

УДК 615.9.: 577. 171. 6.632.95. 024

СЕМЕЙСТВО ЯДЕРНЫХ РЕЦЕПТОРОВ АКТИВАТОРОВ ПРОЛИФЕРАЦИИ ПЕРОКСИСОМ (PPARs): БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ В МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ ПРИ ДЕЙСТВИИ ЭНДО- И КСЕНОБИОТИКОВ. ЧАСТЬ 2. PPAR БЕТТА/ДЕЛЬТА (β/δ) В ЭНЕРГЕТИЧЕСКОМ ГОМЕОСТАЗЕ, МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ И КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ КСЕНОБИОТИКОВ

Г.М. Балан, доктор мед. наук, профессор, Н.Н. Бубало,

И.В. Лепешкин, кандидат мед. наук, В.А. Бубало,

Н.Н. Недопитанская, кандидат биол. наук

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

РЕЗЮМЕ. *Обобщены современные представления о биологической роли в организме ядерного рецептора семейства активаторов пролиферации пероксисом (PPARs) подтипа β/δ , являющегося транскрипционным фактором, моделирующим экспрессию целевых генов, регулирующих различные звенья энергетического гомеостаза, термогенеза, метаболизма глюкозы, дифференцировки клеток, воспаления и пролиферации. Полиморфизм или дисфункция PPAR β/δ при воздействии пестицидов и других ксенобиотиков повышает риск развития ожирения, метаболического синдрома, стеатогепатоза, сахарного диабета II типа, воспаления и нарушений процессов дифференцировки клеток. Доказана двойственность функции PPAR β/δ – оказывать противовоспалительное действие в нормальных клетках и провоспалительное – в раковых. Совместное воздействие селективных агонистов PPAR β/δ (GW 50516) и канцерогена на мышей значительно сокращает сроки развития раковых опухолей и интенсифицирует процессы их метастазирования. Повышенная экспрессия PPAR β/δ в опухолях коррелирует с активацией клеточной адгезии, инвазии, воспаления и нарушениями метаболизма.*

Ключевые слова: *ядерный рецептор PPAR β/δ , биологическая роль, лиганды, активаторы, ксенобиотики, последствия дисфункции.*

В первой части статьи, опубликованной в предыдущем номере журнала*, обобщены данные о структуре ядерных рецепторов (ЯР) активаторов пролиферации пероксисом (PPARs), а также основные представления о биологической роли и функциях PPAR α в энергетическом гомеостазе и метаболической адаптации при воздействии пестицидов и других ксено- и эндобиотиков. В данном сообщении обобщены результаты научных исследований о биологической роли и функциях в энергетическом гомеостазе, метаболической адаптации, при воспалении и канцерогенезе PPAR бетта/дельта (β/δ).

Ядерный рецептор PPAR β/δ в метаболизме жирных кислот и глюкозы. PPAR β (NR1C2), синоним – дельта, экспрессируется практически во всех тканях, связанных с катаболизмом жирных кислот, но

наиболее полно – в белой и бурой жировой ткани, в печени, в тонком и толстом кишечнике, головном мозге, плаценте, коже, скелетных мышцах, сердце [1-4, 6], а также в почках, поджелудочной железе, особенно в β -клетках [5]. Относительно высокая экспрессия PPAR β наблюдается в скелетных мышцах, головном мозге, жировой ткани и коже [4,6]. Выявлена экспрессия PPAR β во всех отделах центральной нервной системы, преимущественно в аксонах и дендритах нейронов, с особенно высокими уровнями обнаружения в лобной доле, базальных ганглиях, ретикулярной формации, в некоторых ядрах черепно-мозговых нервов, глубоких ядрах и клетках Гольджи, мозжечка, ядрах таламуса [1-4], в волокнах периферических нервов и спинного мозга. Однако биологическая и физиологическая роль широкого

* Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки, 2016, №2

представительства данного рецептора в различных отделах нервной системы изучена недостаточно. Отмечена роль PPAR β в клетках таламуса в модуляции повторных ответов на воздействие тепловых и болевых раздражителей, а также в дифференцировке олигодендроцитов [2, 74]. Авторы выявили усиление дифференцировки олигодендроцитов при активации PPAR β бромопальмитатом и агонистом L 165041 и считают, что PPAR β участвуют в миелинизации аксонов. В последнее время выявлены нейропро-текторные свойства PPAR β [75], в связи с чем было бы целесообразно модулировать функцию данного рецептора при лечении нейродегенеративных заболеваний.

В иммунной системе особенно широко PPAR β представлен в макрофагах и в тимоцитах, а в сердечно-сосудистой системе — в ядре кардиомиоцитов, а также клетках гладкой мускулатуры сосудов и аорты. В эндокринной системе наиболее широко PPAR β экспрессируется в клетках островков Лангерганса в поджелудочной железе и в секреторных клетках коры надпочечников, а в репродуктивной системе PPAR β — в ядрах сперматид и сперматоцитов в семенниках и в фолликулярных эпителиальных клетках в яичнике. Обнаружен PPAR β даже в ядрах хондроцитов и остеокластов, но наибольшее его количество сосредоточено в органах желудочно-кишечного тракта и скелетных мышцах [76]. Установлена важная роль PPAR β для нормального течения беременности. Высокая экспрессия его наблюдается в месте имплантации яйцеклетки в матке в течение всей беременности, а селективный агонист L — 165041 восстанавливает нарушение процессов имплантации [77]. Столь широкое представительство PPAR β в различных тканях указывает на важность этого рецептора для основных клеточных функций и метаболических путей.

Основная функция PPAR β — пероксисомальное и митохондриальное окисление жирных кислот, метаболизм глюкозы, регуляция потребления энергии и термогенеза [1-5]. В норме PPAR β в термогенезе отдает предпочтение глюкозе, а у PPAR β -нулевых мышей организм в качестве топлива отдает предпочтение липидам [11,16]. Изучение функции PPAR β у

мышей и человека выявило, что он является ключевым регулятором энергетического гомеостаза, моделируя метаболизм глюкозы и жирных кислот, в связи с чем представляет собой потенциальную мишень для лечения метаболического синдрома и стеатогепатоза [2, 3, 4, 6]. Эндогенными лигандами PPAR β являются триглицериды, различные жирные кислоты и их метаболиты, например, арахидоновая кислота и гидроксикозатетраеновое семейство её метаболитов, включая 15(S)-HETE, 15(R)-HETE и 15-HPETE, простаглицлин, простаглицлины A1 и др., а также ретиноевая кислота. Большинство из природных лигандов PPAR β взаимодействуют и с другими подтипами семейства PPAR (s) [76].

Синтетическими лигандами PPAR β являются химические соединения GW 501516, GW 0742, L-165041, используемые пока в научных исследованиях с аффинностью к PPAR β в наномолярном диапазоне, а также 1,3,5-тризамещенное арильное соединение новартис и телмисартан [7, 8, 9]. Разработаны и синтетические антагонисты PPAR β — GW9662 и позже — DG172, представляющие собой важные средства для изучения системного воздействия PPAR β , особенно на моделях генетически модифицированных мышей [49]. Агонист GW 501516 стимулирует также α и γ подтипы, но он примерно в 1200 раз более селективный для PPAR β [7, 8].

Активация PPAR β в белой и бурой жировой ткани, скелетных мышцах и сердце обеспечивает рост и дифференцировку клеток, гомеостаз и метаболизм глюкозы и липидов [3,4,6,16,41,47]. В результате активации PPAR β в бурой жировой ткани повышается экспрессия генов, регулирующих окисление жирных кислот в частности ACOX1, CPT-1, очень длинно- и длинноцепочечных ацил — CoA — дегидрогеназ (VLCAD) и (LCAD) [3, 4, 10, 13, 14, 15]. Одновременно отмечается экспрессия генов, регулирующих метаболизм триглицеридов, в частности за счет повышения синтеза гормончувствительной липазы (HSL), ацил — CoA — синтазы, а так же генов, активирующих окислительную фосфорилизацию за счет активации в белой жировой ткани синтеза расщепляющегося белка 1 (UCP1) [15, 27, 31]. PPAR β вовлекает в метаболизм липидов активацию

транспортерного фактора ABCA 1, увеличивающего экспорт холестерина из клеток, а также за счет активации экспрессии генов, активирующих синтез белков, усиливающих абсорбцию холестерина в кишечнике — Niemann — Pick C1 — like 1 (NPC1L1) [1,2,10,11]. Клиническое значение активации PPAR β в процессах уменьшения аккумуляции триглицеридов в бурой жировой ткани и печени и усиление окисления жирных кислот очень важно в профилактике ожирения [32], что доказано на модели мышей с генетически обусловленным ожирением [11,32]. Активация PPAR β специфическим синтетическим лигандом GW501516 повышает содержание в крови гормоночувствительной липазы (HDL) и снижает уровень триглицеридов и инсулина у здоровых добровольцев [2].

PPAR β и энергетический обмен в мышцах и сердце. Установлено широкое представительство PPAR β в скелетных мышцах, которое значительно возрастает во время голодания и после физических упражнений [76]. PPAR β играет важную роль в адаптивном ответе скелетных мышц

к увеличению необходимости (потребности) в энергетическом гомеостазе. В трансгенной модели мышей избыточная экспрессия PPAR β в скелетных мышцах вызывает сдвиг в сторону окислительных волокон и способствует общему снижению жира в организме. В присутствии агониста PPAR β отмечается в среднем 2-кратное увеличение переключения на I тип мышечных волокон (окислительных или "медленного сокращения") и последующее увеличение мышечной окислительной способности, что приводит к заметному увеличению расстояния пробега и времени на беговой дорожке (модель "марафонских мышей") [78, 88] (рис.1).

И наоборот, когда PPAR β специально рекомбинантным способом под контролем альфа-актин промотора удален из скелетных мышц, то в мышечных волокнах наблюдалась низкая окислительная активность, при этом увеличивалась масса жировой ткани, развивались резистентность к инсулину, а также диабет II типа [79]. Установлено, что PPAR β во время физических нагрузок посредством активации АМФ, активируемой протеинкиназы

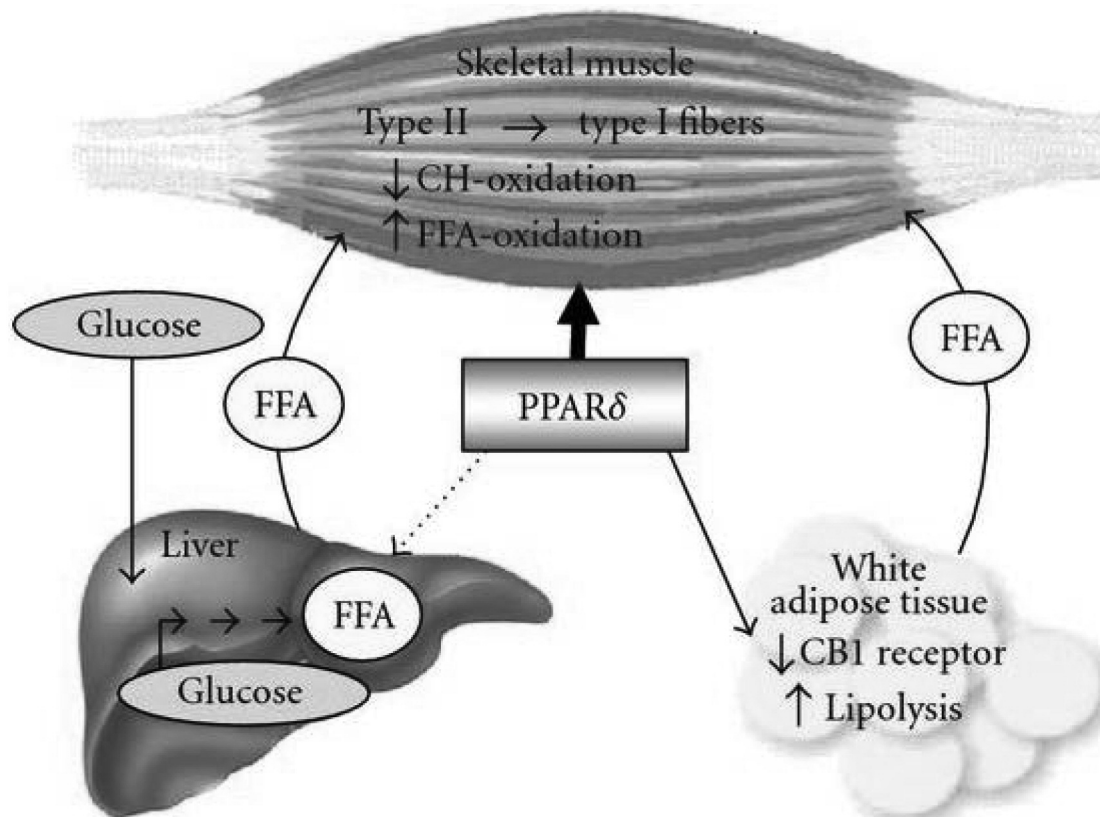


Рис.1. Схема преобразования энергетического снабжения в мышечных волокнах при воздействии агониста PPAR δ [88].

(АМРК), стимулює споживання в м'язах глюкози, окислення жирних кислот, мітохондріальний біогенез, чутливість до інсуліну і знижує накоплення лактату [76]. PPAR β в скелетних м'язах виконує роль метаболічного переключача, контролюючи різні етапи адаптивного відповіді на навантаження (фізичну навантаження), так як збільшує кількість окислювальних м'язових волокон, підвищує можливості утилізації глюкози і спалення жиру шляхом перепрограмування генів утилізації глюкози [76]. Автори стверджують, що розширення знань про метаболічну роль PPAR β в скелетних м'язах, де він сприяє підвищенню м'язової витривалості, може бути корисно при розробці терапевтичних стратегій для м'язових дегенеративних захворювань, таких як м'язова дистрофія.

В ряду досліджень на "нульових м'язах" показано, що в скелетних м'язах активація PPAR β посилює транспорт і окислення глюкози і жирних кислот, мітохондріальне дихання і термогенез, регулюючи окислювальний метаболізм передусім глюкози [16,41,47]. Експресія PPAR β в окремих скелетних м'язах в 10-50 раз вище, ніж PPAR α і PPAR γ [41,45,47]. Експресія PPAR β і її активація в м'язах за рахунок окислювального гліколізу забезпечує високий енергетичний баланс в м'язових волокнах і в меншій ступені – за рахунок окислення жирних кислот. Ці процеси забезпечуються збільшенням експресії СРТ-1, активацією НМГ -CoA – синтази 2 (НМГС2), сукцинатдегідрогенази (SDH), цитратсинтази, цитохромоксидази II, цитохромоксидази N, розщеплюючого білка 2 (UCP2), а також активацією АСОХ1, VLCAD, LCAD і MCAD [1, 6, 16, 41, 47].

Взрослі кардіомиоцити також експресують високий рівень PPAR β і використовують глюкозу і жирні кислоти як джерело енергії. У мишей з заблокованим PPAR β спостерігається різке зниження виживаності, розвиток застоюватої серцевої недостатності, зміна споживання енергії субстрату в кардіомиоцитах з різким зменшенням швидкості окислення жирних кислот і глюкози. В свою чергу, на моделі мишей з

надмірною експресією PPAR β спостерігався підвищений рівень утилізації глюкози в міокарді, а м'язи також були стійкі до дієти, багаті жирами, і до розвитку ліпотоксическої кардіоміопатії [80]. Таким чином, PPAR β грає важливу роль в енергетичному гомеостазі скелетних м'язів і міокарді і в подальшому буде, видимо, широко використовуватися як терапевтична мішень.

К сожалению, надо полагать, уже в ближайшие годы можно ожидать неконтролируемое фармакологическое воздействие на PPAR β у спортсменов для повышения физической выносливости в качестве допинга.

PPAR β и воспаление. Важную роль PPAR β выполняет в модуляции воспалительных и антиатерогенных процессов. Совместно с PPAR α и PPAR γ рецептор PPAR β регулирует метаболизм холестерина и липопротеинов в макрофагах [35].

Кроме того, в экспериментах на PPAR β – «нулевых мышцах» установлено, что он снижает содержание воспалительных медиаторов моноцитарного хемоаттрактного (притягивающего) белка-1 (MCP-1), интерлейкина 1 β (IL-1 β), матриксного металлопротеина – 9 (MMP-9), а также способствует образованию супрессора воспаления В клеток лимфомы – 6 (BCL-6) [11,12,14]. Таким образом, активация PPAR β индуцирует синтез и экспрессию целого каскада противовоспалительных медиаторов.

Синтетические лиганды PPAR β у экспериментальных животных также активируют ERK-1/2 и ERK-5 [30] и повышают экспрессию противовоспалительных медиаторов в сосудистой стенке. К ним относятся MCP-1, IL-1 β , TNF- α , интерферон γ (IFN- γ), молекулы-1 (VCAM-1), усиливающие адгезию в сосудах и внутриклеточные молекулы-1, усиливающие адгезию (ICAM-1). При активации PPAR β уменьшается также содержание в крови других провоспалительных белков, таких как металлопротеиназа – 1 (MCP-1), простагландин E-2, интерлейкин – 12 (IL-12), а также IL-5, IL-8, 1-регулятора фактора некроза опухоли (TNF-R1) и регулятора нормальной экспрессии и секреции Т-клеток (RANTES) [12, 15] (рис. 2).

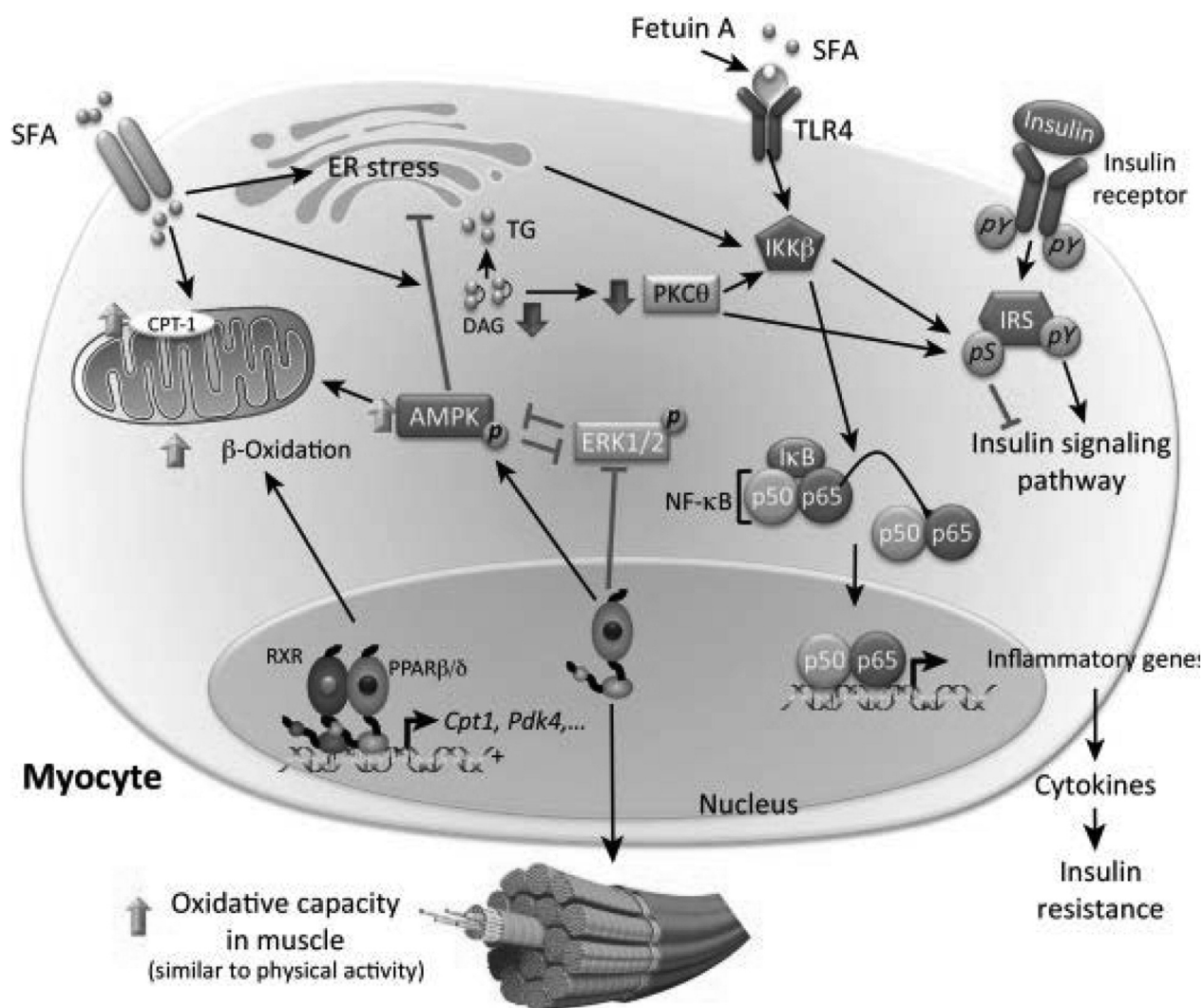


Рис.2 Механизм активации синтетическими агонистами PPAR_β антиоксидантных и противовоспалительных эффектов в миоцитах.

На экспериментальных животных также показаны противовоспалительные эффекты PPAR_β при атеросклерозе [1, 2, 3-16]. Выявлено также, что PPAR_β регулирует влияние на мишени нестероидных противовоспалительных средств [19].

Показано, что PPAR_β играет ключевую роль в дифференцировке моноцитов, кератиноцитов, энтероцитов, эпителиальных, эндотелиальных и других клеток [12, 14, 26]. Селективно ингибируя пролиферативные процессы, PPAR_β играет при этом определенную антиканцерогенную роль [26]. В тоже время показано, что активация PPAR_β может вызывать эндотелиальную пролиферацию и стимуляцию ангиогенеза [81]. Противовоспалительные эффекты PPAR_β связаны с кооперацией с рецептором ретиноевой кислоты [RXR], особенно в иммунном ответе [21]. Выяв-

лена протективная роль PPAR_β при септическом шоке [33], что несомненно найдет применение в клинике при лечении такой тяжелой патологии.

В поколениях с нокаутным PPAR_β отмечен дисбаланс в процессах роста и дифференцировки клеток, а также нарушения энергетического гомеостаза вследствие дизрегуляции метаболизма глюкозы и жирных кислот [10-12]. Кроме того, у мышей отмечались дефекты в развитии плаценты, нарушения процессов миелинизации периферических нервов, снижение окислительных процессов в мышцах с накоплением жировой ткани, а также активация и хронизация воспалений, угнетение процессов заживления ран [10-12, 49]. Продолжение исследований на модели PPAR_β — нокаутных мышей подтвердило ключевую роль данного рецепто-

ра в контроле таких важных клеточных функций, как адгезия, пролиферация, дифференцировка, рост и значительное торможение воспалительных реакций [14].

Противовоспалительная роль PPAR β заключается также в том, что рецептор действует как транскрипционный сенсор мертвых клеток (транскрипционный фактор апоптозных клеток), облегчая их фагоцитоз макрофагами. У PPAR β – «нулевых мышей» понижена экспрессия опсоинов и ослаблена способность фагоцитов распознавать мертвые клетки и бактерии, что снижает возможность очищать очаги воспаления [36]. Это приводит к прогрессирующему образованию аутоантител и развитию аутоиммунного процесса [36].

Сосудистое звено и его эндотелиальные клетки также играют важную роль в воспалении за счет увеличения локальной вазодилатации, повышения проницаемости сосудистых стенок и миграции в очаг воспаления лейкоцитов в связи с дополнительной экспрессией молекул адгезии на эндотелиальных клетках. Селективный PPAR β агонист GW501516 угнетает экспрессию воспалительных ответов в больших эндотелиальных клетках, снижая освобождение лейкоцитарных провоспалительных факторов V-CAM-1, ICAM-1, E-селектин и др. [37] и уменьшает интенсивность окислительного стресса в тканях, вызванного активными иммунными клетками. Активация PPAR β сопровождается инфильтрацией легких нейтрофилами и противовоспалительными реакциями со снижением продукции провоспалительных цитокинов у мышей с индуцированным воспалением легких [38], хроническим воспалением в жировой ткани [39], экспериментальным колитом [40, 48, 63], сепсисом [39], воспалением и гиперплазией кожи.

Показано, что активация PPAR β модулирует атерогенное воспаление и замедляет процесс формирования атеросклеротических бляшек у экспериментальных животных [62]. К сожалению, до настоящего времени не найдено безопасного фармакологического средства, активирующего PPAR β и поэтому противовоспалительные и противоатерогенные эффекты при активации PPAR β у человека пока не изучены. При экспериментальном ауто-

иммунном энцефалите активация PPAR β не только ингибировала воспалительный процесс и экспрессию IL-1, но и ограничивала возникновение корковых поражений и частоту клинических симптомов [42]. Активация PPAR β обуславливала также противовоспалительное и нейропротекторное действие при повреждении спинного мозга [43].

PPAR β и канцерогенез. Гиперпролиферативные и проонкогенные эффекты PPAR β до настоящего времени спорны. Так, мишенью гена PPAR β является белок Wnt, K-RAS, NF κ B и IL-1 в ткани кишечника и молочной железы, ассоциируемые с проонкогенным действием. Селективный агонист PPAR β GW501516 выступает в качестве промотора онкогенеза в молочной железе и толстом кишечнике (рис. 3).

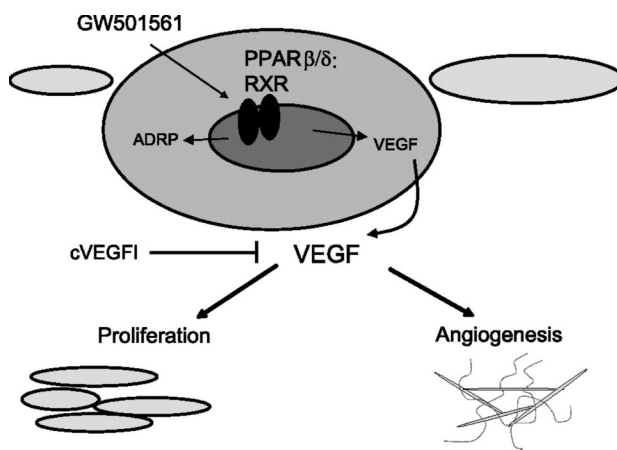


Рис. 3. Схема индуцирования агонистом GW501516 пролиферации эндотелиальных клеток и ангиогенеза в монослое.

В тоже время в ряде работ выявлены антипролиферативные эффекты PPAR β и угнетение канцерогенеза при его активации:

- 1) активация PPAR β специфическим лигандом (GWO742 др.) ингибирует канцерогенез в кишечнике [55];
- 2) PPAR β высоко экспрессируется в раковых клетках и обладает сильной антиапоптозной активностью [44], а также ингибируя ЦОГ-2 снижает воспалительный компонент при раке кишечника [40, 44];
- 3) активация PPAR β снижает образование, рост полипов и тормозит канцерогенез в кишечнике [40, 45, 55];
- 4) сообщают о повышенном образовании полипов при воздействии канцерогена (азоксиметана) у PPAR β – «нулевых

мышей» [46, 59], что предполагает также защитный эффект PPAR β в онкогенезе – онкопротекторное действие;

5) показано, что дефекты PPAR β или его мутации приводят к увеличению образования полипов при действии канцерогенов [44, 47], что, видимо, связано с полиморфизмом генов PPAR β . Есть сообщения, что блокада PPAR β не приводит к каким-либо изменениям в образовании опухолей в толстой кишке [48]. В тоже время показано [40, 49], что на модели индуцированного канцерогенеза воздействие высоких доз агониста PPAR β GW072 приводит к существенному снижению образования опухолей в кишечнике [38].

Увеличение экспрессии PPAR β описано в клетках рака молочной железы, простаты [64, 65, 70], в клетках колоректального рака [66], рака тканей головы и шеи, аденомы кишечника [67, 68], в культивируемых клетках карциномы [69, 71, 72]. Авторы также отмечают, что активация селективным агонистом PPAR β совместно с воздействием канцерогена стимулирует пролиферацию раковых клеток и их метастазирование. Увеличение экспрессии PPAR β связано с более агрессивным фенотипом в раковых клетках [71, 72].

Clair B. Pollock et.al. [73] предложили новую модель развития опухоли желудка у мышей, которая зависит от активации PPAR β селективным агонистом GW501516 в сочетании с воздействием канцерогена – диметилбензантрацена (ДМБА). Воздействие аналогичных доз ДМБА на желудок мышей без агониста PPAR β в течение месяца вызывало лишь плоскоклеточную гиперплазию в слизистой оболочке желудка без признаков дисплазии, а при воздействии агониста без ДМБА никаких изменений в слизистой желудка не отмечено. В свою очередь, активация PPAR β селективным агонистом GW501516 после введения шестинедельным мышам 4-х еженедельных доз 1мг ДМБА с помощью желудочного зонда привела к быстрому развитию опухолей желудка у 12 из 15 животных уже через 19-20 дней. К 50 дню опухоль заполнила просвет желудка, на 56 день – проросла через стенку желудка и к 70-у дню наблюдалось интенсивное метастазирование в брыжейку и брюшную стенку (средняя продолжительность жизни мышей 67 дней). Стимуляция желудочного туморогенеза агонистом PPAR β после воздействия ДМБА представлена на рис. 4.

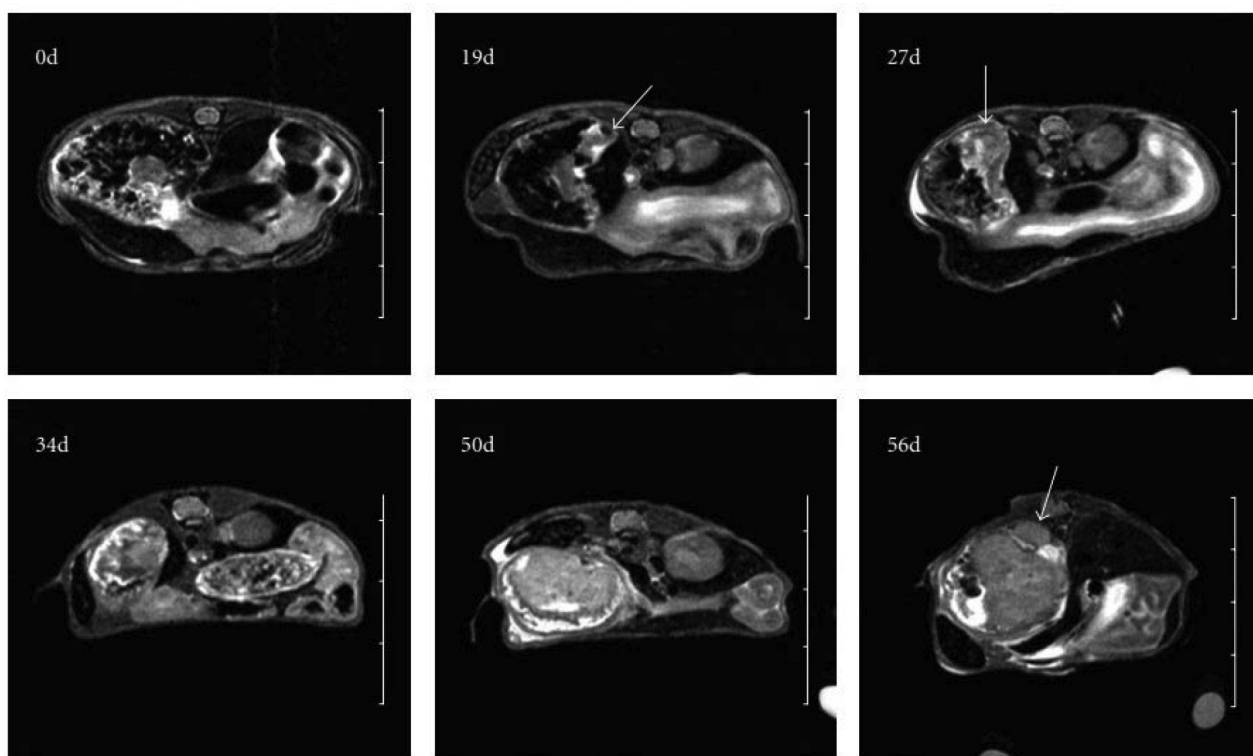


Рис. 4. Индуцирование желудочного туморогенеза агонистом PPAR β после воздействия ДМБА [73]

PPAR δ агонист GW501516 индуцирует туморогенез желудка после воздействия ДМБА. В естественных условиях произведена осевая МРТ мыши. На изображении показано прогрессирование опухоли желудка в указанные моменты времени; d — количество дней воздействия GW501516 — дополненного к диете. Рост опухоли инициирован в просвете желудка (стрелка) на 19 день, быстрый рост опухоли — от 27 до 50 дня. Проростание опухоли через стенку желудка — на 56 день.

Следует отметить, что развитие желудочного туморогенеза в данной модели гистологически представлено в виде плоскоклеточного рака, а не аденокарциномы из железистой ткани. При этом наблюдалось более интенсивное развитие туморогенеза в кровеносных сосудах и смежных эпителиальных клетках с выраженным воспалительным компонентом. Это еще раз подтверждает двойную роль PPAR β : если в нормальных клетках PPAR β индуцирует противовоспалительную реакцию в макрофагах и защищает ткани, особенно скелетные мышцы, печень, мозг и миокард от окислительного стресса, то в опухолях наблюдается интенсивный провоспалительный эффект. Данный рецептор, подобно TGF β — бета в опухолевых клетках функционирует в качестве провоспалительного цитокина, активируя экспрессию каскада провоспалительных факторов (S100A8, S100A9, RAS и др.).

Частичное объяснение спорных выводов о роли PPAR β в канцерогенезе может исходить из активности микроокружения опухоли — влияния проонкогенов и антионкогенов, активности ЦОГ-2, неоангиогенеза и других факторов [40, 44]. Исследования по уточнению роли PPAR β в канцерогенезе должны быть продолжены, чтобы обеспечить безопасность исследования и применения агонистов PPAR β в клинике.

PPAR β и печень. В работах ряда авторов отмечено, что PPAR β достаточно широко экспрессируется в печени (гепатоцитах, клетках Купфера, звездчатых клетках, в желчных протоках, сосудах) [1, 2, 51], однако до последнего времени его функция в этой ткани изучена недостаточно. Выявлена важная роль PPAR β в метаболизме жирных кислот и глюкозы [1, 2, 51]. PPAR β

усиливает утилизацию глюкозы в печени посредством активации пентозофосфатного пути, а также активации липогенеза и повышения чувствительности клеток к инсулину. Если PPAR β —нулевые мыши страдают от повышенной резистентности к инсулину, то у мышей с гиперэкспрессией PPAR β в печени наблюдается генетическое перепрограммирование, что приводит к увеличению утилизации глюкозы и активации липогенеза. Показано, что PPAR β — ключевой регулятор альтернативной активации клеток Купфера к провоспалительной функции со стимуляцией синтеза цитокинов IL-4 и IL13 [82]. Все три подтипа семейства PPAR (α , β , γ) являются основными регуляторами окисления жирных кислот в печени, причем в определенной степени они при этом замещают друг друга. Однако у PPAR β —нулевых мышей утилизация глюкозы, метаболизм липопротеинов и противовоспалительный ответ страдают, несмотря на сохранение других подтипов (α и γ).

В ряде исследований выявлена гепатопротекторная роль PPAR β при воздействии ксенобиотиков. Так, Harman F.S. [49] вводили 1 раз в неделю в толстую кишку канцероген азоксиметан (10 мг/кг) в течение 10 недель PPAR β — «нулевым мышам» и контрольной группе — мышам «дикого типа» с сохранением PPAR β . Авторы наблюдали значительное снижение относительного веса печени, формирование мелких аденоматозных узелков, гиперплазию желчных протоков и регенеративную гиперплазию в печени у PPAR β — «нулевых мышей», подвергнутых воздействию канцерогена, тогда как у мышей «дикого типа» (с сохраненным PPAR β) ни в одном случае не отмечалось гиперпластических реакций. Кроме того, только у PPAR β — «нулевых мышей» наблюдалось более чем в 2 раза повышение активности в крови аланинаминотрансферазы (АЛТ), что свидетельствовало о токсическом поражении печени с развитием цитолитического синдрома. Результаты данных исследований позволили авторам высказать предположение о гепатопротекторной роли PPAR β в организме, предупреждающей как развитие гепатотоксичности, так и гиперпластических процессов [49].

Дальнейшее исследование данных авторов показало, что PPAR β защищает

печень от индуцированной токсичности, вызванной воздействием четырёххлористого углерода (CCl₄) [53]. У PPAR_β — «нулевых мышей», подвергнутых воздействию CCl₄ (0,5 мл/кг внутривенно два раза в неделю в течение трех недель), отмечалось значительное повышение уровня АЛТ в крови по сравнению с мышами с сохраненным PPAR_β, а также наблюдалась повышенная экспрессия мРНК, кодирующих маркер воспаления — TNF — подобный индуктор апоптоза и маркер фиброзного процесса α-актин гладких мышц (α-SMA). Выявлена активация окислительных процессов — повышение окисленного и восстановленного пероксиредоксина у мышей обеих групп, подвергнутых воздействию CCl₄. Кроме того, у PPAR_β— «нулевых мышей» гистологически выявлен умеренный центродолевой некроз печени и повышенная экспрессия цитохромов CYP2B10 и CYP3A11. Активация конститутивного андростанового ксенорецептора (CAR) не влияла на экспрессию мРНК CYP2B10 у мышей обеих групп. Авторы также отмечают роль PPAR_β в предупреждении гепатотоксичности при воздействии CCl₄ и для уточнения механизмов, лежащих в основе повышенной гепатотоксичности у мышей, лишенных PPAR_β, изучали профилирование экспрессии генов, опосредующих повреждение печени: выявили более заметную экспрессию генов S100 кальцийсвязывающего белка А6, апопротеина 1 (AP 1), транскриптазы 2, матрицы металлопептидазы 9 и циклина D1 [49,50]. Кроме того, авторы гистохимически определили, что у PPAR_β—нулевых мышей, подвергнутых воздействию CCl₄, повышенная экспрессия данных генов связана с повышением активности ядерного фактора NF-κB и увеличением синтеза белков p65 и p50. Хотя PPAR_β представлен в печени значительно ниже, чем PPAR_α и PPAR_γ [51], тем не менее воздействие CCl₄ вызывает значительное усиление экспрессии активности PPAR_β [50], который при этом выполняет гепатопротекторную функцию.

Поскольку введение двух химических токсикантов (азоксиметана и CCl₄) усугубляет гепатотоксичность у PPAR_β— «нулевых мышей», авторы считают, что PPAR_β может играть гепатопротекторную роль в организме и при воздействии других

токсикантов окружающей среды, в том числе пестицидов. Механизм гепатопротекторного действия PPAR_β изучен недостаточно, однако определенная роль отводится включению сигнализации NF-κB с повышенной экспрессией ряда генов, контролирующих синтез многих белков, опосредующих повреждение печени, в том числе TNFα и CD14 —экспрессируемых в активированных купферовых клетках, αSMA —экспрессируемых в звездчатых клетках, эпителиальных клетках желчных протоков [50]. Таким образом, показано, что PPAR_β защищает печень от токсического поражения преимущественно путем модуляции сигнализации NF-κB, который обеспечивает жесткий контроль синтеза белков, опосредующих повреждение клеток печени.

Другими авторами показано, что PPAR_β подавляет активность фактора, подобного TNF, индуцирующего апоптоз (TWEAK), который может самостоятельно привести к повышенной активности NF-κB и вызвать повреждение клеток печени [52]. Выявленная гиперсекреция желчных кислот и регенеративная гиперплазия желчных протоков у PPAR_β— «нулевых мышей» при воздействии токсикантов [49,50] свидетельствует о том, что PPAR_β защищает печень от повышенной клеточной пролиферации. Этот предполагаемый PPAR_β — зависимый процесс в результате может способствовать предотвращению развития рака печени при использовании селективных агонистов. В определенной степени PPAR_β — зависимая регуляция клеточной пролиферации и влияние на рак кожи и рак толстой кишки выявлена в других работах [49, 53, 54]. Установлено, что PPAR_β ингибирует клеточную пролиферацию, стимулирует дифференциацию гепатоцитов и регулирует утилизацию глюкозы и метаболизм жирных кислот.

PPAR_β выполняет специфическую роль и в работе поджелудочной железы. Так, у PPAR_β— «нулевых мышей» увеличивается число β-клеток, секреция инсулина и развивается гипогликемия. Эти изменения авторы связывают с нарушением механизма экзоцитоза инсулина, а не с изменением метаболических процессов [64]. В свою очередь, системное воздействие PPAR_β агонистов приводит к повышению уровня

глюкозы и нормализации количества β -клеток в поджелудочной железе. При этом PPAR $_{\beta}$ агонисты увеличивают синтез глюкагенподобного пептида — 1 (GLP -1), сохраняющего морфологию и функцию панкреатических β -клеток.

PPAR $_{\beta}$ свойственны и системные метаболические эффекты. Так, воздействие агонистов PPAR $_{\beta}$ на животных с ожирением и стеатогепатозом, вызванных диетой, обогащенной жирами, способствует нормализации метаболических параметров с уменьшением уровня циркулирующих триглицеридов, ЛПНП, повышением чувствительности к инсулину и со снижением накопления жира в печени и мышцах [64, 73, 74, 76]. Аналогичные системные метаболические эффекты с уменьшением ожирения и стеатогепатоза выявлены при применении селективных агонистов PPAR $_{\beta}$ (GW0742) у мышей с экспериментальным ожирением и диабетом II типа, у которых значительно уменьшается резистентность к инсулину и количество жира в гепатоцитах и отмечается активация противовоспалительных механизмов [83].

PPAR $_{\beta}$ совместно с PPAR $_{\alpha}$ и γ способствует повышению уровня адипонектина в крови, который секретируется адипоцитами в обратной пропорции к индексу массы тела и приводит к уменьшению жировых отложений за счет активации окисления жирных кислот, к улучшению функции печени, снижению резистентности к инсулину, что способствует уменьшению выраженности стеатогепатоза [86, 87]. Кроме того, PPAR $_{\beta}$ совместно с PPAR $_{\alpha}$ активируют синтез фосфолипидов в печени — длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот (LCPUFA) [86, 87]. Формирование окислительного стресса с истощением LCPUFA-N3 и адипонектина при снижении функции PPAR $_{\alpha}$ и β под воздействием ксенобиотиков и при высококалорийной диете считается одним из основных механизмов формирования стеатогепатоза [86, 87].

Проведенные исследования обосновывают потенциальное использование PPAR $_{\beta}$ в качестве терапевтической мишени для лечения метаболического синдрома, стеа-

тогепатоза, ожирения и диабета II типа. Sprecher и соавт. [84], Lamers и соавт. [85] предприняли попытку использования агониста PPAR $_{\beta}$ GW501516 на небольших группах добровольцев для коррекции гиперлипидемии и ожирения. Но, несмотря на многообещающий потенциал, клиническое использование данного агониста было ограничено из-за опасений возможного возникновения неблагоприятных побочных эффектов в связи с выраженной экспрессией и активацией PPAR $_{\beta}$ в большинстве тканей и с потенциальным риском провокации пролиферативных процессов. Хотя на сегодняшний день PPAR $_{\beta}$ не рассматриваются как проонкогенные молекулы, тем не менее авторы считают, что для безопасного клинического использования синтетических агонистов данного рецептора исследования должны быть продолжены.

В последние годы широко проводятся исследования по изучению связи полиморфизма генов PPAR $_{\beta}$ с развитием ожирения, сахарного диабета и болезни Альцгеймера у человека. Пока убедительных данных о связи определенной ассоциации PPAR $_{\beta}$ с развитием данных заболеваний не обнаружено. Продолжаются исследования и по выявлению более четкой связи определенного полиморфизма генов данного рецептора для прогнозирования типа физической выносливости у спортсменов.

Таким образом, выявлено повсеместное представительство и ключевая роль PPAR $_{\beta}$ в метаболизме глюкозы и жирных кислот. Определено его важное значение в противовоспалительных, метаболических, гепатопротекторных и онкопротекторных процессах. Необходимы дальнейшие исследования для более системной характеристики данного рецептора и безопасного использования его в качестве терапевтической мишени при коррекции нарушения обмена веществ, лечения ожирения, диабета II типа, воспаления, контроля канцерогенеза, для снижения гепатотоксичности при воздействии ксенобиотиков, в том числе и пестицидов, а также для повышения выносливости мышц.

ЛІТЕРАТУРА

1. *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.
2. *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.
3. Peroxisome-proliferator-activated receptor δ activates fat metabolism to prevent obesity / *Y. X.Wang, C.H.Lee* [et al.] // *Cell*. – 2003. – T. 113. – №. 2. – C. 159–170.
4. Molecular recognition of fatty acids by peroxisome proliferator-activated receptors / *H.E.Xu, M.H.Lambert* [et al.] // *Molecular cell*. – 1999. – T. 3. – №. 3. – C. 397–403.
5. Glucose-induced repression of PPAR α gene expression in pancreatic β -cells involves PP2A activation and AMPK inactivation / *K. Ravnskjaer, M.Boergesen* [et al.] // *Journal of molecular endocrinology*. – 2006. – T. 36. – №. 2. – C. 289–299.
6. *Lee C.H.* Minireview: lipid metabolism, metabolic diseases, and peroxisome proliferator-activated receptors / *C.H. Lee, P.Olson, R.M.Evans* // *Endocrinology*. – 2003. – T. 144. – №. 6. – C. 2201–2207.
7. *Sznajdman M.L.* Novel selective small molecule agonists for peroxisome proliferator-activated receptor δ (PPAR δ)—synthesis and biological activity / *M. L.Sznajdman, Curt D. Haffner, et al.* // *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. – 2003. – T. 13. – №. 9. – C. 1517–1521.
8. Studies towards the conception of new selective PPAR β/δ ligands / *C.E.Bassigne, F.Suzenet* [et al.] // *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. – 2006. – T. 16. – №. 17. – C. 4528–4532.
9. *Epple R.* 1, 3, 5-Trisubstituted aryls as highly selective PPAR δ agonists / *R. Epple, M.Azimiora, et al.* // *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. – 2006. – T. 16. – №. 11. – C. 2969–2973.
10. Crosstalk between peroxisome proliferator-activated receptor δ and VEGF stimulates cancer progression / *D.Wang, D.Barak* [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2006. – T. 103. – №. 50. – C. 19069–19074.
11. Peroxisome proliferator-activated receptor δ limits the expansion of pathogenic Th cells during central nervous system autoimmunity / *S.E.Dunn, R.Bhat* [et al.] // *The Journal of experimental medicine*. – 2010. – T. 207. – №. 8. – C. 1599–1608.
12. Critical roles of PPAR β/δ in keratinocyte response to inflammation / *N.S.Tan, L.Michalik* [et al.] // *Genes & development*. – 2001. – T. 15. – №. 24. – C. 3263–3277.
13. *Barish G.D.* PPAR δ : a dagger in the heart of the metabolic syndrome / *G.D.Barish, V.A.Narkar, R.M.Evans* // *The Journal of clinical investigation*. – 2006. – T. 116. – №. 3. – C. 590–597.
14. The role of peroxisome proliferator-activated receptor- β/δ in epithelial cell growth and differentiation / *A.D.Burdick, D.J.Kim, M.A.Peraza* [at al.] // *Cellular signalling*. – 2006. – T. 18. – №. 1. – C. 9–20.
15. Activation of Peroxisome Proliferator-activated Receptor β/δ (PPAR β/δ) Increases the Expression of Prostaglandin E2 Receptor Subtype EP4 The roles of phosphatidylinositol 3-kinase and CCAAT/enhancer-binding protein beta / *S.Han, J.D. Ritzenthaler* [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2005. – T. 280. – №. 39. – C. 33240–33249.
16. *Wolf G.* The Function of the Nuclear Receptor Peroxisome Proliferator-activated Receptor Delta in Energy Homeostasis/ *G.Wolf* // *Nutrition reviews*. – 2003. – T. 61. – №. 11. – C. 387–390.
17. Cyclo-oxygenase-2-derived prostacyclin mediates embryo implantation in the mouse via PPAR δ / *H.Lim, R.A.Gupta* [et al.] // *Genes & development*. – 1999. – T. 13. – №. 12. – C. 1561–1574.
18. Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptor delta at implantation sites and in decidual cells of rat uterus / *N.Z.Ding, X.H.Ma* [et al.] // *Reproduction*. – 2003. – T. 125. – №. 6. – C. 817–825.
19. PPAR δ is an APC-regulated target of nonsteroidal anti-inflammatory drugs/ *T.C.He, T.A.Chan* [et al.] // *Cell*. – 1999. – T. 99. – №. 3. – C. 335–345.
20. Peroxisome proliferator-activated receptor- δ attenuates colon carcinogenesis/ *F.S.Harman, C.J.Nicol* [et al.] // *Nature medicine*. – 2004. – T. 10. – №. 5. – C. 481–483.
21. *Moreno S.* Immunolocalization of peroxisome proliferator-activated receptors and retinoid X receptors in the adult rat CNS/ *S.Moreno, S.Farioli-Vecchioli, M.P.Ceru* // *Neuroscience*. – 2004. – T. 123. – №. 1. – C. 131–145.
22. Rat PPAR δ contains a CGG triplet repeat and is prominently expressed in the thalamic nuclei/ *G.Q.Xing, L.Zhang* [et al.] // *Biochemical and biophysical research communications*. – 1995. – T. 217. – №. 3. – C. 1015–1025.
23. *Saluja I.* PPAR δ agonists stimulate oligodendrocyte differentiation in tissue culture/ *I.Saluja, J.G.Granneman, R.P.Skoff* // *Glia*. – 2001. – T. 33. – №. 3. – C. 191–204.
24. Peroxisome proliferator-activated receptor β regulates acyl-CoA synthetase 2 in reaggregated rat brain cell cultures/ *S.Basu-Modak, O.Braissant* [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 1999. – T. 274. – №. 50. – C. 35881–35888.
25. Effect of the peroxisome proliferator-activated receptor β activator GW0742 in rat cultured cerebellar granule neurons/ *S.A.Smith, G.R.Monteith* [et al.] // *Journal of neuroscience research*. – 2004. – T. 77. – №. 2. – C. 240–249.
26. PPAR β/δ selectively induces differentiation and inhibits cell proliferation/ *D.J.Kim, M.T.Bility* [et al.] // *Cell Death & Differentiation*. – 2006. – T. 13. – №. 1. – C. 53–60.

ПРОБЛЕМНИ СТАТТІ

27. Shi Y. The peroxisome proliferator-activated receptor δ , an integrator of transcriptional repression and nuclear receptor signaling / Y.Shi, M.Hon, R.M.Evans // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2002. – T. 99. – №. 5. – C. 2613–2618.
28. Keshamouni V. G. Peroxisome proliferator-activated receptors in lung cancer/ V.G.Keshamouni, S.W.Han, J.Roman // PPAR research. – 2007. – T. 2007.
29. Nutritional regulation and role of peroxisome proliferator-activated receptor δ in fatty acid catabolism in skeletal muscle/ D.Holst, S.Luquet [et al.] // Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids. – 2003. – T. 1633. – №. 1. – C. 43–50.
30. ERK5 activation inhibits inflammatory responses via peroxisome proliferator-activated receptor δ (PPAR δ) stimulation/ C.H.Woo, M.P.Massett [et al.] // Journal of Biological Chemistry. – 2006. – T. 281. – №. 43. – C. 32164–32174.
31. VLDL hydrolysis by hepatic lipase regulates PPAR δ transcriptional responses/ J.D.Brown, E.Oligino [et al.] // PloS one. – 2011. – T. 6. – №. 7. – C. e21209.
32. Peroxisome-proliferator-activated receptor δ activates fat metabolism to prevent obesity/ Y.X.Wang, C.H.Lee [et al.] // Cell. – 2003. – T. 113. – №. 2. – C. 159–170.
33. Protective role of peroxisome proliferator-activated receptor- β/δ in septic shock/ A.Kapoor, Y.Shintani [et al.] // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2010. – T. 182. – №. 12. – C. 1506–1515.
34. Nutritional regulation and role of peroxisome proliferator-activated receptor δ in fatty acid catabolism in skeletal muscle/ D.Holst, D.Luquet [et al.] // Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids. – 2003. – T. 1633. – №. 1. – C. 43–50.
35. Regulation of metabolic transcriptional co-activators and transcription factors with acute exercise/ A.P.Russell, M.K.Hesselink [et al.] // The FASEB journal. – 2005. – T. 19. – №. 8. – C. 986–988.
36. PPAR- δ senses and orchestrates clearance of apoptotic cells to promote tolerance/ L.Mukundan, J.I.Odegaard [et al.] // Nature medicine. – 2009. – T. 15. – №. 11. – C. 1266–1272.
37. Activation of PPAR β/δ inhibits leukocyte recruitment, cell adhesion molecule expression, and chemokine release/ L.Piqueras, M.Sanz [et al.] // Journal of leukocyte biology. – 2009. – T. 86. – №. 1. – C. 115–122.
38. Modulation of LPS-induced pulmonary neutrophil infiltration and cytokine production by the selective PPAR β/δ ligand GW0742/ Z.Haskova, B.Hoang [et al.] // Inflammation Research. – 2008. – T. 57. – №. 7. – C. 314–321.
39. Activation of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor β/δ Inhibits Lipopolysaccharide-Induced Cytokine Production in Adipocytes by Lowering Nuclear Factor- κ B Activity via Extracellular Signal-Related Kinase 1/2/ R.Rodriguez-Calvo, L.Serrano [et al.] // Diabetes. – 2008. – T. 57. – №. 8. – C. 2149–2157.
40. Ligand activation of peroxisome proliferator-activated receptor- β/δ (PPAR β/δ) and inhibition of cyclooxygenase 2 (COX2) attenuate colon carcinogenesis through independent signaling mechanisms/ H.E.Hollingshead, M.G.Borland [et al.] // Carcinogenesis. – 2008. – T. 29. – №. 1. – C. 169–176.
41. Peroxisome proliferator-activated receptor- β/δ protects against chemically induced liver toxicity in mice/ W. Shan, C.J. Nicol [et al.] // Hepatology. – 2008. – T. 47. – №. 1. – C. 225–235.
42. Protective effects of a peroxisome proliferator-activated receptor- β/δ agonist in experimental autoimmune encephalomyelitis/ P.E.Polak, S.Kalinin [et al.] // Journal of neuroimmunology. – 2005. – T. 168. – №. 1. – C. 65–75.
43. Molecular evidence for the involvement of PPAR- δ and PPAR- γ in anti-inflammatory and neuroprotective activities of palmitoylethanolamide after spinal cord trauma/ I.Paterniti, D.Impellizzeri [et al.] // Journal of neuroinflammation. – 2013. – T. 10. – №. 1. – C. 1.
44. Integrative and systemic approaches for evaluating PPARbeta/delta (PPARD) function/ G.M.Giordano Attianese, B.Desvergne [et al.] // Nuclear receptor signaling. – 2015. – T. 13. – C. e001.
45. Peroxisome proliferator-activated receptor- δ attenuates colon carcinogenesis/ F.S.Harman, C.J.Nicol [et al.] // Nature medicine. – 2004. – T. 10. – №. 5. – C. 481–483.
46. Ligand activation of peroxisome proliferator-activated receptor β inhibits colon carcinogenesis/ H.E.Marin, M.A.Peraza [et al.] // Cancer Research. – 2006. – T. 66. – №. 8. – C. 4394–4401.
47. Targeted Genetic Disruption of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- δ and Colonic Tumorigenesis/ X.Zuo, Z.Peng [et al.] // Journal of the National Cancer Institute. – 2009. – T. 101. – №. 10. – C. 762–767.
48. Immunomodulatory action of dietary fish oil and targeted deletion of intestinal epithelial cell PPAR δ in inflammation-induced colon carcinogenesis/ J.M.Monk, W.Kim [et al.] // American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology. – 2012. – T. 302. – №. 1. – C. G153–G167.
49. Peroxisome proliferator-activated receptor- δ attenuates colon carcinogenesis/ F.S.Harman, C.J.Nicol [et al.] // Nature medicine. – 2004. – T. 10. – №. 5. – C. 481–483.
50. Peroxisome proliferator-activated receptor- β/δ protects against chemically induced liver toxicity in mice/ W.Shan, C.J.Nicol [et al.] // Hepatology. – 2008. – T. 47. – №. 1. – C. 225–235.
51. 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. – T. 137. – №. 1. – C. 354–366.
52. The tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK)-fibroblast growth factor-inducible 14 (Fn14) signaling system regulates glioma cell survival via NF κ B pathway activation and BCL-XL/BCL-W expression /

- N.L.Tran, W.S.McDonough [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2005. – Т. 280. – №. 5. – С. 3483–3492.
53. Peroxisome proliferator-activated receptor β (δ)-dependent regulation of ubiquitin C expression contributes to attenuation of skin carcinogenesis/ D.J.Kim, T.E.Akiyama [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2004. – Т. 279. – №. 22. – С. 23719–23727.
 54. PPARbeta/delta selectively induces differentiation and inhibits cell proliferation / D.J.Kim, M.T.Bility [et al.] // *Cell Death Differ*. – 2006. – Jan, №13(1). – P.53–60.
 55. Role of peroxisome proliferator-activated receptor δ/β in hepatic metabolic regulation/ S.Liu, B.Hatano [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2011. – Т. 286. – №. 2. – С. 1237–1247.
 56. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- β/δ stimulates differentiation and lipid accumulation in keratinocytes/ M.Schmuth, C.M.Haqq [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2004. – Т. 122. – №. 4. – С. 971–983.
 57. PPAR β/δ regulates paneth cell differentiation via controlling the hedgehog signaling pathway/ F.Varnat, B.B.Heggeler [et al.] // *Gastroenterology*. – 2006. – Т. 131. – №. 2. – С. 538–553.
 58. Modulation of keratinocyte gene expression and differentiation by PPAR-selective ligands and tetradecylthioacetic acid/ M.Westergaard, J.Henningsen [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2001. – Т. 116. – №. 5. – С. 702–712.
 59. PPAR δ status and Apc-mediated tumorigenesis in the mouse intestine/ K.R.Reed, O.J.Sansom [et al.] // *Oncogene*. – 2004. – Т. 23. – №. 55. – С. 8992–8996.
 60. Inhibition of adult liver progenitor (oval) cell growth and viability by an agonist of the peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) family member γ , but not α or δ / B.Knight, B.B.Yeap [et al.] // *Carcinogenesis*. – 2005. – Т. 26. – №. 10. – С. 1782–1792.
 61. Effects of bezafibrate, PPAR pan-agonist, and GW501516, PPAR δ agonist, on development of steatohepatitis in mice fed a methionine- and choline-deficient diet/ T.Nagasawa, Y.Inada [et al.] // *European journal of pharmacology*. – 2006. – Т. 536. – №. 1. – С. 182–191.
 62. Transcriptional repression of atherogenic inflammation: modulation by PPAR δ / C.H.Lee, A.Chawla [et al.] // *Science*. – 2003. – Т. 302. – №. 5644. – С. 453–457.
 63. PPAR β/δ protects against experimental colitis through a ligand-independent mechanism/ H.E.Hollingshead, K.Morimura [et al.] // *Digestive diseases and sciences*. – 2007. – Т. 52. – №. 11. – С. 2912–2919.
 64. PPAR β/δ affects pancreatic β cell mass and insulin secretion in mice/ J.Iglesias, S.Barg [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. – 2012. – Т. 122. – №. 11. – С. 4105–4117.
 65. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor δ stimulates the proliferation of human breast and prostate cancer cell lines/ R.L.Stephen, M.C.U.Gustafsson [et al.] // *Cancer Research*. – 2004. – Т. 64. – №. 9. – С. 3162–3170.
 66. Prostacyclin-mediated activation of peroxisome proliferator-activated receptor δ in colorectal cancer/ R.A.Gupta, J.Tan et al. // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2000. – Т. 97. – №. 24. – С. 13275–13280.
 67. Activation of nuclear hormone receptor peroxisome proliferator-activated receptor- δ accelerates intestinal adenoma growth / R.A.Gupta, D.Wang [et al.] // *Nature medicine*. – 2004. – Т. 10. – №. 3. – С. 245–247.
 68. Increased levels of PPAR β/δ and cyclin D1 in flat dysplastic ACF and adenomas in ApcMin/+ mice/ H.K.Knutsen, H.B.Olstorn [et al.] // *Anticancer research*. – 2005. – Т. 25. – №. 6B. – С. 3781–3789.
 69. Correlation of Expression of Cyclooxygenase-2, Vascular Endothelial Growth Factor, and Peroxisome Proliferator-Activated Receptor δ With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma/ E.C.Jaekel, C.Elise [et al.] // *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. – 2001. – Т. 127. – №. 10. – С. 1253–1259.
 70. Peroxisome proliferator-activated receptor β expression in human breast epithelial cell lines of tumorigenic and non-tumorigenic origin/ K.M.Suchanek, F.J.May [et al.] // *The international journal of biochemistry & cell biology*. – 2002. – Т. 34. – №. 9. – С. 1051–1058.
 71. Peroxisome proliferator-activated receptor δ and γ agonists differentially alter tumor differentiation and progression during mammary carcinogenesis/ Y.Yin, R.G.Russel et al. // *Cancer Research*. – 2005. – Т. 65. – №. 9. – С. 3950–3957.
 72. Crosstalk between peroxisome proliferator-activated receptor δ and VEGF stimulates cancer progression/ D.Wang, Y.Wang et al. // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2006. – Т. 103. – №. 50. – С. 19069–19074.
 73. Pollock C.B. Induction of Metastatic Gastric Cancer by Peroxisome Proliferator-Activated Receptor δ / β Activation / C.B. Pollock, O. Rodriguer // *PPRA Research*. V.2010. doi: 10.1155/2010/5717783. – P.1–17.
 74. Saluja I. PPAR δ agonists stimulate oligodendrocyte differentiation in tissue culture/ I.Saluja, J.G.Granneman, R.P.Skoff // *Glia*. – 2001. – Т. 33. – №. 3. – С. 191–204.
 75. Effect of the peroxisome proliferator-activated receptor β activator GW0742 in rat cultured cerebellar granule neurons/ S.A.Smith, G.R.Monteith [et al.] // *Journal of neuroscience research*. – 2004. – Т. 77. – №. 2. – С. 240–249.
 76. Integrative and systemic approaches for evaluating PPARbeta/delta (PPARD) function/ G.M.Giordano Attianese, B.Desvergne [et al.] // *Nuclear receptor signaling*. – 2015. – Т. 13. – С. e001.
 77. Cyclo-oxygenase-2-derived prostacyclin mediates embryo implantation in the mouse via PPAR δ / H.Lim, R.A.Gupta [et al.] // *Genes & development*. – 1999. – Т. 13. – №. 12. – С. 1561–1574.
 78. Regulation of muscle fiber type and running endurance by PPAR δ / Y.X.Wang, C.L.Zhang [et al.] // *PLoS Biol*. – 2004. – Т. 2. – №. 10. – С. e294.
 79. PGC1 α expression is controlled in skeletal muscles by PPAR β , whose ablation results in fiber-type switching, obesity, and type 2 diabetes/ M.Schuler, F.Ali [et al.] //

ПРОБЛЕМНІ СТАТТІ

- Cell metabolism. – 2006. – Т. 4. – №. 5. – С. 407–414.
80. Generation of an Inducible, Cardiomyocyte-Specific Transgenic Mouse Model with PPAR β/δ Overexpression/ T.Kim, O.Zhelyabovska [et al.] // Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs) Methods and Protocols. – 2013. – С. 57–65.
81. Activation of PPAR β/δ induces endothelial cell proliferation and angiogenesis/ L.Piqueras, A.R.Reynolds [et al.] // Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. – 2007. – Т. 27. – №. 1. – С. 63–69.
82. Alternative M2 activation of Kupffer cells by PPAR δ ameliorates obesity-induced insulin resistance/ J.I.Odegaard, R.R.Ricardo-Gonzalez // Cell metabolism. – 2008. – Т. 7. – №. 6. – С. 496–507.
83. Peroxisome proliferator-activated receptor δ agonist attenuates hepatic steatosis by anti-inflammatory mechanism/ M.Y.Lee, R.Choi [et al.] // Experimental & molecular medicine. – 2012. – Т. 44. – №. 10. – С. 578–585.
84. Triglyceride: high-density lipoprotein cholesterol effects in healthy subjects administered a peroxisome proliferator activated receptor δ agonist/ D.L.Sprecher, C.Massien [et al.] // Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. – 2007. – Т. 27. – №. 2. – С. 359–365.
85. Lamers C. Therapeutic modulators of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR): a patent review (2008–present)/ C. Lamers, M. Schubert-Zsilavec, D. Merk // Expert opinion on therapeutic patents. – 2012. – Т. 22. – №. 7. – С. 803–841.
86. Roles of PPAR delta in lipid absorption and metabolism: a new target for the treatment of type 2 diabetes / S.Luquet, C.Gaudel [et al.] // Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease. – 2005. – Т. 1740. – №. 2. – С. 313–317.
87. Prenatal exposure to a maternal low-protein diet programmes a preference for high-fat foods in the young adult rat / L.Bellinger, C.Lilley [et al.] // British journal of Nutrition. – 2004. – Т. 92. – №. 03. – С. 513–520.
88. Peroxisome proliferator-activated receptor delta: a conserved director of lipid homeostasis through regulation of the oxidative capacity of muscle / P.Lange, A.Lombardi [et al.] // PPAR research. – 2008. – Т. 2008. <http://dx.doi.org/10.1155/2008/172676>

**СІМЕЙСТВО ЯДЕРНИХ РЕЦЕПТОРІВ АКТИВАТОРІВ ПРОЛІФЕРАЦІЇ ПЕРОКСИСОМ (PPAR): БІОЛОГІЧНА РОЛЬ У МЕТАБОЛІЧНІЙ АДАПТАЦІЇ ЗА ДІЇ ЕНДО- ТА КСЕНОБІОТИКІВ
ЧАСТИНА 2. PPAR БЕТА / ДЕЛЬТА (β / δ) В ЕНЕРГЕТИЧНОМУ ГОМЕОСТАЗІ,
МЕТАБОЛІЧНІЙ АДАПТАЦІЇ І КАНЦЕРОГЕНЕЗІ ЗА ДІЇ КСЕНОБІОТИКІВ
Г.М.Балан, Н.М.Бубало, І.В.Лепешкін, В.О.Бубало, Н.М.Недопитанська**

РЕЗЮМЕ. Узагальнено сучасні знання про біологічну роль в організмі ядерного рецептора сімейства активаторів проліферації пероксисом (PPARs) підтипу β / δ , що є транскрипційним фактором, який моделює експресію цільових генів, що регулюють різні ланки енергетичного гомеостазу, термогенезу, метаболізму глюкози, диференціювання клітин, запалення і проліферації. Поліморфізм або дисфункція PPAR β/δ під час впливу пестицидів й інших ксенобіотиків підвищує ризик розвитку ожиріння, метаболічного синдрому, стеатогепатозу, цукрового діабету II типу, запалення і порушень процесів диференціювання клітин. Відомо про подвійність функції PPAR β/δ чинити протизапальну дію в нормальних клітинах і про-запальні – в ракових. Спільний вплив селективних агоністів PPAR β/δ (GW 50516) і канцерогену на мишей значно скорочує терміни розвитку ракових пухлин та інтенсифікує процеси їхнього метастазування. Підвищена експресія PPAR β/δ у пухлинах корелює з активацією клітинної адгезії, інвазії, запалення і порушеннями метаболізму.

Ключові слова: ядерний рецептор PPAR β/δ , біологічна роль, ліганди, активатори, ксенобіотики, наслідки дисфункції.

**NUCLEAR RECEPTOR FAMILY, PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTOR (PPAR):
BIOLOGICAL ROLE IN METABOLIC ADAPTATION UNDER ACTION ENDO- AND XENOBIOTICS
PART 2. PPAR BETA / DELTA (β / δ) IN ENERGY HOMEOSTASIS, METABOLIC ADAPTATION
AND CARCINOGENESIS ON EXPOSURE OF XENOBIOTICS
G. Balan, N. Bubalo, I. Lepeshkin, V. Bubalo, N. Nedopitanska**

SUMMARY. We summarized the current understanding of the biological role in the human body of the nuclear receptor family peroxisome proliferator-activator (PPARs) subtype β / δ , which is a transcription factor, which are modeling the expression of target genes that regulate the various links in energy homeostasis, thermogenesis, glucose metabolism, cell differentiation, inflammation and cell proliferation. Polymorphism or dysfunction PPAR β/δ under exposed of pesticides and other xenobiotics increases the risk of obesity, metabolic syndrome, steatogepatozsis, type II diabetes, inflammation and disorders of cell differentiation processes. It is known the duality of PPAR β/δ function - to provide anti-inflammatory effects in normal cells and pro-inflammatory - in cancer cells. The combined effect of selective agonists PPAR β/δ (GW 50516) and carcinogen to mice significantly reduces the time of development of tumor and intensifies the processes of metastasis. Overexpression PPAR β/δ in tumors is correlated with the activation of cellular adhesion, invasion, inflammation, and metabolic disorders.

Key words: nuclear receptor PPAR β/δ , the biological role of ligands, activators, xenobiotics, the consequences of dysfunction.

Надійшла до редакції 15.08.2016 р.