



М. С. Расин, Н. Д. Герасименко, Н. И. Дегтярь
Украинская медицинская стоматологическая академия, Полтава

Транскрипционная регуляция в патогенезе хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта: роль рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом

PPAR экспрессированы в клетках эпителия всех отделов желудочно-кишечного тракта, что обосновывает целесообразность изучения их роли в патогенезе хронических заболеваний пищеварительного тракта. PPAR γ противодействуют воспалению слизистой оболочки, ассоциированному с *Helicobacter pylori*, и воспалительным процессам в кишечнике. Имеются экспериментальные данные о подобном эффекте PPAR α и PPAR β/δ . Изучение роли PPAR в физиологии и патологии желудочно-кишечного тракта, находится на начальной стадии и значительно отстают от подобных работ в кардиологии. В настоящее время продолжается поиск двойных и тройных агонистов PPAR, которые могут быть новыми терапевтическими средствами для лечения воспалительных и гиперпролиферативных гастропатий.

Ключевые слова: рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом (PPAR), воспаление, желудочно-кишечный тракт.

В основе большинства хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) лежат процессы хронического воспаления, ассоциированные с наличием патогенной микрофлоры, аутоиммунными реакциями либо с нервно-эндокринными нарушениями [1]. Хроническое вялотекущее воспаление лежит в основе многих патологических процессов, в том числе атеросклероза, артериальной гипертензии, сахарного диабета (СД) 2 типа, хронического обструктивного заболевания легких, опухолевых процессов и др. [3]. Это позволяет говорить о синтропии внутренней патологии и искать общие элементы в ее развитии. Последнее десятилетие ознаменовалось прогрессом в изучении роли ядерных транскрипционных факторов (ЯТФ) — рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом (PPAR), в физиологии и патологии [14]. Установлена их противовоспалительная активность при многих заболеваниях [3]. PPAR экспрессированы в клетках эпителия всех отделов ЖКТ,

что является обоснованием изучения их роли в патогенезе хронических заболеваний пищеварительного тракта.

Молекулярный механизм действия и содержание в тканях PPAR, роль изомеров PPAR в патогенезе

PPAR принадлежат к суперсемейству 48 гормональных ЯТФ, осуществляющих транскрипционный контроль внутриклеточного метаболизма и энергетического гомеостаза [14]. Известны три изомера: PPAR α , PPAR γ и PPAR β/δ , кодируемые разными генами и имеющие разное представительство в тканях. В отличие от других гормональных ЯТФ, имеющих строго специфичные лиганды (например, глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны), PPAR активируются широким спектром метаболитов и синтетических активаторов с разной структурой и в большей концентрации (2–50 мкмоль/л). Природными лигандами PPAR являются нативные и окисленные жирные кислоты (ЖК) и их производные [14].

Функциональная активность всех изомеров PPAR реализуется после их димеризации с внутриклеточным протеином — ретиноид-Х-рецептором (RXR). После стимуляции лигандами от димера отщепляется корепрессор и присоединяется коактиватор. Комплекс PPAR/RXR, присоединяясь к специфическим участкам в промотерах генов, активирует транскрипцию множества генов, участвующих в жировом и углеводном обмене, процессах воспаления и пролиферации [14].

PPAR могут негативно влиять на транскрипцию генов путем трансрепрессии, подавляя активность других ЯТФ, в частности основного провоспалительного ЯТФ-каппа В (NF-κB), активирующего протеина-1 (AP-1) и других [13], с чем связывают их противовоспалительный эффект.

PPARα

PPARα распространены преимущественно в печени, кардиомиоцитах, корковом веществе почек, скелетных мышцах, ЖКТ, то есть в тканях с высокой способностью к окислению ЖК. Лигандами PPARα являются ненасыщенные ЖК (НЖК) с длинной цепью: линолевая, линоленовая и арахидоновая (больше, чем у остальных двух 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 (НСПВС) и фибраты. Способность последних вызывать бурную пролиферацию пероксисом у грызунов стала причиной открытия PPARα [14]. Последний контролирует экспрессию наиболее важных лимитирующих ферментов митохондриального окисления ЖК. Жизненно важная роль PPARα проявляется при голодании. Так, у мышей с удаленным геном PPARα 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. PPARα также увеличивает экспрессию аполипопротеида А1, главного белка липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Содержание митохондриальной ГМГ-КоА-синтазы, аполипопротеидов А1 и А2 повышается при активации PPARα. Это приводит к увеличению концентрации ЛПВП и снижению уровня триглицеридов (ТГ), что лежит в основе позитивного эффекта фибратов у пациентов с гипертриглицеридемией. PPARα регулирует гомеостаз холестерина (ХЛ), ингибируя его эстерификацию и стимулируя поглощение неэстерифици-

рованного ХЛ макрофагами [29]. Исследования при экспериментальном АС подтвердили антиатерогенную роль PPARα [14], что соответствует результатам рандомизированных клинических испытаний (см. ниже) гемифиброзила у мужчин, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС), свидетельствующим о значительном уменьшении случаев фатального и нефатального инфаркта миокарда. Этот эффект лишь частично связан с повышением уровня ЛПВП и больше коррелирует с действием PPARα в макрофагах [43]. Фибраты снижают уровень системного воспаления, уменьшая продукцию провоспалительных цитокинов клетками иммунной системы [36]. В культурах клеток PPARα угнетает транскрипцию провоспалительных генов путем трансрепрессии NF-κB и АТ-1. Таким образом, на системном, на тканевом и клеточном уровне PPARα демонстрирует противовоспалительную активность [7].

PPARγ

PPARγ имеет две изоформы — PPARγ1 и PPARγ2, последняя содержит 30 дополнительных аминокислот в N-терминале. PPARγ2 экспрессирована почти исключительно в жировой ткани, тогда как PPARγ1 содержится в макрофагах, ЭС, толстом кишечнике и селезенке, обнаружены также в скелетной и сердечной мышце, печени, мочевом пузыре. Основное место действия PPARγ — жировая ткань и макрофаги [14]. Физиологическая роль заключается в контроле адипогенеза, кругооборота ЖК и воспаления. При избыточном питании PPARγ стимулируют образование новых адипозитов и направляют избыток ЖК в подкожную, метаболически мало активную жировую ткань. Таким образом они снижают содержание нативных и окисленных ЖК в мышечной ткани и печени, уменьшают липотоксичность, что приводит к восстановлению чувствительности к инсулину [2].

Агонисты PPARγ — тиазолидиноны (ТЗД) — увеличивают экспрессию генов преимущественно в адипозитах. Активация PPARγ увеличивает реализацию ЖК из хиломикронов и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) в жировой ткани, активирует экспрессию генов транспорта ЖК, их синтез и эстерификацию и продукцию адипонектина. ТЗД снижают уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), особенно малых плотных частиц [14]. Распространенный мононуклеотидный полиморфизм PPARγ Pro12Ala с пониженной транскрипционной активностью не только не повышает риск развития СД 2 типа и АС, но и частично (на 25 %)

предохраняет носителей 12Ala-аллеля от этих заболеваний [5]. Этот парадокс был отмечен давно и, по мнению ряда авторов, объясняется наличием оптимального диапазона реакции PPAR γ на стимуляцию с одинаковым эффектом как полного прекращения функции, так и чрезмерной стимуляции [52].

PPAR γ угнетает продукцию жировой тканью и макрофагами провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли α (ФНО- α), ИЛ-6, резистина и других провоспалительных цитокинов [32]. ТЗД, как и фибраты, обладают противовоспалительной активностью на системном и локальном уровне [22]. PPAR γ экспрессированы во всех клетках иммунной системы.

Согласно данным К. Oshima и соавт. [37], лиганды PPAR γ снижают экспрессию провоспалительных цитокинов Т-лимфоцитами, уменьшают продукцию ИЛ-2 и воспаление в кишечнике путем перехода от Th1-ответа к Th2-ответу. Большинство исследований указывают на апоптотический эффект эндогенных и синтетических лигандов PPAR γ в отношении нормальных В-лимфоцитов и клеток В-лимфомы. Лиганды PPAR γ угнетают продукцию ИЛ-12 и других цитокинов и хемокинов СХСЛ1, ингибируют созревание дендритных клеток и уменьшают экспрессию CD1a, CD40, CD80, CD83 и хемокинов. Это свидетельствует о том, что активация PPAR γ уменьшает способность ДК стимулировать пролиферацию лимфоцитов и их антиген-специфический ответ при воспалении. Во многих исследованиях показано, что PPAR γ экспрессированы в нейтрофилах и подавляют их воспалительную миграцию и инфильтрацию в зоны воспаления, в том числе в зоны атеросклеротического поражения эндотелия [19].

PPAR β/δ

PPAR β/δ в отличие от PPAR α и PPAR γ , имеющих ограниченные зоны распределения в тканях, широко распространены. PPAR β/δ является главным регулятором липидного обмена в мышцах, составляющих до 50 % массы тела. Активация PPAR β/δ в мышцах, жировой ткани и печени ведет к улучшению липидного профиля и снижению жировых отложений аналогично действию PPAR γ [9]. Селективный агонист PPAR β/δ — GW501516 увеличивал уровень циркулирующих ЛПВП, снижал содержание ТГ и инсулина у мышей с СД и макак-резус с ожирением [9]. Эти данные, наряду с другими, обосновывают продвижение GW501516 в клинику для лечения ДЛП и АС у больных СД 2 типа [9]. PPAR β/δ контролируют воспалительный статус

моноцитов/макрофагов частично путем ассоциации/диссоциации с транскрипционным ко-репрессором В-клеточной лимфомы-6 (BCL-6) [26]. В моделях экспериментального АС показано подавление PPAR β/δ многих провоспалительных факторов и цитокинов: интерферона- γ , ФНО- α , моноцитарного хемоаттрактивного протеина-1, СС-хемокинового рецептора-2, VCAM-1, ICAM-1, ИЛ-1 и ИЛ-6, интерферона, стимулирующего гена 20, СХС-хемокина лиганда -7 и -21, резистина, RGS4, RGS5, тканевого ингибитора металлопротеаз-3, ПАИ-1, лептина и остеопоэтина [35]. PPAR β/δ осуществляют противовоспалительный эффект путем трансрепрессии активности основных провоспалительных ЯТФ — NF- κ B и AT-1, подобно их действию в макрофагах [26].

Всем трем типам PPAR свойственен противовоспалительный и антипролиферативный эффекты, все они экспрессированы в эпителии пищеварительного тракта и, следовательно, могут принимать участие в патогенезе воспалительных и опухолевых заболеваний ЖКТ. Ниже мы рассмотрим полученные до июля 2012 г. данные по этому вопросу.

Экспрессия PPAR в организме, инфицированном *Helicobacter pylori*

В нескольких исследованиях установлено увеличение экспрессии PPAR γ при наличии *Helicobacter pylori* [17, 24, 46]. Р. С. Konturek и соавт. [24] установили существенное повышение экспрессии гена и протеина PPAR γ в слизистой оболочке желудка у лиц с *H. pylori*-позитивным раком желудка по сравнению с *H. pylori*-негативным. Эрадикация *H. pylori* снижала экспрессию PPAR γ [46]. Ранее теми же авторами было установлено, что экспрессия PPAR γ была существенно выше у 18 пациентов с *H. pylori*-позитивным гастритом по сравнению с 21 пациентом с отсутствием инфекции. Другие авторы [17] установили, что у детей с *H. pylori*-позитивным гастритом увеличена экспрессия циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и PPAR γ . Экспрессия ЦОГ-2 контролируется PPAR γ и играет важную роль в воспалении и карциногенезе [20].

Роль активации PPAR γ в развитии инфекции *H. pylori*

Противовоспалительный эффект PPAR γ установлен во многих исследованиях. Его молекулярный механизм рассмотрен нами в одной из предыдущих публикаций [4]. Основным моментом является подавление путем трансрепрессии провоспалительной активности NF- κ B [15].

Продемонстрировано, что активация PPAR γ подавляет индуцированный *H. pylori* апоптоз эпителия желудка и что этот эффект осуществляется путем подавления воспалительной активности NF- κ B [16]. Показано, что сиглитазон — лиганд-активатор PPAR γ подавляет воспаление слизистой оболочки и выделение бактериальных липополисахаридов на ее поверхности [45]. Эти данные свидетельствуют о терапевтической эффективности агонистов PPAR γ при воспалительных процессах, ассоциированных с *H. pylori*. Сиглитазон подавляет синтез липополисахаридов *H. pylori* путем Src-киназы-зависимой трансактивации EGER [45].

Роль PPAR γ в развитии ассоциированного с *H. pylori* рака желудка

Рак желудка остается второй по частоте причиной смерти от онкологических заболеваний в мире [12]. Установлено, что PPAR γ обладает антипролиферативной и пролиферативной активностью [35]. В исследованиях *in vitro* установлено, что PPAR γ останавливает размножение и апоптоз клеток рака желудка [10, 11, 27, 44, 50]. Эти данные подтверждены на резекционном материале. Выявлено перераспределение PPAR γ между ядром и цитоплазмой на разных стадиях карциногенеза: чем ниже дифференцированы клетки эпителия, тем больше содержание PPAR γ в цитоплазме, тогда как в норме этот протеин является внутриядерным [18]. Ингибиторный эффект PPAR γ в отношении рака желудка связан с подавлением ряда факторов роста, экспрессии ЦОГ-2, p27, p21, p53 и гастрин [25]. Розиглитазон — агонист PPAR γ подавляет рост инфицированных *H. pylori* эпителиальных клеток желудка. Этот эффект ассоциирован с подавлением экспрессии Skp2 и, соответственно, с аккумуляцией p27.

Генетические исследования

Распространенный в европейской популяции полиморфизм PPAR γ Pro12Ala ассоциируется со сниженной лиганд-активацией PPAR γ и уменьшением частоты таких заболеваний как СД 2 типа и колоректальный рак [23]. Ряд исследований указывают на обратную ассоциацию, то есть на повышение частоты рака желудка у лиц с наличием 12Ala-аллеля [8, 49, 54]. В недавно проведенном метаанализе [54] установлено, что носители этого аллеля в 2,31 раза чаще болеют раком желудка. Это указывает на различия в карциногенезе желудка и колоректального рака.

Роль полиморфизма Pro12Ala в язвенной болезни остается противоречивой, что может быть

связано с разными этиологическими факторами заболевания.

Полученные данные свидетельствуют о важной роли PPAR γ и мутаций их гена в развитии рака желудка.

В эксперименте установлено, что агонист PPAR α — бензафибрат оказывает цитопротективный и противовоспалительный эффекты в разных моделях язвенной болезни [38].

Роль PPAR в воспалительных заболеваниях кишечника

Хронические колиты (ХК), болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) — хронические рецидивирующие воспалительные процессы, иногда наблюдаемые, начиная с раннего детства. PPAR γ экспрессированы в эпителии, макрофагах и лимфоцитах кишечника. Установлено снижение экспрессии PPAR γ на уровне РНК и протеина как в зонах воспаления, так и в интактных зонах при ЯК по сравнению с БК [15]. В другом исследовании уменьшение экспрессии PPAR γ выявлено только в период обострения ЯК [55]. Предполагают, что противовоспалительная активность PPAR γ проявляется как подавлением сигнальных путей TLR 4/NF- κ B, так и смещением регуляторных факторов макрофагов от M1 к M2 и дендритных клеток от De к Dt [47].

Первоначальные данные об участии PPAR γ в воспалительных процессах в кишечнике были получены при моделировании колита у мышей декстран сульфатом натрия. В этих исследованиях синтетические агонисты PPAR γ — троглитазон и розиглитазон драматически снижали воспаление кишечника и экспрессию цитокинов в генетических линиях мышей с раком кишечника путем ингибирования NF- κ B [48]. Это было подтверждено на моделях колита, вызванного тринитробензолсульфоновой кислотой, другими химическими компонентами, ишемией, бактериями, и генетически обусловленных [6]. Анализ этих данных показал, что натуральные и синтетические лиганды PPAR γ эффективны в лечении острых и хронических моделей воспаления кишечника. Профилактический эффект более выражен, чем лечебный, а терапевтический эффект был сильнее в тканях с большей экспрессией PPAR γ . Эти данные свидетельствуют о большем значении агонистов PPAR γ для поддержания, а не индукции ремиссии воспалительных заболеваний кишечника [25].

5-аминосалициловая кислота (5-АСК) — наиболее старый противовоспалительный агент для лечения ЯК — является синтетическим лигандом PPAR γ [42]. В соответствии с этим клиниче-

ские исследования показали высокую эффективность розиглитазона как монотерапии [28] и в сочетании с 5АСК или сульфосалазином [30]. Розиглитазон восстанавливал активность PPAR γ , сниженную в 4 раза до начала лечения, и был эффективен наравне с мезалазином в лечении дистального ЯК [39].

Данные о позитивном клиническом эффекте PPAR γ при БК отсутствуют.

Продолжаются интенсивные исследования роли PPAR β/δ в физиологии и патологии кишечника [39]. Установлено, что эти рецепторы осуществляют гомеостатическую регуляцию пролиферации/дифференциации эпителия кишечника. Агонисты PPAR β/δ оказывают противовоспалительный эффект при ХК. Результаты исследований их действия при раке кишечника противоречивы.

PPAR и опухоли ЖКТ

Метаанализ G. Lu и соавт. (2010) [33] подтвердил наличие ассоциации между полиморфизмами 34C>G и риском рака толстого кишечника, а 289 S>C — с полипозом кишечника с развитием аденокарциномы. Исследования на экспериментальных моделях у животных с про- и антикарциногенными агентами выявили важную роль PPAR γ как противоопухолевого фактора у нормальных организмов [13]. В сравнительных исследованиях экспрессии PPAR γ в нормальном пищевом, пищевом Барретта и при аденокарциноме установлена тенденция к повышению экспрессии PPAR γ в ряду от нормальной ткани к аденокарциноме и к снижению уровня дифференциации [53]. Сходные данные получены у людей с раком желудка при иммуногистохимическом исследовании биоптатов [34] и изучении материала резекций [44]. Обнаружено повышение экспрессии PPAR γ при дисплазии эпителия желудка по сравнению с хроническим гастритом [56]. Агонисты PPAR γ оказывают антипролиферативный эффект на клеточных линиях рака желудка путем усиления апоптоза и подавления клеточного цикла на стадии G1 [38].

Антагонист PPAR γ — лизофосфатидиловая кислота угнетает пролиферацию клеток рака толстого кишечника линии HT-29 [51]. Имеются сведения как о про-, так и об антитуморозном влиянии PPAR γ и PPAR β/δ [41]. Некоторые эф-

фекты PPAR γ блокируются PPAR β/δ . Есть сведения об увеличении частоты метастазов рака в печень [57].

Таким образом, в экспериментах на клеточном уровне не доказана возможность использования агонистов PPAR в качестве средств лечения рака кишечника. Однако следует помнить, что PPAR оказывают мощное воздействие на обмен углеводов, липидов и состояние хронического воспалительного процесса, в частности при дислипидемии, ожирении, метаболическом синдроме и хроническом воспалении кишечника, являющихся факторами риска рака кишечника, поэтому активность PPAR в целом является фактором профилактики хронических воспалительных заболеваний и рака кишечника. В связи с этим необходимо напомнить, что натуральными лигандами всех трех типов PPAR являются ЖК и их производные. Диета типа «средиземноморской» (с высоким соотношением ненасыщенных и насыщенных ЖК и ω 3- и ω 6-полиненасыщенных ЖК) и физическая тренировка оказывают наибольшее позитивное влияние на сигнальные системы PPAR и хронический воспалительный процесс, то есть профилактическое действие относительно воспалительных и опухолевых заболеваний ЖКТ.

Выводы

Все три изоформы PPAR экспрессированы в эпителии ЖКТ и оказывают противовоспалительный и антипролиферативный эффект при воспалительных заболеваниях кишечника. Наиболее исследована роль PPAR γ , которые противодействуют воспалению слизистой оболочки, ассоциированному с *H. pylori*, и воспалительным процессам в кишечнике. Имеются экспериментальные данные о подобном эффекте PPAR α и PPAR β/δ .

Перспективы дальнейших исследований. Роль PPAR в физиологии и патологии ЖКТ окончательно не установлена. Эти исследования значительно отстают от подобных работ в кардиологии. В настоящее время продолжается поиск двойных и тройных агонистов PPAR, которые, как следует из изложенного выше, могут стать новыми терапевтическими средствами для лечения воспалительных и гиперпролиферативных гастропатий.

Список литературы

1. Бабак О. Я., Шапошнікова Ю. Н. Эзофагеальные и экстраэзофагеальные проявления ГЭРБ: основы диагностики и лечения // Мистецтво лікування. — 2005. — № 3 (19). — С. 3—12.
2. Кайдашев И. П. NF-κB-сигнализация как основа развития системного воспаления, инсулинорезистентности, липотоксичности, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза // Междунар. эндокринол. журн. — 2011. — № 3 (35). — С. 35—40.
3. Расин А. М., Кайдашев И. П., Расин М. С. Peroxisome proliferator-activated receptors and their role in systemic inflammation, atherogenesis, arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease (review of literature) // Укр. тер. журн. — 2006. — № 2. — С. 100—108.
4. Расин А. М., Кайдашев И. П., Расин М. С. Значение полиморфизма гена PPARγ в противовоспалительной активности atorvastatina и PPa // Імунологія і алергологія. — 2007. — № 2. — С. 16—18.
5. Расин О. М., Кайдашев І. П., Расин М. С. Молекулярні механізми протизапальної дії глітазонів та статинів: роль PPAR-γ // Міжнар. ендокринол. журн. — 2007. — № 6 (12). — С. 71—76.
6. Annesse V. et al. PPARγ in inflammatory bowel disease // PPARRes. 2012. — P. 620—839.
7. Babaev V. R., Major A. S., Zhu T. et al. Macrophage expression of PPAR-alpha inhibits atherosclerotic lesion formation in LDL-receptor deficient mice // Circulation. — 2001. — Vol. 104 (suppl. II). — P. 11—45.
8. Bazargani A., Khoramrooz S. S., Kamali-Sarvestani E. et al. Association between peroxisome proliferator-activated receptor-γ gene polymorphism (Pro12Ala) and Helicobacter pylori infection in gastric carcinogenesis // Scand. J. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 45 (10). — P. 1162—1167.
9. Bishop-Bailey D., Bystrom O. Emerging roles of peroxisome proliferator-activated receptor-β/δ in inflammation // Pharmacol. Therapeut. — 2009. — Vol. 124. — P. 141—150.
10. Chen Y.-X., Zhong X.-Y., Qin Y.-F. et al. 15d-PGJ2 inhibits cell growth and induces apoptosis of MCG-803 human gastric cancer cell line // World J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 9 (10). — P. 2149—2153.
11. Cheon C. W., Kim D. H., Kim D. H. et al. Effects of ciglitazone and troglitazone on the proliferation of human stomach cancer cells // World J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 15 (3). — P. 310—320.
12. Crew K. D., Neugut A. I. Epidemiology of gastric cancer // World J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 12 (3). — P. 354—362.
13. Dai Y., Qiao L., Kwok W. C. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-γ contributes to the inhibitory effects of embelin on colon carcinogenesis // Cancer Res. — 2009. — Vol. 69, N 11. — P. 4776—4783.
14. Desvergne B., Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism // Endocr. Rev. — 1999. — Vol. 20. — P. 649—688.
15. Dubuquoy L., Jansson E., Deeb S. et al. Impaired expression of peroxisome proliferator-activated receptor γ in ulcerative colitis // Gastroenterology. — 2003. — Vol. 124 (5). — P. 1265—1276.
16. Gupta R. A., Polk D. B., Krishna U. et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor γ suppresses nuclear factor κB-mediated apoptosis induced by Helicobacter pylori in gastric epithelial cells // J. Biol. Chem. — 2001. — Vol. 276 (33). — P. 31059—31066.
17. Haruna H., Shimizu T., Ohtsuka Y. et al. Expression of COX-1, COX-2, and PPAR-γ in the gastric mucosa of children with Helicobacter pylori infection // Pediatr. Intern. — 2008. — Vol. 50 (1). — P. 1—6.
18. He Q., Chen J., Lin H.-L., Hu P.-J., Chen M.-H. Expression of peroxisome proliferator-activated receptor γ, E-cadherin and matrix metalloproteinases-2 in gastric carcinoma and lymph node metastases // Chinese Med. J. — 2007. — Vol. 120 (17). — P. 1498—1504.
19. Hirabara S. M. et al. Molecular targets related to inflammation and insulin resistance and potential interventions // J. Biomed. Biotechnol. Internet resource. Vol. 2012 (2012).
20. Inoue H., Tanabe T., Umesono K. Feed back control of cyclooxygenase-2 expression through PPARγ // J. Biol. Chem. — 2000. — Vol. 275 (36). — P. 28028—28032.
21. Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E. Cancer statistics, 2010. CA // Cancer J. Clin. — 2010. — Vol. 60 (5). — P. 277—300.
22. Karagiannis E. et al. The IRIS V study: pioglitazone improves systemic chronic inflammation in patients with type 2 diabetes under daily routine condition // Diabetes Technol. Ther. — 2008. — Vol. 10 (3). — P. 1206—1259.
23. Koh W.-P., Yuan J. M., van den Berg D. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γ gene polymorphisms and colorectal cancer risk among Chinese in Singapore // Carcinogenesis. — 2006. — Vol. 27 (9). — P. 1797—1802.
24. Konturek P. C., Kania J., Kukharsky V. et al. Implication of peroxisome proliferator-activated receptor γ and proinflammatory cytokines in gastric carcinogenesis: link to Helicobacter pylori-infection // J. Pharmacol. Sci. — 2004. — Vol. 96 (2). — P. 134—143.
25. Lee Jong-Min. et al. The Role of PPARγ in Helicobacter pylori infection and gastric carcinogenesis // PPARRes. — 2012. — Vol. 2012. — P. 687570.
26. Lee C. H., Chawla A., Urbiztondo N. et al. Transcriptional repression of atherogenic inflammation: modulation by PPAR delta // Science. — 2003. — Vol. 302 (5644). — P. 453—457.
27. Leung W. K., Bai A. H. C., Chan V. Y. W. et al. Effect of peroxisome proliferator activated receptor γ ligands on growth and gene expression profiles of gastric cancer cells // Gut. — 2004. — Vol. 53 (3). — P. 331—338.
28. Lewis J. D., Lichtenstein G. R., Deren J. J. et al. Rosiglitazone for active ulcerative colitis: a randomized placebo-controlled trial // Gastroenterology. — 2008. — Vol. 134 (3). — P. 688—695.
29. Li A. C., Binder C. J., Gutierrez A. et al. Differential inhibition of macrophage foam-cell formation and atherosclerosis in mice by PPAR alpha, beta/delta, and gamma // J. Clin. Invest. — 2004. — Vol. 114 (11). — P. 1564—1576.
30. Liang H. L., Ouyang Q. A clinical trial of rosiglitazone and 5-aminosalicylate combination for ulcerative colitis // Zhonghua Nei ke Za Zhi. — 2006. — Vol. 45 (7). — P. 548—551.
31. Liao S.-Y., Zeng Z.-R., Leung W. K. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma Pro12Ala polymorphism, Helicobacter pylori infection and non-cardia gastric carcinoma in Chinese // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2006. — Vol. 23 (2). — P. 289—294.
32. Libby P., Paul M., Ridker V., Göran K. Inflammation in atherosclerosis from pathophysiology to practice // JACC. — 2009. — Vol. 54, N 23.
33. Lu G. L., Li H. L., Huang J. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-γ 34C>G polymorphism and colorectal cancer risk: a meta-analysis // World J. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 16, N 17. — P. 2170—2175.
34. Ma X. M., Yu H., Huai N. Peroxisome proliferator-activated receptor-γ is essential in the pathogenesis of gastric carcinoma // World J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 15, N 31. — P. 3874—3883.
35. Michalik L., Desvergne B., Wahli W. Peroxisome-proliferator-activated receptors and cancers: complex stories // Nat. Rev. Cancer. — 2004. — Vol. 4 (1). — P. 61—70.
36. Okopień B. et al. Monocyte release of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta in primary type IIa and IIb dyslipidemic patients treated 36 with statins or fibrates // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 2005. — Vol. 46 (3). — P. 377—386.
37. Ohshima K., Masaki Mogi, Masatsugu Horiuchi. Role of peroxisome proliferator-activated receptor-γ in vascular inflammation // J. Intern. Vasc. Med. — 2012. — Vol. 2012.
38. Pathak R. et al. Effect of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha agonist (bezafibrate) on gastric secretion and gastric cytoprotection in rats // Fundam. Clin. Pharmacol. — 2007. — Vol. 21 (3). — P. 291—296.
39. Peters J. M., Hollingshead H. E., Gonzalez F. J. Role of peroxisome-proliferator-activated receptor beta/delta (PPARbeta/delta) in gastrointestinal tract function and disease // Clin. Sci. (Lond). — 2008. — Vol. 115 (4). — P. 107—127.
40. Prasad K. N., Saxena A., Ghoshal U. C. et al. Analysis of Pro12Ala PPAR gamma polymorphism and Helicobacter pylori infection in gastric adenocarcinoma and peptic ulcer disease // Ann. Oncol. — 2008. — Vol. 19 (7). — P. 1299—1303.

41. Röhrl C., Kaindl U., Konecny I. et al. Peroxisome-proliferator-activated receptors γ and β/δ mediate vascular endothelial growth factor production in colorectal tumor cells // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* — 2011. — Vol. 137, N 1. — P. 29–39.
42. Rousseaux C., Lefebvre B., Dubuquoy L. et al. Intestinal anti-inflammatory effect of 5-aminosalicylic acid is dependent on peroxisome proliferator-activated receptor- γ // *J. Exp. Med.* — 2005. — Vol. 201 (8). — P. 1205–1215.
43. Rubins H.B., Robins S.J., Collins D. et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 341. — P. 410–418.
44. Sato S., Ishihara K., Kawashima et al. Expression of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γ in gastric cancer and inhibitory effects of PPAR γ agonists // *Br. J. Cancer.* — 2000. — Vol. 83, N 10. — P. 1394–1400.
45. Slomiany B.L., Slomiany A. Role of epidermal growth factor receptor transactivation in PPAR γ -dependent suppression of *Helicobacter pylori* interference with gastric mucin synthesis // *Inflammopharmacology.* — 2004. — Vol. 12 (2). — P. 177–188.
46. Son S.H., Kim H.K., Ji J.S. et al. Expression of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma in *Helicobacter pylori*-infected gastric epithelium // *Korean J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 49 (2). — P. 72–78.
47. Spiegelman B.M. PPAR- γ : adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor // *Diabetes.* — 1998. — Vol. 47 (4). — P. 507–514.
48. Su C.G., Wen X., Bailey S.T. et al. A novel therapy for colitis utilizing PPAR- γ ligands to inhibit the epithelial inflammatory response // *J. Clin. Invest.* — 1999. — Vol. 104 (4). — P. 383–389.
49. Tahara T., Arisawa T., Shibata T. et al. Influence of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γ Plo12Ala polymorphism as a shared risk marker for both gastric cancer and impaired fasting glucose (IFG) in Japanese // *Dig. Dis. Sci.* — 2008. — Vol. 53 (3). — P. 614–621.
50. Takahashi N., Okumura T., Motomura W. et al. Activation of PPAR γ inhibits cell growth and induces apoptosis in human gastric cancer cells // *FEBS Letters.* — 1999. — Vol. 455 (1–2). — P. 135–139.
51. Tsukahara S., Hanazawa T., Kobayashi Y., Murakami-Murofushi K. Cyclic phosphatidic acid decreases proliferation and survival of colon cancer cells by inhibiting peroxisome proliferator-activated receptor γ // *Prostaglandins and other Lipid Mediators.* — 2010. — Vol. 93, N 3–4. — P. 126–133.
52. Walczak R., Tontonoz P. PPARadigms and PPARadoxes: expanding roles for PPAR γ in the control of lipid metabolism // *J. Lipid Research.* — 2002. — Vol. 43. — P. 176–185.
53. Wang R., Wang Z., Zhang D.Li, Yu Y. Enhanced PPAR- γ expression may correlate with the development of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma // *Oncol. Res.* — 2011. — Vol. 19, N 3–4. — P. 141–147.
54. Xu W., Li Y., Wang X. et al. PPAR γ polymorphisms and cancer risk: a meta-analysis involving 32,138 subjects // *Oncol. Rep.* — 2010. — Vol. 24 (2). — P. 579–585.
55. Yamamoto-Furusho J.K. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR- γ) expression is downregulated in patients with active ulcerative colitis // *Inflamm. Bowel Dis.* — 2011. — Vol. 17 (2). — P. 680–681.
56. Yao F. Liu, Sun L. et al. Upregulation of PPAR γ in tissue with gastric carcinoma // *Hybridoma.* — 2010. — Vol. 29, N 4. — P. 341–343.
57. Yoshinaga M., Taki K., Somada S. et al. The expression of both peroxisome proliferator-activated receptor delta and cyclooxygenase-2 in tissues is associated with poor prognosis in colorectal cancer patients // *Dig. Dis. Sci.* — 2011. — Vol. 56, N 4. — P. 1194–1200.

М. С. Расін, Н. Д. Герасименко, Н. І. Дігтяр
Українська медична стоматологічна академія, Полтава

Транскрипційна регуляція в патогенезі хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту: роль рецепторів, які активують проліферацію пероксисом

PPAR експресовані в клітинах епітелію усіх відділів шлунково-кишкового тракту, що обґрунтовує доцільність вивчення їх ролі в патогенезі хронічних захворювань травного каналу. PPAR γ протидіють запаленню слизової оболонки шлунка, асоційованому з *Helicobacter pylori*, і запальним процесам у кишечнику. Існують експериментальні дані щодо подібного ефекту PPAR α і PPAR β/δ . Дослідження ролі PPAR у фізіології та патології шлунково-кишкового тракту перебувають на початковій стадії і значно відстають від подібних робіт у кардіології. Нині триває пошук подвійних і потрійних агоністів PPAR, які можуть бути новими терапевтичними засобами для лікування запальних і гіперпроліферативних гастропатій.

Ключові слова: рецептори, які активують проліферацію пероксисом (PPAR), запалення, шлунково-кишковий тракт.

M. S. Rasin, N. D. Gerasimenko, N. I. Degtyar
Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava

Transcriptional regulation in the pathogenesis of chronic gastrointestinal tract diseases: the role of peroxisome proliferator-activated receptors

PPARs are expressed in the epithelial cells of all parts of the gastrointestinal tract, which gives the ground to investigate their role in the pathogenesis of chronic diseases of the digestive tract. PPAR γ counteract *H. pylori* – associated inflammation in gastric mucosa and inflammatory processes in the intestine. The experimental data are available regarding presence of such effect in PPAR α and PPAR β/δ . Investigations of the PPAR role in the physiology and pathology of the gastrointestinal tract are on the initial stage and lag far behind similar investigations in cardiology. Currently the search for the double and triple PPAR agonists is being continued, which may act as the novel therapeutic agents for the treatment of inflammatory and hyper-proliferative gastropathy.

Key words: peroxisome proliferator-activated receptors, inflammation, gastrointestinal tract.

Контактна інформація

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

Стаття надійшла до редакції 8 січня 2014 р.