

УДК 616.36 – 092:616.1

Роль рецепторов PPAR α в патологии печени и сердечно-сосудистой системы

Просоленко К. А., Молодан В. И., Молодан Д. В., Башкирова А. Д.

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

Резюме. В статье представлены данные о роли рецепторов PPAR α в регуляции метаболизма липопротеинов в печени, в энергетическом гомеостазе, в пролиферации и дифференцировании клеток, а также в процессе воспаления. Знание полиморфизма генов рецепторов PPAR α позволяет прогнозировать нарушения углеводного и липидного обмена, развитие гипертрофии миокарда и может помочь в проведении персонализированного лечения.

Ключевые слова: ядерные рецепторы PPAR α , печень, гиполлипидемические эффекты, воспаление, полиморфизм G/C интрона 7.

ВВЕДЕНИЕ

Рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (PPARs), являются лиганд-зависимыми факторами транскрипции, которые отличаются тканевым распространением, функциями и специфичностью лигандов [1, 2]. У животных и человека определено три вида ядерных рецепторов PPARs: PPAR α , PPAR β/δ и PPAR γ , которые кодируются различными генами [3].

Рецепторы PPAR α (NR1C1) кодируются геном PPARA, размещенным на хромосоме 22, и экспрессируются главным образом в тканях с высоким уровнем катаболизма жирных кислот: печени, мозге, сердце, скелетных мышцах. Значительная экспрессия PPAR α также обнаружена в почках, надпочечной и жировой тканях (особенно в буром жире) и большинстве типов клеток, представленных в васкулатуре, включая эндотелиальные и гладкомышечные клетки и макрофаги [4]. В этих тканях PPARs рассматриваются как главные регуляторы метаболизма глюкозы, жирных кислот и липопротеинов, баланса энергии, пролиферации и дифференцирования клеток, воспаления и атеросклероза [5]. Любые нарушения регуляции этих метаболических путей могут привести к развитию ожирения, диабета и сердечно-сосудистых заболеваний (КВЗ).

PPARs организованы в структурные и функциональные домены: (N)-терминальную область (A/B домен), C-терминальную область, содержащую шарнирный ДНК-связывающий домен (DBD), и лиганд-связывающую область (LBD или F/E), осуществляющую лиганд-зависимую трансактивацию и димеризацию (рисунок 1 (A)). PPARs способны связывать различные лиганды, в том числе продукты метаболизма жирных кислот, фармакологические агенты (фибраты, тиазолидинионы, сартаны). Активирование PPARs лигандами ведет к формированию гетеродимеров с ядерным ретиноидным рецептором X (RXR), которые впоследствии связываются со специфической последовательностью ДНК, так называемым PPRE (элементом, отвечающим на пероксисомальные пролифераторы), в области промоторов генов-мишеней. PPRE состоит из прямого повторения половины сайта AGGTCA, размещенного между одним (DR1) или двумя (DR2) нуклеотидами (рисунок 1 (B)). Тип коактиватора определяется типом PPAR и, в свою очередь, определяет гены-мишени. Кроме того, PPARs также активируются фосфорилированием области A/B. Эти различные механизмы активации, которые могут действовать параллельно, иллюстрируют способность отличного настраивающего механизма координировать действия PPARs.

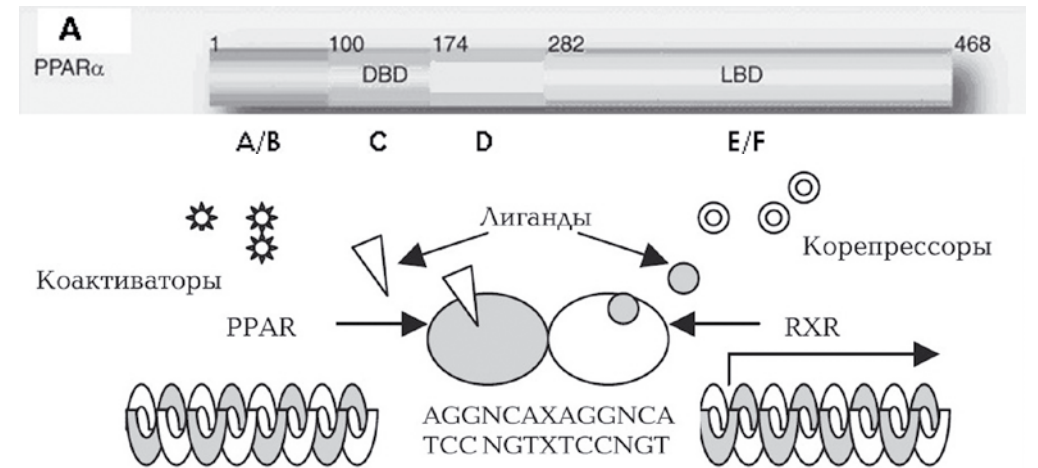


Рисунок 1

A – общая доменная структура PPARA; **B** – общая схема связывания PPAR с ответственным элементом PPRE через образования гетеродимера с ретиноидным X-рецептором (RXR) [6]

Примечание. Области A/B, C, D и E/F представляют N-терминальный домен (A/B), содержащий лиганд-независимый центр функции активации (AF-1), DBD (шарнирный домен) и C-терминальный домен LBD, содержащий AF-2, соответственно. AF-1 ответственный за фосфорилирование, тогда как AF-2 способствует привлечению коактиваторов для транскрипции гена. DBD – ДНК-связывающая область; LBD – лиганд-связывающая область; PPAR – рецептор, активируемый пролифератором пероксисом [4].

ФУНКЦИИ PPAR α В ПЕЧЕНИ

Печень – это центр энергетического гомеостаза всего организма. Печеночный метаболизм липидов главным образом включает три аспекта: липогенез, окисление жирных кислот и секрецию липидов.

Липогенез состоит из синтеза de novo жирных кислот и последующей конверсии этих жирных кислот в триглицериды (ТГ). Экспериментально подтверждено, что PPAR α влияет на липогенез путем увеличения транскрипции гена стеарол-СoA-десатуразы (Scd-1) и других липогенных генов с помощью регулирования первичных факторов транскрипции: стерольного регуляторного элемент-связывающего протеина (SREBP)-1c и печеночного X-рецептора (LXR α) [7].

Под контролем рецепторов PPAR α в печени находится и окисление жирных кислот, которое происходит в трех субклеточных органеллах, при этом большая часть β -окисления осуществляется в митохондриях и пероксисомах, тогда как CYP4A-катализируемое ω -окисление происходит в эндоплазматическом ретикулеуме (ЭПР) [8].

Некоторые ключевые ферменты, вовлеченные в эти три системы окисления жирных кислот, обладают элементами PPRE и регулируются PPAR α [9]. В процессе митохондриального β -окисления, субстратами которого являются коротко- (< C8), средне- (C8–C12) и длинноцепочечные (C12–C20) жирные кислоты, происходит укорочение жирных кислот до ацетил-СoA-субъединиц. К PPAR α -регулируемым ферментам митохондриального β -окисления относятся длинноцепочечные ацил-СoA-синтетазы и карнитин-пальмитоил-трансфераза-1, облегчающие вход карнитина жирнокислотных ацилов в митохондрии [8]. Пероксисомальное β -окисление в качестве субстратов использует очень длинноцепочечные жирные кислоты (> C20), 2-метил разветвленные жирные кислоты,

простаноиды, дикарбоксилированные кислоты и C₂₇-интермедиаты желчных кислот [10]. Каждое метаболическое превращение в пероксисомальном β-окислении может осуществляться по крайней мере двумя различными энзимами. Некоторые из этих энзимов являются индуцибельными к действию пролифераторов пероксисом, тогда как другие являются рефрактивными к индукции лигандами PPARα. Все три гена классической индуцибельной пероксисомальной системы (ацил-CoA-оксидаза-2 (ACOX1), эноил-CoA-гидрогеназа/L-3-гидроксиацил-CoA-дегидрогеназа (L-PBE/MFP1) и 3-кетоацил-CoA-тиолаза (PTL)) находятся под строгим контролем рецепторов PPARα [11].

Третья система окисления жирных кислот – микросомальное ω-окисление – осуществляется энзимами CYP4A, которые регулируются PPARα. На первой стадии превращений образуются дикарбоксилированные кислоты, которые являются лигандами для PPARα и служат субстратами для пероксисомальной системы β-окисления. Активируя PPARα, дикарбоксилированные жирные кислоты ускоряют свой собственный метаболизм и таким образом регулируют энзимы всех трех путей окисления жирных кислот [11].

На моделях мышей с «оглушением» гена показано, что субстраты для пероксисомальной системы β-окисления и для лиганд PPARα увеличивают сжигание энергии. Гиперактивация PPARα в результате фармакологического вмешательства может быть полезной в борьбе с ожирением у индивидуумов, которые являются устойчивыми к модулированию энергопотребления.

PPARα И ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

PPARα контролирует экспрессию широкого ряда печеночных генов, кодирующих протеины, вовлеченные в метаболизм липопротеинов (таблица 1).

Липопротеиновый профиль модулируется PPAR-опосредованной экспрессией липопротеинлипазы (ЛПЛ). Этот феномен связан со снижением экспрессии ингибитора ЛПЛ – аполипопротеина (апо) CIII, что приводит к снижению уровня ТГ в хиломикронах и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), высвобождению жирных кислот, которые захватываются и накапливаются в адипоцитах или метаболизируются в скелетных мышцах. PPARα также участвует в повышении обратного транспорта холестерина (ХС), активируя экспрессию генов, кодирующих его акцепторы – апоА-I и апоА-II, что вызывает увеличение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и способствует выходу ХС из макрофагов, индуцируя АТФ-связанный кассетный протеин А1. Активация PPARα также стимулирует экспрессию таких апобелков, как апоА-V [12]. Влияние PPARα на профиль липопротеинов осуществляется посредством стимуляции окисления жирных кислот и противодействует проатерогенному состоянию при высоком уровне ТГ и низком уровне ЛПВП в плазме крови [13].

Центральная роль PPARα в печеночном метаболизме липопротеинов доказана как исследованиями с использованием лиганд PPARα, моделей PPARα-дефицитных (PPARα -/-) и трансгенных (PPARαTg) мышей, так и обследованиями людей, имеющих естественные мутации и полиморфизмы в пределах рецептора [14]. PPARα действует как общий сенсор загрузки жирных кислот. Любые возрастания циркулирующих уровней свободных жирных кислот или их метаболитов, транскрипционно активирующие рецепторы PPARα, в свою очередь, стимулируют экспрессию критических катаболических энзимов, которые вовлечены в митохондриальное и пероксисомальное β-окисление и микросомальное ω-окисление, предохраняя печень от патологического накопления липидов [5].

Таблица 1
Метаболические эффекты PPARα в организме [4]

Метаболические эффекты	Сосудистое и противовоспалительное действия
Печень: ↑окисление СЖК, ↑ЛПНП, ↑клиренс ТГ (ЛПЛ), ↑катаболизм ХС, ↑кетогенез, ↑глюконеогенез, ↓ЛПОНП – ТГ, ↓млЛПНП, ↓ПЛ.	↓Воспаление, плазма: ↑ЛПНП, ↓дислипидемия, ↓ТГ, ↓апоСIII, ↓млЛПНП. Кровеносные сосуды: ↑ОТХ, ↓ответ на воспаление. ГМК: ↑НО-1, ↑p1NK4a, ↓пролиферация и миграция, ↓ИЛ-6, ↓NF-κB, ↓COX-2, ↓p38MAPK, ↓6-кето-PGF1a, ↓β5-интегрин, ↓sPLA2-IIA. ЭК: ↑eNOS, ↑FATP, ↑Cu,Zn-SOD, ↓VCAM-1, ↓TF, ↓MCP-1, ↓ET-1, ↓ICAM-1, ↓AP-1, ↓NF-κB, ↓VEGFR2, ↓ИЛ-8, ↓привлечение лейкоцитов. Моноциты/макрофаги: ↑НО-1, ↑CPT-1, ↑CLA-1, ↑ABCA1, ↑NPC1, ↑NPC2, ↑RCT, ↓iNOS, ↓MMP9, ↓TF, ↓гликозилированные ЛПНП, ↓остеопонтин, ↓JNF-α, ↓ПЛ, ↓ИЛ-2, ↓IFNγ, ↓воспалительные сигналы, ↓запасание липидов

Примечание. ↓ – снижение; ↑ – увеличение; COX – циклооксигеназа; ЭК – эндотелиальные клетки; eNOS – эндотелиальная синтаза окиси азота; ET – эндотелин; СЖК – свободные жирные кислоты; ПЛ – печеночная липаза; ЛПЛ – липопротеинлипаза; НО – гемоксигеназа; iNOS – индуцибельная синтаза окиси азота; ЛПЛ – липопротеинлипаза; ABCA1 – АТФ-связанный кассетный протеин; MCP – хемотаксический протеин моноцитов; MMP – матриксная металлопротеиназа; PPAR – рецептор, активируемый пролифератором пероксисом; ОТХ – обратный транспорт холестерина; млЛПНП – маленькие плотные ЛПНП; SOD – супероксиддисмутаза; ТГ – триглицериды; ГМК – гладкомышечные клетки; ИЛ – интерлейкин.

Поэтому активация PPARα фибратами и другими компонентами обладает глобальным нормолипидемическим ответом, уменьшением продукции ТГ-обогащенных частиц, увеличением их липолиза и повышением метаболизма ЛПВП [15]. Нарушение регуляции этих различных, относительно хорошо скоординированных метаболических путей является одной из главных причин избыточного накопления липидов в печени и скелетных мышцах, увеличенной печеночной продукции ЛПОНП и последующего развития инсулинорезистентности, метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа (СД2Т) [16].

PPARα И ПЕЧЕНОЧНЫЙ СТЕАТОЗ

Жировая болезнь печени представляет собой важную медицинскую и социальную проблему, появляющуюся при избыточном потреблении спирта (алкогольная жировая болезнь печени) или у субъектов, имеющих избыточный вес с инсулинорезистентностью или без нее (неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)) [17]. В развитии НАЖБП различают три основные формы: жировой гепатоз (или стеатоз), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и цирроз

(как исход прогрессирующего НАСГ). Редко исходом НАСГ может быть гепатоцеллюлярная карцинома [18]. Жировая болезнь печени – это кульминация увеличенного потребления калорий (энергии), увеличенного печеночного липогенеза, сниженного окисления энергетических субстратов и уменьшенной секреции ТГ печени.

Благодаря уникальной способности контролировать окисление жирных кислот PPAR α играют существенную роль в патогенезе печеночного стеатоза. Во-первых, PPAR α влияют на экспрессию печеночных липогенных генов [7], а во-вторых, в условиях повышенной потребности в окислении жирных кислот, например, в условиях голода, PPAR α работает как сенсор количества входящих внутрь печени липидов и модулирует все три системы окисления жирных кислот для минимизации печеночного стеатоза. Нулевые по гену PPARA мыши не в состоянии индуцировать экспрессию генов, вовлеченных в окисление жирных кислот. Соответственно, у PPAR α -дефицитных мышей проявляется печеночный стеатоз, гиперлипидемия и гипотермия [11], а также развивается более сильный стеатогепатит по сравнению с диким типом мышей, которые содержались на диете, дефицитной по метионину и холину [19].

У нулевых по PPAR α мышей, в пищу которых добавляли этанол, наблюдаются гепатомегалия, стеатогепатит и пролиферация клеток печени. К тому же этанол препятствует окислению жирных кислот, и это подразумевает ингибирование этанолом транскрипции PPAR α [17]. Гипоактивные PPAR α могут играть определенную роль в степени алкогольной болезни печени у человека. Показано, что активация PPAR α весьма важна для развития печеночного стеатоза, вызванного протеином вируса гепатита С (HCV) [20].

PPAR α И ВОСПАЛЕНИЕ

Доказано, что PPAR α играет важную роль в снижении воспаления. Активация этих рецепторов влияет на острые и хронические воспалительные процессы, вовлекающие нейтрофилы и макрофаги.

Лейкотриен B₄ (LTB₄), мощный хемоаттрактантный воспалительный эйкозаноид, является эндогенным лигандом PPAR α . Подобно другим PPAR α -лигандам, он индуцирует транскрипцию генов энзимов β - и ω -окисления, которые нейтрализуют и разрушают сам LTB₄ [11]. При сравнении «оглушенных» по гену PPARA мышей и мышей дикого типа показано, что PPAR α регулирует продолжительность воспалительного ответа, возможно, через ограничение экспрессии цитокинов и с помощью индукции генов, которые метаболизируют LTB₄. Основываясь на этих наблюдениях, предположили, что PPAR α -лиганды осуществляют противовоспалительные эффекты в различных воспалительных процессах, например, при атерогенезе и гепатитах [21].

При атеросклерозе активация PPAR α может приводить к уменьшенному прилипанию лейкоцита к активированным эндотелиальным клеткам артериального люмена и впоследствии к ингибированию образования «пенистых» клеток макрофагов путем регулирования экспрессии генов, вовлеченных в обратный транспорт холестерина и выброс реактивных форм кислорода [22]. Возможно, активация PPAR α ведет к уменьшению воспалительного ответа, образования и прогрессирования атеросклеротических бляшек путем снижения модификаций окисленных липопротеинов.

Агонисты PPAR α могут влиять на атеросклеротический процесс, особенно у лиц с метаболическим синдромом, характеризующихся избыточным весом, повышенным уровнем ТГ, сниженным уровнем ХС ЛПВП и инсулинорезистент-

ностью, а также при СД2Т. Умеренные агонисты PPAR α , подобно статинам, обладают противовоспалительным и антиатеросклеротическим эффектами. В связи с этим они занимают важное место в терапевтическом арсенале для предотвращения развития КВЗ [23].

Препараты, активирующие PPAR α , подавляют экспрессию генов, участвующих в воспалительном ответе: ядерного фактора κ B (NF- κ B), сигнального протеина-1 (уменьшение экспрессии которого ведет к ингибированию продукции мощного вазоконстриктора эндотелина-1 в эндотелии артерий), к снижению макрофагальной продукции воспалительных медиаторов – интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухолей α (ФНО- α), циклооксигеназы-2 (COX-2), индуцибельной синтазы окиси азота (iNOS) [24] (см. таблицу 1). Исследования транскрипции гена в нулевых по PPAR α макрофагах показали потенциально новые роли рецепторов PPAR α как точек терапевтического приложения при нарушениях, сопровождающихся воспалением, и при аутоиммунных нарушениях [11].

ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНА PPARA

У людей локус, кодирующий рецепторы PPAR α , является полиморфным и на сегодняшний день на нем идентифицированы 14 полиморфизмов гена PPARA: P22R, D140Y, R127Q (rs1800204), R131Q, L162V (rs1800206), R178G, V227A (rs1800234), A268V (rs1042311), D304N (rs1800242), G395A (rs2229245), D409T (rs1800243), Q413L (rs9615759), D140N и G395E [11].

Некоторые из этих генетических вариаций связаны с метаболическими изменениями липидов у человека. Например, полиморфизм PPAR α -V227A, проявляющийся с относительно высокой аллельной частотой среди азиатских популяций, коррелирует с более низкой концентрацией общего холестерина и ТГ в сыворотке [25]. Полиморфизм L162V гена PPARA связан с увеличенными уровнями апоВ и холестерина ЛПНП у европейцев, коррелирует с компонентами метаболического синдрома и может содействовать изменчивости плазменных липопротеинов и липидного ответа после модификации в диете соотношения полиненасыщенных к насыщенным жирным кислотам [26].

В 2002 году D. M. Flavell и др. [27] и Y. Jamshidi и др. [28] обнаружили новый полиморфизм в интроне 7 (полиморфизм G/C, i7G2498C, PPARA IVS7 2498; rs 4253778), обусловленный заменой нуклеотида гуанина (G) на цитозин (C) (рисунок 2).

Клинические проявления полиморфизма G/C интрона 7

Хотя мутация (G > C) в интроне 7 гена PPARA находится в некодирующей области, исследования показали ее потенциальную биологическую значимость. Варианта, благодаря расположению ее в интроне, сама по себе может быть нефункциональной, но может находиться в аллельной связи с функциональной вариантой в промоторе или элементе энхансера гена PPARA, что вызывает уменьшение экспрессии гена PPARA. Предположили, что С-аллель интрона 7 определяет гаплотип с уменьшенной экспрессией гена PPARA [29].

Функциональное значение этого полиморфизма остается неустановленным, но с ним связаны существенные клинические корреляции.

В исследовании LOCAT носители С-аллеля PPARA IVS7 2498 имели существенно большее прогрессирование коронарного атеросклероза по сравнению с GG-гомозиготами [27]. Кроме того, этот генотипический эффект был большим у женщин, чем у мужчин. Полученные данные этого исследования находятся в согласии с плейотропными эффектами PPAR α на метаболизм ли-

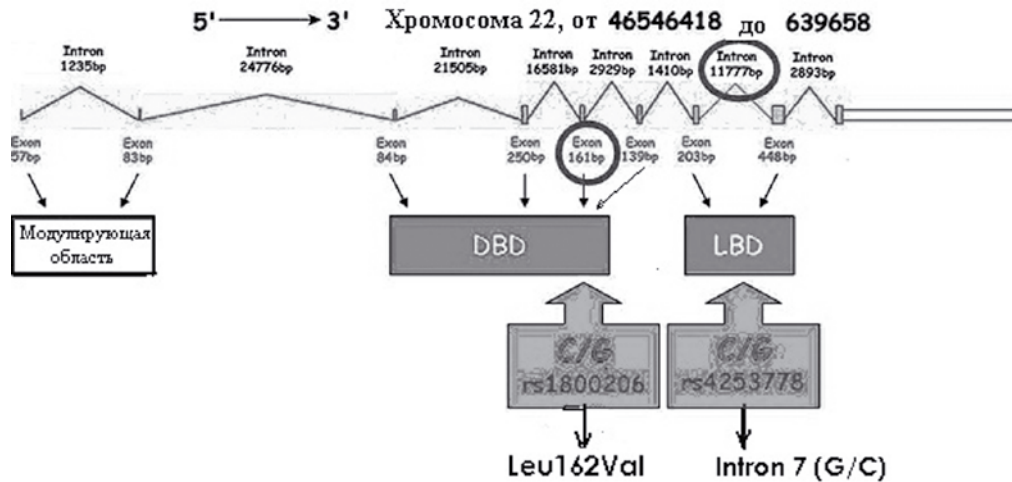


Рисунок 2
Схематическое местоположение полиморфизмов PPARA

Примечание. DBD – ДНК-связывающий домен, LBD – лиганд-связывающий домен; ШО – шарнирная область. Локализация полиморфизмов одиночных нуклеотидов (SNPs) указана кругами [3].

пидов и патофизиологию кардиоваскулярной системы и показывают, что генотипические эффекты PPAR α на мужчин и женщин с коронарной болезнью артерий отличаются [30].

В исследовании NPHS2 изучалась связь полиморфизма PPARA IVS7 2498 с коронарным атеросклерозом среди 3012 здоровых мужчин средних лет. Гомозиготы по С-аллелю PPARA IVS7 2498 показали тенденцию к большему снижению ишемических событий (инфаркт миокарда (ИМ) или коронарная реваскуляризация) по сравнению с СG-гетерозиготами PPARA IVS7 2498 и GG-гомозиготами PPARA IVS7 2498 [27], что согласуется с результатами W. Reinhard и соавторов, которые оценивали ассоциацию генетических вариаций в пределах гена PPARA с ИМ. Исходя из перекрестных секционных анализов, авторы показали, что общие вариации в гене PPARA могут влиять на риск ИМ среди европейского населения [31].

Исследование D. M. Flavel и соавторов продемонстрировало, что вариация в интроне 7 гена PPARA влияет на начало и прогрессирование СД2Т [29]. Частота аллелей и гаплотипов не различались среди здоровых мужчин Великобритании средних лет и пациентов с диабетом, но частота гаплотипов была различной между пациентами в возрасте старше 45 лет с диагнозом и у здоровых мужчин средних лет без СД2Т, показывая, что у носителей редкого С-аллеля интрона 7 наблюдали развитие СД2Т в молодом возрасте [29].

Гипертрофия левого желудочка

У 144 молодых английских мужчин (армейских новобранцев, прошедших суровую десятидневную программу физических нагрузок) показана связь полиморфизма PPARA IVS7 2498 с физиологической гипертрофией левого желудочка. Этот полиморфизм также связан с патологической гипертрофией левого желудочка у 1148 гипертонических мужчин и женщин в исследовании MONICA [28]. В обеих группах PPARA IVS7 2498 С-аллель был существенно связан с увеличенным индексом массы левого желудочка. Показано, что G-С по-

лиморфизм в интроне 7 гена PPARA влияет на увеличение массы левого желудочка в ответ на физическую тренировку ($P = 0,009$). У гомозигот по аллелю G масса левого желудочка увеличилась на $6,7 \pm 1,5$ г, а у гетерозигот и гомозигот по С-аллелю – соответственно на $11,8 \pm 1,9$ г и $19,4 \pm 4,2$ г. У СС-гомозигот и у гипертоников масса левого желудочка была достоверно больше. В отдельной когорте лиц с артериальной гипертензией авторы обнаружили, что аллель С гена PPARA достоверно ассоциирован с массой левого желудочка у мужчин (но не у женщин), и этот эффект не зависел от уровня артериального давления [28].

Сообщалось об отдельных исследованиях связи липидов с различными генотипами некодирующих областей гена PPARA. Например, носители трансверсии G/C интрона 7 показывают более низкие уровни ТГ, особенно у диабетиков. Носители С-аллеля имели повышенные уровни общего холестерина и холестерина ЛПНП, но у них наблюдалось снижение возраста начала развития диабета [32].

Исследования последних лет подтвердили влияние интронного полиморфизма на рост левого желудочка человека в ответ на физические нагрузки и гипертензию. Уменьшение окисления жирных кислот и утилизации увеличивающейся глюкозы характерны для гипертрофированного сердца. Эти наблюдения дали возможность предположить, что С-аллель связан с уменьшенной транскрипцией мРНК PPARA и снижением уровней рецепторов PPAR α , которые, воздействуя на транскрипционную активацию генов-мишеней, что, как следствие, приводит к уменьшенному окислению жирных кислот и уровней окислительного метаболизма в тканях [33]. Кроме того, С-аллель PPARA предрасполагает к развитию скоростно-силовых качеств и гипертрофии миокарда, а также к преобладанию быстрых мышечных волокон, а G-аллель PPARA – к развитию и проявлению выносливости и преобладанию медленных мышечных волокон. Предлагается гипотеза, что ген PPARA может быть одним из ключевых регуляторов, определяющих тип мышечных волокон [34].

Результаты проведенных исследований открывают возможность создания диагностических комплексов на основе ДНК-технологий для выявления индивидуальной наследственной предрасположенности человека к физическим нагрузкам различной интенсивности и длительности [34].

Ответ на фармакологические агонисты

Активаторы PPAR α снижают плазменные ТГ и свободные жирные кислоты, снижают висцеральное и мышечное ожирение и печеночный стеатоз, вызывая улучшение печеночной и мышечной чувствительности к инсулину и функции панкреатических β -клеток. Генетически обусловленные уменьшенные уровни PPAR α могут повлиять на любой из вышеупомянутых факторов.

Исследованиями Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS) установлено, что лечение фенофибратом относительно мягкой дислипидемии у 418 больных с СД2Т связано с меньшим прогрессированием коронарного атеросклероза после лечения в течение как минимум 3 лет. DAIS обнаружило, что фенофибрат (ранний маркер диабетической нефропатии и независимый фактор риска кардиоваскулярной болезни) уменьшает ангиографическое прогрессирование коронарной болезни артерий и прогрессирование микроальбуминемии [35]. Показано, что С-аллель интрона 7 связан с уменьшенным ответом на фенофибрат. В группе лиц со значительным эффектом (более 30 % снижения уровня ТГ) преобладали гомозиготы GG-гена PPARA (84,7 %), в то

время как в группе лиц с низкой эффективностью (менее 30 % снижения уровня ТГ) гомозиготы GG составляли 68,6 %. Согласно логистическому регрессивному анализу лучшим независимым предиктором ответа на фенофибраты является базальный уровень ТГ и генотип GG-гена PPARA [36].

В исследовании STOP-NIDDM изучалась связь полиморфизма PPARA с конверсией СД2Т в ответ на акарбозу у больных с замедленной толерантностью к глюкозе [37]. Среди 11 SNPs, размещенных от экзона 1 к экзону 8 гена PPARA, в группе с использованием акарбозы именно СС-гомозиготы PPARA IVS7 2498 показали увеличение риска развития СД2Т в 2,7 раза [38].

В исследовании S. Cresci и др. обнаружены значительно отличающиеся ответы на терапию β-блокаторами среди 735 пациентов с сердечно-сосудистой болезнью относительно генотипов интрона 7 PPARA [39]. GG-гомозиготы PPARA IVS7 2498, получавшие β-блокаторы, имели сниженный (на 48 %) риск повторной госпитализации, тогда как носители С-аллеля, находящиеся на терапии β-блокаторами, показали приблизительно в 3 раза повышенный риск повторной госпитализации по сравнению с пациентами, не получавшими подобную терапию. Носители С-аллеля PPARA IVS7 также показали повышенную экспрессию сердечной мРНК PPARα по сравнению с GG-гомозиготами.

Будущие исследования должны быть связаны с изучением пациентов различных популяций и с идентификацией генотипов PPARA, которые проявляют себя предикторами ответов на терапию различных патологических состояний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В тканях ядерные рецепторы PPARα регулируют гены, ответственные за метаболизм жирных кислот, и опосредуют баланс между клеточными жирными кислотами и метаболизмом глюкозы, особенно при метаболическом или физиологическом стрессе. Активированные PPARα регулируют метаболизм липопротеинов в печени, баланс энергии, пролиферацию и дифференцирование клеток, воспаление. Информация о структуре эндогенных агонистов и других коактиваторов PPARα, которые влияют на функцию рецепторов, обеспечит точки для терапевтического вмешательства, чтобы увеличить утилизацию энергии, минимизировать неблагоприятные эффекты как алкогольной, так и безалкогольной жировой печени и модулировать пролиферацию клеток. Важность исследований взаимосвязи полиморфизмов гена PPARA с метаболическими нарушениями заключается в дифференцированном ответе на фармакотерапию, что может послужить основой для индивидуального подхода к выбору лечения и позволит повысить его эффективность и избежать нежелательных побочных эффектов.

Receptors PPARα (NR1C1) encoded by PPARA gene, which located on chromosome 22, and are expressed mainly in tissues with a high rate of catabolism of fatty acid: liver, brain, heart, skeletal muscle. Significant expression of PPARα also detected in the kidney, adrenal and adipose tissues (especially in brown fat) and in most cell types, presented in vasculature, including endothelial and smooth muscle cells and macrophages. In these tissues PPARs are considered as key regulators of glucose metabolism, fatty acids and lipoproteins, energy balance, proliferation and differentiation of cells, inflammation and atherosclerosis. Any violation of the regulation of these metabolic pathways can lead to the development of obesity, diabetes and cardiovascular diseases. Information about the structure of the endogenous agonist and other co activators PPARα will provide a point of therapeutic intervention in order to increase the utilization of energy, to minimize the adverse effects of both alcoholic and non-alcoholic fatty liver and modulate cell proliferation. Knowledge of the receptor gene polymorphism PPARα allows us to predict disorders of carbohydrate and lipid metabolism, the development of hypertrophy of the myocardium and can assist with personalized treatment.

Keywords: nuclear receptors PPARα, liver, lipid-lowering effects, inflammation, polymorphism G/C intron 7.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wagner K. D., Wagner N. (2010) Peroxisome proliferator-activated receptor β/δ (PPARβ/δ) acts as regulator of metabolism linked to multiple cellular functions. *Pharmacology & Therapeutics*, vol. 125, pp. 423–435.
2. Yessoufou A., Wahli W. (2010) Multifaceted roles of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) at the cellular and whole organism levels. *Swiss Medical Weekly*, vol. 140.
3. Maciejewska-Karłowska A. (2013) Polymorphic variants of the PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor) genes: relevance for athletic performance. *TRENDS in Sport Sciences*, vol. 1, no. 20, pp. 5–15.
4. Azhar S. (2010) Peroxisome proliferator-activated receptors, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *NIH Public Access Future Cardiol*, vol. 6, no. 5, pp. 657–691.
5. Azhar S., Kelley G. (2007) PPARα: its role in the human metabolic syndrome. *Future Lipidology*, vol. 2, pp. 31–53.
6. He W. (2009) PPARγ2 Pro12Ala polymorphism and human health. *PPAR Res.* – doi: 10.1155/2009/849538.
7. Hebbachi A. M., Knight B. L., Wiggins D., Patel D. D., Gibbons G. F. (2008) Peroxisome proliferator-activated receptor α deficiency abolishes the response of lipogenic gene expression to re-feeding: restoration of the normal response by activation of liver X receptor. *Journal of Biological Chemistry*, vol. 283, pp. 4866–4876.
8. Reddy J. K., Rao M. S. (2006) Lipid metabolism and liver inflammation. II. Fatty liver disease and fatty acid oxidation. *American Journal of Physiology – Gastrointestinal and Liver Physiology*, vol. 290, pp. 852–858.
9. van der Meer D. L., Degenhardt T., Vaisanen S., de Groot P. J., Heinäniemi M., de Vries S. C., Müller M., Carlberg C., Kersten S. (2010) Profiling of promoter occupancy by PPAR(α) in human hepatoma cells via ChIP-chip analysis. *Nucleic Acids Research*, vol. 38, no. 9, pp. 2839–2850.
10. Ferdinandusse S., Denis S., Faust P. L., Wanders R. J. (2009) Bile acids: the role of peroxisomes. *Journal of Lipid Research*, vol. 50, pp. 2139–2147.
11. Pyper S. R., Viswakarma N., Songtao Yu, Reddy J. K. (2010) PPARα: energy combustion, hypolipidemia, inflammation and cancer. *Nuclear Receptor Signaling*, vol. 8.
12. Gilde A. J., Fruchart J. C., Staels B. (2006) Peroxisome proliferator-activated receptors at the crossroads of obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 48, pp. 24–32.
13. Kozarsky K. F., Donahe M. H., Glick J. M., Krieger M., Rader D. J. (2000) Gene transfer and hepatic overexpression of the HDL receptor SR-BI reduces atherosclerosis in the cholesterol fed LDL receptor-deficient mouse. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, vol. 20, pp. 721–727.
14. Fruchart J.-C. (2009) Peroxisome proliferator-activated receptor-α (PPARα): at the crossroads of obesity, diabetes and cardiovascular disease. *Atherosclerosis*, vol. 205, pp. 1–8.
15. Lefebvre P., Chinetti G., Fruchart J. C., Staels B. (2006) Sorting out the roles of PPAR in energy metabolism and vascular homeostasis. *Journal of Clinical Investigation*, vol. 116, pp. 571–580.
16. Muoio D. M., Newgard C. B. (2006) Obesity-related derangements in metabolic regulation. *Annual Review of Biochemistry*, vol. 75, pp. 367–401.
17. Sozio M., Crabb D. W. (2008) Alcohol and lipid metabolism. *American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism*, vol. 295, pp. 10–16.

The role of PPARα receptors in pathology of the liver and the cardiovascular system

Prosolenko K. A., Molodan V. I., Molodan D. V., Bashkirova A. D.

Kharkov National Medical University, Kharkov, Ukraine

Summary. Receptors activated proliferation peroxisome (PPARs) are ligand-dependent transcription factors, which differ in tissue distribution, function and specificity of the ligands. In animals and humans identified three types of nuclear receptors PPARs – PPARα, PPARβ/δ and PPARγ, which are encoded by different genes.

18. Adams L. A., Lindor K. D. (2007) Nonalcoholic fatty liver disease. *Annals of Epidemiology*, vol. 17, pp. 863–869.
19. Ip E., Farrell G. C., Robertson G., Hall P., Kirsch R., Leclercq I. (2003) Central role of PPARalpha-dependent hepatic lipid turnover in dietary steatohepatitis in mice. *Hepatology*, vol. 38, pp. 123–132.
20. Tanaka N., Moriya K., Kiyosawa K., Koike K., Gonzalez F. J., Aoyama T. (2008) PPARalpha activation is essential for HCV core protein-induced hepatic steatosis and hepatocellular carcinoma in mice. *Journal of Clinical Investigation*, vol. 118, pp. 683–694.
21. Staels B., Maes M., Zambon A. (2008) Fibrates and future PPARalpha agonists in the treatment of cardiovascular disease. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*, vol. 5, pp. 542–553.
22. Zandbergen F., Plutzky J. (2007) PPARalpha in atherosclerosis and inflammation. *Biochimica et Biophysica Acta*, vol. 1771, pp. 972–982.
23. Yahia R. B., Lichnovska R., Brychta T. (2005) The metabolic syndrome: relationship between insulin sensitivity and the role of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in saccharide and lipid metabolism. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacký, Olomouc, Czechoslovakia*, vol. 149, no. 2, pp. 237–241.
24. Ramanan S., Kooshki M., Zhao W., Hsu F. C., Robbins M. E. (2008) PPARalpha ligands inhibit radiation-induced microglial inflammatory responses by negatively regulating NF-kappaB and AP-1 pathways. *Free Radical Biology and Medicine*, vol. 45, pp. 1695–1704.
25. Liu M. H., Li J., Shen P., Husna B., Tai E. S., Yong E. L. (2008) A natural polymorphism in peroxisome proliferator-activated receptor-alpha hinge region attenuates transcription due to defective release of nuclear receptor corepressor from chromatin. *Molecular endocrinology*, vol. 22, pp. 1078–1092.
26. Paradis A. M., Fontaine-Bisson B., Bosse Y., Robitaille J., Lemieux S., Jacques H., Lamarche B., Tchernof A., Couture P., Vohl M. C. (2005) The peroxisome proliferator-activated receptor α Leu162Val polymorphism influences the metabolic response to a dietary intervention altering fatty acid proportions in healthy men. *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 81, pp. 523–530.
27. Flavell D. M., Jamshidi Y., Hawe E., Pineda Torra I., Taskinen M. R., Frick M. H., Nieminen M. S., Kesäniemi Y. A., Pasternack A., Staels B., Miller G., Humphries S. E., Talmud P. J., Syväne M. (2002) Peroxisome proliferator-activated receptor alpha gene variants influence progression of coronary atherosclerosis and risk of coronary artery disease. *Circulation*, vol. 105, no. 12, pp. 1440–1445.
28. Jamshidi Y., Montgomery H. E., Hense H.-W., Myerson S. G., Torra I. P., Staels B., World M. J., Doering A., Erdmann J., Hengstenberg C., Humphries S. E., Schunkert H., Flavell D. M. (2002) Peroxisome proliferator-activated receptor α gene regulates left ventricular growth in response to exercise and hypertension. *Circulation*, vol. 105, pp. 950–955.
29. Flavell D. M., Ireland H., Stephens J. W., Hawe E., Acharya J., Mather H., Hurel S. J., Humphries S. E. (2005) Peroxisome proliferator-activated receptor α gene variation influences age of onset and progression of type 2 diabetes. *Diabetes*, vol. 54, no. 2, pp. 582–586.
30. Khan Q. H., Pontefract D. E., Iyengar S., Ye S. (2004) Evidence of differing genotypic effects of PPARa in women and men. *Journal of Medical Genetics*, vol. 41, pp. 79–85.
31. Reinhard W., Stark K., Sedlacek K., Fischer M., Baessler A., Neureuther K., Weber S., Kaess B., Wiedmann S., Mitsching S., Lieb W., Erdmann J., Meisinger C., Doering A., Tolle R., Jeron A., Riegger G., Hengstenberg C. (2008) Association between PPAR α gene polymorphisms and myocardial infarction. *Clinical Science*, vol. 115, pp. 301–308.
32. Doney A. S., Fischer B., Lee S. P., Morris A. D., Leese G., Palmer C. N. A. (2005) Association of common variation in the variation in the PPAR α gene with incident myocardial infarction in individuals with Type 2 diabetes: a Go-DARTS study. *Nuclear Receptor*, vol. 3, p. 4.
33. Ahmetov I. I., Mozhayskaya I. A., Flavell D. M., Astratenkova I. V., Komkova A. I., Lyubaeva E. V., Tarakin P. P., Shenkman B. S., Vdovina A. B., Ntrelba A. I., Popov D. V., Vinogradova O. L., Montgomery H. E., Rogozkin V. A. (2006) PPAR α gene variation and physical performance in Russian athletes. *European Journal of Applied Physiology*, vol. 97, pp. 103–108.
34. Ahmetov I. I., Fedotovskaya O. N. (2012) Sports genomics: Current state of knowledge and future directions. *Cellular and Molecular Exercise Physiology*, vol. 1, p. 24.
35. Steiner G., Stewart D., Hosking J. D. (1999) Baseline characteristics of the study population in the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). World Health Organization Collaborating Centre for the Study of Atherosclerosis in Diabetes. *American Journal of Cardiology*, vol. 84, no. 9, pp. 1004–1010.
36. Foucher C., Rattier S., Flavell D. M., Talmud P. J., Humphries S. E., Kastelein J. J., Ayyobi A., Pimstone S., Frohlich J.,

- Ansquer J. C., Steiner G. (2004) Response to micronized fenofibrate treatment is associated with the peroxisome-proliferator-activated receptors α G/C intron 7 polymorphism in subjects with type 2 diabetes. *Pharmacogenetics*, vol. 14, no. 12, pp. 823–829.
37. Andrulionyte L., Zacharova J., Chiasson J.-L., Laakso M. (2004) Common polymorphisms of the PPAR- γ 2 (Pro12Ala) and PGC-1 α (Gly482Ser) genes are associated with the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes in the STOP-NIDDM trial. *Diabetologia*, vol. 47, no. 12, pp. 2176–2184.
38. Andrulionyte L., Kuulasmaa T., Chiasson J.-L., Laakso M. (2007) Single nucleotide polymorphisms of the peroxisome proliferator-activated receptor- α gene (PPARA) influence the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes: the STOP-NIDDM trial. *Diabetes*, vol. 56, no. 4, pp. 1181–1186.
39. Cresci S., Jones P. G., Sucharov C. C., Marsh S., Lanfear D. E., Garsa A., Courtois M., Weinheimer C. J., Wu J., Province M. A., Kelly D. P., McLeod H. L., Spertus J. A. (2008) Interaction between PPARA genotype and β -blocker treatment influences clinical outcomes following acute coronary syndromes. *Pharmacogenomics*, vol. 9, no. 10, pp. 1403–1417.

REFERENCES

1. Wagner K. D., Wagner N. (2010) Peroxisome proliferator-activated receptor β/δ (PPAR β/δ) acts as regulator of metabolism linked to multiple cellular functions. *Pharmacology & Therapeutics*, vol. 125, pp. 423–435.
2. Yessoufou A., Wahli W. (2010) Multifaceted roles of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) at the cellular and whole organism levels. *Swiss Medical Weekly*, vol. 140.
3. Maciejewska-Karlowska A. (2013) Polymorphic variants of the PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor) genes: relevance for athletic performance. *TRENDS in Sport Sciences*, vol. 1, no. 20, pp. 5–15.
4. Azhar S. (2010) Peroxisome proliferator-activated receptors, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *NIH Public Access Future Cardiol*, vol. 6, no. 5, pp. 657–691.
5. Azhar S., Kelley G. (2007) PPAR α : its role in the human metabolic syndrome. *Future Lipidology*, vol. 2, pp. 31–53.
6. He W. (2009) PPAR γ 2 Pro12Ala polymorphism and human health. *PPAR Res.* – doi: 10.1155/2009/849538.
7. Hebbachi A. M., Knight B. L., Wiggins D., Patel D. D., Gibbons G. F. (2008) Peroxisome proliferator-activated receptor α deficiency abolishes the response of lipogenic gene expression to re-feeding: restoration of the normal response by activation of liver X receptor. *Journal of Biological Chemistry*, vol. 283, pp. 4866–4876.
8. Reddy J. K., Rao M. S. (2006) Lipid metabolism and liver inflammation. II. Fatty liver disease and fatty acid oxidation. *American Journal of Physiology – Gastrointestinal and Liver Physiology*, vol. 290, pp. 852–858.
9. van der Meer D. L., Degenhardt T., Vaisanen S., de Groot P. J., Heinäniemi M., de Vries S. C., Müller M., Carlberg C., Kersten S. (2010) Profiling of promoter occupancy by PPAR(α) in human hepatoma cells via ChIP-chip analysis. *Nucleic Acids Research*, vol. 38, no. 9, pp. 2839–2850.
10. Ferdinandusse S., Denis S., Faust P. L., Wanders R. J. (2009) Bile acids: the role of peroxisomes. *Journal of Lipid Research*, vol. 50, pp. 2139–2147.
11. Pyper S. R., Viswakarma N., Songtao Yu, Reddy J. K. (2010) PPAR α : energy combustion, hypolipidemia, inflammation and cancer. *Nuclear Receptor Signaling*, vol. 8.
12. Gilde A. J., Fruchart J. C., Staels B. (2006) Peroxisome proliferator-activated receptors at the crossroads of obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 48, pp. 24–32.
13. Kozarsky K. F., Donahe M. H., Glick J. M., Krieger M., Rader D. J. (2000) Gene transfer and hepatic overexpression of the HDL receptor SR-BI reduces atherosclerosis in the cholesterol fed LDL receptor-deficient mouse. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, vol. 20, pp. 721–727.
14. Fruchart J.-C. (2009) Peroxisome proliferator-activated receptor- α (PPAR α): at the crossroads of obesity, diabetes and cardiovascular disease. *Atherosclerosis*, vol. 205, pp. 1–8.
15. Lefebvre P., Chinetti G., Fruchart J. C., Staels B. (2006) Sorting out the roles of PPAR in energy metabolism and vascular homeostasis. *Journal of Clinical Investigation*, vol. 116, pp. 571–580.
16. Muoio D. M., Newgard C. B. (2006) Obesity-related derangements in metabolic regulation. *Annual Review of Biochemistry*, vol. 75, pp. 367–401.
17. Sozio M., Crabb D. W. (2008) Alcohol and lipid metabolism. *American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism*, vol. 295, pp. 10–16.
18. Adams L. A., Lindor K. D. (2007) Nonalcoholic fatty liver disease. *Annals of Epidemiology*, vol. 17, pp. 863–869.

19. Ip E., Farrell G. C., Robertson G., Hall P., Kirsch R., Leclercq I. (2003) Central role of PPARalpha-dependent hepatic lipid turnover in dietary steatohepatitis in mice. *Hepatology*, vol. 38, pp. 123–132.
20. Tanaka N., Moriya K., Kiyosawa K., Koike K., Gonzalez F. J., Aoyama T. (2008) PPARalpha activation is essential for HCV core protein-induced hepatic steatosis and hepatocellular carcinoma in mice. *Journal of Clinical Investigation*, vol. 118, pp. 683–694.
21. Staels B., Maes M., Zamboni A. (2008) Fibrates and future PPARalpha agonists in the treatment of cardiovascular disease. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*, vol. 5, pp. 542–553.
22. Zandbergen F., Plutzky J. (2007) PPARalpha in atherosclerosis and inflammation. *Biochimica et Biophysica Acta*, vol. 1771, pp. 972–982.
23. Yahia R. B., Lichnovska R., Brychta T. (2005) The metabolic syndrome: relationship between insulin sensitivity and the role of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in saccharide and lipid metabolism. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacký, Olomouc, Czechoslovakia*, vol. 149, no. 2, pp. 237–241.
24. Ramanan S., Kooshki M., Zhao W., Hsu F. C., Robbins M. E. (2008) PPARalpha ligands inhibit radiation-induced microglial inflammatory responses by negatively regulating NF-kappaB and AP-1 pathways. *Free Radical Biology and Medicine*, vol. 45, pp. 1695–1704.
25. Liu M. H., Li J., Shen P., Husna B., Tai E. S., Yong E. L. (2008) A natural polymorphism in peroxisome proliferator-activated receptor-alpha hinge region attenuates transcription due to defective release of nuclear receptor corepressor from chromatin. *Molecular endocrinology*, vol. 22, pp. 1078–1092.
26. Paradis A. M., Fontaine-Bisson B., Bosse Y., Robitaille J., Lemieux S., Jacques H., Lamarche B., Tchernof A., Couture P., Vohl M. C. (2005) The peroxisome proliferator-activated receptor α Leu162Val polymorphism influences the metabolic response to a dietary intervention altering fatty acid proportions in healthy men. *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 81, pp. 523–530.
27. Flavell D. M., Jamshidi Y., Hawe E., Pineda Torra I., Taskinen M. R., Frick M. H., Nieminen M. S., Kesäniemi Y. A., Pasternack A., Staels B., Miller G., Humphries S. E., Talmud P. J., Syväne M. (2002) Peroxisome proliferator-activated receptor alpha gene variants influence progression of coronary atherosclerosis and risk of coronary artery disease. *Circulation*, vol. 105, no. 12, pp. 1440–1445.
28. Jamshidi Y., Montgomery H. E., Hense H.-W., Myerson S. G., Torra I. P., Staels B., World M. J., Doering A., Erdmann J., Hengstenberg C., Humphries S. E., Schunkert H., Flavell D. M. (2002) Peroxisome proliferator-activated receptor α gene regulates left ventricular growth in response to exercise and hypertension. *Circulation*, vol. 105, pp. 950–955.
29. Flavell D. M., Ireland H., Stephens J. W., Hawe E., Acharya J., Mather H., Hurel S. J., Humphries S. E. (2005) Peroxisome proliferator-activated receptor α gene variation influences age of onset and progression of type 2 diabetes. *Diabetes*, vol. 54, no. 2, pp. 582–586.
30. Khan Q. H., Pontefract D. E., Iyengar S., Ye S. (2004) Evidence of differing genotypic effects of PPARa in women and men. *Journal of Medical Genetics*, vol. 41, pp. 79–85.
31. Reinhard W., Stark K., Sedlacek K., Fischer M., Baessler A., Neureuther K., Weber S., Kaess B., Wiedmann S., Mitsching S., Lieb W., Erdmann J., Meisinger C., Doering A., Tolle R., Jeron A., Riegger G., Hengstenberg C. (2008) Association between PPAR α gene polymorphisms and myocardial infarction. *Clinical Science*, vol. 115, pp. 301–308.
32. Doney A. S., Fischer B., Lee S. P., Morris A. D., Leese G., Palmer C. N. A. (2005) Association of common variation in the variation in the PPAR α gene with incident myocardial infarction in individuals with Type 2 diabetes: a Go-DARTS study. *Nuclear Receptor*, vol. 3, p. 4.
33. Ahmetov I. I., Mozhayskaya I. A., Flavell D. M., Astratenkova I. V., Komkova A. I., Lyubaeva E. V., Tarakin P. P., Shenkman B. S., Vdovina A. B., Natreba A. I., Popov D. V., Vinogradova O. L., Montgomery H. E., Rogozkin V. A. (2006) PPAR α gene variation and physical performance in Russian athletes. *European Journal of Applied Physiology*, vol. 97, pp. 103–108.
34. Ahmetov I. I., Fedotovskaya O. N. (2012) Sports genomics: Current state of knowledge and future directions. *Cellular and Molecular Exercise Physiology*, vol. 1, p. 24.
35. Steiner G., Stewart D., Hosking J. D. (1999) Baseline characteristics of the study population in the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). World Health Organization Collaborating Centre for the Study of Atherosclerosis in Diabetes. *American Journal of Cardiology*, vol. 84, no. 9, pp. 1004–1010.
36. Foucher C., Rattier S., Flavell D. M., Talmud P. J., Humphries S. E., Kastelein J. J., Ayyobi A., Pimstone S., Frohlich J., Ansquer J. C., Steiner G. (2004) Response to micronized fenofibrate treatment is associated with the peroxisome-

proliferator-activated receptors α G/C intron 7 polymorphism in subjects with type 2 diabetes. *Pharmacogenetics*, vol. 14, no. 12, pp. 823–829.

37. Andruionyte L., Zacharova J., Chiasson J.-L., Laakso M. (2004) Common polymorphisms of the PPAR- γ 2 (Pro12Ala) and PGC-1 α (Gly482Ser) genes are associated with the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes in the STOP-NIDDM trial. *Diabetologia*, vol. 47, no. 12, pp. 2176–2184.

38. Andruionyte L., Kuulasmaa T., Chiasson J.-L., Laakso M. (2007) Single nucleotide polymorphisms of the peroxisome proliferator-activated receptor- α gene (PPARA) influence the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes: the STOP-NIDDM trial. *Diabetes*, vol. 56, no. 4, pp. 1181–1186.

39. Cresci S., Jones P. G., Sucharov C. C., Marsh S., Lanfear D. E., Garsa A., Courtois M., Weinheimer C. J., Wu J., Province M. A., Kelly D. P., McLeod H. L., Spertus J. A. (2008) Interaction between PPARA genotype and β -blocker treatment influences clinical outcomes following acute coronary syndromes. *Pharmacogenomics*, vol. 9, no. 10, pp. 1403–1417.

Рецензент: Коваль С. Н., д. м. н., профессор, заведующий отделом артериальной гипертензии ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины»

Статья поступила в редакцию 28.10.2014 г.