УДК 616.36-003.826-092

ISSN 1727-5725

К. А. Просоленко
Харьковский национальный медицинский университет

Механизмы участия PPARα-рецепторов в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени и других компонентов метаболического синдрома

Освещена роль рецепторов PPARα в механизмах развития и прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени, нарушений липидного обмена, воспаления и фиброза, значение полиморфизма гена PPARA в патогенезе заболеваний и состояний, ассоциированных с метаболическим синдромом, а также влияние некоторых генетических аспектов на эффективность терапевтического лечения.

Ключевые слова: печень, гиполипидемические эффекты, воспаление, ядерные рецепторы PPARα, полиморфизм G/C интрона 7.

На сегодняшний день роль генетических факторов в патогенезе многих заболеваний внутренних органов не вызывает сомнений. Активно изучается их роль в развитии и прогрессировании заболеваний и состояний, ассоциированных с метаболическим синдромом, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет (СД) 2 типа, дислипидемия, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП).

Рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (PPARs), — лиганд-зависимые факторы транскрипции [35, 37]. У животных и человека определены три вида ядерных рецепторов PPARs — PPARα, PPARβ/δ и PPARγ, которые кодируются разными генами, отличаются по распространению в тканях, функциям и специфичности лигандов [22].

Рецепторы PPARα кодируются геном *PPARA*, локализующимся на хромосоме 22, и экспрессируются главным образом в тканях с высоким уровнем катаболизма жирных кислот — печени, мозге, сердце, скелетных мышцах. Значительная экспрессия PPARα обнаружена в почках, надпочечной и жировой тканях (особенно в буром жире) и большинстве типов клеток, представленных в сосудистой системе, включая эндотелиальные и гладкомышечные клетки и макрофаги [4]. В этих тканях PPARs являются главными регуляторами 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.

PPARs способны связывать разные лиганды, в том числе продукты метаболизма жирных кислот, фармакологические агенты (фибраты, тиазолидиндионы, сартаны). Активирование PPARs лигандами ведет к формированию гетеродимеров с ядерным ретиноидным рецептором X (RXR), которые впоследствии связываются со специфической последовательностью ДНК в области промоторов генов-мишеней, — PPRE (элемент, отвечающий на пероксисомальные пролифераторы).

Функции PPARα в печени

Печень — это центр энергетического гомеостаза всего организма. Печеночный метаболизм липидов включает три компонента: липогенез, окисление жирных кислот и секрецию липидов.

Липогенез состоит из синтеза *de novo* жирных кислот и последующей конверсии этих жирных

© К. О. Просоленко, 2015

кислот в триглицериды (ТГ). Экспериментально подтверждено, что PPARα влияет на липогенез путем увеличения транскрипции гена стеароил-CoA-десатуразы (Scd-1) и других липогенных генов с помощью регулирования первичных факторов транскрипции: стерольного регуляторного элемент-связывающего протеина (SREBP)-1c и печеночного X-рецептора (LXRα) [15].

Рецепторы PPARα контролируют в печени окисление жирных кислот, которое происходит в трех органеллах, при этом большая часть β-окисления осуществляется в митохондриях и пероксисомах, тогда как CYP4A-катализируемое ω-окисление — в эндоплазматическом ретикулуме (ЭПР) [28].

Некоторые ключевые энзимы, участвующие в упомянутых системах окисления жирных кислот, обладают элементами PPRE и регулируются PPARα [34]. В процессе митохондриального β-окисления, субстратами которого являются коротко- ($<C_8$), средне- (C_8—C_{12}) и длинно-(C_{12}—C_{20})-цепочечные жирные кислоты, происходит укорочение жирных кислот до ацетил-КоА-субъединиц. К PPARα-регулируемым энзимам митохондриального β-окисления относятся длинноцепочечные ацил-КоА-синтетазы и карнитин-палмитоил-трансфераза-1, облегчающие вход карнитина жирнокислотных ацилов в митохондрии [28]. При пероксисомальном β-окислении в качестве субстратов используются очень длинноцепочечные жирные кислоты ($>C_{20}$), 2-метил-разветвленные жирные кислоты, простаноиды, дикарбоксилированные кислоты и C_{27}-интермедиаты желчных кислот [8]. Каждое метаболическое превращение в пероксисомальном β-окислении может осуществляться по меньшей мере двумя разными энзимами. Некоторые из этих энзимов являются индуцибельными к действию пролифераторов пероксисом, другие — рефрактивными к индукции лигандами PPARα. Все три гена классической индуцибельной пероксисомальной системы (ацил-КоА-оксидаза-2 (ACOX1), эноил-КоА-гидротаза/L-3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназа (L-PBE/MFP1) и 3-кетоацил-КоА-тиолаза (PTL)) находятся под строгим контролем рецепторов PPARα [26].

Третья система окисления жирных кислот — микросомальное ω-окисление — осуществляется энзимами CYP4A, которые регулируются PPARα. На первой стадии образуются дикарбоксилиновые кислоты, которые являются лигандами для PPARα и субстратами для пероксисомальной системы β-окисления. Активируя PPARα, дикарбоксилиновые жирные кислоты ускоряют собственный метаболизм и таким образом регулируют энзимы всех трех путей окисления жирных кислот [26].

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

PPARα и гиполипидемические эффекты

PPARα контролирует экспрессию многих генов, кодирующих протеины, вовлеченные в метаболизм липопротеинов (таблица).

Липопротеиновый профиль модулируется PPAR-опосредованной экспрессией липопротеинлиназы. Этот феномен связан со снижением

Таблица. **Метаболические эффекты PPARα в организме [4]**

Метаболические эффекты
Печень
↑ окисление свободных жирных кислот, ↑ ЛПНП, ↑ клиренс ТГ (липопротеинлипаза), ↑ катаболизм ХС, ↑ кетогенез, ↑ глюконеогенез, ↓ ЛПОНП — ТГ, ↓ маленькие плотные ЛПНП, ↓ печеночная липаза
Сосудистое и противовоспалительное действие
Плазма
↓ воспаление, ↑ ЛПНП, ↓ дислипидемия, ↓ ТГ, ↓ апоСIII, ↓ маленькие плотные ЛПНП
Эндотелиальные клетки
↑ eNOS, ↑ FATP, ↑ Cu, Zn-супероксиддисмутаза, ↓ VCAM-1, ↓ TF, ↓ хемотаксический протеин моноцитов 1, ↓ эндотелин-1, ↓ ICAM-1, ↓ AP-1, ↓ NF-κB, ↓ VEGER2, ↓ ИЛ-8, ↓ привлечение лейкоцитов
Кровеносные сосуды
↑ обратный транспорт холестерина, ↓ ответ на воспаление
Гладкомышечные клетки
↑ гемоксигеназа-1, ↑ pINK4a, ↓ пролиферация и миграция, ↓ ИЛ-6, ↓ NF-κB, ↓ циклооксигеназа-2, ↓ p38MAPK, ↓ 6-кето-PGF1a, ↓ β5-интегрин, ↓ sPLA2—IIA
Моноциты/макрофаги
↑ гемоксигеназа-1, ↑ CPT-1, ↑ CLA-1, ↑ ABCA1, ↑ NPC1, ↑ NPC2, ↑ RCT, ↓ iNOS, ↓ матриксная металлопротеиназа 9, ↓ TF, ↓ гликозилированные ЛПНП, ↓ остеопонтин, ↓ ИФН-α, ↓ липопротеинлипаза, ↓ ИЛ-2, ↓ ИФН-γ, ↓ воспалительные сигналы, ↓ запасание липидов

Примечание. ↓ — снижение; ↑ — увеличение; eNOS — эндотелиальная синтаза окиси азота; iNOS — индуцибельная синтаза окиси азота; ABCA1 — АТФ-связанный кассетный протеин; PPAR — рецептор, активируемый пролифератором пероксисом; ИЛ — интерлейкин.

экспрессии ингибитора липопротеинлипазы — 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 — апоA-I и апоA-II, что вызывает увеличение содержания липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и способствует выходу ХС из макрофагов, индуцируя ATP-связанный кассетный протеин A1. Активация PPARα также стимулирует экспрессию таких апобелков, как апоA-V [13]. Влияние PPARα на профиль липопротеинов осуществляется посредством стимуляции окисления жирных кислот, оно противодействует проатерогенному состоянию при высоком уровне ТГ и низком — ЛПВП в плазме крови [19].

Центральная роль PPARα в печеночном метаболизме липопротеинов доказана в исследованиях с использованием лиганд PPARα, моделей PPARα-дефицитных (PPARα-/-) и трансгенных (PPARαTg) мышей и обследованиями людей, имеющих естественные мутации и полиморфизмы в пределах рецептора PPARα [12]. PPARα действует как общий сенсор загрузки жирных кислот. Любое увеличение циркулирующего уровня свободных жирных кислот или их метаболитов, транскрипционно активирующее рецепторы PPARα, стимулирует экспрессию критических катаболических энзимов, которые вовлечены в митохондриальное и пероксисомальное β-окисление и микросомальное ω-окисление, предохраняя печень от патологического накопления липидов [5].

Активация PPARα фибратами и другими компонентами сопряжена с глобальным нормолипидемическим ответом, уменьшением продукции ТГ-обогащенных частиц, увеличением их липолиза и повышением метаболизма ЛПВП [20]. Нарушение регуляции этих относительно хорошо скоординированных метаболических путей — одна из главных причин избыточного накопления липидов в печени и скелетных мышцах, увеличенной печеночной продукции ЛПОНП и последующего развития инсулинорезистентности, метаболического синдрома и СД 2 типа [23].

PPARα и печеночный стеатоз

НАЖБП — важная медицинская и социальная проблема. Данная патология возникает у субъектов, имеющих избыточную массу тела и инсулинорезистентность [30].

Благодаря уникальной способности контролировать окисление жирных кислот, PPARα играют ведущую роль в патогенезе печеночного стеатоза. Во-первых, PPARα влияют на экспрессию печеночных липогенных генов [15], во-вторых, в условиях повышенной потребности в окислении жирных кислот, например, в условиях голодания, PPARα работает как сенсор количества попадающих внутрь печени липидов и модулирует все системы окисления жирных кислот для минимизации печеночного стеатоза. Мыши, у которых отсутствует PPARα, не в состоянии индуцировать экспрессию генов, вовлеченных в окисление жирных кислот. У них проявляются печеночный стеатоз, гиперлипидемия и гипотермия [26], а также развивается стеатогепатит, более тяжелый по сравнению с диким типом мышей, которых содержат на диете с дефицитом метионина и холина [16]. Если в пищу таких мышей добавляли этанол, то наблюдали гепатомегалию, стеатогепатит и пролиферацию клеток печени. Этанол препятствует окислению жирных кислот, то есть он ингибирует транскрипцию PPARα [30]. Гипоактивные PPARα могут играть определенную роль в патогенезе алкогольной болезни печени у человека. Показано, что активация PPARα имеет важное значение для развития печеночного стеатоза, вызванного протеином вируса гепатита С (HCV) [33].

Существуют данные [25] о том, что PPARα ингибируют развитие и прогрессирование фиброза печени при НАЖБП независимо от их влияния на печеночный липидный метаболизм.

PPARα и воспаление

Доказано, что PPARα играют важную роль в снижении воспаления. Активация этих рецепторов влияет на острые и хронические воспалительные процессы с участием нейтрофилов и макрофаг.

Лейкотриен B4 (LTB4), мощный хемоаттрактантный воспалительный эйкозаноид, является эндогенным лигандом PPARα. Подобно другим PPARα-лигандам он индуцирует транскрипцию генов энзимов β- и ω-окисления, которые нейтрализуют и разрушают LTB4 [26]. При сравнении «оглушенных» по гену *PPARA* мышей и мышей дикого типа установлено, что PPARα регулирует продолжительность воспалительного ответа, возможно, через ограничение экспрессии цитокинов и с помощью индукции генов, которые метаболизируют LTB4. Предполагают, что PPARα-лиганды осуществляют антивоспалительные эф-

фекты в разных воспалительных процессах, например, при атерогенезе и гепатитах [31].

При атеросклерозе активация PPARα может приводит к уменьшению прилипания лейкоцита к активированным эндотелиальным клеткам артериального люмена, а впоследствии — к ингибированию образования «пенистых» клеток макрофагов путем регулирования экспрессии генов, контролирующих обратный транспорт холестерина и выброс реактивных форм кислорода [38]. Возможно, активация PPARα ведет к уменьшению воспалительного ответа, образования и прогрессирования атеросклеротических бляшек путем снижения модификации окисленных липопротеинов.

Агонисты PPARα могут влиять на атеросклеротический процесс, особенно у лиц с метаболическим синдромом, избыточной массой тела, повышенным уровнем ТГ, сниженным уровнем ХС ЛПВП и инсулинорезистентностью, а также с СД 2 типа. Умеренные агонисты PPARα подобно статинам обладают противовоспалительным и антиатеросклеротическим эффектами. В связи с этим они занимают важное место в терапевтическом арсенале для предотвращения развития сердечно-сосудистых заболеваний [36].

Препараты, активирующие PPARα, подавляют экспрессию генов, участвующих в воспалительном ответе — ядерного фактора kB (NF-kB), сигнального протеина-1 (уменьшение экспрессии которого ведет к ингибированию продукции мощного вазоконстриктора эндотелина-1 в эндотелии артерий), снижают макрофагальную продукцию воспалительных медиаторов — интерлейкина-6, фактора некроза опухолей α, циклооксигеназы-2, индуцибельной синтазы окиси азота (iNOS) [27] (см. таблицу). Исследования транскрипции гена в макрофагах с отсутствием PPARα выявили новую роль рецепторов PPARα и их генов как терапевтических мишеней при нарушениях, сопровождающихся воспалением, и при аутоиммунных нарушениях [26].

Полиморфизм гена PPARA

У людей локус, кодирующий рецепторы PPARα, является полиморфным. 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 [26]. Некоторые из этих генетических вариаций связаны с метаболическими изменениями липидов у человека. Например, полиморфизм PPARα-V227A, проявляющийся с относительно высокой частотой в азиатских популяциях, коррелирует с более низкой концентрацией ОХ и ТГ в сыворотке [21]. Полиморфизм L162V гена *PPARA* связан с повышенным уровнем апоВ и ХС ЛПНП у европейцев, коррелирует с компонентами метаболического синдрома и может способствовать изменчивости плазменных липопротеинов и липидного ответа после изменения в диете соотношения полиненасыщенных и насыщенных жирных кислот [24].

В 2002 г. D. M. Flavell и соавт. [10] и Y. Jamshidi и соавт. [17] обнаружили новый полиморфизм в интроне 7 (полиморфизм G/C, i7G2498C, *PPARA* IVS7 2498; rs 4253778), обусловленный заменой нуклеотида гуанина (G) на цитозин (C) (рисунок).

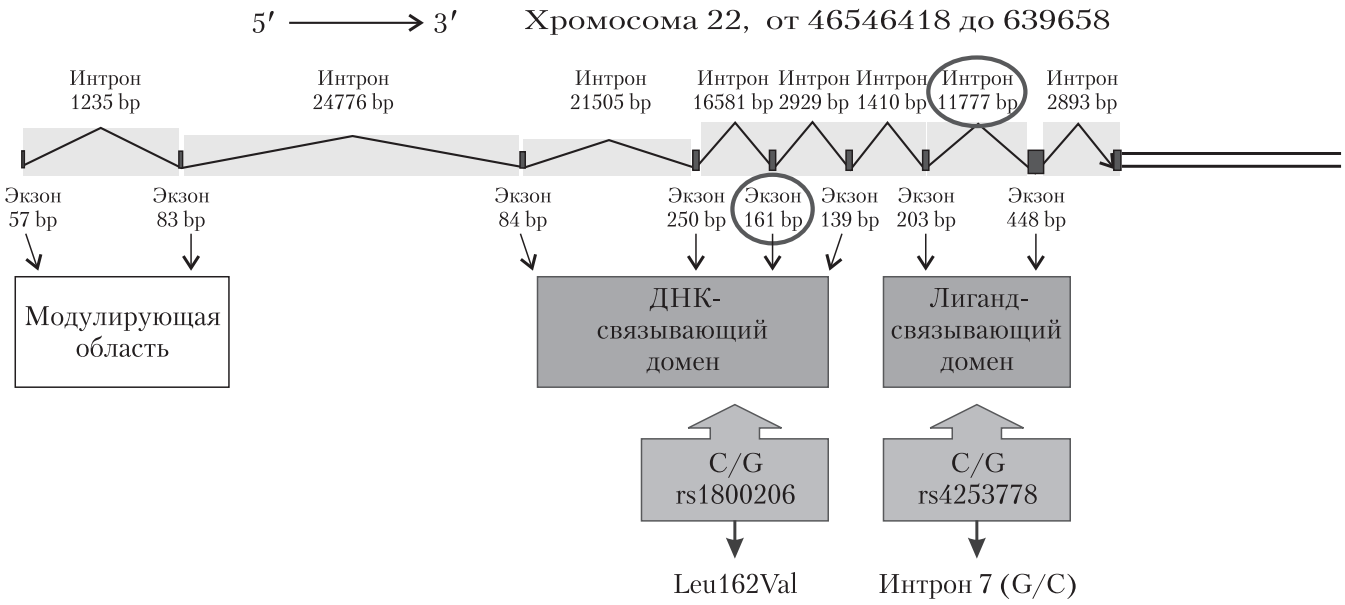
Клинические проявления полиморфизма G/C интрона 7

Хотя мутация (G > C) в интроне 7 гена *PPARA* находится в некодирующей области, исследования показали ее потенциальную биологическую значимость. Благодаря расположению в интроне, она может быть нефункциональной или находиться в аллельной связи с функциональной вариантой в промоторе или элементе энхансера гена *PPARA*, что вызывает уменьшение экспрессии гена *PPARA*. Предполагают, что С-аллель интрона 7 определяет гаплотип с уменьшенной экспрессией гена *PPARA* [9].

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

В исследовании LOCAT у носителей С-аллеля PPARA IVS7 2498 выявлено большее прогрессирование коронарного атеросклероза по сравнению с GG-гомозиготами [10]. Этот генотипический эффект был большим у женщин. Результаты этого исследования согласуются с плейотропными эффектами PPARα на метаболизм липидов и патофизиологию кардиоваскулярной системы и свидетельствуют о наличии отличий в генотипических эффектах PPARα на мужчин и женщин с коронарной болезнью артерий [18].

В исследовании NPHS2 изучена связь полиморфизма *PPARA* IVS7 2498 с коронарным атеросклерозом у 3012 здоровых мужчин средних лет. У гомозигот по С-аллелю *PPARA* IVS7 2498 установлена тенденция к большему снижению частоты ишемических событий (инфаркт миокарда (ИМ) или коронарная реваскуляризация) по сравнению с CG-гетерозиготами *PPARA* IVS7 2498 и GG-гомозиготами *PPARA* IVS7 2498 [10], что согласуется с результатами W. Reinhard и соавт., которые проанализировали ассоциацию ге-



Локализация полиморфизмов одиночных нуклеотидов (SNPs) обведена.

Рисунок. **Схема местоположения полиморфизмов PPARA [22]**

нетических вариаций в пределах гена *PPARA* с ИМ. Исходя из результатов перекрестных секционных анализов, авторы установили, что общие вариации в гене *PPARA* могут влиять на риск ИМ среди европеоидов [29].

Исследование D. M. Flavell и соавт. продемонстрировало, что вариация в интроне 7 гена *PPARA* влияет на возраст дебюта и прогрессирование СД 2 типа [9]. Частота аллелей и гаплотипов не отличалась среди здоровых мужчин Великобритании средних лет и пациентов с диабетом, тогда как частота гаплотипов была различной у пациентов в возрасте старше 45 лет с СД 2 типа и здоровых мужчин средних лет без СД. У носителей редкого С-аллеля интрона 7 наблюдали развитие СД 2 типа в молодом возрасте [9].

Гипертрофия левого желудочка

У 144 молодых английских мужчин — армейских новобранцев, прошедших 10-недельную программу физических нагрузок, была установлена связь полиморфизма *PPARA* IVS7 2498 с физиологической гипертрофией левого желудочка. Упомянутый полиморфизм был связан с патологической гипертрофией левого желудочка у 1148 мужчин и женщин с гипертонией в исследовании MONICA [17]. В обеих группах *PPARA* IVS7 2498 С-аллель был тесно связан с увеличенным индексом массы левого желудочка. Показано, что GC-полиморфизм 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 $(11,8 \pm 1,9)$ и $(19,4 \pm 4,2)$ г. У СС-гомозигот и гипертоников масса левого желудочка была достоверно больше. В когорте лиц с артериальной гипертензией авторы обнаружили, что С-аллель гена *PPARA* достоверно ассоциирован с массой левого желудочка у мужчин (но не у женщин). Этот эффект не зависел от уровня артериального давления [17].

Сообщалось об исследованиях связи липидов с разными генотипами некодирующих областей гена *PPARA*. Установлено, что носители трансверсии G/C интрона 7 имели более низкий уровень ТГ, особенно диабетики. У носителей С-аллеля выявлено повышенное содержание ОХС и ХС ЛПНП и снижение возраста дебюта диабета [7].

Исследования последних лет подтвердили влияние интронного полиморфизма на увеличение массы левого желудочка человека в ответ на физические нагрузки и гипертензию. Уменьшение окисления жирных кислот и утилизации излишка глюкозы характерны для гипертрофированного сердца. Эти наблюдения дали основание предположить, что С-аллель связан с уменьшением транскрипции мРНК *PPARA* и снижением уровня рецепторов PPARα, которые воздействуют на транскрипционную активацию генов-мишеней, что приводит к уменьшению окисления жирных кислот и уровня окислительного метаболизма в тканях [1]. Кроме того, наличие С-аллеля *PPARA* предрасполагает к

развитию скоростно-силовых качеств и гипертрофии миокарда, а также к преобладанию быстрых мышечных волокон, а G-аллеля *PPARA* — к развитию и проявлению выносливости и преобладанию медленных мышечных волокон. Предлагают, что ген *PPARA* может быть одним из ключевых регуляторов, определяющих тип мышечных волокон.

С учетом результатов исследований возможно создание диагностических комплексов на основе ДНК-технологий для выявления индивидуальной наследственной предрасположенности человека к физическим нагрузкам разной интенсивности и длительности.

Ответ на фармакологические агонисты

Активаторы PPARα снижают плазменный уровень ТГ и свободных жирных кислот, висцеральное и мышечное ожирение и печеночный стеатоз, вызывая улучшение печеночной и мышечной чувствительности к инсулину и функции панкреатических β-клеток. Генетически обусловленное уменьшение уровня PPARα может повлиять на любой из вышеупомятутых факторов.

Исследованиями Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DIAS) установлено, что лечение фенофибратом относительно мягкой дислипидемии у 418 больных с СД 2 типа связано с меньшим прогрессированием коронарного атеросклероза после лечения в течение как минимум 3 лет. DAIS выявило, что фенофибрат уменьшает ангиографическое прогрессирование коронарной болезни артерий и прогрессирование микроальбуминемии (раннего маркера диабетической нефропатии и независимый фактор риска кардиоваскулярной болезни) [32]. Показано, что С-аллель интрона 7 определяет низкую эффективность фенофибрата у данной группы пациентов. В группе лиц со значительным эффектом (более 30 % снижения уровня ТГ) преобладали GG-гомозиготы гена *PPARA* (84,7 %), в то время как в группе лиц с низкой эффективностью (менее 30 % снижения уровня ТГ) их доля составляла 68,6 % Согласно результатам логистического регрессивного анализа лучшим независимым предиктором ответа на фенофибраты является базальный уровень ТГ и генотип GG гена *PPARA* [11].

В исследовании STOP-NIDDM изучалась связь полиморфизма *PPARA* с конверсией СД 2 типа в ответ на акарбозу у больных с замедленной толерантностью к глюкозе [3]. Среди 11 SNPs, расположенных от экзона 1 к экзону 8 гена *PPARA*, в группе с использованием акарбозы CC-гомозиготы *PPARA* IVS7 2498 показали увеличение риска развития СД 2 типа в 2,7 раза [2].

В исследовании S. Cresci и соавт. выявлены значительные отличия в ответе на терапию β-блокаторами среди 735 пациентов с кардиоваскулярной болезнью в зависимости от генотипа интрона 7 *PPARA* [6]. GG-гомозиготы *PPARA* IVS7 2498, получавшие β-блокаторы, имели сниженный (на 48 %) риск повторной госпитализации, тогда как носители С-аллеля — почти в 3 раза больший риск повторной госпитализации по сравнению с пациентами, не получавшими подобную терапию.

Перспектива исследований связана с изучением пациентов разных популяций с идентификацией генотипов *PPARA*, которые могут влиять на фармакологические эффекты различных препаратов, используемых в лечении сердечно-сосудистых, печеночных и других заболеваний.

Выводы

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

Список литературы

1. Ahmetov I. I., Mozhayskaya I.A, Flavell D. M. et al. PPARα gene variation and physical performance in Russian athletes // Eur. J. Appl. Physiol. — 2006. — Vol. 97. — P. 103—108.
2. Andrulionyte L., Kuulasmaa T., Chiasson J.-L., Laakso M. 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. — 2007. — Vol. 56, N 4. — P. 1181—1186.
3. Andrulionyte L., Zacharova J., Chiasson J.-L., Laakso M. Common polymorphisms of the PPAR-γ2 (Pro12Ala) and PGC-1α (Gly482Ser) genes are associated with the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes in the STOP-NIDDM trial // Diabetologia. — 2004. — Vol. 47, N 12. — P. 2176—2184.
4. Azhar S. Peroxisome proliferator-activated receptors, metabolic syndrome and cardiovascular disease // NIH Public Access Future Cardiol. — 2010. — Vol. 6 (5). — P. 657—691.
5. Azhar S., Kelley G. PPARα: its role in the human metabolic syndrome // Future Lipidol. — 2007. — Vol. 2. — P. 31—53.
6. Cresci S., Jones P. G., Sucharov C. C. et al. Interaction between PPARA genotype and β-blocker treatment influences clinical outcomes following acute coronary syndromes/ / Pharmacogenomics. — 2008. — Vol. 9 (10). — P. 1403—1417.
7. Doney A. S., Fischer B., Lee S. P. et al. Association of common variation in the variation in the PPARα gene withincident myocardial infarction in individuals with Type 2 diabetes: a Go-DARTS study // Nucl. Recept. — 2005. — Vol. 3. — P. 4.
8. Ferdinandusse S., Denis S., Faust P. L., Wanders R. J. Bile acids: the role of peroxisomes // J. Lipid Res. — 2009. — Vol. 50. — P. 2139—2147.
9. Flavell D. M., Ireland H., Stephens J. W. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor α gene variation influences age of onset and progression of type 2 diabetes // Diabetes. — 2005. — Vol. 54, N 2. — P. 582—586.
10. Flavell D. M., Jamshidi Y., Hawe E. et al. Peroxisome proliferator activated receptor α gene variants infl uence progression of coronary atherosclerosis and risk of coronary artery disease // Circulation. — 2002. — Vol. 105 (12). — P. 1440—1445.
11. Foucher C., Rattier S., Flavell D. M. et al. 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. — 2004. — Vol. 14, N 12. — P. 823—829.
12. Fruchart J.-C. Peroxisome proliferator-activated receptor-α (PPARα): at the crossroads of obesity, diabetes and cardiovascular disease // Atherosclerosis. — 2009. — Vol. 205. — P. 1—8.
13. Gilde A. J., Fruchart J. C., Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors at the crossroads of obesity, diabetes, and cardiovascular disease // J. Am. Coll. Cardiol. — 2006. — Vol. 48. — P. A24–A32.
14. He W. PPARγ2 Pro12Ala polymorphism and human health // PPAR Res. — 2009. — Article ID 849538.
15. Hebbachi A. M., Knight B. L., Wiggins D. et al. 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 // J. Biol. Chem. — 2008. — Vol. 283. — P. 4866—4876.
16. Ip E., Farrell G. C., Robertson G. et al. Central role of PPARalpha-dependent hepatic lipid turnover in dietary steatohepatitis in mice // Hepatology. — 2003. — Vol. 38. — P. 123—132.
17. Jamshidi Y., Montgomery H. E., Hense H.-W. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor α gene regulates left ventricular growth in response to exercise and hypertension // Circulation. — 2002. — Vol. 105. — P. 950—955.
18. Khan Q. H., Pontefract D. E., Iyengar S., Ye S. Evidence of differing genotypic effects of PPARa in women and men // J. Med. Genet. — 2004. — Vol. 41. — P. e79.
19. Kozarsky K. F., Donahe M. H., Glick J. M. et al. Gene transfer and hepatic overexpression of the HDL receptor SR-BI reduces atherosclerosis in the cholesterol fed LDL receptor-deficient mouse // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2000. — Vol. 20. — P. 721—727.
20. Lefebvre P., Chinetti G., Fruchart J. C., Staels B. Sorting out the roles of PPAR α in energy metabolism and vascular homeostasis // J. Clin. Invest. — 2006. — Vol. 116. — P. 571—580.
21. Liu M. H., Li J., Shen P. et al. A natural polymorphism in the peroxisome prolifertaor-activated receptor-α hinge region attenuates transcription due to defective release of nuclear receptor coreprssor from chromatin // Mol. Endocrinol. — 2008. — Vol. 22. — P. 1078—1092.
22. Maciejewska-Karłowska A. Polymorphic variants of the PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor) genes: relevance for athletic performance // TRENDS in Sport Sciences. — 2013. — Vol. 1 (20). — P. 5—15.
23. Muoio D. M., Newgard C. B. Obesity-related derangements in metabolic regulation // Ann. Rev. Biocem. — 2006. — Vol. 75. — P. 367—401.
24. Paradis A. M., Fontaine-Bisson B., Bosse Y. et al. The peroxisome proliferator-activated receptor α Leu162Val polymorphism influences the metabolic response to a dietary intervention altering fatty acid proportions in healthy men // Am. J. Clin. Nutr. — 2005. — Vol. 81. — P. 523—530.
25. Pawlak M., Bauge E., Bourguet W. et al. Steatosis independent prevention of liver fibrosis via the transrepressive activity of PPARalpha // J. Hepatol. — 2014. — Vol. 60. — P. 263.
26. Pyper S. R., Viswakarma N., Songtao Yu., Reddy J. K. PPARα: energy combustion, hypolipidemia, inflammation and cancer // Nuclear Receptor Signaling. — 2010. — Vol. 8. — 21 p.
27. Ramanan S., Kooshki M., Zhao W. et al. PPARalpha ligands inhibit radiation-induced microglial inflammatory responses by negatively regulating NF-kappaB and AP-1 pathways // Free Radic. Biol. Med. — 2008. — Vol. 45. — P. 1695—1704.
28. Reddy J. K., Rao M. S. Lipid metabolism and liver inflammation. II. Fatty liver disease and fatty acid oxidation // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 2006. — Vol. 290. — P. G852—G858.
29. Reinhard W., Stark K., Sedlacek K. et al. Association between PPARα gene polymorphisms and myocardial infarction // Clinical Science. — 2008. — Vol. 115. — P. 301—308.
30. Sozio M., Crabb D. W. Alcohol and lipid metabolism // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. — 2008. — Vol. 295. — P. E10—E16.
31. Staels B., Maes M., Zambon A. Fibrates and future PPARalpha agonists in the treatment of cardiovascular disease // Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. — 2008. — Vol. 5. — P. 542—553.
32. Steiner G., Stewart D., Hosking J. D. 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 // Am. J. Cardiol. — 1999. — Vol. 84, N 9. — P. 1004—1010.
33. Tanaka N., Moriya K., Kiyosawa K. et al. PPARalpha activation is essential for HCV core protein-induced hepatic steatosis and hepatocellular carcinoma in mice // J. Clin. Invest. — 2008. — Vol. 118. — P. 683—694.
34. van der Meer D. L., Degenhardt T., Vaisanen S. et al. Profiling of promoter occupancy by PPAR{α} in human hepatoma cells via ChIP-chip analysis // Nucleic Acids Res. — 2010. — Vol. 38 (9). — P. 2839—2850.
35. Wagner K. D., Wagner N. Peroxisome proliferator-activated receptor β/δ (PPARβ/δ) acts as regulator of metabolism linked to multiple cellular functions // Pharmacol. Ther. — 2010. — Vol. 125. — P. 423—435.
36. Yahia R. B., Lichnovska R., Brychta T. The metabolic syndrome: relationship between insulin sensitivity and the role of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in saccharide and lipid metabolism // Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech. Repub. — 2005. — Vol. 149, N 2. — P. 237—241.
37. Yessoufou A., Wahli W. Multifaceted roles of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) at the cellular and whole organism levels // Swiss Med. Wkly. — 2010. — Vol. 140. — P. w13071.
38. Zandbergen F., Plutzky J. PPARalpha in atherosclerosis and inflammation // Biochim. Biophys. Acta. — 2007. — Vol. 1771. — P. 972—982.

К. О. Просоленко
Харківський національний медичний університет

Механізми участі PPARα-рецепторів у патогенезі неалкогольної жирової хвороби печінки та інших компонентів метаболічного синдрому

Висвітлено роль рецепторів PPARα у механізмах розвитку та прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки, порушень ліпідного обміну, запалення та фіброзу, значення поліморфізму гена PPARA у патогенезі захворювань та станів, асоційованих з метаболічним синдромом, а також вплив деяких патогенетичних аспектів на ефективність терапевтичного лікування.

Ключові слова: печінка, гіполіпідемічні ефекти, запалення, ядерні рецептори PPARα, поліморфізм G/C інтрона 7.

K. O. Prosolenko
Kharkiv National Medical University

Mechanisms of PPARα-receptors in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease and other components of metabolic syndrome

The article reflects the role and place of PPARα receptors in the mechanisms of development and progression of nonalcoholic fatty liver disease, disorders of lipid metabolism, inflammation and fibrosis. The role of PPARA gene polymorphism in the pathogenesis of diseases and conditions that are associated with metabolic syndrome, and the impact of these changes on the effectiveness of treatment.

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

Контактна інформація
Просоленко Костянтин Олександрович, к. мед. н., асистент кафедри
61039, м. Харків, вул. Постишева, 2а
E-mail: prosolenko2005@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 26 березня 2015 р.