

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

© Герасименко Н. Д.

УДК 616. 89-053. 9 615. 21:616. 12-008. 331. 1

Герасименко Н. Д.

ЛИПИДЫ, ВОСПАЛЕНИЕ И ПАТОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА: РОЛЬ РЕЦЕПТОРОВ, АКТИВИРУЕМЫХ ПРОЛИФЕРАТОРАМИ ПЕРОКСИСОМ

Высшее государственное учебное заведение Украины

«Украинская медицинская стоматологическая академия»

(г. Полтава)

Работа является фрагментом научно-исследовательской темы «Разработка стратегии использования эпигенетических механизмов для профилактики и лечения болезней, связанных с системным воспалением», № государственной регистрации 0114U000784.

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, 8]. 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 является источником хронического неконтролируемого системного воспаления (ХВ) [2].

Ядерные транскрипционные факторы (ЯТФ) – рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом (peroxisome proliferator-activating receptors, PPAR), всего 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 которых, являясь индукторами воспаления, одновременно активируют PPAR, обладающие противовоспалительной активностью. При этом большое значение приобретает характер питания: соотношение насыщенных и ненасыщенных ЖК, омега-3 (н-3) и омега-6 (н-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 [34].

Молекулярный механизм регуляции воспаления липидами. Липидные медиаторы осуществляют регуляцию метаболизма и воспаления через семейство из 7 трансмембранных рецепторов, ассоциированных с G-протеином (GPCR), и Толл-подобные рецепторы (ТПР), которые активируют провоспалительные ядерные транскрипционные факторы (ЯТФ): 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 В4 (ЛТВ4) действует через свой рецептор – BLT2, также принадлежащий к семейству GPCR. В макрофагах насыщенные и ненасыщенные (н-6) ЖК активируют воспаление через ТПР2/ТПР4. В отличие от этого, н-3 ненасыщенные ЖК ингибируют экспрессию ТПР2/ТПР4 и дальнейшие пути воспаления, то есть обладают противовоспалительным действием [10].

Эйкозаноиды. Особое значение в регуляции воспаления имеют эйкозаноиды. Эйкозаноиды (ЭЗ) являются сигнальными молекулами, которые контролируют воспаление и иммунные процессы и оказывают влияние на развитие сердечнососудистой патологии, гипертонии, артритов и других хронических заболеваний. Они являются продуктами обмена н-6 или н-3 эссенциальных ЖК с 20 углеродными атомами, которые не синтезируются в организме человека и должны поступать с пищей. Арахидоновая кислота (АК) (н-6), н-3: докозагексаеновая (ДГК) и эйкозопентаеновая кислота (ЭПК), источники ЭЗ – продуктов циклооксигеназы, липооксигеназы и эпиксигеназы: простагландинов, простаглицлинов, тромбоксанов и лейкотриенов. ЭЗ из АК, кроме простагландина E2 и липоксинов обладают преимущественно провоспалительным эффектом, продукты из ДГК и ЭПК – противовоспалительным действием [29].

Диета, богатая н-3 ЭПК и ДГК из рыбных продуктов, увеличивает инкорпорацию этих кислот в фосфолипиды мембран иммунных клеток и способствуют образованию противовоспалительных продуктов этих кислот – резольвинов. Таким образом, тип ЖК определяет про- или противовоспалительный характер

медиаторов, влияющих на рецепторы мембран и продукцию цитокинов [34].

Оксисленные продукты линоленовой кислоты. Энзиматически – и неэнзиматически – окисленные ЖК являются мощными индукторами воспаления. 13-(S)-гидроксиоктадекадиеновая кислота (13-S-ГОДЕ) и гидропероксид линоленовой кислоты (13-ГПОДЕ), а также окисленные продукты АК: 15-S-гидроксиэйкозотетраеновая кислота (15-S-ГЕТЕ) и ее гидропероксид (15-S-ГПЕТЕ) являются медиаторами основного ядерного провоспалительного фактора: активирующего протеина -1 (AP-1) [20].

Жировая ткань и воспаление. Не только циркулирующие ЖК способствуют возникновению и поддержанию ХВ. 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 адипоциты продуцируют большое количество цитокинов воспаления: фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α), MCP-1, CCL5, CXCL1, что приводит к инфильтрации ее макрофагами и дальнейшей активации ХВ. Это вызывает развитие инсулинорезистентности (ИР), сахарного диабета 2 типа (СД2), атеросклероза (АС) и артериальной гипертензии (АГ) [26].

PPAR и гомеостаз липидов. Идентификация ЖК и их производных в качестве лигандов PPAR дало уникальную возможность изучить молекулярные процессы гомеостаза липидов [13].

PPARα. Жизненно важная роль PPARα 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 PPARα. Мыши, лишённые гена PPARα, на 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 они накапливают большое количество жиров в печени и крови. Основная физиологическая роль PPARα – реагировать активацией на поступление в печень с кровью ЖК и их производных, а также на ксенобиотики, называемые «пролифераторами пероксисом» (отсюда название рецепторов). Активация PPARα 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 PPARα. Агонисты PPARα – фибраты, широко

используются в терапии ДЛП, особенно при гипертриглицеридемии [28].

PPARβ/δ. PPARβ/δ является главным регулятором липидного обмена в мышцах, составляющих до 50% массы тела. Действует аналогично PPARα, 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 PPARβ/δ контролирует тип мышечных волокон и реакцию их на физические упражнения [12]. Активация PPARβ/δ в жировой ткани и печени ведет к улучшению липидного профиля и снижению жировых отложений механизмом, аналогичным действию PPARα. Селективный агонист PPARβ/δ GW501516 увеличивает уровень циркулирующих липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), снижает уровень ТГ и инсулина у мышей с СД и макак-резус с ожирением [24]. Это исследование, наряду с другими, стимулирует продвижение GW501516 в клинику для лечения дислипидемии (ДЛП) и АС у больных СД2 [6].

PPARγ. Жизненно важную роль PPARγ демонстрирует редкий вариант парциальной липодистрофии, названный «синдромом резистентности PPARγ к действию лигандов». PPARγ, у пациентов с этим дефектом, не активируется природными лигандами – ЖК, а также тиазолидинонами (ТЗД). У них отмечается высокий уровень ХВ, тяжелая ДЛП с увеличением липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и уменьшением ЛПВП, АГ, гепатостеатоз, раннее развитие АС, инфаркты миокарда и инсульты. (PPARγ ligand resistens syndrome) [15].

PPARγ – полностью контролирует жировую ткань, начиная от образования адипоцитов и кончая процессами захвата, инкорпорации и трансформации ЖК. Агонисты PPARγ – ТЗД, увеличивают экспрессию генов преимущественно в адипоцитах. Активация PPARγ увеличивает реализацию ЖК из хиломикрон и ЛПОНП в жировой ткани, активирует экспрессию генов транспорта ЖК, их синтез, эстерификацию и продукцию адипонектина [19]. В печени PPARγ увеличивает экспрессию генов транспорта и поглощения липидов [21] и ингибируют гены неогликогенеза: пируватдегидрогеназу и фосфоэнолпируваткарбоксикиназу [34]. ТЗД снижают уровень ЛПНП, особенно малых плотных частиц [8].

Протективная роль PPAR в воспалении, индуцируемым липидами, и ее клиническое значение. Ненасыщенные ЖК, насыщенные ЖК, лейкотриен В4 (ЛТВ4), 8- ГЕТЕ, 8,9 –ЕЕТ, 11,12-ЕЕТ, олеилэтаноламид (ОЭА), пальмитоилэтаноламид (ПЭА) являются лигандами PPARα. Ненасыщенные ЖК, насыщенные ЖК, карбапростациклин и продукты ЛПОНП являются лигандами PPAR β/δ. Ненасыщенные, окисленные и нитроксилированные ЖК, 15- ГЕТЕ, 9- ГОДЕ, 13- ГОДЕ, 13- оксо–ОДЕ, 15- деокси– D12,14- PGJ2, циклический фосфолипид – фосфатидиновая кислота (ЦФК) и окисленные ЛПНП являются лигандами PPARγ.

Липидные медиаторы, упомянутые выше, являются лигандами для PPAR и для GPCR, TPR и рецептора лейкотриена B₄ (BLT2) [29], дисфункция которых может быть причиной воспаления и иммунных расстройств [5]. Липидные медиаторы присоединяются либо к GPCR, либо к PPAR, или к обоим рецепторам, вызывая различные эффекты, позволяющие тонко регулировать гомеостатические механизмы, тесно ассоциированные с метаболическими расстройствами и воспалением [33].

Одновременная активация GPCR и PPAR вызывает различные эффекты: от антагонизма до синергизма и модуляции экспрессии обоих рецепторов. TPR распознают молекулы патогенных микроорганизмов и активируют неспецифическую и антигензависимую иммунную защиту. Они также ассоциированы с воспалительными и аутоиммунными заболеваниями [5].

В макрофагах насыщенные ЖК провоцируют воспалительную реакцию через экспрессию TPR2/TPR4, убиквитинацию и деградацию комплекса корепрессоров в промотерах провоспалительных генов и активацию p65-p50 гетеродимера NFκB. Это позволяет NFκB транслоцироваться в ядро и присоединиться к промотерам провоспалительных генов. Если же одновременно активируется лигандами PPARγ, то часть молекул этого рецептора конъюгируется с SUMO1. PPARγ, сумоилированные и связанные с лигандами, присоединяются к корепрессору N-CoR и ингибируют деградацию корепрессорного комплекса 19S протеосомами, поддерживая активную репрессию провоспалительных генов [31]. Убиквитинация и сумоилирование – посттрансляционное присоединение к белкам протеина – убиквитина или родственного ему SUMO1, с последующим разрушением или изменением функции «меченого» белка.

Антивоспалительный эффект PPAR осуществляется различными механизмами: трансрепрессией NFκB, индукцией IκB, растворимого антагониста ИЛ-1 [30]. У женщин сумоуляция PPARα вызывает репрессию цитохрома P-450 гена Cyp7b1, что обуславливает протективный эффект при эстроген- и воспалительном холестазах и токсикозе [18].

Трансрепрессия – это непосредственное взаимодействие белков, стабилизирующее комплекс рецептор-корепрессор и блокирующее транскрипционную активность ЯТФ.

PPARα. Взаимосвязь между липидами, воспалением и PPAR демонстрирует лейкотриен B₄, который является провоспалительным медиатором и, одновременно, лигандом PPARα. PPARα увеличивает экспрессию генов – окисления ЖК и P450, которые разрушают лейкотриен B₄, таким образом, нейтрализуя его провоспалительный эффект [22].

Фибраты, агонисты PPARα, снижают уровень ХВ, уменьшая продукцию провоспалительных цитокинов клетками иммунной системы [23]. PPARα увеличивает экспрессию ингибитора NFκB (IκB), блокирующего транслокацию NFκB в ядро и антагониста рецептора интерлейкина-1. Наиболее изучен механизм трансрепрессии, свойственный всем PPAR,

в результате которого деактивируются основные регуляторы воспаления: NFκB, AT-1 и факторы активации Т-лимфоцитов (NFAT), трансдьюсеры сигналов и активаторы транскрипции [27]. Это ведет к уменьшению продукции молекул адгезии VCAM-1 в клетках эндотелия. В эндотелии PPARα, активированные синтетическими агонистами или продуктами гидролиза ТГ, ингибируют синтез молекул адгезии. Они также подавляют воспаление в гладкомышечных клетках сосудов (ГМКС) и осуществляют другие противовоспалительные эффекты, ингибируя ключевые медиаторы воспаления: NFκB и AP-1. В ГМКС PPARα лимитирует пролиферацию, контролируя ингибитор циклинзависимой киназы и опухолевого супрессора p16INK4a. PPARα подавляет экспрессию генов фибриногена, С-реактивного протеина, амилоид-3-компонента, липокалина-2, металлопротеиназы, амилоида 2 сыворотки и других [30]. Таким образом, и на системном, и на тканевом, и на клеточном уровнях PPARα демонстрируют противовоспалительную активность.

Большой интерес представляют взаимоотношения PPARα и глюкокортикоидного (ГК) рецептора. PPARα потенцирует противовоспалительный эффект ГК и ингибирует гиперинсулинемию, что позволяет устранить неприятные побочные действия глюкокортикоидов при использовании их совместно с агонистами PPARα [7].

PPAR β/δ. Рассматриваются различные механизмы противовоспалительной активности PPAR β/δ: ингибция NFκB, индукция противовоспалительного корепрессора B-клеточной лимфомы (BCL-6) и противовоспалительных медиаторов типа TGF-β [11]. PPAR β/δ препятствует развитию воспаления, подавляя фосфорилирование ERK_{1,2} и обуславливая сдвиг фенотипа макрофагов в сторону противовоспалительных M2 путем активации трансдьюсера сигналов и активатора транскрипции 6 (STAT6) [26]. PPAR β/δ корректирует атерогенную ДЛП, снижая уровень ТГ плазмы и повышая уровень ХЛПВП. PPARβ/δ также регулирует доступность BCL-6 – протеина, тормозящего воспаление, который отщепляется от PPAR β/δ при присоединении лиганда, то есть выполняет роль противовоспалительного переключателя, контролирующего воспалительную активность макрофагов и атерогенез. В скелетных мышцах PPAR β/δ лиганды активируют транспорт и окисление ЖК, что снижает индуцируемое ЖК воспаление и ИР. В жировой ткани PPAR β/δ препятствуют активации NFκB, снижая продукцию цитокинов воспаления. В дополнение активация PPAR β/δ в сердце препятствует его гипертрофии и улучшает течение кардиомиопатии [26].

PPARγ. Показана ведущая роль активации NFκB макрофагов в развитии воспаления и нарушений липидного и углеводного обмена у больных СД2. Состояние перманентной активации NFκB И. П. Кайдашев предложил называть «синдромом прекодиционирования NFκB», что, по его мнению, лежит в основе развития ИР [3]. Недавно, им же, выдвинута концепция о МС, как следствии гиперактивации

(«прекондиціонування») ядерного транскрипційного фактора каппа В (NFκB) [4].

PPAR γ являються антагоністами NFκB, що, ймовірно, лежить в основі їх протиповіспалительної активності. В лабораторії І. П. Кайдашева А. М. Расін с соавторами [2] в серії експериментів показав, що агоніст PPAR γ – розиглітазон (РГ), стимулює апоптоз моноцитів/макрофагів, виділених із крові хворих з явленнями метаболічного синдрому, знижує продукцію імі реактивного кислого і фактора некрозу опухли-альфа (ФНО- α), що свідчить про протиповіспалительну і потенціально протиповіспалительну активність PPAR γ [31108]. Ці дані підтвержені багатьма дослідженнями [32].

Згідно з даними, наведеними К. Ohshima і соавторами [25], ліганди PPAR γ знижують експресію провоспалительних цитокинів Т-лімфоцитами, зменшують продукцію ІЛ-2 і знижують запалення в кишечнику шляхом переходу від Th1 до Th2 типу. Недавно встановлено, що PPAR γ вибірково контролює активність регуляторних Th17 кліток. PPAR γ подавляє диференціацію Th17 кліток шляхом подавлення ретиноїд – кислотного – рецептора (RoR γ t), але не впливає на диференціацію Th1, Th2 і інших регуляторних Т-кліток (Treg). Treg грають важливу роль в патогенезі АС і є новою мішенню для фармакологічного контролю. Різні агоністи PPAR γ стимулюють трансформацію ефекторних Т-кліток в регуляторні [25].

PPAR γ експресуються в В-лімфоцитах людей і мишей. Більшість досліджень вказує на апоптотичний ефект ендогенних і синтетических лігандів PPAR γ в відношенні нормальних В-кліток і кліток В-лімфоми. Цей ефект здійснюється шляхом активації митогенактивуючої протеїнкінази (МАПК), інгібування ЯТФ каппа В і активації CD40. ДК – антигенпрезентуючі клітки,

представляють багато антигенів Т-кліткам і здійснюють зв'язок між вродженим і приданим імунітетом. Ліганди PPAR γ зменшують продукцію ІЛ-12 і інших цитокинів і хемокинів СХСЛ1, інгібують зрівання ДК і зменшують експресію CD1a, CD40, CD80, CD83 і хемокинів. Це свідчить про те, що активація PPAR γ зменшує здатність ДК стимулювати проліферацію лімфоцитів і їх антиген-специфічний відгук при запаленні [25]. При ДЛП спостерігається нейтрофільний лейкоцитоз. Нейтрофіли рекрутуються в очаги запалення судин специфічними хемокинами СС3 1, 2, 5 і СХС32. Апоптотическі нейтрофіли приваковують моноцити сигналами «найди мене» і «з'їдь мене». Багатьма дослідженнями показано, що PPAR γ експресуються в нейтрофілах і подавляють їх запалительну міграцію і інфільтрацію [14].

Висновок і перспективи дальніших досліджень. Агоністи PPAR застосовуються в клініці для лікування АС [2]. Встановлено позитивний ефект фібратів [17] і, по крайній мірі, одного із «повних» агоністів PPAR γ – ТЗД, піоглітазона. Проводяться експериментальні і клініческі дослідження можливості їх застосування при широкому спектрі захворювань, зв'язаних з ХВ [11]. Приведені в цьому огляді дані свідчать про те, що цей ефект базується, як на корекції ДЛП, так і протиповіспалительному потенціалі PPAR. Ввиду наявності серйозних побічних ефектів у ТЗД, активно вивчається дія «частичних, неповних» агоністів PPAR γ , а також подвійних і трійних агоністів PPAR. Отримані дані вказують на необхідність оцінки як гіполіпідеміческого, так і протиповіспалительного ефекту нових препаратів.

Література

1. Расін А. М. Пероксисом проліфератор-активуючі рецептори і їх роль в системному запаленні, атерогенезі, артеріальній гіпертензії і хроніческом обструктивному захворюванні легких (огляд літератури) / А. М. Расін, І. П. Кайдашев, М. С. Расін // Український терапевтичний журнал. – 2006. – № 2. – С. 100-108.
2. Расін О. М. Молекулярні механізми протиповіспалительної дії глітазонів та статинів: роль PPAR- γ / О. М. Расін, І. П. Кайдашев, М. С. Расін // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2007. – № 6 (12). – С. 71-76.
3. Кайдашев І. П. NF- κ B-сигналізація як основа розвитку системного запалення, інсулінорезистентності, ліпотоксичності, цукрового діабета 2-го типу і атеросклероза / І. П. Кайдашев // Міжнародний ендокринологіческий журнал. – 2011. – Т. 3 (35). – С. 35-40.
4. Кайдашев І. П. Аторвастатин та розиглітазон індують апоптоз моноцитів/макрофагів крові: роль поліморфізму гена PPAR γ / І. П. Кайдашев, О. М. Расін, М. В. Микитюк, М. С. Расін // Ліки. – 2007. – № 4. – С. 55-58.
5. Bensinger S. J. Integration of metabolism and inflammation by lipid-activated nuclear receptors / S. J. Bensinger, P. Tontonoz // Nature. – 2008. – Vol. 454. – P. 470-474.
6. Bishop-Bailey D. Emerging roles of peroxisome proliferator-activated receptor- β/δ in inflammation / D. Bishop-Bailey, O. Bystrom // Pharmacology & Therapeutics. – 2009. – Vol. 124. – P. 141-150.
7. Bougarne N. PPARalpha blocks glucocorticoid receptor alpha-mediated transactivation but cooperates with the activated glucocorticoid receptor alpha for transrepression on NF-kappaB / N. Bougarne [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. – 2009. – Vol. 106. – P. 7397-7402.
8. Calder P. C. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases / P. C. Calder // Am. J. Clin. Nutr. – 2006. – Vol. 83. – P. 1505S-1519S.
9. Coll T. The Role of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor β/δ on the Inflammatory Basis of Metabolic Disease / T. Coll, Emma Barroso, David Alvarez-Guardia // PPAR Res. - 2010. – Vol. 2010. – 368467. doi: 10. 1155/2010/368467.
10. Dasu M. R. Toll-like receptors and diabetes: a therapeutic perspective / M. R. Dasu [et al.] // Clin. Sci. – 2012. – Vol. 122. P. 203-214.

11. Dormandy J. A. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial / J. A. Dormandy, B. Charbonnel, D. J. Eckland [et al.] // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366. – P. 1279–1289.
12. Ehrenborg E. Regulation of Skeletal Muscle Physiology and Metabolism by Peroxisome Proliferator-Activated Receptor δ / E. Ehrenborg, A. Krook // *Pharmacological Review*. – 2009. – Vol. 61, № 3. – P. 373–393.
13. Forman B. M. 15-Deoxy-12, 14-prostaglandin J2 is a ligand for the adipocyte determination factor PPAR γ / B. M. Forman, P. Tontonoz, J. Chen // *Cell*. – 1995. – Vol. 83. – P. 803–812.
14. Hirabara S. M. Molecular Targets Related to Inflammation and Insulin Resistance and Potential Interventions / S. M. Hirabara [et al.] // *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. Internet resource. – 2012. – Vol. 2012.
15. George J. Mechanisms of Disease: the evolving role of regulatory T cells in atherosclerosis / J. George // *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*. – 2008. – Vol. 5, № 9. – P. 531–540.
16. Kang K. Adipocyte-derived Th2 cytokines and myeloid PPAR δ regulate macrophage polarization and insulin sensitivity / K. Kang, S. M. Reilly, V. Karabacak [et al.] // *Cell Metabolism*. – 2008. – Vol. 7 (6). – P. 485–495.
17. Keech A. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial / A. Keech, R. J. Simes, P. Barter // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366. – P. 1849–1861.
18. Leuenerberger N. Sumoylated PPAR α mediates sex-specific gene repression and protects the liver from estrogen-induced toxicity in mice / N. Leuenerberger [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2009. – Vol. 119. – P. 3138–3148.
19. Maeda N. PPAR γ ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein / N. Maeda, M. Takahashi, T. Funahashi S. [et al.] // *Diabetes*. – 2001. – Vol. 50. – P. 2094–2099.
20. Mandard S. Nuclear Control of the Inflammatory Response in Mammals by Peroxisome Proliferator-Activated Receptors / S. Mandard, D. Patsouris // *PPAR Research*. – 2013. – Vol. 2013. – Article ID 613864, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/613864>.
21. Memon R. A. Up-regulation of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR α and PPAR γ) messenger ribonucleic acid expression in the liver in murine obesity: troglitazone induces expression of PPAR- γ -responsive adipose tissue-specific genes in the liver of obese diabetic mice / R. A. Memon, L. H. Tecott, K. Nonogaki // *Endocrinology*. – 2000. – Vol. 141. – P. 4021–4031.
22. Narala V. R. Leukotriene B4 is a physiologically relevant endogenous peroxisome proliferator-activated receptor- α agonist / V. R. Narala [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2010. – Vol. 285. – P. 22067–22074.
23. Poulsen L. L. PPARs: fatty acid sensors controlling metabolism / L. L. Poulsen [et al.] // *Semin. Cell Dev. Biol.* – 2012. – Режим доступу <http://dx.doi.org/10.1016/j.semcdb.2012.01.003>.
24. Pascal Ferré. The Biology of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors. Relationship With Lipid Metabolism and Insulin Sensitivity / Ferré Pascal // *Diabetes*. – 2004. – Vol. 53, Suppl 1. – P. S43–S50.
25. Okopień B. Monocyte release of tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β in primary type IIa and IIb dyslipidemic patients treated with statins or fibrates / B. Okopień [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 46 (3). – P. 377–386.
26. Oshima K. Role of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ in Vascular Inflammation / K. Oshima, Masaki Mogi, Matsugu Horiuchi // *Journal of International Vascular Medicine*. – 2012. – Vol. 2012. – Internet resource.
27. Rakhshandehroo M. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Alpha Target Genes / M. Rakhshandehroo, B. Knoch, M. Muller [et al.] // *PAR Research*. – 2010. – Vol. 2010. – Режим доступу ID 612089. doi:10.1155/2010/612089.
28. Shimizu T. Lipid mediators in health and disease: enzymes and receptors as therapeutic targets for the regulation of immunity and inflammation / T. Shimizu // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2009. – Vol. 49. – P. 123–150.
29. Stienstra R. [et al.] The interleukin-1 receptor antagonist is a direct target gene of PPAR α in liver / R. Stienstra [et al.] // *J. Hepatol.* – 2007. – Vol. 46. – P. 869–887.
30. Straus D. S. Anti-inflammatory actions of PPAR ligands: new insights on cellular and molecular mechanisms / D. S. Straus, C. K. Glass // *Trends Immunol.* – 2007. – Vol. 28. – P. 551–558.
31. Takata Y. PPAR δ mediated antiinflammatory mechanisms inhibit angiotensin II-accelerated atherosclerosis / Y. Takata, J. Liu, P. Yin // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2008. – Vol. 105 (11). – P. 4277–4282.
32. Varga T. PPARs are a unique set of fatty acid regulated transcription factors controlling both lipid metabolism and inflammation / T. Varga [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2011. – Vol. 1812. – P. 1007–1022.
33. Wahli W. PPARs at the crossroads of lipid signaling and inflammation / W. Wahli, L. Michalik // *Trends in Endocrinology & Metabolism*. – 2012. – Vol. 23, № 7. – P. 351–363.
34. Way J. M. Comprehensive messenger ribonucleic acid profiling reveals that peroxisome proliferator activated receptor gamma activation has coordinate effects on gene expression in multiple insulin-sensitive tissues / J. M. Way, W. W. Harrington, K. K. Brown [et al.] // *Endocrinology*. – 2001. – Vol. 142. – P. 1269–1277.

УДК 616.89-053.9615.21:616.12-008.331.1

ЛІПІДИ, ЗАПАЛЕННЯ І ПАТОЛОГІЯ ЛЮДИНИ: РОЛЬ РЕЦЕПТОРОВ, ЯКІ АКТИВУЮТЬСЯ ПРОЛІФЕРАТОРАМИ ПЕРОКСИСОМ

Герасименко Н. Д.

Резюме. Хронічне системне, уповільнене, неконтрольоване запалення (ХЗ) є основою розвитку багатьох хронічних захворювань, в тому числі, атеросклерозу та його ішемічних ускладнень, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу, гепатостеатоза та багатьох інших. Ліпіди: жирні кислоти та їх похідні – ейкозаноїди, є медіаторами ХЗ. Надмірне накопичення метаболічно активної жирової тканини також є джерелом ХЗ через залучення в неї і активацію макрофагів, що виділяють цитокіни запалення. Рецептори, що активуються проліфератором пероксисом (PPAR), ядерні транскрипційні фактори (ЯТФ), стоять на перехресті між ліпідами і запаленням, так як ліпіди, стимулюючи ХЗ, є лігандами – активаторами PPAR. PPAR – основні протизапальні чинники, які гальмують активність прозапальних ЯТФ: активуючого протеїну-1 і NF κ B. Вивчення біології PPAR і їх клінічне застосування – шлях до істинної патогенетичної терапії багатьох хронічних захворювань.

Ключові слова: ліпіди, запалення, рецептори, які активуються проліфераторами пероксисом.

УДК 616. 89-053. 9 615. 21:616. 12-008. 331. 1

ЛИПИДЫ, ВОСПАЛЕНИЕ И ПАТОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА: РОЛЬ РЕЦЕПТОРОВ, АКТИВИРУЕМЫХ ПРОЛИФЕРАТОРАМИ ПЕРОКСИСОМ

Герасименко Н. Д.

Резюме. Хроническое системное, вялотекущее, неконтролируемое воспаление (ХВ) является основой развития многих хронических заболеваний, в том числе, атеросклероза и его ишемических осложнений, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа, гепатостеатоза и многих других. Липиды: жирные кислоты и их производные – эйкозаноиды, являются медиаторами ХВ. Избыточное накопление метаболически активной жировой ткани также является источником ХВ из-за привлечения в неё и активацию макрофагов, выделяющих цитокины воспаления. Рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом (PPAR), ядерные транскрипционные факторы (ЯТФ), стоят на перекрестке между липидами и воспалением, так как липиды, стимулирующие ХВ, 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.

UDC 616. 89-053. 9 615. 21:616. 12-008. 331. 1

Lipids, Inflammation and Pathology: the Role of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptors

Gerasyenko N. D.

Abstract. Recent studies have shown that lipid metabolism disorders: an excess of free fatty acids (FA) in the blood and accumulation of metabolically active adipose tissue in the abdomen and other organs is a source of uncontrolled chronic systemic inflammation (CI). 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, steatohepatitis and many other. Lipids: fatty acids and derivatives thereof – eicosanoids, are the mediators of the CI. Metabolically active white adipose tissue located primarily in the abdominal cavity, but obesity also located in the skeletal muscle and heart, and other organs. Excessive accumulation of metabolically active adipose tissue is a source of CI due to the activation of macrophages which secrete inflammatory cytokines. All three types of nuclear transcription factors (NTF) – peroxisome proliferator-activating receptors (PPARs): alpha, beta / delta and gamma are key regulators of lipid metabolism. Lipid mediators performed regulation of inflammation by family of 7 transmembrane receptors associated with G-protein (GPCR) and the Toll-like receptor (TLR) that activate inflammatory NTF: activating protein-1 (AP-1) and nuclear factor kappa B (NFκB) and anti-inflammatory NTF – PPARs. Moreover, some FA act simultaneously on both types of receptors performing fine regulation of these processes. Of particular importance is the regulation of inflammatory eicosanoids. Eicosanoids – are FA signaling molecules that control inflammation and immune processes and influence the development of cardiovascular disease, hypertension, arthritis and other chronic diseases. They are products of the metabolism of n-6 or n-3 essential FA 20 carbon atoms which are not synthesized by the human body and must be obtained from food. A diet rich in n-3 FA of fish products, increases the incorporation of these acids in the membrane phospholipids of immune cells and promote the formation of anti-inflammatory products of these acids – rezolvin. Thus, the FA is determined by the type or nature of anti-inflammatory mediators that influence membrane receptors and cytokine production. Based on experimental and clinical data, PPARs possess anti-inflammatory activity, which is closely related to their influence on lipid metabolism. They stand at the crossroads between lipids and inflammation as well as lipids, stimulating CI, are ligands – activators of PPAR. PPAR – the main anti-inflammatory factors hampering the activity of pro-inflammatory NF: activating protein-1 and NFκB. The peculiarity of the processes under study is the dual role of lipids, many of whom, as inducers of inflammation, simultaneously activate PPAR, which have anti-inflammatory activity. In this case, great importance is the nature of power: the ratio of saturated and unsaturated FA, omega 3 (n-3) and omega-6 (n-6) essential LCD, level of physical activity, as well as various stressors and genetic characteristics of the organism, tipping scales toward inflammation or normalizing the immune system. .

Conclusion. Many lipids are the mediators of inflammation. PPARs are the main regulator of lipids metabolism. The study of biology PPAR and their clinical application – the path to true pathogenetic treatment of many chronic diseases. These findings point to the need to assess as hypolipidemic and anti-inflammatory effects of new drugs. PPAR agonists are used in the clinic for the treatment of atherosclerosis and its atherothrombotic complication. A positive effect of fibrates and at least one of the “full” agonist PPARγ – TZD, pioglitazone. Conducted experimental and clinical studies of the possibility of their use in a wide range of diseases related to the intrinsic viscosity. These data in this report indicate that this effect is based on antiinflammatory potential of PPAR. Only one TZD – pioglitazone is used now in clinic. But many others have actively studied as “partial, incomplete” agonist PPARγ, as well as double and triple agonists PPARs.

Keywords: lipids, inflammation, receptors, peroxisome proliferator-activated.

*Рецензент – проф. Расін М. С.
Стаття надійшла 03. 02. 2015 р.*