

УДК 616-0563

РАСИН М.С.

Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава

## ЛИПИДЫ, ВОСПАЛЕНИЕ И ПАТОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА: РОЛЬ РЕЦЕПТОРОВ, АКТИВИРУЕМЫХ ПРОЛИФЕРАТОРАМИ ПЕРОКСИСОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Резюме.** Хроническое системное вялотекущее неконтролируемое воспаление является основой развития многих хронических заболеваний, в том числе атеросклероза и его ишемических осложнений, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа, гепатостеатоза и многих других. Липиды (жирные кислоты и их производные — эйкозаноиды) являются медиаторами хронического воспаления. Избыточное накопление метаболически активной жировой ткани также является источником хронического воспаления из-за привлечения в нее макрофагов, выделяющих цитокины воспаления, и их активации. Рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом (PPAR), ядерные транскрипционные факторы (ЯТФ) стоят на перекрестке между липидами и воспалением, так как липиды, стимулирующие хроническое воспаление, являются лигандами — активаторами PPAR. PPAR — основные противовоспалительные факторы, тормозящие активность провоспалительных ЯТФ: активирующего протеина-1 и NFκB. Изучение биологии PPAR и их клиническое применение — путь к истинной патогенетической терапии многих хронических заболеваний.

**Ключевые слова:** липиды, воспаление, рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом.

### Введение

Жиры необходимы как источник энергии и незаменимый компонент физиологии клетки. Нет ни одного биологического процесса, в котором липиды не играли бы регуляторной роли. Это справедливо и в отношении воспаления, защитного механизма при инфекциях и травмах. В нормальных условиях воспаление контролируется, чтобы избежать повреждения тканей хозяина, и ограничено во времени. Неконтролируемое воспаление приводит к развитию хронических заболеваний [1]. Исследования последних лет показали, что нарушения обмена липидов (избыток свободных жирных кислот (ЖК) в крови и накопление метаболически активной жировой ткани в брюшной полости и других органах) являются источником хронического неконтролируемого системного воспаления.

Ядерные транскрипционные факторы (ЯТФ) — рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом (peroxysome proliferator-activating receptors — PPAR), все их три типа (альфа, бета/дельта и гамма) являются ключевыми регуляторами обмена липидов. Судя по экспериментальным и клиническим данным, PPAR обладают противовоспалительной активностью, тесно связанной с их влиянием на обмен липидов.

Особенностью изучаемых процессов является двойственная роль липидов, многие из них, являясь индукторами воспаления, одновременно активируют PPAR,

обладающие противовоспалительной активностью. При этом большое значение приобретает характер питания: соотношение насыщенных и ненасыщенных ЖК, омега-3 (ω-3) и омега-6 (ω-6) эссенциальных ЖК, уровень физической активности, а также различные стрессорные факторы и генетические особенности организма, склоняющие чашу весов в сторону воспаления или нормализации функций иммунной системы [2].

### Молекулярный механизм регуляции воспаления липидами

Липидные медиаторы осуществляют регуляцию метаболизма и воспаления через семейство из 7 транс-мембранных рецепторов, ассоциированных с G-протеином (GPCR), и Толл-подобные рецепторы (ТПР), которые активируют провоспалительные ядерные транскрипционные факторы: активирующий протеин-1 (AP-1) и ядерный фактор каппа В (NFκB) и противовоспалительные ЯТФ — PPAR. Причем некоторые липиды действуют одновременно на оба типа рецепторов, осуществляя тонкую регуляцию этих процессов. Провоспалительный медиатор — лейкотриен В<sub>4</sub> (ЛТВ<sub>4</sub>) действует через свой рецептор — BLT<sub>2</sub>, также принадлежащий к семейству

© Расин М.С., 2013

© «Международный эндокринологический журнал», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

GPCR. В макрофагах насыщенные и ненасыщенные ( $\omega$ -6) ЖК активируют воспаление через TTP2/TTP4. В отличие от этого  $\omega$ -3 ненасыщенные ЖК ингибируют экспрессию TTP2/TTP4 и дальнейшие пути воспаления, то есть обладают противовоспалительным действием [3].

## Эйкозаноиды

Особое значение в регуляции воспаления имеют эйкозаноиды (ЭЗ). Эйкозаноиды являются сигнальными молекулами, которые контролируют воспаление и иммунные процессы и оказывают влияние на развитие сердечно-сосудистой патологии, гипертензии, артритов и других хронических заболеваний. Они являются продуктами обмена  $\omega$ -6 или  $\omega$ -3 эссенциальных ЖК с 20 углеродными атомами, которые не синтезируются в организме человека и должны поступать с пищей. Арахидоновая кислота (АК) ( $\omega$ -6), а также  $\omega$ -3 ненасыщенные ЖК (докозагексаеновая (ДГК) и эйкозапентаеновая кислота (ЭПК)) являются источниками ЭЗ — продуктов циклооксигеназы, липоксигеназы и эпоксигеназы: простагландинов, простациклинов, тромбоксанов и лейкотриенов. ЭЗ из АК, кроме простагландина E2 и липоксинов, обладают преимущественно провоспалительным эффектом, продукты ДГК и ЭПК — противовоспалительным действием [4].

Диета, богатая  $\omega$ -3 ЭПК и ДГК (рыбные продукты), увеличивает инкорпорацию этих кислот в фосфолипиды мембран иммунных клеток и способствует образованию противовоспалительных продуктов этих кислот — резольвинов. Таким образом, тип ЖК определяет про- или противовоспалительный характер медиаторов, влияющих на рецепторы мембран и продукцию цитокинов [1].

## Окисленные продукты линоленовой кислоты

Энзиматически и неэнзиматически окисленные ЖК являются мощными индукторами воспаления. 13-(S)-гидроксиоктадекадиеновая кислота (13-S-HODE) и гидропероксид линоленовой кислоты, а также окисленные продукты АК (15-S-гидроксиэйкозотетраеновая кислота (15-S-HEETE) и ее гидропероксид) являются медиаторами основного ядерного провоспалительного фактора — активирующего протеина-1 [2].

## Жировая ткань и воспаление

Возникновению и поддержанию хронического воспаления (ХВ) способствуют не только циркулирующие ЖК. Большое значение имеют процессы в жировых депо, прежде всего в белой жировой ткани. Метаболически активная белая жировая ткань находится главным образом в брюшной полости, но при ожирении располагается также в скелетной и сердечной мышцах и других органах. Перегруженные липидами зрелые адипозиты продуцируют большое количество цитокинов воспаления: фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), MCP-1, CCL5, CXCL1, что приводит к инфильтрации макрофагами [2, 37] и дальнейшей активации ХВ. Это вызывает развитие инсулинорезистентности (ИР), сахарного диабета (СД) 2-го типа, атеросклероза (АС) и артериальной гипертензии (АГ) [6].

## PPAR и гомеостаз липидов

Идентификация ЖК и их производных в качестве лигандов PPAR дала уникальную возможность изучить молекулярные процессы гомеостаза липидов [85].

### PPAR $\alpha$

Жизненно важная роль PPAR $\alpha$  проявляется при голодании, так как без этого рецептора невозможно перераспределение жировых запасов из адипоцитов в другие ткани даже при условии нормального функционирования других PPAR, частично перекрывающих функции PPAR $\alpha$ . Мыши, лишенные гена PPAR $\alpha$ , при обычной диете не отличаются от нормальных. Голодание сопровождается у них гипогликемией, гипокетонемией и повышенным уровнем свободных ЖК в плазме крови, что указывает на дефект захвата и окисления ЖК в печени. В условиях богатой жирами диеты у них накапливается большое количество жиров в печени и крови.

Основная физиологическая роль PPAR $\alpha$  — реагировать активацией на поступление в печень с кровью ЖК и их производных, а также на ксенобиотики, называемые пролифераторами пероксисом (отсюда название рецепторов). Активация PPAR $\alpha$  запускает в гепатоцитах транскрипционные программы захвата, активирования и окисления ЖК в пероксисомах, микросомах и митохондриях, что дает необходимую энергию и ряд субстратов для осуществления всех остальных функций печени. Экспрессируются также гены синтеза липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и триглицеридов (ТГ). Первые экспортируются в кровь, вторые откладываются в виде внутриклеточных хиломикрон. Дезинтоксикационная функция печени также находится под контролем PPAR $\alpha$ . Агонисты PPAR $\alpha$  — фибраты широко используются в терапии дислипотеинемии (ДЛП), особенно при гипертриглицеридемии [8].

### PPAR $\beta/\delta$

PPAR $\beta/\delta$  является главным регулятором липидного обмена в мышцах, составляющих до 50 % массы тела. Действует аналогично PPAR $\alpha$ , осуществляя транскрипционную регуляцию высвобождения, транспорта и митохондриального окисления ЖК. Особое значение это имеет для сердечной мышцы, где эти рецепторы осуществляют контроль за обеспечением кардиомиоцитов энергией. В скелетных мышцах PPAR $\beta/\delta$  контролирует тип мышечных волокон и реакцию их на физические упражнения [9]. Активация PPAR $\beta/\delta$  в жировой ткани и печени ведет к улучшению липидного профиля и снижению жировых отложений посредством механизма, аналогичного действию PPAR $\alpha$ . Селективный агонист PPAR $\beta/\delta$  GW501516 увеличивает уровень циркулирующих липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), снижает уровень ТГ и инсулина у мышей с СД и макак-резус с ожирением [10]. Это исследование наряду с другими стимулирует продвижение GW501516 в клинику для лечения ДЛП и АС у больных СД 2-го типа [11].

### PPAR $\gamma$

Жизненно важная роль PPAR $\gamma$  демонстрируется при редком варианте парциальной липодистрофии, названной синдромом резистентности PPAR $\gamma$  к действию лигандов. PPAR $\gamma$  у пациентов с этим дефектом не активируется природными лигандами — ЖК, а также тиазолидиндионами (ТЗД). У них отмечается высокий уровень ХВ, тяжелая ДЛП с увеличением уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и уменьшением ЛПВП, АГ, гепатостеатоз, раннее развитие АС, инфаркты миокарда и инсульты (PPAR $\gamma$  ligand resistance syndrome) [12].

PPAR $\gamma$  полностью контролирует жировую ткань, начиная от образования адипоцитов и заканчивая процессами захвата, инкорпорации и трансформации ЖК.

Агонисты PPAR $\gamma$  — ТЗД — увеличивают экспрессию генов преимущественно в адипоцитах. Активация PPAR $\gamma$  увеличивает выработку ЖК из хиломикрон и ЛПОНП в жировой ткани, активирует экспрессию генов транспорта ЖК, их синтез, эстерификацию и продукцию адипонектина [13]. В печени PPAR $\gamma$  увеличивает экспрессию генов транспорта и поглощения липидов [14] и ингибирует гены неоглюкогенеза: пируватдегидрогеназу и фосфоенолпируваткарбоксикиназу [15]. ТЗД снижают уровень ЛПНП, особенно малых плотных частиц [16].

### Протективная роль PPAR в воспалении, индуцируемом липидами, и их клиническое значение

Ненасыщенные ЖК, насыщенные ЖК, лейкотриен В<sub>4</sub>, 8-НЕТЕ, 8,9-ЕЕТ, 11,12-ЕЕТ, олеоилэтаноламид, пальмитоилэтаноламид являются лигандами PPAR $\alpha$ ; ненасыщенные ЖК, насыщенные ЖК, карбапростаглин и продукты ЛПОНП — лигандами PPAR $\beta/\delta$ ; ненасыщенные, окисленные и нитросилированные ЖК, 15-НЕТЕ, 9-НОДЕ, 13-НОДЕ, 13-оксо-ОДЕ, 15-деокси-D12,14-PGJ<sub>2</sub>, циклический фосфолипид — фосфатидиновая кислота и окисленные ЛПНП — лигандами PPAR $\gamma$ .

Липидные медиаторы, упомянутые выше, являются лигандами для PPAR и для GPCR, ТПР и рецептора лейкотриена В<sub>4</sub> (BLT<sub>2</sub>) [17], дисфункция которых может быть причиной воспаления и иммунных расстройств [18]. Липидные медиаторы присоединяются либо к GPCR, либо к PPAR, либо к обоим рецепторам, вызывая различные эффекты, позволяющие тонко регулировать гомеостатические механизмы, тесно ассоциированные с метаболическими расстройствами и воспалением [19].

Одновременная активация GPCR и PPAR вызывает различные эффекты: от антагонизма до синергизма и модуляции экспрессии обоих рецепторов. ТПР распознают молекулы патогенных микроорганизмов и активируют неспецифическую и антигензависимую иммунную защиту. Они также ассоциированы с воспалительными и аутоиммунными заболеваниями.

В макрофагах насыщенные ЖК провоцируют воспалительную реакцию посредством экспрессии ТПР<sub>2</sub>/ТПР<sub>4</sub>, убиквитинацию (посттрансляционное присоединение к белкам протеина — убиквитина или родственного ему SUMO1, с последующим разрушением или изменением функции «меченого» белка) и деградацию комплекса корепрессоров в промоутерах провоспалительных генов и активацию р65-р50 гетеродимера NF $\kappa$ B. Это позволяет NF $\kappa$ B транслоцироваться в ядро и присоединиться к промотерам провоспалительных генов. Если же одновременно активируется лигандами PPAR $\gamma$ , то часть молекул этого рецептора конъюгируется с SUMO1. PPAR $\gamma$ , сумоилированные и связанные с лигандами, присоединяются к корепрессору N-CoR и ингибируют деградацию корепрессорного комплекса 19S протеосомы, поддерживая активную репрессию провоспалительных генов [20].

Антивоспалительный эффект PPAR осуществляется посредством различных механизмов: транскрепрессии (непосредственного взаимодействия белков, стабилизирующего комплекс «рецептор — корепрессор» и блокирующего транскрипционную активность ЯТФ) NF $\kappa$ B, индукции I $\kappa$ B, растворимого антагониста ИЛ-1 [21]. У женщин сумоуляция PPAR $\alpha$  вызывает репрессию цитохрома P-450 гена Cyp7b1, что обуславливает протективный эффект при эстроген- и воспалительном холестазе и токсикозе [22].

### PPAR $\alpha$

Взаимосвязь между липидами, воспалением и PPAR демонстрирует лейкотриен В<sub>4</sub>, который является провоспалительным медиатором и одновременно лигандом PPAR $\alpha$ . PPAR $\alpha$  увеличивает экспрессию генов  $\beta$ -окисления ЖК и P450, которые разрушают лейкотриен В<sub>4</sub>, нейтрализуя таким образом его провоспалительный эффект [23].

Фибраты, агонисты PPAR $\alpha$  снижают уровень ХВ, уменьшая продукцию провоспалительных цитокинов клетками иммунной системы [24]. PPAR $\alpha$  увеличивает экспрессию ингибитора NF $\kappa$ B (I $\kappa$ B), блокирующего транслокацию NF $\kappa$ B в ядро, и антагониста рецептора интерлейкина-1. Наиболее изучен механизм транскрепрессии, свойственный всем PPAR, в результате которого деактивируются основные регуляторы воспаления: NF $\kappa$ B, АТ-1 и факторы активации Т-лимфоцитов (NFAT), трансдьюсеры сигналов и активаторы транскрипции [25]. Это ведет к уменьшению продукции молекул адгезии VCAM-1 в клетках эндотелия. В эндотелии PPAR $\alpha$ , активированные синтетическими агонистами или продуктами гидролиза ТГ, ингибируют синтез молекул адгезии. Они также подавляют воспаление в гладкомышечных клетках сосудов и осуществляют другие противовоспалительные эффекты, ингибируя ключевые медиаторы воспаления: NF $\kappa$ B и AP-1. В ГКМС PPAR $\alpha$  лимитирует пролиферацию, контролируя ингибитор циклинзависимой киназы и опухолевого супрессора p16INK4a. PPAR $\alpha$  подавляет экспрессию генов фибриногена, С-реактивного протеина, амилоид-3-компонента, липокалина-2, метал-

лотионеинов, амилоида-2 сыворотки и др. [26]. Таким образом, и на системном, и на тканевом, и на клеточном уровнях PPAR $\alpha$  демонстрируют противовоспалительную активность.

Большой интерес представляют взаимоотношения PPAR $\alpha$  и глюкокортикоидного (ГК) рецептора. PPAR $\alpha$  потенцирует противовоспалительный эффект ГК и ингибирует гиперинсулинемию, что позволяет устранить неприятные побочные действия глюкокортикоидов при использовании их совместно с агонистами PPAR $\alpha$  [27].

### PPAR $\beta/\delta$

Рассматриваются различные механизмы противовоспалительной активности PPAR $\beta/\delta$ : ингибция NF $\kappa$ B, индукция противовоспалительного корепрессора В-клеточной лимфомы (BCL-6) и противовоспалительных медиаторов типа TGF- $\beta$  [28]. PPAR $\beta/\delta$  препятствует развитию воспаления, подавляя фосфорилирование ERK1/2, и обуславливает сдвиг фенотипа макрофагов в сторону противовоспалительных M2 путем активации трансдюсера сигналов и активатора транскрипции 6 (STAT6) [29]. PPAR $\beta/\delta$  корригирует атерогенную ДЛП, снижая уровень ТГ плазмы и повышая уровень холестерина ЛПВП. PPAR $\beta/\delta$  также регулирует доступность BCL-6 — протеина, тормозящего воспаление, который отщепляется от PPAR $\beta/\delta$  при присоединении лиганда, то есть выполняет роль противовоспалительного переключателя, контролирующего воспалительную активность макрофагов и атерогенез. В скелетных мышцах PPAR $\beta/\delta$  лиганды активируют транспорт и окисление ЖК, что снижает индуцируемое ЖК воспаление и ИР. В жировой ткани PPAR $\beta/\delta$  препятствуют активации NF $\kappa$ B, снижая продукцию цитокинов воспаления. В дополнение активация PPAR $\beta/\delta$  в сердце препятствует его гипертрофии и улучшает течение кардиомиопатии [29].

### PPAR $\gamma$

Показана ведущая роль активации NF $\kappa$ B макрофагов в развитии воспаления и нарушений липидного и углеводного обмена у больных СД 2-го типа. Состояние перманентной активации NF $\kappa$ B И.П. Кайдашев предложил называть синдромом прекодиционирования NF $\kappa$ B, что, по его мнению, лежит в основе развития ИР [30]. Недавно им же выдвинута концепция о МС как следствии гиперактивации (прекодиционирования) ядерного транскрипционного фактора каппа В [31].

PPAR $\gamma$  являются антагонистами NF $\kappa$ B, что, вероятно, лежит в основе их противовоспалительной активности. В лаборатории И.П. Кайдашева А.М. Расин с соавторами [32] в серии экспериментов показали, что агонист PPAR $\gamma$  — розиглитазон — стимулирует апоптоз моноцитов/макрофагов, выделенных из крови больных с явлениями метаболического синдрома, снижает продукцию ими реактивного кислорода и ФНО- $\alpha$  [33], что свидетельствует о противовоспалительной и потенциально противоатеросклеротической активности PPAR $\gamma$  [34]. Эти данные подтверждены во многих исследованиях [35].

Согласно данным, приведенным К. Oshima и соавт. [35], лиганды PPAR $\gamma$  снижают экспрессию провоспалительных цитокинов Т-лимфоцитами, уменьшают продукцию ИЛ-2 и снижают воспаление в кишечнике путем перехода от Th1- к Th2-ответу. Недавно установлено, что PPAR $\gamma$  избирательно контролируют активность регуляторных Th17-клеток. PPAR $\gamma$  подавляют дифференциацию Th17-клеток путем подавления ретиноид-кислотного рецептора (RoR $\gamma$ t), но не влияют на дифференциацию Th1, Th2 и других регуляторных Т-клеток (Treg). Treg играют важную роль в патогенезе АС и являются новой мишенью для фармакологического контроля. Различные агонисты PPAR $\gamma$  стимулируют трансформацию эффекторных Т-клеток в регуляторные [37].

PPAR $\gamma$  экспрессированы в В-лимфоцитах людей и мышей. В большинстве исследований указывают на апоптотический эффект эндогенных и синтетических лигандов PPAR $\gamma$  в отношении нормальных В-клеток и клеток В-лимфомы. Этот эффект осуществляется путем активации митогенактивируемой протеинкиназы, ингибирования ЯТФ каппа В и активации CD40. ДК — антигенпрезентирующие клетки, представляющие многие антигены Т-клеткам и осуществляющие связь между врожденным и приобретенным иммунитетом. Лиганды PPAR $\gamma$  угнетают продукцию ИЛ-12 и других цитокинов и хемокинов CXCL1, ингибируют созревание ДК и уменьшают экспрессию CD1a, CD40, CD80, CD83 и хемокинов. Это свидетельствует о том, что активация PPAR $\gamma$  уменьшает способность ДК стимулировать пролиферацию лимфоцитов и их антиген-специфический ответ при воспалении [37].

При ДЛП наблюдается нейтрофильный лейкоцитоз. Нейтрофилы рекрутируются в очаги воспаления сосудов при помощи специфических хемокинов CC3 1, 2, 5 и CXCL32 [37]. Апоптотические нейтрофилы привлекают моноциты сигналами «найди меня» и «съешь меня». В многочисленных исследованиях показано, что PPAR $\gamma$  экспрессированы в нейтрофилах и подавляют их воспалительную миграцию и инфильтрацию [36].

## Заключение и перспективы дальнейших исследований

Агонисты PPAR применяются в клинике для лечения АС. Установлен позитивный эффект фибратов и по крайней мере одного из «полных» агонистов PPAR $\gamma$  — ТЗД пиоглитазона. Проводятся экспериментальные и клинические исследования возможности их применения при широком спектре заболеваний, связанных с ХВ. Приведенные в настоящем обзоре данные свидетельствуют о том, что этот эффект базируется как на коррекции ДЛП, так и на противовоспалительном потенциале PPAR. Ввиду наличия серьезных побочных эффектов у ТЗД активно изучается действие частичных, неполных агонистов PPAR $\gamma$ , а также двойных и тройных агонистов PPAR. Полученные данные указывают на необходимость оценки как гиполлипидемического, так и противовоспалительного эффекта новых препаратов.



## Список литературы

1. Calder P.C.  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2006. — Vol. 83. — P. 1505-1519.
2. Wahli W., Michlik L. PPARs at the crossroads of lipid signaling and inflammation // *Trends in Endocrinology and Metabolism.* — 2012. — Vol. 23, № 7. — P. 351-363.
3. Dasu M.R. et al. Toll-like receptors and diabetes: a therapeutic perspective // *Clin. Sci.* — 2012. — Vol. 122. — P. 203-214.
4. Shimizu T. Lipid mediators in health and disease: enzymes and receptors as therapeutic targets for the regulation of immunity and inflammation // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* — 2009. — Vol. 49. — P. 123-150.
5. Mandard S., Patsouris D. Nuclear Control of the Inflammatory Response in Mammals by Peroxisome Proliferator-Activated Receptors // *PPAR Research.* — 2013. — Vol. 2013. Article ID 613864, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/613864>
6. Ferre P. The biology of peroxisome proliferator-activated receptors. Relationship with lipid metabolism and insulin sensitivity // *Diabetes.* — 2004. — Vol. 53. — P. 43-50.
7. Forman B.M., Tontonoz P., Chen J. et al. 15-Deoxy-12, 14-prostaglandin J2 is a ligand for the adipocyte determination factor PPAR $\gamma$  // *Cell.* — 1995. — Vol. 83. — P. 803-812.
8. Rakhshandehroo M., Knoch B., Muller M. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha target genes // *PPAR Research.* — 2010. ID 612089. doi:10.1155/2010/612089.
9. Ehrenborg E., Krook A. Regulation of skeletal muscle physiology and metabolism by peroxisome proliferator-activated receptor  $\delta$  // *Pharmacological Reviews.* — 2009. — Vol. 61, № 3. — P. 373-393.
10. Oliver W.R., Shenk J.L., Snaith M.R. A selective peroxisome proliferator-activated receptor delta agonist promotes reverse cholesterol transport // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* — 2001. — Vol. 24, № 98(9). — P. 5306-5311.
11. Bishop-Bailey D., Bystrom O. Emerging roles of peroxisome proliferator-activated receptor- $\beta/\delta$  in inflammation // *Pharmacology and Therapeutics.* — 2009. — Vol. 124. — P. 141-150.
12. George J. Mechanisms of disease: the evolving role of regulatory T cells in atherosclerosis // *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine.* — 2008. — Vol. 5, № 9. — P. 531-540.
13. Maeda N., Takahashi M., Funahashi T. et al. PPAR-gamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein // *Diabetes.* — 2001. — Vol. 50. — P. 2094-2099.
14. Memon R.A., Tecott L.H., Nonogaki K. Up-regulation of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR $\alpha$  and PPAR $\gamma$ ) messenger ribonucleic acid expression in the liver in murine obesity: troglitazone induces expression of PPAR-responsive adipose tissue-specific genes in the liver of obese diabetic mice // *Endocrinology.* — 2000. — Vol. 141. — P. 4021-4031.
15. Way J.M., Harrington W.W., Brown K.K. et al. Comprehensive messenger ribonucleic acid profiling reveals that peroxisome proliferator activated receptor gamma activation has coordinate effects on gene expression in multiple insulin-sensitive tissues // *Endocrinology.* — 2001. — Vol. 142. — P. 1269-1277.
16. Desvergne B., Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism // *Endocr. Rev.* — 1999. — Vol. 20. — P. 649-688.
17. Shimizu T. Lipid mediators in health and disease: enzymes and receptors as therapeutic targets for the regulation of immunity and inflammation // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* — 2009. — Vol. 49. — P. 123-150.
18. Bensinger S.J., Tontonoz P. Integration of metabolism and inflammation by lipid-activated nuclear receptors // *Nature.* — 2008. — Vol. 454. — P. 470-474.
19. Varga T. et al. PPARs are a unique set of fatty acid regulated transcription factors controlling both lipid metabolism and inflammation // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2011. — Vol. 1812. — P. 1007-1022.
20. Straus D.S., Glass C.K. Anti-inflammatory actions of PPAR ligands: new insights on cellular and molecular mechanisms // *Trends Immunol.* — 2007. — Vol. 28. — P. 551-558.
21. Stienstra R. et al. The interleukin-1 receptor antagonist is a direct target gene of PPAR-alpha in liver // *J. Hepatol.* — 2007. — Vol. 46. — P. 869-887.
22. Leuenberger N. et al. Sumoylated PPAR-alpha mediates sex-specific gene repression and protects the liver from estrogen-induced toxicity in mice // *J. Clin. Invest.* — 2009. — Vol. 119. — P. 3138-3148.
23. Narala V.R. et al. Leukotriene B4 is a physiologically relevant endogenous peroxisome proliferator-activated receptor-alpha agonist // *J. Biol. Chem.* — 2010. — Vol. 285. — P. 22067-22074.
24. Okopień B. et al. Monocyte release of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta in primary type IIa and IIb dyslipidemic patients treated with statins or fibrates // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2005. — Vol. 46 (3). — P. 377-386.
25. Poulsen L.L. et al. PPARs: fatty acid sensors controlling metabolism // *Cell. Dev. Biol.* — 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semcdb.2012.01.003>.
26. Stienstra R., Mandard S., Tan N.S. et al. The Interleukin-1 receptor antagonist is a direct target gene of PPAR $\alpha$  in liver // *J. Hepatology.* — 2007. — Vol. 46. — P. 869-877.
27. Bougarne N. et al. PPAR-alpha blocks glucocorticoid receptor alpha-mediated transactivation but cooperates with the activated glucocorticoid receptor alpha for transrepression on NF-kappaB // *Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A.* — 2009. — Vol. 106. — P. 7397-7402.
28. Kang K., Reilly S.M., Karabacak V. et al. Adipocyte-derived Th2 cytokines and myeloid PPAR $\delta$  regulate macrophage polarization and insulin sensitivity // *Cell. Metabolism.* — 2008. — Vol. 7 (6). — P. 485-495.
29. Coll T., Barroso E., Alvarez-Guardia D. The role of peroxisome proliferator-activated receptor  $\beta/\delta$  on the inflammatory basis of metabolic disease // *PPAR Res.* — 2010. — Vol. 2010. — P. 368-467.
30. Кайдашев И.П. NF-kB-сигнализация как основа развития системного воспаления, инсулинорезистентности, липотоксичности, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза / И.П. Кайдашев // *Международный эндокринологический журнал.* — 2011. — Т. 3(35). — С. 35-40.
31. Кайдашев И.П., Расін О.М., Микитюк М.В., Расін М.С. Аторвастатин та розиглітазон індукують апоптоз моноцитів/макрофагів крові: роль поліморфізму гена PPAR $\gamma$  // *Ліки.* — 2007. — № 4. — С. 55-58.
32. Расін О.М. Молекулярні механізми протизапальної дії глітазонів та статинів: роль PPAR- $\gamma$  / О.М. Расін, І.П. Кай-

дашев, М.С. Расин // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2007. — № 6(12). — С. 71-76.

33. Расин А.М., Кайдашев И.П., Расин М.С. Peroxisome proliferator-activated receptors and their role in systemic inflammation, atherogenesis, arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease (review of literature) // Український терапевтичний журнал. — 2006. — № 2. — С. 100-108.

34. Takata Y., Liu J. PPAR-delta mediated antiinflammatory mechanisms inhibit angiotensin II-accelerated atherosclerosis // Proc. Natl Acad. Sci. U. S. A. — 2008. — Vol. 105(11). — P. 4277-4282.

35. Oshima K., Mogi M., Horiuchi M. Role of peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  in vascular inflammation // Journal of International Vascular Medicine. — 2012. — Internet resource.

36. Hirabara S.M. et al. Molecular targets related to inflammation and insulin resistance and potential interventions // Journal of Biomedicine and Biotechnology. — Internet resource. Vol. 2012 (2012).

37. Sample R.K., Krishna V., Chatterjee K., O'Rahilly S. PPAR $\gamma$  and human metabolic disease // J. Clin. Invest. — 2006. — Vol. 116(3). — P. 581-589.

Получено 22.07.13 □

Расин М.С.

Українська медична стоматологічна академія,  
м. Полтава

### ЛІПІДИ, ЗАПАЛЕННЯ І ПАТОЛОГІЯ ЛЮДИНИ: РОЛЬ РЕЦЕПТОРІВ, ЩО АКТИВУЮТЬСЯ ПРОЛІФЕРАТОРАМИ ПЕРОКСИСОМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

**Резюме.** Хронічне системне уповільнене неконтрольоване запалення є основою розвитку багатьох хронічних захворювань, у тому числі атеросклерозу та його ішемічних ускладнень, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2-го типу, гепатостеатозу та багатьох інших. Ліпіди (жирні кислоти та їх похідні — ейкозаноїди) є медіаторами хронічного запалення. Надмірне нагромадження метаболічно активної жирової тканини також є джерелом хронічного запалення через залучення до неї макрофагів, що виділяють цитокіни запалення, і їх активації. Рецептори, що активуються проліфераторами пероксисом (PPAR), ядерні транскрипційні фактори (ЯТФ) стоять на перехресті між ліпідами і запаленням, оскільки ліпіди, які стимулюють хронічне запалення, є лігандами — активаторами PPAR. PPAR — основні протизапальні фактори, що гальмують активність прозапальних ЯТФ: активуючого протеїну-1 і NF $\kappa$ B. Вивчення біології PPAR та їх клінічне застосування — шлях до істинної патогенетичної терапії багатьох хронічних захворювань.

**Ключові слова:** ліпіди, запалення, рецептори, що активуються проліфераторами пероксисом.

Rasin M.S.

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava,  
Ukraine

### LIPIDS, INFLAMMATION AND PATHOLOGY OF THE HUMAN: ROLE OF PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTORS (LITERATURE REVIEW)

**Summary.** Chronic systemic indolent uncontrolled inflammation is the basis for the development of many chronic diseases, including atherosclerosis and its ischemic complications, hypertension, type 2 diabetes mellitus, hepatosteatosis and many others. Lipids (fatty acids and their derivatives — eicosanoids) are the mediators of the chronic inflammation. Excessive accumulation of metabolically active adipose tissue is also a source of chronic inflammation due to involvement in it of macrophages, which secrete inflammatory cytokines, and their activation. The peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR), nuclear transcription factors (NTF) stand at the crossroads between lipids and inflammation, since lipids, stimulating chronic inflammation, are ligands — PPAR activators. PPAR — the main anti-inflammatory factors, inhibiting the activity of proinflammatory NTF: activating protein-1 and NF $\kappa$ B. Studying biology of PPAR and their clinical application — the way to true pathogenetic treatment of many chronic diseases.

**Key words:** lipids, inflammation, receptors, peroxisome proliferator-activated receptors.