

Роль рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом, при метаболических заболеваниях

Р. И. Алексеева¹, Х. Х. Шарифетдинов^{1,2,3}, О. А. Плотникова¹,
В. В. Пилипенко¹, Е. Ю. Сорокина¹

¹ ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва, Россия

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель: проанализировать и обобщить данные литературы о влиянии рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR), на кардиометаболические показатели при хронических неинфекционных заболеваниях, включая сахарный диабет 2 типа (СД2).

Материалы и методы: проведен комплексный поиск в электронных базах данных, в том числе PubMed/Medline, Web of Science, Scopus, о роли рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом на кардиометаболические показатели при метаболических заболеваниях.

Результаты: показана актуальность исследований идентификации структурных детерминант, ответственных за связывание и активацию PPAR. Их вклад особенно актуален в характеристике и оптимизации новых модуляторов PPAR различного происхождения с учетом их профилей активности, селективности и безопасности. Идентификация известных агонистов PPAR, обнаруженных в продуктах питания, вносит потенциальный вклад в комплексное лечение пациентов СД2. Рецепторы PPAR играют ключевую роль в метаболизме липидов и гомеостазе глюкозы, а также в профилактике и лечении метаболических заболеваний.

Заключение: дальнейшие исследования по изучению роли агонистов PPAR различных изоформ открывают новые перспективы с использованием диетических и лекарственных методов лечения при ряде метаболических заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом; сахарный диабет 2 типа, хронические неинфекционные заболевания.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование. Научно-исследовательская работа по подготовке рукописи проведена за счет средств госбюджета на выполнение государственного задания по НИР.

The role of peroxis proliferator-activated receptors in metabolic diseases

R. I. Alekseeva¹, Kh. Kh. Sharafetdinov^{1,2,3}, O. A. Plotnikova¹,
V. V. Pilipenko¹, E. Yu. Sorokina¹

¹ Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

³ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

SUMMARY

Aim: to analyze and summarize literature data on the effect of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) on cardiometabolic parameters in chronic non-infectious diseases, including type 2 diabetes mellitus.

Materials and methods: a comprehensive search was conducted in electronic databases, including PubMed/Medline, Web of Science, Scopus, on the role of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) on cardiometabolic parameters in type 2 diabetes mellitus.

Results: the relevance of research into the identification of structural determinants responsible for the binding and activation of PPAR is shown. Their contributions are particularly relevant in the characterization and optimization of new PPAR modulators of different origins, taking into account their activity, selectivity and safety profiles. Identification of known PPAR agonists found in foods makes a potential contribution to the comprehensive treatment of patients with type 2 diabetes. PPAR receptors play a key role in lipid metabolism and glucose homeostasis, as well as in the prevention and treatment of metabolic diseases.

Conclusion: further research on the role of PPAR agonists of various isoforms opens up new perspectives with the use of dietary and drug therapies in a number of metabolic diseases.

KEYWORDS: peroxisome proliferator-activated receptors; type 2 diabetes mellitus, chronic noncommunicable diseases.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Financing. Research work on the preparation of the manuscript was carried out at the expense of the state budget for the implementation of the state assignment for research.

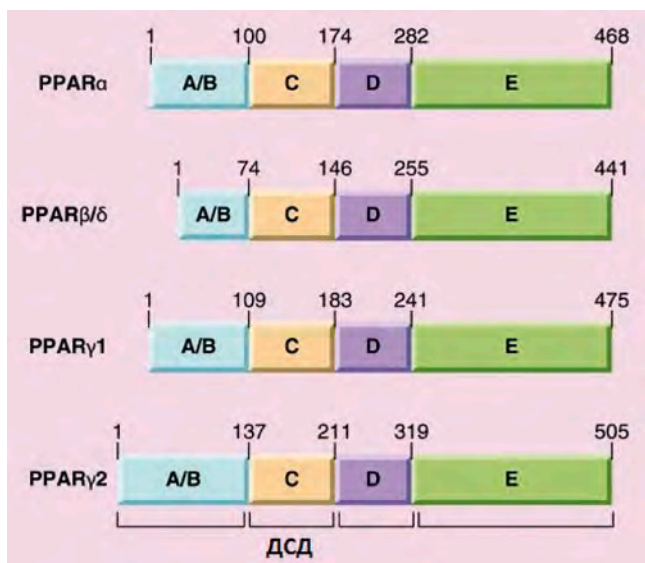


Рисунок 1. Схематическое изображение основных доменов PPAR [цитировано по Han L.]

Введение

Сахарный диабет 2 типа (СД2) – метаболическое заболевание, обусловленное взаимодействием генетических факторов и факторов окружающей среды [1–2]. Исследования генетических вариаций и ассоциаций являются эффективным инструментом для изучения многофакторных взаимодействий и обеспечения всесторонней протекции и лечения метаболических заболеваний.

К настоящему времени появляется все больше данных о роли рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptor – PPAR), в развитии метаболических заболеваний, включая СД2 [3]. PPAR представляет собой ядерные рецепторы, которые принимают участие в регуляции ряда воспалительных и иммунных процессов, метаболизме пищевых веществ и энергетическом гомеостазе; выполняют разнообразные физиологические функции, включая развитие и дифференцировку клеток. Изучение молекулярных механизмов, с помощью которых функционируют рецепторы PPAR, позволит контролировать их активность при ряде метаболических заболеваний. Учитывая роль ядерных рецепторов в работе иммунной системы и воспалении [4], становится очевидным потенциал ядерных рецепторов как универсальной мишени при лечении хронических неинфекционных заболеваний (ХНЗ), тесно ассоциированных с субклиническим воспалением (ожирение, СД2, сердечно-сосудистые заболевания – ССЗ).

В настоящее время известны три изоформы PPAR: PPAR- α , γ и β/δ , и они играют важную роль в качестве регуляторов глюкозы, метаболизма липидов и энергетического гомеостаза. PPAR- α могут активироваться природными лигандами, включая насыщенные, мононенасыщенные и полиненасыщенные жирные кислоты и их метаболиты. Синтетические агонисты рецепторов PPAR- α (фибраты) и агонисты PPAR- γ (тиазолидиндионы) используются для коррекции гипертриглицеридемии и лечения СД2 соответственно. Воздействие на PPAR может приводить к влиянию на митохондриальный и энергетический метаболизм,

но лекарственные препараты, воздействующие на данную изоформу рецепторов, пока недоступны. В настоящее время активно изучаются лекарственные препараты – агонисты рецепторов PPAR при лечении метаболических заболеваний, включая дислипидемию и СД2, воспалительные/аутоиммунные, неврологические заболевания, а также некоторые виды рака. Используя полученные данные, Lin Y. и соавт. [5] сходятся во мнении, что необходимы фундаментальные исследования для выяснения молекулярных механизмов избирательного действия PPAR. Структуру PPAR изучали Han L. и соавт. [6], схематическое изображение основных доменов рецептора представлено на *рисунке 1*.

Ядерные рецепторы – PPAR- α , PPAR- β/δ и PPAR- γ – построены по одному принципу и содержат ряд доменов. Структура рецепторов представлена на *рисунке 1* и включает лиганд-независимый домен трансактивации (или домен A/B); ДНК-связывающий домен PPAR (ДСД), который способствует связыванию рецептора с ДНК в промоторной области генов-мишеней; домен D действует как сайт стыковки для кофакторов, а также соединяет ДСД с лиганд-связывающим доменом (E); концевой домен E, который отвечает за специфичность лиганда и является местом связывания коактиваторов и корепрессоров.

Рецепторы PPAR активно изучаются в гепатологической и кардиологической практике. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является наиболее распространенным заболеванием печени. Заболевание является частой причиной трансплантации печени с риском рецидива заболевания даже после трансплантации. Клинические данные Devan A. R. и соавт. [7] показали аномально измененную экспрессию различных изоформ рецепторов, активируемых PPAR (PPAR- $\alpha/\gamma/\delta$) при НАЖБП. Показана также их роль в развитии инсулинорезистентности, образовании активных форм кислорода, накоплении липидов в печени. Также широко изучается роль PPAR в кардиологической практике. Например, у типичного блокатора ангиотензиновых рецепторов с высоким профилем безопасности и фармакокинетики, широко используемого в терапевтической практике в качестве гипотензивного лекарственного препарата (телмисартана), есть дополнительная точка воздействия – он является агонистом PPAR- γ/α . Телмисартан показал свое плеiotропное действие в коррекции нарушений углеводного обмена/инсулинорезистентности: использование телмисартана приводит к снижению уровня глюкозы и атерогенных липидов крови, восстанавливает чувствительность к инсулину, а также способствует уменьшению жира в печени при НАЖБП [7].

Транскрипционное функционирование PPAR представлено на *рисунке 2*.

Так, PPAR- α играет решающую роль в катаболизме липидов, что особенно важно учитывать при лечении пациентов с НАЖБП. Другая изоформа, PPAR- γ , имеет самую высокую экспрессию в жировой ткани и ограниченную экспрессию в печени, где он в основном действует как сенситизатор инсулина. Недавние клинические исследования [7] показали повышенную экспрессию PPAR- γ

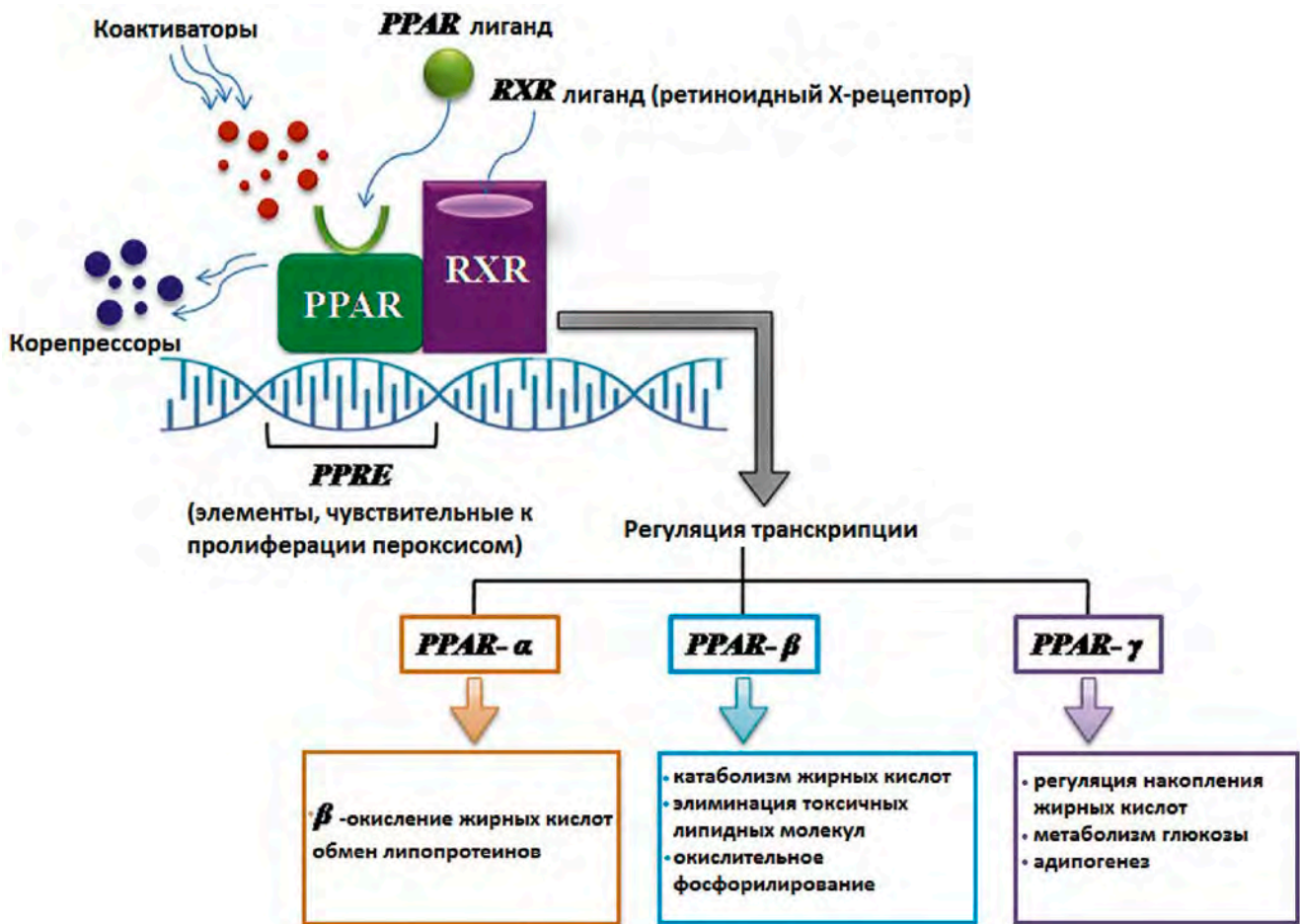


Рисунок 2. Транскрипционное функционирование PPAR [цитировано по Devan A. R.]

в печени у пациентов с НАЖБП. PPAR-δ в основном экспрессируется в мышцах и жировой ткани, где он координирует бета-окисление жирных кислот. Таким образом, нарушение активности или экспрессии специфических изоформ PPAR может способствовать развитию метаболических нарушений в печени (рис. 2). В этом отношении PPAR представляет собой важную молекулярную мишень для лечения метаболических заболеваний.

Поскольку одной из целей данной статьи был обзор недавних исследований, касающихся рецепторов, активируемых PPAR, мы рассмотрели несколько работ относительно их влияния по различным медицинским направлениям. Так, спектр научного интереса включает и офтальмологическую практику. Ишемические заболевания глаз связаны с различными нарушениями, включая возрастную дегенерацию желтого пятна, диабетическую ретинопатию, глаукому и повреждение роговицы. Известно, что рецепторы PPAR-α участвуют в регуляции метаболизма липидов, окисления жирных кислот и гомеостазе глюкозы/инсулина. Использование лекарственных препаратов, активирующих рецепторы PPAR-α, было предложено в качестве многообещающей терапевтической тактики при лечении ишемических/возрастных поражений глаз [8].

Активность рецепторов PPAR имеет значение для разработки новых методов лечения и нейродегенеративных заболеваний, в частности болезни Альцгеймера. Рецепторы

PPAR-α, PPAR-β/δ и PPAR-γ влияют на течение нейродегенеративных заболеваний. Агонисты PPAR-α и PPAR-γ могут обеспечивать нейропротекцию, модулируя митохондриальную динамику через окислительно-восстановительную систему [9].

Изменения в социальном поведении, включая социальную изоляцию, повышают риск развития связанных со стрессом расстройств, таких как депрессивное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, которые имеют нейровоспалительный этиопатогенетический компонент. Рецепторы PPAR-α, как недавно обнаружили Matrisciano F. и соавт. [10], участвуют в регуляции эмоционального поведения, представляют собой активируемый лигандом ядерный рецептор и фактор транскрипции, который после стимуляции эндогенными или синтетическими лигандами может вызывать нейропротекторные эффекты путем модуляции нейровоспаления, а также корректировать тревожные и депрессивные расстройства за счет усиления биосинтеза нейростероидов. В исследовании [10] при 4-недельной социальной изоляции мышей снижение экспрессии PPAR-α в гиппокампе было связано с повышенным уровнем метилированных цитозин CpG – богатых фрагментов гена рецепторов PPAR-α и недостаточным биосинтезом нейростероидов. Этот эффект был связан с повышением активности гистоновых деацетилаз (HDAC)1, белков, связывающих метилцитозин (MeCP)2,

и снижением экспрессии транслокатора ten-eleven (TET)2, что способствует гиперметилованию. Эти изменения были связаны с повышением TLR-4 и провоспалительных маркеров (например, TNF- α), опосредованных передачей сигналов NF- κ B в гиппокампе мышей. Это исследование является первым свидетельством эпигенетической регуляции рецепторов PPAR- α в головном мозге, вызванной стрессом. Стресс социальной изоляции может представлять собой фактор риска психических расстройств, связанных с дефицитом нейростероидов, а воздействие на эпигенетические метки, связанные с подавлением рецепторов PPAR- α , может явиться действенным терапевтическим подходом при этой патологии.

Степень активации, от частичной до полной, наряду с селективностью по отношению к различным изоформам рецепторов PPAR- α , PPAR- γ и PPAR- β/δ сильно влияет на терапевтическую эффективность и профиль безопасности агонистов PPAR. Таким образом, сочетание активности модуляторов PPAR и селективности их действия определяют идентификацию и рационализацию их действия. В последние годы внимание исследователей было привлечено к структурному разнообразию молекулярных каркасов морских организмов (рыб, водорослей, ракообразных и др.) с целью разработки и синтеза селективных агонистов PPAR- α . Авторы исследования [11] полагают, что появление лекарственных препаратов – агонистов PPAR, в том числе морского происхождения, может привести к появлению дополнительной опции в лечении метаболических, воспалительных и нейродегенеративных заболеваний.

Li S. и соавт. [12] в своей работе сосредоточились на изучении функции и механизмах действия рецепторов PPAR- α при ССЗ, а также полиморфизмах и механизмах фармакогенетического действия ядерных рецепторов. Противовоспалительное действие PPAR- α при ССЗ связано с ингибированием провоспалительных сигнальных путей и улучшением липидного профиля. PPAR- α также модулирует активность эндотелиальной синтазы оксида азота, регулирует работу ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, имеющей решающее действие при нарушении сосудистого тонуса при кардиальной патологии. Полиморфизмы гена PPAR- α связаны с некоторыми сердечно-сосудистыми факторами риска, такими как дислипидемия, ремоделирование миокарда, могут воздействовать на риск развития ишемической болезни сердца. В настоящее время разрабатываются и используются в клинических условиях новые препараты PPAR- α с широким диапазоном безопасности и терапевтическим потенциалом при метаболическом синдроме и ССЗ.

Медикаментозные и немедикаментозные вмешательства, воздействующие на рецепторы PPAR- α , которые играют ключевую роль в метаболизме липидов и гомеостазе глюкозы, могут быть использованы в профилактике и лечении метаболических заболеваний. Природные соединения, включая пищевые, в том числе фитохимические вещества, являются лигандами или модуляторами PPAR- α . Был проведен анализ для скрининга лигандов и модуляторов PPAR- α в рационе питания. В обзоре Yang H. и соавт. [13] обсуждаются последние данные относительно

рецепторов PPAR- α , включая их структуру, функцию, а также исследуются скрининговые анализы лигандов и модуляторов, суммируются различные типы диетических лигандов и модуляторов PPAR- α .

Известно, что ССЗ являются глобальным бременем для здоровья во всем мире. Хотя низкоуглеводные диеты могут положительно влиять на риск ССЗ, их профилактические эффекты остаются неоднозначными. Vujo S. и соавт. [14] исследовали влияние низкоуглеводной диеты на прогрессирование сердечной недостаточности у мышей. Показано, что низкоуглеводная диета с включением растительного жира способствовала снижению прогрессирования заболевания, тогда как такая же диета с включением животного жира приводила к активации воспаления и прогрессированию кардиальной дисфункции. В сердце мышей был активирован рецептор PPAR- α , который регулирует метаболизм липидов и воспаление, при этом в исследовании показана критическая роль PPAR- α в предотвращении прогрессирования заболевания.

Белки PPAR, как факторы транскрипции, участвуют в регуляции экспрессии сотен генов, которые связаны с различными метаболическими путями, изменения которых в результате носительства генетических полиморфизмов могут увеличить риск развития метаболических заболеваний, в том числе и СД2.

В последние годы появляется все больше исследований о влиянии полиморфизмов генов PPAR на кардиометаболический риск. Li S. и соавт. [15] изучали взаимосвязь между полиморфизмами rs1801282 и rs3856806 в гене ядерного рецептора PPAR- γ и индексом ожирения, а также уровнем сывороточных липидов. Исследователи пришли к выводу, что аллель G полиморфизма rs1801282 обеспечивает повышенный риск развития ожирения и гиперхолестеринемии, тогда как аллель T полиморфизма rs3856806 выполняет защитную роль против дислипидемии, что может частично объяснить связь между этими полиморфизмами и ССЗ.

Несмотря на то что избыточная масса тела/ожирение широко распространены во всем мире и, очевидно, имеют генетическую предрасположенность, описана большая изменчивость среди различных популяций. Castro G. V. и соавт. [16] проанализировали связь генетических полиморфизмов: rs1801282 (ген PPARG), rs8192678 (ген PPARGC1A), rs9939609 (ген FTO) и rs17782313 (ген MC4R) с избыточной массой тела и ожирением у 4084 человек (1844 с избыточной массой тела и ожирением и 2240 с нормальным индексом массы тела – ИМТ) населения Бразилии. Результаты генотипирования показали, что полиморфизм гена PPARG является наиболее ассоциированным вариантом как у лиц с избыточной массой тела, так и с ожирением, однако эта связь была выявлена только у женщин.

Pacilli A. и соавт. [17] предприняли попытку связать генетический компонент, а именно полиморфизм rs1801282 PPAR- γ 2, с риском смертности от всех причин у лиц с СД2. Результаты не показали значимой связи между этими показателями. Несмотря на то что генетический компонент влияет на риск развития и прогрессирования СД2, фармакодинамику используемых лекарственных препаратов,

своевременно назначенные профилактические и лечебные мероприятия вносят существенный вклад в течение заболевания и связанные с ним осложнения.

Целью исследования Saremi L. и соавт. [18] было определение связи между полиморфизмом rs180128 (Pro12Ala) гена PPAR- γ 2 и риском ИБС у пациентов СД2 в иранской популяции. В исследование были включены 145 пациентов с СД2 и ишемической болезнью сердца (ИБС) в анамнезе, а также 145 лиц соответствующего пола без ИБС и СД2 в анамнезе. Генотип GC был связан со значительно повышенным риском ИБС по сравнению с генотипом CC (скорректированное ОШ=2,66, 95% ДИ=1,5–29,5, $p<0,01$). Средний уровень триглицеридов и общего холестерина был достоверно выше у носителей генотипа CC, чем у носителей генотипа GC, как в основной, так и в контрольной группах ($p<0,05$). Средний уровень глюкозы в крови натощак был достоверно выше у носителей генотипа CC по сравнению с носителями генотипа GC в основной группе ($p<0,05$). Среднее значение креатинина, показателей липидного профиля, микроальбуминурии и гликированного гемоглобина не имело существенных различий между носительством генотипов CC и GC в обеих группах ($p>0,05$). Таким образом, полиморфизм PPAR- γ 2 Pro12Ala может быть важным индикатором повышенного риска ИБС у лиц с СД2 в иранской популяции.

Cheng F. и соавт. [19] провели метаанализ для оценки связи между полиморфизмом rs1801282 гена PPAR- γ и развитием ишемического инсульта. Результаты показали, что полиморфизм C/G rs1801282 играет важную роль в развитии ишемического инсульта (GG против CC: ОШ=2,17, 95% ДИ=1,09–4,35, $p=0,03$, $I^2=0\%$; GG против CC+ КГ: ОШ=2,15, 95% ДИ=1,07–4,32, $p=0,03$, $I^2=0\%$). В исследовании не наблюдалось значимой связи между полиморфизмом C/T rs3856806 и риском ишемического инсульта.

Rodrigues A. P.D.S. и соавт. [20] изучали связь между вариантом rs1801282 (Pro12Ala) гена PPAR γ 2 с показателями состава тела, метаболическими маркерами, потреблением пищи и физической активностью у пациентов с ожирением. В исследование были включены 150 пациентов с ожирением (индекс массы тела ≥ 35 кг/м²) из Центральной Бразилии. Проводился анализ состава тела, метаболических параметров, физической активности и рациона питания. Лица с ожирением, несущие аллель Ala полиморфизма PPAR γ 2 Pro12Ala, имели более высокие показатели ожирения и артериального давления, в то время как для полиморфизма IL6–174G >C ассоциаций обнаружено не было.

Среди некодирующих генетических полиморфизмов наиболее изученным является rs4253778, расположенный в интроне 7 гена PPARA. В целом ряде работ показано, что носительство специфических аллелей в этой точке связано с изменениями экспрессии самого гена PPAR- α . Так, аллель C ассоциирована с более низкой экспрессией гена PPAR- α , что, в свою очередь, может привести к слабой стимуляции экспрессии генов, контролируемых PPAR. Гомозиготы CC имеют значительно более высокие уровни общего холестерина и холестерина ЛПНП, что увеличивает риск развития ИБС и инфаркта миокарда [21].

Генетические факторы и образ жизни считаются решающими детерминантами развития/прогрессирования метаболических изменений и связанных с ним осложнений. Однако имеются убедительные данные, что несбалансированное потребление пищевых веществ, воздействие ксенобиотиков, злоупотребление психоактивными веществами со стороны матери может нарушать развитие плода, тем самым вызывая дисфункцию жировой ткани плода и β -клеток поджелудочной железы. В метаболизме глюкоза/инсулин могут наблюдаться стойкие адаптивные изменения, включая снижение способности к секреции инсулина и развитие инсулинорезистентности. Эти изменения могут привести к увеличению способности накапливать жир, что предрасполагает к развитию ожирения и СД2. Vaiserman A. и соавт. [22] показали, что изменение эпигенетической регуляции экспрессии генов, связанное с недоеданием или несбалансированным потреблением пищевых веществ во внутриутробном состоянии, значительно увеличивает риск развития метаболических нарушений, включая СД2 в более позднем возрасте.

В заключение хотелось бы отметить, что исследования и действия, направленные на профилактику метаболических заболеваний, включая СД2, как показали результаты многочисленных исследований, свидетельствуют о том, что развитие СД2 может быть предотвращено путем изменения основных факторов риска (ожирение, низкая физическая активность, неоптимальное питание) [23]. Важным средством профилактики и лечения хронических неинфекционных заболеваний является разработка и внедрение комплексных образовательных программ в области здорового питания [24].

Исследования, проведенные за последние несколько десятилетий [25], демонстрируют тесную связь генетических факторов и факторов окружающей среды (ожирения, неправильного питания, отсутствия физической активности, старения и др.) при развитии хронических неинфекционных заболеваний. Полученные результаты могут быть использованы для оценки риска развития кардиометаболических заболеваний, с особым акцентом на профилактическую медицину. Немаловажным фактором в восстановлении выявленных нарушенных кардиометаболических изменений данной категории пациентов является адекватная диетотерапия, сбалансированная по основным макро- и микронутриентам, обогащенная целым рядом биологически активных веществ [26].

Следует обратить внимание, что при составлении диетологических рекомендаций пациентам кардиометаболического профиля акцент должен делаться не на отдельных пищевых веществах или продуктах, а на модели (паттерне) питания, что позволяет учесть закономерности влияния диеты на здоровье в целом [27].

Список литературы / References

1. Драпкина О. М., Концевая А. В., Калинина А. М., Авдеев С. Н., Агальцов М. В., Александрова Л. М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022; 21 (4): 3235. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3235. EDN DNBVAT.
Drapkina O. M., Kontsevaya A. V., Kalinina A. M., Avdeev S. N., Agaltsov M. V., Alexandrova L. M. et al. Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022; 21 (4): 3235. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3235. EDN DNBVAT.

2. Клинические рекомендации. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й вып. (доп.). М., 2021. DOI: 10.14341/DM12802 Clinical recommendations. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Ed. I.I. Dedova, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorova. – 10th edition (updated). M., 2021. (In Russ.). DOI: 10.14341/DM12802
3. Valeeva F. V., Medvedeva M. S., Khasanova K. B., Valeeva E. V., Kiseleva T. A., Egorova E. S., Pickering C., Ahmetov I. I. Association of gene polymorphisms with body weight changes in prediabetic patients. *Mol Biol Rep.* 2022 Jun; 49 (6): 4217–4224. DOI: 10.1007/s11033-022-07254-y
4. Bougarne N., Weyers B., Desmet S. J., Deckers J., Roy D. W., Staels B., De Bosscher K. Molecular Actions of PPARα in Lipid Metabolism and Inflammation. *Endocr Rev.* 2018 Oct 1; 39 (5): 760–802. DOI: 10.1210/er.2018-00064
5. Lin Y., Wang Y., Li P. F. PPARα: An emerging target of metabolic syndrome, neurodegenerative and cardiovascular diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Dec 16; 13: 1074911. DOI: 10.3389/fendo.2022.1074911
6. Han L., Shen W. J., Bittner S., Kraemer F. B., Azhar S. PPARs: regulators of metabolism and as therapeutic targets in cardiovascular disease. Part I: PPAR-α. *Future Cardiol.* 2017 May; 13 (3): 259–278. DOI: 10.2217/fca-2016-0059
7. Devan A. R., Nair B., Kumar A. R., Nath L. R. An insight into the role of telmisartan as PPAR-γ/α dual activator in the management of nonalcoholic fatty liver disease. *Biotechnol Appl Biochem.* 2022 Apr; 69 (2): 461–468. DOI: 10.1002/bab.2123
8. Lee D., Tomita Y., Negishi K., Kurihara T. Therapeutic roles of PPARα activation in ocular ischemic diseases. *Histol Histopathol.* 2023 Apr; 38 (4): 391–401. DOI: 10.14670/HH-18-542
9. Durai P., Beeraka N. M., Ramachandrapa H. V. P., Krishnan P., Gudur P., Raghavendra N. M., Ravanappa P. K. B. Advances in PPARs Molecular Dynamics and Gltaxones as a Repurposing Therapeutic Strategy through Mitochondrial Redox Dynamics against Neurodegeneration. *Curr Neuropharmacol.* 2022; 20 (5): 893–915. DOI: 10.2174/1570159X19666211109141330
10. Matrisciano F., Pinna G. PPAR-α Hypomethylation in the Hippocampus of Mice Exposed to Social Isolation Stress Is Associated with Enhanced Neuroinflammation and Aggressive Behavior. *Int. J. Mol. Sci.* 2021 Oct 1; 22 (19): 10678. DOI: 10.3390/ijms221910678
11. D'Aniello E., Amodeo P., Vitale R. M. Marine Natural and Nature-Inspired Compounds Targeting Peroxisome Proliferator Activated Receptors (PPARs). *Mar Drugs.* 2023 Jan 26; 21 (2): 89. DOI: 10.3390/md21020089
12. Li S., Yang B., Du Y., Lin Y., Liu J., Huang S., Zhang A., Jia Z., Zhang Y. Targeting PPARα for the Treatment and Understanding of Cardiovascular Diseases. *Cell Physiol Biochem.* 2018; 51 (6): 2760–2775. DOI: 10.1159/000495969
13. Yang H., Xiao L., Wang N. J. Peroxisome proliferator-activated receptor α ligands and modulators from dietary compounds: Types, screening methods and functions. *Diabetes.* 2017 Apr; 9 (4): 341–352. DOI: 10.1111/1753-0407.12506
14. Bujo S., Toko H., Ito K., Koyama S., Ishizuka M., Umei M., Yanagisawa-Murakami H., Guo J., Zhai B., Zhao C., Kishikawa R., Takeda N., Tsushima K., Ikeda Y., Takimoto E., Morita H., Harada M., Komuro I. Low-carbohydrate diets containing plant-derived fat but not animal-derived fat ameliorate heart failure. *Sci Rep.* 2023 Mar 9; 13 (1): 3987. DOI: 10.1038/s41598-023-30821-7
15. Li S., He C., Nie H., Pang Q., Wang R., Zeng Z., Song Y. G Allele of the rs1801282 Polymorphism in PPARγ Gene Confers an Increased Risk of Obesity and Hypercholesterolemia, While T Allele of the rs3856806 Polymorphism Displays a Protective Role Against Dyslipidemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Jun 29; 13: 919087. DOI: 10.3389/fendo.2022.919087
16. Castro G. V., Latorre A. F. S., Korndorfer F. P., de Carlos Bock L. K., Lojgren S. E. The Impact of Variants in Four Genes: MC4R, FTO, PPARG and PPARGC1A in Overweight and Obesity in a Large Sample of the Brazilian Population. *Biochem Genet.* 2021 Dec; 59 (6): 1666–1679. DOI: 10.1007/s10528-021-10079-2
17. Pacilli A., Prudente S., Copetti M., Fontana A., Mercuri L., Bacci S., Marucci A., Alberico F., Viti R., Palena A., Lamacchia O., Cignarelli M., De Cosmo S., Trischitta V. The PPARγ2 P12A polymorphism is not associated with all-cause mortality in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrine.* 2016 Oct; 54 (1): 38–46. DOI: 10.1007/s12020-016-0906-9
18. Saremi L., Loffiphanah S., Feizi F., Ghaffari ME, Babaniamansour S, Salfatanpour Z. Association between PRO12Ala polymorphism of PPARγ2 gene and coronary artery disease in Iranian population with type two diabetes mellitus. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2022 Apr-Jun; 18 (2): 139–144. DOI: 10.4183/aeb.2022.139
19. Cheng F., Si X. M., Yang G. L., Zhou L. Relationship between PPAR-γ gene polymorphisms and ischemic stroke risk: A meta-analysis. *Brain Behav.* 2021 Dec; 11 (12): e2434. DOI: 10.1002/brb3.2434
20. Rodrigues A. P. D. S., Rosa L. P. S., da Silva H. D., Silveira-Lacerda EP, Silveira EA. The Single Nucleotide Polymorphism PPARγ2 Pro12Ala Affects Body Mass Index, Fat Mass, and Blood Pressure in Severely Obese Patients. *J Obes.* 2018 Dec 12; 2018:2743081. DOI: 10.1155/2018/2743081
21. Maciejewska-Skrendo A., Massidda M., Tocco F., Leźnicka K. The Influence of the Differentiation of Genes Encoding Peroxisome Proliferator-Activated Receptors and Their Coactivators on Nutrient and Energy Metabolism. *Nutrients.* 2022 Dec 18; 14 (24): 5378. DOI: 10.3390/nu14245378. PMID: 36558537; PMCID: PMC9782515.
22. Vaiserman A., Lushchak O. Developmental origins of type 2 diabetes: Focus on epigenetics. *Ageing Res Rev.* 2019 Nov; 55: 100957. DOI: 10.1016/j.arr.2019.100957
23. Шарифетдинов Х.Х., Плотникова О.А., Алексеева Р.И., Пилипенко В.В., Алексеев В.А. Паттерны питания при сахарном диабете 2-го типа, основанные на принципах доказательной медицины. *Вопросы диетологии.* 2022; 12 (4): 11–22. DOI: 10.20953/2224-5448-2022-4-11-22
24. Шарифетдинов Х.Х., Плотникова О.А., Алексеева Р.И., Пилипенко В.В., Алексеев В.А. Evidence-based nutritional patterns for type 2 diabetes prevention and treatment. *Vopr. diétol. (Nutrition).* 2022; 12(4): 11–22. (In Russ.). DOI: 10.20953/2224-5448-2022-4-11-22
25. Погужева А.В., Тармаева И.Ю. Образовательные программы – эффективный механизм профилактики и лечения ожирения. *Вопросы диетологии.* 2022; 12 (4): 43–49. DOI: 10.20953/2224-5448-2022-4-43-49
26. Погужева А.В., Тармаева И.Ю. Educational programs: an effective mechanism for preventing and treating obesity. (Nutrition). 2022; 12 (4): 43–49. (In Russ.). DOI: 10.20953/2224-5448-2022-4-43-49
27. Ling C., Bacos K., Rönn T. Epigenetics of type 2 diabetes mellitus and weight change – a tool for precision medicine? *Nat Rev Endocrinol.* 2022 Jul; 18 (7): 433–448. DOI: 10.1038/s41574-022-00671-w
28. Гаппарова К.М., Чехонина Ю.Г. Роль специализированных пищевых продуктов в диетотерапии ожирения. *Вопросы диетологии.* 2023; 13 (3): 50–54. DOI: 10.20953/2224-5448-2023-3-50-54
29. Гаппарова К.М., Чехонина Ю.Г. Role of specialized food products in dietary treatment for obesity. *Vopr. diétol. (Nutrition).* 2023; 13 (3): 50–54. (In Russ.). DOI: 10.20953/2224-5448-2023-3-50-54
30. Пилипенко В.И., Исаков В.А. Методика анализа пищевых паттернов. *Вопросы диетологии.* 2023; 13 (3): 25–31. DOI: 10.20953/2224-5448-2023-3-25-31
31. Пилипенко В.И., Исаков В.А. Methods for dietary pattern analysis. *Vopr. diétol. (Nutrition).* 2023; 13 (3): 25–31. (In Russ.). DOI: 10.20953/2224-5448-2023-3-25-31

Статья поступила / Received 31.06.24
 Получена после рецензирования / Revised 02.07.24
 Принята в печать / Accepted 05.07.24

Сведения об авторах

Алексеева Равиля Исмаиловна, к.м.н., научный сотрудник отделения обмена веществ и диетотерапии¹. E-mail: ravial@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4129-6971

Шарифетдинов Хайдер Хамзярович, д.м.н., зав. отделением болезней обмена веществ и диетотерапии¹, профессор кафедры диетологии и нутрициологии², профессор кафедры гигиены питания и токсикологии³. E-mail: sharafandr@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6061-0095

Плотникова Оксана Александровна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения болезней обмена веществ и диетотерапии¹. E-mail: plot_oks@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6061-0095

Пилипенко Виктория Владимировна, к.м.н., научный сотрудник отделения болезней обмена веществ и диетотерапии¹. E-mail: kushonok9@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0628-0854

Сорокина Елена Юрьевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории демографии и эпидемиологии питания¹. ORCID: 0000-0002-6530-6233

¹ ФБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва, Россия

² ФБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

³ ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Автор для переписки: Шарифетдинов Хайдер Хамзярович. E-mail: sharafandr@mail.ru

Для цитирования: Алексеева Р.И., Шарифетдинов Х.Х., Плотникова О.А., Пилипенко В.В., Сорокина Е.Ю. Роль рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом, при метаболических заболеваниях. *Медицинский алфавит.* 2024; (16): 19–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-16-19-24>

About authors

Alekseeva Ravilya I., DM Sci (habil.), researcher at Dept of Metabolic Diseases and Diet Therapy¹. E-mail: ravial@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4129-6971

Sharafetdinov Khayder Kh., PhD Med, head of Dept of Metabolic Diseases and Diet Therapy¹, professor at Dept of Diets and Nutrition², professor at Dept of Food Hygiene and Toxicology³. E-mail: sharafandr@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6061-0095

Plotnikova Oksana A., PhD Med, senior researcher at Dept of Metabolic Diseases and Diet Therapy¹. E-mail: plot_oks@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6061-0095

Pilipenko Victoria V., PhD Med, research associate at Dept of Metabolic Diseases and Diet Therapy¹. E-mail: kushonok9@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0628-0854

Sorokina Elena Yu., PhD Med, leading research associate at Laboratory of Demography and Epidemiology of Nutrition¹. ORCID: 0000-0002-6530-6233

¹ Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

Corresponding author: Sharafetdinov Khayder Kh. E-mail: sharafandr@mail.ru

For citation: Alekseeva R.I., Sharafetdinov Kh. Kh., Plotnikova O.A., Pilipenko V.V., Sorokina E. Yu. The role of peroxisome proliferator-activated receptors in metabolic diseases. *Medical alphabet.* 2024; (16): 19–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-16-19-24>

