

# ПОЛИМОРФИЗМ ПЕРОКСИСОМ ПРОЛИФЕРАТОР-АКТИВИРУЮЩИХ РЕЦЕПТОРОВ: НОВЫЙ АСПЕКТ ПАТОГЕНЕЗА АТЕРОСКЛЕРОЗА, ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

*М.С. Расин, И.П. Кайгашев, А.М. Расин*

*Украинская медицинская стоматологическая академия*

**Ключевые слова:** атеросклероз, артериальная гипертензия, сахарный диабет, пролифератор-активирующие рецепторы.

XXI век — век молекулярно-генетической медицины. Один из наиболее глубоких прорывов в этом направлении — постепенная расшифровка основ полигенной наследственности основных сердечно-сосудистых заболеваний: атеросклероза и гипертонической болезни [1,3]. В этих исследованиях весьма эффективно изучение полиморфизма генов, кодирующих образование белков: ферментов, рецепторов, структурных элементов, обеспечивающих функцию сложной системы регуляции липидного обмена, эндотелия сосудов, артериального давления [24].

Полиморфизм — это наличие нескольких различных аллелей одного и того же гена, которые отличаются структурой одного из кодонов, что, естественно, приводит к изменениям структуры соответствующего белка. Изучение особенностей метаболизма, функции клеток и органов у полиморфных организмов является мощным инструментом расшифровки роли определенных белков в физиологии и патологии [12]. Найдена связь с развитием и тяжестью течения артериальной гипертензии определенных аллелей генов ангиотензинконвертирующего фермента, в частности, его аллели D и рецептора ангиотензина II первого типа (аллель C). Установлен синергизм патогенного влияния этих мутаций [4].

В настоящее время атеросклероз, гипертоническая болезнь и сахарный диабет 2 типа (СД2) рассматриваются как «конечные точки» развития метаболического синдрома — инсулинорезистентности (ИР). Установлено, что во всех этих процессах важная роль принадлежит недавно открытым ядерным белкам — транскрипционным факторам — пероксисом пролифератор-активирующим рецепторам (ППАР) [6].

Их открытие у грызунов было связано с поисками факторов, запускающих процесс пролиферации пероксисом (откуда название). Как выяснилось, у человека они никакого отношения к пероксисомам не имеют, но участвуют в важнейших процессах обмена липидов и глюкозы, дифференциации адипозоцитов, воспалении и опухолевом росте [7, 19]. Это вызвало огромный интерес широкого круга исследователей и создание нового класса фармакологических препаратов — лиганд ППАР — тиазолидинеионов. Способность преодолевать ИР привела к широкому их использованию у больных СД2 [8]. Вскоре выяснилось, что они не только повышают чувствительность тканей к инсулину, но и купируют все проявления метаболического синдрома [11]. В понимании механизма их действия большое значение имеют исследования особенностей метаболизма у лиц с полиморфными вариантами этих белковых структур [5].

**ППАР: изотипы, распространение в тканях, лиганды, гены — мишени**

*(цит. по [5], там же вся дополнительная литература)*

ППАР относятся к суперсемейству ядерных гормональных рецепторов: стероидных, тиреоидных и других гормонов, витамина D и так далее, управляющих активностью многих генов. Они способны связываться с соответствующими активаторами — лигандами и, будучи активированными, присоединяются к специфическим участкам ДНК — пероксисом пролифератор-реагирующим элементам (ППРЭ), связанным с промоторами генов, транскрипцией которых они управляют. Они иницируют или ускоряют транскрипцию одних генов и тормозят других, действуя подобно диспетчеру или дирижеру.

Найдено три изотипа ППАР: альфа, бета/дельта и гамма. Все они представляют собой компактные белковые молекулы, содержащие около 500 аминокислотных остатков. ППАР- $\gamma$  существуют в трех изоформах, из которых ППАР- $\gamma_1$  и ППАР- $\gamma_3$  имеют идентичную структуру и различаются на уровне синтеза, ППАР- $\gamma_2$  имеет другой N-терминал. Наиболее часто изучается полиморфизм ППАР- $\gamma_2$ .

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

ППАР- $\gamma$  наиболее часто выявляют в белой и бурой жировой ткани, макрофагах, эндотелии сосудов, толстом кишечнике и селезенке, найдены также в скелетной и сердечной мышце, печени, мочевом пузыре.

ППАР- $\beta$  находятся в равной мере во всех тканях.

Лигандами (активаторами) ППАР служат как синтетические продукты: гиполипидемические средства (фибраты), нестероидные противовоспалительные препараты, средства, повышающие чувствительность к инсулину (тиазолидинеидоны, глитазоны), так и эндогенные: жирные кислоты и их дериваты.

Фибраты активируют преимущественно ППАР- $\alpha$ , тиазолидинеидоны — ППАР- $\gamma$ , нестероидные противовоспалительные препараты — оба типа ППАР.

Жирные кислоты (СЖК) имеют средство со всеми тремя изотипами ППАР. Таким образом, СЖК не только имеют энергетическую ценность, но являются также гормонами, управляющими через ППАР активностью определенных генов.

ППАР- $\gamma$  активируется простагландинами G2 и 15d-PGJ2, наиболее мощными природными лигандами. Полиненасыщенные жирные кислоты (18:2, 18:3 и 20:4) эффективней всего стимулируют ППАР- $\beta$ .

ППАР- $\alpha$  имеет наибольшее средство с ненасыщенными СЖК с длинной цепью: линолевой, линоленовой и арахидоновой, в концентрациях, близких к физиологическим, и к медиаторам воспаления: лейкотриену B4 и 8(S)-гидроксиэйкозотетраеновой кислоте.

ППАР- $\alpha$  управляют активностью ферментов липидного обмена и синтеза желчных кислот в печени. Генами-мишенями служат кодирующие энзимы бета-окисления СЖК (ацил-КоА-оксидаза, бифункциональные ферменты и тиолаза), а также ацил-КоА-синтетаза СЖК с длинной цепью.

ППАР- $\alpha$  контролируют гены транспорта и поглощения СЖК: образование транспортного протеина СЖК (FABR), транслоказы СЖК (FAT/ CD36) и связывающего белка цитозоля печени (L-FABR). Метаболизм липопротеидов, богатых триглицеридами, модулируется ППАР- $\alpha$  через активацию гена липопротеидлипазы (ЛПЛ) и подавления гена аполипопротеида-С-III. Они также увеличивают образование аполипопротеидов А-I и А-II, что ведет к увеличению содержания холестерина в липопротеидах высокой плотности (ЛПВП). Генами-мишенями ППАР- $\alpha$  являются также участвующие в метаболизме СЖК в митохондриях, кетогенезе,

микросомальном окислении СЖК —  $\omega$ -гидроксилировании цитохромом P450.

Помимо липидного обмена ППАР участвуют в регуляции клеточного цикла, апоптоза, индукции некоторых онкогенов, воспалении. Изучаются возможности применения агонистов ППАР- $\alpha$  в лечении некоторых опухолей и хронических воспалительных процессов [11].

ППАР- $\gamma$  в жировой ткани контролируют терминальную дифференциацию адипоцитов, в частности, два ее маркера: aP2 и СЖК-связывающий протеин, а также фосфоэнолпируваткарбоккиназу — энзим неогликогенеза. Как и ППАР- $\alpha$ , ППАР- $\gamma$  контролирует в жировой ткани гены ЛПЛ и бета-окисления СЖК. Найдено связующее звено между ППАР- $\gamma$  и механизмом действия инсулина через с-Cbl-ассоциированный протеин, связанный с рецепторами инсулина.

Результирующим эффектом активации ППАР- $\gamma$  в белой жировой ткани является ее ремоделирование с образованием большого количества малых адипоцитов. Недавно найдена ассоциация между активностью ЛПЛ в жировой, мышечной тканях и ИР у американцев мексиканского происхождения, что позволяет считать низкую активность этого фермента предиктором развития метаболического синдрома.

ППАР- $\beta$  остаются наименее изученными, хотя найдено, что в макрофагах они способствуют накоплению липидов и препятствуют их метаболизму и выведению.

***Лечение активаторами ППАР- $\gamma$  предупреждает развитие атеросклероза и АГ у больных СД2 (цит. по [11]).***

Протективная роль ППАР- $\gamma$  в отношении сердечно-сосудистых заболеваний особенно отчетливо проявилась при изучении действия их агонистов у больных СД2. Наблюдения над больными, которые длительное время получали тиазолидинеидоны (ТЗД): троглитазон, розиглитазон, пиоглитазон — средства, повышающие чувствительность тканей к инсулину, преодолевающие ИР, показали целый спектр позитивных сдвигов у больных СД2, помимо нормализации углеводного обмена.

Известно, что больные СД2 — группа чрезвычайно высокого риска развития атеросклероза, ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии, что само по себе указывает на общие корни этих заболеваний. В основе лежит ИР, приводящая на первых порах к гиперинсулинемии, в то же время гиперинсулинемия, по данным Фремингемского исследования является независимым фактором риска ИБС [13].

ИР, развитие атеросклероза и СД2 связывают с накоплением СЖК в крови, скелетных мышцах, макрофагах и эндотелии сосудов. Показано, что хроническая экспозиция тканей к СЖК ведет к активации гена карнитин пальмитоилтрансферазы и угнетению ацетилкокарбоксилазы, что ведет к ускоренному проникновению СЖК в митохондрии и снижению их окисления в цитоплазме с по-

нижением образования фосфоинозитол-3-киназы. В бета-клетках поджелудочной железы это ведет к уменьшению глюкозозависимого экзоцитоза секреторных гранул, а в эндотелии, макрофагах, скелетных мышцах к уменьшению эффекта инсулина, вследствие нарушения основного пути его рецепции и переключения на митогенактивируемую протеинкиназу [13, 16]. ТЗД, являющиеся агонистами ППАР- $\gamma$ , снижают уровень СЖК в крови и скелетных мышцах, восстанавливают чувствительность тканей к инсулину. Это действие связано с торможением липолиза и активацией липогенеза в жировой ткани. Жировая ткань становится при активации ППАР- $\gamma$  как бы ловушкой для СЖК. При этом масса жировой ткани увеличивается, что некоторые исследователи расценивают как отрицательный момент, однако установлено, что увеличивается только масса метаболически неактивного подкожного жира, тогда как внутриабдоминальная активная жировая ткань даже уменьшается.

Одновременно с преодолением ИР отмечались позитивные сдвиги в липидном обмене: уменьшение СЖК в крови, снижение малых плотных (атерогенных, легко окисляющихся) липопротеидов низкой плотности (мЛПНП,  $LDL_3$ ) и липоперекисей.

Недавно показано, что увеличение активности ЛПЛ и уменьшение количества малых плотных частиц ЛПНП при действии пиоглитазона наблюдается также у больных с артериальной гипертензией (АГ), не страдающих СД2. Это указывает на возможность использования активаторов ППАР в профилактике и лечении АГ и атеросклероза не страдающих СД.

Существенные изменения отмечались в эндотелии сосудов, который у больных СД2 продуцирует повышенное количество вазоконстрикторов и уменьшенное — оксида азота (NO). Эти сдвиги при лечении больных СД2 ТЗД нормализовались. Уменьшалось количество ингибитора активатора плазминогена 1 (ПАИ-1) — маркера этих процессов, прямо коррелирующего с избытком массы тела, ЛПНП, триглицеридами плазмы крови (ТГ) и АГ. Уменьшалась индуцированная тромбином агрегация тромбоцитов.

Восстанавливалась вазодилатация артерий после ишемии, сниженная при СД2. Уменьшалась толщина меди-интимы каротидных артерий и микроальбуминурия, являющиеся маркерами активности атеросклеротического процесса. Увеличивался сердечный выброс и сердечный индекс, снижалось периферическое сосудистое сопротивление и АД.

Таким образом, ТЗД, мощные агонисты ППАР- $\gamma$ , не только способствуют восстановлению чувствительности тканей к инсулину, но одновременно обладают противоиатеросклеротическим и гипотензивными эффектами, что, на наш взгляд, указывает на общность этой патологии, в основе которой лежит врожденная дисфункция ППАР.

Несмотря на очевидные результаты этих исследований, оставались сомнения, все ли эффекты ТЗД связаны с их действием на ППАР.

### Изучение полиморфизма ППАР

Ваггоси и соавторы [9] изучили группу из 85 больных с тяжелой ИР, которая характеризовалась чрезвычайно высокой инсулинемией и аспатозисом *nigricans*. Изучение нуклеотидной последовательности выявило две новые формы бессмысловой мутации в лигандсвязывающем домене ППАР- $\gamma_2$ .

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

Еще три больных с такой же доминант-негативной мутацией обнаружили Savage и соавторы [17]. Больная 56 лет, с 19 лет страдала олигоменореей и гирсутизмом, в 24 года — СД2 и гипертензией. Две беременности сопровождались преэклампсией. Несмотря на терапию высокими дозами инсулина контроль гликемии был недостаточным. Развились ретинопатия и нефропатия. Пациентка получала метформин, 280 ЕД инсулина и 4 гипотензивных средства. Развился цирроз печени и гепатомы на почве неалкогольного стеатогепатита. После трансплатации женщина погибла вследствие тромбоза печеночной артерии.

У сына этой больной, 32 года, имевший ту же мутацию, диагностирован диабет и гипертензия в 28 лет. Был вынужден получать метформин, гликлазид, аскарбозу, эналаприл и амлодипин. Оба его ребенка 3 и 9 лет гетерозиготны по Про467Лей.

Пациентка, гетерозиготная по Вал290Мет, бодела первичной аменореей, гирсутизмом акантозисом нигриканс и гипертензией с 15 лет, диабетом — с 17. В более раннем сообщении больной, гетерозиготной по V290M, то есть замене валина в 290 положении на лейцин, также страдал тяжелой ИР, гипертензией и гипертриглицеридемией. У кровных родственников этих больных, имевших нормальный генотип ППАР, не было этой патологии. При этом оба пациента имели нормальные вес и индекс массы тела.

Ранее выявлено [20], что другой полиморфизм ППАР- $\gamma_2$  (Про115Глн), связанный с повышенной активностью этого рецептора, ассоциирован с тяжелым ожирением. У больных с этим типом ожирения более низкий уровень инсулина натощак, чем у других, что указывает на меньшую степень инсулинорезистентности.

Множество современных исследований доводят, что полиморфизм Про12Ала ППАР- $\gamma_2$  ассоциирован с уменьшенным риском СД2, инсулинорезистентности, гипертензии и атеросклероза [18].

Особенно убедительным в этом плане является большое проспективное исследование, проведенное среди американских медсестер [16]. Его особенностью является определение генотипов ППАР у обследованных до развития у них патологии. Это исследование начато в 1976 году у 121700 женщин-медсестер от 30 до 55 лет. Полиморфизм 12Ала изучен в период с 1989 г. по 1990 г. у 32826 пациентов белой расы, у которых не было СД2, сердечно-сосудистых заболеваний и опухолей до взятия

крови. Из них у 312 к концу исследования развилась СД2. Частота гомозигот 12Про была 75,5%, гетерозигот 12Ала 23% и гомозигот 12Ала — 1,6% среди оставшихся здоровыми к концу исследования, и соответственно 80,6, 18,6 и 0,8% у тех, у кого развилась СД2 ( $P=0,04$ ). В этом исследовании убедительно показано, что частота аллели Про12Ала значительно меньше у лиц, которые будучи здоровыми в начале исследования, в течение дальнейшего наблюдения имели явления СД2 или нарушенной толерантности к углеводам в ассоциации с АГ и ИБС. У 12Ала инсулиночувствительность на 30% выше, чем у имеющих генотип 12Про, но содержание СЖК в скелетных мышцах нормальное.

В популяции из 592 недиабетиков частота гомозигот ППАР- $\gamma$ 2-12Ала была около 2%, и все эти пациенты страдали тяжелым ожирением. У гетерозигот (19%) не наблюдалось отклонений в ИМТ и уровне инсулина натощак по сравнению с гомозиготами 12Про, то есть у них не было инсулинорезистентности. Однако уровень инсулина натощак обратно, а ИМТ прямо коррелировали с соотношением ненасыщенных жирных кислот к насыщенным в пище. Авторы заключают, что физиологические и метаболические эффекты ППАР до определенной степени могут быть модифицированы характером питания.

Протективная роль 12Ала в развитии диабетической нефропатии выявлена при исследовании 104 больных СД2 с терминальными стадиями нефропатии по сравнению с 262 без микроальбуминурии.

Таким образом, изучение результатов влияния полиморфизма гена ППАР- $\gamma$ 2 на развитие метаболического синдрома, этот своеобразный эксперимент, поставленный природой, убедительно указывает на связь ИР и ассоциированных с ней заболеваний: СД2, атеросклероза, ИБС и эссенциальной артериальной гипертензии с активностью ППАР. Мутации, ослабляющие транскрипционную активность ППАР- $\gamma$ 2: Про467Лей и Вал290Мет, приводят к развитию тяжелого метаболического синдрома, тогда как Про115Гли и Про12Ала — к тяжелому ожирению, но при протективном действии в отношении метаболического синдрома.

Изучение особенностей метаболизма у лиц и экспериментальных животных с полиморфизмом генов ППАР позволяет глубже проникнуть в молекулярные механизмы участия этих рецепторов в развитии ИР, атеросклероза и АГ.

В опытах на мышцах с удаленным геном ППАР выяснено, что гомозиготы погибают в середине эмбрионального периода — не образуется жировая ткань.

Гетерозиготы не отличаются по весу при диете с высоким содержанием углеводов от дикого типа, но при богатой жиром диете они резко меньшего веса, а масса белой жировой ткани на 30% меньше. При этом у них сохранялась чувствительность к инсулину, тогда как дикий тип на богатой жиром диете становился инсулинорезистентным. Эти эксперименты, по мнению авторов, свидетельствуют

о двойственной, триггерной роли ППАР в жировой ткани. При богатой жиром диете они вызывают гипертрофию адипозитов и инсулинорезистентность, при голодании — образование малых инсулиночувствительных жировых клеток [22].

При исследовании крыс с врожденной гипертриглицеридемией установлено, что они более инсулинорезистентны и имеют более высокий уровень малонилКоА, ТГ и СЖК в сыворотке крови. Концентрация малонилКоА в цитоплазме обратно коррелирует с входжением СЖК в митохондрии для окисления и, таким образом, прямо коррелирует с синтезом СЖК и образованием ТГ. Это может указывать на более низкую активность ППАР- $\gamma$  у них [21].

Гетерозиготы с удаленной одной аллелью ППАР- $\gamma$  имеют более высокое артериальное давление и более активно формируют неоинтиму в ответ на повреждение сосуда, то есть у них ускорена пролиферация гладкомышечных элементов сосудистой стенки — один из компонентов атеросклеротического процесса, также подконтрольном ППАР- $\gamma$ . Повышен также внутриклеточный уровень цитрата — активатора ацетилКоА из которого происходит малонил КоА, таким образом, подтверждается гипотеза о том, что накопление жира в мышцах играет роль в развитии ИР. Гликазы и активаторы ППАР- $\alpha$  оба активируют окисление СЖК с длинной цепью в митохондриях [15].

В макрофагах ППАР имеет важное значение, подавляя продукцию провоспалительных цитокинов, ядерного фактора (каппа В) транскрипционной активности, активатора транскрипции (STAT) и увеличивая экспрессию цитокининдуцируемой синтазы оксида азота, желатиназы В<sub>1</sub> и рецептора скавенджера А. ППАР- $\gamma$  также препятствует прилипанию макрофагов к эндотелию, трансэндотелиальной их миграции путем подавления экспрессии соответствующих молекул адгезии и транслокации.

Таким образом, в противоположность опытам *in vitro*, *in vivo* ППАР- $\gamma$  подавляет атеросклеротический процесс на самых ранних его стадиях [15].

Известно, что одним из важных звеньев атеросклеротического процесса является миграция гладкомышечных клеток сосудов (ГМКС) в субинтимальное пространство в месте повреждения эндотелия макрофагами, нагруженными перекисями липидов (пенистыми клетками). Установлено, что ППАР тормозят инвазию ГМКС путем репрессии генов металлопротеиназ. Утолщение сосудистой стенки вследствие миграции в интиму ГМКС с последующей их пролиферацией ведет к уменьшению соотношения просвет/стенка сосуда — гемодинамической основе повышения сосудистого сопротивления — важнейшего параметра стабилизации АГ [14].

#### **Заключение**

Изучение полиморфизма пероксисом пролифератор-активирующих рецепторов свидетельствует о том, что мутации, приводящие к ослаблению их транскрипционной активности, сопровождаются развитием инсулинорезистентности с ранними тя-

желыми проявлениями атеросклероза и артериальной гипертензии. Противоположные в функциональном плане изменения генотипа ППАР обладают протективным эффектом в отношении развития атеросклероза и АГ, одновременно способствуя развитию ожирения.

Исследования молекулярно-генетических механизмов влияния ППАР на процессы атерогенеза позволяют сделать вывод, что эти ядерные транскрипционные факторы способны влиять на все звенья патологического процесса от самых начальных повреждений эндотелия и функции макрофагов до нарушения липидного и углеводного обмена, процессов гемокоагуляции, реактивности сосудистой стенки и состояния мышцы сердца.

ППАР, по мнению ряда ученых, являются связующим звеном между диетической активностью человека и потребностями его в резервах энергетических субстанций. В условиях переизбытка и низкой физической активности функция ППАР состоит в направлении избытка липидов в жировую ткань и защите сосудистой стенки от «оксидативного стресса» [13]. Эти факты ставят изучение физиологии и патологии ППАР в центр современной терапии.

Найдено и изучается в экспериментах большое количество лигандов ППАР, в том числе действующих одновременно на два и все три их типа [16]. Один из ТЗД — розиглитазон (авандия фирмы GlaxoSmithKline) разрешен к применению на Украине [2].

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бабак О.Я., Ю.Н. Шапошникова, В.Д. Немцова. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца — эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса // Укр. терапевт. журн.— № 1.— С. 14—21.
2. Компендиум. Лекарственные препараты.— К.: Морион, 2001/2002.— С. Л6—Л7.
3. Минушкина Л.О., Затеищikov Д.А., Сигоренко Б.А. Генетические аспекты регуляции эндотелиальной функции при гипертонии // Кардиология.— 2000.— № 3.— С. 68—76.
4. Минушкина Л.О. Гены эндотелиальных факторов и артериальная гипертония // Рус. мед. сервер — Новости кардиологии.— 2003.— № 11.
5. Boitier E, Jean-Charles Gautier, and Ruth Roberts. Advances in understanding the regulation of apoptosis and mitosis by peroxisome-proliferator activated receptors in pre-clinical models: relevance for human health and disease // Comp Hepatol.— 2003.— N 2 (1).— P. 3—26.
6. Cardiac and glycemic benefits of troglitazone treatment in NIDDM. Diabetes Ghazzi M.N., Perez J.E., Antonucci T.K. et al. // The Troglitazone Study Group.— 1997.— 46.— P. 433—439.
7. Desvergne B., Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism // Endocr. Rev 20.— 1999.— P. 649—688.
8. Differential expression and activation of a family of murine peroxisome proliferator-activated receptors. Kliewer S.A., Forman B.M., Blumberg B. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 1994.— 91.— P. 7355—7359.
9. Dominant negative mutations in human PPAR-gamma associated with severe insulin resistens diabetes mellitus and hypertension. Barroso I., Gurnell M., Crowley V.E.F. et al. // Nature.— 1999.— 402.— P. 880—883.
10. Evidence for gene-nutrient interaction at the PPAR [gamma] locus — Brief Genetics Report. Luan J., Browne P.O., Harding A. Diabetes, March, 2001.
11. Fonseca V.A. Management of diabetes mellitus and insulin resistance in patients with cardiovascular disease // Am. J. Cardiol.— 2003.— 18.— N 92 (4A).— P. 50J—60J.
12. Genetic and environmental contributions to cardiovascular risk factors in Mexican Americans. Mitchell B.D., Kammerer C.M., Biangero J. et al. // Circulation.— 1996.— 94.— P. 2159—2170.
13. Girard J. Fatty acids and beta cells // Diabetes Metab.— 2000.— 26 Suppl. 3.— P. 6—9.

14. Glass C.K. Potencial roles of the PPARgamma in macrophage biology and atherosclerosis // J. Endocr.— 2001.— 169.— P. 461—464.
15. Heterozygous PPAR [gamma] deficient mice showed higher blood pressure and more neointimal formation in response to cuff injury than wild-type mice — Complications, Macrovascular-Cellular Mechanisms Of Atherogenesis In Diabetes. Naoto Kubota, Yasuo Terauchi, Tetsuya Kubota // Diabetes, June, 2003.
16. Hsueh W.A. Cjntrol of vascular cell proliferation and migration by PPAR-[gamma] // Diabetes Care.— 1990.— Vol. 5.— P. 1—18.
17. Human metabolic syndrome resulting from dominant-negative mutations in the nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor-[gamma] — Metabolism and Signal Transduction. Savage D B., Tan G D., Acerini C L. et al // Diabetes.— 2003.— Vol. 13.— P. 1022—1035.
18. Impact of two common polymorphisms in the PPAR [gamma] gene on glucose tolerance and plasma insulin profiles in monozygotic and dizygotic twins: thrifty genotype, thrifty phenotype, or both? Poulsen P. Mogens G., Fenger O. et al. // Diabetes.— 2003.— P. 1012—1033.
19. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists: potential use for treating chronic inflammatory diseases. Oates J.C., Reilly C.M., Crosby M.B., Gilkeson G.S. // Arthritis Rheum.— 2002.— 46.— P. 598 605.
20. Schwartz M.W., Kahn S.E. Insulin resistance and obesity // Nature.— 1999.— 402.— P. 860.
21. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands inhibit development of atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. Li A.C., Brown K.K., Silvestre M.J., Wilson // Clin. Inve.— 2000.— 106.— P. 523 531.
22. Pivotal role of PPAR-gamma in adipocyte differentiation and fat accumulation: analysis of PPAR knockout mice. 35th Ann meeting of the European Ass for the Study of Diabetes 1999, Brussels, Belgium. Abstr. 49.
23. The human peroxisome proliferator-activated receptor [gamma]2 Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes — PPAR [gamma]2. Caramori M.L., Canani L.H., Costa L.A., Gross H.G // Brief Genetics Reports Diabetes.— 2003.— P. 2003—2012.
24. The role of a common variant of the cholesteryl ester transfer protein gene in the progression of coronary atherosclerosis. Kuivenhoven J.A., Jukema J.W., Zwinderman A.H. // N. Engl. J. Med.— 1998.— 338.— P. 86—93.

**ПОЛІМОРФІЗМ ПЕРОКСИСОМ ПРОЛІФЕРАТОР-АКТИВУЮЧИХ РЕЦЕПТОРІВ:  
НОВИЙ АСПЕКТ ПАТОГЕНЕЗУ АТЕРОСКЛЕРОЗУ,  
ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ**

**М.С. Расін, І.П. Кайдашев, А.М. Расін**

Експериментальні та клінічні дослідження поліморфізму пероксисом проліфератор-активуючих рецепторів (ППАР) аргументують на користь важливої ролі ППАР у розвитку атеросклерозу, гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу.

**PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTORS POLYMORPHISM:  
NEW ASPECTS OF THE PATHOGENESIS OF ATHEROSCLEROSIS,  
ESSENTIAL HYPERTENSION AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS**

**M.S. Rasin, I.P. Kaidashev, A.M. Rasin**

Experimental and clinical investigations of the polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptors confirm their central role in development of atherosclerosis, essential hypertension and type 2 diabetes mellitus.