

7. Ройтер Г. Е., Струтинский А. В. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система: учеб. пособие. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: МЕДпресс-информ, 2011. — С. 853–859.

8. Сердечная недостаточность / Рой С. Гарднер, Тереза а. МакДонаг, Никола Л. Уолкер; пер. с англ.; под ред. проф. С. Н. Терещенко. — М.: МЕДпресс-информ, 2014. — С. 144–146.

9. Феготов П. А. Сердечная недостаточность у пациентов, имеющих хроническую обструктивную болезнь легких. Возможности применения бета-адреноблокаторов: автореф. дис. — СПб., 2010. — 21 с.

10. Чучалин А. Г. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. — 2014. — № 3. — С. 15–36.

11. URL: http://www.rlsnet.ru/articles_449.htm. Фармакотерапия хронической обструктивной болезни легких.

12. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // Europ. Heart Journ. — 2016. — № 37. — P. 2168.

РЕЗЮМЕ

В. А. Губкина, В. И. Трофимов, Л. Н. Цветкова, Т. Е. Погода, Ю. И. Муморцев, Д. А. Сунцов

Хроническая обструктивная болезнь легких и хроническая сердечная недостаточность у пожилых

Представлен обзор литературы о патогенезе, принципах лечения, течении сердечной недостаточности у пожилых людей с коморбидной патологией (хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и сердечно-сосудистые

заболевания). Проанализирована роль NT-proBNP как маркера сердечной недостаточности у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и хронической обструктивной болезнью легких. Рассмотрено влияние бета-агонистов и м-холинолитиков на сердечно-сосудистую систему и возможность приема бета-блокаторов у больных ХОБЛ с ХСН.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая сердечная недостаточность, NT-proBNP.

SUMMARY

V. A. Gubkina, V. I. Trofimov, L. N. Tsvetkova, T. E. Pogoda, Y. I. Mumortsev, D. A. Suntsov

Chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure in elderly people: literature review

The article provides literature review on the subject: chronic obstructive pulmonary disease: pathogenesis, principles of treatment, the course of heart failure in elderly people with comorbide pathology (chronic obstructive pulmonary disease and cardio-vascular diseases). Role of NT-pro BNP as marker of heart failure in patients with chronic heart failure (CHF) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) was analyzed. Influence of β -blockers and m-anticholinergic drug on cardiovascular system, and possibility of reception of β -blockers at people with COPD and HF was studied.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease (COPD), chronic heart failure (CHF), NT-pro BNP.

© Коллектив авторов, 2016 г.
УДК 616.13-004.6-084:612.815.1

**Ж. И. Ионова, Е. Г. Сергеева,
О. А. Беркович, С. Н. Пчелина,
Е. И. Баранова**

РОЛЬ РЕЦЕПТОРОВ АКТИВАТОРА ПРОЛИФЕРАЦИИ ПЕРОКСИСОМ-АЛЬФА И ГАММА-2 В ПЕРВИЧНОЙ И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова

Атеросклероз и его основные клинические формы, в частности, ишемическая болезнь сердца (ИБС), представляют собой патологию, которая по-прежнему определяет высокую заболеваемость, инвалидизацию и смертность людей работоспособного возраста (около 30 % от всех летальных исходов в развитых странах) [11].

Россия занимает одно из первых мест по смертности от ИБС: 55,8 % в структуре общей смертно-

сти, причем эти показатели неуклонно растут [4, 11]. Отмечается отчетливая тенденция к возникновению ИБС в молодом возрасте: за последние 30 лет смертность от инфаркта миокарда в возрасте до 45 лет увеличилась на 60 %.

В настоящее время одними из важнейших задач, стоящих перед клинической кардиологией, являются поиск молекулярно-генетических предикторов атеросклероза и выявление новых кандидатных генов, связанных с неблагоприятным течением атеросклероза и с развитием его осложнений. Важнейшим регулятором атерогенеза является система генов ядерных рецепторов.

Система ядерных рецепторов — это семейство, состоящее из 48 транскрипционных факторов с различными функциями. Они участвуют в регуляции метаболизма, иммунного воспаления, дифференцировке клеток, функции эндотелия, ангиогенеза и ремоделирования сердца и сосудов [14, 22]. Система ядерных рецепторов регулирует транскрипционную активность более двухсот целевых генов. Особую роль играют рецепторы активатора пролиферации пероксисом (PPAR), широко представленные в сердечно-сосудистой системе — гладкомышечных клетках, в эндотелиоцитах, моноцитах и макрофагах [22, 52].

Установлено, что PPAR представляют собой ядерные рецепторы, которые содержат три основ-

ных домена: лигандассоциированный домен, цитоплазматический домен и ДНК-содержащий домен, последний из которых связывается с промоторным регионом таргентных для PPAR-генов. Известны три изоформа PPAR: PPAR- γ , PPAR- α и PPAR- δ/β [22, 52]. Они играют существенную роль в модуляции иммунного ответа, липидного обмена, фиброгенеза и в процессе развития гипертрофии миокарда [50].

PPAR играют важнейшую роль на всех стадиях атерогенеза — от образования липидных пятен, атеросклеротической и фиброзной бляшки и до формирования осложненной бляшки [3, 12, 14, 32].

Одним из ключевых звеньев патогенеза атеросклероза является иммунное воспаление в сосудистой стенке [3, 11, 12, 50]. Провоспалительные механизмы, вовлеченные в развитие атеросклероза, могут ускоряться под влиянием различных факторов, таких как липопротеины низкой плотности, продукты перекисного окисления, активированные клетки крови, интерлейкины, интерферон-гамма и С-реактивный белок [34, 49]. Установлено, что жировая ткань функционально активна, и ожирение предрасполагает к провоспалительному статусу [31, 51].

Известно, что активация PPAR- α способствует подавлению различных механизмов иммунного воспаления через систему ядерного фактора κ -B. При этом уменьшается продукция провоспалительных цитокинов (интерлейкина (ИЛ)-6, 8, 1- β , интерферона- γ , фактора некроза опухолей- α , сосудистой клеточной адгезивной молекулы-1 (VCAM-1)), тормозится адгезия и миграция моноклеаров в субэндотелий, происходит подавление провоспалительной активности эндотелия и продукции острофазовых белков [3, 12, 53]. J. D. Brown и J. Plutzky в 2007 г. установили, что PPAR- α оказывают многоуровневое влияние на метаболизм липидов: повышают синтез липопротеинов высокой плотности, стимулируют обратный транспорт холестерина, снижают уровень триглицеридов [3, 12, 15].

Также выявлено, что PPAR- α регулируют гены систем внутриклеточного окисления жирных кислот [10, 12]. Эффективность работы окислительных систем обусловлена генетическими факторами и метаболическими нарушениями [22].

Известно, что активация PPAR- γ 2 сопровождается увеличением синтеза белков глюкозотранспортеров 1-го и 4-го типов и, следовательно, повышением чувствительности тканей к инсулину, снижением уровня свободных жирных кислот за счет активации липопротеинлипазы на генном уровне [3, 9, 12, 48].

PPAR- γ 2 регулируют следующие пути метаболизма и иммунного воспаления: ангиогенез, продукция адипонектина, активность интерферона- γ и фактора некроза опухолей- α , ИЛ-6, -8, -10, экспрессия адгезивных молекул, хемокинов и матрикс-

ных металлопротеиназ в сосудистой стенке, особенно в зонах атеросклеротического поражения [12, 29]. J. D. Brown et al. в 2007 г. выявили уникальную способность этих рецепторов влиять на сквенджер-захват липидов макрофагами [15].

В настоящее время наиболее часто применяемыми в клинической практике фармакологическими лигандами PPAR- γ 2 являются тиазолидиндионы, которые повышают чувствительность периферических тканей к инсулину и применяются при сахарном диабете 2-го типа с целью преодоления инсулинорезистентности [2, 3, 12]. Кроме того, рядом авторов доказано, что, снижая уровень глюкозы при сахарном диабете, данные препараты улучшают липидный спектр крови и препятствуют атерогенезу [2, 3, 12, 33].

Доказано, что тиазолидиндионы активируют опосредованный инсулином захват глюкозы в мышцы и в жировую ткань, а также ингибируют стимулированный инсулином выход глюкозы из печени, тем самым уменьшая содержание свободных жирных кислот в плазме крови и гипертриглицеридемию [2]. Кроме этого, терапия тиазолидиндионами нормализует функционирование β -клеток поджелудочной железы, регулирует адипогенез [3, 23, 48].

Показано, что терапия пиоглитазоном и розиглитазоном способствует снижению уровней С-реактивного белка, матриксной металлопротеиназы-9, фактора некроза опухолей α , CD 40, сывороточного амилоида А и фибриногена сыворотки крови [12].

Выявлено, что влияние тиазолидиндионов на параметры липидного спектра крови зависит от исследуемого препарата. Так, в работах В. А. Остапенко и А. А. Александрова показано значимое повышение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), снижение триглицеридов сыворотки крови на фоне терапии пиоглитазоном без влияния на уровень общего холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Данные о влиянии розиглитазона на липидный спектр неоднозначны — на фоне лечения этим препаратом уровень триглицеридов снижался или повышался, уровень ЛПВП повышался. Оба препарата переводили ЛПНП в менее атерогенные плотные частицы [2, 12].

Данные, полученные в исследовании PROactive, показали эффективность тиазолидиндионов во вторичной и третичной профилактике осложнений сахарного диабета 2-го типа. Так, у пациентов, получавших терапию пиоглитазоном, вторичная конечная точка (летальный исход, нефатальный инфаркт миокарда или инсульт) выявлялась значимо реже, чем в группе, получавшей плацебо [12, 18, 37].

J. Liu et al. в 2015 г. также показали, что терапия розиглитазоном и пиоглитазоном уменьшает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, от ишемических инсультов, снижает риск развития инфарктов миокарда и ишемических

инсультов без летальных исходов, улучшает чувствительность тканей к инсулину и способствует стабилизации атеросклеротических бляшек. Авторы рассматривали тиазолидиндионы как потенциальные препараты для вторичной профилактики ишемических инсультов и инфарктов миокарда у пациентов с наличием в анамнезе ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки [33].

В экспериментальных работах W. Chen et al. на лабораторных крысах было смоделировано острое поражение печени, индуцированное Д-галактозаминном и липополисахаридом. Розиглитазон, назначенный интраперитонеально в дозировках 3, 10 или 30 мг/кг, дозозависимо снижал гепатотоксичность, уровни экспрессии циклооксигеназы-2, фактора некроза опухоли- α и ИЛ-6, что было связано с регуляцией сигнального пути ядерного фактора κ - β [16].

Вместе с тем рядом авторов показано, что тиазолидиндионы могут приводить к развитию таких побочных эффектов, как задержка воды в организме, увеличение массы тела, периферические отеки, застойная сердечная недостаточность и анемия [12, 37, 48].

Бензолы сульфаниламочевинны — новейшие PPAR- γ 2-агонисты — показали более выраженный антидиабетический эффект с контролем уровня глюкозы и снижением веса по сравнению со стандартной терапией глибенкламидом и розиглитазоном. Была показана способность данных препаратов повышать экспрессию PPAR- γ 2 на генетическом уровне [26].

M. B. Li et al. в 2016 г. в экспериментальном исследовании на крысах показали, что уменьшение экспрессии PPAR- γ 2 в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса сопровождается снижением чувствительности животных к терапии телмисартаном при артериальной гипертензии [30].

Известно, что фибраты представляют собой фармакологические агонисты PPAR- α и применяются в клинической практике как средство коррекции гипертриглицеридемии за счет активизации ключевого фермента метаболизма триглицеридов — липопротеиновой липазы [3, 12, 44]. В ряде клинических исследований, включавших пациентов с гипертриглицеридемией, было установлено, что терапия фибратами снижала сердечно-сосудистую смертность [12, 42, 54].

Кроме этого, результаты крупных рандомизированных исследований VA-HIT и Helsinki Heart Study показали положительное влияние терапии гемфиброзилом на снижение смертности от осложнений ИБС у больных с сахарным диабетом 2-го типа в сравнении с пациентами, которые получали стандартную терапию, а также на уменьшение частоты развития острого коронарного синдрома [20, 40].

Однако в исследовании FIELD получены данные об отсутствии снижения частоты развития сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным

диабетом, получавших терапию фенофибратом, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо [25]. Возможно, полученные результаты обусловлены тем, что многие пациенты, получавшие плацебо, получали терапию статинами.

В исследовании N. Marx et al., проведенном в 1999 г., показано, что фенофибрат и синтетический селективный лиганд WY14643 дозозависимо подавляли продукцию VCAM-1 в культуре эндотелиоцитов человека. Это связано с тем, что фенофибрат подавляет продукцию ядерного фактора- κ B (NF- κ B) с последующей ингибацией экспрессии VCAM-1 [35].

Несмотря на то, что фибраты являются признанными агонистами PPAR- α , безафибрат обладает уникальными свойствами, активируя не только PPAR- α , но и PPAR- γ 2, а также PPAR- α представляя собой, таким образом, пан-агонист PPAR [48]. Сочетанная активация PPAR- α и PPAR- γ 2 способствовала одновременному преодолению инсулинорезистентности и атерогенной дислипидемии. Безафибрат характеризовался способностью к более существенному снижению уровня триглицеридов плазмы крови и повышению уровня ХС-ЛПВП по сравнению с фенофибратом. Кроме этого, данный препарат способствовал регрессии атеросклеротических бляшек в грудном и абдоминальном отделах аорты, а также улучшал функцию эндотелия и снижал активность иммунного воспаления [48].

В клинических исследованиях терапия безафибратом способствовала эффективному снижению риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с метаболическим синдромом и атерогенной дислипидемией [48]. Подобные эффекты связаны с сочетанной активацией PPAR и с кумуляцией их протективных эффектов в отношении липидного метаболизма и гомеостаза глюкозы.

Результаты исследований CANTOS и CIRT показали, что различные факторы иммунного воспаления являются перспективными мишенями в терапии атеросклероза [39].

Установлено, что терапия фибратами сопровождалась снижением уровней провоспалительных цитокинов и острофазовых белков плазмы крови у пациентов с ангиографически доказанным атеросклерозом [12, 13]. Так, терапия фенофибратом в течение четырех недель способствовала подавлению экспрессии провоспалительного цитокина ИЛ-6, основного индуктора синтеза в печени острофазовых белков. С этим, по-видимому, связано и то, что фенофибрат подавлял ИЛ-6-индуцированную экспрессию генов фибриногена α , β и γ , сывороточного амилоида А и гаптоглобина на транскрипционном уровне [13, 21, 27]. Терапия фенофибратом также способствовала снижению концентрации интерферона- γ , фактора некроза опухоли- α , фибриногена и С-реактивного белка в плазме крови пациентов с гиперлипидемией Пв-типа [12].

Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) также являются агонистами PPAR- α [43]. Они представляют собой лиганды эффекторных регионов изучаемых рецепторов, которые воздействуют на цис-регуляторные элементы гена PPAR- α [45]. Ежедневное употребление в пищу омега-3-ПНЖК сопровождается снижением содержания лейкотриена-В4 в плазме крови посредством индукции активности пероксимальных ферментов, которые регулируются PPAR- α [38].

Ген PPAR- α локализуется в длинном плече 22-й хромосомы. L162V-полиморфизм гена PPAR- α характеризуется заменой лейцина на валин в 162-м положении и происходит за счет замены С на G в 484-м положении 5-го экзона вышеуказанного гена. L162V-генотип гена PPAR- α ассоциируется с компонентами метаболического синдрома [41] и с ранним развитием ИБС (Northwick Park Heart Survey), встречается в 4 раза чаще у пациентов с ангиографически верифицированным коронарным атеросклерозом, чем в группе сравнения [12, 46], а также связан с ранним развитием сахарного диабета 2-го типа [19]. У носителей L162V-генотипа — больных сахарным диабетом 2-го типа — отмечался более высокий уровень общего холестерина и аполипопротеина АI [19].

В рамках Фремингемского исследования изучалось влияние диеты с включением омега-3-ПНЖК у носителей L162L- и L162V-генотипов гена PPAR- α на показатели триглицеридов плазмы крови [47]. Если потребление омега-3-ПНЖК было менее 4 % суточного рациона, то уровень триглицеридов плазмы крови у носителей L162V-генотипа был на 28 % выше, чем у носителей L162L-генотипа. Напротив, при суточном потреблении омега-3-ПНЖК более 8 % уровень триглицеридов плазмы крови у носителей L162V-генотипа был на 4 % ниже, чем у носителей L162L-генотипа [47].

Кроме этого, установлено, что плейотропные эффекты статинов, направленные на преодоление эндотелиальной дисфункции, опосредуются через активацию PPAR- α [5, 24]. Статины увеличивают экспрессию PPAR- α в культуре эндотелиальных клеток желчного пузыря [28]. В экспериментальных исследованиях выявлено, что правастатин повышает экспрессию PPAR- α в эпителиоцитах желчного пузыря [17].

В последние годы в литературе появились данные о способности двойных агонистов PPAR- α и - γ усиливать противовоспалительную активность рецепторов обоих типов. Так, исследуемый в настоящее время препарат алеглитазар показал способность сочетать в себе эффекты фибратов в плане улучшения липидного спектра крови, а также тиазолидиндионов — в преодолении инсулинорезистентности. После проведения клинического исследования данного препарата планируется его ис-

пользование в восстановительном лечении больных сахарным диабетом 2-го типа после перенесенного острого коронарного синдрома [36].

Алеглитазар, как и розиглитазон с фенофибратом, уменьшает индуцированную фактором некроза опухолей- α экспрессию гена моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 в адипоцитах человека посредством снижения активности р38-митогенактивируемой протеинкиназы и подавления миграции моноцитов. Исследуемый препарат снижает провоспалительную активность жировой ткани через прерывание цикла созревания макрофагов из моноцитов [36].

Таким образом, PPAR играют важнейшую роль в патогенезе атеросклероза, и существующие методы фармакологического воздействия на PPAR с использованием тиазолидиндионов, фибратов, омега-3-ПНЖК, статинов и алеглитазара могут оказывать позитивное влияние при проведении первичной и вторичной профилактики атеросклероза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алекперов Э. З., Нагжафов Р. Н. Современные концепции о роли воспаления при атеросклерозе // Кардиология. — 2010. — Т. 50. — № 6. — С. 88–91.
2. Александров А. А. Тиазолидиндионы — агонисты гамма-рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом: «Что в имени тебе моем?» // Росс. мед. журн. — 2011. — № 13. — С. 847.
3. Алешин С. Е. Взаимосвязь между ядерными рецепторами PPAR α , β , γ и ее роль в регуляции воспалительного ответа: дис. ... канд. биол. наук. — 2009. — С. 143.
4. Гланц С. Медико-биологическая статистика. — М.: Практика, 1998. — С. 459.
5. Грацианский Н. А. Нестабильная стенокардия - острый коронарный синдром. III. Предупреждение обострений ишемической болезни сердца. Статины и антибиотики // Кардиология. — 1997. — Т. 37. — № 11. — С. 4–17.
6. Ионова Ж. И., Беркович О. А., Костарева А. А. и др. Патогенетические механизмы иммунного воспаления сосудистой стенки: роль рецепторов активатора пролиферации пероксисом α и γ типов и тканевого фактора // Трансляцион. мед. — СПб., 2015. — С. 423–430.
7. Карпов Ю. А., Буза В. В. Прогностическое значение маркеров воспаления у больных со стабильной формой ишемической болезни сердца после имплантации стентов с лекарственным покрытием на фоне длительной терапии статинами (госпитальный период) // Кардиология. — 2012. — Т. 52. — № 3. — С. 4–9.
8. Климов А. Н., Шляхто Е. В. Атеросклероз. Проблемы патогенеза и терапии // СПб.: Мед. лит., 2006. — С. 246.
9. Красильникова Е. И., Сергеева Е. Г., Антонова Т. В. и др. Клиническое и патогенетическое значение рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом типа γ в атерогенезе // Профилактик. и клин. мед. — 2010. — № 3–4 (36–37). — С. 99–107.
10. Красильникова Е. И., Сергеева Е. Г., Беркович О. А. и др. Клиническое и патогенетическое значение рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом типа α в атерогенезе // Артериальная гипертензия. — 2011. — № 1. — С. 18–24.
11. Оганов Р. Г. Сердечно-сосудистые заболевания в начале XXI века: медицинские, социальные, демографические аспекты и пути профилактики // Медицина труда,

- восстановит. и профилакт. мед.: федеральный справ. — 2012. — Т. 13. — С. 257—264.
12. *Остапенко В. А., Гришечкина И. А., Викторова И. А.* Рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом, и ишемическая болезнь сердца // Омский науч. вестн. — 2012. — № 2. — С. 14—17.
 13. *Aljada A., Shah K. A., Mousa S. A.* PPAR agonist: do they increase cardiovascular risk // *Endocrinology*. — 2010. — Vol. 151. — № 4. — P. 1846—1852.
 14. *Barbier O., Torra I. P., Duquay Y. et al.* Pleiotropic actions of peroxisome proliferator-activated receptors in lipid metabolism and atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2002. — Vol. 22. — № 5. — P. 717—726.
 15. *Brown J. D., Plutzky J.* Peroxisome proliferator-activated receptors as transcriptional nodal points and therapeutic targets // *Circulation*. — 2007. — Vol. 115. — № 4. — P. 518—533.
 16. *Chen W., Lin Y. J., Zhou X. Y. et al.* Rosiglitazone protects rat liver against acute liver injury associated with the NF- κ B signaling pathway // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* — 2015. — Vol. 16. — P. 1—7.
 17. *Dong S. H., Lee J., Koh D. H. et al.* Pravastatin activates PPAR δ /PPAR γ expression in the liver and gallbladder epithelium of hamsters // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* — 2011. — Vol. 10. — № 2. — P. 185—190.
 18. *Dormandy J. A.* The PPAR γ receptor agonists and prevention of cardio-vascular complications in patients with type 2 diabetes. The results of the PROactive study // *Lancet*. — 2005. — Vol. 366. — P. 1279—1289.
 19. *Flavell D. M., Pineda T. I., Jamshidi Y. et al.* Variation in the PPAR-alpha gene is associated with altered function in vitro and plasma lipid concentrations in type II diabetic subjects // *Diabetologia*. — 2000. — Vol. 43. — № 5. — P. 673—680.
 20. *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.
 21. *Gervois P., Kleemann R., Pilon A. et al.* Global suppression of IL-6-induced acute phase response gene expression after chronic in vivo treatment with the peroxisome proliferator-activated receptor-alpha activator fenofibrate // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 279. — № 16. — P. 16154—16160.
 22. *Grygiel-Gorniak B.* Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: nutritional and clinical implications — a review // *G. Nutr. J.* — 2014. — Vol. 13. — № 17.
 23. *Houseknecht K. L., Cole B. M., Steele P. J.* Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and its ligand: a review // *Domestic Animal Endocrinology*. — 2002. — Vol. 22. — P. 1—23.
 24. *Kandoussi A., Martin F., Hazzan M. et al.* HMG-CoA reductase inhibition and PPAR-alpha activation both inhibit cyclosporine-A induced endothelin-1 secretion in cultured endothelial cells // *Clin. Sci. (Lond)*. — 2002. — Vol. 103. — Suppl. 48. — P. 81—83.
 25. *Keech A., Simes R. J., 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. — Vol. 366. — № 9500. — P. 1849—1861.
 26. *Kharbanda C., Alam M. S., Hamid H. et al.* Antidiabetic effect of novel benzenesulfonylureas as PPAR- γ 2 agonists and their anticancer effect // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2015. — Vol. 15. — № 25(20). — P. 4601—4605.
 27. *Lee D. L., Wilson J. L., Duan R. et al.* Peroxisome proliferator- α activated receptor- β activation decreases mean arterial pressure, plasma interleukin-6, and COX-2 while increasing renal CYP4A expression in an acute model of DOCA-salt hypertension // *PPAR Res.* — 2011. — Article ID: 502631.
 28. *Lee H., Shi W., Tontonoz P. et al.* Role for peroxisome proliferator-activated receptor alpha in oxidized phospholipid-induced synthesis of monocyte chemoattractant protein-1 and IL-8 by endothelial cells // *Circ. Res.* — 2000. — Vol. 87. — P. 516—521.
 29. *Li G. S., Liu X. H., Zhu H. et al.* Skeletal muscle insulin resistance in hamsters with diabetes developed from obesity is involved in abnormal skeletal muscle LXR, PPAR and SREBP expression // *Exp. Ther. Med.* — 2016. № 11 (6). — P. 2259—2269.
 30. *Li H. B., Li X., Huo C. J. et al.* TLR4/MyD88/NF- κ B signaling and PPAR- γ within the paraventricular nucleus are involved in the effects of telmisartan in hypertension // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 2016. Jun 9. pii: S0041-008X(16)30148-X. doi: 10.1016/j.taap.2016.06.014.
 31. *Libby P., Ridker P. M., Maseri A.* Inflammation and atherosclerosis // *Circulation*. — 2002. — Vol. 105. — № 9. — P. 1135—1143.
 32. *Liu H. J., Liao H. H., Yang Z. et al.* Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ Is Critical to Cardiac Fibrosis // *PPAR Res.* — 2016; 2016: 2198645. doi: 10.1155/2016/2198645.
 33. *Liu J., Wang L. N. et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists for preventing recurrent stroke and other vascular events in patients with stroke or transient ischaemic attack // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2015. — Vol. 29. — № 10.
 34. *Mallat Z., Besnard S., Duriez M. et al.* Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis // *Circ. Res.* — 1999. — Vol. 85. — № 8. — P. 17—24.
 35. *Marx N., Sukhova G. K., Collins T. et al.* PPAR-alpha activators inhibit cytokine-induced vascular cell adhesion molecule-1 expression in human endothelial cells // *Circulation*. — 1999. — Vol. 99. — № 24. — P. 3125—3131.
 36. *Massaro M., Scoditti E., Pellegrino M. et al.* The dual peroxisome proliferator activated receptor δ/γ agonist aleglitazar reduces the inflammatory-mediated expression of monocyte chemoattractant protein-1 selectively in human adipocytes // *Proceedings of the 18 Frontiers in Cardiovascular Biology Congress*. — 2014.
 37. *Patel L., Buckels A. C., Kinghorn I. J. et al.* Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2003. — Vol. 300. — P. 472—476.
 38. *Price P. T., Nelson C. M., Clarke S. D.* Omega-3 polyunsaturated fatty acid regulation of gene expression // *Curr. Opin. Lipidol.* — 2000. — Vol. 11. — № 1. — P. 3—7.
 39. *Ridker P. M., Luscher T. F.* Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease // *European Heart Journal*. — 2014. — Vol. 35. — P. 1782—1791.
 40. *Robins S. J., Collins D., Wittes J. T. et al.* Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events VA-HIT: a randomized controlled trial // *JAMA*. — 2001. — Vol. 285. — № 12. — P. 1585—1591. F
 41. *Robitaille J., Brouillette C., Houde A. et al.* Association between the PPAR δ -L162V polymorphism and components of the metabolic syndrome // *Journal of Human Genetics*. — 2004. — Vol. 49. — № 9. — P. 482—489. EE
 42. *Rubins H. B., Robins S. J., Collins D.* The veterans affairs high-density lipoprotein intervention trial: baseline characteristics of normocholesterolemic men with coronary artery disease and low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans affairs cooperative studies program high-density lipoprotein intervention trial study group // *Am. J. Cardiol.* — 1996. — Vol. 78. — № 5. — P. 572—575.
 43. *Rudkowska I., Verreault M., Barbier O. et al.* Differences in transcriptional activation by the two allelic (L162V polymorphic) variants of PPAR- β after omega-3 fatty acids treatment // *PPAR Research*. — 2009. — P. 5. Article ID 369602.
 44. *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. — Article ID 369602.

45. Sethi S., Ziouzenkova O., Ni H. et al. Oxidized omega-3 fatty acids in fish oil inhibit leukocyte-endothelial interactions through activation of PPAR-alpha // *Blood*. — 2002. — Vol. 100. — № 4. — P. 1340–1346.

46. Skoczynska A., Dobosz T., Poreba R. et al. The dependence of serum interleukin-6 level on PPAR-alpha polymorphism in men with coronary atherosclerosis // *Euro. J. of Int. Med.* — 2005. — Vol. 16. — № 7. — P. 501–506.

47. Tai E. S., Demissie S., Cupples L. A. et al. Framingham heart study. Polyunsaturated fatty acids interact with the PPARA-L162V polymorphism to affect plasma triglyceride and apolipoprotein C-III concentrations in the Framingham Heart Study // *J. Nutr.* — 2005. — Vol. 135. — № 3. — P. 397–403.

48. Tedenbaum A., Fisman E. Balanced pan-PPAR activator bezafibrate in combination with statin: comprehensive lipids control and diabetes prevention? // *Cardiovasc. Diabetol.* — 2012. — Vol. 11. — P. 140.

49. Von der Thusen J. H., Kuiper J., van Berkel T. J. et al. Interleukins in atherosclerosis: molecular pathways and therapeutic potential // *Pharmacol. Rev.* — 2003. — Vol. 55, № 1. — P. 133–166.

50. Wahli W., Michalik L. PPARs at the crossroads of lipid signaling and inflammation // *Trends Endocrinol. Metab.* — 2012. — Vol. 23. — P. 351–363.

51. Wang Z., Nakayama T. Inflammation, a link between obesity and cardiovascular disease // *Mediators of Inflammation* — 2010. — Vol. 2010. — 17 p. — Article ID 535918.

52. Warden A., Truitt J., Merriman M. et al. Localization of PPAR isotypes in the adult mouse and human brain // *Sci. Rep.* — 2016 Jun 10;6:27618. doi: 10.1038/srep27618.

53. Xu X., Guo H., Jing Z. et al. N-Oleoylethanolamine reduces inflammatory cytokines and adhesion molecules in TNF- α -induced human umbilical vein endothelial cells by activating CB2 and PPAR- α // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2016. — Jun 7.

54. Zandbergen F., Plutzky J. PPAR-alpha in atherosclerosis and inflammation // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2007. — Vol. 1771. — № 8. — P. 972–982.

РЕЗЮМЕ

Ж. И. Ионова, Е. Г. Сергеева, О. А. Беркович,
С. Н. Пчелина, Е. И. Баранова

Роль рецепторов активатора пролиферации пероксисом-альфа и гамма-2 в первичной и вторичной профилактике атеросклероза

Обзор литературы посвящен патогенезу атеросклероза и патогенетическим механизмам, определяющим значение рецепторов пролиферации пероксисом (PPAR) в атерогенезе. PPAR-альфа и гамма-2 представляют собой ядерные рецепторы, регулирующие обмен липидов, глюкозы и иммунное воспаление в сосудистой стенке и играют существенную роль в патогенезе атеросклероза. Тиазолидиндионы, фибраты, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), статины и алеглитазар, влияя на PPAR-альфа и гамма-2, могут предупреждать развитие и прогрессирование атеросклероза и использоваться для первичной и вторичной профилактики атеросклероза.

Ключевые слова: рецепторы активатора пролиферации пероксисом, PPAR, тиазолидиндионы, фибраты, омега-3-ПНЖК, статины, алеглитазар.

SUMMARY

Z. I. Ionova, E. G. Sergeeva, O. A. Berkovich,
S. N. Pchelina, E. I. Baranova

Role of peroxisome proliferator-activated receptor α and γ -2 in primary and secondary prophylaxis of atherosclerosis

Literature review is devoted to the pathogenesis of atherosclerosis and pathogenetic mechanisms that determine the value of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in atherogenesis. PPAR α and γ -2 are nuclear receptors that regulate lipid and glucose metabolism, and immune inflammation in the vascular wall and play a significant role in the pathogenesis of atherosclerosis. Thiazolidinediones, fibrates, ω -3 polyunsaturated fatty acids, statins, and aleglitzar, affecting PPAR α and γ -2 can prevent development and progression of atherosclerosis and may be used for primary and secondary prophylaxis of atherosclerosis.

Keywords: peroxisome proliferator-activated receptors, PPAR, thiazolidinediones, fibrates, ω -3 polyunsaturated fatty acids, statins, aleglitzar.

© Коллектив авторов, 2016 г.
УДК 616.74-007.33-07

С. Н. Бардаков, С. А. Живолупов,
Е. Р. Баранцевич, М. В. Захаров,
И. Н. Самарцев

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РАЦИОНАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ПРИОБРЕТЕННОЙ МИАСТЕНИИ. Часть 1: диагностика

Кафедра нефрологии и эфферентной терапии Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова; кафедра нервных болезней Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург; кафедра неврологии и мануальной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

Миастения (*myasthenia gravis*), или болезнь Эрба – Гольдфлама – Джели, – аутоиммунное нервно-мышечное заболевание, в основе которого лежит аутоагрессия гуморального иммунитета в отношении элементов нервно-мышечных синапсов и внутриклеточных структур мышечных волокон (антитела к ацетилхолиновым рецепторам; мышечной специфической тирозинкиназе; белку-4, связанному с рецептором липопротеинов низкой плотности; рианодиновым рецепторам; титину и антигенам скелетной мускулатуры). Точные причины аутоиммунных процессов при миастении неизвестны, но несомненное значение имеют аномалии вилочковой железы (гиперплазия и неоплазия), особенно у пациентов с антителами к ацетилхолиновым рецепторам (АцХР), а также генетическая предрасположенность.