

РЕЦЕПТОРЫ, АКТИВИРУЕМЫЕ ПРОЛИФЕРАТОРАМИ ПЕРОКСИСОМ, И ИХ КОАКТИВАТОР — PGC-1 α — В ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ МИОКАРДА

Расин М. С.

Рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом (PPAR) α и β/δ управляют экспрессией генов окисления жирных кислот (ЖК), являющихся источником 70-90% АТФ в миокарде. PPAR α контролирует окисление ЖК и влияет на энергетический гомеостаз миокарда, главным образом, через поставку циркулирующих ЖК из печени, а PPAR γ предохраняет миокард от избытка ЖК и липотоксичности путем перераспределения потоков ЖК в адипоциты. PPAR β/δ является главным регулятором липидного обмена в мышцах, составляющих до 50% массы тела. Система PPAR/PGC-1 α (главным образом, PPAR α /PGC-1 α) контролирует биогенез митохондрий и, таким образом, обеспечивает возможность приспособления миокарда к внезапно возникающей (стрессорной) нагрузке. Экспрессия PPAR α /PGC-1 α увеличивается при физиологических формах гипертрофии миокарда: в постнатальном развитии и физической тренировке и уменьшается при патологических формах гипертрофии миокарда и сердечной недостаточности. Дисфункция регуляторной системы — PPAR/PGC-1 α может быть одним из патогенетических механизмов развития кардиомиопатий, а сигнальные пути этой системы — объектом терапевтических воздействий.

Российский кардиологический журнал 2014, 11 (115): 88–92
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-11-88-92>

Ключевые слова: рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом; жирные кислоты; энергетический гомеостаз миокарда; сердечная недостаточность.

PEROXYSOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTORS AND THEIR COACTIVATOR — PGC-1 α — IN PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY OF MYOCARDIUM

Rasin M. S.

The receptors, activated by peroxysome proliferators (PPAR) α and β/δ do rule the gene expression of fatty acids (FA), that are the source of 70-90% ATP in myocardium. PPAR α controls FA oxydation and influences myocardial energy metabolism homeostasis, mostly through the supplement of circulating FA from the liver, and PPAR γ prevent the excess of FA in myocardium with lipotoxicity prevented by switching the flow of FA to adipocytes. PPAR β/δ is the main regulator of lipid metabolism on muscles, that are 50% of body mass. The PPAR/PGC-1 α system (mostly PPAR α /PGC-1 α) controls the biogenesis of mitochondria and hence makes available the possibility to adaptate myocardium for sudden (stress) exertion. Expression of PPAR α /PGC-1 α increases in physiologic forms of myocardial hypertrophy: in postnatal period and physical entraining, and decreases in pathological forms of myocardial hypertrophy and heart

Миокард нуждается в постоянном притоке АТФ, которая генерируется либо в цитоплазме путем анаэробного гликолиза, либо в митохондриях путем окисления жирных кислот (ЖК) или пирувата. Аэробный процесс дает во много раз больше энергии, чем анаэробный, однако зависит от постоянного притока кислорода и ЖК. И то, и другое постоянно меняется, как и энергетическая потребность миокарда. Сердце обладает удивительной пластичностью в координации и переключении производства энергии с одного пути на другой. Это обеспечивается как аллостерической регуляцией активности ферментов гликолиза и окисления ЖК, так и транскрипционной регуляцией их активности. Последняя находится под

ВГУЗ Украинская медицинская стоматологическая академия, Полтава, Украина.

Расин М. С. — профессор кафедры внутренней медицины №3.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
profirasin@gmail.com

АТФ — аденозинтрифосфорная кислота, ЖК — жирные кислоты, РАПП — рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом, ЯТФ — ядерные транскрипционные факторы, ЯФкВ (NF κ B) — ядерный фактор каппа В, RXR — ЯТФ ретиноид-Х-рецептор, ТГ — триглицериды, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ТЗД — тиазолидиноны, ФНО- α — фактор некроза опухоли-альфа, ИЛ-1,6 — Интерлейкин-1,6, CD — кластерный дифференциатор, ПАИ-1 — активатор ингибитора плазмينا-1, ОФ — окислительное фосфорилирование.

Рукопись получена 08.01.2014

Рецензия получена 20.01.2014

Принята к публикации 27.01.2014

failure. Dysfunction of regulatory system PPAR/PGC-1 α might be one of the pathogenetic mechanisms of cardiomyopathy development, and signal pathways for the system - the object for therapeutic interventions.

Russ J Cardiol 2014, 11 (115): 88–92

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-11-88-92>

Key words: receptors, activated by peroxysome proliferators; fatty acids; energy homeostasis of myocardium; heart failure.

SHI Ukraine Medical Stomatology Academy, Poltava, Ukraine.

контролем ядерных транскрипционных факторов (ЯТФ) — рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом (РАПП) [1].

Все три изоформа РАПП: РАПП α , РАПП β/δ и РАПП γ представлены в миокарде. Наиболее экспрессированы РАПП α и РАПП β/δ . Они полностью контролируют окисление ЖК. Все три типа РАПП обладают противовоспалительной активностью. Многие формы кардиомиопатии сопровождаются сдвигом метаболизма энергии в миокарде в сторону преобладания окисления ЖК, что, по ряду данных, играет важную роль в их патогенезе [2]. Большую роль в патологии миокарда играют функциональные и структурные изменения митохондрий. Экспери-

ментальные данные последних лет указывают на роль коактиватора РАПП — PGC-1 α в физиологии и патологии митохондрий [1].

Молекулярный механизм действия, распространение в тканях изомеров РАПП

РАПП принадлежат к суперсемейству из 48 гормональных ЯТФ, осуществляющих транскрипционный контроль внутриклеточного метаболизма и энергетического гомеостаза [3]. Имеется три изомера: РАПП α , РАПП γ и РАПП β/δ , кодируемые различными генами и имеющие различное представительство в тканях. В противоположность другим гормональным ЯТФ, имеющим строго специфичные лиганды (например, глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны), РАПП активируются широким спектром метаболитов и синтетических активаторов с различной структурой и в большей концентрации (2-50 мкмоль/л). Природными лигандами РАПП являются нативные и окисленные жирные кислоты (ЖК) и их производные [3]. РАПП могут изменять синтез белков, действуя непосредственно на ДНК, а также путем трансрепрессии, подавляя активность других ЯТФ, в частности, основного провоспалительного ЯТФ — каппа В (ЯФкВ), активирующего протеин-1 (AT-1) и других, с чем связывают их противовоспалительный эффект. Функциональная активность всех изомеров РАПП осуществляется после их димеризации с внутриядерным протеином — ретиноид-Х-рецептором (RXR). После стимуляции лигандами от димера отщепляется корепрессор и присоединяется коактиватор. Комплекс РАПП/RXR, присоединяясь к специфическим участкам в промотерах генов, активирует транскрипцию множества генов, участвующих в жировом, углеводном обмене, процессах воспаления и пролиферации [3].

РАПП α

РАПП α наиболее распространены в печени, кардиомиоцитах, корковом веществе почек, скелетных мышцах, ЖКТ — тканях с высокой способностью к окислению ЖК. Лигандами РАПП α являются ненасыщенные ЖК с длинной цепью: линолевая, линоленовая и арахидоновая (больше, чем у остальных двух типов РАПП), в концентрациях, близких к физиологическим, и медиаторы воспаления: лейкотриен В₄ и 8(S)-гидрокси-эйкозотетраеновая кислота и, в меньшей степени, насыщенные ЖК, нестероидные противовоспалительные средства и фибраты. Способность последних вызывать бурную пролиферацию пероксисом у грызунов явилась причиной открытия РАПП α [3]. РАПП α контролирует экспрессию наиболее важных, лимитирующих ферментов митохондриального окисления ЖК. Жизненно важная роль РАПП α проявляется при голодании. Голодание у мышцей с удаленным геном РАПП α сопровождается

тяжелой гипогликемией, гипокетонемией и повышенным уровнем неэстерифицированных ЖК в крови, а при питании жирной пищей они накапливают огромное количество жиров в печени, что указывает на дисрегуляцию поглощения и окисления ЖК. РАПП α также увеличивает экспрессию аполипоротеида А1, главного белка ЛПВП. Митохондриальная ГМГ-КоА-синтаза, аполипопротеиды А1 и А2 увеличиваются при активации РАПП α . Это приводит к увеличению ЛП высокой плотности и снижению уровня триглицеридов (ТГ), что является основой позитивного эффекта фибратов у пациентов с гипертриглицеридемией. РАПП α регулирует гомеостаз холестерина, ингибируя его эстерификацию и стимулируя поглощение неэстерифицированного холестерина макрофагами. Исследования при экспериментальном атеросклерозе подтверждают антиатерогенную роль РАПП α [3], что соответствует данным рандомизированных клинических испытаний гемифиброзила у мужчин, страдающих ИБС, выявивших значительное уменьшение инцидентов фатального и нефатального инфаркта миокарда. Этот эффект лишь частично связан с повышением уровня липопротеидов высокой плотности и больше коррелирует с действием РАПП α в макрофагах. Фибраты снижают уровень системного воспаления, уменьшая продукцию провоспалительных цитокинов клетками иммунной системы. В культурах клеток РАПП α угнетает транскрипцию провоспалительных генов путем трансрепрессии NF κ B и AT-1. Таким образом, и на системном, и на тканевом, и на клеточном уровнях РАПП α демонстрируют противовоспалительную активность [4].

РАПП α в сердечной мышце

Добавление к культуре миоцитов агонистов РАПП α или инициация с помощью аденовируса гиперэкспрессии РАПП α индуцирует экспрессию множества генов, вовлеченных в катаболизм ЖК [5], включая транспортеры, эстерификаторы и ферменты бета-окисления. Однако *in vivo* агонисты РАПП α оказывают незначительное влияние на уровень ферментов в миокарде или даже снижают уровень окисления ЖК, что свидетельствует об их действии, главным образом, в печени и влиянии на метаболизм миокарда путем изменения циркулирующих в крови субстратов [6]. Трансгенные мыши с гиперэкспрессией РАПП α демонстрируют активность многих генов и увеличение поглощения и утилизации ЖК [7]. Эти метаболические сдвиги сопровождалась гипертрофией и умеренной систолической дисфункцией и резко увеличивались при инсулинорезистентности (ИР) или богатой жирами диете: стимулах, увеличивающих циркулирующие липиды. Отмечался стеатоз и накопление перекисных продуктов в миокарде, что свидетельствовало о липотоксическом компоненте

кардиомиопатических изменений. Неконтролируемое окисление ЖК, накопление токсических продуктов и перекисей является причиной кардиомиопатии [8]. Мыши с удаленным геном РАПП α демонстрируют ранний миокардиофиброз. Экспрессия ферментов окисления ЖК уменьшена и дальнейшее их падение отмечается при голодании и диабете. Увеличивается также активация транспортера глюкозы (GLUT-4), поглощение глюкозы и ее использование для генерации АТФ. Миокард, интактный у молодых мышей в покое, не способен справляться с нагрузками [9]. Сопоставление гиперэкспрессии и удаления гена РАПП α приводит к заключению, что этот транскрипционный фактор контролирует выбор субстратов, поставляющих миокарду энергию.

РАПП γ

РАПП γ имеет две изоформы — РАПП γ 1 и РАПП γ 2, отличающиеся наличием у последней 30 дополнительных аминокислот в N-терминале. РАПП γ 2 экспрессированы почти исключительно в жировой ткани, тогда как РАПП γ 1 находятся в макрофагах, эндотелии сосудов, толстом кишечнике и селезенке, найдены также в скелетной и сердечной мышце, печени, мочевом пузыре. Основное место действия РАПП γ — жировая ткань и макрофаги [3]. Физиологическая роль состоит в контроле над адипогенезом, кругооборотом ЖК и воспалением. При избыточном питании РАПП γ стимулируют образование новых адипоцитов и направляют избыток ЖК в подкожную, метаболически мало активную жировую ткань. Тем самым они снижают содержание нативных и окисленных ЖК в мышечной ткани и печени, уменьшают липотоксичность, что приводит к восстановлению чувствительности к инсулину [10].

Агонисты РАПП γ — тиазолидиноны (ТЗД) увеличивают экспрессию генов преимущественно в адипоцитах. Активация РАПП γ увеличивает реализацию ЖК из хиломикрон и ЛПОНП в жировой ткани, активирует экспрессию генов транспорта ЖК, их синтез и эстерификацию и продукцию адипонектина. ТЗД снижают уровень ЛПНП, особенно малых плотных частиц [3]. Распространенный мононуклеотидный полиморфизм РАПП γ Pro12Ala с пониженной транскрипционной активностью парадоксально, не только не увеличивает риск развития сахарного диабета 2 типа и атеросклероз, но и частично (на 25%) предохраняет носителей 12Ala аллеля от этих заболеваний [11]. Этот парадокс был отмечен давно и, по мнению ряда авторов, объясняется наличием оптимального диапазона реакции РАПП γ на стимуляцию с одинаковым эффектом как полного прекращения функции, так и чрезмерной стимуляции [12].

РАПП γ угнетает продукцию жировой тканью и макрофагами провоспалительных цитокинов: ФНО- α , ИЛ-6, резистина и других провоспалительных

цитокинов [13]. ТЗД, как и фибраты, обладают противовоспалительной активностью как на системном, так и на локальном уровнях [14]. РАПП γ экспрессированы во всех клетках иммунной системы. Согласно данным, приведенным К. Oshima et al. [14] лиганды РАПП γ снижают экспрессию провоспалительных цитокинов Т-лимфоцитами, увеличивают апоптоз В-лимфоцитов и клеток В-лимфомы. Лиганды РАПП γ угнетают продукцию ИЛ-12 и других цитокинов и хемокинов СХСЛ1, ингибируют созревание дендритных клеток и уменьшают экспрессию CD1a, CD40, CD80, CD83 и хемокинов, что уменьшает способность ДК стимулировать пролиферацию лимфоцитов и их антиген-специфический ответ при воспалении. В многочисленных исследованиях показано, что РАПП γ экспрессированы в нейтрофилах и подавляют их воспалительную миграцию и инфильтрацию в зоны воспаления, в том числе, в зоны атеросклеротического поражения эндотелия [15].

РАПП γ в сердечной мышце

Хотя РАПП γ экспрессированы в сердце незначительно, однако мыши с удаленным геном этого ЯТФ демонстрируют умеренную гипертрофию миокарда без нарушения систолической функции. То же наблюдается и при введении ТЗД [16].

Агонисты РАПП γ не влияют на экспрессию генов окисления ЖК и в культуре миоцитов, и введение их *in vivo* уменьшает их экспрессию в миокарде [17]. РАПП γ оказывает противовоспалительный эффект.

РАПП β/δ

РАПП β/δ в отличие от РАПП альфа и гамма, имеющих ограниченные зоны распределения в тканях, широко распространены. РАПП β/δ является главным регулятором липидного обмена в мышцах, составляющих до 50% массы тела. Активация РАПП β/δ в мышцах, жировой ткани и печени ведет к улучшению липидного профиля и снижению жировых отложений механизмом, аналогичным действию РАПП γ [18]. Селективный агонист РАПП β/δ GW501516 увеличивает уровень циркулирующих ЛПВП, снижает уровень ТГ и инсулина у мышей с СД и макак-резус с ожирением [18]. Это исследование, наряду с другими, стимулирует продвижение GW501516 в клинику для лечения дислипотеидемии и атеросклероза у больных сахарным диабетом 2 типа [18]. РАПП β/δ контролируют воспалительный статус моноцитов/макрофагов частично путем ассоциации/диссоциации с транскрипционным ко-репрессором В-клеточной лимфомы-6 (BCL-6) [19]. В моделях экспериментального АС показано подавление РАПП(ом) β/δ многих провоспалительных факторов и цитокинов: интерферона- γ , ФНО- α , моноцитарного хемоаттрактивного протеина-1, СС-хемокинового

рецептора-2, VCAM-1, ICAM-1, ИЛ-1 и ИЛ-6, интерферона стимулирующего гена 20, CXС-хемокина лиганда-7 и -21, резистина, RGS4, RGS5, тканевого ингибитора металлопротеаз-3, ПАИ-1, лептина и остеопоэтина [5]. РАПП β/δ осуществляют противовоспалительный эффект путем трансрепрессии активности основных провоспалительных ЯТФ — NF κ B и AT1, подобно их действию в макрофагах [20].

РАПП β/δ в сердечной мышце

РАПП β/δ значительно экспрессированы в миокарде. Введение специфических лигандов или гиперэкспрессия с помощью аденовируса приводит к увеличению генов окисления ЖК [21]. РАПП β/δ предохраняет миоциты от индуцируемого окислительным стрессом апоптоза путем экспрессии каталазы [22]. У мышей, лишенных гена РАПП β/δ , отмечается снижение экспрессии генов окисления ЖК, снижение уровня окисления ЖК, увеличение накопления жиров в миокарде и липотоксичность [22]. Тяжелая кардиомиопатия и сердечная недостаточность ведут к преждевременной смерти. Учитывая, что РАПП α у этих мышей остается интактной, следует признать, что РАПП α не может компенсировать дефекта РАПП β/δ , который является критическим регулятором, контролирующим метаболизм энергии в миокарде.

Роль коактиватора РАПП — PGC-1 α в физиологии и патологии сердца

Процесс активации транскрипции требует присоединения к РАПП коактиваторов и отщепления корепрессоров. Существует много коактиваторов, но PGC-1 α занимает особое место, так как, помимо участия в транскрипционной активности, РАПП способен индуцировать биогенез митохондрий и разобщать окислительное фосфорилирование (ОФ). Благодаря этой особенности он был открыт в дрожжах, а затем — в бурой жировой ткани [23]. PGC-1 α в сердечной и скелетной мышцах способен индуцировать биогенез митохондрий с высоким уровнем ОФ и продукции АТФ. Экспрессия PGC-1 α резко увеличивается при физиологических состояниях, требующих повышенной продукции митохондриями АТФ: охлаждении, физической активности и голодании [23].

В кардиомиоцитах активация PGC-1 α вызывает мощную индукцию генов, контролируемых РАПП α [24]. PGC-1 α также активирует другие транскрипционные факторы: относящиеся к эстрогену факторы и ядерный респираторный фактор (NRF-1), стимулирующий митохондриальный биогенез и увеличивающий экспрессию компонентов электронной транспортной цепи [4]. Гиперэкспрессия PGC-1 α ведет к профузной пролиферации митохондрий, кардиомиопатии и преждевременной смерти от сердечной

недостаточности. Эти явления на другой модели показали, что гиперэкспрессия PGC-1 α приводит к таким последствиям только у взрослых животных. Две линии мышей с удаленным геном PGC-1 α продемонстрировали значительные пертурбации в митохондриальном окислении ЖК и кардиомиопатическом ремоделировании сердца [5]. Таким образом, PGC-1 α играет ключевую роль в метаболизме энергии в миокарде и нарушения в PGC-1 α предрасполагают к кардиомиопатии.

Активность PGC-1 α осуществляется путем взаимодействия с другими транскрипционными факторами, среди которых РАПП α и рецептор, относящийся к эстроген рецептору (ERR) имеют наибольшее значение. Комплекс ERR/PGC-1 α индуцирует транскрипцию РАПП α , генов образования митохондрий, активации окисления ЖК, ОФ и окисления глюкозы [21]. Опыты с гиперэкспрессией и удалением гена PGC-1 α у мышей показали, что PGC-1 α могут вызвать значительное увеличение количества и активности митохондрий и являются критическим фактором быстрой адаптации сердечной и скелетных мышц к нагрузкам, требующим повышенного количества АТФ [22]. Экспрессия PGC-1 α увеличивается при физиологических формах гипертрофии миокарда: в постнатальном развитии и физической тренировке [23] и уменьшается при патологических формах гипертрофии миокарда и сердечной недостаточности [23]. Мыши, лишенные гена PGC-1 α , не обладают способностью быстро адаптироваться к нагрузкам и демонстрируют нарушения в структуре и функциях митохондрий, свойственные сердечной недостаточности [24]. Длительная гиперэкспрессия PGC-1 α также сопровождается нарушением биогенеза митохондрий и развитием сердечной недостаточности, ведущей к смерти животных [25].

Система РАПП — PGC-1 α при приобретённых формах кардиомиопатии как цель для терапевтического вмешательства

Изменения энергетического метаболизма миокарда характерны для многих форм приобретенных кардиомиопатий: гипертрофии, ишемии, сердечной недостаточности, окислительного стресса. В большинстве случаев речь идет о снижении митохондриального окисления ЖК и увеличении анаэробного гликолиза [26]. Эти изменения частично или полностью связаны с ферментами окисления ЖК и окислительного фосфорилирования, контролируемые системой РАПП — PGC-1 α [8]. Экспрессия или активность этого комплекса значительно снижается при гипоксии, ишемической болезни сердца и гипертонической кардиомиопатии, а также при экспериментальной кардиомиопатии [27]. Снижение активности РАПП α отмечено при сердечной недостаточности

у людей, что указывает на общность изменений у животных и людей и необходимости поиска путей контроля системы РАПП — PGC-1 α . Последствием деактивации этого комплекса и увеличение анаэробного гликолиза является адаптивным механизмом экономии потребления кислорода. В подтверждение этого, частичное угнетение митохондриального окисления ЖК является одним из подходов к лечению болезней сердца [28]. В экспериментальных моделях агонисты РАПП α и РАПП γ уменьшали размеры инфаркта миокарда, что связывают с их противовоспалительным эффектом и увеличением утилизации глюкозы [29]. Положительный эффект фенофибратов был зарегистрирован в клиническом исследовании (FIELD), а также ряде преклинических исследований [30]. Пиоглитазон в исследовании PROactiv также оказывал позитивный эффект на функции миокарда,

общую и сердечно-сосудистую смертность [31]. Гиперактивность системы РАПП — PGC-1 α отмечена при сахарном диабете 2 типа (СД2).

Заключение и перспективы дальнейших исследований

Метаболизм энергии в миокарде тесно связан с его структурой и функцией. Кардиомиопатии возникают при деактивации окислительного энергоснабжения и при избыточном окислении ЖК. РАПП и PGC-1 α контролируют производство энергии, и регуляторные пути этих рецепторов и их коактиваторов могут служить терапевтическим целям в лечении кардиомиопатий и сердечной недостаточности. Необходимы дальнейшие исследования роли РАПП — PGC-1 α в развитии хронической патологии сердца человека.

Литература

1. Fink BN. The PPAR regulatory system in cardiac physiology and disease. *Cardiovascular research*.-2007; 73: 269-77.
2. Davila-Roman VG, Vedala G, Herrero P, et al. Altered myocardial fatty acid and glucose metabolism in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 271-7.
3. Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr Rev* 1999; 20: 649-88.
4. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 410-8.
5. Huss JM, Levy FH, Kelly DP. Hypoxia inhibits the peroxisome proliferator-activated receptor alpha/retinoid X receptor gene regulatory pathway in cardiac myocytes: a mechanism for O₂-dependent modulation of mitochondrial fatty acid oxidation. *J Biol Chem* 2001; 276: 27605-12.
6. Aasum E, Cooper M, Severson DL, et al. Effect of BM 17.0744, a PPARalpha ligand, on the metabolism of perfused hearts from control and diabetic mice. *Can J Physiol Pharmacol*. 2005; 83: 183-90.
7. Park SY, Cho YR, Finck BN, et al. Cardiac-specific overexpression of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha causes insulin resistance in heart and liver. *Diabetes* 2005; 54: 2514-24.
8. Finck BN, Kelly DP. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Coactivator-1 (PGC-1) Regulatory Cascade in Cardiac Physiology and Disease. *Circulation*.-2007; 115: 2540-8.
9. Luptak I, Balschi JA, Xing Y, et al. Decreased contractile and metabolic reserve in peroxisome proliferator-activated receptor-alpha-null hearts can be rescued by increasing glucose transport and utilization. *Circulation* 2005; 112: 2339-46.
10. Kaydashev IP. NF-kB-signaling as a basis for the development of systemic inflammation, insulin resistance, lipotoxicity, diabetes type 2 and atherosclerosis *International Journal of Endocrinology* 2011; 3 (35): 35-40. Russian (Кайдашев И.П. NF-kB-сигнализация как основа развития системного воспаления, инсулинорезистентности, липотоксичности, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза. *Международный эндокринологический журнал* 2011; 3(35): 35-40).
11. Rasin OM, Kaydashev IP, Rasin MS. Molecular mechanisms of anti-inflammatory action of statins and glitazones: the role of PPAR- γ . *International Journal of Endocrinology* 2007; 6 (12): 71-6. Ukrainian (Расин О.М., І.П. Кайдашев, М.С. Расин. Молекулярні механізми протизапальної дії глітазонів та статинів: роль PPAR- γ . *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2007;6 (12): 71-6).
12. Walczak R, Tontonoz P. PPARadigms and PPARadoxes: expanding roles for PPAR γ in the control of lipid metabolism. *J Of Lipid Research*.-2002; 43: 176-85.
13. Karagiannis E, et al. The IRIS V study: pioglitazone improves systemic chronic inflammation in patients with type 2 diabetes under daily routine conditions. *Diabetes Technol Ther* 2008;10(3):P. 1206-59.
14. Ohshima K, Mogi M, Horiuchi M. Role of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ in Vascular Inflammation. *Int J Vasc Med*. 2012; 2012: 508416. doi: 10.1155/2012/508416.
15. Hirabara SM, Gorião R, Vinolo MA, et al. Molecular Targets Related to Inflammation and Insulin Resistance and Potential Interventions. *Journal of Biomedicine and Biotechnology Volume* 2012 (2012), Article ID 379024, doi:10.1155/2012/379024.
16. Duan SZ, Ivashchenko CY, Russell MW, et al. Cardiomyocyte-specific knockout and agonist of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma both induce cardiac hypertrophy in mice. *Circ Res* 2005; 97: 372-9.
17. Cabrero A, Jove M, Planavila A, et al. Down-regulation of acyl-CoA oxidase gene expression in heart of troglitazone-treated mice through a mechanism involving chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor II. *Mol Pharmacol* 2003; 64:764-72.
18. Bishop-Bailey D, Bystrom O. Emerging roles of peroxisome proliferator-activated receptor- β/δ in inflammation. *Pharmacology & Therapeutics* 2009; 124: 141-50.
19. Lee CH, Chawla A, Urbiztondo N, et al. Transcriptional repression of atherogenic inflammation: modulation by PPARdelta. *Science* 2003; 302(5644): 453-7.
20. Gilde AJ, van der Lee KA, Willemsen PH, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha and PPARbeta/delta, but not PPARgamma, modulate the expression of genes involved in cardiac lipid metabolism. *Circ Res* 2003;92: 518-24.
21. Pesant M, Sueur S, Dutarte P, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor delta (PPARdelta) activation protects H9c2 cardiomyoblasts from oxidative stress-induced apoptosis. *Cardiovasc Res* 2006; 69: 440-9.
22. Cheng L, Ding G, Qin Q, et al. Cardiomyocyte-restricted peroxisome proliferator-activated receptor-delta deletion perturbs myocardial fatty acid oxidation and leads to cardiomyopathy. *Nat Med* 2004; 10: 1245-50.
23. Lehman JJ, Barger PM, Kovacs A, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 promotes cardiac mitochondrial biogenesis. *J Clin Invest* 2000; 106: 847-56.
24. Russell LK, Mansfield CM, Lehman JJ, et al. Cardiac-specific induction of the transcriptional coactivator peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 alpha promotes mitochondrial biogenesis and reversible cardiomyopathy in a developmental stage-dependent manner. *Circ Res* 2004; 94: 525-33.
25. Leone TC, Lehman JJ, Finck BN, et al. PGC-1alpha deficiency causes multi-system energy metabolic derangements: muscle dysfunction, abnormal weight control and hepatic steatosis. *PLoS Biol* 2005; 3: e10-e15.
26. van der Vusse GJ, van Bilsen M, Glatz JF. Cardiac fatty acid uptake and transport in health and disease. *Cardiovasc Res* 2000; 45: 279-29.
27. Dewald O, Sharma S, Adroque J, et al. Downregulation of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha gene expression in a mouse model of ischemic cardiomyopathy is dependent on reactive oxygen species and prevents lipotoxicity. *Circulation* 2005; 112: 407-15.
28. Rupp H, Zarain-Herzberg A, Maisch B. The use of partial fatty acid oxidation inhibitors for metabolic therapy of angina pectoris and heart failure. *Herz* 2002; 27: 621-36.
29. Bao W, Jucker BM, Gu JL, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha protects the heart from ischemia/reperfusion injury. *Circulation* 2003;108: 2393-9.
30. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005. 366:1849-61.
31. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279-89.