимый апоптоз и клеточную атрофию.

Ядерный фактор-кВ (NF-кВ) является универсальным фактором транскрипции, играет важную роль во врожденном и адаптивном иммунном ответе, защищает клетки от апоптоза, стимулирует активность ряда факторов воспаления [57] (рис. 3). Нарушение регуляции NF-кВ приводит к снижению устойчивости к вирусным инфекциям, развитию воспаления, аутоиммунных заболеваний, рака. NF-кВ активируется рядом стимулов, включая цитокины ФНО- α и ИЛ-1, Т- и В-клеточные митогены, лиганды Toll-подобных рецепторов, АФК [36, 41, 61]. Важной особенностью рецепторов, способных активировать NF-кВ, является отсутствие у них ферментативной активности. В условиях окислительного стресса мишенями регуляторного влияния NF-кВ становятся антиоксидантные ферменты СОД, КАТ, ГП [52]. В зависимости от паттерна, функциональной активности и реакционной способности, АФК могут как активировать, так и ингибировать NF-кВ. Это обусловлено сложной организацией NF-кВ сигнального пути, наличием множества точек приложения для его регуляции, а также отчетливо выраженной тканевой специфичностью действия АФК.

Семейство NF-кВ включает 5 белков, что обеспечивает образование 15 комбинаций гомо- и гетеродимеров, наиболее распространенными среди которых являются p65:p50 и p65:p52. В цитозоле димеры NF-кВ находятся в комплексе с ингибиторными белками кВ (IkB). Семейство IkB объединяют 8 белков, включая IkBa, а также белки-прекурсоры p100 и p105. IkBa и p100-белок являются основными регуляторами соответственно канонического и неканонического NF-кВ путей [36]. Канонический путь начинается с высвобождения NF-кВ из-под ингибирующего влияния IkBa. Белок IkBa фосфорилируется под действием одной из двух киназ IkB (IKK) — IKK α или IKK β , после чего подвергается деградации в протеосомах. Для образования комплекса между IKK и IkBa необходима регуляторная субъединица NEMO (IKK γ), которую рассматривают в качестве основного маркера канонического пути. Неканоническая передача сигнала, не требующая участия NEMO, происходит при участии IKK α и NF-кВ-индуцирующей киназы (NIK).

В настоящее время предложен механизм взаимодействия NF-кВ и Keap1/Nrf2/ARE системы [16, 57]. NF-кВ и Nrf2 контролируют за ко-активатор p300/CBP. Попав в ядро, NF-кВ облегчает взаимодействие HDAC3 с p300/CBP или Maf, что приводит к снижению ацетилирования гистонов, блокирует деконденсацию хроматина и подавляет экспрессию ARE-зависимых генов. Система Keap1/Nrf2/ARE может снижать активность киназы IKK, что стабилизирует комплекс ингибиторного белка IkB с NF-кВ и предотвращает транслокацию последнего в ядро. Таким образом, молекулярный механизм взаимодействия Keap1/Nrf2/ARE системы и NF-кВ лежит в основе противовоспалительного действия, причем Keap1/Nrf2/ARE оказывает цитопротекторное действие, снижая острое воспаление, тогда как NF-кВ, напротив, проявляет воспалительный эффект.

Роль IKK в регуляции воспаления, инсулиновой резистентности, ожирения активно изучается на трансгенных животных. Показано, что генотип IKK $\beta^{+/-}$ приводит к восстановлению инсулиновой резистентности у *ob/ob* мышей, а также улучшает чувствительность к инсулину при ожирении [80]. Эти данные легли в основу парадигмы о том, что IKK β сигнальный путь играет важную роль в развитии ожирения. Однако результаты последующих работ оказались не столь однозначны. Так, трансгенные мыши с повышенной экспрессией IKK β в гепатоцитах имели выраженную гипергликемию, умеренную системную резистентность к инсулину и в значительной степени сниженную чувствительность к инсулину в печени, а также повышенную продукцию провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-6, ИЛ-1 β и ФНО- α . Нейтрализация ИЛ-6 или ингибирование активности IKK β улучшали системную чувствительность к инсулину как у трансгенных мышей, так и у мышей дикого типа, получавших высокожировую диету [17]. Также

показано, что у мышей с недостатком ИКК β в гепатоцитах при переводе их на высокожировую диету и при повышении возраста чувствительность к инсулину сохранялась в печени, но снижалась в мышцах и жировой ткани. При этом мышцы с дефицитом ИКК β в клетках костного мозга полностью сохраняли чувствительность к гормону [7]. С другой стороны, было обнаружено, что после индукции ожирения мышцы с генотипом ИКК $\beta^{+/-}$ и со специфичным нокаутом гена *IKK β* в скелетных мышцах по массе тела, степени выраженности инсулиновой резистентности, чувствительности к глюкозе, уровню лептина и адипонектина в крови, а также по функциональной активности ПКВ/Akt-сигнального пути не отличались от мышей дикого типа [55]. При изучении влияния повышенной активации ИКК β в адипоцитах мышей на метаболизм и энергетический баланс неожиданным оказалось то, что воспаление в жировой ткани, предшествующее развитию ожирения, оказывает позитивный эффект на метаболизм и не вызывает системной резистентности к инсулину [40]. Таким образом, исследования фенотипов трангенных мышей с тканеспецифичной активацией/инактивацией ИКК β позволили заключить, что для развития воспаления и инсулиновой резистентности необходима активация ИКК β в печени [7, 17], клетках костного мозга [7], но не в скелетных мышцах [55] и жировой ткани [40].

Подавление активности NF- κ B, вызванное нокаутом гена белка p65, является летальным для эмбрионов, что не позволяет провести фенотипический анализ и оценить метаболическую роль NF- κ B. Тканеспецифичный нокаут гена p65 в гепатоцитах мышей снижает экспрессию NF- κ B-целевых генов, кодирующих I κ B α , Ил-1 β и ИЛ-6 в печени [43]. При содержании p65-дефицитных мышей на диете с низким содержанием жира не было выявлено фенотипических изменений — у них не нарушалась чувствительность к инсулину и глюкозе, не менялись масса и длина тела, сохранялся объем потребляемой пищи, физическая активность и репродуктивные функции. Однако при содержании p65-дефицитных мышей на диете с высоким содержанием жира у них, на фоне развития ожирения, значительно улучшалась системная чувствительность к инсулину. При этом объем потребляемой пищи, энергетические затраты, выраженность системного воспаления и интенсивность воспалительных процессов в печени существенно не менялись. Таким образом, инактивация NF- κ B в печени в значительной степени улучшала системную инсулиновую чувствительность у мышей, страдающих ожирением, но не влияла на инсулиновую чувствительность и энергетический баланс у мышей с дефицитом массы тела. Характерно, что в печени у p65-дефицитных мышей чувствительность к инсулину также возрастала. Полученные данные позволили заключить, что NF- κ B ингибирует чувствительность к инсулину в печени мышей, подавляя транскрипцию гена зависимой от циклических нуклеотидов фосфодиэстеразы 3В-подтипа (PDE3B) — фермента, регулирующего уровень цАМФ и активность протеинкиназы А (ПКА). Вероятно, что ФНО- α также ухудшает чувствительность к инсулину посредством стимуляции NF- κ B и последующей активации цАМФ/ПКА сигнального пути.

Основной биологической ролью редокс-чувствительной системы *Keap1/Nrf2/ARE* является защита клетки от токсинов и канцерогенов, распознавание поврежденных макромолекул и их последующая репарация/утилизация, инициация апоптоза в случае значительных повреждений [1, 5]. *Keap1/Nrf2/ARE* система активируется широким спектром фенольных и серосодержащих соединений, обладающих антиоксидантными свойствами, что указывает на ее роль в поддержании баланса про- и антиоксидантных процессов. АФК индуцируют экспрессию ARE-зависимых генов, в число которых также входят гены, кодирующие СОД, КАТ, ГП и ГР [81]. Транскрипционный фактор Nrf2 является членом подсемейства NF-E2, в которое у млекопитающих также входят Nrf1, Nrf3, p45, Bach2. Все факторы подсемейства могут образовывать функционально-активные гетеродимеры, усиливая или ингибируя экспрессию ARE-зависимых генов [65]. Антиоксидант-респонсивным цис-регуляторным элементом ARE в составе ДНК, с кото-

рым связывается Nrf2, является мотив, состоящий из 16 нуклеотидов, из которых только 6 являются консервативными. Вариабельность нуклеотидной последовательности ARE, а также тот факт, что промоторы некоторых генов содержат несколько ARE различной структуры, обеспечивает тонкую регуляцию экспрессии подконтрольных генов. При отсутствии стимуляции Nrf2 локализуется в цитоплазме в комплексе с регуляторным белком Keap1 (рис. 3). АФК активируют Nrf2, окисляя тиоловые остатки белка Keap1. Мигрировав в ядро, Nrf2 формирует гетеродимеры с белками Maf и Jun, что запускает экспрессию ARE-зависимых генов. Фактор Nrf2 также взаимодействует с ко-активаторами CREB-связывающими белками p300/CBP и ко-репрессором гистондеацетилазой (HDAC3). Однако активация Nrf2 гипергликемией может ингибироваться и посредством сериновых киназ ERK.

Опыты на нокаутных животных показали, что члены подсемейства NF-E2 выполняют различные функции. Мыши с генотипом *Nrf3*^{-/-} по ряду биологических и морфологических показателей мало отличаются от животных дикого типа [23]. Мыши с генотипом *Nrf2*^{-/-} на начальных этапах онтогенеза не имеют очевидных внешних дефектов, однако с возрастом у них нарастают воспалительные процессы (отеки и язвы кожи, некроз хвоста), неврологические расстройства, возрастает восприимчивость к болезням, вызванным окислительным стрессом [48]. У мышей *Nrf2*^{-/-} развитие гипергликемии провоцирует повреждения сердца и почек [39], а причиной смерти становятся аутоиммунные заболевания [79]. Характерно, что окислительный стресс, вызванный нокаутом гена *Nrf2*, оказывает модулирующее воздействие на функции митохондрий таким образом, что мыши с генотипом *Nrf2*^{-/-} по сравнению с диким типом более устойчивы к ожирению, индуцированному высокожировой диетой [60]. У этих животных улучшается метаболический профиль (повышается чувствительность к глюкозе, снижается уровень триглицеридов), возрастают энергетические расходы, растет потребление кислорода белой жировой тканью.

Белки AP-1 (активирующий белок-1) являются важными провоспалительными транскрипционными факторами [57]. Белки AP-1 представляют собой гетеродимеры, состоящие из белков семейства Jun (c-Jun, Jun-B, Jun-D) и Fos (c-Fos, Fos-B, Fra-1, Fra-2). Среди множества транскрипционных факторов AP-1 выделяются большим разнообразием контролируемых ими процессов (пролиферация, дифференцировка, морфогенез, апоптоз и др.), что обусловлено уникальностью их субъединичного состава, широким спектром стимулирующих их гормональных агентов и сложной организацией подконтрольных сигнальных систем [2, 78]. Так, стресс-активируемые сериновые киназы p38 и c-Jun NH₂-концевая киназа (JNK) стимулируют AP-1 (рис. 3). Показано, что у пациентов, страдающих ожирением и неалкогольным стеатогепатитом, ДНК-связывающая активность AP-1 и NF-κB повышается и положительно коррелирует с НОМА-индексом [68].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МС определяется совокупностью взаимосвязанных метаболических, биохимических и клинических факторов — резистентностью к инсулину, артериальной гипертензией, атерогенной дислипидемией, эндотелиальной дисфункцией, повышением свертываемости крови и хроническим стрессом. Решающую роль в патогенезе МС отводят ожирению и связанному с ним воспалению жировой ткани. Функциональная взаимосвязь между ожирением, окислительным стрессом и воспалительными заболеваниями в настоящее время представляется следующим образом: при висцеральной тучности жировая ткань характеризуется локальным и системным увеличением продукции провоспалительных адипоцитокинов, что стимулирует производство АФК; в дальнейшем нарастание окислительного стресса приводит к изменениям в жировой ткани, что вызывает системную вос-

палительную реакцию с отрицательным воздействием на весь организм. При этом молекулярные механизмы индукции и развития аутоиммунных и/или воспалительных процессов строятся на регуляции активности множества генов и транскрипционных факторов, что позволяет рассматривать их в качестве многообещающих мишеней для разработки новых лекарственных препаратов для лечения МС и ассоциированных с ним СД2 и сердечно-сосудистых заболеваний, включая атеросклероз.

Раздел «Транскрипционные факторы, контролирующие воспаление и антиоксидантную защиту», выполнен при финансовой поддержке государственного задания ФАНО России (тема «Механизмы возникновения нервно-психических, метаболических и гормональных дисфункций при нервных и эндокринных заболеваниях и пути их коррекции»). Раздел «Ожирение и факторы, регулирующие воспаление», выполнен при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 14-15-00413).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] *Меньщикова Е. Б., Ткачев В. О., Зенков Н. К.* Редокс-чувствительная сигнальная система Keap1/Nrf2/ARE и ее роль при воспалении. Молекулярная биология. 44 (3) : 389—404. 2010.
- [2] *Турнаев К. Т.* Роль транскрипционного фактора AP-1 в интеграции внутриклеточных сигнальных систем. Молекулярная биология. 40 (6) : 945—961. 2006.
- [3] *Шварц В.* Воспаление жировой ткани. Ч. 1. Морфологические и функциональные проявления. Проблемы эндокринологии. 55 (4) : 44—49. 2009.
- [4] *Чистякова О. В., Сухов И. Б., Шпаков А. О.* Роль окислительного стресса и антиоксидантных ферментов в развитии сахарного диабета. Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 103 (9) : 987—1003. 2017.
- [5] *Шпаков А. О.* Лептиновая сигнальная система мозга и ее функциональное состояние в условиях метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа. Журн. эволюц. биохимии и физиологии. 52 (3) : 161—176. 2016.
- [6] *Alessi M., Nicaud V., Scroyen I., Lange C., Saut N., Fumeron F., Marre M., Lantieri O., Fontaine-Bisson B., Juhan-Vague I., Balkau B., Tregouet D. A., Morange P. E., DESIR Study Group.* Association of vitronectin and plasminogen activator inhibitor-1 levels with the risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. Results from the D.E.S.I.R. prospective cohort. Thromb. Haemost. 106 (3) : 416—422. 2011.
- [7] *Arkan M. C., Hevener A. L., Greten F. R., Maeda S., Li Z. W., Long J. M., Wynshaw-Boris A., Poli G., Olefsky J., Karin M.* IKK-beta links inflammation to obesity-induced insulin resistance. Nat. Med. 11 (2) : 191—198. 2005.
- [8] *Aroor A. R., Mandavia C. H., Sowers J. R.* Insulin resistance and failure: molecular mechanisms. Heart Fail. Clin. 8 (4) : 609—617. 2012.
- [9] *Ataie-Kachoe P., Pourgholami M. H., Richardson D. R., Morris D. L.* Gene of the month: Interleukin 6 (IL-6). J. Clin. Pathol. 67 (11) : 932—937. 2014.
- [10] *Bedard K., Krause K. H.* The NOX family of ROS generation NADPH oxidases: Physiology and pathophysiology. Physiol. Rev. 87 (1) : 245—313. 2007.
- [11] *Bilgic Gazioglu S., Akan G., Atalar F., Erten G.* PAI-1 and TNF- α profiles of adipose tissue in obese cardiovascular disease patients. Int. J. Clin. Exp. Pathol. 8 (12) : 15 919—15 925. 2015.
- [12] *Binder B. R., Christ G., Gruber F., Grubic N., Hufnagl P., Krebs M., Mihaly J., Prager G. W.* Plasminogen activator inhibitor 1: physiological and pathophysiological roles. News Physiol. Sci. 17 : 56—61. 2002.
- [13] *Boden G., Lebed B., Schatz M., Homko C., Lemieux S.* Effects of acute changes of plasma free fatty acids on intramyocellular fat content and insulin resistance in healthy subjects. Diabetes. 50 (7) : 1612—1617. 2001.
- [14] *Bonomini F., Rodella L. F., Rezzani R.* Metabolic syndrome, aging and involvement of oxidative stress. Aging Dis. 6 (2) : 109—120. 2015.
- [15] *Brunet A., Sweeney L. B., Sturgill J. F., Chua K. F., Greer P. L., Lin Y., Tran H., Ross S. E., Mostoslavsky R., Cohen H. Y., Hu L. S., Cheng H. L., Jedrychowski M. P., Gygi S. P.,*

- Sinclair D. A., Alt F. W., Greenberg M. E.* Stress-dependent regulation of FOXO transcription factors by the SIRT1 deacetylase. *Science*. 303 (5666) : 2011—2015. 2004.
- [16] *Buelna-Chontal M., Zazueta C.* Redox activation of Nrfq & NF-κB: a double end sword? *Cell Signal*. 25 (12) : 2548—2557. 2013.
- [17] *Cai D., Yuan M., Frantz D. F., Melendez P. A., Hansen L., Lee J., Shoelson S. E.* Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB. *Nat. Med.* 11 (2) : 183—190. 2005.
- [18] *Cesari M., Pahor M., Incalzi R. A.* Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1): a key factor linking fibrinolysis and age-related subclinical and clinical conditions. *Cardiovasc. Therap.* 28 (5) : e72—e91. 2010.
- [19] *Chung H. T., Joe Y.* Antagonistic crosstalk between SIRT1, PARP-1, and -2 in the regulation of chronic inflammation associated with aging and metabolic diseases. *Integr Med. Res.* 3 (4) : 198—203. 2014.
- [20] *Dandona P., Aljada A., Chaudhuri A., Mohanty P., Garg R.* Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation*. 111 (11) : 1448—1454. 2005.
- [21] *De Alvaro C., Teruel T., Hernandez R., Lorenzo M.* Tumor necrosis factor alpha produces insulin resistance in skeletal muscle by activation of inhibitor kappaB kinase in a p38 MAPK-dependent manner. *J. Biol. Chem.* 279 (17) : 17 070—17 078. 2004.
- [22] *Deng Y., Scherer P. E.* Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome. *Ann. N-Y. Acad. Sci.* 1212 : E1-E19. 2010.
- [23] *Derjuga A., Gourley T. S., Holm T. M., Heng H. H., Shivdasani R. A., Ahmed R., Andrews N. C., Blank V.* Complexity if CNC transcription factors as revealed by gene targeting of the Nrf3 locus. *Mol. Cell. Biol.* 24 (8) : 3286—3294. 2004.
- [24] *Di Gregorio G. B., Hensley L., Lu T., Ranganathan G., Kern P. A.* Lipid and carbohydrate metabolism in mice with a targeted mutation in the IL-6 gene: absence of development of age-related obesity. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 287 (1) : E182—E187. 2004.
- [25] *Dikalov S.* Cross talk between mitochondria and NADPH oxidases. *Free Radic. Biol. Med.* 51 (7) : 1289—1301. 2011.
- [26] *Dong M., Ren J.* What fans the fire: insights into mechanisms of leptin in metabolic syndrome-associated heart diseases. *Curr. Pharm. Des.* 20 (4) : 652—658. 2014.
- [27] *Eikelis N., Schlaich M., Aggarwal A., Kaye D., Esler M.* Interactions between leptin and the human sympathetic nervous system. *Hypertension*. 41 (5) : 1072—1079. 2003.
- [28] *Fonseca-Alaniz M. H., Takada J., Alonso-Vale M. I., Lima F. B.* Adipose tissue as an endocrine organ: From theory to practice. *J. Pediatr (Rio. J.)*. 83 (5 Suppl) : S192—S203. 2007.
- [29] *Ghantous C. M., Azrak Z., Hanache S., Abou-Kheir W., Zeidan A.* Differential role of leptin and adiponectin in cardiovascular system. *Int. J. Endocrinol.* 2015 : 534320. 2015.
- [30] *Ghosh S., Ashcraft K.* An IL-6 link between obesity and cancer. *Front. Biosci. (Elite Ed)*. 1 (5) : 461—478. 2013.
- [31] *Golson M. L., Kaestner K. H.* Fox transcription factors: form development to disease. *Development*. 143 (24) : 4558—4570. 2016.
- [32] *Gormez S., Demirkan A., Atalar F., Caynak B., Erdim R., Sozer V., Gunay D., Akpinar B., Ozbek U., Buyukdevrim A. S.* Adipose tissue gene expression of adiponectin, tumor necrosis factor-alpha and leptin in metabolic syndrome patients with coronary artery disease. *Intern. Med.* 50 (8) : 805—810. 2011.
- [33] *Gross D. N., van den Heuvel A. P., Birnbaum M. J.* The role of FoxO in the regulation of metabolism. *Oncogene*. 27 (16) : 2320—2336. 2008.
- [34] *Haeusler R. A., Hartil K., Vaitheesvaran B., Arrieta-Cruz I., Knight C. M., Cook J. R., Kammoun H. L., Febbraio M. A., Gutierrez-Juarez R., Kurland I. J., Accili D.* Integrated control of hepatic lipogenesis versus glucose production requires FoxO transcription factors. *Nat. Commun.* 5 : 5190. 2014.
- [35] *Hammes T. O., Costa Cdos S., Rohden F., Margis R., de Almeida J. C., Padoin A. V., Mottin C. C., Guaragna R. M.* Parallel down-regulation of FOXO1, PPARγ and adiponectin mRNA expression in visceral adipose tissue of class III obese individuals. *Obes Facts*. 5 (3) : 452—459. 2012.
- [36] *Hayden M. S., Ghosh S.* Regulation of NF-κB by TNF family cytokines. *Semin. Immunol.* 26 (3) : 253—266. 2014.

[37] *Hotamisligil G. S., Shargill N. S., Spiegelman B. M.* Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 259 (5091) : 87—91. 1993.

[38] *Indulekha K., Surendar J., Mohan V.* High sensitivity C-reactive protein, tumor necrosis factor- α , interleukin-6, and vascular cell adhesion molecule-1 levels in Asian Indians with metabolic syndrome and insulin resistance (CURES-105). *J. Diab. Sci. Technol.* 5 (4) : 982—988. 2011.

[39] *Jiang T., Tian F., Zheng H., Whitman S. A., Lin Y., Zhang Z., Zhang N., Zhang D. D.* Nrf2 suppresses lupus nephritis through inhibition of oxidative injury and the NF- κ B-mediated inflammatory response. *Kidney Int.* 85 (2) : 333—343. 2014.

[40] *Jiao P., Feng B., Ma J., Nie Y., Paul E., Li Y., Xu H.* Constitutive activation of IKK β in adipose tissue prevents diet-induced obesity in mice. *Endocrinology*. 153 (1) : 154—165. 2012.

[41] *Kabe Y., Ando K., Hirao S., Yoshida M., Handa H.* Redox regulation of NF-kappaB activation: distinct redox regulation between the cytoplasm and the nucleus. *Antioxid. Redox Signal.* 7 (3—4) : 395—403. 2005.

[42] *Kaur J.* A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol. Res. Pract.* 2014 : 943162. 2014.

[43] *Ke B., Zhao Z., Ye X., Gao Z., Manganiello V., Wu B., Ye J.* Inactivation of NF- κ B p65 (RelA) in liver improves insulin sensitivity and inhibits cAMP/PKA pathway. *Diabetes*. 64 (10) : 3355—3362. 2015.

[44] *Kitamura T., Ido Kitamura Y.* Role of FoxO proteins in pancreatic beta cells. *Endocr. J.* 54 (4) : 507—515. 2007.

[45] *Kitamura Y. I., Kitamura T., Kruse J. P., Raum J. C., Stein R., Gu W., Accili D.* FoxO1 protects against pancreatic beta cell failure through NeuroD and MafA induction. *Cell Metab.* 2 (3) : 153—163. 2005.

[46] *Klotz L. O., Sánchez-Ramos C., Prieto-Arroyo I., Urbánek P., Steinbrenner H., Monsalve M.* Redox regulation of FoxO transcription factors. *Redox Biol.* 6 : 51—72. 2015.

[47] *Lee S., Dong H. H.* FoxO integration of insulin signaling with glucose and lipid metabolism. *J. Endocrinol.* 233 (2) : R67—R79. 2017.

[48] *Ma Q., Battelli L., Hubbs A. F.* Multiorgan autoimmune inflammation, enhances lymphoproliferation, and impaired homeostasis of reactive oxygen species in mice lacking the antioxidant-activated transcription factor Nrf2. *Am. J. Pathol.* 168 (6) : 1960—1974. 2006.

[49] *Marseglia L., Manti S., D'Angelo G., Nicotera A., Parisi E., Di Rosa G., Gitto E., Arrigo T.* Oxidative stress in obesity: a critical component in human diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 16 (1) : 378—400. 2014.

[50] *Miles J. M., Jensen M. D.* Counterpoint: visceral adiposity is not causally related to insulin resistance. *Diabetes Care*. 28 (9) : 2326—2328. 2005.

[51] *Morgan M. J., Liu Z. G.* Crosstalk of reactive oxygen species and NF- κ B signaling. *Cell Res.* 21 (1) : 103—115. 2011.

[52] *Motohashi H., Yamamoto M.* Nrf2-Keap1 defines a physiologically important stress response mechanism. *Trends Mol. Med.* 10 (11) : 549—557. 2004.

[53] *Nakae J., Biggs W. H. 3rd, Kitamura T., Cavenee W. K., Wright C. V., Arden K. C., Accili D.* Regulation of insulin action and pancreatic beta-cell function by mutated alleles of the gene encoding forkhead transcription factor Foxo1. *Nat. Genet.* 245—253. 2002.

[54] *Qu D., Liu J., Lau C. W., Huang Y.* IL-6 in diabetes and cardiovascular complications. *Br. J. Pharmacol.* 171 (15) : 3595—3603. 2014.

[55] *Röhl M., Pasparakis M., Baudler S., Baumgartl J., Gautam D., Huth M., De Lorenzi R., Krone W., Rajewsky K., Brünning J. C.* Conditional disruption of I κ B kinase 2 fails to prevent obesity-induced insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 113 (3) : 474—481. 2004.

[56] *Ruan H., Miles P. D., Ladd C. M., Ross K., Golub T. R., Olefsky J. M., Lodish H. F.* Profiling gene transcription in vivo reveals adipose tissue as an immediate target of tumor necrosis factor- α : implications for insulin resistance. *Diabetes*. 51 (11) : 3176—3188. 2002.

[57] *Sandireddy R., Yerra V. G., Areti A., Komirishetty P., Kumar A.* Neuroinflammation and oxidative stress in diabetic neuropathy: futuristic strategies based on these targets. *Int. J. Endocrinol.* 2014 : 674987. 2014.

[58] *Sarvas J. L., Kasper N., Lees S. J.* The IL-6 paradox: context dependent interplay of SOCS3 and AMPK. *J. Diabetes. Metab. Suppl.* 13. 2013.

- [59] Schaper F., Rose-John S. Interleukin-6: Biology, signaling and strategies of blockade. *Cytokine Growth Factor Rev.* 26 (5) : 475—487. 2015.
- [60] Schneider K., Valdez J., Nguyen J., Vawter M., Galke B., Kurtz T. W., Chan J. Y. Increased energy expenditure, Ucp1 expression, and resistance to diet-induced obesity in mice lacking nuclear factor-erythroid-2-related transcription factor-2 (Nrf2). *J. Biol. Chem.* 291 (14) : 7754—7766. 2016.
- [61] Siomek A. NF- κ B signaling pathway and free radical impact. *Acta Biochim. Pol.* 59 (3) : 323—331. 2012.
- [62] Skrypnik K., Suliburska J., Skrypnik D., Pilarski Ł., Regula J., Bogdański P. The genetic basis of obesity complications. *Acta Sci. Pol. Technol. Aliment.* 16 (1) : 83—91. 2017.
- [63] Srikanthan K., Feyh A., Visweshwar H., Shapiro J. I., Sodhi K. Systematic review of metabolic syndrome biomarkers: a panel for early detection, management, and risk stratification in the west Virginian population. *Int. J. Med. Sci.* 13 (1) : 25—38. 2016.
- [64] Storz P. Forkhead homeo box type O transcription factors in the responses to oxidative stress. *Antioxid. Redox Signal.* 14 (4) : 593—605. 2011.
- [65] Sykiotis G. P., Bohmann D. Stress-activated cap'n'collar transcription factors in aging and human disease. *Sci. Signal.* 3 (112) : re3. 2010.
- [66] Van De Craen B., Declerck P. J., Gils A. The biochemistry, physiology and pathological roles of PAI-1 and the requirements for PAI-1 inhibition in vivo. *Thromb. Res.* 130 (4) : 576—585. 2012.
- [67] Varela L., Horvath T. L. Leptin and insulin pathways in POMC and AgRP neurons that modulate energy balance and glucose homeostasis. *EMBO Rep.* 13 (12) : 1079—1086. 2012.
- [68] Videla L. A., Tapia G., Rodrigo R., Pettinelli P., Haim D., Santibañez C., Araya A. V., Smok G., Csendes A., Gutierrez L., Rojas J., Castillo J., Korn O., Maluenda F., Díaz J. C., Rencoret G., Poniachik J. Liver NF- κ B and AP-1 DNA binding in obese patients. *Obesity (Silver Spring)*. 17 (5) : 973—979. 2009.
- [69] Vogt P. K., Jiang H., Aoki M. Triple layer control: phosphorylation, acetylation and ubiquitination of FOXO proteins. *Cell Cycle.* 4 (7) : 908—913. 2005.
- [70] Wallenius V., Wallenius K., Ahren B., Rudling M., Carlsten H., Dickson S., Ohlsson C., Jansson J. Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity. *Nan. Med.* 8 (1) : 75—79. 2002.
- [71] Wang Z. V., Scherer P. E. Adiponectin, the past two decades. *J. Mol. Cell Biol.* 8 (2) : 93—100. 2016.
- [72] Wolf J., Rose-John S., Garbers C. Interleukin-6 and its receptors: a highly regulated and dynamic system. *Cytokine.* 70 (1) : 11—20. 2014.
- [73] Wunderlich C. M., Hövelmeyer N., Wunderlich F. T. Mechanisms of chronic JAK-STAT3-SOCS3 signaling in obesity. *JAKSTAT.* 2 (2) : e23878. 2013.
- [74] Xydakis A. M., Case C. C., Jones P. H., Hoogeveen R. C., Liu M. Y., Smith E. O., Nelson K. W., Ballantyne C. M. Adiponectin, inflammation, and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals: the impact of rapid weight loss through caloric restriction. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89 (6) : 2697—2703. 2004.
- [75] Yalley A., Schill D., Hatta M., Johnson N., Cirillo L. A. Loss of interdependent binding by the FoxO1 and FoxA1/A2 forkhead transcription factors culminates in perturbation of active chromatin marks and binding of transcriptional regulators at insulin-sensitive genes. *J. Biol. Chem.* 291 (16) : 8848—8861. 2016.
- [76] Yamauchi T., Kamon J., Minokoshi Y., Ito Y., Waki H., Uchida S., Yamashita S., Noda M., Kita S., Ueki K., Eto K., Akanuma Y., Froguel P., Foufelle F., Ferre P., Carling D., Kimura S., Nagai R., Kahn B. B., Kadowaki T. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat. Med.* 8 (11) : 1288—1295. 2002.
- [77] Yasar Yidiz S., Kuru P., Toksoy Oner E., Agirbasli M. Functional stability of plasminogen activator inhibitor-1. *Scientific World J.* 2014 : 858293. 2014.
- [78] Ye N., Ding Y., Wild C., Shen Q., Zhou J. Small molecule inhibitors targeting activator protein 1 (AP-1). *J. Med. Chem.* 57 (16) : 6930—6348. 2014.
- [79] Yoh K., Itoh K., Enomoto A., Hirayama A., Yamaguchi N., Kobayashi M., Morito N., Koyama A., Yamamoto M., Takahashi S. Nrf2-deficient female mice develop lupus-like autoimmune nephritis. *Kidney Int.* 60 (4) : 1343—1353. 2001.

[80] Yuan M., Konstantopoulos N., Lee J., Hansen L., Li Z. W., Karin M., Shoelson S. E. Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of *Ikk β* . *Science*. 293 (5535) : 1673—1677. 2001.

[81] Zhu H., Itoh K., Yamamoto M., Zweier J. L., Li Y. Role of Nrf2 signaling in regulation of antioxidants and phase 2 enzymes in cardiac fibroblasts: protection against reactive oxygen and nitrogen species-induced cell injury. *FEBS Lett*. 579 (14) : 3029—3036. 2005.

[82] Zuliani G., Volpato S., Blè A., Bandinelli S., Corsi A. M., Lauretani F., Paolisso G., Fellin R., Ferrucci L. High interleukin-6 plasma levels are associated with low HDL-C levels in community-dwelling older adults: the InChianti study. *Atherosclerosis*. 192 (2) : 384—390. 2007.

Поступила 13 XI 2017