

УДК 615.9:577.171.6.632.95.024

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

## ЧАСТЬ III. PPAR $\gamma$ В ЭНЕРГЕТИЧЕСКОМ ГОМЕОСТАЗЕ И ФОРМИРОВАНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА, ГЕПАТОСТЕАТОЗА, СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ И ФИБРОЗА (сообщение 1)

Г.М.Балан, Н.Н.Бубало, В.А.Бубало, П.Г.Жминько,  
Н.Н.Недопитанская, В.А.Бабич

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

**РЕЗЮМЕ.** Цель. Проанализировать и обобщить современные представления о биологической роли в организме ядерного гормонального рецептора - активатора пролиферации пероксисом гамма (PPAR $\gamma$ ), являющегося транскрипционным фактором, моделирующим экспрессию целевых генов, регулирующих различные звенья адипогенеза, термогенеза, энергетического гомеостаза, обеспечивающих баланс глюкозы и чувствительность клеток к инсулину, секрецию адипокинов, противовоспалительные и противofiброзные эффекты.

**Материалы и методы.** Аналитический обзор научных публикаций выполнен с использованием реферативной базы данных научных библиотек и текстовой базы данных методических и биологических публикаций PubMed.

**Результаты.** Установлена биологическая и физиологическая роль PPAR $\gamma$  в организме. Выявлена его важная роль в поддержании энергетического гомеостаза, в гормональной секреции жировой ткани, отмечены антипролиферативные, антиоксидантные и антифиброзные эффекты при его активации. Отмечено, что полиморфизм PPAR $\gamma$  или его дисфункция при воздействии пестицидов и других ксенобиотиков способствует формированию метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа, гепатостеатоза, ожирения, хронического воспаления и фиброза.

**Ключевые слова:** ядерный рецептор активации пероксисом гамма (PPAR $\gamma$ ), лиганды, энергетический гомеостаз, гепатостеатоз, сахарный диабет 2-го типа, ожирение, фиброз.

Семейство ядерных рецепторов (ЯР) — активаторов пролиферации пероксисом (PPARs) относится к транскрипционным факторам экспрессии генов, вовлеченных в метаболизм жирных кислот, адипогенез и чувствительность к инсулину, регулирующих энергетический гомеостаз у человека и животных. Оно представлено тремя подтипами — PPAR $\alpha$  (NR $_1C_1$ ), PPAR $\beta$ , синоним — дельта (NR $_1C_2$ ) и PPAR $\gamma$  (NR $_1C_3$ ). Эти ЯР экспрессируются почти во всех клетках организма, но различаются преимущественным тканевым распространением, функциями и специфичностью лигандов (эндогенных или экзогенных соединений, связывающихся с ЯР и активи-

вирующих их). Около 20 лет назад был обнаружен PPAR $\alpha$  у грызунов, активирующий пролиферацию пероксисом — субклеточных органелл при воздействии ряда промышленных соединений, в связи с этим свое несколько архаичное название получили все три подтипа PPAR, хотя у человека они практически не вызывают пролиферации пероксисом [1, 2].

В данной статье мы остановились на обобщении данных о структуре и функциональных особенностях PPAR $\gamma$ , так как описание биологической роли PPAR $\alpha$  и PPAR $\beta/\delta$  представлено нами в предыдущих номерах данного журнала\*.

\* «Современные проблемы токсикологии» 2016, № 2 и №3

Трехмерная структура всех трех подтипов PPARs состоит из лигандсвязывающего домена (LBD) в С-конце и ДНК-связывающего домена (ДВД) в N-конце. После взаимодействия с агонистами (лигандами) PPARs транслоцируются в ядро и гетеродимеризуются с другим рецептором — ядерным рецептором ретиноевой кислоты (RXR). Функция PPARs модифицируется рядом ко-активаторов и ко-репрессоров, присутствие которых может либо стимулировать, либо ингибировать рецепторную функцию соответственно. После связывания с лигандом комплекс PPARs — RXR освобождается от ко-репрессора и связывается с ко-активаторами, что способствует экспрессии генов в промоторной зоне ДНК (PPREs).

Три изоформы PPARs отличаются друг от друга по распределению в тканях, по специфичности лигандов и физиологической роли в организме, участвуют в липидном гомеостазе и регуляции уровня глюкозы (энергетическом гомеостазе). Так, PPAR $\alpha$  экспрессируется на высоком уровне в метаболически активных тканях, таких как печень, сердце, скелетных мышцах, слизистой кишечника и бурой жировой ткани. Этот рецептор участвует в метаболизме жирных кислот, его активация снижает уровни липидов, а угнетение сопровождается развитием ожирения [1, 4, 5].

PPAR $\beta/\delta$  представлен повсеместно практически во всех тканях. Тем не менее особенно широко он экспрессирован в печени, кишечнике, брюшной жировой ткани, скелетных мышцах, где участвует в метаболизме липидов. Этот рецептор активно участвует в  $\beta$ -окислении жирных кислот, в основном в скелетных мышцах и миокарде, а также регулирует уровень холестерина и глюкозы в крови [1, 4, 6].

В свою очередь, PPAR $\gamma$  преимущественно экспрессируется в белой и бурой жировой ткани, в меньшей степени в кишечнике, печени, почках, репродуктивной и иммунной системе (костном мозге, лимфоцитах, моноцитах и макрофагах) и в небольшом количестве — в мышцах и нервных клетках [1, 2, 3, 4].

**Эндогенные и экзогенные лиганды PPAR $\gamma$ .** В качестве эндогенных лигандов PPAR $\gamma$  представлен широкий спектр моно- и полиненасыщенных жирных кислот.

Лигандами с умеренной аффинностью к PPAR $\gamma$  выступают метаболиты арахидоновой, линолевой и линоленовой кислот. Эссенциальные эйкозаноиды, такие как 8-(S)-гидроксиэйкозатетраеновая кислота (8-НЕТЕ), 15-деокси-Д12 и 14-простагландин J<sub>2</sub>(15-d-PGJ<sub>2</sub>) идентифицируются как эндогенные лиганды PPAR $\gamma$ . Интересно отметить, что 5-гидрокситриптамин (5НТ), известный также как серотонин, является агонистом с высоким сродством для PPAR $\gamma$ , однако физиологическое значение этого факта еще не изучено [8]. К природным лигандам PPAR $\gamma$  относят пищевые жиры и масла, а также изофлавоны, флавоноиды, в том числе гесперидин, кверцетин и др. [11, 12]. Следует отметить, что натуральные жиры, масла, изофлавоны и флавоноиды являются парциальными активаторами PPAR $\gamma$ , тогда как такие синтетические препараты, как тиазолидиндионы, являются полными агонистами данного рецептора и применяются в качестве антидиабетических средств [8, 11, 12].

Тиазолидиндионы, снижающие резистентность к инсулину у больных сахарным диабетом 2 типа, появились в конце 1990 г. Первый препарат этой группы — троглитазон появился в 1997 г., но из-за своей гепатоксичности был снят с рынка в 2000 г. Было показано, что троглитазон, активируя PPAR $\gamma$ , повышает чувствительность клеток к инсулину, уменьшает толерантность к глюкозе, ингибирует прогрессирование ранних атеросклеротических поражений [75]. Другие препараты этой группы — розиглитазон и пиоглитазон ограниченно используются в клинической практике как антидиабетические средства до сих пор, хотя их применение сопровождается рядом побочных эффектов: увеличением риска инфаркта миокарда, сердечной и печеночной недостаточности. По сравнению с розиглитазоном, пиоглитазон оказывает нормализующее действие на профиль липидов, что снижает риск развития инфаркта миокарда, инсульта или сердечной недостаточности. Однако, его клиническое применение также ограничено из-за развития ряда побочных эффектов, в том числе прироста массы тела с развитием ожирения, задержки жидкости в организме и риска развития рака мочевого пузыря [75]. Несмотря на это современные анти-

---



---

**ПРОБЛЕМНІ СТАТТІ**


---



---

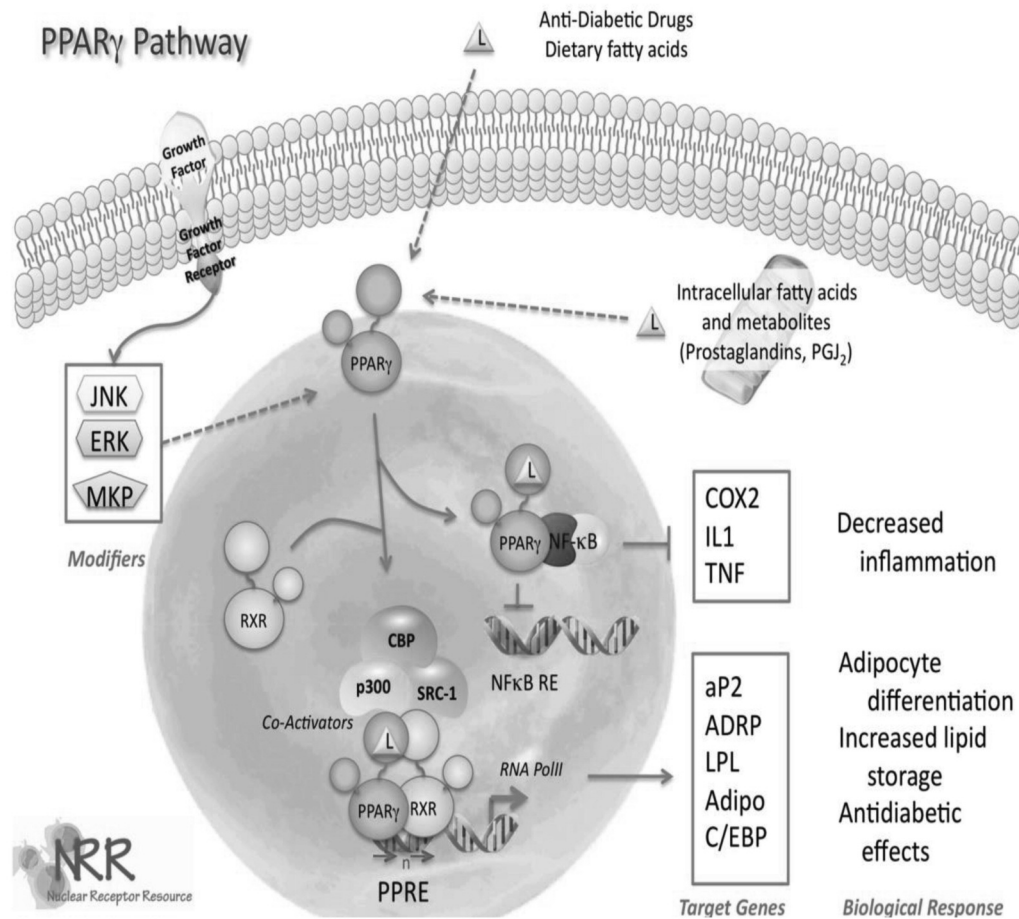
диабетические средства — активаторы PPAR $\gamma$  остаются «золотым стандартом» среди средств для лечения диабета 2 типа и ожирения. Некоторые нестероидные противовоспалительные средства, такие как индометацин, фенпрофен и ибупрофен, также могут активировать PPAR $\gamma$ , но их сродство слабее.

Избыточная экспрессия PPAR $\gamma$  в нежировых клетках достаточна, чтобы побудить их преобразование в адипоциты. Кроме того, повышенный уровень циркулирующих жирных кислот в организме повышает активность PPAR $\gamma$ , что приводит к увеличению массы жировой ткани и развитию ожирения. В тоже время жировая PPAR $\gamma$  активация повышает чувствительность тканей к инсулину и до определенной поры предотвращает развитие сахарного диабета. Как эндогенные, так и экзогенные агонисты PPAR $\gamma$  не только обеспечивают регуляцию липидного и углеводного обмена, но и обладают потенциалом для уменьшения выраженности воспаления, влияют на баланс и функцию иммунных клеток, подавляют окислительный стресс, улучшают функцию эндотелия, участвуют в функционировании репродуктивной системы в клеточных и молекулярных механизмах предотвращения нейродегенеративных процессов, фиброза и формирования рака [75, 76].

**PPAR $\gamma$  в адипогенезе, аккумуляции и метаболизме липидов.** В организме человека PPAR $\gamma$  является главным регулятором дифференциации адипоцитов, играет важную роль в хранении, метаболизме липидов и гомеостазе глюкозы, а также модулирует метаболизм и воспаление в иммунных клетках и пролиферацию клеток иммунного контроля [1-5]. PPAR $\gamma$  играет центральную роль в регуляции экспрессии нескольких сотен генов, обеспечивающих системный контроль адипогенеза: дифференциацию адипоцитов, синтез адипоцитокинов (гормонов, секретируемых жировой тканью), образование и транспорт липопротеинов, кетогенез, гомеостаз глюкозы, метаболизм ряда жирных кислот, хранение жира в организме. В адипоцитах PPAR $\gamma$  экспрессируется почти в 200 раз больше, чем в других клетках. Для процесса дифференцировки адипоцитов из преадипоцитов PPAR $\gamma$  активирует почти все

необходимые гены. Это, прежде всего, гены, регулирующие синтез белка AP2, необходимого для переноса свободных жирных кислот (FFAs); белок перилипин1 (PLIN1), покрывающий поверхность зрелых липидных капель в адипоцитах; разобщающий белок1 (ISCP1) — основной фактор, обуславливающий дифференциацию адипоцитов бурой жировой ткани (BAT), участвующих в адаптивном термогенезе. Этот белок действует также в качестве разобщителя митохондриального окислительного фосфорилирования, его синтез и активность повышается при воздействии ряда экотоксикантов, в частности пестицидов. PPAR $\gamma$  регулирует также экспрессию генов, обеспечивающих синтез гормонов — адипоцитокинов, в частности адипонектина (ADPN) [1-4]. Кроме того, в липогенезе PPAR $\gamma$  регулирует экспрессию генов, обеспечивающих синтез ацетил-CoA-карбоксилазы1 (ACC1) и ацетил-CoA-карбоксилазы- $\alpha$  (ACAC $\alpha$ ) — ферментов, ограничивающих скорость синтеза жирных кислот. PPAR $\gamma$  регулирует также фактор ELOVL4, обеспечивающий синтез очень длинноцепочных насыщенных жирных кислот и синтез длинноцепочных полиненасыщенных жирных кислот, которые являются уникальными для сетчатки глаза, спермы и мозга [3, 4]. PPAR $\gamma$  обеспечивает также экспрессию генов, контролирующих синтез малеинового фермента 1 (ME1), с помощью которого ацетил-КоА транспортируется из митохондрий как цитрат, преобразует цитозольный малат в пируват, а также регулирует синтез ферментов стеарил-КоА-десатуразы-1 и дельта-9-десатуразы, участвующих в метаболизме жирных кислот [2, 3, 4, 18].

PPAR $\gamma$  обеспечивает гомеостаз глюкозы в организме, регулируя экспрессию генов, контролирующих синтез каталитической глюкозо-6-фосфазы (G6PC), цитозольной глицерин-3-фосфат дегидрогеназы-1 (GPD1), глюкокиназы (GCK), фосфоэноилпируват карбоксилазы (PEPCK), пируватдегидрогеназы-киназы-4 (ПДК4) и других ферментов, участвующих в углеводном обмене [1, 2, 3, 15]. PPAR $\gamma$  также активирует экспрессию генов, усиливающих синтез ряда транспортеров глюкозы: GLUT4 и C-CBL - ассоциированного белка CAP (рис.1).



**Рис.1.** Регуляторная роль PPAR $\gamma$  в дифференциации адипоцитов, аккумуляции и метаболизме липидов, антидиабетических и противовоспалительных эффектах [96].

Кроме того, PPAR $\gamma$  регулирует ряд механизмов, обеспечивающих нормальную секрецию инсулина и чувствительность тканей к нему, преимущественно за счет контролируемого данным рецептором синтеза жировой тканью ряда гормонов.

Ген PPAR $\gamma$  имеет отдельные промоторные области и 7 экзонов. Это приводит к синтезу 7 подтипов мРНК: PPAR $\gamma$ 1, PPAR $\gamma$ 2, PPAR $\gamma$ 3, PPAR $\gamma$ 4, PPAR $\gamma$ 5, PPAR-6 и PPAR-7. Белки, полученные из PPAR $\gamma$ 1 и PPAR $\gamma$ 3, м-РНК идентичны, в то время как PPAR $\gamma$ 2 содержит дополнительную NH<sub>2</sub> — терминальную область, состоящую из 30 аминокислот. Все изоформы PPAR $\gamma$  играют важную роль в дифференциации адипоцитов и отличаются тканевой распространенностью. Так, PPAR $\gamma$ 1 характеризуется широким характером экспрессии в белой и бурой жировой ткани, сердечной мышце, толстом кишечнике, гемопоэтических клетках и в меньшей степени — пече-

ни, почках, мышцах. PPAR $\gamma$ 2 экспрессируется исключительно в жировой ткани и является более сильным активатором транскрипции [4, 7, 9]. Обе формы PPAR $\gamma$  имеют важное значение для дифференцировки адипоцитов, развития жировой ткани и обеспечения контроля за чувствительностью клеток к инсулину и содержанию глюкозы в организме [1, 2, 4, 7]. Тем не менее, PPAR $\gamma$ 2 регулирует преимущественно формирование ожирения в ответ на повышенное потребление питательных веществ, а блокирование PPAR $\gamma$ 2 у генетически тучных мышей более интенсивно снижает накопление жира в адипоцитах по сравнению с нормальными мышами [7, 24]. PPAR $\gamma$ 1 активирует преимущественно гены, регулирующие адипогенез и накопление белой жировой ткани, тогда как PPAR $\gamma$ 2 обеспечивает преимущественно контроль за развитием бурой жировой ткани. PPAR $\gamma$ 3 экспрессируется в белой и

бурой жировой ткани, кишечнике и макрофагах. PPAR $\gamma$ 4, 5, 6 и 7 экспрессируются преимущественно в макрофагах и жировой ткани, наряду с участием в метаболизме глюкозы и липидов принимают активное участие в аутофагии, воспалении и канцерогенезе.

В последние годы коричневые и бежевые адипоциты, сжигающие химическую энергию окисления липидов для производства тепла и обеспечения процесса термогенеза, привлекают большое внимание исследователей из-за их способности уменьшать выраженность метаболических нарушений, накопление жировой ткани и ожирения. Коричневые адипоциты развиваются в относительно однородных отложениях бурой жировой ткани (BAT), тогда как бежевые адипоциты возникают в белой жировой ткани (WAT) в ответ на различные стимулы, в первую очередь при воздействии холода и бетаадренергических сигналов. Коричневые и бежевые адипоциты упакованы в клетках с митохондриями, которые содержат разобщающий белок 1 (UCP1), направляющий поток протонов через митохондриальную мембрану, что приводит к увеличению потребления кислорода и обеспечивает производство тепла для защиты от гипотермии. Мыши, генетически сконструированные с высоким уровнем коричневого и бежевого жира, хорошо противостоят увеличению веса при высококалорийной диете и имеют здоровый метаболический профиль [33, 34]. И наоборот, животные с пониженной функцией бурого жира более восприимчивы к ожирению. Поэтому поиск фармакологических антагонистов PPAR $\gamma$ , усиливающих дифференцировку коричневых и бежевых жировых клеток, обеспечивающих расход энергии для термогенеза, в настоящее время представляется особенно перспективным в борьбе с ожирением [9, 10, 34, 44]. PPAR $\gamma$  — не только основной ядерный рецептор, контролирующий адипогенез и хранение жира в адипоцитах, но и обеспечивающий контроль запуска набора новых преадипоцитов и дифференциацию их в зрелые адипоциты [17].

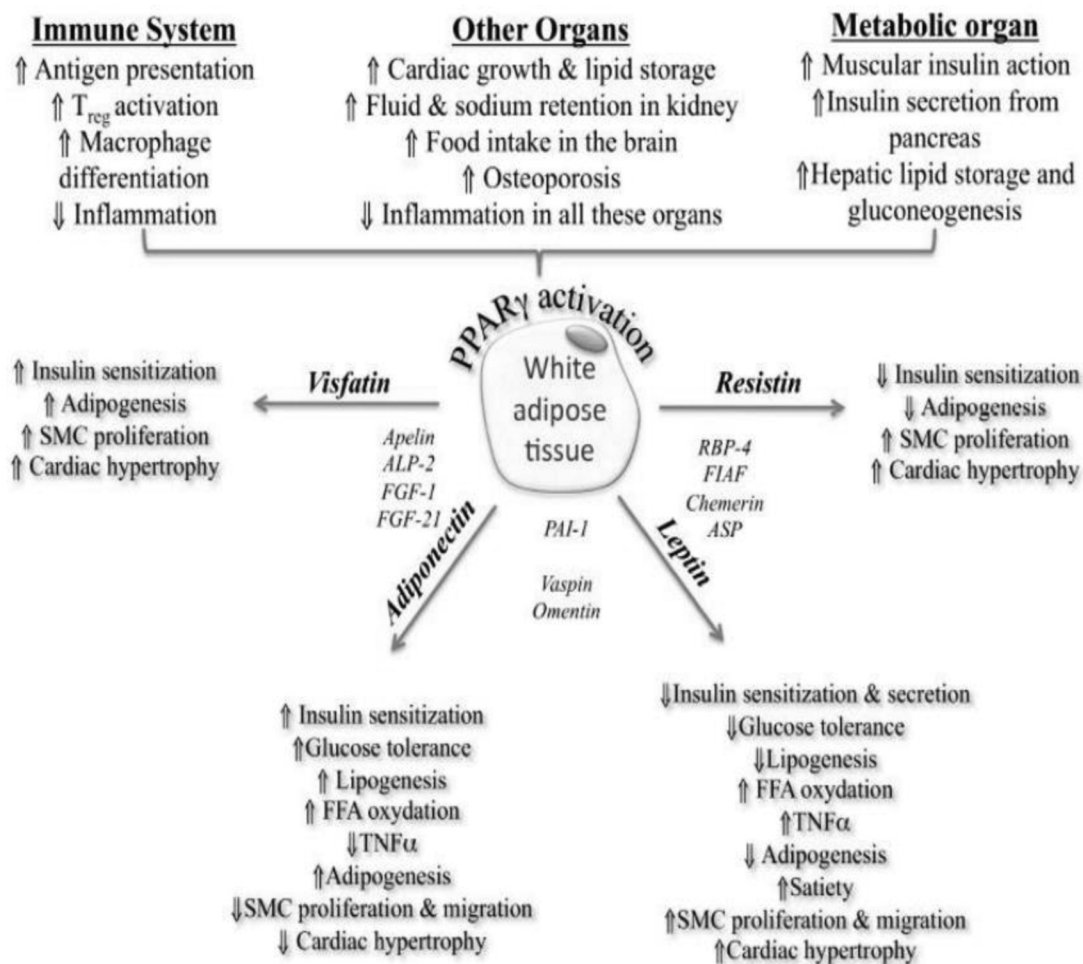
Физиологическая функция этого ядерного рецептора чрезвычайно важна для эмбрионального развития, а резкое умень-

шение его деятельности или мутации приводят к липодистрофии и кахексии как у животных, так и у человека [13]. Описаны гетерозиготные мутации в генах PPAR $\gamma$  у пациентов с семейной парциальной дистрофией [14]. Выявлены и доминантные негативные мутации в PPAR $\gamma$  у лиц с резистентностью к инсулину, сахарным диабетом, гепатостеатозом, гипертензией и ожирением [15, 21, 22].

**PPAR $\gamma$  и секреторная функция адипоцитов.** Одна из основных функций PPAR $\gamma$  — регуляция экспрессии генов, контролирующей секрецию жировой тканью широкого спектра биологически активных веществ или гормонов, называемых адипокинами, которые активно участвуют в регуляции гомеостаза глюкозы и липидов, а также в снижении формирования воспаления и фиброза [45, 46, 47]. Количество и природа адипокина, секретируемого жировой тканью, зависит от лиганда, стимулирующего PPAR $\gamma$ , количества адипоцитов, содержащихся в жировой ткани и их размера [48, 49]. PPAR $\gamma$  — не только ключевой фактор, контролирующей адипогенез и массу жировой ткани, но также обеспечивающий регуляцию метаболических генов в этих тканях, преимущественно за счет активации синтеза адипокинов (рис. 2).

Адипокины продуцируются при связи с эндогенными лигандами или экзогенными агонистами (различными натуральными продуктами животного или растительного происхождения, лекарственными средствами или ксенобиотиками, в том числе и пестицидами) [48, 49]. Активация PPAR $\gamma$  регулирует синтез адипокинов, что сопровождается повышением чувствительности к инсулину адипоцитов, миоцитов и гепатоцитов, стимуляцией адипогенеза, повышением потребления глюкозы и жирных кислот в этих и других тканях, угнетением гликолиза в печени и снижением уровня жирных кислот в крови [48, 49, 50].

Первый адипокин, обнаруженный в 1994 г. как гормон, секретируемый жировой тканью, был лептин. Лептин является адипокином, секретируемым исключительно зрелыми адипоцитами и его уровень в крови положительно коррелирует с объемом жировой массы тела [49]. Основные функции лептина — это огра-



**Рис. 2.** Регуляторная роль PPAR $\gamma$  секреторной функции адипоцитов, продуцирующих гормоны — адипокины, контролирующие гомеостаз липидов и глюкозы, воспаление, фиброз и другие процессы [48].

ническое нарастание объема жировой ткани за счет угнетения активности PPAR $\gamma$  и обеспечение гомеостаза глюкозы [48, 50]. Адипокин лептин играет центральную роль в гомеостазе глюкозы, контролируя ряд различных механизмов (рис. 2): 1) действует на симпатическую нервную систему, регулируя чувство насыщения при приеме пищи и снижая аппетит [50, 51, 52]; 2) ингибирует секрецию инсулина панкреатическими бета-клетками [53, 54]; 3) снижает чувствительность рецепторов периферических клеток к инсулину, лимитируя потребление глюкозы и липидов [55, 56]; повышает синтез фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) для ограничения увеличения объема жировой ткани и торможения адипогенеза [57, 58], а также способствует формированию резистентности к инсулину. Считают, что TNF- $\alpha$ , гены которого контролирует PPAR $\gamma$ , является

одним из ключевых регуляторов метаболизма.

Длительное употребление высококалорийной пищи сопровождается гиперактивацией PPAR $\gamma$  с компенсаторным увеличением синтеза лептина с развитием лептинорезистентности, что может сопровождаться развитием системной инсулинорезистентности, метаболического синдрома, диабета, жирового гепатоза и ожирения [58, 59].

Противоположную роль выполняет другой гормон, секретлируемый жировой тканью, — адипонектин. В отличие от лептина он повышает чувствительность рецепторов тканей к инсулину посредством активации ряда протеинкиназ, формирует толерантность к глюкозе, ускоряет дифференцировку адипоцитов и окисление жирных кислот, снижает содержание липидов в мышцах и печени за счет активации АМФ —

активируемых протеинкиназ [61, 62, 63]. Если лептин активирует синтез фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), который способствует снижению секреции инсулина и чувствительности рецепторов клеток к нему, формируя резистентность к инсулину [59], то адипонектин, в свою очередь, резко угнетает синтез данного цитокина, чем способствует повышению секреции инсулина, снижению инсулинорезистентности и предупреждает развитие ожирения [рис. 3]. Угнетение синтеза адипонектина при воздействии ряда ксенобиотиков, в том числе и пестицидов, повышает риск развития инсулинорезистентного диабета, стеатогепатоза и ожирения [48, 59, 61]. Адипонектин не только способствует развитию толерантности к глюкозе, но и стимулирует ее утилизацию, активируя протеинкиназы [60]. Противовес лептина и адипонектина в организме человека изучен недостаточно, отмечены некоторые противоречивые факты: с одной стороны лептин угнетает аппетит, с другой – при развившейся лептинорезистентности способствует ожирению, однако основные их функции с адипонектином противоположны. Если лептин снижает толерантность к глюкозе, стимулирует ее синтез, то адипонектин контролирует ее уровни в крови, повышает чувствительность рецепторов клеток к инсулину [62, 63], (рис. 2). При повышении уровня глюкозы в крови PPAR $\gamma$  активирует синтез адипонектина, который ингибирует экспрессию микроРНК (m-RNA), кодирующих печеночные глюкозо-6-фосфатазу (G-6-Pase) и PEPCK, участвующие в синтезе глюкозы, и тем самым тормозит ее продукцию [62]. Кроме того, адипонектин стимулирует экспрессию транспортеров глюкозы, что повышает ее утилизацию, а также тормозит синтез гликогена в мышцах [48, 62].

В последние годы обнаружен новый, секретлируемый адипоцитами висцерального жира, скелетных мышц и макрофагами гормон – резистин, который аналогично с лептином связывают с формированием инсулинорезистентного диабета и ожирения [48, 64, 65, 66]. Он также снижает чувствительность клеток к инсулину, угнетает адипогенез, усиливает аккумуляцию липидов в тканях и его повышенный синтез связывают с развитием инсулинорези-

стентности, метаболического синдрома и стеатогепатоза [65, 66], (рис. 2).

Кроме того, установлено, что PPAR $\gamma$  контролирует синтез в жировой ткани таких адипокинов, как васпин и инсулиноподобные гормоны – висфатин и апелин, которые также как и адипонектин повышают секрецию инсулина и чувствительность клеток к инсулину, снижают прогрессирование инсулинорезистентного диабета и ожирения [67, 68, 69].

Таким образом, гормоны жировой ткани под контролем PPAR $\gamma$  играют ключевую роль в метаболизме липидов и гомеостазе глюкозы, но оказывают при этом разнонаправленное действие. Если адипонектин, висфатин, васпин и апелин под контролем PPAR $\gamma$  повышают чувствительность тканей к инсулину и толерантность к глюкозе, активируют адипогенез и липогенез, то лептин и резистин снижают секрецию инсулина и чувствительность клеток к нему, угнетают адипогенез и липогенез. Кроме того, лептин вызывает чувство насыщения – снижает аппетит. Адипонектин в большинстве своих функций действует однонаправленно с гормонами группы висфатина, но если адипонектин снижает пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток (SMC) и гипертрофию миокарда, то висфатин, васпин, апелин, а также лептин и резистин активируют пролиферацию и миграцию SMC и способствуют развитию пролиферативных процессов, фиброза и гипертрофии миокарда. Взаимодействие гормонов жировой ткани в энергетическом гомеостазе и развитии метаболических нарушений требует дальнейшего изучения.

Адипонектин и гормоны группы висфатина обеспечивают контроль метаболического гомеостаза и вызывают угнетение диабетогенных факторов. Угнетение синтеза данных адипокинов под влиянием экзогенных факторов, в том числе пестицидов, способствует формированию стеатогепатоза, инсулинорезистентного синдрома, метаболического синдрома и ожирения.

**PPAR $\gamma$  и метаболический синдром.** Доказано, что метаболический синдром является следствием не только высококалорийной диеты и гиподинамии, но и врожденной или приобретенной дисфунк-

ции PPAR $\gamma$ , а также доминантных негативных мутаций в данном рецепторе [16, 24]. Метаболический синдром является в настоящее время одной из основных эпидемий в мире, которые ассоциируются с ожирением, резистентностью к инсулину, диабетом 2 типа и сердечно-сосудистой патологией, являющийся основной причиной инвалидизации и смертности. В настоящее время метаболический синдром определяется у четверти мирового взрослого населения [15, 18, 21, 22, 25]. Его распространенность далее растет среди взрослых и детей, в основном из-за образа жизни, характеризующегося высокой калорийностью питания в сочетании с низкой физической активностью [18, 19]. Длительное употребление высококалорийной пищи с избыточным количеством жиров сопровождается перманентной дисфункцией PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta$  и PPAR $\gamma$ , вследствие чего развивается нарушение процессов окисления жирных кислот и аккумуляция липидов в жировых клетках печени, мышцах и других органах. Более интенсивно эти процессы происходят у лиц с мутациями генов PPAR $\gamma$ , а также его ко-репрессоров, и особенно, ко-активаторов или RXR [35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43]. Кроме того, интенсификация этих процессов может быть при активации функции PPAR $\gamma$  при воздействии различных ксенобиотиков, в том числе пестицидов [20, 21, 22, 25, 39, 41].

Метаболический синдром представляет собой клинический синдромокомплекс, обусловленный дисбалансом энергетического гомеостаза, связанный с нарушением хранения и использования энергии. Его характеризуют абдоминальное ожирение, гипертония, дислипидемия с повышением в сыворотке крови триглицеридов, холестерина и липопротеинов низкой плотности со снижением содержания липопротеинов высокой плотности, а также резистентность к инсулину с повышением глюкозы в крови натощак с формированием протромботических и провоспалительных состояний [27, 28, 34, 39]. Лица с метаболическим синдромом имеют высокий риск развития сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистой патологии [29, 30, 31, 32, 40, 41, 42, 43]. Недавно доказано, что метаболический синдром, связанный с

дисфункцией PPARs и ожирением, вызывает вялотекущее воспаление в различных тканях и повышенную восприимчивость к другим патологическим процессам, таким как гепатостеатоз, нарушения сна, желчнокаменная болезнь, синдром поликистозных яичников, вторичное бесплодие, астма и некоторые виды рака [21, 23, 28, 31, 40, 41, 42, 43].

PPAR $\alpha$  широко представлен в печени и тесно связан с транскрипцией генов, связанных с окислением жирных кислот. Активация PPAR $\alpha$  приводит к потере массы тела и уменьшению выраженности стеатогепатоза и метаболического синдрома, тогда как снижение его функции приводит к стеатогепатозу и ожирению. В отличие от него PPAR $\gamma$  у здоровых лиц выражен в печени достаточно низко (9-12% от экспрессии в жировой ткани). В тоже время у больных с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени отмечается аномально высокая экспрессия PPAR $\gamma$  в печени. Увеличение экспрессии PPAR $\gamma$  является признаком стеатоза печени и ряд авторов приписывают ему причинную роль в развитии стеатогепатоза с помощью активации механизмов, включающих липогенные гены и гены адипогенеза [81, 82]. У PPAR $\gamma$  нулевых мышей полностью отсутствует жировая ткань, что свидетельствует о его ключевой роли в дифференцировке адипоцитов, липогенезе и аккумуляции липидов в жировой ткани. Увеличение экспрессии PPAR $\gamma$  в печени при метаболическом синдроме и стеатогепатозе происходит одновременно со снижением активности PPAR $\alpha$ . Высококалорийная диета способствует активации синтеза и окисления жирных кислот, что сопровождается генерацией свободных радикалов, формированием окислительного стресса в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов с уменьшением антиоксидантного потенциала: истощением глутатиона (GSH) и угнетением активности супероксиддисмутазы (СОД) со снижением системной антиоксидантной способности плазмы. Одновременно формируется инсулинорезистентность и гипoadипонектинемия – угнетение синтеза адипонектина, который в норме снижает жировую аккумуляцию и повышает чувствитель-

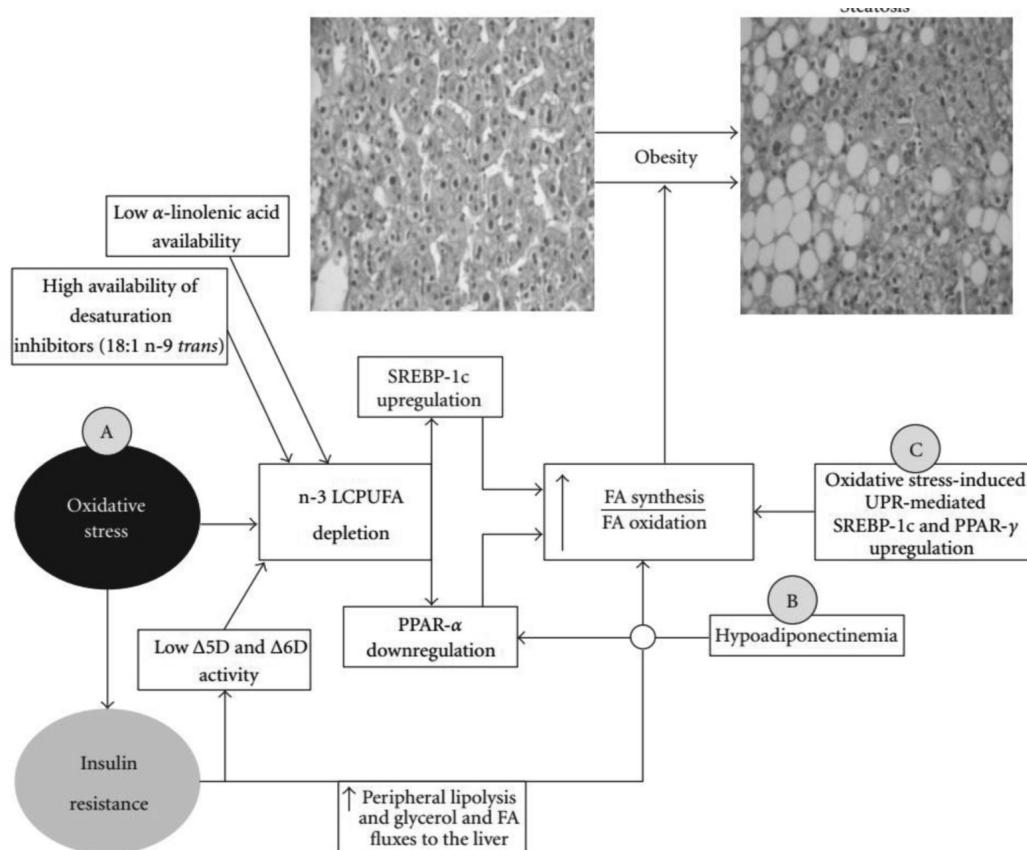


ность тканей к инсулину, а также повышение секреции лептина [81-85]. Активация PPAR $\gamma$  с одновременным нарушением регуляции PPAR $\alpha$  сопровождается высокой экспрессией липогенного SREBP-1c фактора (стеролрегуляторного элемента, образующего протеин-1c) с истощением предшественников  $\alpha$ -линолевой кислоты — длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот (LCPUFA n-3) и с накоплением в гепатоцитах триацилглицеринов и F<sub>2</sub> — изопростанов, что способствует формированию стеатогепатоза и ожирения [83-85] (рис. 3).

Выявлена роль полиморфизма генов PPAR $\gamma$  в развитии метаболического синдрома, стеатогепатоза и ожирения. Доминирующие отрицательные мутации в PPAR $\gamma$  являются причиной моногенных заболеваний, характеризующихся выраженной резистентностью к инсулину, развитием диабета 2 типа, метаболического синдрома, стеатогепатоза, ожирения и артериальной гипертензии. Вариант полиморфизма PPAR $\gamma$ -Pro12Ala неизменно ассоциируется с развитием метаболиче-

ского синдрома, с резистентностью к инсулину и ожирением. Кроме того, пациенты, несущие аллель 12Ala имели более высокий риск развития тяжелого стеатогепатоза и фиброза печени. Полиморфизм Pro12Ala связан с высоким уровнем ТГ в сыворотке крови, щелочной фосфатазы и избыточным весом, тогда как полиморфизм C161T — с увеличением триглицеридов и общего холестерина [84, 85].

Таким образом, семейство PPARs, особенно угнетение функции PPAR $\alpha$  и  $\beta$  и активация PPAR $\gamma$ , играют ключевую роль в формировании стеатогепатоза, метаболического синдрома и ожирения, особенно при воздействии ксенобиотиков-обесогенов. В связи с этим в последние годы это семейство ядерных рецепторов привлекает большое внимание в качестве терапевтической мишени для лечения метаболического синдрома, стеатогепатоза, неалкогольной жировой болезни печени и ожирения [84, 85]. Учитывая, что активация PPAR $\alpha$  способствует усилению митохондриального бета-окисления жирных кислот и снижению аккумуляции жиров,

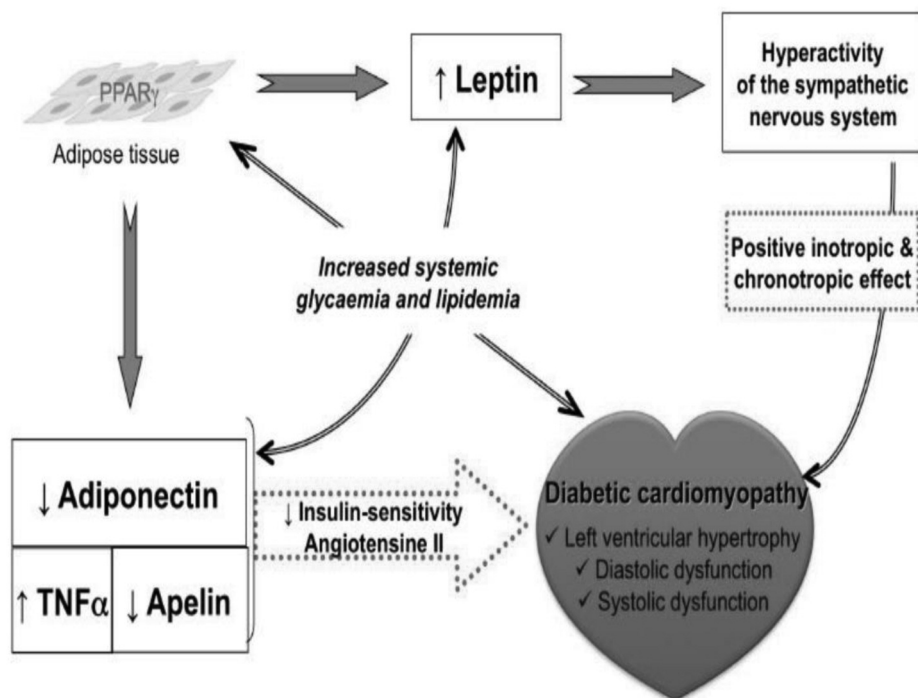


**Рис.3.** Основные механизмы формирования ожирения при метаболическом синдроме, вызванном дисфункцией PPAR $\gamma$  [84].

предприняты успешные попытки применения агонистов PPAR $\alpha$  (фенофибратов, телмисартана, рыбьего и тюленьего жира и т.д.) для лечения метаболического синдрома, стеатогепатоза и ожирения как в эксперименте, так и в клинике [85, 86, 87]. Агонисты PPAR $\beta$  – безафибраты, GW 501516 также ингибируют развитие жировой болезни печени в эксперименте, но пока не предложен эффективный агонист PPAR $\beta$  для лечения стеатогепатоза у человека [85]. В последние годы появились сообщения об успешном применении в эксперименте ингибиторов PPAR $\gamma$ , вызывающих угнетение адипогенеза и аккумуляции жиров (рапамицина и тимкодара) [88].

**PPAR $\gamma$  и нарушения функции сердечно-сосудистой системы.** PPAR $\gamma$  экспрессируется во всех клетках сердечно-сосудистой системы (ССС): в кардиомиоцитах, гладкомышечных клетках, моноцитах, макрофагах, эндотелиальных клетках [48, 71]. У мышей с заблокированными PPAR $\gamma$  отмечается развитие гипертрофии миокарда и сердечной недостаточности [71]. Кардиопротективный эффект PPAR $\gamma$  заключается в формировании толерантности кардиомиоцитов к глюкозе за счет активации синтеза адипонектина и гормонов группы висфатина, в обеспечении энергетического гомеостаза и контроля над окислением

жирных кислот, а также в снижении чувствительности к свободным радикалам, которые избыточно образуются при диабете и ожирении [48, 71, 72]. Из-за его важной роли в метаболизме PPAR $\gamma$  рассматривается как потенциальный медиатор при сосудистой патологии [73]. PPAR $\gamma$  и контролируемые им адипокины ингибируют воспалительный процесс в коронарных сосудах и сердечной мышце, оптимизируют эндотелиальную функцию [48, 74, 75]. Этот рецептор и адипокины не только ингибируют транскрипционную активность многих провоспалительных факторов (TNF- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B, провоспалительных цитокинов и др.), но и уменьшают индукцию молекул, формирующих системную гипертензию [76]. Так, адипонектин и пелин снижают секрецию провоспалительных цитокинов, повышают чувствительность клеток к инсулину и оптимизируют энергетический гомеостаз. В свою очередь, активация секреции лептина под влиянием эндогенных и экзогенных агонистов сопровождается гиперреактивностью симпатической нервной системы, формированием диабетической кардиомиопатии с гипертрофией левого желудочка, с последующим кардиофиброзом с диастолической и систолической дисфункцией [48, 70-75, 84] (рис.4).



**Рис.4.** Роль дисфункции PPAR $\gamma$  в формировании диабетической кардиомиопатии, обусловленной нарушением гомеостаза липидов и глюкозы [48].

Таким образом, учитывая кардиопротекторные эффекты PPAR $\gamma$ , он должен стать активной мишенью для терапевтических средств, используемых при лечении сердечно-сосудистой патологии.

**PPAR $\gamma$  и его роль в формировании и прогрессировании фиброза.** Фиброз является важной особенностью многих хронических заболеваний. Его развитие способствует снижению функции различных органов. Так, большинство заболеваний сердца (ИБС, инфаркт, миокардит, артериальная гипертензия, бактериальный эндокардит и др.) сопровождаются развитием очагового или диффузного кардиофиброза, который приводит к развитию хронической сердечной недостаточности. Гепатостеатоз, цирроз печени, хронический гепатит вследствие развития гепатофиброза сопровождаются снижением детоксикационной и синтетической функции печени. Исходом большинства заболеваний легких является очаговый или диффузный пневмосклероз с развитием дыхательной недостаточности. При системной склеродермии отмечается прогрессирующий фиброз, влияющий на состояние и функцию ряда органов (кожи, почек, печени, легких и др.). Многие заболевания печени, почек, кожи, мозга, эндокринной и репродуктивной системы также сопровождаются развитием склеротических процессов со снижением функции. Несмотря на широкое распространение фиброза и его важную роль в снижении функций различных органов и систем, молекулярные и регуляторные механизмы его формирования изучены недостаточно. В связи с этим, к сожалению, до настоящего времени нет эффективных терапевтических средств, способных остановить или замедлить прогрессирование фиброза, так как недостаточно изучены механизмы его формирования и прогрессирования.

В последние годы установлено, что PPAR $\gamma$  играет важную антифиброзную роль не только в формировании фиброза, но и в торможении его прогрессирования в самых различных органах [82-84, 89]. Выявлено, что в органах с развивающимся фиброзом PPAR $\gamma$  представлен на низком уровне и поэтому пока неясно — является ли фиброз причиной снижения его экспрессии и активности в данном

органе или врожденная или приобретенная гиподисфункция PPAR $\gamma$  и его сигнальных путей способствовала формированию и прогрессированию фиброза, в том числе, например, келоидных рубцов при ожоговой болезни. В основе формирования фиброза лежит избыточное отложение коллагена и других компонентов во внеклеточном матриксе (ECM) при несоответствующей восстановительной функции соединительной ткани, что сопровождается ремоделированием матрикса, фиброгенезом и нарушением тканевого гомеостаза [82-84]. Основными эффекторными клетками в развитии фиброза являются сверхактивированные фибробласты в ответ на сверхэкспрессию трансформирующего фактора роста TGF- $\beta$  с участием киназ [82, 83]. В ответ на экспрессию TGF- $\beta$  в фибробластах отмечается синтез высоких уровней мышечного актина  $\alpha$  ( $\alpha$ -SMA), способствующего трансформации клеток-предшественников в миофибробласты, характеризующиеся усиленным синтезом белков внеклеточного матрикса, устойчивых к апоптозу [106]. Этот процесс дифференцировки в фибробласты называется эпителиально-мезенхимальный переход, ключевым регулятором которого считается TGF- $\beta$  [82-84]. TGF- $\beta$  в кооперации с рядом цитокинов (IL-4, IL-6, IL-8 и IL-13), факторов роста соединительной ткани (CTG) и тромбоцитарным фактором роста (PDGF) формируют фиброз, вследствие чего являются новаторской мишенью антифиброзной терапии. PPAR $\gamma$  ингибирует TGF- $\beta$ -обусловленный путь формирования фиброза, а снижение функции PPAR $\gamma$  способствует формированию фиброза в коже, легких, печени, сердце, почках, поджелудочной железе и др. органах [82-84, 89]. Ряд эндогенных факторов, цитокинов и лигандов угнетают функцию PPAR $\gamma$  и способствуют прогрессированию фиброза: TGF- $\beta$ , CTG, PDGF, Wnt, лептин, N-кадгерин, фибронектин, лизофосфорная кислота (LPA), а также свободные радикалы и гипоксия [82-84]. В свою очередь адипонектин, регулируемый PPAR $\gamma$ , тормозит фиброгенез.

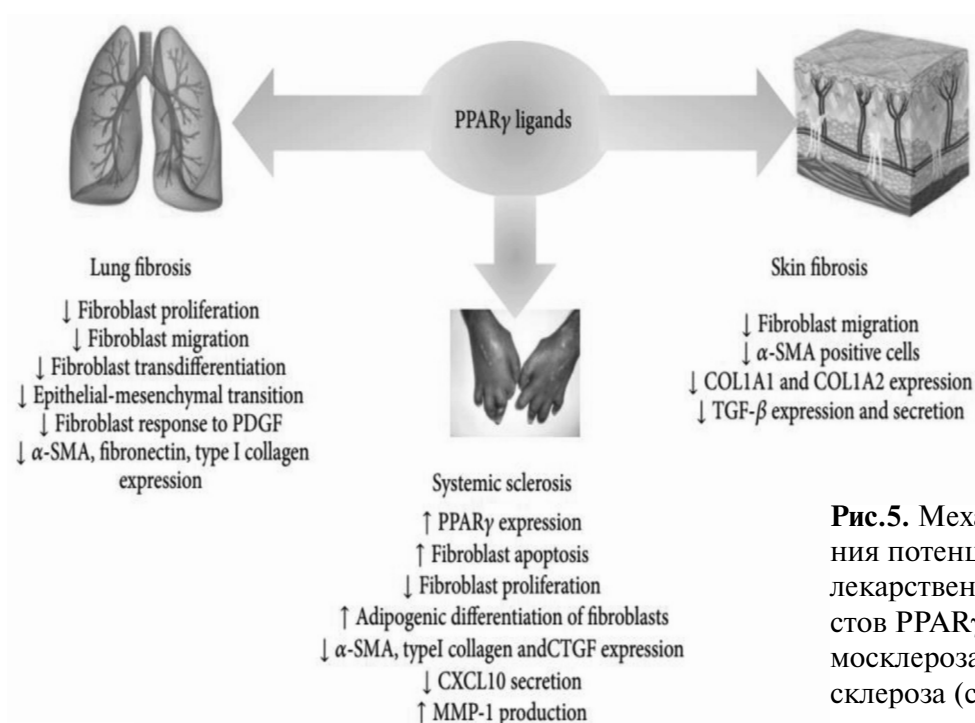
Особый интерес у исследователей вызывает изучение механизмов формирования кардиофиброза, приводящего к развитию хронической сердечной недостаточности и

инвалидизации. Кардиофиброз характеризуется аномальным накоплением экстрацеллюлярного матрикса в интерстиции миокарда (ЕСМ). ЕСМ состоит из коллагенов, эластичных волокон, глюкозаминогликана и гликопротеинов – продуктов фибробластов [76]. В физиологических условиях ЕСМ необходим для поддержания нормальной структуры и функции сердца. Формирование и деградация его находятся в динамическом равновесии. При патологических состояниях из-за угнетения функции PPAR $\gamma$ , чрезмерной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (RAAS), угнетения синтеза металлопротеиназ, чрезмерной секреции некоторых регуляторных цитокинов, таких как трансформирующий фактор роста бетта (TGF-beta), провоспалительные цитокины: FNO $\alpha$ , IL-6, IL-1, IL-15 и др, а также повышенной секреции таких гормонов, секретиремых жировой тканью, как лептин, резистин и гормонов группы висфатина, динамическое равновесие нарушается, происходит уплотнение ЕСМ и в конечном итоге формируется кардиальный фиброз [76]. Этот патологический процесс является началом ремоделирования сердца и непосредственно приводит к нарушению функции сердца, аритмии или сердечной недостаточности. Повышенная секреция провоспалитель-

ных цитокинов, лептина, резистина и гормонов группы висфатина активируют тканевой ингибитор металлопротеиназы-1 (TIMP-1), повышенную экспрессию металлопротеиназ, нуклеарного фактора (NF-kB), активацию в промоторной зоне ДНК элементов ответа пролифератора пероксисом (PPRE), регулирующих повышенную экспрессию генов, активирующих синтез коллагена, провоспалительных и прооксидантных факторов, формирующих в ЕСМ воспаление, окислительный стресс, что сопровождается нарушением эндотелиальной функции, формированием кардиальной гипертрофии и кардиального фиброза [76, 77, 78, 80, 83].

Агонисты PPAR $\gamma$  ингибируют эффект ядерного фактора - NF-kB, PPRE, экспрессию генов, активирующих синтез провоспалительных и прооксидантных факторов, ингибируют синтез фибронектина, экспрессию коллагена I типа, повышают апоптоз фибробластов, секрецию адипонектина в адипоцитах, что способствует снижению пролиферации и миграции фибробластов, гладкомышечных клеток, препятствуют развитию кардиальной гипертрофии, а также прогрессированию фиброза [76-80] (рис. 5).

Выявлена большая превентивная роль гистондеацетилазы (HDAC) в снижении миокардиальной функции и кардиального



**Рис.5.** Механизмы формирования потенциального эффекта лекарственных средств – агонистов PPAR $\gamma$  при лечении пневмосклероза и системного склероза (склеродермии) [95].

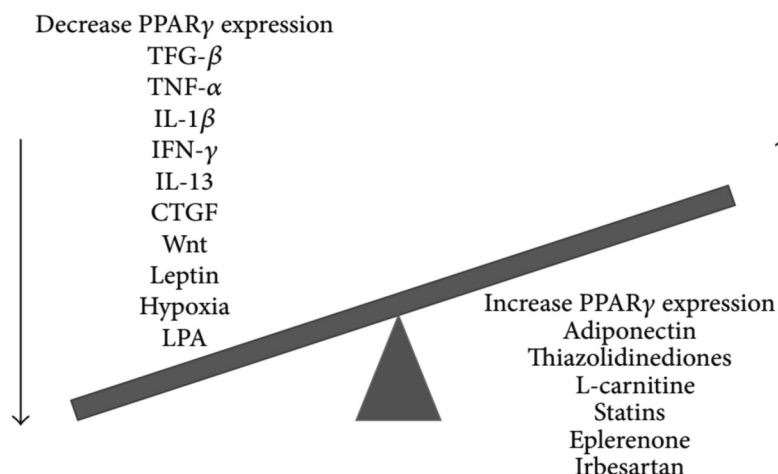
## ПРОБЛЕМНІ СТАТТІ

ремоделирования, активность которой повышается агонистами PPAR $\gamma$  [78, 80]. Активация PPAR $\gamma$  предотвращает или замедляет формирование кардиального фиброза, регулируя обмен веществ, уменьшая выраженность метаболических нарушений [77], синтез провоспалительных цитокинов и прооксидантных факторов, поддерживая баланс иммунных клеток, ингибируя окислительный стресс и улучшая функцию эндотелия [75-79], в связи с чем PPAR $\gamma$  является перспективной мишенью для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы [79]. При этом PPAR $\gamma$  1-7 имеют различные биологические функции в разных типах клеток и играют важную роль в предупреждении заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе гипертонии, атеросклероза, диабетической кардиомиопатии, ангиогенезе, клапанной кальцификации, аневризме аорты, ИБС и кардиофиброза [76-80]. Применение агонистов PPAR $\gamma$  – антидиабетических средств (розиглитазона) в сочетании с лозартаном, телмисартаном или кальцийблокатором фелодипином уменьшает выраженность кардиального фиброза вследствие снижения отложения коллагенов I-III типов путем ингибирования TGF- $\beta$  и других провоспалительных и прооксидантных факторов [76, 83]. Этому способствуют и некоторые натуральные продукты – агонисты PPAR $\gamma$  [75].

Изучены некоторые молекулы и лекарственные средства, обладающие антифиброзным потенциалом: адипонектин, E-кадгерин, эплереноны, статины, некоторые ингибиторы ангиотензина II

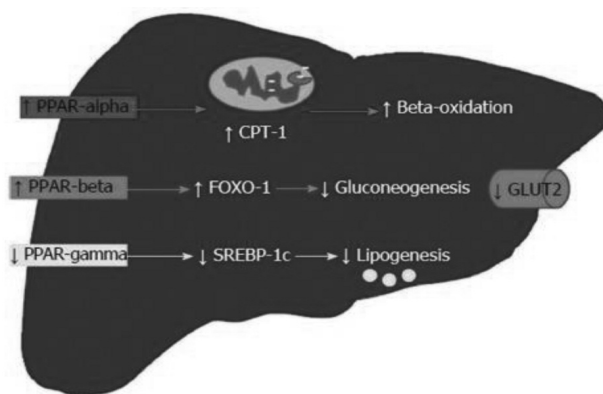
(ирбесартан, телмисартан и др.), особенно в сочетании с агонистами PPAR $\gamma$  – тиазолидиндионами. На рис. 6 представлена регулирующая роль лигандов-агонистов PPAR $\gamma$ , повышающих его экспрессию и снижающих развитие фиброза в различных тканях. Несомненно, изучение механизмов формирования фиброза в различных органах и разработка эффективных и безопасных агонистов PPAR $\gamma$  для его лечения должна быть продолжена.

Таким образом, активация PPAR $\gamma$ , его полиморфизм или приобретенные мутации рецептора и его сигнальных путей под влиянием пестицидов или других ксенобиотиков сопровождаются активацией адипогенеза с образованием новых адипоцитов, преимущественно белого жира, активацией липогенных факторов (SREBP-1c и др.) и синтеза жирных кислот и триглицеридов с их аккумуляцией в печени с развитием инсулинорезистентности. Эти процессы сопровождаются окислительно-восстановительным дисбалансом, формированием окислительного стресса, митохондриальной дисфункцией, активацией провоспалительных генов и синтеза провоспалительных факторов (NF- $\kappa$ B, AP-1, TNF- $\beta$  и др.), хемокинов, цитокинов и гипoadипонектемией, что способствует формированию стеатогепатоза и его прогрессированию с переходом в неалкогольную болезнь печени (стеатогепатит). Развитию и прогрессированию стеатогепатоза способствует снижение функции PPAR $\alpha$  и PPAR $\beta$  с последующим снижением окисления жирных кислот, с окислением длинноцепочных полиненасыщенных



**Рис. 6.** Влияние различных молекул на снижение и повышение экспрессии PPAR $\gamma$  [95].

жирных кислот (n-3 LCPNFA), преобладанием процессов синтеза жирных кислот над их окислением. Эти процессы сопровождаются формированием метаболического синдрома, стеатогепатоза, сахарного диабета 2-го типа и ожирения, прогрессированием хронических воспалительных процессов в различных органах с переходом в фиброз. В последние годы предприняты успешные попытки лечения стеатогепатоза и ожирения с применением активаторов PPAR $\alpha$  и PPAR $\beta$  [85,86,87] и ингибиторов PPAR $\gamma$  – рапамицина и тимкодара [88]. Схема потенциального эффекта применения активаторов PPAR $\alpha$  и PPAR $\beta$  и ингибиторов PPAR $\gamma$  представлена на рис.7. Применение агонистов PPAR $\alpha$  и PPAR $\beta$ , а также антагонистов PPAR $\gamma$  является наиболее перспективным при лечении стеатогепатоза, метаболического синдрома и ожирения. Использование PPAR $\gamma$ , а также



**Рис. 7.** Потенциальный эффект лекарственных средств – активаторов PPAR $\alpha$  и PPAR $\beta$  и ингибиторов PPAR $\gamma$  при лечении неалкогольной жировой болезни печени [85].

PPAR $\alpha$  и  $\beta$  в качестве мишени для лечения метаболических нарушений, стеатогепатоза, ожирения и фиброза представляется наиболее перспективным.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): tissue distribution of PPAR-alpha, -beta, and -gamma in the adult rat / O.Braissant, F.Foufelle, C.Scotto [et al.] // *Endocrinology*. – 1996. – V. 137. – №. 1. – P. 354–366.
- Tontonoz P. Fat and beyond: the diverse biology of PPAR $\gamma$  / P.Tontonoz, B.M.Spiegelman // *Annu. Rev. Biochem.* – 2008. – V. 77. – P. 289–312.
- Savage D.B. PPAR gamma as a metabolic regulator: insights from genomics and pharmacology / D.B.Savage // *Expert reviews in molecular medicine*. – 2005. – V. 7. – №. 01. – P. 1–16.
- Grygiel-Górniak B. Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: nutritional and clinical implications—a review / B.Grygiel-Gyrniak // *Nutrition journal*. – 2014. – V. 13. – №. 1. – P. 17–20.
- Семейство ядерных рецепторов активаторов пролиферации пероксисом (PPARs): биологическая роль в метаболической адаптации. Часть 1. PPAR $\alpha$  в энергетическом гомеостазе и метаболизме при воздействии пестицидов и других эндо- и ксенобиотиков / Г.М.Балан, Н.Н.Бубало, И.В.Лепешкин [и др.] // *Сучасні проблеми токсикології*. – 2016. – №2(74). – С.11–22.
- Семейство ядерных рецепторов активаторов пролиферации пероксисом (PPARs): биологическая роль в метаболической адаптации при действии эндо- и ксенобиотиков. Часть 2. PPAR бетта/дельта в энергетическом гомеостазе, метаболической адаптации и канцерогенезе при действии ксенобиотиков / Г.М.Балан, Н.Н.Бубало, И.В.Лепешкин [и др.] // *Сучасні проблеми токсикології*. – 2016. – №3(75). – С.10–24.
- Differential regulation of peroxisome proliferator activated receptor gamma1 (PPARgamma1) and PPARgamma2 messenger RNA expression in the early stages of adipogenesis / R.Saladin, L.Fajas, S.Dana [et al.] // *Cell growth & differentiation: the molecular biology journal of the American Association for Cancer Research*. – 1999. – V. 10. – №. 1. – P. 43–48.
- The nuclear receptor PPAR $\gamma$  individually responds to serotonin and fatty acid metabolites / T.Waku, T.Shiraki, T.Oyama [et al.] // *The EMBO journal*. – 2010. – V. 29. – №. 19. – P. 3395–3407.
- PPAR $\gamma$  knockdown by engineered transcription factors: exogenous PPAR $\gamma$ 2 but not PPAR $\gamma$ 1 reactivates adipogenesis / D.Ren, TN.Collingwood, EJ.Rebar [et al.] // *Genes & development*. – 2002. – V. 16. – №. 1. – P. 27–32.
- Ligand-independent activation domain in the N terminus of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) Differential activity of PPAR $\gamma$ 1 and -2 isoforms and influence of insulin / A.Werman, A.Hollenberg, G.Solanes [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 1997. – V. 272. – №. 32. – P. 20230–20235.
- Differential effects of isoflavones, from *Astragalus membranaceus* and *Pueraria thomsonii*, on the activation of PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$  and adipocyte differentiation in vitro / P.Shen, MH.Liu, TY.Ng [et al.] // *The Journal of nutrition*. – 2006. – V. 136. – №. 4. – P. 899–905.
- Novel PPAR gamma agonists identified from a natural product library: A virtual screening, induced fit docking and biological assay study / NK.Salam, TH.Huang, BP.Kota [et al.] // *Chemical biology & drug design*. – 2008. – V. 71. – №. 1. – P. 57–70.
- Agarwal A.K. A novel heterozygous mutation in peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  gene in a patient with familial partial lipodystrophy / A.K.Agarwal, A.Garg // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2002. – V. 87. – №. 1. – P. 408.
- Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  C190S mutation causes partial lipodystrophy / A.Lьdtke, J.Buettner, W.Wu [et al.] // *The Journal of Clinical*

## ПРОБЛЕМНІ СТАТТІ

- Endocrinology & Metabolism. – 2007. – V. 92. – №. 6. – P. 2248–2255.
15. Dominant negative mutations in human PPAR $\gamma$  associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension / I.Barroso, M.Gurnell, V.E.Crowley [et al.] // Nature. – 1999. – V. 402. – №. 6764. – P. 880–883.
  16. Human metabolic syndrome resulting from dominant–negative mutations in the nuclear receptor peroxisome proliferator–activated receptor– $\gamma$  / D.B.Savage, G.D.Tan, CL.Acerini [et al.] // Diabetes. – 2003. – V. 52. – №. 4. – P. 910–917.
  17. PPAR $\gamma$  is required for the differentiation of adipose tissue in vivo and in vitro / E.D.Rosen, P.Sarraf, A.E.Troy [et al.] // Molecular cell. – 1999. – V. 4. – №. 4. – P. 611–617.
  18. PPAR gamma 2 prevents lipotoxicity by controlling adipose tissue expandability and peripheral lipid metabolism / G.Medina–Gomez, S.L.Gray, L.Yetukuri [et al.] // PLoS Genet. – 2007. – V. 3. – №. 4. – P. 64–68.
  19. Cho N. Peroxisome proliferator–activated receptor gamma agonists as insulin sensitizers: from the discovery to recent progress / N.Cho, Y.Momose // Curr Top Med Chem. – 2008. – V. 8. – №. 17. – P. 1483–1507.
  20. In vivo gene transfer of PPAR $\gamma$  is insufficient to induce adipogenesis in skeletal muscle / B.A.N. Ayako, K.Yamanouchi, T.Matsuwaki [et al.] // Journal of Veterinary Medical Science. – 2008. – V. 70. – №. 8. – P. 761–767.
  21. Apostoli A.J. PPAR medicines and human disease: the ABCs of it all / A.J.Apostoli, C.J.B.Nicol // PPAR research. – 2012. – V. 2012. – P. 504918. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/504918>
  22. Menendez–Gutierrez M. Biology and therapeutic applications of peroxisome proliferator–activated receptors / M.Menendez–Gutierrez, T.Roszer, M.Ricote // Current topics in medicinal chemistry. – 2012. – V. 12. – №. 6. – P. 548–584.
  23. Adipose–specific peroxisome proliferator–activated receptor  $\gamma$  knockout causes insulin resistance in fat and liver but not in muscle / W.He, Y.Barak, A.Hevener [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2003. – V. 100. – №. 26. – P. 15712–15717.
  24. Compensation by the muscle limits the metabolic consequences of lipodystrophy in PPAR $\gamma$  hypomorphic mice / H.Koutnikova, T.A.Cock, M.Watanabe [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2003. – V. 100. – №. 24. – P. 14457–14462.
  25. Genome–wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels / R.Saxena, B.F.Voight, V.Lyssenko [et al.] // Science. – 2007. – V. 316. – №. 5829. – P. 1331–1336.
  26. Association of the PPAR– $\gamma$  gene with altered glucose levels and psychosis profile in schizophrenia patients exposed to antipsychotics / Y.R.Liu, T.M.Hu, T.H.Lan [et al.] // Psychiatry investigation. – 2014. – V. 11. – №. 2. – P. 179–185.
  27. Wakil S.J. Fatty acid metabolism: target for metabolic syndrome / S.J.Wakil, L.A.Abu–Elheiga // Journal of lipid research. – 2009. – V. 50. – №. Supplement. – P. S138–S143.
  28. Evans R.M. PPARs and the complex journey to obesity / R.M.Evans, G.D.Barish, Y.X.Wang // Nature medicine. – 2004. – V. 10. – №. 4. – P. 355–361.
  29. Ford E. S. Prevalence and correlates of metabolic syndrome based on a harmonious definition among adults in the US / E.S.Ford, C.Li, G.Zhao. // Journal of diabetes. – 2010. – V. 2. – №. 3. – P. 180–193.
  30. Friend A. The prevalence of metabolic syndrome in children: a systematic review of the literature / A.Friend, L.Craig, S.Turner. // Metabolic syndrome and related disorders. – 2013. – V. 11. – №. 2. – P. 71–80.
  31. Definition of metabolic syndrome / S.M.Grundy, H.B.Brewer, J.I.Cleeman [et al.] // Circulation. – 2004. – V. 109. – №. 3. – P. 433–438.
  32. Cao Y. Adipose tissue angiogenesis as a therapeutic target for obesity and metabolic diseases / Y. Cao // Nature reviews Drug discovery. – 2010. – V. 9. – №. 2. – P. 107–115.
  33. Berger J.P. PPARs: therapeutic targets for metabolic disease / J.P.Berger, E.T.Akiyama, P.T.Meinke. // Trends in pharmacological sciences. – 2005. – V. 26. – №. 5. – P. 244–251.
  34. Peroxisome proliferator–activated receptor targets for the treatment of metabolic diseases / F.A.Monsalve, R.D.Pyarasani, F.Delgado–Lopez [et al.] // Mediators of inflammation. – 2013. – V. 2013. – P.6517313. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/6517313>
  35. Interaction of the peroxisome–proliferator–activated receptor and retinoid X receptor / K.L.Gearing, M.Göttlicher, M.Teboul [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 1993. – V. 90. – №. 4. – P. 1440–1444.
  36. Lemberger T. Peroxisome proliferator–activated receptors: a nuclear receptor signaling pathway in lipid physiology / T.Lemberger, B.Desvergne, W.Wahli // Annual review of cell and developmental biology. – 1996. – V. 12. – №. 1. – P. 335–363.
  37. Yu S. Transcription coactivators for peroxisome proliferator–activated receptors / S. Yu, J.K. Reddy // Biochimica et Biophysica Acta (BBA)–Molecular and Cell Biology of Lipids. – 2007. – V. 1771. – №. 8. – P. 936–951.
  38. Feige J.N. Transcriptional coregulators in the control of energy homeostasis / J.N. Feige, J. Auwerx // Trends in cell biology. – 2007. – V. 17. – №. 6. – P. 292–301.
  39. Tissue distribution and quantification of the expression of mRNAs of peroxisome proliferator–activated receptors and liver X receptor– $\alpha$  in humans: no alteration in adipose tissue of obese and NIDDM patients / D.Auboeuf, J.Rieusset, L.Fajas [et al.] // Diabetes. – 1997. – V. 46. – №. 8. – P. 1319–1327.
  40. Desvergne B. Peroxisome proliferator–activated receptors: nuclear control of metabolism / B.Desvergne, W.Wahli // Endocrine reviews. – 1999. – V. 20. – №. 5. – P. 649–688.
  41. Fruchart J.C. Peroxisome proliferator–activated receptor–alpha (PPAR $\alpha$ ): at the crossroads of obesity, diabetes and cardiovascular disease / J.C. Fruchart // Atherosclerosis. – 2009. – V. 205. – №. 1. – P. 1–8.
  42. Barish G.D. PPAR $\delta$ : a dagger in the heart of the metabolic syndrome / G.D.Barish, V.A.Narkar, R.M.Evans // The Journal of clinical investigation. – 2006. – V. 116. – №. 3. – P. 590–597.
  43. Seedorf U. Emerging roles of PPAR $\delta$  in metabolism / U.Seedorf, J.Aberle. // Biochimica et Biophysica Acta (BBA)–Molecular and Cell Biology of Lipids. – 2007. – V. 1771. – №. 9. – P. 1125–1131.
  44. Seale P. Transcriptional regulatory circuits controlling brown fat development and activation / P. Seale // Diabetes. – 2015. – V. 64. – №. 7. – P. 2369–2375.

## ПРОБЛЕМНІ СТАТТІ

45. Siiteri P.K. Adipose tissue as a source of hormones / P.K. Siiteri // *The American journal of clinical nutrition*. – 1987. – V. 45. – №. 1. – P. 277–282.
46. Trayhurn P. Adipose tissue and adipokines—energy regulation from the human perspective / P.Trayhurn, C.Bing, I.S.Wood // *The Journal of nutrition*. – 2006. – V. 136. – №. 7. – P. 1935–1939.
47. Adipokines and insulin resistance / K.Rabe, M.Lehrke, K.G.Parhofer [et al.] // *Mol Med*. – 2008. – V. 14. – №. 11–12. – P. 741–51.
48. El Akoum S. PPAR gamma at the crossroads of health and disease: a masterchef in metabolic homeostasis / S.El Akoum // *Endocrinol Metab Syndr*. – 2014. – V. 3. – №. 126. – P. 2117–2160. doi: 10.4172/2161-1017.1000126
49. Leptin accelerates the onset of puberty in normal female mice / R.S.Ahima, J.Dushay, S.N.Flier [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 1997. – V. 99. – №. 3. – P. 391–394.
50. Functional antagonism between CCAAT/enhancer binding protein- $\alpha$  and peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  on the leptin promoter / A.N.Hollenberg, V.S.Susulic, J.P.Madura [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 1997. – V. 272. – №. 8. – P. 5283–5290.
51. Leptin acts in the central nervous system to produce dose-dependent changes in arterial pressure / M.L.G.Correia, D.A.Morgan, W.Sivitz [et al.] // *Hypertension*. – 2001. – V. 37. – №. 3. – P. 936–942.
52. McGarry J.D. Appetite Control: Does leptin lighten the problem of obesity? / J.D. McGarry // *Current Biology*. – 1995. – V. 5. – №. 12. – P. 1342–1344.
53. Seufert J. Leptin effects on pancreatic  $\beta$ -cell gene expression and function / J.Seufert // *Diabetes*. – 2004. – V. 53. – №. suppl 1. – P. 152–158.
54. Leptin Suppression of Insulin Secretion and Gene Expression in Human Pancreatic Islets: Implications for the Development of Adipogenic Diabetes Mellitus 1 / J.Seufert, T.J.Kieffer, C.A.Leech [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 1999. – V. 84. – №. 2. – P. 670–676.
55. In vivo leptin infusion impairs insulin and leptin signalling in liver and hypothalamus / Y.Benomar, S.Wetzler, C.Larue-Achagiotis [et al.] // *Molecular and cellular endocrinology*. – 2005. – V. 242. – №. 1. – P. 59–66.
56. Unger R.H. Hyperleptinemia / R.H.Unger // *Hypertension*. – 2005. – V. 45. – №. 6. – P. 1031–1034.
57. Leptin enhances TNF- $\alpha$  production via p38 and JNK MAPK in LPS-stimulated Kupffer cells / J.Shen, I.Sakaida, K.Uchida [et al.] // *Life sciences*. – 2005. – V. 77. – №. 13. – P. 1502–1515.
58. Qi C. Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ -Induced Insulin Resistance in Adipocytes / C.Qi, P.H.Pekala // *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. – 2000. – V. 223. – №. 2. – P. 128–135.
59. Insulin resistance associated to obesity: the link TNF- $\alpha$  / I.Nieto-Vazquez, S.Fernández-Veledo, D.K.Krämer [et al.] // *Archives of physiology and biochemistry*. – 2008. – V. 114. – №. 3. – P. 183–194.
60. Astapova O. Adiponectin and PPAR: cooperative and interdependent actions of two key regulators of metabolism / O.Astapova, T.Leff // *Vitamins and hormones*. – 2012. – V. 90. – P. 143–162.
61. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity / Y.Arita, S.Kihara, N.Ouchi [et al.] // *Biochemical and biophysical research communications*. – 1999. – V. 257. – №. 1. – P. 79–83.
62. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase / T.Yamauchi, J.Kamon, Y.Minokoshi [et al.] // *Nature medicine*. – 2002. – V. 8. – №. 11. – P. 1288–1295.
63. Adiponectin promotes adipocyte differentiation, insulin sensitivity, and lipid accumulation / Y.Fu, N.Luo, R.L.Klein [et al.] // *Journal of lipid research*. – 2005. – V. 46. – №. 7. – P. 1369–1379.
64. The hormone resistin links obesity to diabetes / C.M.Steppan, S.T.Bailey, S.Bhat [et al.] // *Nature*. – 2001. – V. 409. – №. 6818. – P. 307–312.
65. Resistin reduces mitochondria and induces hepatic steatosis in mice by the protein kinase C/protein kinase G/p65/PPAR gamma coactivator 1 alpha pathway / L.Zhou, X.Yu, Q.Meng [et al.] // *Hepatology*. – 2013. – V. 57. – №. 4. – P. 1384–1393.
66. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR $\gamma$  activators / L.Patel, A.C.Buckels, I.J.Kinghorn [et al.] // *Biochemical and biophysical research communications*. – 2003. – V. 300. – №. 2. – P. 472–476.
67. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin / A.Fukuhara, M.Matsuda, M.Nishizawa [et al.] // *Science*. – 2005. – V. 307. – №. 5708. – P. 426–430.
68. A novel adipocytokine, visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor (vaspin), and obesity / Q.Li, R.Chen, J.Moriya [et al.] // *Journal of International Medical Research*. – 2008. – V. 36. – №. 4. – P. 625–629.
69. Apelin is necessary for the maintenance of insulin sensitivity / P.Yue, H.Jin, M.Aillaud [et al.] // *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. – 2010. – V. 298. – №. 1. – P. 59–67.
70. Cardiomyocyte-Specific Knockout and Agonist of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\gamma$  Both Induce Cardiac Hypertrophy in Mice / S.Z.Duan, C.Y.Ivashchenko, M.W.Russell [et al.] // *Circulation research*. – 2005. – V. 97. – №. 4. – P. 372–379.
71. Cardiomyocyte expression of PPAR $\gamma$  leads to cardiac dysfunction in mice / N.H.Son, T.S.Park, H.Yamashita [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. – 2007. – V. 117. – №. 10. – P. 2791–2801.
72. Inhibition of smooth muscle cell proliferation by adiponectin requires proteolytic conversion to its globular form / M.Fuerst, C.G.Taylor, B.Wright [et al.] // *Journal of Endocrinology*. – 2012. – V. 215. – №. 1. – P. 107–117.
73. Dominant-negative loss of PPAR $\gamma$  function enhances smooth muscle cell proliferation, migration, and vascular remodeling / D.Meredith, M.Panchatcharam, S.Miriyala [et al.] // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2009. – V. 29. – №. 4. – P. 465–471.
74. Crosstalk between circulating peroxisome proliferator-activated receptor gamma, adipokines and metabolic syndrome in obese subjects / K.Mirzaei, A.Hosseini-Nezhad, S.A.Keshavarz [et al.] // *Diabetology & metabolic syndrome*. – 2013. – V. 5. – №. 1. – P. 79–82.
75. Natural product agonists of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR $\gamma$ ): a review / L.Wang, B.Waltenberger, E.M.Pferschy-Wenzig [et al.] // *Biochemical pharmacology*. – 2014. – V. 92. – №. 1. – P. 73–89.



## ПРОБЛЕМНІ СТАТТІ

76. Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  is critical to cardiac fibrosis / H.J.Liu, L.Hai-Han, Y.Zheng [et al.] // PPAR research. – 2016. – V. 2016. – P. ID 2198645. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/2198645>
77. PPARs and metabolic syndrome / L.Chen, Z.Jia, G.Yang // PPAR research. – 2014. – V. 2014. – P. ID 832606. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/832606>
78. Novel histone deacetylase inhibitor modulates cardiac peroxisome proliferator-activated receptors and inflammatory cytokines in heart failure / B.Lkhagva, Y.K.Lin, Y.H.Kao [et al.] // Pharmacology. – 2015. – V. 96. – №. 3–4. – P. 184–191.
79. 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.
80. Histone deacetylase (HDAC) inhibition improves myocardial function and prevents cardiac remodeling in diabetic mice / Y.Chen, J.Du, Y.T.Zhao [et al.] // Cardiovascular diabetology. – 2015. – V. 14. – №. 1. – P. 99–103.
81. Tailleux A. Roles of PPARs in NAFLD: potential therapeutic targets / A.Tailleux, K.Wouters, B.Staels // Biochimica et Biophysica Acta (BBA)–Molecular and Cell Biology of Lipids. – 2012. – V. 1821. – №. 5. – P. 809–818.
82. Wang Y.X. PPARs: diverse regulators in energy metabolism and metabolic diseases / Y.X.Wang // Cell research. – 2010. – V. 20. – №. 2. – P. 124–137.
83. PPAR [gamma] signaling and metabolism: the good, the bad and the future / M.Ahmadian, J.M.Suh, N.Hah [et al.] // Nature medicine. – 2013. – V. 99. – №. 5. – P. 557–566.
84. Videla L. A. Misregulation of PPAR functioning and its pathogenic consequences associated with nonalcoholic fatty liver disease in human obesity / L.A.Videla, P.Pettinelli // PPAR research. – 2012. – V. 2012. – P. ID 107434. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/107434>
85. Souza-Mello V. Peroxisome proliferator-activated receptors as targets to treat non-alcoholic fatty liver disease / V.Souza-Mello // World journal of hepatology. – 2015. – V. 7. – №. 8. – P. 1012.
86. Kostapanos M.S. Current role of fenofibrate in the prevention and management of non-alcoholic fatty liver disease / M.S.Kostapanos, A.Kei, M.S.Elisaf // World J Hepatol. – 2013. – V. 5. – №. 9. – P. 470–478.
87. Enhanced pan peroxisome proliferator activated receptor gene and protein expression in adipose tissue of diet induced obese mice treated with telmisartan / A.Penna-de-Carvalho, F.Graus-Nunes, J.Rabelo-Andrade [et al.] // Experimental physiology. – 2014. – V. 99. – №. 12. – P. 1663–1678.
88. Timcodar (VX-853) Is a Non-FKBP12 Binding Macrolide Derivative That Inhibits PPAR $\gamma$  and Suppresses Adipogenesis / T.D.Hinds, K.John, L.McBeth [et al.] // PPAR research. – 2016. – V. 2016. – P. ID 6218637. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/6218637>
89. Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  agonist inhibits collagen synthesis in human keloid fibroblasts by suppression of early growth response-1 expression through upregulation of miR-543 expression / H.Y.Zhu, W.D.Bai, H.T.Wang [et al.] // American Journal of Cancer Research. – 2016. – V. 6. – №. 6. – P. 1358–1364.
90. Serum adiponectin levels inversely correlate with the activity of progressive skin sclerosis in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis / Y.Masui, Y.Asano, S.Shibata [et al.] // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2012. – V. 26. – №. 3. – P. 354–360.
91. Serum adipokines levels in patients with systemic sclerosis: A meta-analysis / J.H.Zhao, H.Xiao, Y.Duan [et al.] // Modern rheumatology. – 2017. – V. 27. – №. 2. – P. 298–305.
92. Kusminski C.M. The road from discovery to clinic: adiponectin as a biomarker of metabolic status / C.M.Kusminski, P.E.Scherer // Clinical Pharmacology & Therapeutics. – 2009. – V. 86. – №. 6. – P. 592–595.
93. The adipokine adiponectin has potent anti-fibrotic effects mediated via adenosine monophosphate-activated protein kinase: novel target for fibrosis therapy / F.Fang, L.Liu, Y.Yang [et al.] // Arthritis research & therapy. – 2012. – V. 14. – №. 5. – P. 229–232.
94. Peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$  agonists reduce cell proliferation and viability and increase apoptosis in systemic sclerosis fibroblasts / A.Antonelli, C.Ferri, S.M. Ferrari [et al.] // British Journal of Dermatology. – 2013. – V. 168. – №. 1. – P. 129–135.
95. T. The role of PPAR gamma in systemic sclerosis / A.T.Dantas, M. C.Pereira, M.J.B.Rego [et al.] // PPAR research. – 2015. – P. ID 124624. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/124624>

**СІМЕЙСТВО ЯДЕРНИХ РЕЦЕПТОРІВ - АКТИВАТОРІВ ПРОЛІФЕРАЦІЇ ПЕРОКСИСОМ (PPARs):  
БІОЛОГІЧНА РОЛЬ У МЕТАБОЛІЧНІЙ АДАПТАЦІЇ  
ЧАСТИНА III. PPAR $\gamma$  В ЕНЕРГЕТИЧНОМУ ГОМЕОСТАЗІ ТА ФОРМУВАННІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ,  
ГЕПАТОСТЕАТОЗУ, СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ ПАТОЛОГІЇ ТА ФІБРОЗУ (повідомлення I)**

Г.М.Балан, Н.М.Бубало, В.О.Бубало, П.Г.Жмілько, Н.М.Недопитанська, В.А.Бабич  
ДП "Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної  
безпеки імені академіка Л.І.Медведя МОЗ України", м.Київ, Україна

**РЕЗЮМЕ. Мета.** Проаналізувати і узагальнити сучасні уявлення про біологічну роль в організмі ядерного гормонального рецептора - активатора проліферації пероксисом гама (PPAR $\gamma$ ), який є транскрипційним фактором, що моделює експресію цільових генів, які регулюють різні ланки адипогенеза, термогенеза, енергетичного гомеостазу, що забезпечують баланс глюкози і чутливість клітин до інсуліну, секрецію адіпокінів, протизапальні та протівіброзні ефекти.

**Матеріал і методи.** Аналітичний огляд наукових публікацій виконаний з використанням реферативної бази даних наукових бібліотек і текстової бази даних методичних і біологічних публікацій PubMed.

**Результати.** Встановлено біологічну і фізіологічну роль PPAR $\gamma$  в організмі. Виявлено його важливу роль у підтримці енергетичного гомеостазу, в гормональній секреції жирової тканини, відзначено антипроліферативні, антиоксидантні і антифіброзні ефекти при його активації. Відзначено, що поліморфізм PPAR $\gamma$  або його дисфункція за впливу пестицидів й інших

ксенобіотиків сприяє формуванню метаболічного синдрому, цукрового діабету 2 типу, гепатостеатозу, ожиріння, запалення, фіброзу і прогресування канцерогенезу.

**Ключові слова:** ядерний рецептор активації пероксисом гама (PPAR $\gamma$ ), ліганди, енергетичний гомеостаз, гепатостеатоз, цукровий діабет 2-го типу, ожиріння, фіброз.

**FAMILY OF NUCLEAR PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTORS (PPARS):  
BIOLOGICAL ROLE IN METABOLIC ADAPTATION  
PART III. PPAR $\gamma$  IN ENERGY HOMEOSTASIS AND FORMATION OF METABOLIC SYNDROME,  
HEPATOSTEATOSIS, CARDIOVASCULAR CONDITIONS AND FIBROSIS (report 1)**

G.M. Balan, N.M. Bubalo, V.O. Bubalo, P.G. Zhminko, N.M. Nedopytanska, V.A. Babich  
State Enterprise "L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology,  
Food and Chemical Safety Ministry of Health Ukraine", Kyiv, Ukraine

**ABSTRACT. Objective.** Analysis and summary of the current concept of biological role of nuclear peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR $\gamma$ ) in the body, that is a transcription factor, simulating the expression of target genes that regulate different chains of adipogenesis, thermogenesis, energy homeostasis, providing balance of glucose and sensitivity of cells to insulin, secretion of adipokines, anti-inflammatory, and anti-fibrotic effects.

**Materials and methods.** Analytical review of scientific publications was performed using abstract databases of scientific libraries and text database of methodological and biological publications PubMed.

**Results.** Biological and physiological role of PPAR $\gamma$  in the body has been established. Its important role in the maintenance of energy homeostasis, hormonal secretion of fatty tissue has been found, as well as anti-proliferative, antioxidative, and anti-fibrotic effects upon its activation have been noticed. It was noted that PPAR $\gamma$  polymorphism or its dysfunction under the exposure to pesticides and other xenobiotics contributes to the formation of metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, hepatosteatosis, obesity, chronic inflammation, and fibrosis.

**Key words:** Nuclear peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR $\gamma$ ), ligands, adipokines, energy homeostasis, hepatosteatosis, type 2 diabetes mellitus, obesity, fibrosis.