

ПЕРОКСИСОМ ПРОЛИФЕРАТОР-АКТИВИРУЮЩИЕ РЕЦЕПТОРЫ И ИХ РОЛЬ В СИСТЕМНОМ ВОСПАЛЕНИИ, АТЕРОГЕНЕЗЕ, АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ХРОНИЧЕСКОМ ОБСТРУКТИВНОМ ЗАБОЛЕВАНИИ ЛЕГКИХ

А.М. Расин, И.П. Кайгашев, М.С. Расин

Украинская медицинская стоматологическая академия, Полтава

Ключевые слова: хроническое воспаление, пероксисом пролифератор-активирующие рецепторы, атеросклероз, эссенциальная гипертензия, хроническое неспецифическое заболевание легких.

В настоящее время можно считать аксиомой ведущую роль воспаления в развитии основных хронических заболеваний человека в течение всей жизни и самого процесса старения. Этому есть огромное количество доказательств, как экспериментальных, так и клинических, многократно суммированных и обсужденных. Это касается в первую очередь, атеросклероза и его осложнений (ИБС, ИБМ) [1, 3, 5, 39], эссенциальной артериальной гипертензии [20, 34], сахарного диабета 2 типа [43], метаболического синдрома [28, 38], хронического неспецифического заболевания легких [14], болезни Альцгеймера и старения [18].

Полагают, что причиной воспаления при столь различной, на первый взгляд, но ассоциированной с возрастом патологии, является длительная активация иммунной системы [41]. Причина хронического воспаления — накопление окисленных липопротеидов низкой плотности (то, что именуется «оксидативный стресс» или «активация перекисного окисления липидов») [42], перегрузка эндоплазматического ретикулума («stress ER») [3], табакокурение при ХОЗЛ [14], инфекции и интоксикации, которые первоначально вызывают локальное воспаление в отдельных органах или тканях и постепенно приводят к системному вяло текущему процессу [34]. Интенсивность его зависит от генетических особенностей организма, в том числе от полиморфизма множества генов, участвующих в инициации и развитии воспаления [5].

В процессе воспаления ключевая роль принадлежит клеткам крови — мононуклеарным фагоцитам — моноцитам/макрофагам [2].

Моноциты/макрофаги и их тканевые дериваты, такие, как микроглия в нервной системе, экспрес-

сируют различные скавенджер рецепторы (очищающие) и так называемые Toll-like-рецепторы [4]. Эти рецепторы индуцируют трансмембранные сигнальные системы, активирующие ядерный транскрипционный фактор каппаВ (NF-κB) и митогензависимые протеинкиназные пути. NF-κB стимулирует экспрессию многих генов, которые кодируют синтез макрофагами провоспалительных цитокинов и активирующих лейкоцитарных молекул [7]. Компоненты комплемента C3a и C5a служат хемотаксическими факторами для моноцитов [8].

Помимо своей ведущей роли в инициации и развитии хронического воспаления, моноциты/макрофаги играют специфическую роль в развитии атеросклероза. Они способны поглощать окисленные ЛПНП, прилипать к эндотелию и проникать в субэндотелиальное пространство с образованием в нем пенных клеток [38]. Эта проатеросклеротическая и провоспалительная роль моноцитов/макрофагов может превращаться в противоположную в зависимости от спектра продуцируемых ими цитокинов и рецепторов [2].

В последние годы получены данные о важной роли пероксисом пролифератор-активирующих рецепторов (ППАР) в системном воспалении и заболеваниях, ассоциированных с ним [38]. В связи с этим, необходимо рассмотреть накопленные данные о ППАР и их роли в регуляции функций моноцитов/макрофагов.

ППАР: структура, механизм транскрипционной активности, лиганды, распространение в тканях

Пероксисом пролифератор-активирующие рецепторы — это компактные белковые молекулы,

имеющие в своем составе около 500 аминокислотных остатков. Они расположены вблизи ДНК внутри ядер клеток [25].

Название ППАР получили вследствие того, что первый из них — ППАР- α — был обнаружен в 1990 году в процессе изучения механизма пролиферации пероксисом у грызунов. У людей они никакого отношения к пролиферации пероксисом не имеют [25]. Другие два типа ППАР — β/δ и γ , вообще не соотносятся с пролиферацией пероксисом ни у животных, ни у человека [38].

Каждый из ППАР управляет активностью определенного ансамбля генов, контролирующих многие процессы внутриклеточного обмена, рост, дифференциацию и апоптоз ряда клеток, а также ряд патологических процессов [25].

ППАР активируются, связываясь с соответствующими активаторами — лигандами и, соединившись с другим внутриядерным белком — ретиноид-Х-рецептором (RXR), присоединяются к специфическим участкам ДНК — пероксисом пролифератор-реагирующим элементам (ППРЭ). Они непосредственно связаны с промоторами генов, транскрипцией которых управляют. ППРЭ инициируют или ускоряют транскрипцию одних генов и тормозят других, действуя подобно диспетчеру или дирижеру [25].

Структура ППАР включает лиганд- и ретиноид-Х-связывающий домен, расположенный вблизи СООН — терминала (AF-2), и лиганд-независимо-активирующий домен (AF-1) вблизи NH₂-терминала, а также домен, которым ППАР присоединяются к ППРЭ.

При присоединении лиганд конформация ППАР изменяется и от них отщепляется репрессор, что дает возможность рецептору с помощью коактиватора вызвать окисление хвоста гистона в области промотора гена и инжецировать транскрипцию соответствующего гена.

ППАР- γ существует в трех изоформах, из которых ППАР- γ 1 и 3 имеют идентичную структуру и различаются на уровне синтеза. ППАР- γ 1 и 2 являются результатом расщепления соответствующей иРНК, при этом ППАР- γ 2 включает дополнительно 28 аминокислот в N-терминале [25].

ППАР- α широко распространены в печени, сердце, скелетных мышцах, проксимальных канальцах коры почек, бурой жировой ткани, эндотелии сосудов.

Лигандами ППАР- α являются ненасыщенные жирные кислоты с длинной цепью: линолевая, линоленовая и арахидоновая (больше, чем у других двух типов ППАР), в концентрациях, близких к физиологическим, и медиаторы воспаления: лейкотриен В₄ и 8(S)-гидроксиэйкозотетраеновая кислота, а также насыщенные жирные кислоты (в меньшей степени), нестероидные противовоспалительные средства (НСПВС) и фибраты. Способность последних вызывать бурную пролиферацию пероксисом у грызунов явилась причиной открытия ППАР- α [25].

ППАР- γ наиболее широко распространены в белой и бурой жировой ткани, макрофагах, эндоте-

лии сосудов, толстом кишечнике и селезенке, найдены также в скелетной и сердечной мышце, печени, мочевом пузыре. При этом ППАР- γ избирательно располагается в жировой ткани и макрофагах [25].

К натуральным лигандам ППАР- γ относятся нативные и окисленные ненасыщенные жирные кислоты, такие, как олеиновая, линоленовая, эйкозопентаеновая и арахидоновая, простагландины G₂ и 15d-PGJ₂ — наиболее мощные природные лиганды [25].

В противоположность другим гормональным ЯР, имеющим строго специфические лиганды, ППАР активируются широким спектром метаболитов и синтетических активаторов с различной структурой и в большей концентрации (2—50 мкмоль/л).

Уже после внедрения тиазолидендионов (ТЗД), как эффективных средств лечения инсулинорезистентных форм сахарного диабета 2 типа (СД₂), стало ясно, что препараты этой группы являются специфическими, мощными активаторами ППАР- γ , что впервые связало ППАР- γ с проблемами инсулинорезистентности и гомеостаза глюкозы.

Два представителя ТЗД: розиглитазон и пиоглитазон широко применяются для лечения СД₂ [40].

ППАР- β/δ находятся в равной мере во всех тканях. Их функция также связана с регуляцией жирового обмена. Однако данных пока недостаточно для окончательного определения их роли в физиологии и патологии [25].

ППАР- γ регулируют секрецию цитокинов жировой ткани

ППАР- γ являются антагонистами TNF- α

TNF- α — мощный ингибитор дифференциации жировой ткани. Его увеличение отмечено при многих моделях ожирения и СД₂. У мышей, генетически лишенных TNF- α , существенно увеличивается чувствительность к инсулину [49]. ППАР- γ являются антагонистами TNF- α , что подтверждено в различных экспериментах у животных [45], а также у мужчин.

ТЗД (розиглитазон) резко уменьшает продукцию лептина

Лептин — белок, контролирующий массу тела путем модуляции приема пищи и расхода энергии, действует через рецепторы гипоталамуса. Экспрессия лептина регулируется гормональными и пищевыми сигналами. У большинства тучных людей отмечается увеличение лептина в крови и резистентность к нему рецепторов гипоталамуса. ТЗД (розиглитазон) резко уменьшает продукцию лептина культурой адипозитов. У крыс введение лептина увеличивает поглощение пищи и массу жировой ткани, а розиглитазон уменьшает мРНК гена лептина [17].

ТЗД повышают уровень адипонектина

Адипонектин — специфический белок жировой ткани, значительно снижен у тучных мышей, при-

матов и человека, что связано с развитием инсулинорезистентности [42]. Это подтверждается драматическим снижением уровня адипонектина у трех больных с мутантными формами ППАР- γ 2. ТЗД повышают уровень адипонектина в эксперименте, хотя и не имеют прямого влияния на соответствующий ген. Возможно, это связано с их влиянием на уровень TNF- α . Показано, что адипонектин, в свою очередь, подавляет экспрессию NF- κ B в адипоцитах, активированную липополисахаридами и увеличивает экспрессию ППАР- γ 2 [11].

В отношении резистина, которому также приписывается роль в развитии инсулинорезистентности, еще нет доказательств как в отношении его истинного влияния, так и в плане секреции ТЗД.

***Инсулинорезистентность,
сахарный диабет 2 типа
и метаболический синдром —
изучение влияния ТЗД, мутаций
и полиморфизма гена ППАР- γ у людей***

По современным данным, развитию СД2 предшествует длительный период гиперинсулинемии, являющейся показателем нарушения чувствительности тканей к инсулину и компенсаторных усилий островковой ткани. Следующий этап неполной компенсации углеводного обмена — нарушение толерантности к углеводам в глюкозотолерантном тесте, указывающее на недостаток резервных возможностей поджелудочной железы, и, наконец, появление гипергликемии натощак — СД2.

В 1988 году была высказана гипотеза о существовании метаболического синдрома [43] — комбинации инсулинорезистентности с факторами риска атеросклероза. В настоящее время нет сомнений в том, что среди населения развитых стран есть эпидемия этой патологии, основными маркерами которой являются инсулинорезистентность (от гиперинсулинемии до СД2), дислипидемия (повышение уровня ТГ и снижение холестерина ЛПВП), артериальная гипертензия, ожирение, гиперкоагуляция (повышение активатора ингибитора плазминогена 1), гиперурикемия, микроальбуминурия и появление маркеров неспецифического воспаления (фибриногена и С-реактивного протеина).

При изучении всех указанных показателей у больных СД2, длительно получавших ТЗД (троглитазон, впоследствии снятый с производства из-за гепатотоксичности, пиоглитазон и розиглитазон), оказалось, что они положительно влияли не только на уровень гликемии и восстанавливали чувствительность тканей к инсулину, но одновременно положительно влияли на остальные проявления метаболического синдрома.

Было показано, что у больных снижался уровень ТГ (липопротеидов очень низкой плотности) и повышался ЛПВП. Хотя уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) несколько повышался, детальное изучение этого вопроса показало, что уровень их наиболее атерогенной фракции — малых плотных частиц (ЛПНП₃) — уменьшается. Снижа-

ется артериальное давление, уровень ингибитора активатора плазминогена-1, микроальбуминурии, маркеров воспаления. При этом масса жировой ткани пациентов несколько увеличивалась, однако результаты магниторезонансного исследования указывали, что происходит перераспределение жировой ткани: подкожный метаболически неактивный жир увеличивается за счет внутриабдоминального. Это в определенной мере соответствовало изложенным выше экспериментальным данным и свидетельствовало о важной роли ППАР- γ в развитии метаболического синдрома [29]. Состояние жировой ткани играет центральную роль в развитии инсулинорезистентности и метаболического синдрома. Из экспериментом было также видно, что липодистрофия также сопровождается развитием инсулинорезистентности (ИР).

***Доминантно-негативные мутации в
лигандсвязывающем домене ППАР- γ
сопровождаются развитием липодистрофии,
инсулинорезистентности
и метаболического синдрома***

Изучение клинических и метаболических следствий мутаций и полиморфизма гена ППАР- γ представляет исключительные возможности для понимания их функции [25].

Несколько групп исследователей описали к настоящему времени ряд случаев особой формы парциальной липодистрофии, обозначенной как «синдром резистентности ППАР- γ к лигандстимуляции», (PPAR ligand resistance (PLR) syndrome) [35].

Фенотипически этот синдром описывается как резкое уменьшение жира в области предплечий, бедер и ягодиц с одновременным увеличением подкожного жира на шее, верхней части туловища и внутриабдоминального жира.

Три группы исследователей описали в общей сложности 8 субъектов с мутациями в лигандсвязывающем домене, полностью нарушающими функцию ППАР- γ [9, 15, 35—37].

Вargoso и соавт. [15] изучили группу из 85 больных тяжелой ИР, которая характеризовалась чрезвычайно высокой инсулинемией и acantosis nigricans. Изучение нуклеотидной последовательности выявило две новые формы бессмысловой мутации в лигандсвязывающем домене ППАР- γ 2.

В качестве примера авторы приводят больную, гетерозиготную по замене пролина на лейцин в кодоне 467 (P467L). Она и ее сын, 30 лет, также гетерозиготный по P467L, страдал ранним диабетом и гипертензией.

Еще трех больных с такой же доминантно-негативной мутацией обнаружили Savage и соавторы [38]. Одна из больных, 56 лет, с 19 лет страдала олигоменореей и гирсутизмом, в 24 года — СД2 и гипертензией. Две беременности сопровождалась преэклампсией. Несмотря на терапию высокими дозами инсулина контроль гликемии был недостаточным. Развилась ретинопатия и нефропатия. Она получала метформин, 280 ЕД инсулина и 4 гипотензивных средства. Развился цирроз печени и

гепатомы на почве неалкогольного стеатогепатита. После трансплантации она погибла вследствие тромбоза печеночной артерии.

Сын этой женщины, 32 лет, имевший ту же мутацию, страдал диабетом и гипертензией с 28 лет. Был вынужден получать метформин, гликлазид, аскарбозу, эналаприл и амлодипин. Оба его ребенка 3 и 9 лет были гетерозиготны по Про467Лей.

Больная гетерозиготная по V290M страдала первичной аменореей, гирсутизмом *acantosis nigricans* и гипертензией с 15 лет, диабетом с 17 лет [37]. В более раннем сообщении больной, гетерозиготной по V290M, то есть замене валина в 290 положении на лейцин, также страдал тяжелой инсулинорезистентностью, гипертензией и гипертриглицеридемией [9]. Кровные родственники этих больных, имевшие нормальный генотип ППАР, не страдали этой патологией. При этом оба пациента имели нормальные вес и индекс массы тела [9].

Натуральные лиганды ППАР- γ не действуют на мутантные формы рецептора, а влияние ТЗД резко ослаблено. Показано [10], что структурной основой дефекта транскрипционной активности является дестабилизация 12-й спирали лигандсвязывающего домена, что затрудняет отщепление корепрессора и присоединение коактиватора. Искусственная мутация L318A и лиганды на основе тирозина (фарглитазар) корректируют дефект, отщепляя корепрессор.

Ранее было найдено [35], что другой полиморфизм ППАР- γ 2 (Про115Гли), связанный с повышенной активностью этого рецептора, ассоциирован с тяжелым ожирением без потери чувствительности к инсулину [35].

Распространенный полиморфизм Про12Ала оказывает протективный эффект в отношении развития инсулинорезистентности и СД2

В отличие от описанных выше данных полиморфизм в европейской и североамериканской белой популяции (Caucasian) имеет частоту 12Ала аллели 12—20% [12].

Множество современных исследователей отмечают, что полиморфизм Про12Ала ППАР- γ 2, который, как показано, умеренно снижает функцию этого рецептора, ассоциирован с уменьшенным риском развития гиперинсулинемии, инсулинорезистентности и СД2 [12].

Первые сведения об ассоциации 12 Ала аллели с чувствительностью к инсулину были получены у японо-американцев, у которых частота Ала аллели при нормальной толерантности к углеводам была 9,3%, а при СД2 только 2,2%. Хотя генетические исследования этого типа плохо воспроизводимы, метаанализ, включающий наблюдения над более чем 19000 человек, показал протективный эффект наличия 12Ала аллели в 25%, с вероятностью ошибки — 1×10^{-8} . Этот эффект включал не только предупреждение развития СД2, но и большую чувствительность к инсулину, то есть предупреждение развития инсулинорезистентности, что осо-

бенно проявлялось у лиц с ожирением. Последнее указывало на роль жировой ткани в этом эффекте полиморфизма. В соответствии с ранее полученными данными, восстановление чувствительности тканей к инсулину связано с менее активным липолизом в жировой ткани и гликолиза в печени у обладателей Ала аллели, что приводит к снижению уровня СЖК и активации их потребления мышечной тканью [48].

Роль ППАР в развитии атеросклероза и артериальной гипертензии

Установление важной роли ППАР в развитии метаболического синдрома, компонентами которого являются атерогенная дислипидемия и артериальная гипертензия, однозначно свидетельствовало об их важной роли в развитии атеросклероза и его ишемических осложнениях. Этому получены первые прямые доказательства у людей.

Протективный эффект полиморфизма Про12 Ала и 161 Т > С

Ridker и коллеги среди 14296 здоровых американцев определили у 2615 полиморфизм Про12 Ала. Из них у 523 через 13 лет после взятия крови развился инфаркт миокарда, а у 2092 — нет. Оказалось, что частота гомозигот 12Ала в 2 раза и гетерозигот в 1,5 раза меньше в первой группе, чем во второй.

В исследовании Temelcova-Kurchievich и соавт. показано, что у гомозигот 12Ала 40-70 лет меньше толщина меди-интимы, чем у Про12, что расценивается как свидетельство более раннего развития атеросклероза у лиц с генотипом Про12Про. Эти авторы также показали наличие ППАР- γ 2 в атеросклеротических бляшках и макрофагах у больных атеросклерозом.

Wang et. al. продемонстрировали связь между полиморфизмом гена ППАР- γ 161С > Т развитием ИБС в австралийской популяции. При этом у лиц с субституцией Т риск развития ИБС был уменьшен.

Такие же данные получены в отношении инсульта [13].

Молекулярные механизмы участия ППАР- γ в инициальных этапах и обратном развитии атеросклероза

Многочисленными исследованиями показано, что в атеросклеротическом поражении сосудов важнейшую роль играют три компонента: дисфункция эндотелия, нагруженные окисленными липопротеидами макрофаги, пролиферирующие и мигрирующие в очаг липидоза и воспаления сосудистой стенки гладкомышечные элементы меди [39]. ППАР- γ экспрессированы во всех этих элементах: клетках эндотелия, гладкой мускулатуры сосудов и макрофагах [38].

Дисфункция эндотелия (ДЭ) рассматривается как нарушение баланса между синтезом провоспалительных цитокинов, индуцируемых ангиотензином II, и производством азота оксида (NO). Установлено, что агонисты ППАР- γ препятствуют

развитию ДЭ, тормозя экспрессию рецептора ангиотензина II 1 типа [38].

Макрофаги — основные иммунные клетки в хронических воспалительных заболеваниях, включая атеросклероз, играют центральную роль в образовании атеросклеротической бляшки. При атеросклеротических поражениях они не только выделяют провоспалительные цитокины, но, нагруженные окисленными липопротеидами низкой плотности, превращаются в пенные клетки и при дисфункции эндотелия проникают в субэндотелиальное пространство, где образуют липидные пятна и полосы, выделяют супероксидные радикалы и одновременно вызывают миграцию гладкомышечных элементов меди, что является инициальным процессом в образовании атеросклеротической бляшки [40]. Индукция моноцитов/макрофагов к образованию пенных клеток осуществляется путем экспрессии аполипопротеина В-48R. Агонисты ППАР- α и γ существенно подавляют экспрессию апоВ-48R mRNA и протеина в моноцитах/макрофагах [31].

В ранних исследованиях установлено, что в культурах клеток ППАР- γ осуществляет в макрофагах противовоспалительную активность, ингибируя выделение провоспалительных цитокинов: TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-2 путем угнетения транскрипции ядерного фактора κ B, усиливая продукцию синтазы оксида азота, желатиназы В1, сквенджер рецептора А. Также ППАР- γ подавляют присоединение к моноцитам молекул адгезии, находящихся на поверхности эндотелия, и проникновение макрофагов в субинтимальное пространство. ППАР- γ подавляют экспрессию эндотелием молекул адгезии [38]. Совсем недавно установлено, что ППАР- γ угнетает транскрипцию гена тромбосан синтазы, рецептора тромбосана, тромбоцитозависимого и базального факторов роста фибробластов. Все это указывает на антиатерогенный эффект активации ППАР- γ [38].

Первоначально было установлено, что макрофаги накапливают окисленные липопротеиды низкой плотности, содержащие 9- и 13-гидроксиоктадекановые кислоты (9- и 13 HODE). Последние активируют ППАР- γ , которые индуцируют экспрессию сквенджер-рецептора СД36. Это было расценено как проатерогенный эффект ППАР- γ . Однако недавно доказано, что одновременно ППАР- γ стимулирует транскрипцию печеночного X рецептора (LXR α) и транспортера холестерина ABCA-1, что приводит к оттоку липидов из макрофагов [38].

Процесс обратного транспорта холестерина из макрофагов имеет важное значение, так как у лиц с генетическим дефектом транспортера ABCA-1 (Танжерской болезнью) наблюдается избыточное отложение холестерина в тканях, низкий холестерин ЛПВП и ускоренное развитие ИБС.

Функция макрофагов не только в поглощении липопротеидов, но и в их катаболизме. Как уже указывалось выше, ППАР- γ и ППАР- α вместе осуществляют деградацию ЛПНП, активируя липо-

протеидлипазу и транспорт липидов в печень с образованием ЛПВП, которые ускоряют доставку холестерина от периферических тканей в печень для превращения в желчные кислоты и секретируют в кишечник с желчью. Удаление холестерина из сосудистой стенки и подавление воспалительного процесса — основа ангиопротективного действия ППАР- γ .

Фармакологические лиганды ППАР- γ подавляют пролиферацию и миграцию макрофагов и клеток гладкой мускулатуры сосудов, блокируя повторное вхождение их в клеточный цикл и экспрессию металлопротеиназ и хемоаттрактантов.

Новейшие данные о подавлении ППАР- γ экспрессии гена рецептора ангиотензина II первого типа, проводящим провоспалительные и проатерогенные эффекты ангиотензина II, окончательно связали между собой антиатерогенные и антигипертензивные эффекты ППАР- γ [21].

Длительная инфузия ангиотензина II (AT2) приводит к утяжелению проявлений атеросклероза у мышей с удаленными генами аполипопротеина Е и рецепторов ЛПНП. AT2 — мощный стимулятор экспрессии активатора ингибитора плазминогена-1 и отеопонтина (ОСП), воспалительных цитокинов и перекисного окисления липидов. В этих условиях уменьшение явлений атеросклероза у мышей с удаленными генами ОСП, MCP-1, его рецептора CCR-2 и M-CSF указывают на ключевую роль моноцитов/макрофагов в развитии атеросклероза [18, 35]. Лиганды ППАР- γ существенно уменьшают явления атеросклероза [22].

Роль ППАР- γ в развитии и терапии артериальной гипертензии

АГ является компонентом метаболического синдрома. ТЗД снижают артериальное давление у больных и экспериментальных животных с СД2 [38]. Доминантно-негативные мутации ППАР- γ сопровождаются АГ [35].

Описанный выше новый клинический синдром — синдром резистентности к лигандам ППАР- γ (PRLs), наблюдающийся у лиц с генетически неполноценным лигандсвязывающим доменом ППАР- γ , отлично демонстрирует, что АГ является обязательным компонентом резкого снижения функциональной активности этих рецепторов [9, 15, 35, 37].

Молекулярный механизм АГ при PRLs связан с активацией системы ренин—ангиотензин—альдостерон при блокаде ППАР- γ . Ее конечный продукт — ангиотензин II действует через рецепторы 1 типа (AT1R) и является главным антагонистом оксида азота. Показано, что развитие гипертензии у лиц с мутантными генами ППАР- γ связано с развитием жировой ткани в мышцах [36] и секрецией ею компонентов ренин-ангиотензин-альдостеронной системы, а также отсутствием ингибиторного эффекта ППАР- γ на транскрипцию рецептора ангиотензина II первого типа [27].

Установлено, что лиганды ППАР- γ : 15dPGJ2 и ТЗД (троглитазон, розиглитазон и пиоглитазон) существенно снижают на уровне гена экспрессию

AT1P мРНК и самого белка рецептора в клетках гладкой мускулатуры сосудов (КГМС). Это приводит к угнетению вызываемой А II через AT1P пролиферации КГМС [17].

Установлено, что тельмисартан, антагонист рецепторов ангиотензина II первого типа, является активатором ППАР- γ [17].

ППАР- γ также имеют прямое влияние на тонус сосудов путем блокады кальциевых каналов в гладкой мускулатуре, ингибирования секреции эндотелина-1 [17] и усиления секреции натрийуретического пептида С-типа.

ППАР и контроль воспаления

Производные жирных кислот — эйкозаноиды: простагландины, лейкотриены (ЛТ), тромбосаны и липокины являются медиаторами многих физиологических процессов, в том числе воспаления. Терапевтический контроль за воспалительными реакциями с участием эйкозаноидов возможен либо с помощью блокады мембранных рецепторов, либо путем воздействия на их метаболизм: синтез и деградацию.

Первыми сведениями о роли ППАР в контроле над воспалением были данные о том, что лейкотриен ЛТВ4, являющийся мощным провоспалительным хемоаттрактивным эйкозаноидом, активирует ППАР- α , стимулируя транскрипцию ферментов β - и ω -окисления жирных кислот, что приводило к разрушению ЛТВ4. В соответствии с этим, диетические n-3 жирные кислоты и клофибрат (агонисты ППАР- γ) также вызывали катаболизм лейкотриен В4 (ЛТВ4) в гранулоцитах и макрофагах.

ППАР- α -нуль мыши демонстрируют повышенный воспалительный ответ на ЛТВ4 и арахидоновую кислоту [26].

Лиганды ППАР- α — фибраты и НСПВС угнетают синтез активированными гладкомышечными клетками провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-6 — главного индуктора островоспалительных реакций, путем инактивирования ядерного транскрипционного фактора каппаВ (NF- κ B), регулирующего продукцию цитокинов [29].

Процесс старения у мышей сопровождается увеличением активности NF- κ B и повышенной секрецией ИЛ-6 и ИЛ-12. Мыши, лишённые ППАР- α , стареют быстрее, имеют более высокий уровень NF- κ B в спленоцитах и повышенный уровень провоспалительных цитокинов в крови [38].

Агонист ППАР- α — фенофибрат предупреждает активацию генов острофазного воспаления, продуцирующих фибриноген, гаптоглобин, амилоид А у нормальных, но не у ППАР- α -нуль мышей путем угнетения транскрипции компонентов ИЛ-6: gr 80 и gr130, а также STAT 3 c-Jun, которые передают сигнал ИЛ-6, а также уменьшают транскрипционный фактор ССАТ, ответственный за немедленную и длительную продукцию острофазных протеинов [CRP].

Подобные явления наблюдаются в клинике при применении гемифиброзила, ципрофибрата и фенофибрата.

Lovett-Racke и соавт. [32] наблюдали увеличение продукции цитокина Th₂ — ИЛ-4 и угнетение пролиферации TCR трансгенных Т-клеток. Гемифиброзил модулирует секрецию цитокинов Т-клетками, уменьшая продукцию интерферона γ и увеличивая ИЛ-4.

ППАР- γ также имеют важное значение в контроле воспаления. Лиганды ППАР- γ 15dPGJ2 и глицазоны ингибируют продукцию макрофагами и эпителиальными клетками желатиназы В, скавенджер рецептора А и синтазы оксида азота путем снижения их транскрипции факторами AP 1, STAT и NF- κ B, а также экспрессию TNF- α , ИЛ-6 и ИЛ-12 [15]. ППАР- γ также индуцируют апоптоз во многих типах клеток [17], угнетают пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов [38], что является основой их противовоспалительной активности при атеросклерозе.

НСПВС, как известно, ингибируют активность циклооксигеназ (ЦОГ) 1 и 2, блокируя продукцию провоспалительных простагландинов. Однако в клинической практике они используются в концентрациях на 2—3 порядка больше, чем необходимо для подавления ЦОГ. В этих концентрациях они являются активаторами ППАР- α и γ и в дополнение к ингибиции ЦОГ вызывают разрушение эйкозаноидов путем окисления, подобно описанному выше для ЛТВ4 и подавляют продукцию провоспалительных цитокинов макрофагами, что и объясняет их отличный клинический эффект. Интересно, что фенофибрат в дополнение к снижению триглицеридов плазмы крови уменьшает содержание острофазных протеинов [29]. Это указывает на возможность влияния на воспалительные процессы с помощью диеты, снижающей уровень липидов плазмы.

Моноциты/макрофаги, концентрирующиеся в метаболически активной жировой ткани при ожирении и адипозиты, продуцируют TNF- α , лептин, ПАИ-1, ИЛ-6 и ангиотензиноген. TNF- α — главный активатор NF- κ B. TNF- α также блокирует пострецепторные сигнальные пути инсулина, что приводит к инсулинорезистентности. Лептин активирует иммунную систему и вызывает гипертензию. ИЛ-6 стимулирует продукцию С-реактивного белка в печени. ППАР- γ снижает экспрессию всех названных цитокинов [7].

ППАР и воспаление в дыхательных путях

Показано, что гладкомышечные клетки дыхательных путей (ГМКДП), будучи активированными, реализуют множество медиаторов воспаления: ИЛ-8, эотаксин [19], простагландины [16] и NO, а также GM-CSF и G-CSF. Последние являются важными факторами роста и активации эозинофилов и нейтрофилов [23].

Впервые Patel и соавт. [42] показали, что ГМКДП человека экспрессируют ППАР- α и γ , а активация ППАР- γ естественными (15d-PGJ2) и синтетическими (siglitasone) лигандами подавляет индуцированный сывороткой рост ГМКДП более эффективно, чем дексаметазон и индуцирует апоптоз.

Как и дексаметазон, ППАР- γ подавляет продукцию GM-CSF, однако только ППАР- γ ингибирует синтез G-CSF. Поскольку показано, что ГМКДП вовлечены как в экспрессию провоспалительных цитокинов, так и в процессы ремоделирования бронхов при ХОЗЛ и астме, данное исследование указывает на возможность применения агонистов ППАР- γ для лечения ХОЗЛ и астмы.

Авторы подчеркивают, что в их исследовании агонисты ППАР- γ действовали более активно, чем кортикостероиды. Учитывая известные побочные действия кортикостероидной терапии и их слабый эффект в длительной терапии ХОЗЛ, авторы считают агонисты ППАР- γ перспективными средствами в лечении этой группы заболеваний, предотвращающими проникновение и активацию нейтрофилов, угнетающими рост клеток ГМКДП и индуцирующими апоптоз.

Nie и соавт. показали, что 15d-PGJ2 и троглитазон, но не агонист ППАР- α — WY-14643, ингибируют TNF- α -индуцированную продукцию зотаксина и хемотаксического фактора моноцитов (MCP-1), но не ИЛ-8. Ингибция синтеза зотаксина была транскрипционной и аддитивно усиливалась флутиказоном и бета-2-агонистом сальметеролом, тогда как ингибция MCP-1 была посттранскрипционной и синергично усиливалась флутиказоном и сальметеролом.

Известно, что ХОЗЛ — болезнь преимущественно мужчин среднего и пожилого возраста, у большинства из которых она сочетается с атеросклерозом. В связи с этим представляют, на наш взгляд, интерес сообщения о противовоспалительной активности гипохолестеринемического агента аторвастатина. Grip и соавт. [33] показали, что инкубация моноцитов человека с аторвастатином (0,1—10 мкмоль/л) до 24 часов активирует ППАР- γ и ингибирует продукцию TNF- α на 38%, MCP-1 на 85% и желатиназы В на 73% в соответствии с концентрацией, а также поглощение кислорода на 41%. Аторвастатин также подавляет транскрипцию ИЛ-6 [33].

Роль ППАР- γ в других воспалительных заболеваниях

Натуральный агонист ППАР- γ 15-деокси-дельта(12,14)-простагландин J2 вызывает апоптоз синовиоцитов и уменьшает индуцируемый адьювантом артрит, препятствуя образованию паннуса и инфильтрации моноцитов [39].

ППАР- γ играет важную роль в активации и дифференциации моноцитов и регуляции их воспали-

тельной активности. Многие исследования демонстрируют, что лиганды ППАР- γ ингибируют воспалительную активность моноцитов/макрофагов. Введение 15d-PGJ2 или ТЗД ингибирует секрецию моноцитами/макрофагами медиаторов воспаления (включая желатиназу В, ИЛ-6, TNF- α , ИЛ-1) и уменьшают iNOS [48]. Эта способность ППАР- γ изучена в эксперименте при многих заболеваниях: ревматоидном артрите, колите, аллергическом энцефаломиелите, рассеянном склерозе, волчаночном нефрите [30].

Лиганды ППАР- γ ингибируют пролиферацию активированных Т-лимфоцитов и дендритных клеток, секрецию ИЛ-2 и индуцируют их апоптоз. Частично эта противовоспалительная активность осуществляется путем взаимодействия с другими ядерными транскрипционными факторами: NFkB, AP-1, C/EBP, которые регулируют как врожденный, так и адаптивный иммунитет, в том числе активность моноцитов/макрофагов, Т-клеток и В-клеток [50].

ППАР- γ ингибируют β -амилоидстимулируемую секрецию провоспалительных цитокинов микроглией и моноцитами, ответственными за нейротоксикоз и активацию астроцитов. Активация ППАР- γ прекращает дифференциацию в активные макрофаги и индуцированную β -амилоидом экспрессию генов ИЛ-6 и TNF- α при болезни Альцгеймера [24].

Заключение

Хроническое неспецифическое системное вялое текущее воспаление — основа развития основных хронических заболеваний человека. Изучение молекулярных механизмов возникновения воспалительного процесса и его влияния на развитие атеросклероза, эссенциальной артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа, хронического неспецифического заболевания легких выявило ведущую роль активации моноцитов/макрофагов и жировой ткани под влиянием различных стрессорных факторов. Пероксисом пролифератор-активирующие рецепторы — ядерные транскрипционные факторы, ключевые регуляторы адипогенеза, играют важную роль в физиологии моноцитов/макрофагов и других клеток иммунной системы. Имеющиеся данные указывают на преимущественно противовоспалительную активность ППАР. Возможность воздействия на ППАР с помощью низкомолекулярных лиганд открывает новые возможности в профилактике и лечении хронического воспаления и ассоциированных с ним заболеваний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амосова Е.Н., В.В. Чопьяк, О.И. Рокита. Показатели системного иммунного воспаления у больных с острым инфарктом миокарда, осложненным ранней постинфарктной стенокардией // Укр. мед. часопис. — 2005. — № 3. — С. 47—52.

2. Белова Л.А. Биохимия процессов воспаления и поражения сосудов. Роль нейтрофилов // Биохимия. — 1997. — Т. 62, вып. 6. — С. 659—668.

3. Дзяк Г.В., Коваль Е.А. Клинико-иммунологические критерии оценки прогноза и лечения атеросклероза и ревматизма // Журн. АМН України. — 1998. — Т. 4, № 1. — С. 78—87.

4. Корж А.Н. Цитокины при хронической сердечной недостаточности: патогенетическое и клиническое значение // Укр. кардіол. журн.— 2003.— № 2.— С. 124—130.
5. Лутай М.И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез // Укр. кардіол. журн.— 2004.— № 1.— С. 22—34.
6. Москаленко В.Ф., Коваленко В.М. Кардіологія в Україні: реальність і перспективи // Укр. кардіол. журн.— 2001.— № 1.— С. 5—10.
7. Павлюкова Е.П., Мерай И.А. Клиническое значение интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли α при ишемической болезни сердца // Кардиол.— 2003.— № 8.— С. 68—71.
8. Танчу Чуми Ж.К., Волненко Н.Б. Влияние цитокинов на прогрессирование сердечной недостаточности у больных с острым инфарктом миокарда // Укр. кардіол. журн.— 2003.— № 2.— С. 64—66.
9. Agarwal A.K., Garg A. A novel heterozygous mutation in peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene in a patient with familial partial lipodystrophy // J Clin Endocrinol Metab.— 2002.— 87.— P. 408—411.
10. Agostini M., Gurnell M., Savage B. et al. Tyrosine Agonists Reverse the Molecular Defects Associated with Dominant-Negative Mutations in Human Peroxisome Proliferator-Activated Receptor // Endocrinology.— 2004.— Vol. 145.— N 4.— P. 1527.
11. Ajuwon K. and Michael E. Spurlock Adiponectin inhibits LPS-induced NF- κ B activation and IL-6 production and increases PPAR2 expression in adipocytes // Am. J. Physiol.— Regul Integr. Comp. Physiol.— 2004.— Vol. 16.— P. 12.
12. Altschuler D., Hirschhorn J.N., Klannemark M. et al. The common PPAR γ gene Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes // Nat Genet.— 2000.— 26.— P. 76—80.
13. Al-Shali K.Z., House A.A., Hanley A.J.G. et al. Genetic Variation in PPAR γ Encoding Peroxisome Proliferator-Activated Receptor {gamma} Associated With Carotid Atherosclerosis // Stroke.— 2004.— 35 (9)— P. 2036—2040.
14. Barnes P.J. Mediators of Chronic Obstructive Pulmonary Disease // Pharmacol. Rev.— 2004.— Vol. 56.— P. 515—548.
15. Barroso I., Gurnell M., Crowley V.E.F. Dominant negative mutations in human PPAR γ are associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension // Nature.— 1999.— 402.— P. 880—883.
16. Belvisi M.G., Saunders M.A., Haddad E.B. Induction of cyclo-oxygenase-2 by cytokines in human cultured airway smooth muscle cells: novel inflammatory role of this cell type // Br. J. Pharmacol.— N 120.— P. 910.
17. Benson S., Harrihar A., Pershadsingh C.I. et al. Identification of Telmisartan as a Unique Angiotensin II Receptor Antagonist With Selective PPAR γ -Modulating Activity // Hypertension.— 2004.— 43.— P. 993.
18. Boring L., Gosling J., Cleary M., Charo I.F. Decreased lesion formation in CCR2 $^{-/-}$ mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis // Nature.— 1998.— Vol. 394.— 894—897.
19. Chung K.F., Patel H.J., Fadlon E.J. Induction of eotaxin expression and release from human airway smooth muscle cells by IL-1 β and TNF α : effects of IL-10 and corticosteroids // Br. J. Pharmacol.— 1998.— N 127.— P. 1145.
20. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure // JAMA.— 2003.— Vol. 289.— P. 2560—2572.
21. Clarke D.L., Patel H.J., Mitchell J.A. Regulation of the release of colony-stimulating factors from human airway smooth muscle cells by prostaglandin E $_2$ // Br. J. Pharmacol.— 2001.— N 133.— P. 40.
22. Collins A.R., Noh G., Hsueh W.A., Law R.E. PPAR γ ligands attenuate angiotensin-II accelerated atherosclerosis in male low density lipoprotein receptor deficient (LDLR $^{-/-}$) mice // Diabetes.— 2001.— Vol. 50.— P. A149.
23. Colotta F., Re F., Polentarutti N et al. Modulation of granulocyte survival and programmed cell death by cytokines and bacterial products // Blood.— 1992.— N 80.— P. 2012.
24. Combs C.K., Derrick E., Johnson, J. Colleen Karlo, (см. В обзоре). Inflammatory Mechanisms in Alzheimer's Disease: Inhibition of b-Amyloid-Stimulated Proinflammatory Responses and Neurotoxicity by PPAR- γ Agonists.
25. Desvergne B., Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism // Endocr. Rev.— 1999.— Vol. 20.— P. 649—688.
26. Dierck H. Endemann and Ernesto L. Schiffrin Endothelial Dysfunction // J. Am. Soc. Nephrol.— 2004.— 15.— P. 1983—1992.
27. Engeli S. et al. The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? // Int. J. Biochem. Cell. Biol.— 2003.— 35.— P. 807—825.
28. Festa A., D'Agostino R. Jr., Howard G. et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) // Circulation.— 2000.— Vol. 102.— P. 42—47.
29. Fonseca V.A. Management of diabetes mellitus and insulin resistance in patients with cardiovascular disease // Am. J. Cardiol.— 2003.— Vol. 18.— 92 (4A)— P. 50J—60J.
30. Getz Godfrey S. Bridging the innate and adaptive immune systems // J. of Lipid Research.— 2005.— Vol. 46.— P. 619—622.
31. Go Haraguchi, Yasushi Kobayashi, Matthew L. Brown et al. PPAR α and PPAR γ activators suppress the monocyte-macrophage apoB-48 receptor // J. of Lipid Research.— 2003.— Vol. 44.— P. 1224—1231.
32. Graf K., Xi X.P., Hsueh W.A., Law R.E. Troglitazone inhibits angiotensin II-induced DNA synthesis and migration in vascular smooth muscle cells // FEBS Lett.— 1997.— 400.— P. 119—121.
33. Grip O., Janciauskiene, Lindgren S.S. Atorvastatin activates PPAR-gamma and attenuates the inflammatory response in human monocytes // Dublin Core Metadata.— 2002.— 09.— P. 20.
34. Grundy S.M. Inflammation, hypertension, and the metabolic syndrome // JAMA.— 2003.— 290.— P. 3000—3001.
35. Gurnell M., David B. Savage, V. Krishna K. et al. The Metabolic Syndrome: Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ and Its Therapeutic Modulation // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism // 2003.— Vol. 88.— No. 6.— P. 2412—2421.
36. Hegele R. and Todd Leff. Unbuckling lipodystrophy from insulin resistance and hypertension // J. Clin. Invest.— 2004.— 114.— P. 163—165.
37. Hegele R.A., Cao H., Frankowski C., Mathews S.T., Leff T PPAR γ F388L, a transactivation-deficient mutant, in familial partial lipodystrophy // Diabetes.— 2002.— 51.— P. 3586—3590.
38. Hsueh W.A., Quinones M.J. Role of endothelial dysfunction in insulin resistance // Am. J. Cardiol.— 2003.— 92.— P. 10J—17J.
39. Kaski J.C., Zouridakis E.G. Inflammation, infection and acute coronary plaque events // Eur. Heart J.— 2001.— Vol. 3 (Suppl. I)— P. 10—15.
40. Ling Tao, Hui-Rong Liu, Erhe Gao et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ in macrophages lipid homeostasis. Trends Endocrinol Metab.— 2002.— 13.— P. 331—335.
41. Licastro F., Candore G.2 Domenico Lio et al. Innate immunity and inflammation in ageing: a key for understanding age-related diseases // Immun. Ageing.— 2005.— Vol. 2.— P. 8.
42. Patel H.J., Maria G. Belvisi, David Bishop-Bailey et al. Activation of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors in Human Airway Smooth Muscle Cells Has a Superior Anti-inflammatory Profile to Corticosteroids: Relevance for Chronic

Obstructive Pulmonary Disease Therapy // *J. Immunol.*— 2003.— N 170.— P. 2663—2669.

43. *Reaven G.M.* Banting lecture. Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes.*— 1988.— Vol. 37.— P. 1595—1607.

44. *Ridker P.M., Cook N.R., Cheng S. et al.* Alanine for proline substitution in the peroxisome proliferator-activated receptor γ -2 (PPARG2) gene and the risk of incident myocardial infarction // *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.*— 2003.— 23.— P. 859—863.

45. *Savage D.B., Tan G.D., Acerini C.L. et al.* Human metabolic syndrome resulting from dominant-negative mutations in the nuclear receptor PPAR γ // *Diabetes.*— 2003.— 52.— P. 910—917.

46. *Schiffrin Ernesto L., Farhad Amiri, Karim Benkirane et al.* Peroxisome Proliferator-Activated Receptors: Vascular and Cardiac Effects in Hypertension // *Hypertension.*— 2003.— Vol. 42.— P. 64.

47. *Shui-ping Zhao and Da-qing Zhang.* Atorvastatin reduces interleukin-6 plasma concentration and adipocyte secretion of hypercholesterolemic rabbits // *Clinica Chimica Acta.*— 2003.— Vol. 336, N 1—2.— P. 103—108.

48. *Sugawara A., Kazuhisa Takeuchi, Akira Uruno et al.* Transcriptional Suppression of Type 1 Angiotensin II Receptor Gene Expression by Peroxisome Proliferator-Activated Receptor — in Vascular Smooth Muscle Cells // *Endocrinology.*— 2004.— Vol. 142, N 7.— P. 3125—3134.

49. *Temelkova-Kurktschiev T., Markolf Hanefeld, Giulia Chinetti et al.* Ala12Ala Genotype of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ 2 Protects against Atherosclerosis // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* // 2004.— Vol. 89, N 9.— P. 123—126.

50. *Wahli Genolet R.W., Michalik L.* PPARs as Drug Targets to Modulate Inflammatory Responses? // *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy.*— 2004.— Vol. 3(4).— P. 361—376.

ПЕРОКСИСОМ ПРОЛІФЕРАТОР-АКТИВУЮЧІ РЕЦЕПТОРИ ТА ЇХНЯ РОЛЬ У СИСТЕМНОМУ ЗАПАЛЕННІ, АТЕРОГЕНЕЗІ, АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ХРОНІЧНОМУ ОБСТРУКТИВНОМУ ЗАХВОРЮВАННІ ЛЕГЕНЬ

А.М. Расін, І.П. Кайдашев, М.С. Расін

Пероксисом проліфератор-активуючі рецептори — це ядерні транскрипційні чинники, чия активація зв'язана з декількома фізіологічними шляхами, зокрема із запаленням. Зараз широко визнають, що атеросклероз, есенціальна артеріальна гіпертензія і хронічне обструктивне захворювання легень — це певні приклади хронічного запалення у відповідь на дисліпідемію і інші чинники ризику. Цей огляд підсумовував поточну інформацію.

PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTORS AND THEIR ROLE IN SYSTEM INFLAMMATION, ATHEROGENESIS, ARTERIAL HYPERTENSION AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

A.M. Rasin, I.P. Kajdashev, M.S. Rasin

Peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) is a nuclear transcription factors been linked to several physiologic pathways including those related to the regulation of inflammation. It is now widely recognized that atherosclerosis, essential arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease are a specific examples of a chronic inflammatory response mainly to dyslipidemia and other risk factors. This review summarized the current information.