

**М.С. Расин**Украинская медицинская стоматологическая академия,
Полтава

Роль рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом, в патологии печени

Рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом (PPAR), — активируемые лигандами ядерные транскрипционные факторы из семейства гормональных рецепторов. Все изоформы (PPAR α , PPAR β/δ , PPAR γ) экспрессированы в печени, регулируют метаболизм жиров и углеводов, холестерина и желчных кислот, процессы воспаления, регенерации и дифференциацию/пролиферацию клеток печени. Роль PPAR β/δ еще предстоит исследовать, в то время как роль PPAR α и PPAR γ в развитии метаболических болезней печени (инсулинорезистентность, дислипидемия, стеатоз печени, вирусные и опухолевые заболевания) хорошо изучена. Агонисты этих рецепторов могут быть средствами профилактики и лечения этих заболеваний. Применение агонистов PPAR α , индуцирующих рак печени и мочевого пузыря у мышей, в лечении рака печени остается предметом дебатов. Длительное использование полных агонистов PPAR γ , вызывающих максимальную активацию этих рецепторов у людей, нежелательно из-за известных побочных эффектов данных препаратов. В настоящее время разрабатываются подходы с применением «частичных» активаторов, например, тельмисартана. Необходимо также исследовать возможность применения «двойных» и «тройных» агонистов.

Ключевые слова: жировая болезнь печени, гепатокарцинома, рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом.

Метаболический синдром (МС), инсулинорезистентность (ИР), сахарный диабет 2 типа (СД-2), избыточное употребление алкоголя и вирусные инфекции (вирусный гепатит (ВГ)) являются главными этиологическими факторами гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [1, 39]. МС, ИР и СД-2 являются причинами неалкогольной жировой болезни печени (НАБП) неалкогольного стеатогепатита, воспаления и фиброза, ассоциированного со стеатозом, цирроза, характеризующегося развитием соединительной ткани и узлов регенерации. НАБП/цирроз и ВГВ/ВГС являются предstadиями развития ГЦА и ГЦК, которые в ближайшем будущем станут основными болезнями печени [1, 2]. Вирусные и алкогольные поражения печени обуславливают сходный с метаболическими болезнями спектр гистологических изменений в печени: ИР, стеатогепатит, фиброз и цирроз, хотя молекулярные механизмы развития их различны и зависят от этиологии [2, 39].

Рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом (PPAR), — активируемые лигандами ядерные транскрипционные факторы (ЯТФ) из семейства гормональных рецепторов, регулируют метаболизм жиров и углеводов, холестерина и желчных кислот, процессы воспаления, регенерации и дифференциацию/пролиферацию клеток печени [22]. Все изоформы PPAR (PPAR α , PPAR β/δ , PPAR γ) представлены в печени. Активность PPAR регулируется продуктами метаболизма липидов и другими природными и синтетическими активаторами. Изменения активности PPAR тесно связаны с развитием метаболических, вирусных и гиперпластических заболеваний печени [41].

Молекулярный механизм действия, распространение в тканях и физиологическая роль изомеров PPAR

PPAR α

Из трех изотипов PPAR α наиболее распространены в печени. Они также представлены в кар-

диомиоцитах, коре почек, скелетных мышцах — тканях с высокой способностью к окислению жирных кислот (ЖК), клетках иммунной системы, эндотелии и гладкой мускулатуре сосудов. Лигандами PPAR α являются ненасыщенные ЖК (НЖК) с длинной цепью — линолевая, линоленовая и арахидоновая (больше чем у остальных типов PPAR) в концентрациях, близких к физиологическим, и медиаторы воспаления — лейкотриен В₄ и 8(S)-гидрокси-эйкозотетраеновая кислота, в меньшей степени — насыщенные ЖК, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и фибраты. Способность последних вызывать пролиферацию пероксисом у грызунов стала причиной открытия PPAR α [11].

PPAR α контролирует экспрессию наиболее важных, лимитирующих ферментов митохондриального окисления ЖК: карнитин пальмитоил трансферазы 1, ацилКоА-дегидрогеназы ЖК с цепью средней длины, ГМГ-КоА синтазы, участвующей в образовании кетоновых тел [19]. Жизненно важная роль PPAR α проявляется при голодании. У мышей с удаленным геном PPAR α голодание сопровождается тяжелой гипогликемией, гипокетонемией и повышенным уровнем неэстерифицированных ЖК в крови, а при питании жирной пищей они накапливают огромное количество жиров в печени, что указывает на дисрегуляцию поглощения и окисления ЖК. Агонисты PPAR α — фибраты — снижают уровень системного воспаления, уменьшая продукцию провоспалительных цитокинов клетками иммунной системы. PPAR α уменьшают адгезию лейкоцитов к сосудистой стенке и ингибируют их трансэндотелиальную миграцию. В культурах клеток PPAR α угнетает транскрипцию провоспалительных генов путем транскрепции ЯТФ NF- κ B и AB-1. Это ведет к уменьшению продукции молекул адгезии VCAM-1 в клетках эндотелия. Таким образом, и на системном, и на тканевом, и на клеточном уровне PPAR α демонстрируют противовоспалительную активность [47].

Роль PPAR α в физиологии и патологии печени

PPAR α препятствуют развитию стеатогепатита, стимулируя окисление жирных кислот (ЖК), однако экспрессия PPAR α в печени грызунов при НАБП снижена. Мыши с удаленным геном PPAR α демонстрируют повышенный стеатоз, воспаление и оксидативный стресс при кормлении жирной пищей [7]. Агонисты PPAR α — фенофибраты — улучшают течение стеатоза печени у мышей с генетической патологией и крыс OLEFT, у которых НАБП развивается спонтанно [36]. Протективный эффект

ω -3-ЖК рыбьего жира коррелирует с активацией PPAR α [32]. Мононуклеотидный полиморфизм PPAR α Val227Ala у людей специфически ассоциирован с НАБП [10]. В немногочисленных клинических исследованиях показано, что фенофибрат в сочетании с диетой улучшал течение стеатоза и содержание печеночных ферментов крови у 42 % из 62 больных, но не купировал процессы воспаления и фиброза [12]. PPAR α 0 мыши на богатой жиром диете демонстрируют большую степень стеатоза, воспаления и оксидативного стресса, чем дикий тип [7]. Делеция гена PPAR α усиливает стеатоз и воспаление у апоЕ2-дефицитных мышей. Агонисты PPAR α у *foz/foz* мышей не подавляют воспаление, но улучшают гистологические параметры НАБП [17]. Парадоксально, но хороший эффект витамина Е при НАБП коррелирует со снижением, а не с повышением экспрессии PPAR α . При избыточном употреблении алкоголя и вирусной инфекции экспрессия PPAR α подавлена, что может приводить к усилению оксидативного стресса и воспаления [42]. Поскольку известно, что PPAR α блокируют репликацию вируса, это может способствовать прогрессированию болезни [14]. Активация PPAR α в печени ведет к канцерогенезу у грызунов [37]. Этот эффект усиливается с возрастом животных [46]. У людей такой эффект не отмечен. Мыши, трансгенные по человеческому PPAR α , менее восприимчивы к канцерогенному действию агонистов PPAR α . Это различие между грызунами и человеком может быть связано с экспрессией только у грызунов *let-7c* микроРНК, которая активирует Мус-онкоген [37].

PPAR γ

PPAR γ наиболее широко распространены в белой и бурой жировой ткани, макрофагах, ЭС, толстом кишечнике и селезенке, обнаружены также в скелетной и сердечной мышце, печени, почках, мочевом пузыре. При этом PPAR γ 2 избирательно локализуется в жировой ткани. Натуральными лигандами PPAR γ являются окисленные НЖК, такие как олеиновая, линоленовая, эйкозопентаеновая и арахидоновая, простагландины G₂ и 15d-PGJ₂, — наиболее мощные природные лиганды [11].

После внедрения тиазолидинонов (ТЗД) как эффективных средств лечения СД-2 стало ясно, что эта группа препаратов является специфическими и наиболее мощными активаторами PPAR γ , что впервые связало PPAR γ с проблемами ИР и гомеостаза глюкозы [18].

PPAR γ имеет две изоформы — PPAR γ 1 и PPAR γ 2, отличающиеся наличием у последней 30 дополнительных аминокислот в N-терминале.

PPAR γ 2 представлены почти исключительно в жировой ткани, тогда как PPAR γ 1 — во всех остальных тканях. Основное место действия PPAR γ — жировая ткань и макрофаги [11]. Физиологическая роль заключается в контроле над адипогенезом и кругооборотом ЖК. При избыточном питании PPAR γ стимулируют образование новых адипозитов и направляют избыток ЖК в подкожную, метаболически мало активную жировую ткань. Тем самым они снижают содержание нативных и окисленных ЖК в мышечной ткани и уменьшают липотоксичность, что приводит к восстановлению чувствительности к инсулину [20].

PPAR γ угнетает продукцию жировой ткани, макрофагами и другими клетками иммунной системы провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкина-6 (ИЛ-6), резистина и других провоспалительных цитокинов. ТЗД, как и фибраты, обладают противовоспалительной активностью как на системном, так и на локальном уровне. PPAR γ экспрессированы во всех клетках иммунной системы [28]. И.П. Кайдашев показал ведущую роль активации NF- κ B макрофагов в развитии воспаления и нарушений липидного и углеводного обмена у больных СД-2 и МС, как известно, страдающих ИР [3]. Наличие активированных NF- κ B названо им «синдромом прекодиционирования ЯТФ NF- κ B», лежащим в основе развития ИР [3]. PPAR γ являются антагонистами NF- κ B, чем, вероятно, обусловлена их противовоспалительная активность [5]. И.П. Кайдашев и соавт. в серии экспериментов показали, что агонист PPAR γ — розиглитазон — стимулирует апоптоз моноцитов/макрофагов, выделенных из крови больных с явлениями МС, снижает продукцию ими реактивного кислорода и ФНО- α , что свидетельствует о значительной противовоспалительной активности PPAR γ [6]. Эти данные подтверждены многими исследованиями [28].

Роль PPAR γ в патологии печени

В отличие от PPAR α активность PPAR γ в печени грызунов и человека при НАБП повышена [31]. В моделях удаления гена PPAR γ из гепатоцитов и макрофагов мышей показано, что эта манипуляция, также как и угнетение активности PPAR γ при введении аденовирусов, оказывает протективное действие на развитие стеатоза при кормлении животных богатой жиром пищей [25]. Генетический полиморфизм PPAR γ (C161T и Pro12Ala), так же, как доминант-негативная мутация, специфически ассоциирован с НАБП и ее прогрессированием в фиброз и цирроз [13]. Классические полные агонисты PPAR γ -ТЗД —

in vitro способствуют стеатозу гепатоцитов, а *in vivo* — снижают стеатоз путем увеличения продукции адипонектина [23]. Агонист на основе барбитуратов улучшал течение НАБП, снижая ИР у мышей и в клетках гепатомы. В клинических исследованиях розиглитазон и пиоглитазон снижали стеатоз и воспаление в печени [35]. Дефицит PPAR γ в звездчатых клетках печени ассоциирован с трансдифференциацией и активацией этих клеток и избыточным образованием фиброзной ткани в печени [48]. Агонисты PPAR γ — розиглитазон и пиоглитазон — предупреждают развитие воспаления и фиброза в печени и существенно улучшают гистологические показатели при НАБП [27]. При вирусных поражениях печени отмечается увеличение экспрессии PPAR γ , однако значение этого явления для репликации вирусов остается неизученным [30]. Достигнут консенсус в отношении противоопухолевого эффекта PPAR γ , это подтверждено *in vitro* и *in vivo*. Агонисты PPAR γ вызывают апоптоз, прекращение клеточного цикла и повышают чувствительность клеток гепатокарциномы к 5-фторурацилу. Мыши, лишенные гена PPAR γ , более чувствительны к карциногенному эффекту диэтилнитрозамина [16]. Эти данные позволяют считать PPAR γ противоопухолевым рецептором в печени и обосновывают применение агонистов PPAR γ в профилактике рака печени.

PPAR β/δ

Роль PPAR β/δ в физиологии и патологии печени стали активно изучать только последние 5–6 лет. Это связано с отсутствием синтетических лигандов PPAR β/δ , которые можно было использовать в клинике и меньшей заинтересованностью фармакологических компаний. Поэтому большая часть данных получена в экспериментах по удалению гена PPAR β/δ . С появлением высокоселективных агонистов и антагонистов PPAR β/δ стало понятно, что они играют не меньшую, если не большую роль в патогенезе АС, по сравнению с остальными PPAR. PPAR β/δ , в отличие от PPAR α и PPAR γ , имеющих ограниченные зоны распределения в тканях, широко распространены, в частности являются наиболее важным представителем семейства PPAR в мышечной ткани, где обеспечивают потребление мышцами СЖК, и таким образом играют важную роль в метаболизме жирных кислот, жировом обмене и энергетическом гомеостазе [9]. Вторым специфичным для PPAR β/δ местом является кожа, в которой эти рецепторы выполняют противовоспалительную функцию и участвуют в заживлении и восстановлении кожи пос-

ле травм. PPAR β/δ , как и PPAR α и PPAR γ , экспрессированы в печени и клетках иммунной системы, эндотелии и гладкомышечных клетках сосудов.

PPAR β/δ контролируют воспалительный статус моноцитов/макрофагов частично путем ассоциации/диссоциации с транскрипционным ко-репрессором В-клеточной лимфомы-6 (BCL-6) [21]. В отсутствие лигандов PPAR β/δ ассоциированы с BCL-6 и подавляют его противовоспалительную активность. При этом повышается уровень провоспалительных медиаторов. Добавление лигандов PPAR β/δ (в клетках, лишенных гена PPAR β/δ , или с доминант-негативной мутацией этого гена) приводит к диссоциации комплекса и восстановлению противовоспалительной активности BCL-6 [40].

Роль PPAR β/δ в патологии печени

PPAR β/δ оказывает протективное влияние на развитие стеатоза печени. У мышей с удаленным геном PPAR β/δ возникает пониженная толерантность к глюкозе, но не наблюдается дефекта в метаболизме жиров и аккумуляции гликогена [34]. Увеличение активности PPAR β/δ при введении аденовирусов сопровождается снижением явления стеатоза у мышей с генетическим ожирением и увеличением аккумуляции липидов в гепатоцитах мышей, находящихся на богатой жиром диете [24]. Агонист PPAR β/δ снижает ИР, повышает окисление ЖК у мышей [8]. Другой агонист NNC61–5920 также снижает ИР в печени и улучшает профиль генов метаболизма жиров у мышей на богатой жиром диете [45]. Активация PPAR β/δ L-165041 и L-165041 снижает ИР и стеатоз печени у мышей [43]. Первые клинические испытания GW501516 показали, что как у здоровых волонтеров, так и у лиц с ожирением через 2 нед наблюдается снижение уровня триглицеридов и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в плазме крови [33]. Новый агонист MBX-8025 также снижал содержание

печеночных ферментов, гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии у пациентов с ожирением и дислипидемией.

PPAR β/δ предохраняет печень от воспаления и фиброза [38]. Транскрипционный геномический анализ печени мышей с удаленным геном PPAR β/δ выявил противовоспалительный профиль транскрипционной активности этого рецептора [34]. Агонисты PPAR β/δ снижают воспаление в печени мышей, находящихся на диете с дефицитом холина-метионина [26]. В купферовских клетках PPAR β/δ трансформирует провоспалительные макрофаги M1 в противовоспалительные M2, а в звездчатых клетках отмечается значительная активация PPAR β/δ [15]. Имеется единичное исследование, выявившее протективный эффект PPAR β/δ при алкогольной болезни путем снижения воспаления, оксидативного стресса, липотоксичности и ИР [29]. Агонист PPAR β/δ GW501516 повышает рост клеток гепатомы, а подавление PPAR β/δ приводит к противоположному эффекту [44].

Перспективы дальнейших исследований

Роль PPAR β/δ еще предстоит исследовать, в то время как роль PPAR α и PPAR γ в развитии метаболических болезней печени — ИР, дислипидемии, стеатоза печени, вирусных и опухолевых заболеваний — хорошо изучена. Агонисты этих рецепторов могут быть средствами профилактики и лечения упомянутых заболеваний. Применение агонистов PPAR α , индуцирующих рак печени и мочевого пузыря у мышей, в лечении рака печени остается предметом дискуссий. Длительное использование полных агонистов PPAR γ , вызывающих максимальную активацию этих рецепторов у людей, нежелательно в связи с известными побочными действиями этих препаратов. В настоящее время изучают применение «частичных» активаторов, например, тельмисартана. Необходимо также исследовать возможность применения «двойных» и «тройных» агонистов.

Список литературы

1. Бабак О.Я., Фадеенко Г.Д., Фролов В.М., Круглова О.В. Показники синдрому ендогенної «метаболічної» інтоксикації у хворих на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний з хронічним некалькульозним холециститом, при застосуванні комбінованої терапії // Сучасна гастроентерол.— 2012.— № 1 (63).— С. 19–24.
2. Голубовська О.А., Пронюк Х.О. Стеатоз, інсулінорезистентність і хронічний гепатит С: патогенетичні механізми та клінічне значення // Сучасна гастроентерол.— 2012.— № 1 (63).— С. 102–108.
3. Кайдашев И.П. NF- κ B-сигнализация как основа развития системного воспаления, инсулинорезистентности, липотоксичности, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза // Междунар. эндокринол. журн.— 2011.— № 3 (35).— С. 35–40.
4. Кайдашев И.П., Расин О.М., Микитюк М.В., Расин М.С. Аторвастатин та розиглітазон індукують апоптоз моноцитів/макрофагів крові: роль поліморфізму гена PPAR γ // Ліки.— 2007.— № 4.— С. 55.
5. Расин А.М., Кайдашев И.П., Расин М.С. Пероксисом пролифератор-активирующие рецепторы и их роль в системном воспалении, атерогенезе, артериальной гипер-

- тензії і хронічному обструктивному захворюванні легких (обзор літератури) // Укр. тер. журн.— 2006.— № 2.— С. 100—108.
6. Расін О.М., Кайдашев І.П., Расін М.С. Молекулярні механізми протизапальної дії глітазонів та статинів: роль PPAR- γ // Міжнар. ендокринол. журн.— 2007.— № 6 (12).— С. 71—76.
 7. Abdelmegeed M.A., Yoo S.H., Henderson L.E. et al. PPAR α expression protects male mice from high fat-induced non-alcoholic fatty liver // *J. Nutrition*.— 2011.— Vol. 141, N 4.— P. 603—610.
 8. Barroso E., Rodriguez-Calvo R., Serrano-Marco L. et al. The PPAR β/δ activator GW501516 prevents the down-regulation of AMPK caused by a high-fat diet in liver and amplifies the PGC-1 α -lipin 1-PPAR α pathway leading to increased fatty acid oxidation // *Endocrinology*.— 2011.— Vol. 152, N 5.— P. 1848—1859.
 9. Bishop-Bailey D., Bystrom J. Characterization of a selective peroxisome proliferator-activated receptor beta/delta (NR1C2) antagonist // *Mol. Endocrinol.*— 2011.— Vol. 22, N 2.— P. 523—529.
 10. Chen S., Li Y., Li S., Yu C. A Val227Ala substitution in the peroxisome proliferator activated receptor alpha (PPAR alpha) gene associated with non-alcoholic fatty liver disease and decreased waist circumference and waist-to-hip ratio // *J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2008.— Vol. 23, N 9.— P. 1415—1418.
 11. Desvergne B., Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism // *Endocr. Rev.*— 1999.— Vol. 20.— P. 649—688.
 12. Fernandez-Miranda C., Perez-Carreras M., Colina F. et al. A pilot trial of fenofibrate for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease // *Dig. Liv. Dis.*— 2008.— Vol. 40, N 3.— P. 200—205.
 13. Gawrieh S., Gawrieh S., Marion C. et al. Genetic variation in the peroxisome proliferator activated receptor-gamma gene is associated with histologically advanced NAFLD // *Dig. Dis. Sci.*— 2012.— Vol. 57, N 4.— P. 952—957.
 14. Goldwasser J., Cohen P., Lin W. et al. Naringenin inhibits the assembly and long-term production of infectious hepatitis C virus particles through a PPAR-mediated mechanism // *J. Hepatol.*— 2011.— Vol. 55, N 5.— P. 963—971.
 15. Hellemans K., Michalik L., Dittie A. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- β signaling contributes to enhanced proliferation of hepatic stellate cells // *Gastroenterology*.— 2003.— Vol. 124, N 1.— P. 184—201.
 16. Hsu M.C., Huang C.C., Chang H.C. et al. Overexpression of Jab1 in hepatocellular carcinoma and its inhibition by peroxisome proliferator-activated receptor ligands in vitro and in vivo // *Clin. Cancer Res.*— 2008.— Vol. 14, N 13.— P. 4045—4052.
 17. Larter C.Z., Yeh M.M., van Rooyen D.M. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- α agonist, Wy 14643, improves metabolic indices, steatosis and ballooning in diabetic mice with non-alcoholic steatohepatitis // *J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2012.— Vol. 27, N 2.— P. 341—350.
 18. Lehmann J.M. et al. An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma) // *J. Biol. Chem.*— 1995.— Vol. 270.— P. 12953—12956.
 19. Li A.C., Binder C.J., Gutierrez A. et al. Differential inhibition of macrophage foam-cell formation and atherosclerosis in mice by PPARalpha, beta/delta, and gamma // *J. Clin. Invest.*— 2004.— Vol. 114 (11).— P. 1564—1576.
 20. Li A.C., Christopher K. Glass PPAR- and LXR-dependent pathways controlling lipid metabolism and the development of atherosclerosis // *J. Lipid Res.*— Vol. 45.— P. 2161—2173.
 21. Lee C.H., Chawla A., Urbiztondo N. et al. Transcriptional repression of atherogenic inflammation: modulation by PPARdelta // *Science*.— 2003.— Vol. 302 (5644).— P. 453—457.
 22. Li G., Guo G.L. Role of class II nuclear receptors in liver carcinogenesis // *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*.— 2011.— Vol. 11, N 6.— P. 529—542.
 23. Liu S., Wu H.J., Zhang Z.Q. et al. The ameliorating effect of rosiglitazone on experimental nonalcoholic steatohepatitis is associated with regulating adiponectin receptor expression in rats // *Eur. J. Pharmacol.*— 2011.— Vol. 650, N 1.— P. 384—389.
 24. Liu S., Hatano B., Zhao M. et al. Role of peroxisome proliferator-activated receptor δ/β in hepatic metabolic regulation // *J. Biol. Chem.*— 2011.— Vol. 286, N 2.— P. 1237—1247.
 25. Moran-Salvador E., Lopez-Parra M., Garcia-Alonso V. et al. Role for PPAR γ in obesity-induced hepatic steatosis as determined by hepatocyte- and macrophage-specific conditional knock-outs // *FASEB J.*— 2011.— Vol. 25, N 8.— P. 2538—2550.
 26. Nagasawa T., Inada Y., Nakano S. et al. Effects of bezafibrate, PPAR pan-agonist, and GW501516, PPAR δ agonist, on development of steatohepatitis in mice fed a methionine- and choline-deficient diet // *Eur. J. Pharmacol.*— 2006.— Vol. 536, N 1—2.— P. 182—191.
 27. Nan Y.M., Fu N., Wu W.J. et al. Rosiglitazone prevents nutritional fibrosis and steatohepatitis in mice // *Scand. J. Gastroenterol.*— 2009.— Vol. 44, N 3.— P. 358—365.
 28. Ohshima K., Masaki Mogi, Masatsugu Horiuchi. Role of peroxisome proliferator-activated receptor- γ in vascular inflammation // *J. Int. Vasc. Med.*— 2012.— Internet resource.
 29. Pang M., de la Monte S.M., Longato L. et al. PPAR δ agonist attenuates alcohol-induced hepatic insulin resistance and improves liver injury and repair // *J. Hepatol.*— 2009.— Vol. 50, N 6.— P. 1192—1201.
 30. Paziienza V., Vinciguerra M., Andriulli A., Mangia A. Hepatitis C virus core protein genotype 3a increases SOCS-7 expression through PPAR- γ in Huh-7 cells // *J. Gen. Virol.*— 2010.— Vol. 91.— P. 1678—1686.
 31. Pettinelli P., Videla L.A. Up-regulation of PPAR- γ mRNA expression in the liver of obese patients: an additional reinforcing lipogenic mechanism to SREBP-1c induction // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2011.— Vol. 96, N 5.— P. 1424—1430.
 32. Qiu L., Lin J., Xu F. et al. Inhibition of aldose reductase activates hepatic peroxisome proliferator-activated receptor- α and ameliorates hepatosteatosis in diabetic db/db mice // *Exp. Diabetes Res.* Article ID 789730, 2012.
 33. Riserus U., Sprecher D., Johnson T. et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) δ promotes reversal of multiple metabolic abnormalities, reduces oxidative stress, and increases fatty acid oxidation in moderately obese men // *Diabetes*.— 2008.— Vol. 57, N 2.— P. 332—339.
 34. Sanderson L.M., Boekschoten M.V., Desvergne B. et al. Transcriptional profiling reveals divergent roles of PPAR α and PPAR β/δ in regulation of gene expression in mouse liver // *Physiol. Genomics*.— 2010.— Vol. 41, N 1.— P. 42—52.
 35. Sanyal A.J., Chalasani N., Kowdley K.V. et al. Pioglitazone, Vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis // *N. Engl. J. Med.*— 2010.— Vol. 362, N 18.— P. 1675—1685.
 36. Seo Y.S., Kim J.H., Jo N.Y. et al. PPAR agonists treatment is effective in a nonalcoholic fatty liver disease animal model by modulating fatty-acid metabolic enzymes // *J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2008.— Vol. 23, N 1.— P. 102—109.
 37. Shah Y.M., Morimura K., Yang Q. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor α regulates a microRNA-mediated signaling cascade responsible for hepatocellular proliferation // *Mol. Cell. Biol.*— 2007.— Vol. 27, N 12.— P. 4238—4247.
 38. Shan W., Nicol C.J., Ito S. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- β/δ protects against chemically induced liver toxicity in mice // *Hepatology*.— 2008.— Vol. 47, N 1.— P. 225—235.
 39. Shire A.M., Roberts L.R. Prevention of hepatocellular carcinoma: progress and challenges // *Minerva Gastroenterologica e Dietologica*.— 2012.— Vol. 58, N 1.— P. 49—64.
 40. Takata Y., Liu J., Yin. PPARdelta mediated antiinflammatory mechanisms inhibit angiotensin II-accelerated atherosclerosis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*.— 2008.— Vol. 105 (11).— P. 4277—4282.
 41. Tailleux A., Wouters K., Staels B. Roles of PPARs in NAFLD: potential therapeutic targets // *Biochimica et Biophysica Acta*.— 2012.— Vol. 1821, N 5.— P. 809—818.
 42. Wu C., Gilroy R., Taylor R. et al. Alteration of hepatic nuclear receptor-mediated signaling pathways in hepatitis C virus patients with and without a history of alcohol drinking // *Hepatology*.— 2011.— Vol. 54, N 6.— P. 1966—1974.
 43. Wu H.T., Chen C.T., Cheng K.C. et al. Pharmacological activation of peroxisome proliferator-activated receptor delta improves insulin resistance and hepatic steatosis in high fat diet-induced diabetic mice // *Hormone and Metabolic Research*.— 2011.— Vol. 43, N 9.— P. 631—635.
 44. Xu L., Han C., Lim K., Wu T. Cross-talk between peroxisome proliferator-activated receptor δ and cytosolic phospholipase A (2) α /cyclooxygenase-2/prostaglandin E (2) signaling pathways in human hepatocellular carcinoma cells // *Cancer Research*.— 2006.— Vol. 66, N 24.— P. 11859—11868.

45. Ye J.M., Tid-Ang J., Turner N. et al. PPAR δ agonists have opposing effects on insulin resistance in high fat-fed rats and mice due to different metabolic responses in muscle // *Br. J. Pharmacol.*— 2011.— Vol. 163, N 3.— P. 556—566.
46. Youssef J., Badr M. Enhanced hepatocarcinogenicity due to agonists of peroxisome proliferator-activated receptors in senescent rats: role of peroxisome proliferation, cell proliferation, and apoptosis // *Sci. World J.*— 2002.— Vol. 2.— P. 1491—1500.
47. Zandbergen F., Plutzky J. PPARalpha in atherosclerosis and inflammation // *Biochim. Biophys. Acta.*— 2007.— N 1771 (8).— P. 972—82.
48. Zhang F., Lu Y., Zheng S. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ cross-regulation of signaling events implicated in liver fibrogenesis // *Cell. Signal.*— 2012.— Vol. 24, N 3.— P. 596—605.

М.С. Расін

Українська медична стоматологічна академія, Полтава

Роль рецепторів, які активують проліферацію пероксисом, у патології печінки

Рецептори, які активують проліферацію пероксисом (PPAR) — ядерні транскрипційні фактори, які активуються лігандами, із сімейства гормональних рецепторів. Усі ізоформи (PPAR α , PPAR β/δ , PPAR γ), експресовані в печінці, регулюють метаболізм жирів і вуглеводів, холестерину і жовчних кислот, процеси запалення, регенерації та диференціації/проліферації клітин печінки. Роль PPAR β/δ ще належить дослідити, тоді як роль PPAR α і PPAR γ у розвитку метаболічних хвороб печінки (інсулінорезистентність, дисліпідемія, стеатоз печінки, вірусні та пухлинні захворювання) добре вивчено. Агоністи цих рецепторів можуть бути засобами профілактики та лікування цих захворювань. Застосування агоністів PPAR α , які індукують рак печінки і сечового міхура у мишей, у лікуванні раку печінки залишається предметом дебатів. Тривале застосування повних агоністів PPAR γ , які спричиняють максимальну активацію цих рецепторів у людей, небажане через відомі побічні ефекти цих препаратів. Нині розробляються підходи із використанням «часткових» активаторів, наприклад, тельмісартану. Необхідно також дослідити можливість застосування «подвійних» і «потрійних» агоністів.

Ключові слова: жирова хвороба печінки, гепатокарцинома, рецептори, які активують проліферацію пероксисом.

M.S. Rasin

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava

The role of peroxysome proliferator-activated receptors in liver pathology

The peroxysome proliferator-activated receptors (PPAR) are the ligand-activated nuclear transcription factor from the family of hormone receptors. All expressed in the liver isoforms (PPAR α , PPAR β/δ , PPAR γ) are regulate the metabolism of fats and carbohydrates, cholesterol and bile acids, processes of inflammation, regeneration and differentiation/proliferation of liver cells. The role of PPAR β/δ requires further investigations, while the role of PPAR α and PPAR γ in the development of metabolic diseases of the liver: insulin resistance, dyslipidemia, hepatosteatosis, viral and tumor hepatic diseases have been studied well. The agonists of these receptors can serve as the agents for prevention and treatment of these diseases. The use of PPAR α agonists for liver cancer treatment is being currently debated, as they induce liver cancer and bladder cancer in mice. The prolonged use of complete PPAR γ agonists, causing maximal activation of these receptors in people, is undesirable due to the known side effects of these drugs. Currently the approaches have been developed for the use of «partial» activators, such as telmisartan. Moreover the possibilities of the use of the «double» and «triple» agonists seems to be rational.

Key words: fatty liver disease, hepatocarcinoma, peroxysome proliferator-activated receptors.

Контактна інформація

Расін Михайло Сахнович, д. мед. н., проф.
36038, м. Полтава, вул. Енгельса, 27а
Тел. (532) 67-62-69

Стаття надійшла до редакції 31 січня 2013 р.