

УДК 615.9:577.171.6.632.95.024

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

ЧАСТЬ III. PPAR γ И ЕГО РОЛЬ В АУТОФАГИИ, ВОСПАЛЕНИИ, КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ И РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЕ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ КСЕНОБИОТИКОВ (сообщение 2)

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 работы. Проанализировать и обобщить современные представления о биологической и физиологической роли ядерного гормонального рецептора – активатора пролиферации пероксисом гамма (PPAR γ) в развитии и функционировании репродуктивной системы, в регуляции аутофагии, воспаления и канцерогенеза.

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 физиологическая роль PPAR γ в развитии и функционировании органов репродуктивной системы, выявлена его важная роль в энергетическом обеспечении процессов овуляции, секреции эстрогенов, функционировании плаценты, трофобласта, развитии эмбриона. Установлена его регулирующая роль в процессах аутофагии, воспаления и канцерогенеза. Выявлены противовоспалительные, антиоксидантные, антипролиферативные эффекты, торможение опухолевого роста и метастазирования раковых клеток при активации PPAR γ . Отмечены метаболические и эндокринные дисрапорторные эффекты ксенобиотиков, обусловленные дисфункцией PPAR γ . Обосновано использование PPAR γ в качестве терапевтической мишени при лечении репродуктивных нарушений, воспалительных процессов и рака.

Ключевые слова: ядерный рецептор активации пероксисом гамма (PPAR γ), репродуктивная система, аутофагия, воспаление, канцерогенез, синтетические агонисты и антагонисты.

Идентификация гормонального ядерного рецептора-активатора пролиферации пероксисом гамма (PPAR γ) и его эндогенных и экзогенных лигандов-агонистов и изучение его биологической роли в организме показали, что это ключевой регулятор энергетического гомеостаза, обеспечивающий дифференцировку адипоцитов, липогенез, аккумуляцию жиров, секреторную функцию адипоцитов, а также снижение в сыворотке крови глюкозы и повышение в тканях чувствительности к инсулину. В последние годы установлено: PPAR γ представлен во всех органах и тканях организма и реализует плеiotропные биологические эффекты, связанные с регуляцией аутофагии, воспаления, фиброза и канцерогенеза. PPAR γ регулирует экспрессию

генов, контролирующих синтез противовоспалительных, антиоксидантных и противofiброзных факторов, модулирует саногенетические и самообновляющие механизмы клеток [1, 2, 3]. Важную задачу PPAR γ выполняет в развитии и функционировании всех структур репродуктивной системы.

PPAR γ функционирует в тесной кооперации с другими изотипами данного рецептора – PPAR α и PPAR β . Скоординированное функционирование всех трех изотипов PPARs обеспечивает энергетический гомеостаз, окислительно-восстановительный баланс, поддерживает физиологический уровень глюкозы в крови и чувствительность клеток к инсулину, предупреждает развитие метаболических нару-

шений, сахарного диабета 2-го типа, гепатостеатоза, ожирения, воспаления, фиброза и канцерогенеза.

В свою очередь, токсическое воздействие экологических химических факторов (пестицидов и других ксенобиотиков, некоторых лекарственных средств, стресса, инфекционных агентов) вызывает дисфункцию PPAR α , β или γ , что сопровождается развитием различных дисрапторных эндокринных нарушений. Многие из этих факторов активируют адипогенез и липогенез, способствуют развитию метаболических нарушений и ожирения, в связи с чем называются обесогенами. Воздействие других факторов на PPAR α , β или γ способствует нарушениям дифференциации клеток и функционирования многих органов и систем организма (гепатобилиарной, сердечно-сосудистой, эндокринной, репродуктивной и др.), что сопровождается формированием хронических воспалительных процессов с последующим фиброзом, опухолевым ростом, развитием и прогрессированием различных заболеваний. Особый интерес представляет изучение роли PPAR γ и других изоформ данного гормонального рецептора в аутофагии, воспалении, канцерогенезе, функционировании репродуктивной системы и механизмах формирования дисрапторных эндокринных нарушений при действии пестицидов и других ксенобиотиков.

PPAR γ и его роль в аутофагии. В декабре 2016 г. из 273 претендентов на Нобелев-

скую премию по физиологии и медицине ее получил японский ученый Ёшинори Осуми за научное обоснование механизмов регуляции аутофагии. За последние 20 лет доказано, что большое количество клеточного содержимого: продукты метаболизма липидов, крупные белковые комплексы, даже целые поврежденные органеллы, дефекты мутации (микроядра и др.), а также бактерии и вирусы утилизируются в различных клетках особым образом – аутофагосомой [1-8]. Аутолизосома формируется из слияния вакуоли, секвистрируемой из эндоплазматического ретикулума – аутофагосомы с лизосомой, содержащей кислые гидролазы для переваривания клеточного содержимого (рис. 1).

Ё. Осуми еще в 1992 г. идентифицировал и охарактеризовал 15 ключевых генов, вовлеченных в процесс формирования аутофагосом. Трансформация клеточного содержимого на мелкие составляющие в аутолизосомах обеспечивает клетку питательными и строительными блоками (аминокислотами, нуклеотидами, жирными кислотами, глюкозой и др.) для обновления дальнейшего ее функционирования в качестве механизма саногенеза и контроля. В последние годы доказано, что в транскрипционной координации аутофагии ключевая роль отводится ядерному рецептору PPAR γ и фарнезоидному ядерному рецептору (FXR), которые регулируют экспрессию более 200 генов, уча-

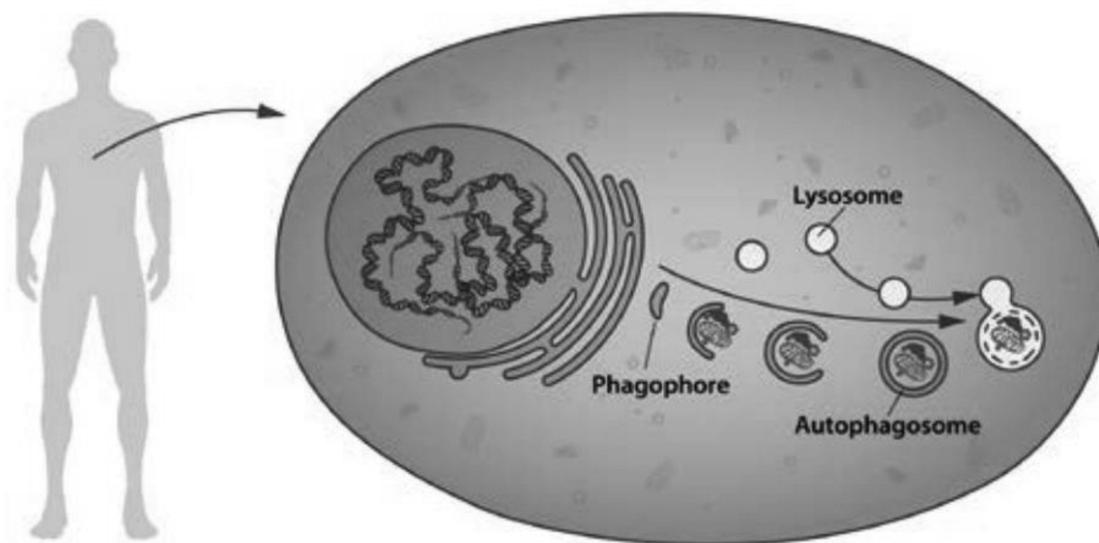


Рис. 1. Механизм формирования аутофагосом и фаголизосом [1].

ствующих в регуляции аутофагии и играют основную роль в поддержании энергетического гомеостаза и метаболизма, а также в саногенезе и самообновлении клеток [9,10].

Показано, что аутофагия участвует также в физиологической гибели клеток 1-го типа – апоптозе [11,12], а также имеет важное значение в эмбриональном развитии, старении, врожденном и адаптивном иммунитете, нейродегенеративных заболеваниях, болезнях сердца и скелета, болезнях обмена веществ и др. [1-12]. Нарушения в механизмах аутофагии связывают с развитием воспаления, фиброза, накоплением мутаций в клетках, с формированием рака и старением [9-13].

Внутриклеточный гомеостаз требует постоянного баланса между биосинтетическими и катаболическими процессами. Эукариотические клетки в основном используют два механизма утилизации и биосинтеза: протеасомы и аутофагию, но только аутофагия обладает способностью разрушать целые органеллы и элементы мутации. Описано три типа аутофагии: макроаутофагия (в аутофагосомах), микроаутофагия (в органеллах – митохондриях, протеосомах и др.) и шаперон-опосредованная аутофагия [15, 20]. Аутофагия происходит при базальных уровнях в большинстве тканей и способствует рутинному

обороту цитоплазматических компонентов. Однако аутофагия может быть активирована изменением условий окружающей среды, таких как голодание или воздействие физических и химических факторов, а также инфекционных агентов. Помимо оборота клеточных компонентов, аутофагия участвует в развитии, дифференциации и ремоделировании тканей в различных организмах [20]. Как это не парадоксально, аутофагия может служить как для защиты клеток и обеспечения их жизнедеятельности, так и способствовать повреждению клеток. Варианты возможной роли аутофагии в здоровье и болезни представлены в табл.

Исследования ряда авторов показали, что интенсивность аутофагии коррелирует с определенными заболеваниями. С ее недостаточностью связывают развитие и прогрессирование многих патологических процессов, в том числе воспаление, рак, нейродегенеративные заболевания (болезни Паркинсона, Хантингтона, Альцгеймера, прионные болезни, боковой амиотрофический склероз и др.), а также болезни обмена веществ, ожирение и даже старение [107, 108, 109]. Аутофагия представляет собой адаптивную стратегию, с помощью которой клетка удаляет поврежденные блоки, органеллы, инфекционные

Таблица

Потенциальная биологическая и физиологическая роль аутофагии [20]

| Патологический процесс | Положительные эффекты аутофагии | Отрицательные эффекты аутофагии |
|---------------------------------|--|---|
| Рак | Супрессор опухоли: активация гибели клеток I и II типов | Может снизить эффективность некоторых противоопухолевых средств, повысить выживаемость раковых клеток путем удаления поврежденных макромолекул или органелл |
| Болезни печени | Фагоцитоз нефункционирующего эндоплазматического ретикулума и других органелл | Чрезмерная аутофагия нарушает синтетическую функцию печени |
| Миопатии | Активация аутофагии может компенсировать дефекты функции лизосом | Чрезмерная аутофагия может ухудшить функцию миоцитов |
| Нейродегенеративные заболевания | Утилизация формирующихся белковых агрегатов для предупреждения их токсических эффектов | Чрезмерная аутофагия может активировать апоптоз клеток нервной ткани |
| Инфекционные заболевания | Разрушение бактериальных и вирусных агентов в фаголизосомах | Активация каспаз-зависимого апоптоза и ослабление иммунного ответа |

агенты и повышает выживаемость. В регуляции аутофагии идентифицированы уже около 300 генов, контроль и их экспрессию осуществляют PPAR α и PPAR γ , а также фарнезоидный рецептор (FXR), участвующий в метаболизме желчных кислот [12,13,14]. Нарушения функции этих рецепторов снижают процессы аутофагии и способствуют развитию и прогрессированию многих патологических процессов, хотя механизмы регуляции ядерными рецепторами каскада аутофагии изучены недостаточно. Исследования процессов регуляции аутофагии будут способствовать оптимизации борьбы с болезнями, старением и укреплению здоровья.

PPAR γ и воспаление. В настоящее время PPAR γ считают важным модулятором воспаления и иммунитета при различной патологии воспалительного характера, в том числе при бактериальных инфекциях легких и центральной нервной системы, сепсисе, грануломатозе, раке и др. [14,16,20,21]. PPAR γ представлен во всех клетках, участвующих в воспалении: лейкоцитах, макрофагах и в клетках Т- и В-клеточного иммунитета. В связи с ростом резистентности к антибиотикам целесообразно изучение лигандов PPAR γ в качестве дополнительной противовоспалительной терапии.

Большую роль в формировании, а также в торможении воспалительных процессов в организме играют гормоны жировой ткани, экспрессию генов которых контролирует PPAR γ . Жировой ткани отводится важная роль в воспалительных заболеваниях человека [25]. При этом адипозная ткань, как эндокринный орган, в зависимости от функции PPAR γ регулирует как провоспалительное, так и противовоспалительное микроокружение [26].

Жировая ткань является местом образования ряда провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли α (TNF- α) и некоторых интерлейкинов [25,25]. Доказано, что воспаление является патогенетическим компонентом осложнений ожирения, метаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа, атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний [26-28]. Воспаление участвует в патогенезе развития инсулинорезистентности, а провоспалительные цитокины - TNF- α , TNF- β ,

IL-6, С-реактивный белок и др. служат предикторами сосудистых осложнений сахарного диабета. Биохимические маркеры воспаления (TNF- α , 2-й тип растворимого рецептора TNF- α , IL-6, С-реактивный белок и растворимая молекула межклеточной адгезии 1-го типа) снижают чувствительность к инсулину. В связи с этим жировая ткань под контролем PPAR γ полностью определяет взаимоотношения между провоспалительными цитокинами и инсулинорезистентностью [25-28].

Вследствие повышенной секреции TNF- α и IL-6 висцеральный жир оказывает провоспалительный эффект. Данные провоспалительные цитокины активируют фактор транскрипции ответа на окислительный стресс NF- κ B [25-28]. Провоспалительный цитокин TNF- α на сегодняшний день рассматривается в качестве основного медиатора инсулинорезистентности в жировой ткани. Избыточное содержание жировой ткани ассоциировано с повышением продукции TNF- α , что индуцирует развитие инсулинорезистентности, при этом уровень TNF- α коррелирует с ее степенью и тяжестью [29]. Избыток жировой ткани при ожирении ведет к ее инфильтрации иммунными клетками и ремоделированию, что провоцирует воспаление в ней [24-27]. Высвобождение провоспалительных цитокинов стимулирует липолиз и вызывает инсулинорезистентность, приводя к дисфункции жировой ткани и системным метаболическим нарушениям. Воспалительные цитокины могут самостоятельно индуцировать инсулинорезистентность прямым воздействием на этапе пострецепторного взаимодействия инсулина или посредством жировой ткани. Механизм действия TNF- α на чувствительность к инсулину заключается в снижении активности тирозинкиназы инсулинового рецептора и усилении фосфорилирования серина IRS1 – субстрата инсулинового рецептора, а также в торможении экспрессии внутриклеточных переносчиков глюкозы (GLUT4) в жировой и мышечной ткани. Кроме того, TNF- α может уменьшать сигнал непосредственно через рецепторы, активируемые PPAR- γ [24-29].

Открытие факта повышенного содержания TNF- α в жировой ткани, как индукто-

ра ассоциированной с ожирением инсулинорезистентности, обозначило новую эру в понимании воспаления как механизма, лежащего в основе метаболической дисфункции, которая предшествует сахарному диабету 2-го типа [26-29]. Так, S.Tsai et al. [29] рассматривают связанную с ожирением инсулинорезистентность и сахарный диабет 2-го типа как хронический воспалительный процесс аутоиммунного генеза, так как развитие и течение этих заболеваний сопровождается инфильтрацией жировой ткани макрофагами и другими клетками иммунного ответа.

Еще один цитокин, вырабатываемый жировой тканью, — TNF- β — экспрессируется как в иммунных, так и в неиммунных клетках, включая эндотелиоциты, фибробласты и адипоциты. Повышение содержания TNF- β в сыворотке крови сочетается с наличием ожирения, инсулинорезистентности, увеличением концентрации С реактивного белка и IL 6, а также активацией апоптоза [22-29]. Установлено, что высвобождение TNF- β из клеток жировой ткани аналогично его высвобождению из моноцитов или макрофагов. Повышение экспрессии гена TNF- β в адипоцитах животных и при ожирении у человека сопровождается повышением степени выраженности инсулинорезистентности. Это позволило сделать вывод, что данный цитокин является одним из ключевых медиаторов ее развития. Это антиинсулиновое действие TNF- β — следствие его влияния на снижение экспрессии GLUT4 и ингибирования тирозинкиназы рецепторов инсулина в клетках и тканях-мишенях [22-29].

Пропорционально увеличению массы жировой ткани в крови нарастает концентрация провоспалительного цитокина IL-6 [22-29]. Кроме того, жировая ткань является местом секреции и других биологически активных веществ, в том числе белка, стимулирующего ацетилирование (ASP). Считается, что ASP участвует в формировании воспаления, так как образуется в результате взаимодействия нескольких факторов комплемента, таких как фактор С3, фактор В и фактор D (адипсин) [27-28]. Роль и биологическое значение ASP в воспалении не до конца изучены.

Определенную роль в воспалении играют и другие гормоны жировой ткани,

экспрессию генов которых регулирует PPAR γ . Так, доказано, что сниженный уровень адипоцитокинов-адипонектина и лептина при дисфункции PPAR γ предрасполагает к повышенной восприимчивости к инфекциям, что обусловлено снижением активности Т-клеточного иммунитета [22-29]. Адипонектину приписывают самую сильную противовоспалительную роль среди известных цитокинов. Предполагается, что синтезированный адипонектин составит конкуренцию антибиотикам и другим противовоспалительным средствам [27-29].

Синтезируемый висцеральными адипоцитами гормон висфатин является острофазным белком воспаления и резко повышается при синдроме острого поражения легких, почек и других органов. В то же время висфатин может выполнять и противовоспалительную роль, так как при активации PPAR γ он угнетает процесс апоптоза, активированного нейтрофилами. Механизм действия висфатина в очаге воспаления изучен недостаточно, однако ряд авторов считают, что висфатин является иммунорегулятором с выраженными противовоспалительными свойствами [22-29]. Противовоспалительной активностью обладают и секретлируемые жировой тканью такие адипокины как васпин, апелин и оментин, угнетающие каскад воспалительных реакций. Выявлены их благоприятные эффекты на воспаление, гомеостаз глюкозы и протективные эффекты в отношении мелких сосудов и сердечно-сосудистой системы, однако механизм их действия изучен недостаточно [22-29].

Роль PPAR γ и его лигандов при бактериальных инфекциях заключается преимущественно в его как провоспалительных, так и противовоспалительных эффектах путем ингибирования синтеза провоспалительных молекул, таких как IL-1, IL-6, IL-10, IL-12, TNF- α , TNF- β , NF- κ B, AP-1 и др., и активацией PPAR γ — опосредованной модуляции фагоцитоза, эффероцитоза (утилизация мертвых клеток фагоцитами, дендритными и эпителиальными клетками, фибробластами и др.), а также аутофагии [7-11, 26-29]

В стадии острого воспалительного процесса «классически активированным» инфекционным агентом макрофаг (M1)

ПРОБЛЕМНІ СТАТТІ

характеризується підвищеною фагоцитарною активністю чужеродних організмів і зниженою активністю еффероцитоза, підвищеною продукцією провоспалительних цитокинів, активних форм кислорода (ROS) і оксида азота (NO) [46, 50]. Это программирование M1 происходит в результате его стимуляции липополисахаридами (LPS) бактерий, вирусов и грибов, а также природным цитокином интерфероном гамма ($IFN\gamma$), а также $IFN\alpha$ или $IFN\beta$. Активация $PPAR\gamma$ провоспалительными цитокинами IL-4 и IL-13 сопровождается перепрограммированием макрофага из M1 в M2 – «альтернативной активацией» с повышением синтеза противовоспалительных цитокинов и активацией фагоцитоза [50]. Одновременно на поверхности M2 формируются адипонектиновые «мостики» для распознавания мертвых клеток и активации эффероцитоза для их утилизации (рис.2).

Представлены четкие доказательства защитной роли $PPAR\gamma$ и его агонистов (троглитазона и др.) при бактериальных и вирусных инфекциях [22-23]. В то же время показано, что сверхактивация $PPAR\gamma$ может активировать каспаззависимый апоптоз в лейкоцитах, макрофагах и лимфоцитах, что может ослабить иммунный ответ. Кроме того, активация $PPAR\gamma$ может подавлять миграцию нейтрофилов и их адгезию, а также усиливать отек тка-

ней путем локального повышения экспрессии хемокинов, цитокинов и увеличения числа муцин-продуцирующих клеток [11,23,47-50]. Некоторые бактерии способны модулировать функции $PPAR\gamma$. Микобактерии, такие как возбудители туберкулеза и проказы, используют липиды хозяев для внутриклеточного выживания и репликации. Показано, что длительное применение агонистов $PPAR\gamma$ – антидиабетических средств (тиазолидиндионов) в течение 4-5,5 лет увеличивает у пациентов риск развития пневмоний, бронхитов и других воспалительных процессов [22-23], формируя состояние «истощения рецептора».

Дисфункция $PPAR\gamma$ при воздействии пестицидов и других ксенобиотиков сопровождается нарушением функций жировой ткани, которое характеризуется снижением чувствительности к инсулину, ожирением, диабетом 2-го типа, гипоксией, внутриклеточным оксидативным стрессом, активацией аутофагии, апоптоза и несомненно – развитием воспаления [22, 25-29, 50, 76-77]. Эти патологические метаболические процессы, в свою очередь, поддерживаются формированием хронического воспаления при длительном воздействии ксенобиотиков, нарушающих функцию как $PPAR\gamma$, так и α и β [66-79].

В то же время показано, что активация $PPAR\gamma$ (пиоглитазон, циглитазон и трог-

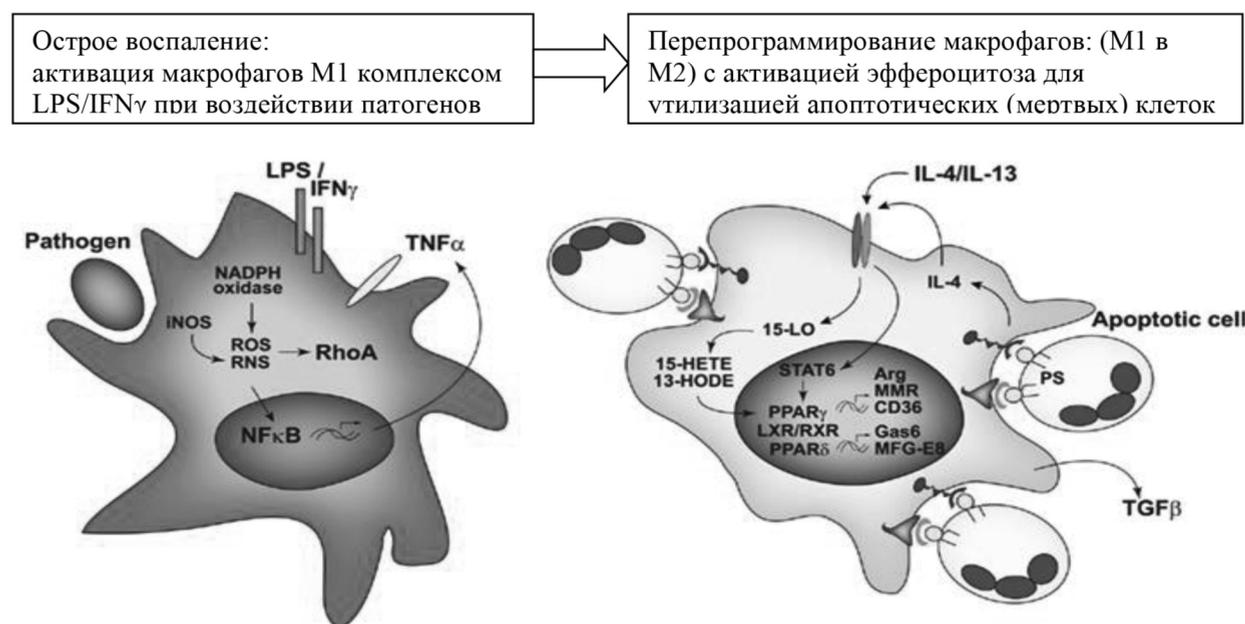


Рис. 2. Роль активации $PPAR\gamma$ в перепрограммировании макрофагов (M1 в M2) с повышением активности фагоцитоза, эффероцитоза и синтеза противовоспалительных цитокинов [50].

литазон) обостряет воспалительное повреждение печени, вызванное конконовалином А (Con A, 20 мг/кг) за счет интенсификации каспазависимого апоптоза и подавления транслокации ядерного фактора NF- κ B – супрессора апоптоза [42]. В связи с этим антагонисты PPAR γ могут быть использованы для терапии пораженной печени, как средства, тормозящие апоптоз.

Таким образом, PPAR γ является обоюдоострым мечом, в зависимости от полиморфизма или нарушения функции, обладающим как про-, так и противовоспалительным эффектом. Наряду с полезным, он может оказывать негативные воздействия на защитные силы организма против патогенных бактерий и вирусов. Корректировка дозировки и времени введения агонистов или антагонистов PPAR γ при воспалении несомненно будет полезна для достижения наиболее желаемого результата.

PPAR γ и канцерогенез. Роль PPAR γ в канцерогенезе противоречива. Этот рецептор широко представлен в разных типах клеток рака молочной железы, простаты, печени, толстого кишечника, легких и других органов [14-20, 30-31]. При добавлении лигандов – активаторов PPAR γ к культивируемым клеточным линиям, полученным из этих типов тканей, этот рецептор ингибирует рост и клеточную пролиферацию и индуцирует гибель клеток, что свидетельствует о роли PPAR γ как опухолевого супрессора. У животных на моделях с индуцированным канцерогенезом агонисты PPAR γ тормозят опухолевой рост в различных органах [16-18, 20, 30-31]. В то же время отмечено, что PPAR γ -агонисты могут стимулировать туморогенез. Так, отмечено, что PPAR γ -лиганды увеличивают число полипов в кишечнике при семейном аденоматозе [19]. Торможение процесса канцерогенеза в различных органах при активации PPAR γ происходит преимущественно за счет индукции аутофагии [16-18], в меньшей степени – за счет активации апоптоза, в основном при дозах в 5-10 раз выше, чем требуется для полной активации PPAR γ [14,30]. Индукция аутофагии в раковых клетках с помощью лигандов PPAR γ (троглитазона) сопровождается развитием вези-

кул с кислыми гидролазами в цитоплазме, являющихся одним из признаков аутофагии с повышением экспрессии гипоксию-индуцирующего фактора 1 α (HIF1 α) и митохондриального белка 3 (BNIP 3) [14]. Раньше было показано, что известные противораковые препараты – рапамицин, тамоксифен и ингибиторы деацетилаз гистонов также вызывают аутофагическую гибель раковых клеток, что свидетельствует о том, что индукция аутофагии – важный механизм действия противораковых средств. Наряду с индукцией аутофагии, активированные PPAR γ регулируют экспрессию генов, контролирующих ангиогенез (ангиопоэтинподобный фактор 4, гипоксию-индуцирующий фактор 1 α , митохондриальный белок - BNIP 3 и др.), которые ингибируют рост клеток и их пролиферацию, тормозят метастазирование, а также индуцируют гибель различных типов клеток рака [14-21].

В последние годы обоснована связь риска развития рака с дисфункцией PPAR γ , сопровождающейся развитием метаболического синдрома, ожирения и гиповитаминоза, в частности – дефицитом витамина Д, особенно риска развития рака молочной железы [26, 32-36]. Эта взаимосвязь основана на способности жировой ткани молочных желез увеличивать локальную концентрацию эстрогенов, активирующих пролиферацию путём периферической ароматизации андрогенов, а также на митогенном воздействии инсулина и инсулиноподобного фактора роста (IgF) на эпителий опухоли. В свою очередь витамин Д уменьшает риск развития рака и его прогрессирования за счёт антиинсулинового действия – блокады его митогенного эффекта. Гиповитаминоз Д ассоциируется с развитием инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемией. Показано, что гиповитаминоз Д повышает риск развития гиперинсулинемии, ожирения и рака, в связи с этим ему приписывают антиканцерогенные свойства [32-36].

Механизм канцерогенеза в условиях гиперинсулинемии связывают со злокачественной трансформацией клеток вследствие генетических мутаций, которые возникают на фоне гиперпролиферации и подавления апоптоза. Инсулин способ-

ствуєт не тільки виникненню опухолі, але і прогресивованню її росту завдяки наявності інсулінових рецепторів на мембранах як нормальних, так і опухолевих кліток. Зв'язування інсуліна з інсуліновим рецептором запускає сигнальні шляхи митогенактивованої протеїнкінази (MARK) і фосфатиділінозитол-3-кінази (RISK), що призводить до переходу кліток із g1-періоду в S-період клітинного циклу, проліферації і інгібування апоптозу ракових кліток [36-40].

Повищений ризик розвитку раку при ожирінні зв'язують також з здатністю жирової тканини виконувати під контролем PPAR γ ауто-, пара- і ендокринну роль шляхом секреції великої кількості речовин, дія яких призводить до різних біологічних ефектів, зокрема як потенційно канцерогенних, так і антиканцерогенних [30,31,40-45]. Біологічні речовини — адипоцитокіни, які продуцуються під контролем PPAR γ клітками білої жирової тканини, беруть участь у регуляції клітинного метаболізму, процесів проліферації, аутофагії і апоптозу [26-29]. У виникненні і прогресивованні раку важливу роль грають лептин, фактор некрозу опухолі α (TNF- α) і інтерлейкін 6 (IL-6), тоді як адипонектин і вітамін D надають антиканцерогенний ефект [26-29, 32-39].

У той же час виявлено, що лептин залежить від функції PPAR γ і грає мультифакторіальну роль у туморогенезі. Показано, що він стимулює проліферацію, міграцію і інвазію ракових кліток, а також подавляє апоптоз через MARK — STAT 3 і RISK — сигнальні шляхи при раку молочної залози [37].

TNF- α — провоспалительний цитокін, експресію якого в макрофагах, лімфоцитах і адипоцитах також регулює PPAR γ , і грає важливу роль у туморогенезі. Раніше вважалося, що секреція TNF- α викликає некроз опухолей, однак в останні роки його роль у канцерогенезі переглядана [27-38]. Встановлено, що цей цитокін бере активну участь у індукції канцерогенезу і опухолевій прогресії. TNF- α стимулює утворення циклооксигенази-2 (COX-2) — фермента, що бере участь у синтезі проста-

гландинів, які активують фактор росту епітелію, фактор росту ендотелію і IgF-1, стимулюючи проліферацію кліток [38]. У свою чергу, провоспалительний цитокін IL-6, який у фізіологічних умовах продуцуються макрофагами і Т-лімфоцитами, а при ожирінні — адипоцитами, на ранніх стадіях затримує опухолевий ріст, а на пізніх — активує клітинну проліферацію і канцерогенез [28, 29].

У той же час адипоцитокін адипонектин, який має не тільки потужний противоспалительний і інсуліночутливим дією, але і надає антиканцерогенний ефект [27, 39, 40]. Механізм його антиканцерогенного дії зв'язаний з активацією аденозинмонофосфат-активованої протеїнкінази, що призводить до затримки кліток у G1-фазі клітинного циклу, придушенню проліферації і активації апоптозу, а також до зниження продукції активних форм кисню, затриманню активації MARK, придушенню клітинної проліферації і інгібуванню ангиогенезу в опухолі [39]. Дисфункція PPAR γ при впливі ксенобіотиків, зокрема пестицидів, супроводжується гіпоадипонектемією, яка підвищує ризик розвитку і прогресивовання як запалення, так і раку [27,31,32,39,40].

У останні роки проведено ряд досліджень з метою вивчення ефективності агоністів PPAR γ у поєднанні з іншими хімотерапевтичними засобами при лікуванні раку [43,44]. Виявлено підвищення терапевтичного дії і ефект високого синергізму при використанні агоністів PPAR γ (ловастатин — інгібітор ГМГ-КоА і троглітазон — PPAR γ -агоніст) при лікуванні раку молочної залози, кишечника, легень, простати, нейробластоми і інших злоякісних захворювань [44], але в окремих випадках відзначається активація туморогенезу [45, 46].

Таким чином, активація PPAR γ інгібує канцерогенез, а дефектні PPAR γ або зниження їх функції при впливі ксенобіотиків, зокрема пестицидів, несомненно сприятимуть розвитку і прогресивованню раку. Агоністи PPAR γ не тільки придушують туморогенез, але і ремодулюють мікроокруження опу-

холи, тормозят метастазирование — за счет повышения активности ингибитора металлопротеаз уменьшается попадание раковых клеток в кровь. Кроме того, агонисты PPAR γ усиливают антипролиферативное действие противоопухолевых средств. Так, агонист розиглитазон усиливает антипролиферативный эффект gefитиниба — ингибитора эпидермального фактора роста в культуре опухолевых клеток [43], а также противоопухолевых препаратов платины. Сочетание воздействия агониста PPAR γ троглитазона и ловастатина (НАДФ-зависимой гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы) также сопровождается более сильным подавлением роста клеток аденокарциномы легких [44]. Выявлен противоопухолевый эффект агонистов PPAR γ при раке простаты в связи с увеличением апоптической активности и уменьшением инвазивности [45]. Новый агонист PPAR γ — эфатуазон оказался в 500 раз эффективнее комбинации троглитазона с противоопухолевыми средствами при лечении рака пищевода. Сообщается о возможности связи между PPAR γ -полиморфизмом и риском развития рака [45]. Показано, что потребление красного мяса и животных жиров оказывает стимулирующее влияние на рост раковых заболеваний, особенно в условиях полиморфизма PPAR γ [45].

Таким образом, активированный PPAR γ обладает антипролиферативным эффектом в канцерогенезе, снижает интенсивность ангиогенеза и метастазирование раковых клеток. Применение агонистов PPAR γ в сочетании с противораковыми средствами повышает эффективность лечения. Тем не менее, необходимо продолжить исследования по уточнению клинической и биологической роли PPAR γ и его агонистов в канцерогенезе и использовании его в качестве терапевтической мишени. В связи с этим оценка изменений функции PPAR γ , а также изучение уровней секреции таких адипокинов как лептин и адипонектин несомненно должна проводиться при изучении токсических свойств ксенобиотиков и прогнозировании их канцерогенного риска.

PPAR γ и репродуктивная система. Все изоформы семейства PPARs (α , β и γ) представлены в структурах гипоталамо-гипо-

физарной оси и активно участвуют в функциях репродуктивной системы [46, 51-65]. Так, все три изоформы PPAR могут ингибировать трансактивацию эстрогенных рецепторов за счет конкурентного связывания с промоторной зоной данных рецепторов, что может привести к бесплодию [46-49, 51-55]. В фолликулах яичников PPAR γ подавляет экспрессию ароматазы вследствие ингибиции NF- κ B сигнального пути [51, 54, 55]. Кроме того, агонист PPAR γ — розиглитазон способен стимулировать экспрессию ряда ферментов, участвующих в стероидогенезе [46]. Отмечено, что агонист PPAR α ингибирует экспрессию генов ферментов, участвующих в синтезе эстрогенов в яичниках и что необходимым условием для ингибирующего эффекта на синтез эстрогенов является нормальная функция PPAR α [51, 61], более того, все изоформы PPAR принимают участие в развитии их секреции [51, 54, 55, 61].

Все три изоформы PPAR регулируют гаметогенез, овуляцию, регрессию желтого тела и процесс имплантации оплодотворенной яйцеклетки [51, 52, 59]. Все три изоформы PPAR (α , β и γ) активно представлены также в мужских органах половой системы, регулируют развитие клеток Сертоли, а также экспрессию генов, обеспечивающих энергетический гомеостаз сперматогенеза и синтез тестостерона [49, 53, 56] (рис.3 и рис.4). PPAR γ регулирует синтез прогестерона. Этот эффект зависит от типа клеток, стадии их дифференцировки и стадии овариального цикла [51, 54, 55]. Агонисты PPAR γ повышают секрецию прогестерона и активность 3-бета-гидроксистероиддегидрогеназы (3-beta-HSD) в начале и середине лютеиновой стадии при одновременном снижении активности простагландин-эндопероксид-синтазы 2 (PTGS2) и синтеза простагландина F2 α . Воздействие специфических антагонистов PPAR γ вызывает противоположный эффект.

Выявлена зависимость экспрессии всех трех изоформ PPAR в эндометрии от стадии эстрального цикла и сроков беременности — более заметны повышения уровней м-РНК PPAR γ на 13-15 дни эстрального цикла и уменьшение PPAR β — на 11-12 дни беременности [61]. Кроме того, PPAR γ — агонисты влияют на секрецию прогестеро-

мией, резистентностью к инсулину, ожирением и гиперандрогемией [49, 51, 56, 58]. С этими же факторами связывают формирование поликистоза яичников при дисфункции PPAR γ или его полиморфизме [64, 65].

Все изотипы PPAR участвуют не только в развитии фолликул, но и в синтезе и метаболизме стероидных гормонов. Так, PPAR α регулирует синтез 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы IV (17 β -HSDIV) – фермента, который катализирует превращение 17-эстрадиола в эстрон – его неактивную форму [51-52]. Активация PPAR α снижает экспрессию и активность ароматазы или эстроген-синтазы, лимитирующей скорость превращения андрогенов в эстрадиол. Активация PPAR γ повышает секрецию прогестерона, но уменьшает секрецию андростендиона и тестостерона за счет снижения активности 17-гидроксилазы и др. ферментов и не имеет никакого влияния на секрецию эстрадиола [51-52]. PPAR γ уменьшает синтез предшественников андрогенов и поэтому при его дисфункции развиваются такие расстройства, как синдром поликистозных яичников, гипергенсулинизм, нарушения овуляции, гирсутизм и др. [51-56]. В свою очередь, агонисты PPAR γ снижают биосинтез андрогенов [27, 51].

Особую роль в развитии и функционировании органов репродуктивной системы играют адипоциткины – гормоны жировой ткани, синтез которых в адипоцитах регулирует активированный PPAR γ [27, 51, 56]. Наиболее широко изучено влияние гормона адипоцитов – лептина на репродуктивную систему. Показано, что дефицит лептина, связанный с наличием мутаций гена, кодирующего саму молекулу гормона – лептина или гена, кодирующего лептиновый рецептор в связи с врожденным их полиморфизмом или приобретенной дисфункцией при воздействии ксенобиотиков, приводит к нарушениям функции гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси.

Лептин секретируется плацентой и яичниками, что свидетельствует о его важной роли в регуляции репродуктивной системы [27, 56]. Рецепторы к лептину обнаружены на поверхности гранулезных клеток, клеток теки и интерстициальных клеток яичников. Установлено, что лептин подав-

ляет процессы стероидогенеза в гранулезных клетках и клетках теки, проявляя антагонизм по отношению к инсулинопобному фактору роста 1 (ILF-1), инсулину, лютеинизирующему гормону и трансформирующему фактору роста бета (TFG- β) [27, 56]. Кроме того, высокие концентрации лептина подавляют развитие доминантного фолликула, нарушают овуляцию и способствуют формированию синдрома поликистозных яичников [27, 51, 56]. В то же время гипофункция PPAR γ приводит к значительному снижению уровня лептина. Существует критический уровень лептина, необходимый для запуска природных алгоритмов в репродуктивной системе. При низком уровне лептина может развиваться аменорея, что указывает на способность женского организма останавливать процесс овуляции при снижении массы жировой ткани, то есть недостаточности энергетических резервов [51].

Определенную роль в репродуктивной системе играет адипокин – адипонектин. Его повышенные концентрации подавляют образование тестостерона в яичниках, а пониженные – способствуют развитию и хронизации воспалительных процессов [27, 51, 56]. В свою очередь, повышенные концентрации гормона – адипоцитина резистина увеличивают синтез тестостерона в яичниках [27, 51, 56] (рис. 5).

Кроме того, PPAR γ регулирует активную продукцию и метаболизм стероидов в жировой ткани, что обеспечивается активностью ароматаз, позволяющих конвертировать фракции циркулирующих андрогенов (андростендион и тестостерон) в эстроген (эстрон и эстрадиол соответственно) [51, 56]. При этом таким путем образуется треть циркулирующих эстрогенов. Выраженность ароматизации существенно коррелирует с массой жира. Как и в плазме, концентрация половых гормонов в жировой ткани с возрастом снижается. В связи с важной ролью гормонов жировой ткани в репродуктивной системе, актуален поиск путей терапевтической коррекции нарушений секреции адипокинов при лечении различной патологии репродуктивной системы.

PPAR γ играет важную роль в развитии и функционировании молочной железы. У

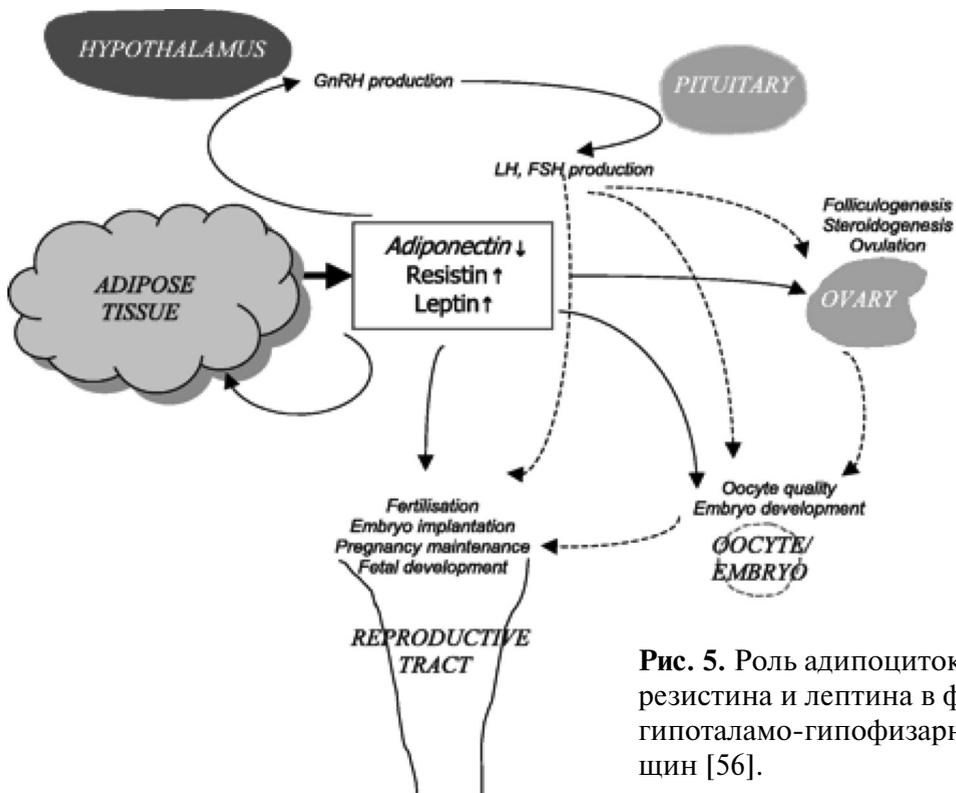


Рис. 5. Роль адипоцитокинов – адипонектина, резистина и лептина в функционировании гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси у женщин [56].

мышей с блокадой PPAR γ отсутствует развитие молочных желез и молочного жира [51-52]. Особую роль выполняет PPAR γ в период лактации. Нарушение его функции сопровождается снижением секреции молока и способствует опухолевым эффектам. Экспрессия и физиологическая роль PPAR γ , а также PPAR α и β в репродуктивной системе женщины представлены на рис. 6.

Учитывая важную роль PPAR γ и других изоформ в регуляции энергетического гомеостаза и функций репродуктивной системы, у исследователей растет интерес к использованию их агонистов в восстановлении метаболического гомеостаза у женщин с дисфункцией яичников и с другими нарушениями функций репродуктивной системы [51-52, 60, 63].

Обобщая результаты литературных данных о биологической роли PPAR γ в организме, приходим к заключению о ключевой роли данного рецептора в дифференцировке адипоцитов, липогенезе, аккумуляции и метаболизме липидов, балансе глюкозы и нормализации чувствительности к инсулину, а также в регуляции противовоспалительных антиоксидантных, противифиброзных и антиканцерогенных эффектах. На рис. 7 представлены почти все известные эффекты активации PPAR γ .

Следует отметить, что в последние годы появились исследования, свидетельствующие также о важной роли PPAR γ в развитии и функционировании органов репродуктивной системы.

Показано, что PPAR γ участвует в контроле почти всех функций репродуктивной системы, а при мутациях в ДНК, кодирующих данный рецептор или приобретенной гипофункции, развиваются такие процессы, как нарушение зачатия, дефекты развития плода, выкидыши, поликистоз яичников, эндометриоз, фибромиома, воспалительные процессы и канцерогенез. Формирование этих процессов обусловлено дисфункцией PPAR γ , развивающейся под воздействием эндокринных дизрапторов, а следовательно, - сопровождающейся активацией провоспалительных, профиброгенных факторов, угнетением аутофагии и эффероцитоза, а также активацией пролиферативных реакций и развитием канцерогенеза. Учитывая важную роль PPAR γ в формировании гомеостатических процессов в организме, он и его сигнальные пути будут широко использоваться в качестве мишени при лечении заболеваний различных органов и систем.

Таким образом, PPAR γ экспрессируется повсеместно – во всех клетках и органах, выполняет регулируемую роль в процес-

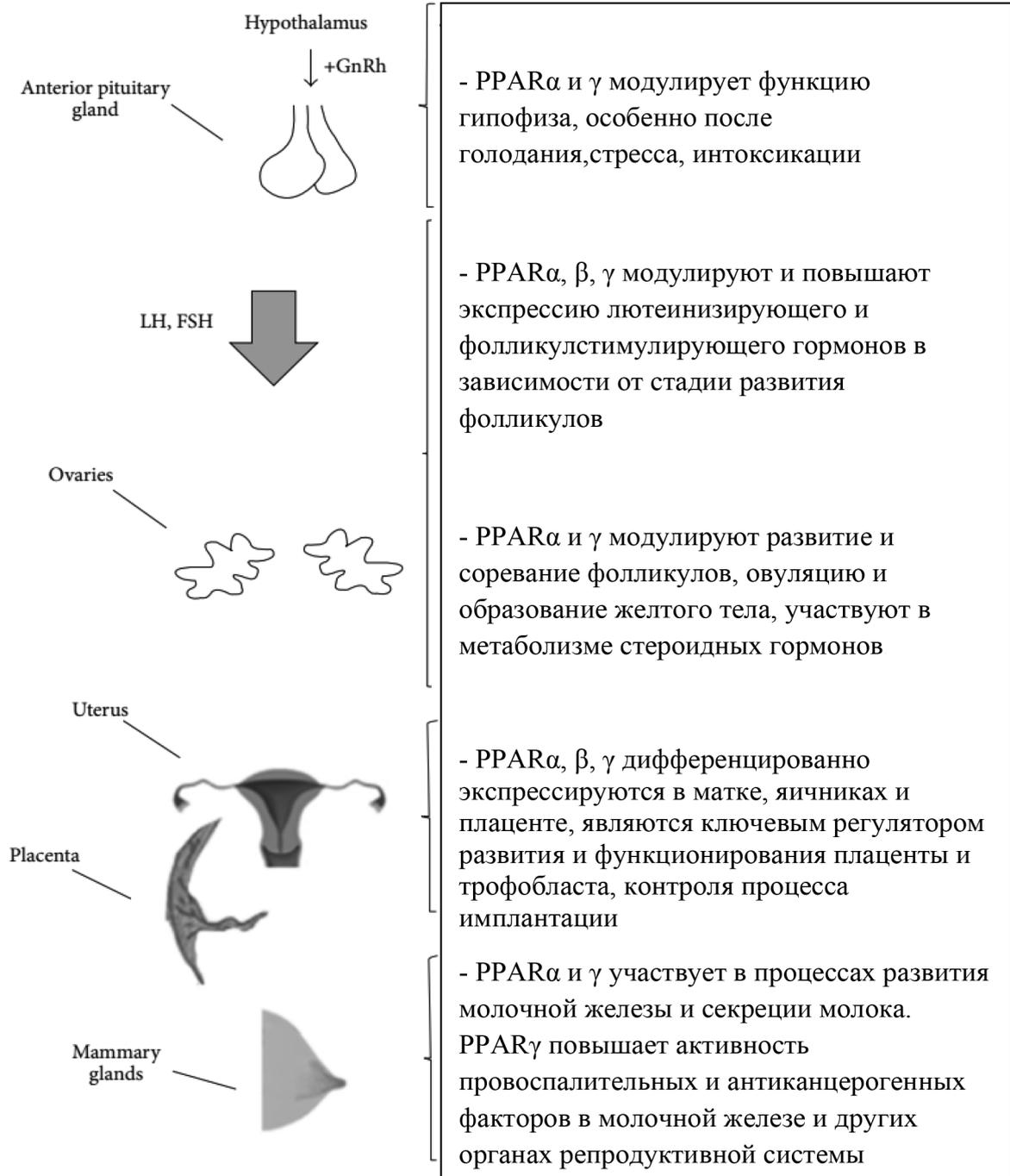
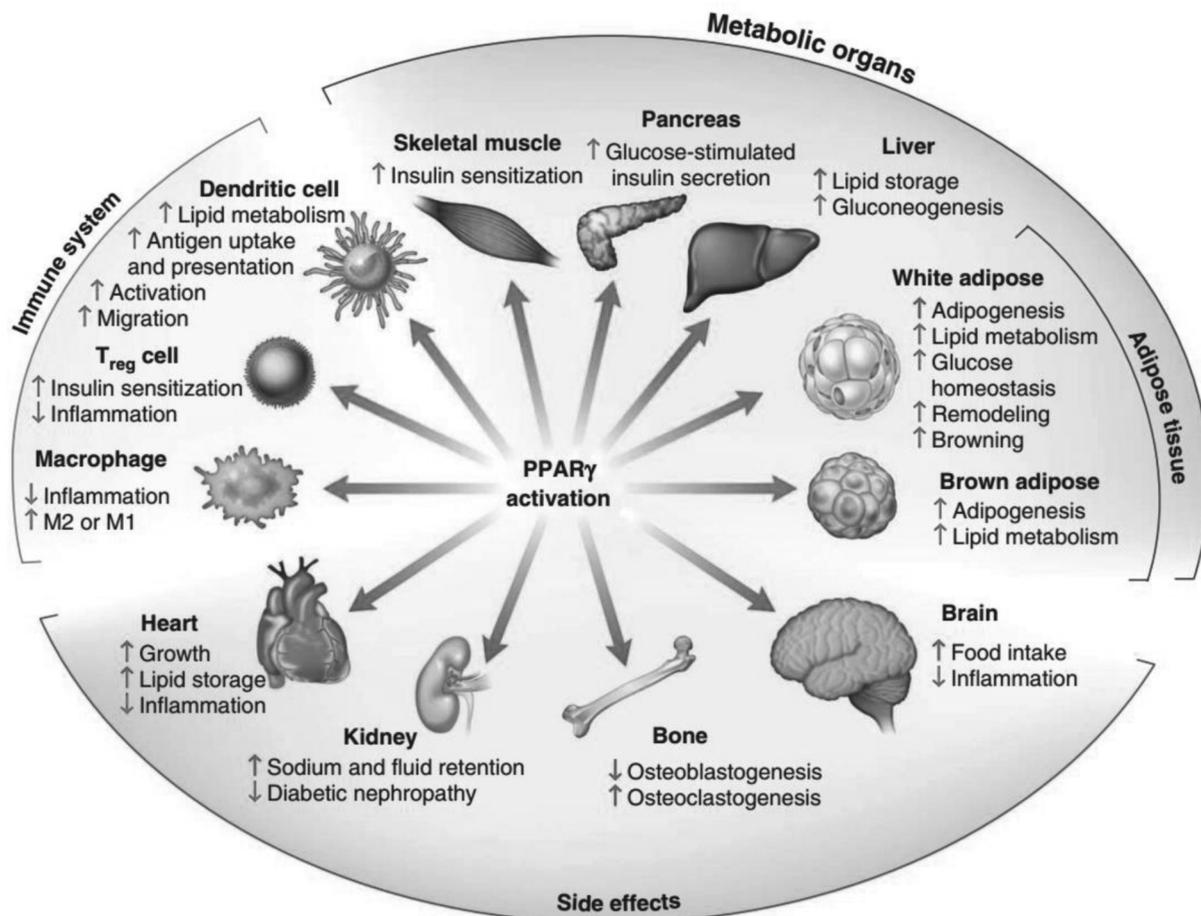


Рис. 6. Экспрессия PPARs и физиологическая роль в функционировании репродуктивной системы, M. Vitti et al. [46] в модификации.

сах энергетического гомеостаза: в адипогенезе, липогенезе, аккумуляции жиров и гомеостазе глюкозы. PPAR γ регулирует секреторную функцию жировой ткани, контролирует и обеспечивает противовоспалительные, антипролиферативные, противомитогенные и антиканцерогенные эффекты в организме. Применение агонистов PPAR γ в комплексной терапии повышает эффективность лечения при многих

патологических процессах: сахарном диабете 2-го типа, метаболическом синдроме, ожирении, воспалении, фиброзе, канцерогенезе а также при лечении нейродегенеративных заболеваний и патологии репродуктивной системы. Особый интерес представляет изучение патогенетических механизмов воздействия и влияния эндокринных дизрапторов на семейство PPAR и их сигнальные пути.

Рис. 7. Известные эффекты активации PPAR γ [80].

ЛІТЕРАТУРА

1. Autophagy in yeast demonstrated with proteinase-deficient mutants and conditions for its induction / K.Takeshige, M.Baba, S.Tsuijoi [et al.] // *Journal of cell biology*. – 1992. – V. 119. – P. 301–301.
2. A protein conjugation system essential for autophagy / N.Mizushima, T.Noda, T.Yoshimori [et al.] // *Nature*. – 1998. – V. 395. – №. 6700. – P. 395–398.
3. Singh R. Autophagy regulates lipid metabolism / R.Singh, S.Kaushik, Y.Wang, // *Nature*. – 2009. – V. 458. – №. 7242. – P. 1131–1135.
4. Singh R. Lipophagy: connecting autophagy and lipid metabolism / R.Singh, A.M.Cuervo // *International journal of cell biology*. – 2012. – V. 2012. – P. ID 282041. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/282041>
5. Liu K. Regulation of lipid stores and metabolism by lipophagy / K.Liu, M. J. Czaja // *Cell Death & Differentiation*. – 2013. – V. 20. – №. 1. – P. 3–11.
6. Bowlus C. L. Obeticholic acid for the treatment of primary biliary cholangitis in adult patients: clinical utility and patient selection / C.L.Bowlus // *Hepatic Medicine: Evidence and Research*. – 2016. – V. 8. – P. 89–94.
7. Mizushima N. Autophagy: renovation of cells and tissues / N.Mizushima, M.Komatsu // *Cell*. – 2011. – V. 147. – №. 4. – P. 728–741.
8. Rabinowitz J. D. Autophagy and metabolism / J.D.Rabinowitz, E.White // *Science*. – 2010. – V. 330. – №. 6009. – P. 1344–1348.
9. Nutrient-sensing nuclear receptors coordinate autophagy / J.M.Lee, M.Wagner, R.Xiao [et al.] // *Nature*. – 2014. – V. 516. – №. 7529. – P. 112–115.
10. Lee J.M. Transcriptional coordination of hepatic autophagy by nutrient-sensing nuclear receptor PPAR α and FXR / J.M.Lee // *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*. – 2016. – V. 21. – №. 4. – P. 193–198.
11. Peroxisome proliferator-activated receptor α activation attenuates the inflammatory response to protect the liver from acute failure by promoting the autophagy pathway / M.Jiao, F.Ren, L.Zhou [et al.] // *Cell death & disease*. – 2014. – V. 5. – №. 8. – P. 1397–1402.
12. Tsukada M. Isolation and characterization of autophagy-defective mutants of *Saccharomyces cerevisiae* / M.Tsukada, Y.Ohsumi // *FEBS letters*. – 1993. – V. 333. – №. 1–2. – P. 169–174.
13. PPAR γ influences susceptibility to DMBA-induced mammary, ovarian and skin carcinogenesis / C.J.Nicol, M.Yoon, J.M.Ward [et al.] // *Carcinogenesis*. – 2004. – V. 25. – №. 9. – P. 1747–1755.
14. PPAR γ activation induces autophagy in breast cancer cells / J.Zhou, W.Zhang, B.Liang [et al.] // *The international journal of biochemistry & cell biology*. – 2009. – V. 41. – №. 11. – P. 2334–2342.
15. Shintani T. Autophagy in health and disease: a double-edged sword / T.Shintani, D.Klionsky // *Science*. – 2004. – V. 306. – №. 5698. – P. 990–995.

16. A ligand for peroxisome proliferator activated receptor γ inhibits cell growth and induces apoptosis in human liver cancer cells / M.Toyoda, H.Takagi, N.Horiguchi [et al.] // *Gut*. – 2002. – V. 50. – №. 4. – P. 563–567.
17. A new ligand for the peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR- γ), GW7845, inhibits rat mammary carcinogenesis / N.Suh, Y.Wang, C.R.Williams [et al.] // *Cancer research*. – 1999. – V. 59. – №. 22. – P. 5671–5673.
18. Peroxisome proliferator-activated receptor γ ligand troglitazone induces cell cycle arrest and apoptosis of hepatocellular carcinoma cell lines / K.Yoshizawa, D.P.Cioca, S.Kawa [et al.] // *Cancer*. – 2002. – V. 95. – №. 10. – P. 2243–2251.
19. Activators of the nuclear receptor PPAR γ enhance colon polyp formation / E.Saez, P.Tontoz, M.C.Nelson [et al.] // *Nature medicine*. – 1998. – V. 4. – №. 9. – P. 1058–1061.
20. Shintani T. Autophagy in health and disease: a double-edged sword / T.Shintani, D. J.Klionsky // *Science*. – 2004. – V. 306. – P. 990–995.
21. Reddy A. T. PPAR γ as a Novel Therapeutic Target in Lung Cancer / A.T.Reddy, S.P.Lakshmi, R.Reddy // *PPAR research*. – 2016. – T. 2016. – P. ID 8972570. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/8972570>
22. The nuclear receptor PPAR γ and immunoregulation: PPAR γ mediates inhibition of helper T cell responses / R. B. Clark, D.Bishop-Bailey, T.Estrada-Hernandez [et al.] // *The Journal of Immunology*. – 2000. – V. 164. – №. 3. – P. 1364–1371.
23. Rosiglitazone, a ligand of the peroxisome proliferator-activated receptor- γ , reduces acute inflammation / S.Cuzzocrea, B.Pisano, L.Dugo [et al.] // *European journal of pharmacology*. – 2004. – V. 483. – №. 1. – P. 79–93.
24. Olefsky J. M. Macrophages, inflammation, and insulin resistance / J. M.Olefsky, C. K. Glass // *Annual review of physiology*. – 2010. – V. 72. – P. 219–246.
25. Greenberg A.S. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism / A. S.Greenberg, M. S.Obin // *The American journal of clinical nutrition*. – 2006. – V. 83. – №. 2. – P. 461–465.
26. Smitka K. Adipose tissue as an endocrine organ: an update on pro-inflammatory and anti-inflammatory microenvironment / K.Smitka, D.Марељовб // *Prague Med Rep*. – 2015. – V. 116. – №. 2. – P. 87–111.
27. Ковалева Ю.В. Гормоны жировой ткани и их роль в формировании гормонального статуса и патогенезе метаболических нарушений у женщин / Ю.В.Ковалева // *Артериальная гипертензия*. – 2015. – V. 21. – №. 4. – P. 21–36
28. Adipokines: implications for female fertility and obesity / M.Mitchell, D.T.Armstrong, R.L.Robker [et al.] // *Reproduction*. – 2005. – V. 130. – №. 5. – P. 583–597.
29. Are obesity-related insulin resistance and type 2 diabetes autoimmune diseases? / S.Tsai, X.Clemente-Casares, X.S.Revelo [et al.] // *Diabetes*. – 2015. – V. 64. – №. 6. – P. 1886–1897.
30. Elrod H.A. PPAR γ and Apoptosis in Cancer / H. A.Elrod, S. Y. Sun // *PPAR research*. – 2008. – V. 2008. – P. ID 704165 <http://dx.doi.org/10.1155/2008/704165>
31. Berger N. A. Obesity and cancer pathogenesis / N. A.Berger // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2014. – V. 1311. – №. 1. – P. 57–76.
32. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice / R.Bouillon, G.Carmeliet, L.Verlinden [et al.] // *Endocrine reviews*. – 2008. – V. 29. – №. 6. – P. 726–776.
33. Hypovitaminosis D is associated with reductions in serum apolipoprotein AI but not with fasting lipids in British Bangladeshis / W.G.John, K.Noonan, N.Mannan [et al.] // *The American journal of clinical nutrition*. – 2005. – V. 82. – №. 3. – P. 517–522.
34. Ma Y. Chapter Sixteen—Mechanistic Insights of Vitamin D Anticancer Effects / Y.Ma, C. S.Johnson, D. L. Trump // *Vitamins & Hormones*. – 2016. – V. 100. – P. 395–431.
35. Pereira F. Vitamin D and colon cancer / F.Pereira, M. J.Larriba, A.Mucoz // *Endocrine-related cancer*. – 2012. – V. 19. – №. 3. – P. 51–71.
36. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression / D. Feldman, A.V. Krishnan, S.Swami [et al.] // *Nature reviews cancer*. – 2014. – V. 14. – №. 5. – P. 342–357.
37. Ando S. The multifactorial role of leptin in driving the breast cancer microenvironment / S.Ando, S.Catalano // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2012. – V. 8. – №. 5. – P. 263–275.
38. Kulbe H. The inflammatory cytokine tumor necrosis factor- α generates an autocrine tumor-promoting network in epithelial ovarian cancer cells / H.Kulbe, R.Thompson, J.L.Wilson [et al.] // *Cancer research*. – 2007. – V. 67. – №. 2. – P. 585–592.
39. Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis / E.Breckenhielm, N.Veittonmäki, R.Cao [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2004. – V. 101. – №. 8. – P. 2476–2481.
40. Galic S. Adipose tissue as an endocrine organ / S.Galic, J.S.Oakhill, G.R.Steinberg // *Molecular and cellular endocrinology*. – 2010. – V. 316. – №. 2. – P. 129–139.
41. Hausman G. J. Leptin and reproductive function / G.J.Hausman, C.R.Barb, C.A.Lents // *Biochimie*. – 2012. – V. 94. – №. 10. – P. 2075–2081.
42. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma exacerbates concanavalin A-induced liver injury via suppressing the translocation of NF- κ B into the nucleus / Y.Ogawa, M.Yoneda, W.Tomeno [et al.] // *PPAR research*. – 2012. – V. 2012. – P. ID 940384 <http://dx.doi.org/10.1155/2012/940384>
43. PPAR- γ agonist increase gefitinib's antitumor activity through PTEN expression / S.Y.Lee, G.Hur, K.Jung [et al.] // *Lung Cancer*. – 2006. – V. 51. – №. 3. – P. 297–301.
44. Dramatic synergistic anticancer effect of clinically achievable doses of lovastatin and troglitazone / C.J.Yao, G.M.Lai, C.Chan [et al.] // *International Journal of Cancer*. – 2006. – V. 118. – №. 3. – P. 773–779.
45. Expression of peroxisome proliferator activated receptor gamma in prostatic adenocarcinoma / H.Park, H.Kim, G.Kim [et al.] // *Journal of Korean medical science*. – 2015. – V. 30. – №. 5. – P. 533–541. <http://doi.org/10.3346/jkms.2015.30.5.533>
46. Kim J. H. The multifaceted factor peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) in metabolism, immunity and cancer / J.H.Kim, J.Song, K.Park // *Archives of pharmacological research*. – 2015. – V. 38. – №. 3. – P. 302–312.
47. Inflammation amplifier, a new paradigm in cancer biology / T.Atsumi, R.Singh, L.Sabharwal [et al.] // *Cancer research*. – 2014. – V. 74. – №. 1. – P. 8–14.

ПРОБЛЕМНІ СТАТТІ

48. PPAR modulation of kinase-linked receptor signaling in physiology and disease / N.Rotman, W.Wahli // *Physiology*. – 2010. – V. 25. – №. 3. – P. 176–185.
49. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma signaling in human sperm physiology / L.L.Liu, H.Xian, C.Jing-Chen [et al.] // *Asian journal of andrology*. – 2015. – V. 17. – №. 6. – P. 942.
50. Modulation of macrophage efferocytosis in inflammation / D.Korns, S. Courtney Frasch, R.Fernandez-Boyanapalli [et al.] // *Macrophages in inflammation and its resolution*. – 2011. – P. 62–69.
51. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors in Female Reproduction and Fertility / M.Vitti, G.D.Emidio, M.D. Carlo [et al.] // *PPAR research*. – 2016. – V. 2016. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/4612306>
52. Velez L.M. The biology of the peroxisome proliferator-activated receptor system in the female reproductive tract / L.M.Velez, G.A.Abruzzese, A.B.Motta // *Current pharmaceutical design*. – 2013. – V. 19. – №. 25. – P. 4641–4646.
53. Developmental patterns of PPAR and RXR gene expression during spermatogenesis / K.Thomas [et al.] // *Frontiers in bioscience (Elite edition)*. – 2010. – V. 3. – P. 1209–1220.
54. Expression and localization of PPARs in the rat ovary during follicular development and the periovulatory period / C.Komar, O. Braissant, W. Wahli [et al.] // *Endocrinology*. – 2001. – V. 142. – №. 11. – P. 4831–4838.
55. Komar C. M. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and ovarian function—implications for regulating steroidogenesis, differentiation, and tissue remodeling / C. M. Komar // *Reproductive Biology and Endocrinology*. – 2005. – V. 3. – №. 1. – P. 41.
56. Adipokines: implications for female fertility and obesity / M.Mitchell, D.T.Armstrong, R.L.Robker, [et al.] // *Reproduction*. – 2005. – V. 130. – №. 5. – P. 583–597.
57. Evidence for a Luteotropic Role of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma: Expression and In Vitro Effects on Enzymatic and Hormonal Activities in Corpora Lutea of Pseudopregnant Rabbits 1 / M.Zerani, M. Maranesi, G. Brecchia [et al.] // *Biology of reproduction*. – 2013. – V. 88. – №. 3. – P. 1–9.
58. Bogacka I. Expression of peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) genes in porcine endometrium exposed in vitro to IL-6 and INF γ / I. Bogacka, M. Bogacki // *Reproductive biology*. – 2012. – V. 12. – №. 2. – P. 157–170.
59. Huang J. C. The role of peroxisome proliferator-activated receptors in the development and physiology of gametes and preimplantation embryos / J.C.Huang // *PPAR research*. – 2008. – V. 2008. – P. Article ID 732303. <http://dx.doi.org/10.1155/2008/732303>
60. Veldhuis J. D. Troglitazone, an insulin-sensitizing thiazolidinedione, represses combined stimulation by LH and insulin of de novo androgen biosynthesis by thecal cells in vitro / D. Veldhuis, G. Zhang, J. C. Garmey // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2002. – V. 87. – №. 3. – P. 1129–1133.
61. Expression and functional role of peroxisome proliferator-activated receptor- γ in ovarian folliculogenesis in the sheep / P. Froment, S. Fabre, J. Dupont [et al.] // *Biology of reproduction*. – 2003. – V. 69. – №. 5. – P. 1665–1674.
62. Expression and functional implications of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma (PPAR γ) in canine reproductive tissues during normal pregnancy and parturition and at antiprogestin induced abortion / M. P. Kowalewski, A. Meyer, B. Hoffmann [et al.] // *Theriogenology*. – 2011. – V. 75. – №. 5. – P. 877–886.
63. Abdel-Raheem I. T. Irbesartan, an angiotensin II receptor antagonist, with selective PPAR- γ -modulating activity improves function and structure of chemotherapy-damaged ovaries in rats / I. T. Abdel-Raheem, G. A. Omran, and M. A. Katary // *Fundamental & clinical pharmacology*. – 2015. – V. 29. – №. 3. – P. 286–298.
64. CYP11A1 and CYP17 promoter polymorphisms associate with hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome / M. Pusalkar, P. Meherji, J. Gokral [et al.] // *Fertility and sterility*. – 2009. – V. 92. – №. 2. – P. 653–659.
65. Blunted day-night changes in luteinizing hormone pulse frequency in girls with obesity: the potential role of hyperandrogenemia / J. S. Collins, J. P. Beller, C. Burt Solorzano [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2014. – V. 99. – №. 8. – P. 2887–2896.
66. Peroxisome proliferator-activated receptor α mediates di-(2-ethylhexyl) phthalate transgenerational repression of ovarian Esr1 expression in female mice / M. Kawano, X.-Y. Qin, M. Yoshida [et al.] // *Toxicology letters*. – 2014. – V. 228. – №. 3. – P. 235–240.
67. Pesticide and insect repellent mixture (permethrin and DEET) induces epigenetic transgenerational inheritance of disease and sperm epimutations / M.Manikkam, R.Tracey, C.Guerrero-Bosagna [et al.] // *Reproductive toxicology*. – 2012. – V. 34. – №. 4. – P. 708–719.
68. Prenatal and early childhood bisphenol A concentrations and behavior in school-aged children / K.G.Harley, R.B.Gunier, K.Kogut [et al.] // *Environmental research*. – 2013. – V. 126. – P. 43–50.
69. Parma consensus statement on metabolic disruptors / J.Heindel, S.Frederick, B.Blumberg [et al.] // *Environmental Health*. – 2015. – V. 14. – №. 1. – P. 54–60.
70. Functional activation of peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) by environmental chemicals in relation to their toxicities / T. Nakajima, G. Ichihara, M. Kamijima [et al.] // *Nagoya Journal of Medical Science*. – 2002. – V. 65. – №. 3–4. – P. 85–94.
71. Targeted disruption of the alpha isoform of the peroxisome proliferator-activated receptor gene in mice results in abolishment of the pleiotropic effects of peroxisome proliferators / S. S.-T. Lee, T. Pineau, J. Drago [et al.] // *Molecular and cellular biology*. – 1995. – V. 15. – №. 6. – P. 3012–3022.
72. Growth, adipose, brain, and skin alterations resulting from targeted disruption of the mouse peroxisome proliferator-activated receptor β (δ) / M. Peters, S. S. T. Lee, W. Li [et al.] // *Molecular and cellular biology*. – 2000. – V. 20. – №. 14. – P. 5119–5128.
73. Quintanilla R.A. Role of PPAR γ in the Differentiation and Function of Neurons / R.A.Quintanilla, E.Utreras, F.A.Cabezas-Opazo // *PPAR research*. – 2014. – V. 2014. – P. ID 768594 <http://dx.doi.org/10.1155/2014/768594>
74. Grun F. Environmental obesogens: organotins and endocrine disruption via nuclear receptor signaling / F.Grun, B.Blumberg // *Endocrinology*. – 2006. – V. 147. – №. 6. – P. 50–55.
75. The endocrine disruptor monoethyl-hexyl-phthalate is a selective peroxisome proliferator-activated receptor γ

ПРОБЛЕМНІ СТАТТІ

- modulator that promotes adipogenesis / J.N.Feige, L.Gelman, D.Rossi [et al.] // Journal of Biological Chemistry. – 2007. – V. 282. – №. 26. – P. 19152–19166.
76. Ligand Binding and Activation of PPAR gamma by Firemaster® 550: Effects on Adipogenesis and Osteogenesis in Vitro / H.Pillai, M.Fang, D.Beglov [et al.] // Environmental Health Perspectives (Online). – 2014. – V. 122. – №. 11. – P. 1225–1232.
77. Inadera H. Developmental origins of obesity and type 2 diabetes: molecular aspects and role of chemicals / Inadera H. // Environmental health and preventive medicine. – 2013. – V. 18. – №. 3. – P. 185–197.
78. Watt J. Structurally–diverse, PPAR γ –activating environmental toxicants induce adipogenesis and suppress osteogenesis in bone marrow mesenchymal stromal cells / J.Watt, J.J.Schleizinger // Toxicology. – 2015. – V. 331. – P. 66–77.
79. Heindel J.J. Endocrine disruptors and obesity / J.J.Heindel, R.Newbold, T.Schug // Nature Reviews Endocrinology. – 2015. – V. 11. – №. 11. – P. 653–661.
80. 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.

**СІМЕЙСТВО ЯДЕРНИХ РЕЦЕПТОРІВ – АКТИВАТОРІВ ПРОЛІФЕРАЦІЇ ПЕРОКСИСОМ (PPARs):
БІОЛОГІЧНА РОЛЬ У МЕТАБОЛІЧНІЙ АДАПТАЦІЇ
ЧАСТИНА III. PPAR γ І ЙОГО РОЛЬ В АУТОФАГІЇ, ЗАПАЛЕННІ, КАНЦЕРОГЕНЕЗІ
ТА РЕПРОДУКТИВНІЙ СИСТЕМІ ЗА ДІЇ КСЕНОБІОТИКІВ (ПОВІДОМЛЕННЯ 2)**

*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 дослідження.* Проаналізувати і узагальнити сучасні уявлення про біологічну і фізіологічну роль ядерного гормонального рецептора - активатора проліферації пероксисом гама (PPAR γ) у розвитку і функціонуванні репродуктивної системи, в регуляції аутофагії, запалення і канцерогенезу за дії ксенобіотиків

Матеріали 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 фізіологічну роль PPAR γ в розвитку і функціонуванні органів репродуктивної системи, виявлено його важливу роль в енергетичному забезпеченні процесів овуляції, секреції естрогенів, функціонуванні плаценти, трофобласта, розвитку ембріона. Встановлено його регулюючу роль у процесах аутофагії, запалення і канцерогенезу. Відзначено протизапальні, антиоксидантні, антипроліферативні ефекти і гальмування пухлинного росту і метастазування ракових клітин за його активації. Виявлено метаболічні та ендокринні дизрапторні ефекти пестицидів та інших ксенобіотиків, обумовлені дисфункцією PPAR γ . Обґрунтовано використання PPAR γ як терапевтичної мішені при лікуванні репродуктивних порушень, запальних процесів та раку.

Ключові слова: ядерний рецептор активації пероксисом гама (PPAR γ), репродуктивна система, аутофагії, запалення, канцерогенез, синтетичні агоністи і антагоністи.

**FAMILY OF NUCLEAR PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTORS (PPARs):
BIOLOGICAL ROLE IN METABOLIC ADAPTATION
PART III. PPAR γ AND ITS ROLE IN AUTOPHAGY, INFLAMMATION, CARCINOGENESIS AND
REPRODUCTIVE SYSTEM UPON THE EXPOSURE TO XENOBIOTICS (report 2)**

*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 and physiological role of nuclear peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) in the development and functioning of reproductive system, in regulation of autophagy, inflammation, and carcinogenesis.

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. Physiological role of PPAR γ in the development and functioning of reproductive system organs was established; its important role in energy supply for ovulation processes, oestrogen secretion, functioning of placenta, claustraphobia, embriogenesis was determined. Its regulating role in the processes of autophagy, inflammation and carcinogenesis was established. Pro-inflammatory, anti-oxidative, anti-proliferative effects, inhibition of tumour growth and metastasis of cancer cells upon PPAR γ activation were found. Metabolic and endocrine disrupter effects of xenobiotics due to PPAR γ dysfunction were noticed. Use of PPAR γ as a therapeutic target upon management of reproductive disorders, inflammatory processes and cancer was justified.

Key words: Nuclear peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ), reproductive system, autophagy, inflammation, carcinogenesis, synthetic agonists and antagonists.