

УДК 615.9.: 577.171.6.632.95.024

СЕМЕЙСТВО ЯДЕРНЫХ РЕЦЕПТОРОВ АКТИВАТОРОВ ПРОЛИФЕРАЦИИ ПЕРОКСИСОМ (PPARs): БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ В МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ

ЧАСТЬ 1. PPAR α В ЭНЕРГЕТИЧЕСКОМ ГОМЕОСТАЗЕ И МЕТАБОЛИЗМЕ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ПЕСТИЦИДОВ И ДРУГИХ ЭНДО- И КСЕНОБИОТИКОВ

Г.М.Балан, доктор мед. наук, профессор, Н.Н.Бубало,
И.В.Лепешкин, кандидат мед.наук, В.А.Бубало

ГП "Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности имени академика Л.И.Медведя МЗ Украины", г.Киев

РЕЗЮМЕ. Обобщены современные представления о биологической роли в организме ядерного рецептора семейства активаторов пролиферации пероксисом – PPAR α , регулирующего различные звенья энергетического гомеостаза, метаболизм липидов и глюкозы, клеточную дифференцировку, пролиферацию, иммунный и противовоспалительный ответ при действии эндо- и ксенобиотиков. Дисфункция PPAR α при воздействии пестицидов и других ксенобиотиков повышает риск развития и прогрессирования метаболического синдрома, ожирения, стеатогепатоза, гепатокаncerогенеза (у грызунов), ИБС, атеросклероза, кардиомиопатии, особенно при нарушении взаимодействия с транскрипционными Krüppel-like факторами.

Ключевые слова: ядерные рецепторы PPAR α , Krüppel-like факторы, биологическая роль, лиганды, эндо- и ксенобиотики, последствия дисфункции.

Распространенность хронических заболеваний обменного происхождения, таких как гиперлипидемия, ожирение и сахарный диабет в последние десятилетия значительно выросла во всем мире. Это связано с нарушением генетических, экологических и пищевых факторов. Доказано, что важную роль в генезе данной патологии играет семейство ядерных рецепторов (ЯР), активирующих пролиферацию пероксисом (PPARs) [1-4]. Семейство PPARs относится к ядерным рецепторам II типа, которые расположены в ядре и являются транскрипционными факторами экспрессии генов, регулирующих энергетический гомеостаз у человека и животных. Они представлены тремя подтипами – PPAR α (NR $_1C_1$), PPAR β (NR $_1C_2$) (иногда называется дельта) и PPAR γ (NR $_1C_3$). Эти ЯР есть почти во всех клетках организма, но различаются преимущественно тканевым распространением, функциями и специфичностью лигандов (эндогенных или экзогенных соединений, связывающихся с ЯР и активирующих их) [1-4]. Каждый подтип PPAR имеет свои целевые гены-мишени, которые регулируют и модулируют экспрессию специфических m-RNC, активирующих синтез определенных белков и ферментов в пероксисомах, митохондриях и других внутриклеточных органеллах, что обуславливает различные биологические эффекты.

PPAR α обнаружен около 20 лет назад у грызунов как рецептор, активирующий пролиферацию пероксисом – субклеточных органелл при воздействии ряда промышленных веществ, в связи с этим и получили своё название все три подтипа [1, 2, 4]. Как и другие ЯР,

все три подтипа PPAR в своей структуре имеют лиганд-связывающий домен (LBD), ДНК-связывающий домен (DBD) и центр активации функции AF-1 и AF-2 (рис. 1).

После активации рецептора лигандом (эндо- или ксенобиотиком) PPAR α образует гетеродимер с ЯР ретиноевой кислоты (RXR) и после взаимодействия с рядом коактиваторов освобождается от корепрессоров, связывается с промоторной зоной ДНК (PPRE) и инициирует экспрессию целевых генов (рис. 2).

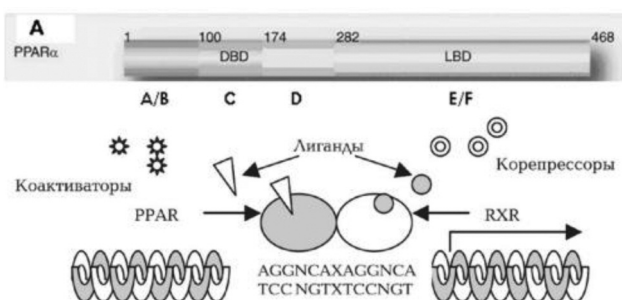


Рис. 1. Структура строения PPAR α [11].

A – общая доменная структура PPAR α ; B – общая схема связывания PPAR с ответственным элементом PPRE через образования гетеродимера с ретиноидным X-рецептором (RXR) [6] Примечание. Области A/B, C, D и E/F представляют N-терминальный домен (A/B), содержащий лиганд-независимый центр функции активации (AF-1), DBD (шарнирный домен) и C-терминальный домен LBD, содержащий AF-2, соответственно. AF-1 ответственный за фосфорилирование, тогда как AF-2 способствует привлечению коактиваторов для транскрипции гена. DBD – ДНК-связывающая область; LBD – лиганд-связывающая область; PPAR – рецептор, активируемый пролифератором пероксисом

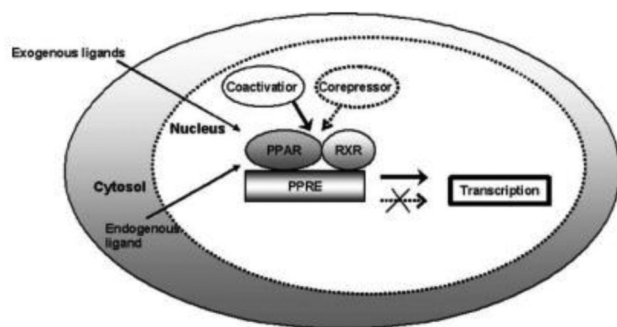


Рис. 2. Схематическое представление транскрипции PPAR- α -гена-мишени [7].

Все три подтипа PPAR регулируют экспрессию нескольких генов, вовлеченных в метаболизм липидов и глюкозы, потенциально связанных с развитием таких заболеваний, как гиперлипидемия, ожирение, сахарный диабет II типа и др. [1, 2, 3, 5, 7].

Рецептор PPAR α — основной регулятор энергетического гомеостаза. Ядерные PPAR α кодируются геном PPARA, размещенным на хромосоме 22, и экспрессируются главным образом в тканях с высоким уровнем катаболизма жирных кислот: мозге, сердце, скелетных мышцах, а также в печени, почках, надпочечной и жировой тканях (особенно в буром жире), коже, тонком и толстом кишечнике и большинстве типов клеток сосудистой стенки, включая эндотелиальные, гладкомышечные клетки и макрофаги [1-4]. PPAR α играют важную роль в окислении жирных кислот, метаболизме липидов, регуляции воспалительных и иммунных процессов, являются главным источником клеточной энергии [6, 7]. Активирует PPAR α (является лигандом) ряд природных соединений: полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) — линолевая, α -линоленовая, γ -линоленовая, пальмитиновая, стеариновая, эйкозопентаеновая, арахидоновая и другие жирные кислоты. Природным лигандом PPAR α может быть также фитаниковая кислота, генерируемая в основном из молочных продуктов [6]. Некоторые клетки способны генерировать эндогенный лиганд PPAR α — фосфолипид 1-пальмитол-2-олеол-Sn-глицерол-3-фосфохолин (1GPC) [6]. Лигандом PPAR α являются также соединения и ферменты, участвующие в β -окислении жирных кислот (ацилкоэнзим-А-оксидаза, карнитинпальмитил-трансфераза 1, ацилкоэнзим-А-дегидрогеназа [3, 6]. Кроме того, PPAR α стимулируют клеточное поглощение жирных кислот путем повышения экспрессии белков транспорта жирных кислот (FATP) и транслокации жирных кислот (FAT) [7]. PPAR α активирует синтез таких соединений, участвующих в

метаболизме липидов, как липопротеинлипаза (LPL), участвующая в гидролизе триглицеридов [6, 7]. Активация PPAR α увеличивает транскрипцию таких целевых генов, вовлеченных в окисление жирных кислот, как основные аполипопротеины — APOA1, играющих, важную роль в обратном транспорте холестерина из периферических клеток, а также APOA II и APOA5, регулирующих метаболизм липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и синтез кетоновых тел [6, 7]. Активация PPAR α эндогенными и экзогенными лигандами (в частности фибратами) стимулирует синтез микросомальных оксигеназ — цитохромов P450 (CYP4A), особенно CYP 4A10 и CYP 4A14, катализирующих ω -окисление жирных кислот [9]. У мышей с заблокированным PPAR α наблюдается повышенный уровень свободных жирных кислот в крови и развитие стеатогепатоза [8]. Одновременно у этих мышей отмечалась гипогликемия вследствие повышенной утилизации глюкозы как источника энергии.

Влияние PPAR α на профиль липопротеинов осуществляется посредством окисления жирных кислот и противодействия проатерогенному состоянию при высоком уровне триглицеридов и низком уровне ЛПВП в плазме крови [10]. В печеночном метаболизме липопротеинов PPAR α действует как регулятор метаболизма жирных кислот в кооперации с прегнановым ксенорецептором (PXR), активируя экспрессию CYP 3A4. Возрастание циркулирующих уровней свободных жирных кислот или их метаболитов активирует PPAR α и стимулирует экспрессию критических катаболических ферментов, которые вовлечены в митохондриальное и пероксисомальное β -окисление и микросомальное ω -окисление липидов, предохраняя печень от их патологического накопления в кооперации с ксенорецептором PXR, особенно при действии пестицидов, алкоголя и других ксенобиотиков, выполняя при этом детоксикационную функцию [6, 7, 11, 12].

При токсическом воздействии пестицидов или других ксенобиотиков, а также при избыточном потреблении спирта формируется дисфункция рецептора в виде снижения активности PPAR α и развивается жировая гепатоз (стеатогепатоз) или алкогольная жировая болезнь печени [9, 11, 13, 14, 15]. Печеночный стеатоз развивается также у субъектов, имеющих избыточный вес с инсулинорезистентностью или без неё — неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [1, 6, 7, 12-14]. В развитии жировой болезни печени различают три основные формы: жировой гепатоз (или стеатоз), стеатогепатит и цирроз (как исход прогрессирующего стеатогепатита). В отдель-

ных случаях исходом стеатогепатита или цирроза печени может быть гепатоцеллюлярная карцинома, особенно у грызунов [14]. Жировая болезнь печени – это результат достаточно большого потребления калорий (энергии), увеличенного печеночного липогенеза, сниженного окисления энергетического субстрата и уменьшенной секреции триглицеридов печенью, что, как правило, отмечается при нарушении, преимущественно снижении функции PPAR α . Именно благодаря уникальной способности контролировать окисление жирных кислот PPAR α играют важную роль в патогенезе жирового гепатоза, так как эти рецепторы влияют на экспрессию печеночных липогенных генов, а также работают как сенсор количества входящих внутрь печени липидов и модулируют все системы окисления жирных кислот для минимизации жирового гепатоза, особенно при употреблении высококалорийной пищи [6,13,14] (рис.3). Этанол, многие пестициды и другие ксенобиотики ингибируют транскрипцию PPAR α , препятствуют окислению жирных кислот, способствуют пролиферации клеток печени и формированию стеатогепатоза и гепатоканцерогенеза у грызунов [6, 13-16, 63, 65, 68].

Последние данные свидетельствуют о том, что PPAR α не только регулируют липидный обмен, но также регулируют метаболизм аминокислот в печени путем снижения экспрес-

сии м-РНК, регулирующих синтез ферментов, участвующих в метаболизме ряда аминокислот [6]. У PPAR α -нулевых мышей голодание снижает содержание в плазме такой глюкогенной аминокислоты, как аланин и кетогенной аминокислоты, как тирозин с одновременным увеличением содержания аминокислот, связанных с циклом мочевины – аспартата, аргинина и цитрулина [6, 15, 16]. Нарушения метаболизма аминокислот выявлены при активации PPAR α агонистами-фибратами у крыс [17]. Недавно выявлено, что PPAR α участвует наряду с ядерным прегнановым ксенорецептором (PXR) в регуляции транскрипции ферментов цитохрома P-450 3A4 – основных ферментов, участвующих в метаболизме ксенобиотиков и лекарственных средств у человека. Показано, что активация PPAR α рядом эндогенных и синтетических лигандов, а также ксенобиотиков увеличивает экспрессию определенного набора ферментов цитохрома P-450, в том числе 3A4, 1A1, 1A2, 2B6, 2C8 и 7A1 в культуре первичных гепатоцитов человека за счет активации ксенорецепторов, в связи с чем усиливает детоксикационные функции клеток [6]. Нарушение метаболизма аминокислот может быть одной из причин нарушения метаболизма ксенобиотиков и развития токсического гепатита [6, 62, 65, 79], о чем свидетельствует повышенная экспрессия CYP3A4 и других ферментов.

Таким образом, нарушения регуляции PPAR α различных хорошо скоординированных путей энергетического гомеостаза-метаболизма липидов и аминокислот является одной из главных причин избыточного накопления липидов в печени и скелетных мышцах, увеличенной продукции липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), что способствует последующему развитию инсулинорезистентности, метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа, токсического гепатита, стеатогепатоза и ожирения [1, 2, 6, 11, 12].

PPAR α и сердечно-сосудистая система. Участие PPAR α в метаболизме липидов и энергетическом балансе обуславливает потенциальную значимость данного ЯР в функционировании сердечно-сосудистой системы. Сердце для поддержания сократительной функции на протяжении всей жизни обладает потребностью в неиссякаемом достаточно интенсивном источнике энергии. Несмотря на высокоэнергетический спрос, сердце содержит относительно низкие АТФ резервы, что обуславливает потребность в непрерывной генерации энергии [19]. Чтобы удовлетворить такой постоянный энергетический спрос, кардиомиоциты наделены более высоким, чем другие органы, содержанием митохондрий

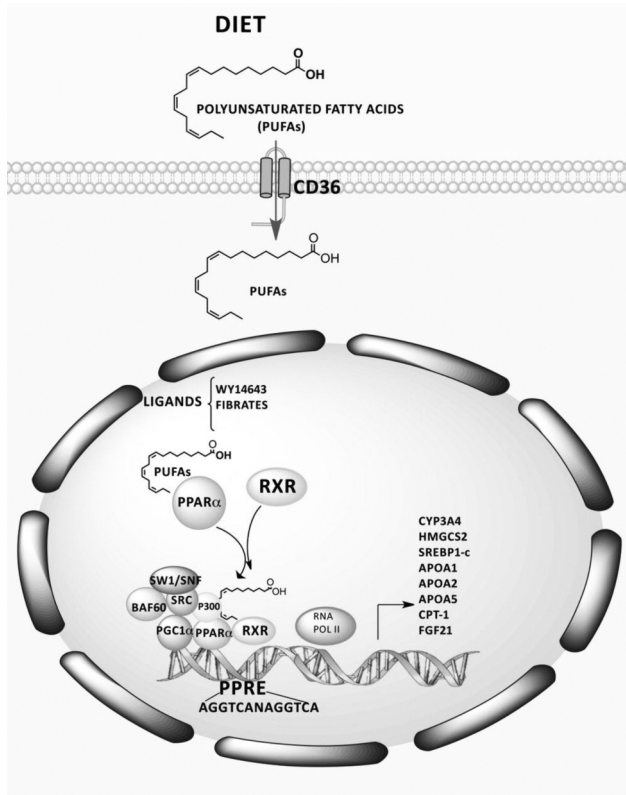


Рис. 3. Схематическое представление факторов транскрипции PPAR- α -генов-мишеней [6].

[20]. Бесперебойное снабжение АТФ вследствие окислительного фосфорилирования и β -окисления липидов в митохондриях имеет решающее значение для энергетического баланса в миокарде [19-21].

В последние годы показано, что среди молекулярных механизмов, контролирующих энергетический кардиальный гомеостаз, ведущую роль играет семейство PPAR, особенно α и γ подтипы данных рецепторов [22-31]. Митохондрии являются динамическими органеллами, их общая внутриклеточная масса и морфология регулируется специфическим митохондриальным биогенезом [20-24]. Качество функционирующих митохондрий сохраняется посредством митофагии – специфической формы аутофагии, при которой дефекты митохондрий выборочно изолируются и подвергаются лизосомальному протеолизу. Нарушение любой фазы митохондриального жизненного цикла в сердце, преимущественно вследствие полиморфизма или приобретенной дисфункции PPAR α , β и γ (называемые также PJC-1 α , PJC-1 β , PJC-1 γ), преимущественно при воздействии ксенобиотиков, в том числе пестицидов или эндогенных метаболитов, сопровождаются нарушением сократительной функции сердца и развитием миокардиодистрофии, дилатационной кардиомиопатии и других заболеваний сердца [21-33]. Определенную роль в развитии этой дисфункции играет нарушение взаимодействия ядерных рецепторов эстрогенов, PPAR и K \ddot{u} ppel-like фактора 4 (KLF4) [32-37].

Крупнель-подобные факторы (KLFs) принадлежат к семейству факторов транскрипции, имеющих цинксодержащие “пальцы” в структуре. Исследования последних лет выявили, что семейство KLFs – важнейший регулятор клеточного метаболизма и функции сердца, скелетных мышц, адипоцитов и ряда других клеток [34-37]. В частности, KLF4 совместно с PPAR α и γ регулирует весь основной жизненный цикл митохондрий – биогенез их метаболических и энергетических функций, динамику, транскрипционный и эпигенетический контроль аутофагии [32-34], KLF5 – ключевой регулятор дифференцировки адипоцитов [36,38]. Послеродовое блокирование KLF4 генов у мышей делает их очень восприимчивыми к развитию сердечной недостаточности и смерти [38]. Авторы показали, что KLF4 совместно с PPAR α и γ регулирует экспрессию широкого спектра генов, участвующих в митохондриальном биогенезе, динамике и аутофагии митохондрий, что обеспечивает энергетический гомеостаз сердца. В соответствии с профилем экспрессии генов авторы наблюдали у KLF4-заблокированных мышей

значительное снижение уровней АТФ в сочетании с чрезмерной генерацией активных форм кислорода в миокарде, что указывает на нарушение функции миокарда. Электронная микроскопия выявила поразительное свидетельство повреждений митохондрий в миокарде, включая их беспорядочное расположение, дегенерацию, фрагментацию, относительные удлинения и увеличения неоднородности [38]. При этом цитохимические исследования подтверждали снижение обменных процессов в поврежденных митохондриях. Выявлена корреляционная связь между степенью митохондриальной дисфункции и сердечной недостаточностью. У мышей с KLF4-дефицитным сердцем при динамическом наблюдении отмечалось нарастание митохондриальной фрагментации, накопление поврежденных митохондрий, воспаления и нарастание степени выраженности сердечной недостаточности за счет снижения сократительной функции миокарда. Наблюдалось 50% случаев смертности у мышей в течение 2-х недель после родов и 100% гибели в течение 12 месяцев жизни. Поразительно, что у выживших мышей нарастала тяжелая сердечная дисфункция, характеризующаяся гипертрофией и дилатацией левого желудочка наряду со снижением сократительной функции, что подтверждает роль дисфункции KLF4 в генезе дилатационной кардиомиопатии. При этом наблюдалось значительное сокращение набора метаболических и митохондриальных генов. Показано, что KLF4 является необходимым условием для модуляции транскрипции ядерных рецепторов ERR и PPAR α (PJC-1) [38]. Это подчеркивает важное значение KLF4 и PPAR α для митохондриального биосинтеза и энергетического гомеостаза сердца. Накопление поврежденных митохондрий сопровождается развитием воспаления в миокарде, что ухудшает его функцию [38]. Установлено, что митохондрии служат в качестве электростанции для кардиомиоцитов под контролем KLF4 и PPAR, обеспечивая энергетические потребности для поддержания сократительной функции [38-41]. Авторы показали, что по мере истощения KLF4 затухают классические регуляторные клеточные действия PPAR α (PJC-1), в том числе меняется метаболизм липидов и глюкозы, экспрессия генов и митохондриальный биогенез.

Другие авторы показали, что KLF5 взаимодействует с PPAR β в регуляции липогенеза [36], KLF15 с PPAR α и γ – в регуляции метаболизма глюкозы и липидов [37]. KLF10, KLF11, KLF15 при взаимодействии с PPAR α и γ регулирует метаболизм липидов в печени и скелетных мышцах [38,39], причем KLF15 регулирует также циркадный гомеостаз окиси азота

[40]. Описано партнерство семейства KLFs с семейством PPARs в регуляции различных жизненно важных процессов, не только в метаболизме липидов и глюкозы [35-39], но и в репродуктивной функции [39]. Отмечена критическая роль KLF8 в дифференцировке адипоцитов [41], KLF11 – в регуляции метаболизма липидов в печени [42], KLF15 – в циркадном ритме метаболизма липидов [43,44]. Важная роль кооперации KLF15 с PPAR α и γ отводится при регуляции метаболизма липидов в сердце и скелетных мышцах, особенно при двигательной адаптации и стрессе [45]. Выявлена их важная роль во взаимосвязи нарушений циркадного ритма процессов реполяризации в сердце и аритмогенезе [46]. Установлена регулирующая роль KLF4 и PPAR α в эндотелиоцитах в регуляции ангиогенеза и функционирования ряда транскрипционных сигнальных путей [47]. Отмечено развитие сосудистой дисфункции с гипертензией и артериальным тромбозом при недостаточной функции KLFs и PPARs [48].

Таким образом, взаимодействие KLFs и PPARs координирует митохондриальный жизненный цикл и обеспечивает энергетический гомеостаз, особенно в сердце, сосудах, печени, репродуктивной системе и скелетных мышцах как в покое, так и при двигательной адаптации и стрессе. Нарушения функции KLFs и PPARs при воздействии эндо- и ксенобиотиков сопровождается нарушением энергетического гомеостаза и снижением сократительной и других функций сердца [42-48].

PPAR α и воспаление. PPAR α вовлечен также в механизм обратной связи для ограничения воспаления как в эндотелиальных клетках сосудов, бронхов, так и в печени. Он выступает как "тормоз" воспалительных реакций за счет снижения синтеза и активации провоспалительных цитокинов, TNF- α , фибриногена, С-протеина, ЦОГ-1 и ЦОГ-2, а также подавления экспрессии критического медиаторного ядерного фактора воспаления κ B (NF κ B) [54], а также сигнального протеина-1. Уменьшение экспрессии последнего ведет к ингибированию продукции мощного вазоконстриктора эндотелина-1 в эндотелии артерий и угнетению гипоксиюиндуцирующего фактора 1-альфа (HIF-1 α), особенно в раковых клетках [55]. Исследования транскрипции генов в нулевых по PPAR- α макрофагах показали потенциально новые функции PPAR- α при нарушениях, сопровождающихся воспалением и аутоиммунными процессами [54, 56]. Противовоспалительные эффекты PPAR α опосредованы нарушением регуляции фактора транскрипции T-bet, контролирующего продукцию провоспалительных цитокинов в лимфоцитах

[54]. Показано, что при атеросклерозе активация PPAR- α приводит к уменьшению прилипания лейкоцитов к активированным эндотелиальным клеткам артериального люмена и к ингибированию образования "пенистых" клеток макрофагов путем регулирования экспрессии генов, вовлеченных в обратный транспорт холестерина и выброс реактивных форм кислорода. Вероятно, активация PPAR- α модулирует эти механизмы и для уменьшения воспалительного ответа, образования и прогрессирования атеросклеротических бляшек путем снижения модификаций окисленных липопротеинов [56,57].

PPAR- α принимает участие в обеспечении энергией во время голодания за счет того, что опосредует в печени экспрессию фактора роста фибробластов 21 (FJF21) – эндокринного регулятора адаптации организма к низкокалорийной диете или голоду [49,50]. Этот фактор стимулирует липолиз в белой жировой ткани и обеспечивает поступление жирных кислот в мышцы и различные органы, а также контролирует кетогенез в печени. Синтетическими лиганды-PPAR- α – гиполипидемические фармакологические препараты фибраты, амфифильные карбоновые кислоты, включающие гемфиброзил, клофибрат, базафибрат, фенофибрат и другие, связываясь с PPAR- α и активируя его транскрипционную функцию, приводят к модуляции экспрессии его генов-мишеней [51]. Фенофибраты способствуют гиполипидемическим эффектам: снижают уровень триглицеридов и повышают уровень ЛПВП, что уменьшает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, особенно у лиц с резистентностью к инсулину и больных сахарным диабетом II типа. Кроме того, фибраты снижают уровень системных воспалительных маркеров в крови, таких как IL-6, TNF- α , интерферон – γ , фибриноген и С-реактивный белок [52], особенно у больных с гиперлипипротемией, диабетом II типа и атеросклерозом [51, 53, 56-58]. Одновременно ингибируется цитокининдуцированная экспрессия фактора адгезии макрофагов 1 (VACAM 1), увеличивается экспрессия эндотелиальной синтазы оксида азота, снижается экспрессия ЦОГ2 и синтез металлопротеиназ в цитокининдуцированных макрофагах [51, 53, 54], что также обеспечивает противовоспалительные эффекты PPAR α .

Доказано, что PPAR α обладает мощным вазо- и нейропротекторным действием, преимущественно за счет противовоспалительных и антиоксидантных эффектов [91-95]. Известно, что окислительный стресс и воспаление играют заметную роль в генезе сосудистых и нейродегенеративных заболеваний. Избыток

свободных радикалов окисляет макромолекулы, такие как фосфолипиды, белки и ДНК [91, 96], усиливает воспаление, активацию глиальной, митохондриальной и сосудистой дисфункции, способствуя развитию и прогрессированию сосудистых и нейродегенеративных заболеваний, в том числе болезней Альцгеймера и Паркинсона [91, 93, 95, 96]. PPAR α ингибируют воспалительные и ишемические процессы, а также апоптоз в эндотелиоцитах и нейрональных клетках посредством снижения активности митоген-активируемой протеинкиназы (MARK), ядерного фактора активированных В-клеток (NF- κ B), снижения экспрессии молекул -1 внутриклеточной адгезии (ICAM-1). PPAR α уменьшает в связи с этим выраженность эндотелиальной дисфункции при воздействии агонистов PPAR α (фенофибрата, гемфиброзила и др.) при сосудистых и нейродегенеративных заболеваниях [91-96].

В развитии нарушений метаболизма липидов, энергетического гомеостаза и течения воспалительных процессов большое значение придается врожденному и приобретенному полиморфизму генов PPAR- α (вследствие изменения характера питания или воздействия неблагоприятных экологических факторов, в том числе пестицидов и других ксенобиотиков) [60-65]. Многие из генетических вариаций и приобретенных мутаций в PPAR- α и его сигнальных путях обуславливают развитие нарушений энергетического метаболизма и сосудистого гомеостаза [59, 60], играют определенную роль в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии: атеросклероза, ИБС, артериальной гипертензии, инфаркта миокарда, дилатационной кардиомиопатии [59-61, 63-65], а также сахарного диабета II типа [62, 63, 65]. Исследования последних лет подтвердили влияние определенного полиморфизма генов PPAR- α на рост левого желудочка в ответ на физические нагрузки и гипертензию [63-65].

Выявлено, что С-аллель PPAR- α предрасполагает к развитию скоростно-силовых качеств и гипертрофии миокарда, а также к преобладанию быстрых мышечных волокон, а J-аллель PPAR- α к развитию и проявлению выносливости и преобладанию медленных мышечных волокон. Появились исследования, свидетельствующие от том, что PPAR- α является одним из ключевых регуляторов, определяющих тип мышечных волокон [63, 66, 72]. Предпринимаются попытки создания диагностических комплексов на основе ДНК-технологий для выявления индивидуальной наследственной предрасположенности человека к физическим нагрузкам различной интенсивности и длительности для профотбо-

ра рабочих и спортсменов, а также поиск специальных агонистов PPAR- α для повышения физической выносливости [66, 67].

PPAR α при воздействии ксенобиотиков. В последние годы появился ряд сообщений о последствиях дисфункции PPAR α и других подтипов этого семейства ЯР при длительном воздействии пестицидов и других ксенобиотиков, особенно об активации пролиферативных процессов и канцерогенеза (преимущественно у грызунов). Большое количество промышленных химических веществ и поллютантов окружающей среды, в том числе хлорированные углеводороды (трихлорэтилен, перхлорэтилен и др.), моно- и ди(2-этилгексил) – фталаты, гербициды на основе феноксиуксусной кислоты и ряд других негенотоксических веществ, преимущественно их метаболитов, а также ряд гипополипидемических лекарственных средств (нафенопин, Wy-14643 и другие фибраты) при длительном воздействии вызывают активацию PPAR α , гепатомегалию, гиперплазию печени и нередко гепатоканцерогенные эффекты у грызунов [68, 71, 76-78, 82, 83]. Гепатоканцерогенный и онкогенный риск для человека при длительной гиперактивации PPAR α до настоящего времени остается неопределенным [68, 71, 75, 78-80]. В механизме гепатотоксичности и канцерогенеза у грызунов данных веществ ведущая роль отведена PPAR α , который очень широко представлен в их печени, тогда как в печени человека данный ЯР представлен значительно меньше [74, 75, 84]. Латентный период и частота опухолей печени у грызунов хорошо коррелирует с эффективностью соединения индуцировать пролиферацию пероксисом-ассоциированных плеiotропных ответов [85-88]. Фенотипические особенности пролиферации пероксисоминдуцированных опухолей печени отличаются от индуцированных классическими генотоксическими гепатоканцерогенами [86,88]. Так как пероксисомактивирующие гепатоканцерогены не являются ни повреждающими ДНК соединениями, ни мутагенами, было предположено, что эти соединения представляют собой новый класс негенотоксических гепатоканцерогенов, и эта концепция легла в основу для гепатоканцерогенеза, опосредованного PPAR α [74, 75, 79, 85, 87]. Показано, что соединения, длительно активирующие PPAR α , непосредственно не вызывают генетических повреждений. Их гепатотоксичность и гепатоканцерогенность связывают с выраженной пролиферацией пероксисом, сопровождающейся значительной генерацией активных форм кислорода и формированием окислительного стресса, индуцирующего повреждение ДНК в гепатоцитах [80, 86, 87]. В физиологических условиях

перекись водорода и другие активные формы кислорода образуются в печени в качестве побочных продуктов при многих окислительных реакциях. Но в печени с выраженной пролиферацией пероксисом в процессе катаболизма длинноцепочечных жирных кислот, β - и ω -окисления липидов непропорционально значительно увеличивается производство перекиси водорода и других активных форм кислорода ацил-КоА-оксидазой, микросомальными и другими ферментами. Дисбаланс между экспрессией ферментов, способных продуцировать и разрушать перекись водорода и другие активные формы кислорода в гепатоцитах (оксидантов и антиоксидантов) способствует формированию окислительного стресса, перекисного окисления липидов и окислительному повреждению ДНК [80, 86]. Эти изменения влияют на накопление липофусцина — активатора гепатоцеллюлярной пролиферации и антиапоптотических эффектов [80,87], а нередко и формирования гепатоцеллюлярной карциномы у грызунов. В последние годы показано, что наряду с окислительным стрессом и активацией пролиферативных антиапоптотических эффектов, выраженная хроническая активация PPAR α активирует экспрессию 7С-микроРНК, которые в свою очередь индуцируют экспрессию с-Мус белка, усиливающего механизм PPAR α — индуцированной гепатоцеллюлярной пролиферации [85, 86, 90, 94, 100]. Все эти механизмы способствуют развитию токсических повреждений печени, гепатоцеллюлярной пролиферации, неоангиогенеза и гепатоканцерогенеза при хронической выраженной активации PPAR α у грызунов [78-91]. Механизмы формирования гепатотоксических эффектов и гепатоцеллюлярной пролиферации при длительной активации PPAR α у человека, особенно у лиц с определенным полиморфизмом данного рецептора или приобретенными мутациями, требуют дальнейшего изучения.

Проведение количественного анализа агонистической активности PPAR α и γ при скрининге 200 пестицидов *in vitro* методом активации индукции mRNC (Gene Reporter assay) с использованием культуры клеток почки мышей CV-1 позволило выявить разнонаправленные эффекты [97]. Авторы оценивали *in vitro* активацию индукции mRNC PPAR α и γ следующих 200 пестицидов: 29 хлорорганических, 11 дифениловых эфиров, 56 фосфорорганических пестицидов, 12 пиретроидов, 22 карбаматов, 11 производных амидокислот, 7 триазинов, 8 производных мочевины и 44 — производных других соединений. Высокую активирующую индукцию mRNC PPAR α выявили у диклофоп-метила (на 40%), пиретрина и

имазалила (производного имидазола) — на 58%. За 100 % принята активация PPAR α Wy-14643. Активация пестицидами PPAR γ не превышала 20% (рис. 4.). Эти же эффекты отмечали и другие авторы по активации индукции в печеночной ткани специфических CYP 4A10 и CYP 4A14 почти в 4 раза выше, чем в контроле при внутривентральном введении мышам диклофоп-метила, пиретрина и имазалила (≤ 300 мг/кг) (рис. 5.) [98, 99].

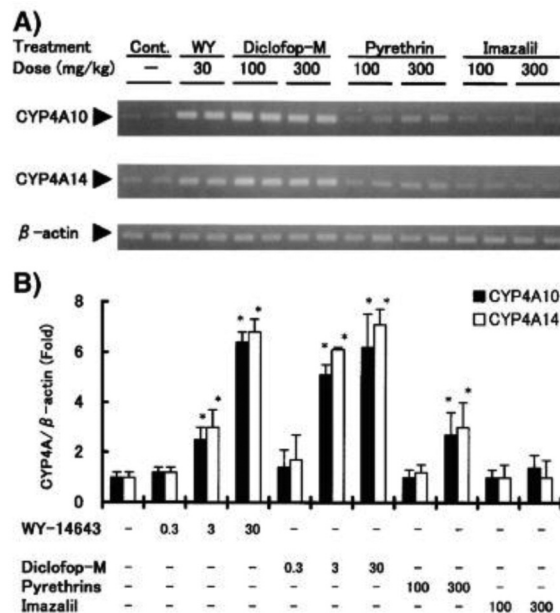


Рис.5. Качественный и количественный анализ экспрессии мРНК CYP4A10 и CYP4A14 в ткани печени мышей при воздействии пестицидов *in vivo* [97].

А — качественное выражение экспрессии мРНК в разных группах животных; **В** — количественное выражение экспрессии мРНК при воздействии на разные группы животных.

Данные других исследователей [97-100] свидетельствуют о том, что лишь немногие пестициды активируют PPAR α и γ , следовательно, могут при воздействии на данный ЯР опосредовать активацию пролиферативных и канцерогенных эффектов. Эти предварительные исследования по оценке влияния пестицидов на функцию PPAR α больше свидетельствуют об их способности понижать функцию PPAR α и их сигнальных путей, а следовательно, обуславливать развитие стеатогепатоза, в том числе и токсического гепатита, понижать вазопротекторные и нейропротекторные эффекты данного ЯР и способствовать развитию различной общесоматической патологии сердечно-сосудистой, нервной, иммунной системы и др.

Таким образом, в кооперации с рядом коактиваторов, особенно Krüppel-like фактором, PPAR α играет ключевую роль в окисле-

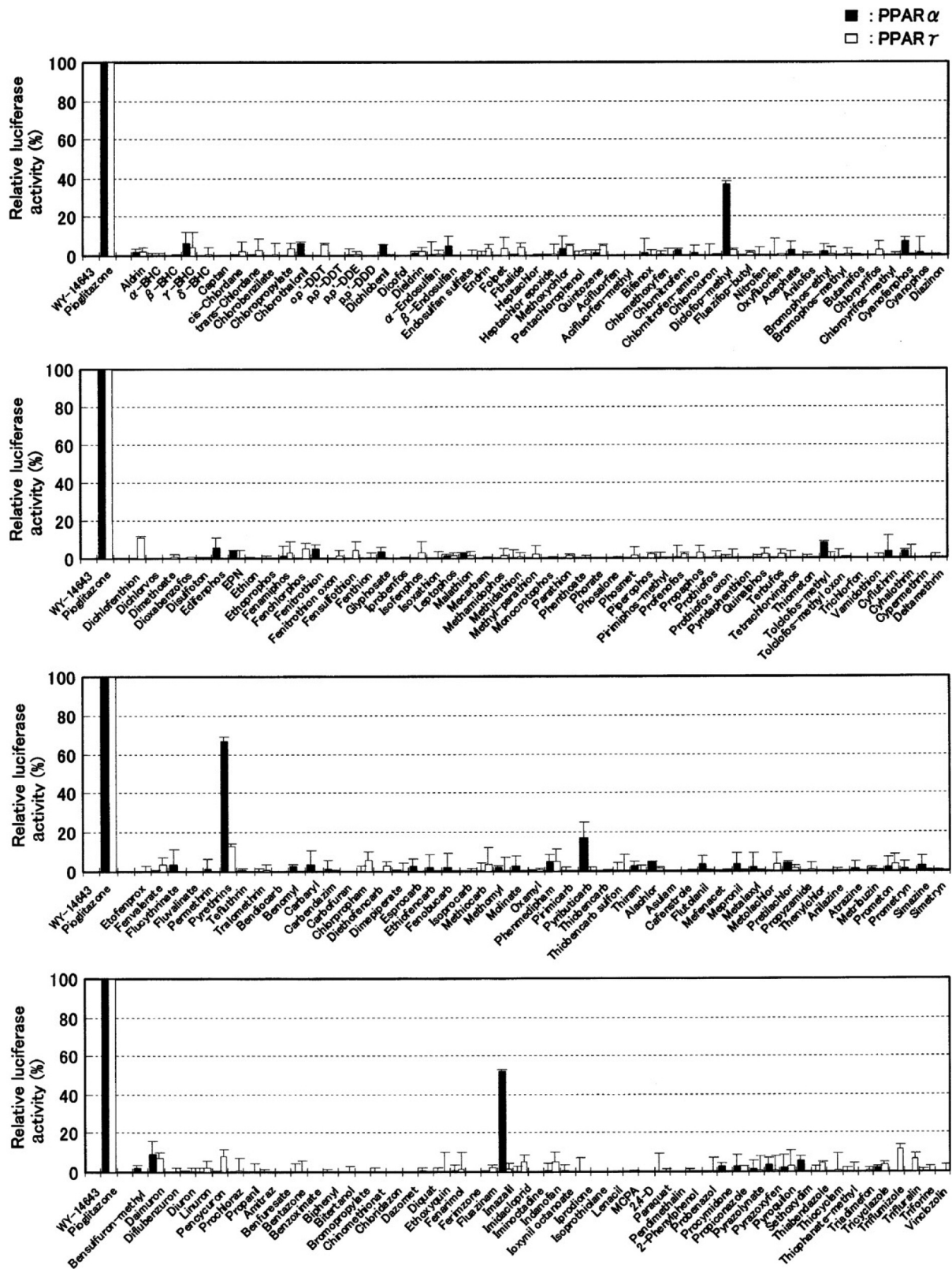


Рис. 4. Результаты тестирования 200 пестицидов при активации mPPAR α и mPPAR γ , in vitro reporter gene assays [97].

нии липидов и энергетическом гомеостазе, а следовательно, в развитии ряда заболеваний сердца. Устойчивая длительная активация PPAR α приводит к развитию гепатоцеллюлярной пролиферации и гепатоканцерогенеза у

грызунов и гепатотоксичности у человека. Дефицит экспрессии PPAR α или его снижение функции под воздействием эндо- и ксенобиотиков приводит к нарушениям метаболизма липидов и способствует развитию жировой

ПРОБЛЕМНІ СТАТТІ

дистрофії печени і стеатогепатоза. Дальніше вивчення особливостей функціонування PPAR α і його коактиваторів при впливі ендогенних і екзогенних агоністів і антагоністів дозволить модулювати їх функцію, проліферацію кліток печени, оптимізувати профілактику і лікування стеатогепатоза, атеросклероза, ІБС і інших захворювань серцево-судинної, імунної системи і запальних процесів.

Вивчення поліморфізму генів PPAR α і його мутацій при впливі ксенобіотиків, в тому числі пестицидів, дозволить оптимізувати

профотбор робочих і спортсменів, своєчасно виявляти групи з потенціальним ризиком розвитку токсичної і общесоматичної патології, обумовленої дисфункцією PPAR α . Встановлення потенціальних властивостей у ксенобіотиків – викликає дисфункцію PPAR α , дає можливість прогнозувати ступінь ризику розвитку пов'язаних з нею патологічних процесів і несомненно буде використовуватися в токсикологічному експерименті як на тваринах, так і на альтернативних моделях для оцінки токсичних властивостей хімічних речовин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Alexander S.P.H. The Concise Guide to PHARMACOLOGY 2015/16: Nuclear hormone receptors / S.P.H.Alexander [et al.] // British journal of pharmacology. – 2015. – V. 172. – №. 24. – P. 5956–5978.
2. Germain P. Overview of Nomenclature of Nuclear receptors / P.Germain, B.Staels, C.Dacquet // Farmacol. Rev. – 2006. – V.58 – P.685–704.
3. Huang P. Structural overview of the Nuclear Receptor Superfamily : Insights into Physiology and Therapeutics / P.Huang, V.Chandra, F.Rastinejad // Ann. Rev. Physiol. – 2010. – V.72. – P.247–272.
4. Brown J.D. Peroxisome proliferator-activated receptors as transcriptional nodal points and therapeutic targets/ J.D.Brown, J.Plutzky // Circulation. – 2007. – V. 115. – №. 4. – P. 518–533.
5. Robinson E. Significance of peroxisome proliferator-activated receptors in the cardiovascular system in health and disease / E.Robinson, D.J.Grieve // Pharmacology & therapeutics. – 2009. – V. 122. – №. 3. – P. 246–263.
6. Contreras A.V. PPAR- α as a key nutritional and environmental sensor for metabolic adaptation / A.V.Contreras, N.Torres, A.R.Tovar // Advances in Nutrition: An International Review Journal. – 2013. – V. 4. – №. 4. – P. 439–452.
7. Kota B.P. An overview on biological mechanisms of PPARs / B.P.Kota, T.H.W.Huang, B.D.Roufogalis // Pharmacological Research. – 2005. – V. 51. – №. 2. – P. 85–94.
8. Altered constitutive expression of fatty acid-metabolizing enzymes in mice lacking the peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) / T.Aoyama, J.M.Peters [et al.] // Journal of Biological Chemistry. – 1998. – V. 273. – №. 10. – P. 5678–5684.
9. Yu S. Peroxisome proliferator-activated receptors, fatty acid oxidation, steatohepatitis and hepatocarcinogenesis / S.Yu, S.Rao, J.K. Reddy // Current molecular medicine. – 2003. – V. 3. – №. 6. – P. 561–572.
10. Gene transfer and hepatic overexpression of the HDL receptor SR-BI reduces atherosclerosis in the cholesterol-fed LDL receptor-deficient mouse / K. F.Kozarsky, M.H.Donahe [et al.] // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2000. – V. 20. – №. 3. – P. 721–727.
11. Azhar S. Peroxisome proliferator-activated receptors, metabolic syndrome and cardiovascular disease / S.Azhar // Future cardiology. – 2010. – V. 6. – №. 5. – P. 657–691.
12. Azhar S. PPAR α : its role in the human metabolic syndrome / S.Azhar, G.Kelley // Future Lipidol. – 2007. – V.2. – P. 31–53.
13. Sozio M. Alcohol and lipid metabolism / M.Sozio, D.W.Crabb // American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. – 2008. – V. 295. – №. 1. – P. E10–E16.
14. Adams L.A. Nonalcoholic fatty liver disease / L.A.Adams, K.D.Lindor // Annals of epidemiology. – 2007. – V. 17. – №. 11. – P. 863–869.
15. Peroxisome proliferator-activated receptor α mediates the adaptive response to fasting / S.Kersten, S.Mandard [et al.] // The Journal of clinical investigation. – 1999. – V. 103. – №. 11. – P. 1489–1498.
16. Metabolic profiling of PPAR α -/- mice reveals defects in carnitine and amino acid homeostasis that are partially reversed by oral carnitine supplementation / L.Makowski, R.C.Noland [et al.] // The FASEB Journal. – 2009. – V. 23. – №. 2. – P. 586–604.
17. Beyond lipids, pharmacological PPAR α activation has important effects on amino acid metabolism as studied in the rat / K.Sheikh, G.Camejo [et al.] // American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. – 2007. – V. 292. – №. 4. – P. E1157–E1165.
18. Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): tissue distribution of PPAR-alpha, -beta, and -gamma in the adult rat / O.Braissant, F.Foufelle [et al.] // Endocrinology. – 1996. – V. 137. – №. 1. – P. 354–366.
19. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease / G.D. Lopaschuk, J.Ussher [et al.] // Physiological reviews. – 2010. – V. 90. – №. 1. – P. 207–258.
20. Ultrastructural quantitation of mitochondria and myofilaments in cardiac muscle from 10 different animal species including man / E.Barth, G.Stammler [et al.] // Journal of molecular and cellular cardiology. – 1992. – V. 24. – №. 7. – P. 669–681.
21. Mitochondrial dysfunction in cardiac disease: ischemia-reperfusion, aging, and heart failure / E.J.Lesnefsky, S.Moghaddas [et al.] // Journal of molecular and cellular cardiology. – 2001. – V. 33. – №. 6. – P. 1065–1089.
22. Transcriptional coactivators PGC-1 α and PGC-1 β control overlapping programs required for perinatal maturation of the heart / L.Lai, C.Leone [et al.] // Genes & development. – 2008. – V. 22. – №. 14. – P. 1948–1961.
23. Youle R.J. Mitochondrial fission, fusion, and stress / R.J.Youle, A.M. Van Der Bliek // Science. – 2012. – V. 337. – №. 6098. – P. 1062–1065.
24. Kubli D.A. Mitochondria and mitophagy the yin and yang of cell death control / D.A.Kubli, A.B.Gustafsson // Circulation research. – 2012. – V. 111. – №. 9. – P. 1208–1221.
25. Chen Y. Mitochondrial fusion is essential for organelle function and cardiac homeostasis / Y.Chen, Y.Liu, G.W. Dorn // Circulation research. – 2011. – V. 109. – №. 12. – P. 1327–1331.
26. Peroxisome proliferator activated receptors: transcriptional regulators of adipogenesis, lipid metabolism and more... / W.Wahli, O.Braissant [et al.] // Chemistry & biology. – 1995. – V. 2. – №. 5. – P. 261–266.
27. Berger J. The mechanisms of action of PPARs / J.Berger, D. E.Moller // Annual review of medicine. – 2002. – V. 53. – №. 1. – P. 409–435.
28. A role for peroxisome proliferator-activated receptor γ coacti-

- vator-1 in the control of mitochondrial dynamics during post-natal cardiac growth / O. J. Martin, L. Lai [et al.] // *Circulation research*. – 2014. – V. 114. – №. 4. – P. 626–636.
29. Transcriptional coactivator PGC-1 α controls the energy state and contractile function of cardiac muscle / Z.Arany, H.He [et al.] // *Cell metabolism*. – 2005. – V. 1. – №. 4. – P. 259–271.
 30. Effects of PPAR α /PGC-1 α on the energy metabolism remodeling and apoptosis in the doxorubicin induced mice cardiomyocytes in vitro / Y.Yang, H.Zhang [et al.] // *International journal of clinical and experimental pathology*. – 2015. – V. 8. – №. 10. – P. 12216–12224.
 31. Huss J.M. Nuclear receptor signaling and cardiac energetics / J.M.Huss, D.P.Kelly // *Circulation research*. – 2004. – V. 95. – №. 6. – P. 568–578.
 32. Increased muscle PGC-1 α expression protects from sarcopenia and metabolic disease during aging / T.Wenz, S.G.Rossi [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2009. – V. 106. – №. 48. – P. 20405–20410.
 33. PGC-1 α modulates denervation-induced mitophagy in skeletal muscle / A.Vainshtein, E.M.Desjardins [et al.] // *Skeletal muscle*. – 2015. – V. 5. – №. 1. – P. 1.
 34. Füllgrabe J. The return of the nucleus: transcriptional and epigenetic control of autophagy / J.Füllgrabe, D.J.Klionsky, B.Joseph // *Nature reviews Molecular cell biology*. – 2014. – V. 15. – №. 1. – P. 65–74.
 35. McConnell B.B. Mammalian Krüppel-like factors in health and diseases / B.B.McConnell, V.W.Yang // *Physiological reviews*. – 2010. – V. 90. – №. 4. – P. 1337–1381.
 36. Krüppel-like transcription factor KLF5 is a key regulator of adipocyte differentiation / Y.Oishi, I.Manabe [et al.] // *Cell metabolism*. – 2005. – V. 1. – №. 1. – P. 27–39.
 37. Regulation of gluconeogenesis by Krüppel-like factor 15 / S.Gray, B.Wang [et al.] // *Cell metabolism*. – 2007. – V. 5. – №. 4. – P. 305–312.
 38. Krüppel-like factor 4 is critical for transcriptional control of cardiac mitochondrial homeostasis / X.Liao, R.Zhang [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. – 2015. – V. 125. – №. 9. – P. 3461–3476.
 39. Partner in fat metabolism: role of KLFs in fat burning and reproductive behavior / S.Hashmi, J.Zhang [et al.] // *Biotech*. – 2011. – V. 1. – №. 2. – P. 59–72.
 40. Krüppel-Like Factor KLF10 Is a Link between the Circadian Clock and Metabolism in Liver / F.Guillaumond, A.Grechez-Cassiau [et al.] // *Molecular and cellular biology*. – 2010. – V. 30. – №. 12. – P. 3059–3070.
 41. Krüppel-like factor KLF8 plays a critical role in adipocyte differentiation / H.Lee, H.J.Kim [et al.] // *PloS one*. – 2012. – V. 7. – №. 12. – P. e52474.
 42. Mouse KLF11 regulates hepatic lipid metabolism / H.Zhang, Q.Chen [et al.] // *Journal of hepatology*. – 2013. – V. 58. – №. 4. – P. 763–770.
 43. Klf15 orchestrates circadian nitrogen homeostasis / D.Jeyaraj, F.Scheer [et al.] // *Cell metabolism*. – 2012. – V. 15. – №. 3. – P. 311–323.
 44. Krüppel-like factor 15 is a critical regulator of cardiac lipid metabolism / D.A.Prodocimo, P.Anand [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2014. – V. 289. – №. 9. – P. 5914–5924.
 45. Krüppel-like factor 15 regulates skeletal muscle lipid flux and exercise adaptation / S.M.Haldar, D.Jeyaraj [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2012. – V. 109. – №. 17. – P. 6739–6744.
 46. Circadian rhythms govern cardiac repolarization and arrhythmogenesis / D.Jeyaraj, S.Haldar [et al.] // *Nature*. – 2012. – V. 483. – №. 7387. – P. 96–99.
 47. Endothelial Krüppel-like factor 4 regulates angiogenesis and the Notch signaling pathway / A.T.Hale, H.Tian [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2014. – V. 289. – №. 17. – P. 12016–12028.
 48. Murine prolylcarboxypeptidase depletion induces vascular dysfunction with hypertension and faster arterial thrombosis / G.N.Adams, G.A.LaRusch [et al.] // *Blood*. – 2011. – V. 117. – №. 14. – P. 3929–3937.
 49. Endocrine regulation of the fasting response by PPAR α -mediated induction of fibroblast growth factor 21 / T.Inagaki, P.Dutchak [et al.] // *Cell metabolism*. – 2007. – V. 5. – №. 6. – P. 415–425.
 50. Reitman M.L. FGF21: a missing link in the biology of fasting / M.L.Reitman // *Cell metabolism*. – 2007. – V. 5. – №. 6. – P. 405–407.
 51. Effects of fenofibrate on cardiovascular events in patients with diabetes, with and without prior cardiovascular disease: The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study / A.Tonkin, D.Hunt [et al.] // *American heart journal*. – 2012. – V. 163. – №. 3. – P. 508–514.
 52. Effects of fenofibrate on plasma cytokine concentrations in patients with atherosclerosis and hyperlipoproteinemia IIb / A.Madej, B.Okopien [et al.] // *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*. – 1998. – V. 36. – №. 6. – P. 345–349.
 53. Keating G.M. Fenofibrate: a review of its lipid-modifying effects in dyslipidemia and its vascular effects in type 2 diabetes mellitus / G.M.Keating // *American journal of cardiovascular drugs: drugs, devices, and other interventions*. – 2011. – V. 11. – №. 4. – P. 227–247.
 54. Wahli W. PPARs at the crossroads of lipid signaling and inflammation / W.Wahli, L.Michalik // *Trends in Endocrinology & Metabolism*. – 2012. – V. 23. – №. 7. – P. 351–363.
 55. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) suppresses hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) signaling in cancer cells / J.Zhou, S.Zhang [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2012. – V. 287. – №. 42. – P. 35161–35169.
 56. PPAR α : energy combustion, hypolipidemia, inflammation and cancer / S. R.Pyper, N.Viswakarma [et al.] // *Nucl Recept Signal*. – 2010. – V. 8. – №. 8. – P. e002.
 57. Peroxisome proliferator-activated receptors at the crossroads of obesity, diabetes, and cardiovascular disease / A.J.Gilde, J.C.Fruchart [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2006. – V. 48. – №. 9s1. – P. A24–A32.
 58. Fruchart J.C. Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha (PPAR α): at the crossroads of obesity, diabetes and cardiovascular disease / J.C.Fruchart // *Atherosclerosis*. – 2009. – V. 205. – №. 1. – P. 1–8.
 59. Sorting out the roles of PPAR α in energy metabolism and vascular homeostasis / P.Lefebvre, G.Chinetti [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. – 2006. – V. 116. – №. 3. – P. 571–580.
 60. Peroxisome proliferator-activated receptor α gene variants influence progression of coronary atherosclerosis and risk of coronary artery disease / D.M.Flavell, Y.Jamshidi [et al.] // *Circulation*. – 2002. – V. 105. – №. 12. – P. 1440–1445.
 61. Peroxisome proliferator-activated receptor α gene regulates left ventricular growth in response to exercise and hypertension / Y.Jamshidi, H.Montgomery [et al.] // *Circulation*. – 2002. – V. 105. – №. 8. – P. 950–955.
 62. Peroxisome proliferator-activated receptor α gene variation influences age of onset and progression of type 2 diabetes / D.M.Flavell, H.Ireland [et al.] // *Diabetes*. – 2005. – V. 54. – №. 2. – P. 582–586.
 63. Evidence of differing genotypic effects of PPAR α in women and men / Q.H.Khan, D.E.Pontefract [et al.] // *Journal of medical genetics*. – 2004. – V. 41. – №. 6. – P. e79–e79.
 64. Association between PPAR α gene polymorphisms and myocardial infarction / W.Reinhard, K.Stark [et al.] // *Clinical Science*. – 2008. – V. 115. – №. 10. – P. 301–308.
 65. Association of common variation in the PPARA gene with incident myocardial infarction in individuals with type 2 diabetes: a Go-DARTS study / A.S.Doney, B.Fischer [et al.] // *Nucl Recept*. – 2005. – V. 3. – №. 4. – P. 4.

66. PPAR α gene variation and physical performance in Russian athletes / I.I.Ahmetov, I.A.Mozhayskaya [et al.] // European journal of applied physiology. – 2006. – V. 97. – №. 1. – P. 103–108.
67. Ahmetov I.I. Sports genomics: Current state of knowledge and future directions / I.I.Ahmetov, O.N.Fedotovskaya // Cellular and molecular exercise physiology. – 2012. – V. 1. – №. 1. – P. e1.
68. Maloney E.K. Trans-Activation of PPAR α and PPAR γ by structurally diverse environmental chemicals / E.K.Maloney, D.J.Waxman // Toxicology and applied pharmacology. – 1999. – V. 161. – №. 2. – P. 209–218.
69. Lyng E. Cancer incidence in Danish phenoxy herbicide workers, 1947-1993 / E.Lyng // Environmental health perspectives. – 1998. – V. 106. – №.2. – P. 683–688.
70. Goldsworthy T.L. Chlorinated hydrocarbon-induced peroxisomal enzyme activity in relation to species and organ carcinogenicity / T.L.Goldsworthy, J.A.Popp // Toxicology and applied pharmacology. – 1987. – V. 88. – №. 2. – P. 225–233.
71. Gonzalez F.J. Mechanism of action of the nongenotoxic peroxisome proliferators: role of the peroxisome proliferator-activated receptor α / F.J.Gonzalez, J.M.Peters, R.C.Cattley // Journal of the National Cancer Institute. – 1998. – V. 90. – №. 22. – P. 1702–1709.
72. Biliary elimination of oral 2,4-dichlorophenoxyacetic acid and its metabolites in male and female Sprague-Dawley rats, B6C3F1 mice, and Syrian hamsters / R.J.Griffin, J.Salemme [et al.] // Journal of toxicology and environmental health. – 1997. – V. 51. – №. 4. – P. 401–413.
73. Hepatocarcinogenic potential of di (2-ethylhexyl) phthalate in rodents and its implications on human risk / W.W.Huber, B.Grasl-Kraupp [et al.] // Critical reviews in toxicology. – 1996. – V. 26. – №. 4. – P. 365–481.
74. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha-regulated growth responses and their importance to hepatocarcinogenesis / N.H.James, J.H.Gill [et al.] // Toxicology letters. – 1998. – V. 102. – P. 91–96.
75. Holden P.R. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha: role in rodent liver cancer and species differences / P.R.Holden, J.D.Tugwood // Journal of Molecular Endocrinology. – 1999. – V. 22. – №. 1. – P.1–8.
76. The non-genotoxic hepatocarcinogen nafenopin suppresses rodent hepatocyte apoptosis induced by TGF β 1, DNA damage and Fas / J.H.Gill, N.H.James [et al.] // Carcinogenesis. – 1998. – V. 19. – №. 2. – P. 299–304.
77. Hardell L. A case-control study of non-Hodgkin lymphoma and exposure to pesticides / L.Hardell, M.Eriksson // Cancer. – 1999. – V. 85. – №. 6. – P. 1353–1360.
78. Cattley R.C. Do peroxisome proliferating compounds pose a hepatocarcinogenic hazard to humans? / R.C.Cattley, J.DeLuca et al. // Regulatory Toxicology and Pharmacology. – 1998. – V. 27. – №. 1. – P.47–60.
79. Regulation of Apoptosis in Mouse Hepatocytes and Alteration of Apoptosis by Nongenotoxic Carcinogens' / J.G.Christensen, A.J.Gonzales [et al.] // Arbor. – 1998. – V. 1050. – P.815–825.
80. Role of PPAR alpha in the mechanism of action of the nongenotoxic carcinogen and peroxisome proliferator Wy-14,643 / J.M.Peters, R.C.Cattley [et al.] // Carcinogenesis. – 1997. – V. 18. – №. 11. – P. 2029–2033.
81. Identification of the proximate peroxisome proliferator (s) derived from di (2-ethylhexyl) adipate and species differences in response / M.C.Cornu, J.C.Lhuguenot [et al.] // Biochemical pharmacology. – 1992. – V. 43. – №. 10. – P. 2129–2134.
82. Richburg J.H. Mono-(2-ethylhexyl) phthalate rapidly alters both Sertoli cell vimentin filaments and germ cell apoptosis in young rat testes / J.H.Richburg, K.Boekelheide // Toxicology and applied pharmacology. – 1996. – V. 137. – №. 1. – P. 42–50.
83. Fay R.M. Development of a priority list of chemical mixtures occurring at 1188 hazardous waste sites, using the HazDat database / R.M.Fay, M.M.Mumtaz // Food and chemical toxicology. – 1996. – V. 34. – №. 11. – P. 1163–1165.
84. Evidence for the suppression of apoptosis by the peroxisome proliferator activated receptor alpha (PPAR alpha) / R.A.Roberts, N.H.James [et al.] // Carcinogenesis. – 1998. – V. 19. – №. 1. – P. 43–48.
85. PPARalpha: energy combustion, hypolipidemia, inflammation and cancer / S.R.Pyper, N.Viswakarma [et al.] // Nucl Recept Signal. – 2010. – V. 8. – №. 8. – P.1–21.
86. Rao M.S. An overview of peroxisome proliferator-induced hepatocarcinogenesis / M.S.Rao, J.K.Reddy // Environmental health perspectives. – 1991. – V. 93. – P. 205–209.
87. Hypolipidaemic hepatic peroxisome proliferators form a novel class of chemical carcinogens / J.K.Reddy, D.L.Azarnoff [et al.] // Nature. – 1980. – V.283. – P.397–398.
88. Transcription regulation of peroxisomal fatty acyl-CoA oxidase and enoyl-CoA hydratase/3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase in rat liver by peroxisome proliferators / J.K.Reddy, S.K.Goel [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 1986. – V. 83. – №. 6. – P. 1747–1751.
89. Yeldandi A.V. Hydrogen peroxide generation in peroxisome proliferator-induced oncogenesis / A.V.Yeldandi, M.S.Rao // Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis. – 2000. – V. 448. – №. 2. – P. 159–177.
90. Peroxisome proliferator-activated receptor α regulates a microRNA-mediated signaling cascade responsible for hepatocellular proliferation / Y.M.Shah, K.Morimura [et al.] // Molecular and Cellular Biology. – 2007. – V. 27. – №. 12. – P. 4238–4247.
91. Moran E. P. Therapeutic effects of PPAR α on neuronal death and microvascular impairment / E.P.Moran, J.Ma // PPAR research. – 2015. – V. 2015.
92. Sorting out the roles of PPAR α in energy metabolism and vascular homeostasis / P.Lefebvre, G.Chinetti [et al.] // The Journal of clinical investigation. – 2006. – V. 116. – №. 3. – P. 571–580.
93. PPAR: a new pharmacological target for neuroprotection in stroke and neurodegenerative diseases / R.Bordet, T.Ouk [et al.] // Biochemical Society Transactions. – 2006. – V. 34. – №. 6. – P. 1341–1346.
94. Chen L. PPARs integrate the mammalian clock and energy metabolism / L.Chen, G.Yang // PPAR research. – 2014. – V. 2014. – ID.653017.
95. Cheng A.Y.Y. PPARalpha: therapeutic role in diabetes-related cardiovascular disease / A.Y.Y.Cheng, L.A.Leiter // Diabetes, Obesity and Metabolism. – 2008. – V. 10. – №. 9. – P. 691–698.
96. Oxidative stress mechanisms underlying Parkinson's disease-associated neurodegeneration in *C. elegans* / S.Chakraborty, T.T.Bornhorst [et al.] // International journal of molecular sciences. – 2013. – V. 14. – №. 11. – P. 23103–23128.
97. In vitro screening of 200 pesticides for agonistic activity via mouse peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) α and PPAR γ and quantitative analysis of in vivo induction pathway / S.Takeuchi, T.Matsuda [et al.] // Toxicology and applied pharmacology. – 2006. – V. 217. – №. 3. – P. 235–244.
98. Kersten S. Peroxisome proliferator activated receptor agonists / S.Kersten, W.Wahli // New Approaches to Drug Development. – 2000. – P. 141–151.
99. Functional activation of peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) by environmental chemicals in relation to their toxicities / T.Nakajima, G.Ishihara [et al.] // Nagoya journal of medical science. – 2002. – V. 65. – №. 3–4. – P.85–94.
100. Hypolipidemia and peroxisome proliferation induced by phenoxyacetic acid herbicides in rats / H.Vainio, K.Linnainmaa [et al.] // Biochemical pharmacology. – 1983. – V. 32. – №. 18. – P.2775–2779.

ПРОБЛЕМНІ СТАТТІ

**СІМЕЙСТВО ЯДЕРНИХ РЕЦЕПТОРІВ АКТИВАТОРІВ ПРОЛІФЕРАЦІЇ ПЕРОКСИСОМ (PPARs):
БІОЛОГІЧНА РОЛЬ У МЕТАБОЛІЧНІЙ АДАПТАЦІЇ****ЧАСТИНА 1. PPAR α В ЕНЕРГЕТИЧНОМУ ГОМЕОСТАЗІ ТА МЕТАБОЛІЗМІ ЗА ДІЇ ПЕСТИЦИДІВ Й ІНШИХ ЕНДО- ТА КСЕНОБІОТИКІВ.**

Г.М.Балан, Н.М.Бубало, І.В.Лепешкін, В.О.Бубало

РЕЗЮМЕ. Узагальнено сучасні уявлення про біологічну роль в організмі ядерного рецептора сімейства активаторів проліферації пероксисом – PPAR α , що регулює різні ланки енергетичного гомеостазу, метаболізм ліпідів і глюкози, клітинне диференціювання, проліферацію, імунну і протизапальну відповідь за дії ендо- та ксенобіотиків. Дисфункція PPAR α за дії пестицидів та інших ксенобіотиків підвищує ризик розвитку і прогресування метаболічного синдрому, ожиріння, стеатогепатозу, гепатоканцерогенезу, ІХС, атеросклерозу, кардіоміопатії, особливо при порушенні взаємодії з транскрипційними Kruppel-like-факторами.

Ключові слова: ядерні рецептори PPAR α , Kruppel-like-фактори, біологічна роль, ліганди, ендо- та ксенобіотики, наслідки дисфункції.

**NUCLEAR RECEPTOR FAMILY, PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTOR (PPARs):
BIOLOGICAL ROLE IN METABOLIC ADAPTATION****PART 1. PPAR α IN ENERGY HOMEOSTASIS AND METABOLISM IN ACTION OF PESTICIDE AND OTHER ENDO- AND XENOBIOTICS.**

G. Balan, N. Bubalo, I. Lepeshkin, V. Bubalo

SUMMARY. We summarized the current understanding of the biological role in mammals of the nuclear receptor family - peroxisome proliferator-activated receptor – PPAR α , which is regulating the various parts in energy homeostasis, lipid and glucose metabolism, cell differentiation and proliferation, immune and inflammatory response by the action of endo- and xenobiotics. Dysfunction of PPAR α in action of pesticide and other xenobiotics increases the risk of development and progression of the metabolic syndrome, obesity, steatohepatitis, hepatocarcinogenesis, coronary artery disease, atherosclerosis, cardiomyopathy, especially in case of violation of interaction with transcription Kruppel-like - factors.

Keywords: nuclear receptors PPAR α , Kruppel-like - factors, the biological role of ligands, endo- and xenobiotics, the consequences of dysfunction.

Надійшла до редакції 18.04.2016 р.