

Клинико-патогенетическая роль рецепторов пролиферации пероксисом-альфа в атерогенезе

Е.И. Красильникова^{1,2}, А.А. Костарева², Д. Саха¹, С. Саха¹, Е.Г. Сергеева¹, О.А. Беркович^{1,2},
Т.В. Антонова¹, А.В. Горбач¹, М.А. Романова¹, Ж.И. Ионов¹, А.А. Быстрова^{1,2}, Е.В. Шляхто^{1,2}

¹ ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Красильникова Е.И. — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова (СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова), ведущий научный сотрудник ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ (ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова); Костарева А.А. — кандидат медицинских наук, директор Института медицинской биологии и генетики ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; Саха Д. — очный аспирант кафедры факультетской терапии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Саха С. — очный аспирант кафедры факультетской терапии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Сергеева Е.Г. — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Беркович О.А. — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Антонова Т.В. — доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Горбач А.В. — ассистент кафедры факультетской терапии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Романова М.А. — очный аспирант кафедры инфекционных болезней СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Ионов Ж.И. — интерн кафедры факультетской терапии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Быстрова А.А. — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Шляхто Е.В. — доктор медицинских наук, академик РАМН, заведующий кафедрой факультетской терапии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, директор ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова.

Контактная информация: ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ, кафедра факультетской терапии, ул. Л. Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Россия, 197022. Тел., факс: 8 (812) 234-34-24. E-mail: krasilnikova@bk.ru (Красильникова Елена Ивановна).

Резюме

Понимание роли рецепторов пролиферации пероксисом-альфа (PPAR- α) в атерогенезе представляет не только теоретический интерес, но и имеет большое практическое значение, так как в настоящее время существуют препараты, способные усиливать активность этих рецепторов. Установлено, что активация PPAR- α фибратами приводит не только к значительному снижению уровня триглицеридов крови за счет активации липопротеиновой липазы, но и повышает синтез основных апобелков, входящих в состав липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), что способствует усилению обратного транспорта холестерина из хиломикрон и липопротеинов очень низкой плотности в печень. Кроме того, PPAR- α усиливают захват ЛПВП печенью. Помимо этого, имеются данные о способности PPAR- α принимать участие в регуляции процессов воспаления, экспрессии молекул адгезии, выработке факторов хемотаксиса, а также подавлять пролиферацию гладкомышечных клеток и активность фибробластов. Приведенные данные свидетельствуют о том, что PPAR- α принимают непосредственное участие в процессах атерогенеза и их активация может способствовать регрессу атеросклеротических бляшек и значительному снижению кардиометаболического риска.

Ключевые слова: рецепторы пролиферации пероксисом-альфа, атерогенез, фибраты.

Clinical and pathogenetic role of peroxisome proliferator-activated receptor alpha in atherogenesis

E.I. Krasilnikova^{1,2}, A.A. Kostareva², D. Saha¹, S. Saha¹, E.G. Sergeeva¹, O.A. Berkovich^{1,2},
T.V. Antonova¹, A.V. Gorbach¹, M.A. Romanova¹, Z.I. Ionova¹, A.A. Bystrova^{1,2}, E.V. Shlyakhto^{1,2}

¹ Pavlov St Petersburg State Medical University, St Petersburg, Russia

² Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Pavlov St Petersburg State Medical University, Faculty Therapy Department, 6/8 L. Tolstoy st., St Petersburg, Russia, 197022. Phone, fax: 8 (812) 234-34-24. E-mail: krasilnikova@bk.ru (Elena I. Krasilnikova, MD, PhD, Professor at the Faculty Therapy Department at Pavlov St Petersburg State Medical University, Leading Researcher at Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract

Peroxisome proliferator receptors alpha (PPAR- α) and their role in atherogenesis has a great practical significance, since there are drugs that can enhance the activity of these receptors. Activation of PPAR- α by fibrates is known to lead to both significant reduction of serum triglyceride levels by activation of lipoprotein lipase, and to the increase of synthesis of the main apolipoproteins within high-density lipoproteins (HDL), contributing to the reverse transport of cholesterol from

chylomicrons and very low-density lipoproteins to the liver. Besides, PPAR- α increase the capture of HDL by liver. PPAR- α also participate in the regulation of inflammation, expression of adhesive molecules, production of chemotactic factors, as well as inhibit the proliferation of smooth muscle cells and activity of fibroblasts. These data suggest that PPAR- α are directly involved in the processes of atherogenesis, and their activation may contribute to the regression of atherosclerotic plaque and significant reduction of cardiometabolic risk.

Key words: peroxisome proliferator receptor alpha, atherogenesis, fibrates.

Статья поступила в редакцию: 23.01.12. и принята к печати: 16.02.12.

В последние годы наметилась тенденция к снижению смертности у больных, госпитализированных по поводу ишемической болезни сердца (ИБС), во многом это связано с широким применением тромболитической терапии, гепарина, аспирина и коронарной ангиопластики. При этом чрезвычайно важным остается проведение первичной и вторичной профилактики ИБС и ее осложнений [1].

Согласно результатам исследований, проведенных в последние годы, прогрессирование атеросклероза тесно связано с иммунным воспалением и функциональным состоянием рецепторов пролиферации пероксисом (PPAR). Эти рецепторы относятся к суперсемейству ядерных рецепторов и присутствуют в различных органах и тканях. Выделяют PPAR- α , PPAR- γ и PPAR- δ . Для рецепторов PPAR- α и - γ характерна способность влиять на метаболизм липидов, гомеостаз глюкозы, пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток, а также на провоспалительный ответ через транскрипционную активацию генов-мишеней. Следует отметить, что именно PPAR- α были первыми идентифицированными рецепторами из этой группы, они оказались молекулами, которые стимулировали пролиферацию пероксисом у грызунов. При этом, если сначала их описывали как активаторы ядерных рецепторов, то в дальнейшем они стали рассматриваться в качестве лигандов [2].

Известно, что ядерные рецепторы относятся к транскрипционным факторам. Они обладают двумя важными свойствами: способностью активироваться при контакте с особыми лигандами и соединяться со специфическими участками, локализованными в промоторном регионе таргетных генов. К суперсемейству ядерных рецепторов относятся рецепторы для тиреоидных и стероидных гормонов, а также к ретиноидам и витамину Д. Кроме того, к ним относятся так называемые рецепторы-«сироты», лиганды к которым неизвестны [3, 4].

Эффекты ядерных рецепторов на транскрипцию осуществляются через их взаимосвязь как с коактиваторами, так и с корепрессорами. Молекулярные механизмы транскрипционного ответа таргетных генов зависят от специфического взаимодействия комплексов коактиваторов и корепрессоров. После соединения лиганда с соответствующим доменом рецепторы претерпевают конформационные изменения, что подготавливает их к соединению с коактиватором. Эти белки могут быть факторами ремоделирования хроматина, кроме того, они могут обладать ацетилазной активностью, воздействующей на гистоны.

Структура PPAR- α . В настоящее время довольно подробно изучена структура и функции PPAR- α . Уста-

новлено, что, подобно стероидным рецепторам, PPAR- α взаимодействуют с белком теплового шока (hsp90), оказывающим на них ингибирующее воздействие. При активации рецептора к центральному ДНК-содержащему домену PPAR- α сбоку присоединяется N-терминальный регион, называемый «фактором активации», который в свою очередь стимулируется фосфорилированием. ДНК-содержащий домен в качестве гетеродимера с ретиноидом X распознает участки ДНК, называемые чувствительными элементами к PPAR в промоторных регионах таргетных генов (PPRE) [5, 6]. Эти чувствительные элементы к PPAR содержат прямые повторения двух гексамеров, тесно связанных с последовательностью AGGTCA, причем они разделены одной нуклеотидной (DR-1 или DR-2) последовательностью. Пять нуклеотидов, которые присоединяются в положении 5' к этой ключевой последовательности также играют важную роль в прочности соединения PPAR- α :RXR. Геометрия PPRE обеспечивает специфичность к гетеродимерам PPAR/RXR. Кроме того, участки PPRE распознаются гомодимерами ретиноида X (RXR) или гетеродимерами рецептора ретиноевой кислоты (RAR/RXR). Установлено, что эти перекрестные взаимодействия могут влиять на метаболический контроль [7]. Помимо лиганд-опосредованной активации, имеются и другие пути воздействия на PPAR, к ним относятся: фосфорилирование сериновых соединений, локализованных в домене A/B, и активация гетеродимера PPAR:RXR с помощью лиганда ретиноида X. Изучение этих альтернативных путей может быть основой нового интересного направления терапевтических воздействий.

C-терминальный участок PPAR- α содержит регулируемый лигандом E домен или лиганд-ассоциированный AF-2 домен (LBD). Установлено, что LBD имеет большой T-образный фрагмент (1300 ангстрем), предназначенный для соединения с различными натуральными и синтетическими лигандами [8, 9].

Распределение в тканях. PPAR- α представлены преимущественно в клетках и тканях с высоким энергопотреблением, к ним относятся гепатоциты, кардиомиоциты, энтероциты, клетки проксимальных канальцев почек. Кроме того, PPAR- α выявляют в скелетной мускулатуре, где они играют существенную роль во внутриклеточном метаболизме липидов [10]. PPAR- α активируются такими естественными лигандами, как жирные кислоты, а также фибратами — синтетическими лигандами. PPAR- α регулируют экспрессию генов, кодирующих белки, вовлеченные в метаболизм липидов, окисление жирных кислот и гомеостаз глюкозы. Кроме

того, PPAR- α оказывают противовоспалительное действие в сосудистой стенке и печени [11].

PPAR α и репрессия генов. Эффекты PPAR- α являются результатом комбинации как трансаактивирующих, так и трансрепрессивных свойств этих рецепторов. Установлено, что PPAR- α ингибирует или нарушает активируемую тромбином транскрипцию промотора эндотелина-1 человека (ЭТ-1), который играет важную роль при таких сердечно-сосудистых заболеваниях, как атеросклероз и артериальная гипертензия. Этот вазоактивный пептид, состоящий из 21 аминокислоты и продуцируемый эндотелиоцитами, вовлечен в регуляцию сосудистого тонуса и пролиферации гладкомышечных клеток. Медиатором тромбин-опосредованной транскрипции гена ЭТ-1 является белок-активатор 1-го типа. Исследования по трансаактивации с помощью экспрессии плазмид с-Jun и с-Fos показали, что PPAR- α подавляет сигнальный путь белка-активатора 1-го типа [12]. PPAR- α также ингибируют экспрессию генов сигнального пути нуклеарного фактора- κ B (NF- κ B), который в свою очередь индуцирует продукцию молекул адгезии (VCAM-1) и интерлейкина-6 (IL-6).

В последние годы показано, что аналогично действуют фибраты, которые, подавляя продукцию IL-1, снижают выработку С-реактивного белка (СРБ), повышение которого является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Известно, что СРБ преимущественно экспрессируется в гепатоцитах и в процессе воспаления его продукция индуцируется интерлейкином 1 (IL-1) и IL-6. При этом установлено, что IL-1 индуцирует экспрессию СРБ посредством двух механизмов: путем присоединения к участку ССАТ белка-контактного усилителя- бета (С/EBP-beta), а к участку p50-ядерного фактора — каппа В (p50-NF κ B). Комплекс С/EBP-beta и p50-NF κ B с IL-1 увеличивает активность промотора СРБ. Активаторы PPAR- α подавляют формирование комплексов С/EBP-beta-p50-NF κ B в ядре, угнетая таким образом активность ядерного промотора СРБ. Это происходит по двум механизмам: PPAR- α увеличивают экспрессию ингибитора ядерного фактора каппа-В и препятствуют транслокации в ядро p50-NF-каппаВ; кроме того, фибраты, влияя на PPAR- α , уменьшают содержание белков С/EBP-beta и p50-NF-каппа-В в гепатоцитах [13, 14].

Кроме того, установлено, что PPAR- α подавляют IL-6-индуцированную экспрессию генов белков острофазовой реакции (ОФР), таких как фибриноген- α , - β , - γ , гаптоглобин, сывороточный амилоид А. При этом эффект PPAR- α на экспрессию генов белков ОФР осуществляется на уровне транскрипции двумя основными путями: за счет механизма «down regulation» компонентов рецептора IL-6 типа gp80 и gp130 в печени, что подавляет активацию последующих факторов транскрипции типа STAT3 и с-Jun, трансформирующие сигнал IL-6, а также путем уменьшения экспрессии транскрипционных факторов ССАТ белка — контактного усилителя типа альфа, бета, дельта, который регулирует начальные и отсроченные этапы транскрипции генов белков острофазового ответа.

Подобные же эффекты снижения концентрации в плазме крови острофазовых белков — фибриногена, СРБ, сывороточного амилоида А, альфа 2 макроглобулина — выявлялись у больных с гиперлипидемией при длительной терапии фенофибратом [15].

Транскрипционная активация PPAR- α . В настоящее время известно, что процесс трансаактивации ядерных рецепторов происходит в 5 этапов:

- присоединение лиганда;
- присоединение комплекса лиганд — ядерный рецептор к ДНК;
- элиминация корепрессора и привлечение коактиватора;
- активация транскрипции;
- диссоциация транскрипционного комплекса.

Этот процесс может повторяться неоднократно или, при необходимости, приостанавливаться.

Активированный лигандом комплекс PPAR-ретиноид Х является центральным звеном специфической транскрипции генов, однако трансаактивация генов требует большого количества целых комплексов различных белков-коактиваторов. В инактивированном состоянии, напротив, PPAR окружены белками-корепрессорами. Необходимо отметить, что в этом состоянии они находятся в цитоплазме, а не в клеточном ядре. После активации с помощью лиганда PPAR диссоциируют от корепрессора и присоединяются к коактиватору, при этом они перемещаются из цитоплазмы в ядро [16].

Репрессия генной транскрипции с помощью ядерных рецепторов опосредуется такими белками, как SMRT и N-CoR. Присоединение корепрессоров к ядерным рецепторам происходит в отсутствие лигандов. Связь с корепрессором очень характерна для ядерных рецепторов, так как она предохраняет их от карбоксилирования в концевой спирали и от активной конформации [17].

Присоединение лиганда к PPAR- α вызывает изменение конформации рецептора без существенной структурной реорганизации. Лиганд PPAR- α стабилизирует структуру рецептора таким образом, чтобы последний мог осуществлять специфические взаимодействия с белками-коактиваторами или корепрессорами [17, 18].

Для комплексов коактиваторов и корепрессоров характерна различная ферментативная активность: ацетилазная, деацетилазная, метилазная, деметилазная и киназная. Мишенями этой активности являются такие различные молекулы, как хроматин, компоненты базального транскрипционного комплекса, другие коактиваторы и корепрессоры. Эта активность включает в себя как привлечение, так и элиминацию коактиваторов и корепрессоров, что ведет к дезорганизации хроматина и формированию предварительного иницирования промоторов. Таким образом, транскрипционный ответ зависит от химической структуры лиганда, природы ядерного рецептора, структуры промотора, экспрессии коактиваторов и корепрессоров [19]. В настоящее время известно, что целый ряд белков обладает свойствами коактиваторов или корепрессоров в отношении PPAR- α , но ни у одного из них не было выявлено свойства влияния на транскрипцию, индуцированную PPAR- α [20].

PPAR- α и метаболизм липидов. В настоящее время фибраты — активаторы PPAR- α — широко используются при лечении гипертриглицеридемии. Они снижают уровень циркулирующих триглицеридов за счет повышения активности ключевого фермента — липопротеиновой липазы (ЛПЛ) [21, 22]. Агонисты PPAR- α непосредственно повышают активность ЛПЛ путем увеличения генной транскрипции и косвенно, через снижение аполипопротеина С-III — ингибитора активности ЛПЛ. В условиях эксперимента показано, что фибраты на 90 % снижали экспрессию РНК апоСIII в печени крыс на 24 ч, причем продукция апоСIII восстанавливалась только через неделю после прекращения лечения [23, 24].

Другим важнейшим эффектом агонистов PPAR- α является их влияние на синтез основных аполипопротеинов фракции липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в печени: апоА-I и апоА-II, что способствует повышению уровня ЛПВП в крови [25]. Воздействие на экспрессию генов вышеуказанных аполипопротеинов — основных акцепторов холестерина — приводит к увеличению обратного транспорта холестерина из хиломикрон и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) в печень. Кроме того, установлено, что PPAR- α усиливают захват ЛПВП печенью путем увеличения экспрессии сквенджер рецептора BI (SR-BI)/CLA-1 в гепатоцитах [26, 27].

Известно, что PPAR- α играют существенную роль в бета-окислении жирных кислот и метаболизме липидов. Активация PPAR- α вызывает существенное повышение ЛПВП, снижение фракции ЛПНП и триглицеридов плазмы крови [28]. В исследовании I. Lemieux и соавторов (2002) показано, что на фоне терапии фибратом уменьшилось число пациентов, имеющих малые чрезвычайно атерогенные частицы ЛПНП (диаметр менее 255,5 нм) с 69,4 до 30,6 %, в отличие от пациентов, получавших терапию правастатином, под влиянием которого число лиц с малыми плотными частицами ЛПНП снизилось с 81,4 всего до 72,1 % [29].

Известно, что в печени PPAR- α индуцируют экспрессию транспортного белка свободных жирных кислот и транслоказы, эти белки ускоряют транспорт свободных жирных кислот через клеточную мембрану [30]. Ген длинноцепочечной ацетил-коэнзим А-синтазы (ACS) дает начало трем транскриптазам, содержащим различные экзоны со специфическими регуляторными участками соответственно — А, В и С. Было установлено, что фибраты индуцируют синтез матричной РНК типа С-ACS в большей степени, чем А-ACS. Таким образом, активация PPAR- α непосредственно увеличивает транскрипцию ферментов бета-окисления пероксисом, длинноцепочечной ацетил-КоА-синтазы и ацетил-КоА-оксидазы, а также скорость-лимитирующего фермента бета-окисления пероксисом [31]. На субклеточном уровне, в мембране митохондрий, PPAR- α регулируют активность карнитин-пальмитил-трансферазы-I, которая ускоряет транслокацию жирных кислот в мембране митохондрий [32].

К другим PPAR- α -зависимым генам системы бета-окисления относятся гены ацетил-КоА-дегидрогеназы

и гидроксиметилглутарил-КоА-синтазы [33]. Показано, что PPAR- α уменьшает соотношение внутриклеточных эфиров холестерина к свободному холестерину посредством уменьшения активности ацилКоА-холестерин-ацилтрансферазы-1, повышая способность выделения и обратного транспорта свободного холестерина.

Воспаление и сосудистая стенка. В настоящее время воспаление рассматривается как локальный иммунный ответ на повреждение, инфекцию или контакт с чужеродными субстанциями, при этом известно о наличии большого количества медиаторов воспаления, а такие вещества, как эйкозаноиды — простагландины, лейкотриены, тромбоксаны и липоксины вовлечены как в стимуляцию, так и в подавление процесса воспаления. Основными механизмами, контролирующими процесс воспаления, являются: блокирование мембранных рецепторов, необходимых для присоединения молекул с провоспалительными свойствами, а также коррекция метаболизма провоспалительных молекул через подавление их синтеза или стимуляцию процесса разрушения. Установлено, что лиганды PPAR- α подавляют экспрессию тканевого фактора в моноцитах человека. Воздействие на моноциты с помощью активатора PPAR- α WY14643 существенно снижало активность тканевого фактора, индуцированную липополисахаридом. WY14643 также способствовал снижению экспрессии фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) в культуре моноцитов человека, стимулированных липополисахаридом [34].

В ряде исследований проводилось измерение уровня матричной РНК (mRNA) в культурах эндотелиальных клеток пупочной вены человека, эндотелиальных клеток пупочной артерии человека и эндотелиальных клеток аорты человека. Во всех перечисленных культурах клеток была выявлена экспрессия PPAR, которая увеличивалась под воздействием безафибрата и эйкозопентаеновой кислоты, добавленных в культуральную среду в физиологических концентрациях. Эти результаты свидетельствуют о том, что в эндотелиальных клетках PPAR- α играют такую же физиологическую роль, как и в гепатоцитах [35]. В культурах эндотелиальных клеток пупочной вены человека и эндотелиальных клеток аорты человека лиганд PPAR- α безафибрат увеличивал экспрессию гена Cu²⁺, Zn²⁺ — супероксид-дисмутаза (CuZn-SOD) и содержание белка. Лиганды PPAR- γ — троглитазон и пиоглитазон — индуцировали экспрессию гена PPAR- α и самих рецепторов, а также гена и самого фермента CuZn-SOD в эндотелиоцитах. Воздействие на культуру эндотелиальных клеток с помощью мононенасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот коррелировало с повышением уровня микроРНК CuZn-SOD и микроРНК PPAR- α . Таким образом, можно заключить, что ген PPAR- α играет физиологическую роль сквенджера свободных радикалов в эндотелиальных клетках [36]. Проведенные исследования показали, что как фенофибрат, так и синтетический селективный лиганд WY14643 подавляли TNF- α -индуцированную продукцию ICAM-1 в культуре эндотелиальных клеток человека. Также оба активатора подавляли цитокининдуцированную экспрессию микроРНК VCAM-1. В результате было высказано

предположение, что фенофибрат подавляет транскрипцию VCAM-1 частично за счет угнетения продукции ядерного фактора каппа-бета (NF- κ B) [37].

На различных стадиях воспаления и при таком ассоциированном с ним заболевании, как атеросклероз, на поверхности эндотелиальных клеток происходит индуцированная экспрессия специфических адгезивных молекул. Такие активаторы PPAR, как 15-деокси-дельта-12,14-простагландин J2 (15d-PGJ2), Wyeth 14643, цилитазон и троглитазон, частично подавляют экспрессию VCAM-1 и, соответственно, адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам аорты человека (HAECs), активированным с помощью форбол-12-миристат-13-ацетата (PMA) или липополисахарида. Естественный активатор PPAR-15d-PGJ2 является наиболее сильным среди активаторов PPAR и представляет собой молекулу, которая способна частично подавлять экспрессию E-селектина и адгезию нейтрофилоподобных клеток HL60 к эндотелиоцитам аорты человека, активированным с помощью PMA. При этом попытки индуцировать с помощью PMA экспрессию межклеточной молекулы адгезии ICAM-1 были безуспешными. Кроме того, в эндотелиоцитах аорты человека выявили микроРНК как PPAR- α , так и PPAR- γ , было установлено, что активаторы PPAR могут избирательно подавлять хроническое воспаление, опосредованное VCAM-1 и моноцитами, не влияя на механизмы острого воспаления, ассоциированного с E-селектином и адгезией нейтрофилов [38]. В последние годы показано, что фенофибрат и WY14643, являющиеся активаторами PPAR- α , ингибируют индуцированную цитокинами экспрессию VCAM-1 на эндотелиоцитах. При этом фибраты оказывали ингибирующий эффект в таких же концентрациях, которые необходимы для активации генов, связанных с PPAR- α , например, гена аполипопротеина А-II. Снижение экспрессии VCAM-1 с помощью активаторов PPAR- α происходит на транскрипционном уровне. Складывается впечатление, что этот эффект развивается вследствие подавления активации ядерного фактора каппа-бета и может быть результатом прямого присоединения ядерного фактора каппа-бета к промотору VCAM-1 [37]. Выявлено, что так как гены, кодирующие ICAM-1 и E-селектин, не имеют участков, присоединяющих ядерный фактор каппа-бета на своих промоторах, то активаторы PPAR- α не влияют на экспрессию ICAM-1 или E-селектина [34].

Провоспалительные цитокины интерлейкин 1 бета (IL-1 β) и TNF- α индуцируют транскрипцию молекул адгезии лейкоцитов 1-го типа (E-селектин или ELAM-1), молекул адгезии сосудистого эндотелия VCAM-1 и межклеточных молекул адгезии ICAM-1. При этом ядерный фактор каппа-бета и небольшая группа других активаторов транскрипции абсолютно необходимы для этой активации. В промоторах всех трех генов вышеуказанных молекул были выявлены положительные регуляторные домены, необходимые для индукции их синтеза, опосредованной цитокинами [39]. Установлено, что контроль воспалительного ответа с помощью PPAR- α осуществляется через антагонистическое влияние на сигнальный

путь ядерного фактора каппа-бета. Активаторы PPAR- α способствуют повышению уровня микроРНК и самого белка ядерного фактора каппа-бета в гладкомышечных клетках аорты человека. PPAR- α потенцирует транскрипцию ядерного фактора каппа-бета по лиганд-зависимому типу. Активация PPAR- α способствует увеличению числа чувствительных элементов в промоторном регионе ядерного фактора каппа-бета и напрямую влияет на его активность [40].

Хорошо известно, что лейкотриен B₄, потенциальный хемоаттрактант, инициирует, координирует, поддерживает и усиливает воспалительный процесс. Он активирует клетки воспаления, присоединяясь к их поверхностным рецепторам. Лейкотриен B₄ может также присоединяться к PPAR- α и активировать их, что запускает каскад генов, приостанавливающих воспалительный процесс. Таким образом, лейкотриен B₄ — уникальный медиатор липидной природы, который контактирует как с поверхностными клеточными, так и с ядерными рецепторами [41].

Можно полагать, что так как PPAR- α регулируют окислительную деградацию жирных кислот и их дериватов, таких как лейкотриен B₄, то в этой ситуации должен срабатывать механизм биологической обратной связи, который контролирует как длительность воспалительного процесса, так и элиминацию лейкотриена B₄ в печени. Установлено, что у мышей, нокаутированных по PPAR- α , имел место более пролонгированный ответ на провоспалительные стимулы, что подтверждало противовоспалительный эффект этих рецепторов [42]. Кроме того, добавление омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в ежедневный рацион человека приводило к снижению уровня лейкотриена B₄. Уровень последнего снижался вследствие повышения его катаболизма при одновременном снижении синтеза. Механизм повышения катаболизма лейкотриенов, возможно, обусловлен индукцией активности соответствующих ферментов в пероксисомах [43]. С другой стороны, обсуждается концепция о противовоспалительной роли PPAR в сосудистой стенке.

Важным этапом атерогенеза является миграция, адгезия и проникновение мононуклеаров в сосудистую стенку. Установлено, что перекисно-модифицированные ЛПНП могут активировать эндотелиоциты аорты человека, в результате чего они начинают продуцировать факторы хемотаксиса мононуклеаров. В частности, перекисно-модифицированные липопротеины и такие продукты перекисной активации, как 1-пальмитоил-2-арахидонил-глицеро-3-фосфохолин, активируют эндотелиоциты и стимулируют синтез белка хемотаксиса мононуклеаров (MCP-1) и интерлейкина-8 (IL-8). Активация транскрипционного фактора PPAR- α с помощью синтетического лиганда Wy14,643 стимулирует синтез IL-8 и MCP-1 эндотелиоцитами аорты человека. При этом было показано, что эндотелиоциты нокаутированных по гену PPAR- α мышей не способны продуцировать MCP-1 в ответ на стимуляцию перекисно-модифицированными липопротеинами. Все эти данные демонстрируют противовоспалительную роль PPAR- α в отношении

хемотаксической активности мононуклеаров в ответ на стимуляцию перекисно-модифицированными фосфолипидами и липопротеинами [44].

В последние годы показано, что фибраты, являющиеся лигандами PPAR- α , ингибируют формирование атеросклеротических бляшек даже при отсутствии гиполипидемического эффекта от их приема. Установлено, что PPAR- α экспрессируются в гладкомышечных клетках аорты человека, которые принимают участие в формировании атеросклеротических бляшек и развитии рестеноза после ангиопластики. Такие лиганды PPAR- α , как WY14643 и фенофибрат, ингибируют продукцию IL-6 и простагландина, индуцированную IL-1, а также экспрессию циклооксигеназы-2 в гладкомышечных клетках. Показано, что фенофибрат уменьшает уровень IL-6, фибриногена и СРБ плазмы крови. Ингибция продукции циклооксигеназы-2 происходит на уровне транскрипции при подавлении сигнальных путей ядерного фактора каппа-бета, опосредованном PPAR- α [45].

Проведенные исследования показали, что PPAR- α принимают непосредственное участие в регрессии жировых полос в сосудистой стенке посредством регуляции генов обратного транспорта холестерина. Известно, что PPAR- α активируют рецепторы ЛПВП CLA-1/SR-BI и ABCA1, что приводит к повышению обратного транспорта холестерина не только из сосудистой стенки, но и из макрофагов [46, 47].

Другим ключевым фактором атеросклеротического поражения сосудов является пролиферация гладкомышечных клеток. Иммуногистохимические исследования показали, что как PPAR- α , так и PPAR- γ представлены в меди и интима артерий человека, причем преимущественно в зонах локализации гладкомышечных клеток. 15d-PGJ2 (агонист PPAR- γ) и WY14643 (агонист PPAR- α) блокируют обусловленную митогенами стимуляцию пролиферации гладкомышечных клеток. Эти данные показывают, что стимуляция PPAR- α селективными агонистами может тормозить прогрессирование атеросклеротического поражения как прямо, посредством подавления пролиферации гладкомышечных клеток, так и косвенно, через снижение уровня липидов плазмы [48]. Кроме того, установлено, что гемфиброзил и лиганд PPAR- α WY-14643 снижали базальный и стимулированный тромбоцитарным фактором роста beta1 (TGF-beta-1) синтез гликозаминогликанов. Такое прямое воздействие гемфиброзила на состояние сосудистой стенки, по-видимому, и объясняет эффект препарата в отношении снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний, выявленный во многих исследованиях. Гемфиброзил в присутствии TGF-beta-1 способствовал снижению общего количества протеогликанов, причем это сопровождалось уменьшением их средних размеров. Таким образом, было показано, что состояние гладкомышечных клеток довольно хорошо корригируется с помощью лигандов PPAR- α , что тормозит процессы атерогенеза [49]. Кроме того, установлено, что PPAR- α контролируют клеточный цикл гладкомышечных клеток при переходе из G1 в S фазу. Они воздействуют на ингибитор циклинзависимой киназы и супрессор опухоли p16(INK4a) (p16). PPAR- α

активируют транскрипцию гена P16 как посредством соединения с соответствующим чувствительным элементом, так и путем взаимодействия с фактором транскрипции Sp1 [50, 51].

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют, что активация рецепторов пролиферации пероксисом способствует сдерживанию атеросклеротического процесса через коррекцию факторов кардиометаболического риска и противовоспалительное влияние на сосудистую стенку. В последние годы результаты фундаментальных научных исследований были подтверждены серией клинических исследований, в которых было показано, что фибраты уменьшают размер атеросклеротических бляшек и риск возникновения ИБС, особенно у пациентов с метаболическим сердечно-сосудистым синдромом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Wilhelmsen L., Rosengren A., Johansson S., Lappas G. Coronary heart disease attack rate, incidence and mortality 1975–1994 in Göteborg, Sweden // *Eur. Heart J.* — 1997. — Vol. 18, № 4. — P. 572–581.
2. Isseman I., Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators // *Nature*. — 1990. — Vol. 347, № 6294. — P. 645–650.
3. Aranda A., Pascual A. Nuclear hormone receptors and gene expression // *Physiol. Rev.* — 2001. — Vol. 81, № 3. — P. 1269–1304.
4. Desvergne B., Michalik L., Wahli W. Transcriptional regulation of metabolism // *Physiol. Rev.* — 2006. — Vol. 86, № 2. — P. 465–514.
5. Wan Y.J.Y., Cai Y., Lungo W. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor α -mediated pathways are altered in hepatocyte-specific retinoid X receptor α -deficient mice // *J. Biol. Chem.* — 2000. — Vol. 275, № 36. — P. 28285–28290.
6. Sumanasekera W.K., Tien E.S., Davis J.W. 2nd, Turpey R., Perdew G.H., Vanden Heuvel J.P. Heat shock protein-90 (hsp90) acts as a repressor of peroxisome proliferator-activated receptor α and PPAR γ activity // *Biochemistry*. — 2003. — Vol. 42, № 36. — P. 10726–10735.
7. Ijpenberg A., Tan N.S., Gelman L. et al. In vivo activation of PPAR target genes by RXR homodimers // *Embo. J.* — 2004. — Vol. 23, № 10. — P. 2083–2091.
8. Cronet P., Petersen J.F., Folmer R. et al. Structure of the PPAR α and PPAR γ ligand binding domain in complex with AZ 242; ligand selectivity and agonist activation in the PPAR family // *Structure*. — 2001. — Vol. 9, № 8. — P. 699–706.
9. Peet D.J., Janowski B.A., Mangelsdorf D.J. The LXRs: a new class of oxysterol receptors // *Curr. Opin. Genet. Dev.* — 1998. — Vol. 8, № 5. — P. 571–579.
10. Braissant O., Fufelle F., Scotto C., Dauca M., Wahli W. Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): tissue distribution of PPAR-alpha, -beta, and -gamma in the adult rat // *Endocrinology*. — 1996. — Vol. 137, № 1. — P. 354–366.
11. Fokko Z., Plutzky J. PPAR α in atherosclerosis and inflammation // *Biochim. Biophys. Acta*. — 2007. — Vol. 1771, № 8. — P. 972–982.
12. Delerive P., Martin-Nizard F., Chinetti G. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor activators inhibit thrombin-induced endothelin-1 production in human vascular endothelial cells by inhibiting the activator protein-1 signaling pathway // *Circ. Res.* — 1999. — Vol. 85, № 5. — P. 394–402.
13. Kleemann R., Gervois P.P., Verschuren L., Staels B., Princen H.M., Kooistra T. Fibrates down-regulate IL-1-stimulated C-reactive protein gene expression in hepatocytes by reducing nuclear p50-NFkappa B-C/EBP-beta complex formation // *Blood*. — 2003. — Vol. 101, № 2. — P. 545–551.
14. Michael S. The SREBP Pathway: Regulation of Cholesterol Metabolism by Proteolysis of a Membrane-Bound Transcription Factor // *Cell*. — 1997. — Vol. 89, № 3. — P. 331–340.
15. Gervois P., Kleemann R., Pilon A., Global suppression of IL-6-induced acute phase response gene expression after chronic in vivo

treatment with the peroxisome proliferator-activated receptor- α activator fenofibrate // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 279, № 16. — P. 16154–16160.

16. Yijun Z. Isolation and characterization of PBP, a protein that interacts with peroxisome proliferator-activated receptor // *J. Biol. Chem.* — 1997. — Vol. 272, № 41. — P. 25500–25506.

17. Xu H.E., Stanley T.B., Montana V.G. et al. Structural basis for antagonist-mediated recruitment of nuclear co-repressors by PPAR α // *Nature*. — 2002. — Vol. 415, № 6873. — P. 813–817.

18. Torchia J., Glass C., Rosenfeld M.G. Co-activators and co-repressors in the integration of transcriptional responses // *Curr. Opin. Cell Biol.* — 1998. — Vol. 10, № 3. — P. 373–383.

19. Duez H., Lefebvre B., Poulain P. et al. Regulation of human apoA-I by gemfibrozil and fenofibrate through selective peroxisome proliferator-activated receptor α modulation // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2005. — Vol. 25, № 3. — P. 585–591.

20. Lefebvre P., Chinetti G., Fruchart J.C., Staels B. Sorting out the roles of PPAR α in energy metabolism and vascular homeostasis // *J. Clin. Invest.* — 2006. — Vol. 116, № 3. — P. 571–580.

21. Schoonjans K., Peinado-Onsurbe J., Lefebvre A.M. et al. PPAR α and PPAR γ activators direct a distinct tissue-specific transcriptional response via a PPRE in the lipoprotein lipase gene // *Embo. J.* — 1996. — Vol. 15, № 19. — P. 5336–5348.

22. Chawla A., Repa J.J., Evans R.M., Mangelsdorf D.J. Nuclear receptors and lipid physiology: opening the X-files // *Science*. — 2001. — Vol. 294, № 5548. — P. 1866–1870.

23. Staels B., Vu-Dac N., Kosykh V.A. et al. Fibrates downregulate apolipoprotein C-III expression independent of induction of peroxisomal acyl coenzyme A oxidase. A potential mechanism for the hypolipidemic action of fibrates // *J. Clin. Invest.* — 1995. — Vol. 95, № 2. — P. 705–712.

24. Gaw A., Packard C.J., Caslake M.J. et al. Effects of ciprofibrate on LDL metabolism in man // *Atherosclerosis*. — 1994. — Vol. 108, № 2. — P. 137–148.

25. Vu-Dac N., Chopin-Delannoy S., Gervois P. et al. The nuclear receptors peroxisome proliferator-activated receptor α and γ mediate the species-specific regulation of apolipoprotein A-I expression by fibrates // *J. Biol. Chem.* — 1998. — Vol. 273, № 40. — P. 25713–25720.

26. Desvergne B., Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism // *Endocr. Rev.* — 1999. — Vol. 20, № 5. — P. 649–688.

27. Hansen M.K., McVey M.J., White R.F. et al. Selective CETP inhibition and PPAR α agonism increase HDL cholesterol and reduce LDL cholesterol in human ApoB100/human CETP transgenic mice // *J. Cardiol. Pharmacol. Ther.* — 2010. — Vol. 15, № 2. — P. 196–202.

28. Frick M.H., Elo O., Haapa K. et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease // *N. Engl. J. Med.* — 1987. — Vol. 317, № 20. — P. 1237–1245.

29. Lemieux I., Laperrière L., Dzavik V., Tremblay G., Bourgeois J., Després J.P. A 16-week fenofibrate treatment increases LDL particle size in type IIA dyslipidemic patients // *Atherosclerosis*. — 2002. — Vol. 162, № 2. — P. 363–371.

30. Motojima K., Passilly P., Peters J.M., Gonzalez F.J., Latruffe N. Expression of putative fatty acid transporter genes are regulated by peroxisome proliferator-activated receptor α and γ activators in a tissue- and inducer-specific manner // *J. Biol. Chem.* — 1998. — Vol. 273, № 27. — P. 16710–16714.

31. Schoonjans K., Watanabe M., Suzuki H. et al. Induction of the acyl-coenzyme A synthetase gene by fibrates and fatty acids is mediated by a peroxisome proliferator response element in the C promoter // *J. Biol. Chem.* — 1995. — Vol. 270, № 33. — P. 19269–19276.

32. Mascaro C., Acosta E., Ortiz J.A., Marrero P.F., Hegardt F.G., Haro D. Control of human muscle-type carnitine palmitoyltransferase I gene transcription by peroxisome proliferator-activated receptor // *J. Biol. Chem.* — 1998. — Vol. 273, № 15. — P. 8560–8563.

33. Aoyama T., Peters J.M., Iritani N. et al. Altered constitutive expression of fatty acid-metabolizing enzymes in mice lacking the peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) // *J. Biol. Chem.* — 1998. — Vol. 273, № 10. — P. 5678–5684.

34. Marx N., Mackman N., Schönbeck U. et al. PPAR α activators inhibit tissue factor expression and activity in human monocytes // *Circulation*. — 2001. — Vol. 103, № 2. — P. 213–219.

35. Inoue I., Shino K., Noji S., Awata T., Katayama S. Expression of peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) in primary

cultures of human vascular endothelial cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1998. — Vol. 246, № 2. — P. 370–374.

36. Inoue I., Goto S., Matsunaga T. et al. The ligands/activators for peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) and PPAR- γ increase Cu²⁺, Zn²⁺-superoxide dismutase and decrease p22phox message expressions in primary endothelial cells // *Metabolism*. — 2001. — Vol. 50, № 1. — P. 3–11.

37. Marx N., Sukhova G.K., Collins T., Libby P., Plutzky J. PPAR α activators inhibit cytokine-induced vascular cell adhesion molecule-1 expression in human endothelial cells // *Circulation*. — 1999. — Vol. 99, № 24. — P. 3125–3131.

38. Jackson S.M., Parhami F., Xi X.P., Berliner J.A., Hsueh W.A., Law R.E., Demer L.L. Peroxisome proliferator-activated receptor activators target human endothelial cells to inhibit leukocyte-endothelial cell interaction // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1999. — Vol. 19, № 9. — P. 2094–2104.

39. Collins T., Read M.A., Neish A.S., Whitley M.Z., Thanos D., Maniatis T. Transcriptional regulation of endothelial cell adhesion molecules: NF- κ B and cytokine-inducible enhancers // *FASEB J.* — 1995. — Vol. 9, № 10. — P. 899–909.

40. Delerive P., De Bosscher K., Vanden Berghe W., Fruchart J.C., Haegeman G., Staels B. DNA binding-independent induction of Ikappa B α gene transcription by PPAR α // *Mol. Endocrinol.* — 2002. — Vol. 16, № 5. — P. 1029–1039.

41. Yokomizo T., Izumi T., Chang K., Takawa Y., Shimizu T. A G-protein-coupled receptor for leukotriene B₄ that mediates chemotaxis // *Nature*. — 1997. — Vol. 387, № 6633. — P. 620–624.

42. Devchand P.R., Keller H., Peters J.M., Vazquez M., Gonzalez F.J., Wahli W. The PPAR α -leukotriene B₄ pathway to inflammation control // *Nature*. — 1996. — Vol. 384, № 6604. — P. 39–43.

43. Sethi S., Ziouzenkova O., Ni H., Wagner D.D., Plutzky J., Mayadas T.N. Oxidized omega-3 fatty acids in fish oil inhibit leukocyte-endothelial interactions through activation of PPAR α // *Blood*. — 2002. — Vol. 100, № 4. — P. 1340–1346.

44. Lee H., Shi W., Tontonoz P. et al. Role for peroxisome proliferator-activated receptor α in oxidized phospholipid-induced synthesis of monocyte chemotactic protein-1 and IL-8 by endothelial cells // *Circ. Res.* — 2000. — Vol. 87, № 6. — P. 516–521.

45. Staels B., Koenig W., Habib A. et al. Activation of human aortic smooth-muscle cells is inhibited by PPAR α but not by PPAR γ activators // *Nature*. — 1998. — Vol. 393, № 6687. — P. 790–793.

46. Chinetti G., Gbaguidi F.G., Griglio S. et al. CLA-1/SR-BI is expressed in atherosclerotic lesion macrophages and regulated by activators of peroxisome proliferator-activated receptors // *Circulation*. — 2000. — Vol. 101, № 20. — P. 2411–2417.

47. Puddu P., Puddu G.M., Muscari A. Peroxisome proliferator-activated receptors: are they involved in atherosclerosis progression? // *Int. J. Cardiol.* — 2003. — Vol. 90, № 2–3. — P. 133–140.

48. Zahradka P., Yurkova N., Litchie B., Moon M.C., Del Rizzo D.F., Taylor C.G. Activation of peroxisome proliferator-activated receptors α and γ inhibits human smooth muscle cell proliferation // *Mol. Cell. Biochem.* — 2003. — Vol. 246, № 1–2. — P. 105–110.

49. Nigro J., Dilley R.J., Little P.J. Differential effects of gemfibrozil on migration, proliferation and proteoglycan production in human vascular smooth muscle cells // *Atherosclerosis*. — 2002. — Vol. 162, № 1. — P. 119–129.

50. Gizard F., Amant C., Barbier O. et al. PPAR α inhibits vascular smooth muscle cell proliferation underlying intimal hyperplasia by inducing the tumor suppressor p16INK4a // *J. Clin. Invest.* — 2005. — Vol. 115, № 11. — P. 3228–3238.

51. van Raalte D.H., Li M., Pritchard P.H., Wasan K.M. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- α : a pharmacological target with a promising future // *Pharm. Res.* — 2004. — Vol. 21, № 9. — P. 1531–1538.