

УДК: 612.4.05:57.052.4

**СТРЕСС-ЗАВИСИМЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА:
РОЛЬ РЕЦЕПТОРОВ, АКТИВИРУЕМЫХ ПРОЛИФЕРАТОРАМИ ПЕРОКСИСОМ****М.В. Храпова, М.И. Душкин***ФГБУ «НИИ терапии» СО РАМН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

Рассмотрены аспекты участия рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (PPAR), в регуляции стресс-зависимых биологических процессов, приводящих к развитию резистентности к инсулину, нарушениям липидного обмена, гипертензии и развитию воспалительной реакции. На основе анализа литературы обосновывается утверждение о том, что PPAR играют центральную роль в трансдукции стрессовых сигналов, приводящих в условиях длительного действия стрессовых факторов к развитию метаболического дисбаланса. Особое внимание уделяется анализу взаимосвязи между изменениями функциональной активности трех изоформ PPAR и нарушениями регуляции метаболических процессов при стрессе. С учетом экспериментальных данных, описанных в литературе, предлагается концепция, которая рассматривает активацию PPAR при остром стрессе как адаптивную реакцию, тогда как при длительном стрессе или пролонгированном действии стрессовых медиаторов стойкая гиперэкспрессия PPAR может быть причиной развития резистентности к инсулину, гипертонии и висцерального ожирения. Обсуждается стратегия использования PPAR в качестве фармакологических мишеней метаболического синдрома.

Ключевые слова: рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом, стресс, метаболический синдром.

ВВЕДЕНИЕ

Стресс, вызванный как соматическими (инфекции, ишемия, голодание, боль и т.п.), так и психосоциальными (депрессии, тревожное состояние) стимулами, играет важную роль в развитии метаболического дисбаланса в организме [1]. Длительное или чрезмерное воздействие внешних и внутренних стрессирующих стимулов приводит к истощению регуляторных механизмов стрессорной реакции, а также к замещению адаптивных процессов дезадаптивными. В соответствии с современными эпидемиологическими данными [2, 3] хронический психоэмоциональный стресс зачастую приводит к возникновению сердечно-сосудистых заболеваний, являющихся следствиями развития метаболического синдрома, названного «смертельным квартетом» 21 века. В связи с этим изучение механизмов ре-

гуляции метаболических процессов при стрессе приобрело особую актуальность.

Нарушения метаболических процессов при стрессе принято рассматривать через призму нейроэндокринного ответа. Этот ответ заключается в активации симпатической нервной системы, что приводит к повышению секреции катехоламинов, стойкому увеличению концентрации глюкокортикоидов в крови, а также к освобождению больших концентраций глутамата и других нейромедиаторов в межклеточное пространство в различных отделах мозга [4, 5]. В настоящее время известно, что секреция кортикостероидов и хронически повышенный уровень глюкокортикоидов в крови, вызванные длительной активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, провоцируют развитие абдоминального ожирения, резистентности к инсулину, дислипотеинемии и гипертензии,

Храпова Марина Валерьевна — канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточных механизмов терапевтических заболеваний

Душкин Михаил Иванович — д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией молекулярно-клеточных механизмов терапевтических заболеваний, e-mail: midushkin@soramn.ru

что характерно для метаболического синдрома [6, 7]. Есть основания полагать, что в развитии симптомокомплекса метаболических нарушений при стрессе важную роль играют рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом (peroxisome proliferator activated receptors, PPAR), которые находятся под контролем глюкокортикоидных гормонов и являются «сенсорами» липидных медиаторов и глюкозы [8]. PPAR относятся к ядерным факторам транскрипции и регулируют экспрессию генов, ответственных за дифференцировку и функции жировой ткани, обмен липидов, выраженность воспалительного ответа и продукцию клетками цитокинов и факторов адгезии. Впервые PPAR были открыты у мышей в 1990 г. при клонировании транскрипционных факторов, которые активировались соединениями, вызывающими пролиферацию пероксисом (такими как фибраты) [9]. PPAR относятся к большому суперсемейству лиганд-индуцируемых ядерных гормональных рецепторов, происходящих, как предполагают, от одного общего предка, существовавшего на ранних этапах эволюции многоклеточных организмов [10]. У млекопитающих идентифицировано три изоформы PPAR: PPAR- α (NR1C1), PPAR- γ (NR1C3) и PPAR- β/δ (NR1C3). Каждая изоформа кодируется собственным геном и имеет тканеспецифичность. Интересно, что в результате альтернативного сплайсинга при транскрипции гена PPAR- γ образуются три молекулы мРНК. Однако продуктом трансляции мРНК2 является белок PPAR- γ 2, а два других транскрипта мРНК транслируются в один белок PPAR- γ 1. PPAR- α экспрессируется главным образом в клетках печени, бурого жира, почек, сердца и скелетной мускулатуры, PPAR- γ 2 – в жировой ткани и тонком кишечнике, а PPAR- γ 1 – во всех клетках, PPAR- β/δ – в скелетной мускулатуре, сердце, жировой ткани и кератиноцитах. Выступая в качестве «дирижеров» экспрессии ансамбля более чем ста генов, PPAR вовлечены в регуляцию энергетического обмена, воспалительного ответа, процессов репарации и репродукции. Изменение активности этих транскрипционных факторов под влиянием ряда физиологических и патологических факторов является адаптивной реакцией, обеспечивающей сохранение метаболического баланса клеток [11, 12]. У млекопитающих белки PPAR занимают центральные позиции в быстрой трансдукции внутриклеточных сигналов, обеспечивая интеграцию нервных, гуморальных и энергетических процессов в ответ на изменения внешней и внутренней среды. Например, показано, что при голодании уже в течение нескольких часов PPAR- α начинают проявлять высокую активность, PPAR- γ акти-

вируются после приема пищи, а PPAR- β/δ активно экспрессируются при действии холода и физических нагрузках [13, 14]. Снижение активности и экспрессии всех трех изоформ PPAR в тканях наблюдается при остром воспалительном ответе, вызванном как инфекционными, так и неинфекционными стимулами, в то время как введение агонистов PPAR приводит к снижению уровня воспалительного ответа [15–17, 18]. Хорошо известно, что изменение активности PPAR ассоциируется с системными перестройками липидного и углеводного метаболизма в масштабе целого организма [12, 19]. Однако данные о взаимосвязи между изменением активности PPAR и нарушениями метаболического баланса при стрессе в литературе не систематизированы. Настоящая работа обобщает и систематизирует данные литературы, касающиеся роли PPAR в развитии вызванных стрессом метаболических нарушений, и также включает обсуждение стратегии использования PPAR в качестве потенциальных фармакологических мишеней терапии метаболического синдрома.

ОБЩИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ PPAR

Молекулярные механизмы проявления активности PPAR сложны. Роль PPAR как транскрипционных факторов состоит в переключении транскрипционного механизма по принципу включено-выключено при трансмембранной передаче сигналов внутриклеточным мишеням через непосредственное взаимодействие с липофильными лигандами и вторичными мессенжерами. Также возможны лиганд-независимые взаимодействия эндогенных пептидов с рецепторами. Все упомянутые механизмы, работая обособленно или одновременно друг с другом, способны модулировать определенный сигнал. Наиболее изучены молекулярные механизмы активации ядерных рецепторов, которые запускаются при непосредственном взаимодействии PPAR с липофильными лигандами. PPAR образуют с лигандами сложные комплексы, способные взаимодействовать с регуляторными участками ДНК и инициировать транскрипцию генов-мишеней. На первом этапе взаимодействия после присоединения лиганда для пространственной стабилизации рецептора необходимы белки шапероны и ионы цинка; на втором этапе требуется образование гетеродимеров с ретиноидными X-рецепторами, а на заключительном – наличие мультибелковых комплексов, кофакторов транскрипции.

PPAR – короткоживущие белки молекулярным весом 45–50 кД, называемые «липидными

сенсорами». Их функциональная активность быстро изменяется в ответ на липидные компоненты диеты, контролируя уровень транскрипции генов, продукты которых участвуют в липидном обмене. Лигандами (или агонистами) PPAR служат низкомолекулярные соединения, к которым относятся эндогенные метаболиты жирных кислот или синтетические вещества, например, фибраты, используемые в клинике для лечения триглицеридемии [20], или тиазолидиндионы, применяемые в терапии диабета 2-го типа [21]. Каждая из трех изоформ PPAR (α , γ и β/δ) представлена несколькими белковыми вариантами, сформированными в результате альтернативного сплайсинга мРНК. В зависимости от функциональных особенностей тканей и клеток транскрипционные факторы PPAR регулируют скорость экспрессии мРНК тканеспецифичных генов-мишеней.

Молекулы PPAR имеют модульную структуру, представленную шестью доменами [22]. Два домена, локализованные вблизи концевых амино- и карбоксильных групп, выполняют функцию активаторов транскрипции (Activation functions, AF-1 и AF-2). ДНК-связывающий домен, стабилизированный двумя молекулами цинка (так называемые «цинковые пальцы»), предназначен для взаимодействия рецептора с отвечающим элементом в промоторе гена-мишени. Лиганд-связывающий домен служит для связывания с лигандом, а также для димеризации с ретиноидным X-рецептором. Наконец, шарнирный домен, вокруг которого может происходить пространственное изменение лиганд- и ДНК-связывающих доменов. Три модуля PPAR: AF-1, лиганд-связывающий и ДНК-связывающий домены могут быть фосфорилированы киназами. Фосфорилирование PPAR может влиять на активацию или инактивацию ядерных рецепторов [23]. Конформация полипептидной цепи, которая определенным образом уложена в пространстве, вносит вклад в функциональную активность PPAR. Под действием лиганда про-

исходит конформационный переход, обусловленный поворотом макромолекулы вокруг химических связей в цепи, т.е. изменяется структура рецептора. Взаимодействие лиганд-рецептор может привести к достижению конформационной структуры, заставляющей рецептор активировать (лиганд-агонист) или блокировать (лиганд-антагонист) транскрипцию гена-мишени. Характер взаимодействия лигандов с рецепторами определяется структурой лигандов. В отличие от классических стероидных рецепторов, проявляющих высокую специфичность и афинность к стероидным гормонам в наномольных концентрациях, связывание эндогенных лигандов-агонистов с PPAR менее специфично и происходит при микромолярных концентрациях. Узнавание лиганда рецептором является начальным этапом в череде сложных процессов, необходимых для проявления биологической активности PPAR, и основано на точечном взаимодействии нескольких элементов лиганд-связывающего домена с гидрофобной молекулой-лигандом. Лиганд подходит к гидрофобной впадине, так называемому «карману», молекулы PPAR как ключ к замку, вызывая конформационные изменения рецептора, что влечет за собой «выталкивание» корепрессоров и присоединение к белковому комплексу коактиваторов [22, 24]. На втором этапе активизации связавшегося с лигандом PPAR происходит его гетеродимеризация с ретиноидным X-рецептором (Retinoid X receptor, RXR), в результате чего образуется комплекс PPAR/RXR. В отличие от PPAR рецепторы эндокринных стероидных гормонов способны активироваться в форме гомодимеров, т.е. без участия рецептора-партнера.

В настоящее время описаны три экспериментально подтвержденных механизма действия PPAR на экспрессию генов-мишеней [25], которые в упрощенном виде представлены на рис. 1. Молекулярные события «лиганд-зависимой трансактивации» PPAR генов-мишеней включают образование, состоящее из лиганд-

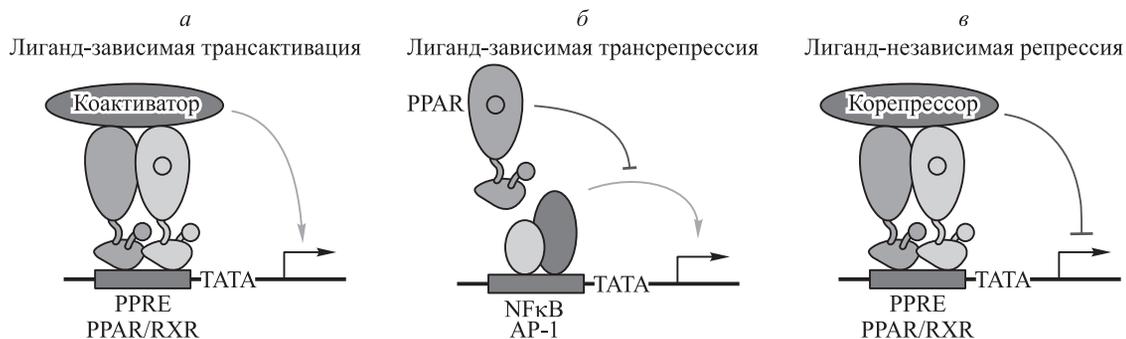


Рис. 1. Механизмы регуляции транскрипции генов-мишеней, опосредованные PPAR (по [25])

да, связанного с PPAR, коактиватора и RXR комплекса, который взаимодействует с отвечающим элементом ДНК. Отвечающий элемент, идентичный для трех изоформ PPAR, состоит из прямых повторов шести пар нуклеотидов, разделенных одной парой нуклеотидов. Посадка на отвечающий элемент активной формы гетерокомплекса лиганд – PPAR – коактиватор – RXR обеспечивает активацию транскрипции генов-мишеней (см. рис. 1, а). Связывание лигандов с PPAR может вызывать стабилизацию репрессивных комплексов транскрипционных факторов воспаления (таких как NFκB, Ap-1 и др.) на промоторных участках генов белков, вовлеченных в воспалительный ответ (см. рис. 1, б). Этот процесс получил название «лиганд-зависимой трансрепрессии» [25]. В отсутствие лигандов PPAR могут выполнять функции репрессоров, блокируя транскрипцию генов. В этом случае гетеродимерные комплексы PPAR и RXR связывают корепрессор, подавляя транскрипцию генов-мишеней путем так называемой «активной лиганд-независимой репрессии» (см. рис. 1, в). Фосфорилирование ядерных рецепторов киназами вносит дополнительный вклад в изменение активности PPAR. Фосфорилирование может приводить к ослаблению или даже прекращению лиганд-зависимой транскрипционной активности путем снижения лиганд-связывающей активности PPAR, «выпадения» PPAR из транскрипционного комплекса, а также повышения убиквитин-протеосомной деградации рецепторов [23]. Точные механизмы функционирования PPAR из-за их сложности пока не известны. Однако можно считать установленным, что при ряде метаболических заболеваний и канцерогенезе [26] и, в том числе, при развитии метаболического синдрома [12] наблюдаются генетические и эпигенетические нарушения молекулярных механизмов функционирования PPAR.

ГЕНЫ-МИШЕНИ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АГОНИСТЫ PPAR

PPAR-α. Основная роль PPAR-α заключается в регуляции энергетического гомеостаза [27]. В печени и скелетных мышцах, характеризующихся высокой активностью катаболизма и транспорта жирных кислот, рецепторы регулируют экспрессию генов, участвующих в накоплении, β-окислении и ω-окислении свободных жирных кислот (СЖК). Наряду с активацией катаболизма СЖК в митохондриях PPAR-α стимулируют глюконеогенез и синтез кетоновых тел, контролируют сборку липопротеинов, стимулируя синтез аполипопротеинов А-I и А-II,

и модулируют скорость синтеза и катаболизма холестерина (ХС) в гепатоцитах [28], участвуют в регуляции метаболизма аминокислот и синтеза мочевины [29], а также в контроле выраженности воспалительного ответа [18]. Недавно в экспериментах на мышах *in vivo* и *in vitro* обнаружено, что активация PPAR-α вызывает усиление экспрессии как рецепторов к липопротеинам низкой плотности (ЛПНП), так и метилглутарилКоА редуктазы – ключевого фермента синтеза ХС. При этом активность рецепторов к ЛПНП и ключевого фермента синтеза ХС повышается даже в условиях жировой диеты *in vivo* при наличии ХС в культуральной среде *in vitro* [30]. Повышение экспрессии рецепторов к ЛПНП при активации PPAR-α реализуется через стимулирование активности протеинкиназы В и белка, связывающего стероид-регуляторный элемент 2.

Впервые обнаруженные в гепатоцитах PPAR-α впоследствии были найдены в клетках сосудистой стенки, макрофагах и лимфоцитах. В этих клетках они выполняют важную интеграционную функцию, осуществляя синхронную регуляцию энергетических процессов и воспалительного ответа [15–17, 31]. Помимо гиполипидемического эффекта, агонисты PPAR-α обладают также выраженным противоатеросклеротическим действием, влияя на атерогенез на всех этапах развития этого процесса: угнетая воспаление, миграцию моноцитов в сосуды, транспорт ХС, образование бляшек и тромбоз. Терапевтические эффекты PPAR-α реализуются главным образом через угнетение транскрипционных факторов NF-κB и активационного белка-1 (AP-1). При голодании или введении агонистов PPAR-α происходит усиление экспрессии и активности PPAR-α в печени, что приводит к активации β-окисления СЖК, высвобождаемых из жировой ткани [32]. Поэтому мыши с отсутствием PPAR-α в физиологических условиях могут продемонстрировать лишь незначительные нарушения липидного обмена, проявляющиеся в снижении катаболизма длинноцепочечных СЖК [33]. Однако при голодании у этих мышей развиваются гипотермия, пролонгированная гипотриглицеридемия, гипокетонемия, повышается уровень СЖК в крови и гепатоз печени [34]. Известно, что PPAR-α регулируют метаболизм глюкозы в печени. Так, установлено, что мыши с отсутствием PPAR-α имеют повышенную чувствительность к инсулину и защищены от возникновения резистентности к инсулину при содержании их на высокожировой диете [35]. При голодании у таких мышей развивается тяжелая гипогликемия. Связано это с тем, что PPAR-α непосредственно участвуют в регуляции глюконеогенеза,

стимулируя экспрессию киназы-4 пируватдегидрогеназы. Этот фермент фосфорилирует и инактивирует пируватдегидрогеназный комплекс, в результате чего пируват превращается в глюкозу, а не в СЖК. Поэтому при активации PPAR- α печень реагирует на гипогликемию усилением гликогенолиза и глюконеогенеза с высвобождением глюкозы в кровь. У мышей с отсутствием PPAR- α в состоянии голода превращение пирувата в глюкозу резко угнетено, что определяет развитие тяжелой гипогликемии [34].

Роль PPAR- α в регуляции артериального давления остается противоречивой, хотя их участие в контроле активности ренин-ангиотензиновой системы не вызывает сомнений [36, 37]. Показано, что угнетение PPAR- α у мышей Цукуба с врожденной спонтанной гипертензией сопровождается уменьшением содержания ренина в плазме, нормализацией содержания в сыворотке крови альдостерона, что полностью устраняет артериальную гипертензию и гипертрофию миокарда. Напротив, хроническая стимуляция агонистом PPAR- α фенофибратом приводит к дальнейшему возрастанию артериального давления у мышей со спонтанной артериальной гипертензией и не оказывает влияние на артериальное давление у животных с отсутствием PPAR- α [38]. Сочетанное отсутствие PPAR- α и апоЕ у мышей предупреждает развитие как гипертензии, так и атеросклероза, способствует сохранению нормального уровня ангиотензина II в крови и поддержанию нормальной толерантности к глюкозе при высокожировой диете, несмотря на сохраняющееся увеличение массы тела [38, 39].

Регуляция активности PPAR- α в тканях, по-видимому, осуществляется через изменение концентрации эндогенных лигандов. Хотя к настоящему времени идентифицированы не все эндогенные лиганды PPAR- α , показано, что линоленовая кислота и содержащие линоленовую кислоту фосфолипиды активируют экспрессию PPAR- α , в результате чего повышается уровень апополипротеина А-I и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) – генов-мишеней PPAR- α [40]. В последние годы было установлено физиологическое значение некоторых эндогенных каннобиноидов (энандиамидов), которые в отличие от растительных каннобиноидов (дельта-9-гидроканнобинола и других) селективно активируют PPAR- α [41]. Наряду с регуляторными свойствами энандиамиды обладают выраженной терапевтической активностью. Например, они способны индуцировать липолиз в жировой ткани и предотвращать развитие инфаркта при перевязке средней коронарной артерии у крыс дикого типа [42]. Впрочем, не все физио-

логические функции энандиамидов опосредованы PPAR- α . Так, обнаружено, что эндогенный энандиамин олеилэтаноламин вызывает анорексию, не зависящую от каннабинового рецептора и PPAR, что приводит к снижению потребления пищи и массы тела [43].

PPAR- γ . PPAR- γ экспрессируются в двух изоформах: в адипоцитах обнаружены PPAR- γ 2, тогда как в тканях кишечника, мозга, стенки сосуда и в иммунных клетках более широко распространены PPAR- γ 1 [44]. Мыши с отсутствием PPAR- γ нежизнеспособны. PPAR- γ являются важнейшими регуляторами гиперплазии и гипертрофии адипоцитов, что особенно отчетливо проявляется при содержании животных на жировой диете. Жировая диета у мышей, гетерозиготных по нокауту PPAR- γ , не приводит к увеличению размера и количества адипоцитов и развитию ожирения [45].

Жировая ткань является резервуаром преадипоцитов, которые могут дифференцироваться в зрелые адипоциты в условиях запасаания липидов. Синтетические агонисты PPAR- γ активируют дифференцировку адипоцитов, способствуя возрастанию подкожной жировой массы. Изучение функций PPAR- γ в жировой ткани позволило выявить доминантную роль этого транскрипционного фактора в поддержании глюкозного и липидного гомеостаза в организме. Обнаружено, что PPAR- γ осуществляют контроль накопления и транспорта СЖК прежде всего в жировой ткани и в меньшей степени в скелетной мускулатуре и печени. Эти рецепторы также регулируют секрецию гормонов адипоцитов, обеспечивая изменение содержания глюкозы в тканях через повышение чувствительности клеток к инсулиновому рецептору [46, 47]. В основе инсулин-сенситизирующего действия агонистов PPAR- γ лежит их способность стимулировать пролиферацию адипоцитов с увеличением числа мелких клеток, которые отличаются высокой чувствительностью к инсулину, интенсивным захватом и депонированием СЖК. Полагают, что это обуславливает способность глитазонов восстанавливать нормальную функцию жировой ткани даже при наличии ожирения и, более того, даже в сочетании с увеличением массы жировой ткани. Клинические исследования при использовании метода магнитного резонанса показали, что прием пациентами агонистов PPAR- γ троглитазона, пиоглитазона и росиглитазона приводит к снижению абдоминального ожирения за счет роста подкожных жировых отложений [48]. Однако терапевтический эффект агонистов PPAR- γ не ограничивается их влиянием на пролиферацию и дифференциацию адипоцитов. Помимо этого глитазоны через активацию PPAR- γ вли-

яют также на воспаление. Они оказывают противовоспалительное действие, угнетая ядерный фактор NF- κ B, блокируют образование провоспалительных цитокинов. Показано, что участие PPAR- γ в восстановлении утилизации глюкозы в тканях реализуется через активацию функции транспортера СЖК-1 и их рецепторов CD36 на клеточной поверхности, увеличение активности фосфоенолпируват-карбоксикиназы и глицеролкиназы, а также посредством регуляции экспрессии генов гормонов, активно секретируемых адипоцитами. Обнаружено, что активация PPAR- γ приводит к увеличению секреции адипонектина, снижению уровня продукции лептина, резистина, цитокинов: фактора некроза опухолей- α (ФНО- α) и интерлейкина-6 (ИЛ-6); ингибитора плазминогена-1 и кортизола в адипоцитах [46]. Предполагается, что активация PPAR- γ непосредственно стимулирует транскрипцию гена адипонектина, который, как известно, угнетает глюконеогенез в печени и стимулирует β -окисление СЖК в скелетных мышцах [49]. Показано также, что PPAR- γ контролирует экспрессию ренина в юстагломерулярных клетках [50]. Нарушение активности PPAR- γ играет важную роль в развитии симптомокомплекса метаболического синдрома. Об этом свидетельствуют исследования генома человека, в которых были обнаружены доминантные негативные мутации PPAR- γ , ассоциированные с гиперинсулинемией и ранним развитием гипертонии [51].

Для выяснения клеточных механизмов регуляции активности PPAR- γ у млекопитающих исследованы метаболические пути синтеза эндогенных лигандов рецептора. Вначале было обнаружено, что физиологическими агонистами PPAR- γ являются окисленные производные полиненасыщенных и конъюгированных СЖК, которые повышают системную чувствительность к инсулину через PPAR- γ [52]. Показано, что инкубация культуры миоцитов с эйкозапентаеновой кислотой сопровождается усилением экспрессии PPAR- γ 1 в 2–3 раза [53]. Простагландин J_2 (ПГ J_2), который является производным простагландина D_2 (продукт синтеза циклооксигеназы-2 из арахидоновой кислоты), был одним из первых идентифицированных физиологических агонистов PPAR- γ [54, 55]. Обнаружено, что ПГ J_2 и эйкозатетраеновые кислоты образуют ковалентные сшивки с лиганд-связывающим участком PPAR- γ и в микромолярных концентрациях активируют транскрипцию генов-мишеней рецептора [56]. Интересно, что аналогичная активирующая способность проявляется у гидроперекисей, образующихся при окислении полиненасыщенных СЖК при действии свобод-

ных радикалов кислорода. Для двух окисленных производных СЖК: 9-гидроксиоктадекадиеновой и 13-гидроксиоктадекадиеновой кислот, присутствующих в окисленных ЛПНП, показана способность стимулировать активность PPAR- γ в макрофагах. Несмотря на то что аффинность окисленных СЖК к рецепторам оказалась относительно низкой, они проявляли более высокую потенцию к связыванию PPAR- γ , чем нативные предшественники СЖК. Дальнейшие исследования показали, что NO-производные СЖК, появляющиеся в результате сшивки NO-радикалов с жирными кислотами при воспалении, являются эндогенными лигандами PPAR- γ [57]. NO-производные СЖК проявляют противовоспалительную и антисвертывающую активность, являясь одновременно важными медиаторами поддержания тонуса сосудов. NO-производные линолевой и олеиновой кислот присутствуют в микромолярных концентрациях в крови человека и способны предпочтительно активировать PPAR- γ в значительно меньших (наномолярных) концентрациях по сравнению с окисленными СЖК [58]. В настоящее время установлено, что полиненасыщенные жирные кислоты и их метаболиты, активируя PPAR- γ , способны не только повышать уровень образования NO и вызывать релаксацию сосудов, но и подавлять дегрануляцию нейтрофилов и ингибировать активацию тромбоцитов [59].

PPAR- β/δ . Из трех известных в настоящее время представителей семейства PPAR изотип PPAR- β/δ наиболее широко представлен в различных тканях, но его функциональные свойства наименее изучены. В экспериментах на мышцах с делецией гена PPAR- β/δ были установлены множественные дефекты метаболизма и эмбрионального развития [60]. Отсутствие гена PPAR- β/δ приводило к эмбриональной смертности в результате дефекта плаценты, снижению массы жировой ткани, дефектам миелинизации, развитию кожных воспалительных процессов и ухудшению заживления ран. Анализ литературных данных, полученных в экспериментах на животных в постнатальном периоде, позволяет полагать, что функция PPAR- β/δ направлена, прежде всего, на поддержание энергетических процессов посредством стимуляции генов, принимающих участие в катаболизме СЖК в миоцитах в условиях длительной физической нагрузки и адипоцитах в условиях усиленного термогенеза в буром жире при холодовом стрессе [61]. В бурой жировой ткани агонисты рецептора усиливают экспрессию разобщающего белка и способствуют рассеиванию энергии [60]. Установлено, что трансгенные мыши с гиперэкспрессией PPAR- β/δ в жировой ткани

защищены от развития резистентности к инсулину и ожирения при содержании на жировой диете, тогда как мыши, лишенные PPAR- β/δ , характеризовались в этих условиях резко выраженным ожирением. Применение агонистов PPAR- β/δ у мышей, содержащихся на жировой диете, значительно уменьшает выраженность ожирения и резистентность к инсулину за счет усиленного окисления СЖК и уменьшения содержания СЖК в скелетных мышцах [62]. Показано, что селективные агонисты PPAR- β/δ увеличивают содержание холестерина ЛПВП у мышей с сахарным диабетом и обезьян с ожирением, нормализуют уровень триглицеридов и инсулина [63]. Стимулирование уровня ЛПВП и снижение уровня триглицеридов агонистами PPAR- β/δ воспроизводится также у здоровых добровольцев [64]. В культуре клеток скелетных мышц применение агонистов PPAR- β/δ усиливает окисление липидов, увеличивает экспрессию трансмембранного переносчика липидов CD36 и в 2 раза – кассетных переносчиков ABCA1, усиливая отток ХС из клеток с участием ЛПВП. Известно, что миофибриллы скелетных мышц в зависимости от метаболических и сократительных свойств дифференцируются на: медленно включающиеся, зависимые от окисления жирных кислот (тип I); быстро включающиеся, зависимые от гликолиза (тип IIB), и смешанные (тип IIA) [65]. При исследовании содержания различных изоформ PPAR в скелетных мышцах и кардиомиоцитах установлено, что уровень экспрессии мРНК и белкового продукта PPAR- β/δ был в 10 и 50 раз выше, чем у PPAR- α и PPAR- γ соответственно. В скелетных мышцах PPAR- β/δ регулируют экспрессию генов, главным образом вовлеченных в энергетическое обеспечение миофибрилл I типа [66, 67]. Показано, что в скелетных [62] и сердечной [68] мышцах гены-мишени PPAR- β/δ кодируют белки, вовлеченные в окисление СЖК, дыхание митохондрий, окислительный метаболизм и функционирование сократительного аппарата. Генно-инженерные эксперименты свидетельствуют о том, что у трансгенных мышей, конститутивно экспрессирующих активный PPAR- β/δ в скелетных мышцах, наблюдалось повышение выносливости к физическим нагрузкам [67]. По своим «марафонским» качествам, включающим длительность и протяженность пробега в крутящемся барабане, трансгенные по PPAR- β/δ мыши в два раза превосходили мышей дикого типа. Данные о важной роли PPAR- β/δ в регуляции энергетического обеспечения мышц соответствуют данным, полученным при исследованиях экспрессии гена PPAR- β/δ в мышечной

ткани у человека и грызунов в зависимости от степени физической нагрузки. Так, обнаружено, что ежедневные тренировки крыс в плавании в течение трех месяцев приводили к значительному увеличению экспрессии мРНК PPAR- β/δ в скелетных мышцах [69]. При длительной тренировке в течение 3 ч у человека также происходит значительное усиление экспрессии мРНК и белка PPAR- β/δ в мышцах, что ассоциируется со снижением уровня СЖК в крови [70, 71]. Делеция гена PPAR- β/δ в сердечной мышце крыс в зависимости от возраста животных приводит к развитию жирового перерождения кардиомиоцитов, гипертрофии миокарда и сердечной недостаточности и, в конечном итоге, к значительному сокращению продолжительности жизни [68]. В исследованиях на модели фениладреналин-индуцированной гипертрофии миокарда крыс показано, что агонисты PPAR- β/δ восстанавливают процесс окисления СЖК в кардиомиоцитах, препятствуя действию фениладrenalина [72]. Это позволяет рассматривать применение агонистов PPAR- β/δ как перспективное направление в борьбе с метаболическими нарушениями в сердечной мышце. До сих пор точно не установлено, какие соединения являются эндогенными лигандами PPAR- β/δ . Предполагается, что эти рецепторы связывают различные жирные и амфипатические кислоты путем водородных и гидрофобных взаимодействий [73]. Скрининг лигандов показал, что в микромолярных концентрациях аффинность к PPAR- β/δ проявляют некоторые насыщенные (14–18) и полиненасыщенные СЖК (16–20) [24, 73]. Некоторые синтетические и природные эйкозаноиды, включая простагландин А, илопрост 15D-J₂ и карбопростациклины, в аналогичных концентрациях работают как эффективные активаторы PPAR- β/δ . Интересно, что жирные кислоты, содержащиеся в липопротеинах очень низкой плотности, повышают экспрессию генов-мишеней PPAR- β/δ , что позволяет предполагать их участие в эндогенной регуляции этого транскрипционного фактора [74].

СТРЕСС В РАЗВИТИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ДИСБАЛАНСА

Стресс и воспаление. Острый или хронический психологический стресс может являться причиной повышения уровня циркулирующих в крови провоспалительных цитокинов [75, 76], что указывает на развитие хронического воспалительного процесса, подобного тому, что наблюдается при ожирении и атеросклерозе. В эксперименте на грызунах показано, что физиологический механизм стресс-индуцирован-

ной секреции цитокинов связан с активацией симпатической нервной системы в комбинации с ингибированием парасимпатической системы [77]. У человека психологический стресс приводит к активации моноцитов [78], которая может происходить при участии норадреналина и адреналина. Адреналин стимулирует каскадный сигнал, который вовлечен в активацию протеин-13-киназы, Ras/Raf киназы, p44/h42-митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК киназы) и p38-МАРК белков. Все эти связанные со стрессом протеинкиназы представляют собой долгоживущие мишени для свободных радикалов при окислительном стрессе [79–81]. Хотя сигнальные пути активации МАРК киназы пока полностью не идентифицированы, предполагается, что в моноцитах путем фосфорилирования происходит активация одного из ключевых транскрипционных факторов воспаления NF- κ B, сопряженная с быстрой транслокацией NF- κ B в ядро [78]. Одновременно идет деградация цитоплазматического ингибитора NF- κ B – I κ B α . Хорошо известно, что активация NF- κ B вызывает экспрессию и является проводником действия провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) и ИЛ-6, играющих центральную роль в развитии гипертриглицеридемии, гиперинсулинемии, резистентности к инсулину, сосудистой дисфункции и атеросклероза [82]. Показано, что подавление сигнальных путей NF- κ B некоторыми противовоспалительными препаратами, такими как салицилат и аспирин или ингибитор кВ киназы β (ИКК), может препятствовать развитию этих метаболических нарушений у грызунов при ожирении [83, 84]. Более того, у мышей с функциональной недостаточностью ФНО- α наблюдается снижение инсулиновой резистентности, вызванной ожирением [85], что является яркой иллюстрацией участия транскрипционного фактора NF- κ B в развитии воспаления при ожирении и диабете 2-го типа.

Стресс и ожирение. Высокий уровень глюкокортикоидов, характерный для хронического стресса, может быть причиной развития висцерального ожирения – ключевого признака метаболического синдрома и диабета 2-го типа [86–88]. Глюкокортикоиды могут одновременно стимулировать образование висцерального жира, усиливать глюконеогенез в печени и ингибировать накопление глюкозы в скелетных мышцах и жировой ткани, что в конечном итоге приводит к развитию резистентности к инсулину. Как показывают результаты клинических исследований, различные психологические стрессоры, действующие на взрослых людей, вызывают перераспределение жира из подкожной

жировой ткани в абдоминальную [89]. В то же время стресс, развивающийся при недостаточном внимании родителей, является серьезным фактором риска детского ожирения [90]. Более того, показано, что внутриутробный и перинатальный стресс также повышает риск развития метаболического синдрома [91].

Даже в отсутствие инфекции ожирение сопровождается повышением уровня провоспалительных цитокинов в крови: ИЛ-6 и ФНО- α , которые секретирует жировая ткань. Эти цитокины активируют цАМФ-зависимую липопротеинлипазу, вызывая рост концентрации СЖК в крови [92]. Считается, что повышение уровня циркулирующих в крови СЖК приводит к внутриклеточному увеличению количества CoA-производных жирных кислот и диацилглицерина в тканях-мишенях инсулина. При этом наблюдается активация целого ряда сериновых киназ, таких как протеинкиназа С8, JNK киназы и ИКК, которые фосфорилируют серин в 307 положении субстрата инсулинового рецептора-1 и, в конечном итоге, снижают сигнал, передаваемый инсулином [93, 94]. Стремительный рост уровня СЖК приводит также к усилению образования активных радикалов кислорода и активации ядерного фактора NF- κ B [95], что, как показано на циркулирующих моноцитах и культивируемых *in vitro* адипоцитах линии 3T3-L1, является причиной увеличения продукции провоспалительных цитокинов [80, 96]. В данном контексте интересно отметить работу, в которой продемонстрирована способность высоких доз известного ингибитора ИКК – салицилата – предотвращать развитие липид-индуцированной резистентности к инсулину в скелетных мышцах крыс [97].

Необходимо отметить, что ожирение сопровождается увеличением численности популяции макрофагов в жировой ткани [98]. Как макрофаги, так и адипоциты способны продуцировать значительные количества провоспалительных цитокинов при ожирении, в частности, хемоаттрактантного белка-1, рекрутирующего моноциты в жировой ткани, ИЛ-6 и ФНО- α . Более того, существует предположение о конвергенции некоторых ключевых функций макрофагов и адипоцитов. Нами обнаружено, что асептическое воспаление у мышей приводило к парадоксальному увеличению синтеза и аккумуляции липидов в макрофагах, которые трансформировались в «пенистые клетки», сходные с адипоцитами [16, 17]. Ранее показано, что аккумуляция липидов, как в макрофагах, так и в адипоцитах, сопровождается продукцией сходного спектра провоспалительных цитокинов и одновременно экспрессией мРНК ядерного рецептора PPAR- γ

и белка, связывающего СЖК, которые вовлечены в липидный обмен и воспаление [15, 31]. Следует подчеркнуть, что отсутствие белка, связывающего СЖК, у мышей приводит к устойчивости к индуцированному диетой ожирению, резистентности к инсулину, развитию диабета 2-го типа и атеросклерозу [99]. Эти данные демонстрируют интеграционную роль белка, связывающего СЖК, в метаболическом и воспалительном ответе [99]. Считается, что действие белка, связывающего СЖК, реализуется через липид-чувствительные киназы (такие как JNK киназа, стресс-активируемая протеинкиназа) и транскрипционный фактор PPAR- γ [99]. Известно, что наряду с провоспалительными цитокинами жировые клетки секретируют различные гормоны, такие как лептин, адипонектин, резистин и висфатин. Лептин, действуя на гипоталамус, индуцирует анорексию и термогенез. В связи с этим интересно отметить, что если избыток калорийной пищи активирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему путем действия лептина на гипоталамус, то стресс-индуцированный β -адренергический сигнал индуцирует освобождение ИЛ-6 и ФНО- α из жировых клеток и тем самым стимулирует воспалительные процессы [100, 101].

Стресс и инсулиновая резистентность. Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что психологический стресс сопровождается ростом концентрации в крови провоспалительных цитокинов и СЖК. На этих «двух китах» базируются современные представления о развитии дисбаланса углеводного обмена, названного инсулиновой резистентностью [102]. Известно, что в основе активации инсулинового сигнального каскада лежат механизмы фосфорилирования тирозиновых остатков субстратов инсулиновых рецепторов-1 и 2, а также связывание их серингомологичных участков с различными белками, включая фосфатидилиназитол-3-киназы, белка теплового шока-2 и белков-адапторов, связывающих фактор роста 2 [103]. В отличие от фосфорилирования тирозиновых остатков, фосфорилирование сериновых остатков инсулинового рецептора и субстрата инсулинового рецептора-1, напротив, приводит к ингибированию инсулинового каскада [104]. Показано, что одним из стимуляторов фосфорилирования сериновых остатков субстратов инсулинового рецептора-1 является ФНО- α , который может выступать как важный медиатор развития инсулиновой резистентности при ожирении и диабете 2-го типа. В экспериментах на культивируемых адипоцитах мыши добавление ФНО- α в среду инкубации снижает способность инсулина индуцировать фосфорилирование тирозина в субстрате инсу-

линового рецептора-1 и активировать инсулиновый рецептор [105]. В то же время показано, что нейтрализация ФНО- α антителами в крови у генетически предрасположенных к ожирению крыс восстанавливала активацию инсулиновых рецепторов и фосфорилирование тирозиновых остатков в субстрате инсулинового рецептора-1, а также усиливала мембранную проницаемость для глюкозы [106]. ФНО- α наряду с другими провоспалительными факторами является причиной активации JNK/SAPK серин-треониновой киназы, которая выступает как важный медиатор многих физиологических стимулов, начиная от воспаления и кончая стрессом при изменении внешней среды [107]. В литературе представлены экспериментальные доказательства участия JNK киназы в развитии резистентности к инсулину через фосфорилирование серина 307 в субстрате инсулинового рецептора-1 [104], которое индуцируется высококалорийной жировой диетой у дикого генотипа мышей, но не у мышей-нокаут по JNK киназе [108]. Эти данные позволяют предположить, что дефицит JNK киназы способствует сохранению инсулинового сигнального каскада и выступает как фактор, направленный против развития ожирения, гиперлипидемии и гиперинсулинемии. В отно-



Рис. 2. Общие механизмы развития метаболического дисбаланса при стрессе

шении другого «виновника» метаболического дисбаланса, наблюдаемого при стрессе, – СЖК, показано, что они также активируют JNK-зависимые сигнальные метаболические пути [94, 108]. В экспериментах на клеточной линии преадипоцитов мыши были получены доказательства того, что ингибирование клеточной чувствительности к инсулину жирными кислотами реализуется через активацию сериновых киназ JNK и IKK β с последующим фосфорилированием серина в 307 положении субстрата инсулинового рецептора-1, которое значительно ослабляло инсулиновый сигнал [94].

Таким образом, изложенный материал можно представить в виде общей схемы развития метаболического дисбаланса при стрессе, в котором ключевое значение играют повышение уровня СЖК и провоспалительных цитокинов (рис. 2). Однако эта общая схема имеет существенный пробел, касающийся регуляции при стрессе активности ядерных гормональных рецепторов PPAR, задающих транскрипционный «консонанс» всему метаболическому и воспалительному ансамблю.

PPAR, СТРЕСС И СТРЕССОВЫЕ МЕДИАТОРЫ

Роль PPAR в нарушении метаболического баланса при стрессе мало изучена, и данные литературы, касающиеся этой темы, противоречивы, хотя участие глюкокортикоидов в регуляции физиологической активности PPAR не вызывает сомнений. Глюкокортикоиды при стрессе осуществляют связь между гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой и периферическими тканями через изменение активности 11 β -гидроксистероид дегидрогеназы типа 1 (11 β -ГСД-1) [109] и PPAR [110]. Повышение уровня глюкокортикоидов в крови приводит к активации 11 β -ГСД-1, которая превращает неактивный кортизон в функционально активный кортизол. В экспериментах на грызунах и в клинических исследованиях обнаружена прямая взаимосвязь между скоростью экспрессии 11 β -ГСД-1 в адипоцитах, развитием висцерального ожирения и инсулиновой резистентностью [111, 112]. Следует подчеркнуть, что в зависимости от изменения активности 11 β -ГСД-1 также изменяется экспрессия PPAR- γ в адипоцитах и PPAR- α в гепатоцитах. В исследовании, проведенном на мышях с дефицитом 11 β -ГСД-1 в адипоцитах, отмечено снижение накопления висцеральных жировых отложений, вызванных жировой диетой, что сопровождалось высокой экспрессией мРНК генов PPAR- γ , адипонектина и белка разобщителя митохондрий-2 в адипоцитах [113]. Напротив, гиперэкспрессия 11 β -ГСД-1 в печени

у трансгенных мышей приводит к увеличению синтеза и накоплению липидов в печени, развитию дислипидопроteinемии, гипертензии и умеренной резистентности к инсулину, что ассоциировалось с ростом уровня мРНК PPAR- α и LXR- α в печени [114]. Увеличение экспрессии мРНК PPAR- α в печени, вероятно, было вызвано влиянием активного кортикостерона, который, как продемонстрировано в ранних исследованиях на культуре гепатоцитов крыс, стимулирует активность и экспрессию PPAR- α [114]. Интересно, что инсулин может полностью блокировать стимулирующее действие глюкокортикоидов, что позволяет предположить наличие гормон-чувствительного элемента для этих гормонов в регуляторном участке гена PPAR- α [115].

Как известно, у мышей с отсутствием PPAR- α голодание вызывает гипогликемию и ожирение печени, тогда как у мышей дикого типа голодание приводит к повышению экспрессии PPAR- α в печени [33]. Активация PPAR- α у мышей дикого типа при голодании, по-видимому, осуществляется в результате интенсивного образования производных СЖК – эндогенных лигандов этого транскрипционного фактора. На это указывают данные исследований, проведенных на мышях с инактивацией в печени синтазы СЖК, продукты которой образуют регуляторный пул эндогенных активаторов PPAR- α [116]. Инактивация синтазы СЖК сопровождается снижением активности PPAR- α в печени и приводит к развитию гипогликемии, ожирению и повышению синтеза холестерина в печени, т. е. с метаболическими изменениями, наблюдаемыми при голодании у PPAR- α -дефицитных мышей. Эти изменения были обратимы и восстанавливались при введении животным агонистов PPAR- α . Очевидно, описанные физиологические реакции, опосредованные изменением экспрессии PPAR- α , могут иметь патологический оттенок в условиях длительного влияния таких факторов, как ожирение и повышенный уровень глюкокортикоидов. Показано, что при ожирении у мышей с дефицитом PPAR- α в отличие от мышей дикого типа не развивается толерантность к глюкозе [117]. Кроме того, дефицит PPAR- α препятствует развитию гипертензии, как вызванной жировой диетой [38], так и индуцированной введением глюкокортикоидов [118]. Значение глюкокортикоид-зависимого подъема экспрессии мРНК гена PPAR- α при остром иммобилизационном стрессе *in vivo* в печени впервые продемонстрировано на крысах [110]. В этих исследованиях введение ингибитора синтеза глюкокортикоидов отменяло стресс-зависимую стимуляцию экспрессии PPAR- α в печени.

В работах, проведенных в нашей лаборатории, показано, что у крыс с наследственной индуцированной стрессом артериальной гипертензией (НИСАГ) умеренное, но длительное повышение уровня глюкокортикоидов в крови у этих животных в сравнении с нормотензивной линией крыс WAG [119], вероятно, является причиной значительного повышения уровня ДНК-связывающей активности и количества белкового продукта PPAR- α в печени. В то же время у крыс НИСАГ наблюдаются характерные для метаболического синдрома признаки: дислипидемия, гипергликемия, повышенная масса тела и артериальная гипертензия. Имобилизационный стресс приводит к быстрому росту ДНК-связывающей активности PPAR- α в печени нормотензивных крыс WAG, но не оказывает влияния на этот показатель в печени крыс линии НИСАГ. Исходя из полученных данных можно предположить, что у высокочувствительных к стрессу взрослых животных, предрасположенных к развитию гипертензии, наблюдается нарушение адаптационного механизма, в норме приводящего к увеличению активности PPAR- α в печени в ответ на стрессовые стимулы.

В других исследованиях на крысах показано, что длительное введение дексаметазона вызывает рост экспрессии мРНК гена PPAR- α в печени, которая сопровождается развитием инсулинорезистентности и повышением артериального давления [118, 120]. При этом обнаружено, что инсулинорезистентность и гипертензия, вызванные восьминедельным введением дексаметазона, развиваются только у мышей дикого типа, но не у мышей с дефицитом PPAR- α . Данные о том, что введение физиологического агониста PPAR- α олеилэтананоламида крысам ингибирует тканевую утилизацию глюкозы через стимуляцию киназ p38 и JNK/MAPK, также могут свидетельствовать о негативном влиянии активации PPAR- α на резистентность к инсулину [121]. Хорошо известно, что олеилэтананоламид обладает способностью к стимуляции липолиза и транспорта жирных кислот [43]. Не исключено, что при стрессе повышается концентрация этого эндогенного лиганда PPAR- α , способствующего перемещению жира из подкожного жирового депо в висцеральную область. У здоровых людей кратковременное введение агониста PPAR- α фенофибрат не вызывало изменений уровня глюкозы и инсулина, но приводило к повышению артериального давления [122]. Данные, взятые в совокупности, позволяют полагать, что хроническая активация PPAR- α инициирует каскад событий, приводящих к развитию некоторых компонентов метаболического синдрома.

Этот каскад может включать не только изменения эндокринного статуса, но и механизмы, опосредованные ЦНС. Так, уровень глюкозы и артериальное давление модулируются через активацию блуждающего нерва. Доказательством участия блуждающего нерва в передаче сигнала глюкокортикоидов от гипоталамуса и супраорбитальных ядер ЦНС в клетки печени могут служить исследования, показавшие, что ваготомия или химическое разрушение афферентных волокон блуждающего нерва у крыс с хроническим введением дексаметазона препятствует как росту экспрессии мРНК PPAR- α в печени, так и повышению артериального давления и уровня глюкозы в крови [120].

Важную роль в поддержании энергетического гомеостаза в организме играет синтаза СЖК мозга [123, 124], которая снабжает клетки эндогенными активаторами PPAR- α , один из которых (1-пальмитоил-2-олеил-глицерол-3-фосфохолин) недавно обнаружен в печени крыс [125]. Фармакологическое ингибирование синтазы СЖК, утилизирующей малонил-КоА, вызывает анорексию и снижение массы тела у мышей [126], а также предотвращает активацию симпатической нервной системы и экспрессию транскрипционных факторов PPAR- α и коактиватора-1 PPAR- γ [127, 128]. Известно, что медиаторы стресса, такие как катехоламины и глутамат, оказывают стимулирующий эффект на синтазу СЖК мозга, повышая тем самым пул физиологических агонистов PPAR- α . Ранние работы на человеческих клетках легких свидетельствуют также о стимулирующем влиянии глюкокортикоидов и повышенного клеточного уровня цАМФ на активность синтазы СЖК [129]. Регуляторами активности синтазы СЖК являются глюкоза, инсулин, жирные кислоты, некоторые аминокислоты и другие метаболиты, напрямую вовлеченные в сохранение метаболического баланса [130–132]. Эксперименты на мышцах с генетически инактивированной синтазой СЖК в гипоталамусе продемонстрировали взаимосвязь между снижением веса, ростом физической активности и отсутствием активации PPAR- α в гипоталамусе. Сохранение энергетического гомеостаза в организме осуществляется посредством необычной интеграции в ЦНС двух оппозитных белков синтазы СЖК (индуцируемой жирной пищей) и PPAR- α (индуцируемого голоданием). Об этом говорит тот факт, что введение в гипоталамус мышам с инактивированной синтазой СЖК синтетического агониста PPAR- α восстанавливает утилизацию липидов, поступающих с пищей [133]. Недавно появилось сообщение о том, что инактивация син-

тазы СЖК в гипоталамусе мышей препятствует развитию ожирения, резистентности к инсулину, окислительного стресса и росту уровня воспалительных цитокинов, вызванных жировой диетой или введением бактериального липополисахарида [133].

Что касается роли PPAR- γ в нарушении метаболического баланса, вызванном стрессом, то необходимо отметить, что полученных в настоящее время данных явно недостаточно для того, чтобы сделать определенные выводы. Однако активацию PPAR- γ в некоторых тканях при остром стрессе, очевидно, можно рассматривать как адаптивную реакцию. Как известно, важнейшим патогенетическим механизмом повреждения тканей при стрессе является воспаление, вызванное гиперпродукцией простагландина E₂, активных кислородных радикалов, провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6) и активацией факторов NF κ B, AP-1 в ответ на действие катехоламинов. Серия исследований, проведенных на ткани мозга крыс, подвергнутых острому иммобилизационному стрессу, демонстрирует, что катехоламины и глюкокортикоиды обладают двояким действием: стимулируют провоспалительные процессы и одновременно запускают механизмы защиты от нейротоксичности провоспалительных факторов, опосредованные PPAR- γ [134–136]. Так, в клетках ЦНС в ответ на стресс усиливается синтез противовоспалительного простагландина 15d-ПГ J₂-эндогенного агониста PPAR- γ . При этом в ткани мозга наблюдается повышение экспрессии мРНК и белкового продукта PPAR- γ , который обладает выраженным противовоспалительным и нейропротективным действием [134, 135]. Использование ингибиторного анализа позволило заключить, что активация как экспрессии, так и ДНК-связывающей активности PPAR- γ в ткани мозга при стрессе зависит от синтеза глюкокортикоидов и реализуется через рецепторы к глутамату, β -адренорецепторы и глюкокортикоидные рецепторы, но не через рецепторы к минералкортикоидам и α -адренорецепторы [136]. Изменение активности PPAR- γ в других тканях, в том числе в жировой, при стрессе не изучено. Однако на культивируемой линии адипоцитов 3T3-L1 показано, что дексаметазон стимулирует экспрессию PPAR- γ [137]. Наряду с данными, полученными *in vitro*, клиническое исследование выявило гиперэкспрессию PPAR- γ , транслокаты жирных кислот (FAT/CD36) и 11 β -ГСД-1 в висцеральной жировой ткани у пациентов с метаболическим синдромом [138]. По-видимому, именно эти белки играют критическую роль в развитии висцерального ожирения.

Вызывает удивление то, что стресс-зависимое изменение активности PPAR- β/δ , который в литературе рассматривается как «кинжал в сердце» метаболического синдрома [139], остается совершенно не изученным. Однако исследования на культуре нейронов коры головного мозга крысы показали, что норадренергическая активация PPAR- β/δ через β 1-адренорецепторы оказывает выраженное нейропротективное действие, подобное эффекту PPAR- γ [140].

Известно, что стресс может вызывать нарушение «метаболического» циркадного ритма, синхронизируемого при участии так называемых CLOCK-генов в супрахиазматических ядрах гипоталамуса. В последние годы получены доказательства того, что CLOCK-гены являются генетическими регуляторами метаболизма, вовлеченными в обеспечение энергетических потребностей клеток [141]. Показано, что продукт гена CLOCK/BMAL1 трансактивирует регуляторные участки ДНК PPAR и таким образом участвует в регуляции липидного обмена [142]. Недавно обнаружено, что в сосудистой стенке ген CLOCK/BMAL1 является прямой мишенью PPAR- γ [143]. Таким образом, существуют перекрестные регуляторные пути, опосредующие участие CLOCK/BMAL1 и PPAR- γ , в поддержании тонуса сосудов [144]. Это указывает на важную роль PPAR в синхронизации циркадного ритма метаболических реакций в норме. Данные литературы также позволяют предполагать участие PPAR в развитии таких патологий, как ожирение и диабет 2-го типа, возникающих в результате нарушения нормального ритма «сон–бодрствование» [145].

На рис. 3 представлена схема возможного участия PPAR в развитии метаболических изменений, вызванных острым или хроническим стрессом. Известно, что глюкокортикоиды и катехоламины, секретируемые при остром стрессе, обладают провоспалительной активностью. Можно предположить, что эти медиаторы стресса, активируя PPAR и усиливая синтез их эндогенных лигандов, проявляют противовоспалительное действие. В результате, провоспалительное действие катехоламинов и глюкокортикоидов «уравновешивается» опосредованной PPAR противовоспалительной активностью. Таким образом, повышение активности PPAR при остром стрессе является адаптивной реакцией, направленной на защиту тканей от повреждений, вызванных развитием воспалительного процесса. Чрезмерное или продолжительное действие стрессорных медиаторов, приводящих к стойкой гиперэкспрессии PPAR, может приводить к развитию резистентности к инсулину и гипертензии как результату гиперактивации

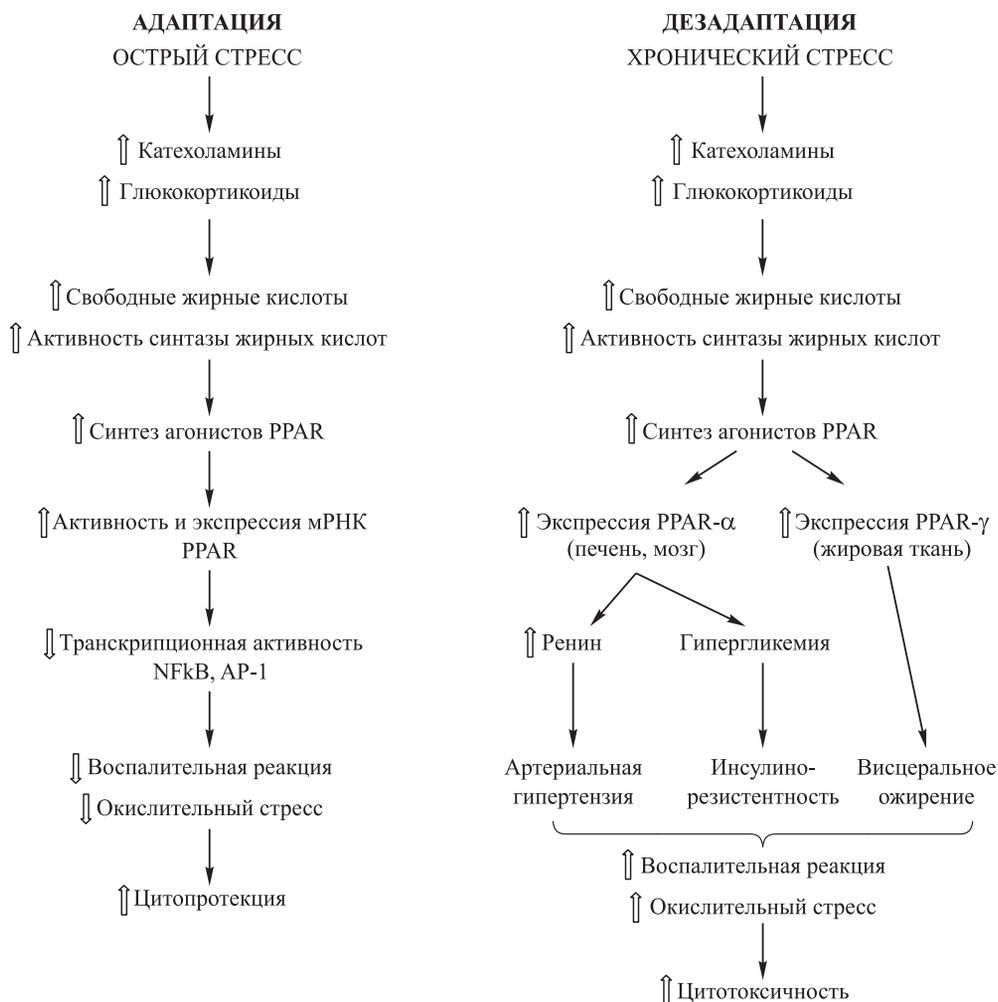


Рис. 3. Схема участия PPAR в развитии метаболических изменений при остром и хроническом стрессе

PPAR- α в ткани мозга и печени, а также к ожирению как результату гиперактивации PPAR- γ в жировой ткани. Однако необходимо подчеркнуть, что для подтверждения этой концепции необходимы дальнейшие детальные исследования изменений активности различных изоформ PPAR в различных тканях в условиях как острого, так и хронического стресса.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ PPAR В КАЧЕСТВЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ МИШЕНЕЙ

Сложный симптомокомплекс метаболического синдрома, развивающийся при сочетанном влиянии хронического стресса и неправильно-го образа жизни (малоподвижности и гиперкалорийной диеты), включает многоуровневые нарушения регуляторных систем и поэтому не позволяет определить унифицированный терапевтический подход к лечению этого заболевания. Одним из наиболее перспективных подхо-

дов комплексной коррекции метаболического дисбаланса является использование агонистов различных изоформ PPAR, обладающих плеiotропным терапевтическим действием. Агонисты PPAR- α (такие как фенофибрат, безафибрат и др.) и PPAR- γ (росиглитазон, пиоглитазон и др.), используемые в клинике для лечения дислипотеинемии и диабета 2-го типа соответственно, проявляют в экспериментах на животных различные защитные эффекты, направленные против стресс-зависимых метаболических нарушений. Показано, что безафибрат ингибирует экспрессию и активность 11 β -ГСД-1 в жировой ткани мышей [146], а фенофибрат подавляет экспрессию рецептора к глюкокортикоидам в печени крыс [147]. Введение росиглитазона крысам в условиях острого стресса приводит к восстановлению уровня глюкозы в крови и глутамата в ткани мозга, уровня АТФ в ткани мозга [148], предотвращает воспалительные повреждения в кишечнике [149]. Наряду с этим

росиглитазон способен нормализовать экспрессию нейропептидов в гипоталамусе, редуцируя «симпатическую атаку» [150], ингибировать 11 β -ГСД-1 и оказывать аддитивный протекторный эффект при совместном введении с ингибитором 11 β -ГСД-1 [151]. Применение синтетических лигандов PPAR- β/δ в экспериментах на животных демонстрирует значительное снижение инсулинорезистентности и ожирения за счет активации утилизации и β -окисления жирных кислот в митохондриях мышечной ткани [152]. Однако клинический опыт монотерапии с использованием синтетических агонистов PPAR- α и PPAR- γ показал, что наряду с положительными результатами лечения ожирения и инсулинорезистентности длительный прием этих препаратов приводит к серьезным побочным эффектам. Так, фенофибрат может повышать артериальное давление за счет активации ренин-ангиотензиновой системы и способствовать развитию резистентности к инсулину, особенно в условиях хронического стресса [36]. К основным побочным эффектам применения глитазонов относят гепатотоксичность, возрастание степени ожирения, образование отеков [153]. В связи с этим были разработаны новые подходы, базирующиеся на терапевтических свойствах комбинированных агонистов PPAR и агонистов PPAR с направленным действием. Описаны селективные лиганды PPAR- γ , не способные стимулировать дифференцировку адипоцитов: блокаторы рецептора к ангиотензину тельмисартан и ирбисартан. Исследование этих препаратов на пациентах с метаболическим синдромом выявило тот факт, что помимо гипотензивного эффекта они обладают гипохолестеринемическим действием и препятствуют развитию инсулинорезистентности [154], нефропатии [155], нормализуют уровень ФНО- α , лептина и резистина в крови [156]. Другой подход использования PPAR- γ в качестве фармакологической мишени связан с парадоксом, который заключается в том, что использование как агонистов, так и антагонистов PPAR- γ в экспериментах на животных с диет-индуцированным ожирением предотвращает развитие инсулинорезистентности [157]. При этом использование антагонистов PPAR- γ не приводит к увеличению количества подкожной жировой ткани, что является существенным преимуществом перед агонистами рецептора. В исследованиях на мышях линии ob/ob с врожденным ожирением антагонист PPAR- γ SR-202 значительно снижает гипергликемию и гиперинсулинемию [158]. Современная комбинационная стратегия повышения эффективности действия препаратов базируется также на создании PPAR- α/γ , PPAR- γ/δ , PPAR- α/δ двойных

агонистов, а также тройных (PPAR- $\alpha/\gamma/\delta$) пан-агонистов. Стимуляция одновременно PPAR- α и PPAR- γ при одновременном приеме росиглитазона и фенофибрата у пациентов с диабетом 2-го типа значительно снижает последствия атерогенной дислипидемии, которая является главной причиной смертности от диабета [159]. Новый синтетический PPAR- α/γ двойной агонист глитазар показал свою эффективность в отношении коррекции дислипидемии и инсулинорезистентности. Однако двойные агонисты PPAR- α/γ , включая муросиглитазар, раг-глитазар, фарглитазар, TAK559 и KRP297, были сняты с производства, так как побочные эффекты при их использовании наблюдались значительно чаще в сравнении с селективными агонистами [160]. Некоторые авторы считают, что это связано со свойственным этим соединениям дисбалансом между аффинностью к PPAR- α и селективной PPAR- γ -модулирующей активностью [161]. Потенциально двойные агонисты PPAR- γ/δ способны снижать массу тела, стимулировать чувствительность к инсулину в сочетании с активацией окисления жирных кислот. Показано, что введение синтетических двойных агонистов PPAR- γ/δ линейным крысам (ZDF) с ожирением и диабетом снижает уровень глюкозы и массу тела эффективнее, чем введение только росиглитазона [162, 163]. Перспективным и быстроразвивающимся направлением является использование двойных агонистов PPAR- α/δ . В экспериментах на приматах [164] и hApoA1 трансгенных мышях [165] продемонстрировано значительное повышение уровня ЛПВП и снижение уровня СЖК и триглицеридов в крови в результате применения двойных агонистов PPAR- α/δ .

Следующая стратегия, направленная на снижение нежелательных эффектов PPAR- γ , заключается в поиске неполных агонистов этого рецептора, обладающих способностью повышать диссоциацию корепрессоров и рецепторов или потенцировать связывание с рецепторами коактиваторов [158]. Так, селективный модулятор PPAR- γ галофенат обладает способностью вызывать отделение корепрессоров от рецепторного комплекса, но не влияет на прикрепление к нему коактиваторов. В экспериментах на диабетических мышях ob/ob галофенат селективно активирует экспрессию генов-мишеней PPAR- γ , оказывая антидиабетический эффект [166]. Наконец, пан-агонисты PPAR- $\alpha/\gamma/\delta$ потенциально могут проявлять фармакологическую активность в отношении всех проявлений метаболического синдрома, включая инсулинорезистентность, ожирение, дислипидемии, гипертензию и активацию воспалительного процесса. В нас-

тоящее время взамен тройного агониста безафибрата, снятого с производства, прошел II фазу клинических испытаний новый тройной агонист PPAR- $\alpha/\gamma/\delta$ – GW677954, проявивший себя как эффективное средство для лечения метаболического синдрома [167, 168].

Рассматривая многоуровневую коррекцию метаболического синдрома с точки зрения комбинационной стратегии, нельзя не упомянуть о перспективе использования натуральных соединений, таких как эссенциальные жирные кислоты (омега-3) и их производные, которые являются предшественниками эндогенных лигандов всех трех изоформ PPAR и поэтому обладают комплексным корригирующим эффектом [169, 170]. В экстрактах некоторых лекарственных растений отмечена высокая активность агонистов PPAR- γ и PPAR- α [171]. Важное преимущество использования натуральных соединений заключается в том, что растительные препараты, в отличие от синтетических, обладают плейотропным действием при отсутствии таких серьезных побочных эффектов, как гепато- и нефротоксичность, канцерогенез, образование отеков, ожирение. Показано, что спиртовые экстракты цветков и корней граната [172] и корней солодки [173] проявляют свои лекарственные свойства на различных моделях ожирения и диабета 2-го типа. Более того, клинические испытания экстрактов граната показали, что эффективность его применения при метаболическом синдроме сопоставима с применением некоторых синтетических препаратов [174].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотрев целый ряд вопросов, касающихся участия PPAR в развитии метаболического дисбаланса при стрессе, раскрыв известные механизмы функционирования и физиологической регуляции активности этих транскрипционных факторов, а также обозначив принципы современной стратегии использования PPAR в качестве фармакологических мишеней, можно подвести некоторые итоги.

Одним из важных механизмов перестройки энергетического обмена в организме при стрессе является быстрое изменение экспрессии PPAR в различных тканях, вызванное активацией симпатической нервной системы и повышением секреции катехоламинов и глюкокортикоидов. Точные механизмы модулирования активности PPAR в различных тканях в условиях стресса пока не установлены. Однако очевидно, что активность PPAR находится в зависимости от степени активации стресс-опосредованных протеинкиназ, изменения пула эндогенных лигандов,

экспрессии корепрессоров и коактиваторов, необходимых для изменения уровня транскрипции генов-мишеней.

На основании анализа рассмотренных данных можно выдвинуть концепцию, заключающуюся в том, что активация PPAR при психоэмоциональном стрессе является адаптационной реакцией, направленной на восстановление баланса про- и противовоспалительных цитокинов: подавление генерации активных форм кислорода, снижение экспрессии мРНК генов провоспалительных цитокинов через «лиганд-зависимую трансрепрессию» транскрипционных факторов NF κ B, Ap-1 (см. рис. 1, в). Следствием активации PPAR при остром стрессе является предупреждение цитотоксического эффекта воспалительных факторов (см. рис. 3) в таких жизненно важных органах, как мозг и печень. Однако в условиях хронического стресса гиперэкспрессия PPAR- α в клетках головного мозга и печени и PPAR- γ в жировой ткани может приводить к нарушению метаболического баланса, способствуя развитию инсулинорезистентности, гипертонии и висцерального ожирения (см. рис. 3). Следует подчеркнуть, что до настоящего времени вопрос о патогенетической роли PPAR в условиях длительного действия различных стрессорных медиаторов остается недостаточно изученным.

Таким образом, несмотря на то что в последние годы наметился прогресс в изучении механизмов физиологической регуляции активности PPAR, до настоящего времени остается слабоизученным вопрос об их роли в развитии метаболического дисбаланса при остром и хроническом стрессе. Более глубокие исследования в этой области будут способствовать разработке новых подходов к коррекции метаболического синдрома, основанных на использовании PPAR в качестве потенциальных фармакологических мишеней.

Работа поддержана грантами Российского фонда фундаментальных исследований, № 09-04-13867-офи-ц и 08-04-00832-а

ЛИТЕРАТУРА

1. Charmandari E., Tsigos C., Chrousos G. Endocrinology of the stress response // *Annu. Rev. Physiol.* 2005. Vol. 67. P. 259–284.
2. Chandola T., Brunner E., Marmot M. Chronic stress at work and the metabolic syndrome: prospective study // *BMJ.* 2006. Vol. 332. P. 521–525.
3. Chichlowska K.L., Rose K.M., Diez-Roux A.V. et al. Individual and neighborhood socioeconomic status characteristics and prevalence of metabolic syndrome: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study // *Psychosom. Med.* 2008. V. 70. P. 986–992.

4. **Asensio C., Muzzin P., Rohner-Jeanrenaud F.** Role of glucocorticoids in the physiopathology of excessive fat deposition and insulin resistance // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2004. Vol. 28. (Suppl 4). P. S45–S52.
5. **Tsigos C., Chrousos G.P.** Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress // *J. Psychosom. Res.* 2002. Vol. 53. P. 865–871.
6. **Bjorntrop P., Rosmond R.** Hypothalamic origin of the metabolic syndrome X // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1999. Vol. 892. P. 297–307.
7. **Rosmond R., Bjorntrop P.** The hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity as a predictor of cardiovascular disease, type 2 diabetes and stroke // *J. Intern. Med.* 2000. Vol. 247. P. 188–197.
8. **Bragt M.C., Popeijus H.E.** Peroxisome proliferator-activated receptors and the metabolic syndrome // *Physiol. Behav.* 2008. Vol. 94. P. 187–197.
9. **Issemann I., Green S.** Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators // *Nature.* 1990. Vol. 347. P. 645–650.
10. **Aranda A., Pascual A.** Nuclear hormone receptors and gene expression // *Physiol. Rev.* 2001. Vol. 81. P. 1269–1304.
11. **Kliewer S.A., Xu H.E., Lambert M.H. et al.** Peroxisome proliferator-activated receptors: from gene to physiology // *Recent. Prog. Horm. Res.* 2001. Vol. 56. P. 239–263.
12. **Nunn A.V., Bell J., Barter P.** The integration of lipid-sensing and anti-inflammatory effects: how the PPARs play a role in metabolic balance // *Nuclear Recept.* 2007. Vol. 5, N 1.
13. **Escher P., Braissant O., Basu-Modak S. et al.** Rat PPAR: quantitative analysis in adult rat tissues and regulation in fasting and refeeding // *Endocrinology.* 2001. Vol. 142. P. 4195–4202.
14. **Fredenrich A., Grimaldi P.A.** PPAR delta: an uncompletely known nuclear receptor // *Diabetes Metab.* 2005. Vol. 31. P. 23–27.
15. **Душкин М.И., Хощенко О.М., Часовских М.А., Пивоварова Е.Н.** Содержанье PPAR, LXR и RXR и ДНК-связывающая активность PPAR в макрофагах в динамике воспаления у мышей // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2009. Т. 147. С. 317–321.
16. **Душкин М.И., Часовских М.И., Хощенко О.М.** Влияние агонистов PPAR α и γ и LXR на содержание ядерных гормональных рецепторов PPAR α , LXR и RXR в макрофагах и TNF α в крови мышей при остром воспалении // *Цитокины и воспаление.* 2008. Т. 7 (3). С. 9–13.
17. **Посохова Е.Н., Хощенко О.М., Часовских М.И. и др.** Синтез липидов в макрофагах при воспалении *in vivo*: влияние агонистов рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом- α и γ и ретиноидных X рецепторов // *Биохимия.* 2008. Т. 73 (2). С. 364–374.
18. **Khovidhunkit W., Kim M.-S., Memon R.A. et al.** Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host // *J. Lipid Res.* 2004. Vol. 45. P. 1169–1196.
19. **Душкин М.И., Кудинова Е.Н., Шварц Я.Ш.** Интеграция сигнальных путей регуляции липидного обмена и воспалительного ответа // *Цитокины и воспаление.* 2007. Т. 6 (2). С. 18–25.
20. **Israeli-Konarak Z., Reaven P.** Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha and atherosclerosis: from basic mechanisms to clinical implications // *Cardiology.* 2005. Vol. 103. P. 1–9.
21. **Kubota N., Terauchi Y., Kubota T. et al.** Pioglitazone ameliorates insulin resistance and diabetes by both adiponectin-dependent and -independent pathways // *J. Biol. Chem.* 2006. Vol. 281. P. 8748–8755.
22. **Perissi V., Rosenfeld M.G.** Controlling nuclear receptors: the circular logic of cofactor cycles // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2005. Vol. 6. P. 542–554.
23. **Rochette-Egly C.** Nuclear receptors: integration of multiple signaling pathways through phosphorylation // *Cell. Signal.* 2003. Vol. 15. P. 355–366.
24. **Forman B.M., Chen J., Evans R.M.** Hypolipidemic drugs, polyunsaturated fatty acids, and eicosanoids are ligands for PPAR alpha and delta // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1997. Vol. 94. P. 4312–4317.
25. **Ricote M., Glass C.K.** PPARs and molecular mechanisms of transrepression // *Biochim. Biophys. Acta.* 2007. Vol. 1771. P. 926–935.
26. **Michalik L., Wahli W.** PPARs mediate lipid signaling in inflammation and cancer // *PPAR Research.* 2008. Article ID 134059. P. 1–5.
27. **Lefebvre P., Chinetti G., Fruchart J.C. et al.** Sorting out the roles of PPAR alpha in energy metabolism and vascular homeostasis // *J. Clin. Invest.* 2006. Vol. 116. P. 571–580.
28. **Lee C.H., Olson P., Evans R.M.** Minireview: lipid metabolism, metabolic diseases, and peroxisome proliferator-activated receptors // *Endocrinology.* 2003. Vol. 144. P. 2201–2207.
29. **Kersten S., Mandard S., Escher P. et al.** The peroxisome proliferator-activated receptor alpha regulates amino acid metabolism // *FASEB J.* 2001. Vol. 15. P. 1971–1978.
30. **Huang Z., Zhou X., Nicholson A.C. et al.** Activation of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha in mice induces expression of the hepatic low-density lipoprotein receptor // *Br. J. Pharmacol.* 2008. Vol. 155. P. 596–605.
31. **Yaacob N.S., Kaderi M.A., Norazmi M.N.** Differential transcriptional expression of PPARalpha, PPARgamma1, and PPARgamma2 in the peritoneal macrophages and T-cell subsets of non-obese diabetic mice // *J. Clin. Immunol.* 2009. Vol. 29. P. 595–602.
32. **Reddy J.K., Hashimoto T.** Peroxisomal beta-oxidation and peroxisome proliferator-activated receptor alpha: an adaptive metabolic system // *Annu. Rev. Nutr.* 2001. Vol. 21. P. 193–230.
33. **Aoyama T., Peters J.M., Iritani N. et al.** Altered constitutive expression of fatty acid-metabolizing enzymes in mice lacking the peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) // *J. Biol. Chem.* 1998. Vol. 273. P. 5678–5684.
34. **Kersten S., Seydoux J., Peters J.M. et al.** Peroxisome proliferator-activated receptor alpha mediates the adaptive response to fasting // *J. Clin. Invest.* 1999. Vol. 103. P. 1489–1498.
35. **Guerre-Millo M., Rouault C., Poulain P. et al.** PPAR-alpha-null mice are protected from high-fat diet-induced insulin resistance // *Diabetes.* 2001. Vol. 50. P. 2809–2814.
36. **Kuipers I., van der Harst P., Navis G. et al.** Nuclear hormone receptors as regulators of the renin-angioten-

- sin-aldosterone system // *Hypertension*. 2008. Vol. 51. P. 1442–1448.
37. **Yagil C., Yagil Y.** Peroxisome proliferator-activated receptor alpha: friend or foe? // *Hypertension*. 2007. Vol. 50. P. 847–850.
 38. **Tordjman K.M., Semenkovich C.F., Coleman T. et al.** Absence of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha abolishes hypertension and attenuates atherosclerosis in the Tsukuba hypertensive mouse // *Hypertension*. 2007. Vol. 50. P. 945–951.
 39. **Tordjman K., Bernal-Mizrachi C., Zemany L. et al.** PPARalpha deficiency reduces insulin resistance and atherosclerosis in apoE-null mice // *J. Clin. Invest.* 2001. Vol. 107. P. 1025–1034.
 40. **Pandey N.R., Renwick J., Misquith A. et al.** Linoleic acid-enriched phospholipids act through peroxisome proliferator-activated receptors alpha to stimulate hepatic apolipoprotein A-I secretion // *Biochemistry*. 2008. Vol. 47. P. 1579–1587.
 41. **Sun Y., Alexander S.P., Garle M.J. et al.** Cannabinoid activation of PPAR alpha; a novel neuroprotective mechanism // *Br. J. Pharmacol.* 2007. Vol. 152. P. 734–743.
 42. **Gaetani S., Kaye W.H., Cuomo V. et al.** Role of endocannabinoids and their analogues in obesity and eating disorders // *Eat Weight Disord.* 2008. Vol. 13. P. E42–E48.
 43. **Thabuis C., Tissot-Favre D., Bezelgues J.B. et al.** Biological functions and metabolism of oleoylethanolamide // *Lipids*. 2008. Vol. 43. P. 887–894.
 44. **Zhu Y., Qi C., Korenberg J.R. et al.** Structural organization of mouse peroxisome proliferator-activated receptor gamma (mPPAR gamma) gene: alternative promoter use and different splicing yield two mPPAR gamma isoforms // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1995. Vol. 92. P. 7921–7925.
 45. **Evans R.M., Barish G.D., Wang Y.X.** PPARs and the complex journey to obesity // *Nat. Med.* 2004. Vol. 10. P. 355–361.
 46. **Ranowala S.M., Lazar M.A.** Peroxisome proliferator-activated receptor gamma in diabetes and metabolism // *Trends Pharmacol. Sci.* 2004. Vol. 25. P. 331–336.
 47. **Yki-Jarvinen H.** Thiozolidinediones // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 351. P. 1106–1118.
 48. **Staels B., Fruchart J.-C.** Therapeutic roles of peroxisome proliferator-activated receptor agonists // *Diabetes*. 2005. Vol. 54. P. 2460–2470.
 49. **Iwaki M., Matsuda M., Maeda N.** Induction of adiponectin, a fat-derived antidiabetic and antiatherogenic factor, by nuclear receptors // *Diabetes*. 2003. Vol. 52. P. 1655–1663.
 50. **Todorov V.T., Desch M., Schmitt-Nilsson N. et al.** Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is involved in the control of renin gene expression // *Hypertension*. 2007. Vol. 50. P. 939–944.
 51. **Savage D.B., Tan G.D., Acerini C.L. et al.** Human metabolic syndrome resulting from dominant-negative mutations in the nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor-gamma // *Diabetes*. 2003. Vol. 52. P. 910–917.
 52. **Ringseis R., Gahler S., Eder K.** Conjugated linoleic acid isomers inhibit platelet-derived growth factor-induced NF-kappaB transactivation and collagen formation in human vascular smooth muscle cells // *Eur. J. Nutr.* 2008. Vol. 47. P. 59–67.
 53. **Aas V., Rokling-Andersen M.H., Kase E.T. et al.** Eicosapentaenoic acid (20:5 n-3) increases fatty acid and glucose uptake in cultured human skeletal muscle cells // *J. Lipid Res.* 2006. Vol. 47. P. 366–374.
 54. **Kliwer S.A., Lenhard J.M., Willson T.M. et al.** A prostaglandin J2 metabolite binds peroxisome proliferator-activated receptor gamma and promotes adipocyte differentiation // *Cell*. 1995. Vol. 83. P. 813–819.
 55. **Shibata T., Kondo M., Osawa T. et al.** 15-deoxy-delta 12,14-prostaglandin J2. A prostaglandin D2 metabolite generated during inflammatory processes // *J. Biol. Chem.* 2002. Vol. 277. P. 10459–10466.
 56. **Waku T., Shiraki T., Oyama T. et al.** Structural insight into PPARgamma activation through covalent modification with endogenous fatty acids // *J. Mol. Biol.* 2009. Vol. 385 (1). P. 188–199.
 57. **Trostchansky A., Rubbo H.** Nitrate fatty acids: mechanisms of formation, chemical characterization, and biological properties // *Free Radic. Biol. Med.* 2008. Vol. 44. P. 1887–1896.
 58. **Li Y., Zhang J., Schopfer F.J. et al.** Molecular recognition of nitrated fatty acids by PPAR gamma // *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2008. Vol. 15. P. 865–867.
 59. **Villacorta L., Schopfer F.J., Zhang J. et al.** PPAR-gamma and its ligands: therapeutic implications in cardiovascular disease // *Clin. Sci. (Lond)*. 2009. Vol. 116. P. 205–218.
 60. **Barak Y., Liao D., He W. et al.** Effects of peroxisome proliferator activated receptor delta on placentation, adiposity, and colorectal cancer // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002. Vol. 99. P. 879–887.
 61. **Wang Y.X., Lee C.H., Tjep S.** Peroxisome-proliferator-activated receptor delta activates fat metabolism to prevent obesity // *Cell*. 2003. Vol. 113. P. 159–170.
 62. **Tanaka T., Yamamoto J., Iwasaki S. et al.** Activation of peroxisome proliferator-activated receptor delta induces fatty acid beta-oxidation in skeletal muscle and attenuates metabolic syndrome // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003. Vol. 100. P. 15924–15929.
 63. **Luquet S., Lopez-Soriano J., Holst D.** Roles of peroxisome proliferator-activated receptor delta (PPARdelta) in the control of fatty acid catabolism. A new target for the treatment of metabolic syndrome // *Biochimie*. 2004. Vol. 86. P. 833–837.
 64. **Sprecher D.L., Massien C., Pearce G. et al.** Triglyceride: high-density lipoprotein cholesterol effects in healthy subjects administered a peroxisome proliferator activated receptor-delta agonist // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007. Vol. 27. P. 359–365.
 65. **Pette D., Staron R.S.** Miosin isoforms, muscle fiber types and transformation // *Microsc. Res. Tech.* 2000. Vol. 50. P. 500–509.
 66. **Braissant O., Fougelle F., Scotto C. et al.** Differential expression PPARs: tissues of PPAR-alpha, -beta and -gamma in adult rat // *Endocrinology*. 1996. Vol. 137. P. 354–366.
 67. **Wang Y.X., Zhang C.L., Yu R.T. et al.** Regulation of muscle fiber and running endurance by PPARdelta // *PLoS Biol.* 2004. Vol. 2. P. e294.
 68. **Cheng L., Ding G., Qin Q. et al.** Cardiomyocyte-restricted PPAR delta deletion perturbs myocardial fatty acid oxidation and leads to cardiomyopathy // *Nat. Med.* 2004. Vol. 10. P. 1245–1250.
 69. **Luquet S., Lopez-Soriano J., Holst D. et al.** Peroxisome proliferator-activated receptor delta con-

- trols muscle development and oxidative capability // *FASEB J.* 2003. Vol. 17. P. 2299–2301.
70. **Mohoney D.J., Parise G., Melov S. et al.** Analysis of global mRNA expression in human skeletal muscle during recovery from endurance exercise // *FASEB J.* 2005. Vol. 19. P. 1498–1500.
 71. **Watt M.J., Southgate R.J., Holmes A.G. et al.** Suppression of plasma free fatty acids upregulates peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha and delta and PPAR coactivator 1 alpha in human skeletal muscle, but not lipid regulatory genes // *J. Mol. Endocrinol.* 2004. Vol. 33. P. 533–544.
 72. **Planavila A., Rodriguez-Calvo R., Jove M. et al.** Peroxisome proliferator-activated receptor beta/delta activation inhibits hypertrophy in neonatal rat cardiomyocytes // *Cardiovasc. Res.* 2005. Vol. 65. P. 832–841.
 73. **Xu H.E., Lambert M.H., Montana V.G. et al.** Molecular recognition of fatty acids by peroxisome proliferator-activated receptors // *Mol. Cell.* 1999. Vol. 3. P. 397–403.
 74. **Chawla A., Lee C.H., Barak Y. et al.** PPARdelta is a very low-density lipoprotein sensor in macrophages // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003. Vol. 100. P. 1268–1273.
 75. **Black P.H.** The inflammatory response is an integral part of the stress response: implications for atherosclerosis, insulin resistance, type II diabetes and metabolic syndrome X // *Brain Behav. Immunol.* 2003. Vol. 17. P. 350–364.
 76. **Ellins E., Halcox J., Donald A. et al.** Arterial stiffness and inflammatory response to psychophysiological stress // *Brain Behav. Immun.* 2008. Vol. 22. P. 941–948.
 77. **Seematter G., Binnert C., Martin J.L. et al.** Relationship between stress, inflammation and metabolism // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2004. Vol. 7. P. 169–173.
 78. **Tracey K.J.** The inflammatory reflex // *Nature.* 2002. Vol. 420. P. 853–859.
 79. **Bierhaus A., Wolf J., Andrassy M. et al.** A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003. Vol. 100. P. 1920–1925.
 80. **Blair A.S., Hajduch E., Litherland G.J. et al.** Regulation of glucose transport and glycogen synthesis in L6 muscle cells during oxidative stress. Evidence for cross-talk between the insulin and SAPK2/p38 mitogen-activated protein kinasesignaling pathways // *J. Biol. Chem.* 1999. Vol. 274. P. 36293–36299.
 81. **Clerk A., Cullingford T.E., Fuller S.J. et al.** Signaling pathways mediating cardiac myocyte gene expression in physiological and stress responses // *J. Cell Physiol.* 2007. Vol. 212. P. 311–322.
 82. **Shoelson S.E., Lee J., Yuan M.** Inflammation and IKK beta/I kappa B/NF-kappa B axis in obesity- and diet-induced insulin resistance // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2003. Vol. 27. Suppl. 3. P. S49–S52.
 83. **Kopp E., Ghosh S.** Inhibition of NF-kappa B by sodium salicylate and aspirin // *Science.* 1994. Vol. 265. P. 956–959.
 84. **Yuan M., Konstantopoulos N., Lee J. et al.** Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikkbeta // *Science.* 2001. Vol. 293. P. 1673–1677.
 85. **Uysal K.T., Wiesbrock S.M., Marino M.W. et al.** Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function // *Nature.* 1997. Vol. 389. P. 610–614.
 86. **Grant N., Hamer M., Steptoe A.** Social isolation and stress-related cardiovascular, lipid, and cortisol responses // *Ann. Behav. Med.* 2009. Vol. 37. P. 29–37.
 87. **Rosmond R., Dallman M.F., Bjorntorp P.** Stress-related cortisol secretion in man: relationships with abdominal obesity and endocrine, metabolic and hemodynamic abnormalities // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. Vol. 83. P. 1853–1859.
 88. **Shively C.A., Register T.C., Clarkson T.B.** Social stress, visceral obesity, and coronary artery atherosclerosis: product of a primate adaptation // *Am. J. Primatol.* 2009. Vol. 71. P. 742–751.
 89. **Raikkonen K., Hautanen A., Keltikangas-Jarvinen L.** Association of stress and depression with regional fat distribution in healthy middle-aged men // *J. Behav. Med.* 1994. Vol. 17. P. 605–616.
 90. **Lissau I., Sorensen T.I.** Parental neglect during childhood and increased risk of obesity in young adulthood // *Lancet.* 1994. Vol. 343. P. 324–327.
 91. **Kanaka-Gantenbein C., Mastorakos G., Chrousos G.P.** Endocrine-related causes and consequences of intrauterine growth retardation // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2003. Vol. 997. P. 150–157.
 92. **Wu G., Brouckaert P., Olivecova T.** Rapid downregulation of adipose tissue lipoprotein lipase activity on food deprivation: evidence that TNF-alpha is involved // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 286. P. E711–E717.
 93. **Bashan N., Dorfman K., Tarnowski T. et al.** Mitogen-activated protein kinases, inhibitory-kappaB kinase, and insulin signaling in human omental versus subcutaneous adipose tissue in obesity // *Endocrinology.* 2007. Vol. 148. P. 2955–2962.
 94. **Gao Z., Zhang X., Zuberi A. et al.** Inhibition of insulin sensitivity by free fatty acids requires activation of multiple serine kinases in 3T3-L1 adipocytes // *Mol. Endocrinol.* 2004. Vol. 18. P. 2024–2034.
 95. **Tripathy D., Mohanty P., Dhindsa S. et al.** Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects // *Diabetes.* 2003. Vol. 52. P. 2882–2887.
 96. **Ajuwon K. M., Spurlock M.E.** Palmitate activates the NF-kappaB transcription factors and induced IL-6 and TNF-alpha expression in 3T3-L1 adipocytes // *J. Nutr.* 2005. Vol. 135. P. 1841–1846.
 97. **Kim J.K., Kim Y.J., Fillmore J.J. et al.** Prevention of fat-induced insulin resistance by salicylate // *J. Clin. Invest.* 2001. Vol. 108. P. 437–446.
 98. **Weisberg S.P., McCann D., Desai M. et al.** Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue // *J. Clin. Invest.* 2003. Vol. 112. P. 1796–1808.
 99. **Makowski L., Hotamisligil G.S.** Fatty acid binding proteins – the evolucinary crossroads of inflammatory and metabolic responses // *J. Nutr.* 2004. Vol. 134. P. 2464S–2468S.
 100. **Szelenyi J., Selmeczy Z., Brozik A. et al.** Dual beta-adrenergic modulation in the immune system: stimulus-dependent effect of isoproterenol on MAPK activation and inflammatory mediator production in macrophages // *Neurochem. Int.* 2006. Vol. 49. P. 94–103.

101. **Wellen K.E., Hotamisligil G.S.** Inflammation, stress and diabetes // *J. Clin. Invest.* 2005. Vol. 115. P. 1111–1119.
102. **Kloting N., Bluher M.** Extended longevity and insulin signaling in adipose tissue // *Exp. Gerontol.* 2005. Vol. 40. P. 878–883.
103. **Myers M.G., White M.F.** The new elements of insulin signaling. Insulin receptor substrate-1 and proteins with SH2 domains // *Diabetes.* 1993. Vol. 42. P. 643–650.
104. **Gual P., Le Marchand-Brustel Y., Tanti J.F.** Positive and negative regulation of insulin signaling through IRS-1 phosphorylation // *Biochimie.* 2005. Vol. 87. P. 99–109.
105. **Hotamisligil G.S., Peraldi P., Budavari A. et al.** IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF α and obesity-induced insulin receptor substrate-1 // *Science.* 1996. Vol. 271. P. 665–668.
106. **Hotamisligil G.S.** The role of TNF α and TNF receptors in obesity and insulin resistance // *J. Intern. Med.* 1999. Vol. 245. P. 621–625.
107. **Kyriakis J.M., Avruch J.** Mammalian mitogen-activated protein kinase signal transduction pathways activated by stress and inflammation // *Physiol. Rev.* 2001. Vol. 81. P. 807–869.
108. **Hirosumi J., Tuncman G., Chang L. et al.** A central role for JNK in obesity and insulin resistance // *Nature.* 2002. Vol. 420. P. 333–336.
109. **Quinkler M., Troeger H., Eigendorff E. et al.** Enhanced 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity in stress adaptation in the guinea pig // *J. Endocrinol.* 2003. Vol. 176. P. 185–192.
110. **Lemberger T., Saladin R., Vazquez M. et al.** Expression of the peroxisome proliferator-activated receptor α gene is stimulated by stress and follows a diurnal rhythm // *J. Biol. Chem.* 1996. Vol. 271. P. 1764–1769.
111. **Purnell J.Q., Kahn S.E., Samuels M.H. et al.** Enhanced cortisol production rates, free cortisol, and 11 β -HSD-1 expression correlate with visceral fat and insulin resistance in men: effect of weight loss // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2009. Vol. 296. P. E351–E357.
112. **Stimson R.H., Walker B.R.** Glucocorticoids and 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in obesity and the metabolic syndrome // *Minerva Endocrinol.* 2007. Vol. 32. P. 141–159.
113. **Morton N.M., Paterson J.M., Masuzaki H. et al.** Novel adipose tissue-mediated resistance to diet-induced visceral obesity in 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1-deficient mice // *Diabetes.* 2004. Vol. 53. P. 931–938.
114. **Paterson J.M., Morton N.M., Fievet C. et al.** Metabolic syndrome without obesity: Hepatic overexpression of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in transgenic mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004. Vol. 101. P. 7088–7093.
115. **Steiniger H.H., Sorensen H.N., Tugwood J.D. et al.** Dexamethasone and insulin demonstrate marked and opposite regulation of the steady-state mRNA level of the peroxisomal proliferator-activated receptor (PPAR) in hepatic cells. Hormonal modulation of fatty-acid-induced transcription // *Eur. J. Biochem.* 1994. Vol. 225. P. 967–974.
116. **Chakravarthy M.V., Pan Z., Zhu Y. et al.** «New» hepatic fat activates PPAR α to maintain glucose, lipid, and cholesterol homeostasis // *Cell Metab.* 2005. Vol. 1. P. 309–322.
117. **Cha D.R., Han J.Y., Su D.M. et al.** Peroxisome proliferator-activated receptor- α deficiency protects aged mice from insulin resistance induced by high-fat diet // *Am. J. Nephrol.* 2007. Vol. 27. P. 479–482.
118. **Bernal-Mizrachi C., Weng S., Feng C. et al.** Dexamethasone induction of hypertension and diabetes is PPAR- α dependent in LDL receptor-null mice // *Nat. Med.* 2003. Vol. 9. P. 1069–1075.
119. **Markel A.L., Redina O.E., Gilinsky M.A.** Neuroendocrine profiling in inherited stress-induced arterial hypertension rat strain with stress-sensitive arterial hypertension // *J. Endocrinol.* 2007. Vol. 195. P. 439–450.
120. **Bernal-Mizrachi C., Xiaozhong L., Yin L. et al.** An afferent vagal nerve pathway links hepatic PPAR α activation to glucocorticoid-induced insulin resistance and hypertension // *Cell Metab.* 2007. Vol. 5. P. 91–102.
121. **Gonzalez-Yanes C., Serrano A., Bermudez-Silva F.J. et al.** Oleylethanolamide impairs glucose tolerance and inhibits insulin-stimulated glucose uptake in rat adipocytes through p38 and JNK MAPK pathways // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 289. P. 923–929.
122. **Subramanian S., DeRosa M.A., Bernal-Mizrachi C. et al.** PPAR α activation elevates blood pressure and does not correct glucocorticoid-induced insulin resistance in humans // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 291. P. E1365–E1371.
123. **Chakravarthy M.V., Zhu Y., Lopez M. et al.** Brain fatty acid synthase activates PPAR α to maintain energy homeostasis // *J. Clin. Invest.* 2007. Vol. 117. P. 2539–2552.
124. **Lane M.D., Wolfgang M., Cha S.H., Dai Y.** Regulation of food intake and energy expenditure by hypothalamic malonyl-CoA // *Int. J. Obes. (Lond).* 2008. Vol. 32. (Suppl. 4). P. S49–S54.
125. **Chakravarthy M.V., Lodhi I.J., Yin L. et al.** Identification of a physiologically relevant endogenous ligand for PPAR α in liver // *Cell.* 2009. Vol. 138. P. 476–488.
126. **Loftus T.M., Jaworsky D.E., Frehywot G.L. et al.** Reduced food intake and body weight in mice treated with fatty acid synthase inhibitors // *Science.* 2000. Vol. 288. P. 2379–2381.
127. **Cha S.H., Hu Z., Chohnan S. et al.** Inhibition of hypothalamic fatty acid synthase triggers rapid activation of fatty acid oxidation in skeletal muscle // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005. Vol. 102. P. 14557–14562.
128. **Cha S.H., Rodgers J.T., Puigserver P. et al.** Hypothalamic malonyl-CoA triggers mitochondrial biogenesis and oxidative gene expression in skeletal muscle: role of PGC1 α // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006. Vol. 103. P. 15410–15415.
129. **Gonzales L.W., Ballard P.L., Gonzales J.** Glucocorticoid and cAMP increase fatty acid synthetase mRNA in human fetal lung explants // *Biochim. Biophys. Acta.* 1994. Vol. 1215. P. 49–58.
130. **Dudek S.M., Semenkovich C.F.** Essential amino acids regulate fatty acid synthase expression through an

- uncharged transfer RNA-dependent mechanism // *J. Biol. Chem.* 1995. Vol. 270. P. 29323–29329.
131. **Fukuda H., Iritani N., Sugimoto T. et al.** Transcriptional regulation of fatty acid synthase gene by insulin/glucose, polyunsaturated fatty acid and leptin in hepatocytes and adipocytes in normal and genetically obese rats // *Eur. J. Biochem.* 1999. Vol. 260. P. 505–511.
 132. **Semenkovich C.F., Coleman T., Goforth R.** Physiologic concentrations of glucose regulate fatty acid synthase activity in HepG2 cells by mediating fatty acid synthase mRNA stability // *J. Biol. Chem.* 1993. Vol. 268. P. 6961–6970.
 133. **Chakravarthy M.V., Zhu Y., Yin L. et al.** Inactivation of hypothalamic FAS protects mice from diet-induced obesity and inflammation // *J. Lipid Res.* 2009. Vol. 50. P. 630–640.
 134. **Garcia-Bueno B., Madrigal J.L., Lizasoain I. et al.** Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activation decreases neuroinflammation in brain after stress in rats // *Biol. Psychiatry.* 2005. Vol. 57. P. 885–894.
 135. **Garcia-Bueno B., Madrigal J.L., Lizasoain I. et al.** The anti-inflammatory prostaglandin 15d-PGJ2 decreases oxidative/nitrosative mediators in brain after acute stress in rats // *Psychopharmacology (Berl.)*. 2005. Vol. 180. P. 513–522.
 136. **Garcia-Bueno B., Madrigal J.L., Perez-Nievas B.G. et al.** Stress mediators regulate brain prostaglandin synthesis and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation after stress in rats // *Endocrinology.* 2008. Vol. 149. P. 1969–1978.
 137. **She Q.M., Zhao J., Wang X.L. et al.** Effect of dexamethasone on peroxisome proliferator activated receptor-gamma mRNA expression in 3T3-L1 adipocytes with the human recombinant adiponectin // *Chin. Med. J. (Engl)*. 2007. Vol. 120. P. 155–158.
 138. **Yang Y.K., Chen M., Clements R.H. et al.** Human mesenteric adipose tissue plays unique role versus subcutaneous and omental fat in obesity related diabetes // *Cell Physiol. Biochem.* 2008. Vol. 22. P. 531–538.
 139. **Barish G.D., Narkar V.A., Evans R.M.** PPAR δ : a dagger in the heart of the metabolic syndrome // *J. Clin. Invest.* 2006. Vol. 116. P. 590–597.
 140. **Madrigal J.L., Kalinin S., Richardson J.C. et al.** Neuroprotective actions of noradrenaline: effects on glutathione synthesis and activation of peroxisome proliferator activated receptor delta // *J. Neurochem.* 2007. Vol. 103. P. 2092–2101.
 141. **Bechtold D.A.** Energy-responsive timekeeping // *J. Genet.* 2008. Vol. 87. P. 447–458.
 142. **Inoue I., Shinoda Y., Ikeda M. et al.** CLOCK/BMAL1 is involved in lipid metabolism via transactivation of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) response element // *J. Atheroscler. Thromb.* 2005. Vol. 12. P. 169–174.
 143. **Wang N., Yang G., Jia Z. et al.** Vascular PPARgamma controls circadian variation in blood pressure and heart rate through Bmal1 // *Cell Metab.* 2008. Vol. 8. P. 482–491.
 144. **Wang N., Symons J.D., Zhang H. et al.** Distinct functions of vascular endothelial and smooth muscle PPARgamma in regulation of blood pressure and vascular tone // *Toxicol. Pathol.* 2009. Vol. 37. P. 21–27.
 145. **Teboul M., Guillaumond F., Grechez-Cassiau A. et al.** The nuclear hormone receptor family round the clock // *Mol. Endocrinol.* 2008. Vol. 22. P. 2573–2582.
 146. **Nakano S., Inada Y., Masuzaki H. et al.** Bezafibrate regulates the expression and enzyme activity of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in murine adipose tissue and 3T3-L1 adipocytes // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 292. P. E1213–E1222.
 147. **Chen X., Li M., Sun W. et al.** Peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonist-induced down-regulation of hepatic glucocorticoid receptor expression in SD rats // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008. Vol. 368. P. 865–870.
 148. **Garcia-Bueno B., Caso J.R., Perez-Nievas B.G. et al.** Effects of peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists on brain glucose and glutamate transporters after stress in rats // *Neuropsychopharmacology.* 2007. Vol. 32. P. 1251–1260.
 149. **Ponferrada A., Caso J.R., Alou L. et al.** The role of PPARgamma on restoration of colonic homeostasis after experimental stress-induced inflammation and dysfunction // *Gastroenterology.* 2007. Vol. 132. P. 1791–1803.
 150. **Festuccia W.T., Oztezcan S., Laplante M. et al.** Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma-mediated positive energy balance in the rat is associated with reduced sympathetic drive to adipose tissues and thyroid status // *Endocrinology.* 2008. Vol. 149. P. 2121–2130.
 151. **Berthiaume M., Laplante M., Festuccia W.T. et al.** Additive action of 11beta-HSD1 inhibition and PPAR-gamma agonism on hepatic steatosis and triglyceridemia in diet-induced obese rats // *Int. J. Obes. (Lond)*. 2009. Vol. 33. P. 601–604.
 152. **Chen W., Wang L.L., Liu H.Y. et al.** Peroxisome proliferator-activated receptor delta-agonist, GW501516, ameliorates insulin resistance, improves dyslipidaemia in monosodium L-glutamate metabolic syndrome mice // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2008. Vol. 103. P. 240–246.
 153. **Rubenstrunk A., Hanf R., Hum D. et al.** Safety issues and prospects for future generations of PPAR modulators // *Biochim. Biophys. Acta.* 2007. Vol. 1771. P. 1065–1081.
 154. **Derosa G., Fogari E., D'Angelo A. et al.** Metabolic effects of telmisartan and irbesartan in type 2 diabetic patients with metabolic syndrome treated with rosiglitazone // *J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2007. Vol. 32. P. 261–268.
 155. **Bichu P., Nistala R., Khan A. et al.** Angiotensin receptor blockers for the reduction of proteinuria in diabetic patients with overt nephropathy: results from the AMADEO study // *Vasc. Health Risk Manag.* 2009. Vol. 5. P. 129–140.
 156. **Derosa G., Cicero A.F., D'Angelo A. et al.** Telmisartan and irbesartan therapy in type 2 diabetic patients treated with rosiglitazone: effects on insulin-resistance, leptin and tumor necrosis factor-alpha // *Hypertens. Res.* 2006. Vol. 29. P. 849–856.
 157. **Nakano R., Kurosaki E., Yoshida S. et al.** Antagonism of peroxisome proliferator-activated receptor γ

- prevents high-fat diet-induced obesity *in vivo* // *Biochem. Pharmacol.* 2006. Vol. 72. P. 42–52.
158. Rieusset J., Touri F., Michalik L. et al. A new selective peroxisome proliferator-activated receptor γ antagonist with antiobesity and antidiabetic activity // *Mol. Endocrinol.* 2002. Vol. 16. P. 2628–2644.
 159. Seber S., Ucak S., Basat O. et al. The effect of dual PPAR α/γ stimulation with combination of rosiglitazone and fenofibrate on metabolic parameters in type 2 diabetic patients // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2006. Vol. 71. P. 52–58.
 160. Fievet C., Fruchart J.-C., Staels B. PPAR α and PPAR γ dual agonists for the treatment of type 2 diabetes and the metabolic syndrome // *Curr. Opin. Pharmacol.* 2006. Vol. 6. P. 606–614.
 161. Balakumar P., Rose M., Ganti S.S. et al. PPAR dual agonists: are they opening Pandora's Box? // *Pharmacol. Res.* 2007. Vol. 56. P. 91–98.
 162. Gonzalez I.C., Lamar J., Iradier F. et al. Design and synthesis of a novel class of dual PPAR γ/δ agonists // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007. Vol. 17. P. 1052–1055.
 163. Xu Y., Etgen G.J., Broderick C.L. et al. Design and synthesis of dual peroxisome proliferator-activated receptors gamma and delta agonists as novel euglycemic agents with a reduced weight gain profile // *J. Med. Chem.* 2006. Vol. 49. P. 5649–5652.
 164. Wallace J.M., Schwarz M., Coward P. et al. Effects of peroxisome proliferator-activated receptor alpha/delta agonists on HDL-cholesterol in vervet monkeys // *J. Lipid Res.* 2005. Vol. 46. P. 1009–1016.
 165. Shen L., Zhang Y., Wang A. et al. Synthesis and identification of [1,2,4]thiadiazole derivatives as a new series of potent and orally active dual agonists of peroxisome proliferator-activated receptors α and δ // *J. Med. Chem.* 2007. Vol. 50. P. 3954–3963.
 166. Allen T., Zhang F., Moodie S.A. et al. Halofenate is a selective peroxisome proliferator-activated receptor γ modulator with antidiabetic activity // *Diabetes.* 2006. Vol. 55. P. 2523–2533.
 167. Feldman P.L., Lambert M.H., Henke B.R. PPAR modulators and PPAR pan agonists for metabolic diseases: the next generation of drugs targeting peroxisome proliferator-activated receptors? // *Curr. Top. Med. Chem.* 2008. Vol. 8. P. 728–749.
 168. Ramachandran U., Kumar R., Mittal A. Fine tuning of PPAR ligands for type 2 diabetes and metabolic syndrome // *Mini Rev. Med. Chem.* 2006. Vol. 6. P. 563–573.
 169. Das U.N. Essential fatty acids and their metabolites could function as endogenous HMG-CoA reductase and ACE enzyme inhibitors, anti-arrhythmic, anti-hypertensive, anti-atherosclerotic, anti-inflammatory, cytoprotective, and cardioprotective molecules // *Lipids Health Dis.* 2008. Vol. 7. P. 37–43.
 170. Marion-Letellier R., Dechelotte P., Iacucci M. et al. Dietary modulation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma // *Gut.* 2009. Vol. 58. P. 586–593.
 171. Huang T.H., Teoh A.W., Lin B.L. et al. The role of herbal PPAR modulators in the treatment of cardiometabolic syndrome // *Pharmacol. Res.* 2009. Vol. 60. P. 195–206.
 172. Li Y., Qi Y., Huang T. et al. Pomegranate flower: a unique traditional antidiabetic medicine with dual PPAR-alpha/-gamma activator properties // *Diabetes Obes. Metab.* 2008. Vol. 10. P. 10–17.
 173. Huang T.H., He L., Qin Q. et al. Salacia oblonga root decreases cardiac hypertrophy in Zucker diabetic fatty rats: inhibition of cardiac expression of angiotensin II type I receptor // *Diabetes Obes. Metab.* 2008. Vol. 10. P. 574–585.
 174. Basu A., Penugonda K. Pomegranate juice: a heart-healthy fruit juice // *Nutr. Rev.* 2009 Vol. 67. P. 49–56.

STRESS-MEDIATED MECHANISMS OF METABOLIC SYNDROME DEVELOPMENT: THE ROLE OF PEROXISOME PROLIFERATOR ACTIVATED RECEPTORS

M.V. Khrapova, M.I. Dushkin

Some aspects of peroxisome proliferator activated receptors (PPAR) involvement in regulation of stress-dependent biological processes leading to insulin resistance, lipid imbalance, hypertension and inflammation are reviewed. Analysis of literature data clearly shows the main role of PPAR in stress signal transduction following to metabolic disbalance development under prolonged stress conditions. The interplay of three PPAR isoforms functional activity with metabolic process disturbances during stress is under special emphasis. Taking into account experimental data described in literature we suggest that PPAR activation under acute stress is an adaptive response while stable PPAR hyperexpression under prolonged stress can cause insulin resistance, hypertension, and visceral obesity. The strategy of PPAR using as pharmacological targets in metabolic syndrome correction is under consideration.

Keyword: PPAR, stress, metabolic syndrome.

Поступила в редакцию 1 февраля 2011 г.