© Н. В. Ярмиш, В. І. Молодан, В. В. Школьник, К. О. Просоленко, О. Є. Зайченко, О. Г. Гапонова

УДК 577. 169: 576. 8. 097. 1: 575. 191

Н. В. Ярмиш, В. І. Молодан, В. В. Школьник, К. О. Просоленко,

О. Є. Зайченко, О. Г. Гапонова

Метаболічні та судинні ефекти ядерних рецепторів PPARA

Харківський національний медичний університет (м. Харків)

Ожиріння, інсулінорезистентність (IP) і дисліпідемія (ДЛП) є серйозними чинниками ризику розвитку серцево-судинної патології, цукрового діабету 2 типа (ЦД2) і метаболічного синдрому. У зв'язку з цим проводяться дослідження, що спрямовані на виявлення генетичних чинників, сприяючих розвитку цих патологій і що впливають на ефективність їх медикаментозної і немедикаментозної корекції. До них відносять поліморфізм генів рецепторів, що активуються пролифераторами пероксисом (peroxisome proliferator – activated receptor – PPAR [2].

PPAR відносяться до суперсімейства ядерних гормональних рецепторів і є чинниками, що регулюють транскрипцію генів при активації їх лігандами. PPARs є також важливими молекулярними мішенями для розробки нових більш ефективних PPAR-модулюючих препаратів. Комбінована терапія агоністами PPARs, блокаторами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) і фібратами може знижувати кардіометаболічний ризик через окремі специфічні та загальні механізми.

Виділяють три ізотипи рецепторів PPARs: PPARα (NR1C1), PPARβ/δ (PPAR-дельта або NUC1 або FAAR) і PPARγ (NR1C3). Вони розрізняються локалізацією в різних органах і тканинах. Ген *PPRA* (NR1C1) людини розташований на хромосомі 22q12-q13. 1 і охоплює геномний сегмент більш 91 kb. ДНК-зв'язуючий домен гена визначає здатність PPARs з'єднуватися з чутливими елементами рецептора PPAR в області промотора цільових генів. С-термінальний кінець PPARs містить ліганд-регульований домен Е, або ліганд-зв'язуючий домен, який утворює велику Т-подібну ліганд-зв'язуючу «кишеню» (1,3 А3) для пристосування до різних природних і синтетичних лігандів [7].

Механізм, за допомогою якого проліфератор пероксисом (PPRE) регулює експресію генів, здійснюється через гетеродімерний комплекс PPAR/RXR, який зв'язується з відповідним елементом PPRE (класичний механізм) (**рис. 1**). Гетеродімер PPAR: RXR існує як в активному, так і в інертному стані. Коли він інертний, то зв'язується з ко-репресорами, наприклад NCOR (ядерний рецепторний ко-репресор) або SMRT («мовчазний» домен ретіноїдних рецепторів і рецепторів гормонів щитовидної залози). При наявності ліганда або для PPAR, або для RXR, ко-репресори відокремлюються таким чином, що ліганди можуть зв'язуватися і активувати ко-активатори, наприклад, SRC1 (ко-активатор стероїдних рецепторів – 1), CBP/p300 (CREB -зв'язуючий протеїн) та інші. У результаті цього зв'язку відбувається стимуляція транскрипційної активності генів ліпогенезу, ліполізу й метаболізму глюкози, процесів, що знижують атерогенність ліпідного профілю, підвищують чутливість до інсуліну та здійснюють протизапальні ефекти [6].

PPARα регулюють експресію генів, залучених в шляхах пероксимального і мітохондріального β-окиснення, наприклад ацил – CoA оксидази, багатофункціонального ензима еноїл-CoA гидратаза/дегідрогеназа, та інші. PPARα також регулює FATP (протеїн, що транспортує жирні кислоти), FAT/CD36 (транслоказа жирних кислот), L – FABP (цитозольний протеїн печінки, що зв'язує жирні кислоти) і UCP2 і UCP3 (роз'єднуючі протеїни – 2 і – 3). За допомогою зміни транскрипції цих генів, активовані рецептори PPARα призводять до збільшеного розщеплювання і зменшеного синтезу тригліцеридів (ТГ) і жирних кислот, та збільшеного захоплення клітинами жирних кислот. Активність PPARα і PPARγ також регулюється фосфорилюванням, що, у свою чергу, активує MAPKs (мітоген-активовані протеїн-кінази) (**рис. 1**). Диференціальне регулювання активності PPAR сигнальними трансдукційними подіями забезпечує механізм швидкого, специфічного для клітин контролю експресії генів – мішеней PPAR позаклітинними стимулами [6, 17].

Сигнальні шляхи PPAR грають критичну роль в регулюванні біологічних процесів в межах кардіоваскулярної системи. Рецептори PPARα надзвичайно експресовані в тканинах з високими швидкостями мітохондріального окиснення жирних кислот, наприклад печінка, серце, м'язи, нирки і клітини артеріальної стінки (макрофаги, гладенькі м'язи і ендотеліальні клітини), і вони активуються фібратами, жирними кислотами і ейкозаноїдами, 15-дельта простагландином – J2), і окисненими жирними кислотами. Регуляторний шлях гена PPARα залучений в печінкову метаболічну відповідь на ЦД2 і ліганди PPARα, наприклад Wy – 14, 643; ціпрофібрат і клофібрат, залучені в проліферацію пероксисом і пухлину печінки. До агоністів PPARα також відносять фібрікову кислоту, геміфіброзил фенофібрат, які лімітують цитокин-індуковану активацію запальних функцій судинних молекул адгезії (VCAM) – 1 у відповідь

This document has been edited with Infix PDF Editor - free for non-commercial use.

To remove this notice, visit: www.iceni.com/unlock.htm

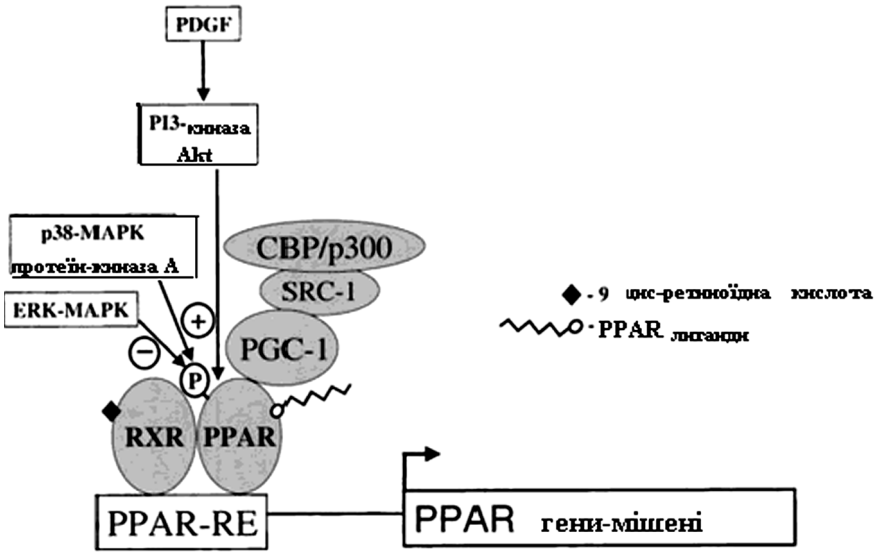

Рис. 1. Регулюючі особливості PPAR/RXR транскрипційного комплекса.

На діяльність гетеродімера впливає не тільки доступність ядерних рецепторів PPAR и RXR, але й відповідних лігандів. Зв'язування ліганда призводить до залучення комплекса ко-активаторів (PGC-1, SRC-1, CBP/p300). Показана диференційна активація PPAR фосфорилюванням через ERK-MAPK (інгібітор) и p38 MAPK або протеїн кіназа (активатори). Експресія генів PPARα може викликатися через PDGF-PI3-кіназа/Akt-шлях [12].

на фактор некрозу пухлини (ФНП)α і експресію гена тканинного чинника.

PPARα відповідає за зворотній транспорт холестерину, активуючи експресію генів акцепторів холестерину – аполіпопротеїнів (апо) AI і апоAII, які формують ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ). Їх функція полягає у переносі холестерину від хіломікронів і ремнантів ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) в печінку. Вплив PPARα на ліпопротеїни здійснюється через стимуляцію окиснення жирних кислот і протидіє проатерогеному стану за умов високого рівня ТГ і низького рівня ЛПВЩ в сироватці крові.

Встановлено, що PPARα пригнічують гени, індуковані ядерним фактором кВ, такі як гени молекули адгезії судинного ендотелію, циклооксигенази-2 і інтерлейкіна-6, що складає молекулярну основу для протизапальних ефектів лігандів PPARα *in vivo*. Вплив PPARα на сигнальний шлях білка C/EBP, складає молекулярну основу для інгібування інтерлейкін-6-індукованої експресії гена фібриногену-α і -b, а також сироваткового амілоїда А. Крім того, рецептор PPARα пригнічує експресію компонентів рецептора інтерлейкіна – 6.

Таким чином, біологічні і терапевтичні ефекти рецепторів PPARa є результатом поєднання як трансактиваційних, так і транс-репресивних властивостей даного рецептора. PPARa здійснюють регуляцію генів, залучених у захоплення і окиснення жирних кислот, в запальний процес і функцію судин, генів, залучених в ліпідний гомеостаз макрофагів [18].

PPARs є фізіологічними сенсорами, і в останній час вважаються мішенями для інноваційної терапії багатьох захворювань. Фібрати покращують функцію ендотелію при гіпертонії та одночасно знижують тиск у пацієнтів особливо у тих, що мають підвищений рівень ТГ крові [17]. Крім того, безафібрат, на відміну від інших фібратів, в порівнянних дозах активує всі три підтипи рецепторів PPARs і є неселективним помірним, в порівнянні з тіозолідиндіонами (ТЗД), фармакологічним агоністом. За деякими даними безафібрат попереджає розвиток діабету у осіб з надмірною вагою і на 42% ефективніший в порівнянні з іншими препаратами, рекомендованими при ІР. Він не викликає набряків або збільшення ваги, властивих повним агоністам PPARγ, що дозволяє застосовувати цей препарат для корекції метаболічних порушень при жировій печінці, МС, ЦД2 – станах, пов'язаних з ІР [6, 17]. Фенофібрат, крім гіполіпідемічних властивостей, володіє здатністю підвищувати рівень адіпонектина плазми на 15% і чутливість до інсуліну. Особливості гіполіпідемічного ефекту фенофібрата полягають в зниженні на 23% кількості маленьких щільних частинок ЛПНЩ, що володіють атерогенними властивостями, не впливаючи на рівень холестерину ЛПНЩ звичайної щільності [8, 11].

Останнім часом інтенсивно розвивається синтез подвійних агоністів PPARα/γ і пан-агоністів PPARα/γ,δ. Подвійні і пан-PPAR-агонисти є багатообіцяючою терапією при ІР, метаболічному синдромі, ожирінні, ДЛП, ЦД2. Агоністи PPARα більшою мірою корегують ДЛП, тоді як активатори PPARγ, наприклад ТЗД, покращують ІР. Агоністи, одночасно активуючі PPARα і PPARγ, повинні посилювати ефективність ліків при вище згаданих метаболічних порушеннях. Відзначені переваги при застосуванні нових подвійних агоністів PPARα/γ глітазарів в корекції

This document has been edited with Infix PDF Editor - free for non-commercial use.
To remove this notice, visit: www.iceni.com/unlock.htm

гомеостазу глюкози і ліпідів в порівнянні з селективними агоністами PPARγ [4, 13].

Недавно з'явилися клінічні дані про подвійний агонист PPARα/γ рагаглітазар. Препарат знижує рівень глюкози натще, ТГ, загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, жирних кислот, підвищує концентрацію ЛПВЩ в плазмі, але були відзначені деякі несприятливі ефекти, як наприклад набряк, анемія і збільшення ваги. В багатоцентровому подвійному-сліпому плацебо-контролюючому дослідженні ефект подвійного PPAR α/γ агоніста мураглітазара призводив до зниження глікозильованого гемоглобіну, глюкози натще, інсуліну, С-реактивного білка, ТГ, загального холестерину і холестерину ЛПНЩ і апоВ. Рівень холестерину ЛПВЩ підвищувався, знижувався ризик розвитку серцево-судинних захворювань в порівнянні з плацебо або застосуванням піоглітазона. Проте, подібно іншим агоністам PPARγ, мураглітазар збільшує вагу тіла і призводить до розвитку набряків, обмежуючи клінічну дозу до 5 мг/день, при якій ліки, ймовірно, активує PPARγ [20].

Гіпотензивні ефекти PPARα. При ожирінні адіпозна тканина синтезує та експресує компоненти ренін-ангіотензин-альдестеронової системи (РААС), що потенційно сприяє розвитку гіпертензії і діє як довготривалий регулятор тиску крові і об'єму інтерстіціальної рідини. Припускають, що PPARα також можуть впливати на системний систолічний тиск крові, модулювати ренін-ангіотензин-альдестеронову систему [9]. Показано, що у мишей з природженою спонтанною артеріальною гіпертензією делеція PPARα супроводжувалася зменшенням вмісту ренину в плазмі з (3525±128) до (1910±750) мОд/л, нормалізацією вмісту в сироватці крові альдостерону і повністю усувало гіпертензію і гіпертрофію міокарду. Ступень атеросклерозної поразки аорти у цих мишей на атерогеній дієті протягом 12 тижнів зменшилася на 80%, утворення «пінистих клітин» з перітонеальних макрофагів пригноблювалося на 92% завдяки зниженню активності оксидантного стресу. Ці дані вказують, що зростання активності PPARα може посилювати гіпертензію і прискорювати розвиток атеросклерозу за допомогою активації РААС [15].

Ангіотензин II (АТII) виступає ключовим ефектором РААС, який підвищує тиск крові через констрикцію кровоносних судин та збільшення секреції альдостерону, вивільнення катехоламінів, активацію симпатичних нервів і міокардіальну контрактивність. Ще одна важлива властивість АТII – стимулювання продукції адипокінів, що регулюють серцево-судинну систему й чутливість до інсуліну. Це засвідчує, що пригнічення РААС попереджає розвиток діабету і метаболичного синдрому. Припускають, що PPARα також здатні впливати на системний систолічний тиск крові, модулювати РААС [5].

Протизапальна і антиатерогенна дія PPARα. Численними дослідженнями показано, що при ураженні судин найважливішими факторами патогенезу є слідуючі три: порушення функції ендотелію, навантаженого окисленими ліпопротеїдами; активовані макрофаги; а також проліферуючі і мігруючі гладком'язові елементи медії судинної стінки. Рецептори PPAR експресуються у всіх цих елементах: клітинах ендотелію, гладком`язових клітинах судин і макрофагах [19].

На сьогоднішній день макрофагам відводиться найбільш значуща роль у формуванні хронічного запалення, це також стосується розвитку атеросклерозу судин.

Індукція моноцитів/макрофагів до утворення «пінистих кліток» здійснюється шляхом експресії аполіпротеїна В-48R. Агоністи PPAR-γ і -α істотно пригнічують експресію мРНК апоВ-48R і протеїну в моноцитах/макрофагах. Ліганди PPARα (фібрати, WY14,643) пригнічують продукцію цитокінів Т-хелперами 1 (інтерферон-γ, інтерлейкіни -2,-17) та індукують Th2 цитокіни Т-хелперів 2 (інтерлейкіни -10, -4, -5) [19]. Крім ліпідокоригуючої дії, PPARα втручаються в атерогенез на всіх етапах процесу, пригноблюючи запалення, міграцію моноцитів в судинну стінку, транспорт холестерину, утворення бляшки і тромбоз. Ці ефекти реалізуються головним чином через інгібування транскрипційних чинників – ядерного фактора NF-кВ та активаційного білка-1 (АР-1). Агоністи PPARα (фібрати) підвищують активність ліпопротеїнліпази, посилюють синтез апоА-І і апо А-Н в гепатоцитах, проявляють також протизапальні властивості. Показано також, що фібрати підвищують толерантність до глюкози у осіб з ЦД2, оскільки вони частково мають властивости агоністів PPARγ [1, 6, 17]. Особливо виражена кардіопротекторна дія агоністів PPARα у осіб з дисліпідемією, ЦД2 і гіперінсулінемією [9].

В той же час ряд даних свідчить про те, що в певних умовах активація PPARα може надавати прозапальні проатерогенні дії. Так, розмір атеросклерозних поразок в аорті у мишей з генетичною відсутністю апоЕ зменшувався при відсутності PPARα, а у мишей з відсутністю апоЕ, яких лікували клофібратом, розмір поразки в поєднанні із зростанням вмісту холестерину в плазмі був значно збільшений в порівнянні з контрольними мишами. Проте в інших дослідженнях встановлені виражені антиатерогенні властивості агоністів PPARα. Застосування фенофібрату зменшувало розмір поразки в аорті у мишей з дефіцитом як апоЕ, так і рецепторів ЛПНЩ [10].

У клінічних дослідженнях показано, що фібрати уповільнюють прогресування атеросклерозу і зменшують ризик розвитку ЦД2 і гострих коронарних явищ у осіб як з наявністю, так і відсутністю ЦД2. Так, у 339 осіб з ожирінням і ІМТ більше 30 кг/м^2 (178 осіб – група лікування, 161 – група контролю) визначали вплив безафібрату на ризик розвитку ЦД2 протягом 6,3 років спостереження. Розвиток ЦД відзначений в цілому в 98 (29%) випадках – у 56 (37%) осіб в групі контролю і у 42 (27%) пацієнтів в групі лікування, що майже на 30% менше. Термін до розвитку ЦД склало в середньому 4 роки в групі лікування і 2 роки – в групі контролю. При багатофакторному аналізі ризик розвитку ЦД2 у осіб групи лікування в порівнянні з групою контролю склав 0,59. Предікторами розвитку ЦД у пацієнтів з ожирінням були ТГ (збільшення на

This document has been edited with Infix PDF Editor - free for non-commercial use.
To remove this notice, visit: www.iceni.com/unlock.htm

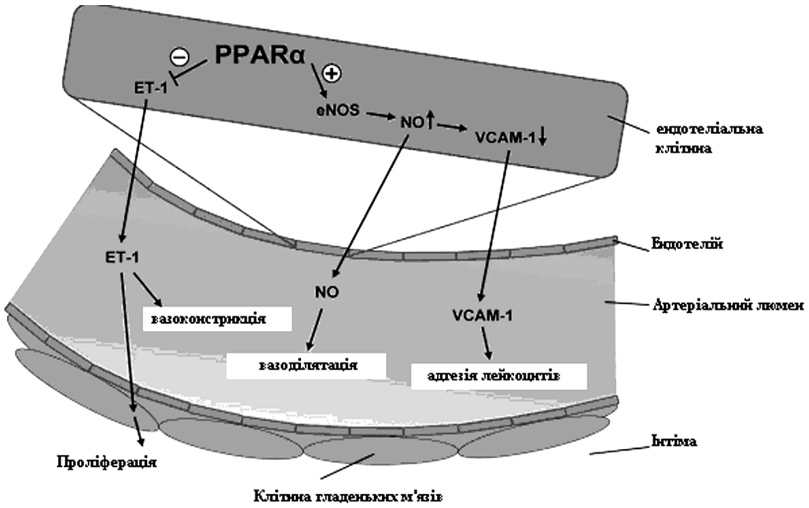

Рис. 2. Активація PPARα та реактивність судинного ендотелію.

Активація рецепторів PPARα у ендотеліальних клітинах зменшує продукцію і секрецію ендотеліну-1 (ET-1), що зменшує вазоконстрикцію і проліферацію клітин гладеньких м'язів. PPARα підвищує рівень ендотеліальної NO-синтази (eNOS), яка відповідна за генерацію оксиду азота (NO). Індукція eNOS підвищує продукцію NO та таким чином збільшує вазодилатацію. Підвищений NO зменшує експресію VCAM-1, ключового фактору адгезії лейкоцитів в ендотелію. Активація PPARα може безпосередньо зменшує експресію VCAM-1, який бере участь в інгібуванні активності ядерного фактору NFκB [19].

50 мг/дл) з коефіцієнтом 1,15 і вміст глюкози натще (збільшення на 10 мг/дл) з коефіцієнтом 2,27 [16].

Рецептори PPARα та судинна система і гіпертензія. PPARα можуть впливати на процеси в судинах, що залучають ендотелін-1 і оксид азоту. За допомогою інгібування сигнального шляху рецепторів ангіотензину першого типу, активація PPARα гальмує тромбін – опосередковану індукцію ендотеліну-1. Через сигнальні механізми ендотеліальних клітин ліганди PPARα втручаються в індукцію транспортного протеїна жирних кислот, антиоксидантного ензима Cu, Zn-супероксиддісмутази та ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS) (**рис. 2**) [9]. Крім того, в ендотеліальних клітинах індукція вивільнення ендотеліну-1 під впливом окиснених ЛПНЩ інгібується агоністами PPARα [14]. Агоністи PPARα збільшують експресію eNOS вивільненням оксиду азоту, хоча дані в цьому відношенні суперечливі. Надмірна продукція оксиду азоту може збільшити утворення пероксинітритів, сприяючи розвитку оксидативного стресу. Неоднозначними є результати одного із експериментальних досліджень, яке проводилось на мишах. Було встановлено, що активація рецепторів PPARα може супроводжуватись пригніченням функціональної активності eNOS [19].

Ефекти пов'язані з експресією ендотеліну-1 і вивільненням оксиду азоту підтверджують, що активація PPARα в ендотелії може справляти вазопротективний ефект, корегуючи один із механізмів розвитку дисфункції ендотелію. Це може сприяти поліпшенню судинної реактивності, особливо у людей з гіпертригліцеридемією, що спостерігається у відповідь на лікування фібратами [18]. Агоністи PPARα інгібують транскрипційну експресію інтрацелюлярної адгезивної молекули-1, індуковану запальними цитокінами, наприклад ФНПα [19].

Виявлено, що PPARα зменшує адгезію лейкоцитів до клітин ендотелію. Виснаження експресії молекул адгезії під дією агоністів PPARα здійснюється, ймовірно, через інгібіювання прозапального посередника, головного фактора транскрипції ядерного фактору kB [5]. Знайдено докази, що PPARα може мати протизапальну дію, знижуючи продукцію запальних цитокинів шляхом інгібіювання ядерного фактору -κB та активності індуцібельної циклооксигенази -2 [3].

Таким чином, PPARα не тільки впливає на метаболізм і транспорт ліпідів, окиснення жирних кислот і гомеостаз глюкози, але також проявляє протизапальні ефекти. Ці ефекти пов'язані з інгібіюванням прозапальних цитокінів, молекул адгезії і білків екстрацелюлярного матриксу або зі стимуляцією продукції протизапальних молекул. В цілому, PPARα знижує продукцію прозапальних цитокінів, що обмежує розвиток запальної реакції і атерогенез.

Література

1. Братусь В. В. Ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром: фундаментальные и клинические аспекты: монографія / В. В. Братусь, Т. В. Талаева, В. А. Шумаков. – Киев : Четверта хвиля, 2009. – 416 с.
2. Лефебр Ф. Распределение ролей рецептора PPARα в энергетическом метаболизме и сосудистом гомеостазе / Ф. Лефебр, Д. Чинетти, Ж. – Ш. Фрушар [и др.] // J. of Clin. Investigation. – 2006. – Vol. 116. – №3. – P. 8-13.
3. Azhar S. Peroxisome proliferator-activated receptors, metabolic syndrome and cardiovascular disease / S. Azhar // Future Cardiol. – 2010. – Vol. 6 (5). – P. 657-691.
4. Benson S. C. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR – modulating activity / S. C. Benson, H. A. Pershadsingh, C. I. Ho [et al.] // Hypertension. – 2009. – Vol. 43. – P. 993-1002.
5. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism / M. Brownlee // Diabetes. – 2005. – Vol. 54 (6). – P. 1615-1625.
6. Capell W. H. Short-term triglyceride lowering with fenofibrate improves vasodilator function in subjects with hypertriglyceridemia / W. H. Capell, C. A. DeSouza, P. Poirier [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2003. – Vol. 23. – P. 307-313.

This document has been edited with Infix PDF Editor - free for non-commercial use.
To remove this notice, visit: www.iceni.com/unlock.htm

7. Cresci S. PPAR genomics and pharmacogenomics: implications for cardiovascular disease / S. Cresci // PPAR Research. – 2008. – 11 p.
8. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the diabetes atherosclerosis intervention study, a randomised study // Lancet. – 2001. – Vol. 357. – P. 905-910.
9. Hamblin M. PPARs and the cardiovascular system / M. Hamblin, L. Chang, Y. Fan [et al.] // Antioxid. Redox Signal. – 2009. – Vol. 11. – P. 1-38.
10. Fu T. The peroxisome proliferators-activated receptor-alpha agonist ciprofibrate severely aggravates hypercholesterolaemia and accelerates the development of atherosclerosis in mice lacking apolipoprotein E / T. Fu, P. Kashireddy, J. Borensztajn // Biochem. J. – 2003. – Vol. 373. – P. 941-947.
11. Keech A. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomized controlled trial / A. Keech, R. Simes, P. Barter [et al.] // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P. 1849-1861.
12. Kelly D. P. The Pleiotropic Nature of the Vascular PPAR Gene Regulatory Pathway / D. P. Kelly // Circ Res. – 2001. – Vol. 89. – P. 935-937.
13. Kendall D. V. Improvement glycemic control, triglycerides, and HDL cholesterol levels with muraglitazar, a dual (б/г) peroxisome proliferator-activated receptor activator, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy / D. V. Kendall, C. J. Rubin, J. Mohideen [et al.] // Diabetes Care. – 2006. – Vol. 29. – P. 1016-1023.
14. Martin-Nizard F. Peroxisome proliferator-activated receptor activators inhibit oxidized low-density lipoprotein-induced endothelin-1 secretion in endotheli al cells / F. Martin-Nizard, C. Furman, P. Delerive [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2008. – Vol. 40. – P. 822-831.
15. Obih P. Regulation of blood pressure, natriuresis and renal thiazide/amiloride sensitivity in PPARα null mice / P. Obih, A. Oyekan // Blood Pressure. – 2008. – Vol. 17. – P. 55-63.
16. Tenenbaum A. . Effect of bezafibrate on incidence of type 2 diabetes mellitus in obese patients / A. Tenenbaum, M. Motro, E. Z. Fisman [et al.] // Europ. Heart J. – 2005. – Vol. 26. – P. 2032-2038.
17. Remick J. Fibrate therapy: an update / J. Remick, H. Weintraub, R. Setton [et al.] // Cardiol. Rev. – 2008. – Vol. 16. – P. 129-41.
18. Yu S. Transcription coactivators for peroxisome proliferator-activated receptors / S. Yu, J. K. Reddy // Biochim. Biophys. Acta. – 2007. – Vol. 1771. – P. 936-951.
19. Zandbergen F. PPARα in atherosclerosis and inflammation / F. Zandbergen, J. Plutzky // Biochim. Biophys. Acta. – 2007. – Vol. 1771 (8). – P. 972-982.
20. Zhang F. Metaglidasen, a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor-γ modulator, preserves pancreatic islet structure and function in db/db mice / F. Zhang, E. L. Clemens, F. M. Gregoire [et al.] // Diabetes. – 2006. – Vol. 55. – P. 1396-1399.

УДК 577. 169: 576. 8. 097. 1: 575. 191

МЕТАБОЛІЧНІ ТА СУДИННІ ЕФЕКТИ ЯДЕРНИХ РЕЦЕПТОРІВ PPARA Ярмиш Н. В., Молодан В. І., Школьник В. В., Просоленко К. О., Зайченко О. Є., Гапонова О. Г.

Резюме. Ожиріння, інсулінорезистентність і дисліпідемія є серйозними чинниками ризику розвитку серцево-судинної патології, цукрового діабету 2 типа і метаболічного синдрому. У зв'язку з цим проводяться дослідження, що спрямовані на виявлення генетичних чинників, сприяючих розвитку цих патологій і що впливають на ефективність їх медикаментозної і немедикаментозної корекції. До них відносять поліморфізм генів рецепторів, що активуються пролифераторами пероксисом – PPAR. PPARα не тільки впливає на метаболізм і транспорт ліпідів, окиснення жирних кислот і гомеостаз глюкози, але також проявляє протизапальні ефекти. Ці ефекти пов'язані з інгібіюванням прозапальних цитокінів, молекул адгезії і білків екстрацелюлярного матриксу або зі стимуляцією продукції протизапальних молекул. В цілому, PPARα знижує продукцію прозапальних цитокінів, що обмежує розвиток запальної реакції і атерогенез.

Ключові слова: інсулінорезистентність, дисліпідемія, поліморфізм генів, ренін-ангіотензин-альдостеронова система, протизапальні ефекти.

УДК 577. 169: 576. 8. 097. 1: 575. 191

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И СОСУДИСТЫЕ ЭФФЕКТЫ ЯДЕРНЫХ РЕЦЕПТОРОВ PPARA

Ярмыш Н. В., Молодан В. И., Школьник В. В., Просоленко К. А., Зайченко О. Е., Гапонова О. Г.

Резюме. Ожирение, инсулинорезистентность и дислипидемия являются серьезными факторами риска развития сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета 2 типа и метаболического синдрома. В связи с этим проводятся исследования, направленные на выявление генетических факторов, способствующих развитию этих патологий и влияющие на эффективность их медикаментозной и немедикаментозной коррекции. К ним относят полиморфизм генов рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом – PPAR. PPARα не только влияет на метаболизм и транспорт липидов, окисление жирных кислот и гомеостаз глюкозы, но также проявляет противовоспалительные эффекты. Эти эффекты связаны с ингибированием провоспалительных цитокинов, молекул адгезии и белков экстрацеллюлярного матрикса или со стимуляцией продукции противовоспалительных молекул. В целом, PPARα снижает продукцию провоспалительных цитокинов, ограничивает развитие воспалительной реакции и атерогенез.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, дислипидемия, полиморфизм генов, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, противовоспалительные эффекты.

This document has been edited with Infix PDF Editor - free for non-commercial use.
To remove this notice, visit: www.iceni.com/unlock.htm

UDC 577. 169: 576. 8. 097. 1: 575. 191

Metabolic and Vascular Effects of Nuclear Receptors PPARA Yarmysh N. V., Molodan V. I., Shkolnik V. V., Prosolenko K. O., Zaychenko O. E., Gaponova O. G.

Summary. Obesity, insulin resistance (IR) and dyslipidemia (DLP) are a serious risk factor for cardiovascular diseases, type 2 diabetes mellitus (DM2) and metabolic syndrome. In this regard, studies that aim to identify genetic factors that contribute to the development of these pathologies and influencing the effectiveness of non-pharmacological and pharmacological correction. These include gene peroxisome proliferator – activated receptor - PPAR. PPAR belong to supersimeystva nuclear hormone receptors and the factors that regulate the transcription of genes in the activation of their ligands. PPARS are also important molecular targets for development of new more effective ppar-modulating drugs. Combination therapy agonists PPARS, blockers of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and fibrates may reduce the of cardiometabolic risk through some specific and generic.

PPAR signaling pathways play a critical role in the regulation of biological processes within the cardiovascular system. Biological and therapeutic effects of receptor PPAR are a fusion of the trans-activation and trans-repression properties of the receptor. PPARα regulates the expression of genes involved in ways peroksymal and mitochondrial B-oxidation, such as acyl – CoA oxidase, a multifunctional enzyme enoyil-CoA hydratase / dehydrogenase, and others. PPARA regulates FATP (a protein that transports fatty acids), FAT/CD36 (fatty acids translocase), L – FABP (liver cytosolic protein that binds fatty acids) and UCP2 and UCP3 (separating proteins 2 – 3). By changing the transcription of genes activated receptors PPARA leads to increased cleavage and reduced synthesis of triglycerides (TG) and fatty acids, and increased cell capture fatty acids. PPARA and PPARγ activity is also regulated by phosphorylation, which in turn activates MAPKS (mitogen-activated protein kinase). Differential regulation of the activity of PPAR signaling events transduktsiynymy provides a mechanism for rapid, cell-specific control of gene expression – targets PPAR extracellular stimuls. PPAR A engaged in the regulation of genes involved in the capture and oxidation of fatty acids in inflammation and vascular function, genes involved in lipid homeostasis of macrophages. PPARS are physiological sensors, and recently considered targets for innovative therapies for many diseases. Fibrates improve endothelial function in hypertension and simultaneously reducing pressure in patients especially in those with elevated TG levels. IN addition, bezafibrate, unlike other fibrates, in doses comparable activates all three subtypes of receptors PPARS is nonselective moderate, compared with tiozolidyndions (TZDs), pharmacological agonists. Fenofibrate, in addition to lipid-lowering properties, has the ability to increase the level adiponektyna plasma by 15% and insulin sensitivity. Features of the lipid-lowering effect of fenofibrate include reduction of 23% of small, dense LDL particles, which have atherogenic properties without affecting LDL cholesterol.

It is believed that PPARA is also able to influence the systemic systolic blood pressure, modulate the RAAS. PPARA may influence the processes in the vessels, involving endothelin-1 and nitric oxide. The effects associated with the expression of endothelin-1 and nitric oxide release confirming that activation of PPARA in the endothelium can produce vazoprotective effect by correcting one of the mechanisms of endothelial dysfunction. This may improve vascular reactivity, especially in people with hypertriglyceridemia observed in response to treatment fibrates. PPARA agonists inhibit the transcriptional expression intracell adhesion molecule-1 induced by inflammatory cytokines, such TNFA.

Revealed that PPARA reduces the adhesion of leukocytes to endothelial cells. Depletion expression of adhesion molecules under the influence of PPARA agonists is probably due to inhibition of proinflammatory mediator, the main transcription factor nuclear factor KB. We found evidence that PPARA may have anti-inflammatory effects, reducing the production of inflammatory cytokines by inhibition of nuclear factor-KB and activity of cyclooxygenase-2.

PPARA not only affects the metabolism and transport of lipids, oxidation of fatty acids and glucose homeostasis but also exhibits anti-inflammatory effects. These effects are associated with inhibition of proinflammatory cytokines, adhesion molecules and extracellular matrix proteins or with the stimulation of production of anti-inflammatory molecules. In general, PPARA reduces the production of proinflammatory cytokines, which limits the development of inflammatory response and atherogenesis.

Key words: insulin resistance, dyslipidemia, gene polymorphism, the renin-angiotensin-aldosterone system, anti-inflammatory effects.

Рецензент – проф. Катеренчук І. П.

Стаття надійшла 29. 04. 2013 р.

This document has been edited with Infix PDF Editor - free for non-commercial use.

To remove this notice, visit: www.iceni.com/unlock.htm