

М.С.Расин

Рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом, в физиологии и патологии легких

ВГУЗ "Украинская медицинская стоматологическая академия": 36024, Украина, г. Полтава, ул. Шевченко, 23

M.S.Rasin

Peroxisome proliferator-activated receptors in physiology and pathology of the lung

Key words: peroxisome proliferator-activated receptors, bronchopulmonary dysplasia, inflammation, asthma, pulmonary fibrosis, lung cancer.**Ключевые слова:** рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом, бронхопульмональная дисплазия, воспаление, бронхиальная астма, фиброз, рак легких.

Рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом (PPAR) — лиганд-активируемые транскрипционные факторы — принадлежат к суперсемейству 48 гормональных ядерных транскрипционных факторов (ЯТФ), осуществляющих контроль внутриклеточного метаболизма и энергетического гомеостаза. Имеется 3 изомера: PPAR α , PPAR γ и PPAR β/δ , кодируемые различными генами и имеющие различное представительство в тканях. Функциональная активность всех изомеров PPAR осуществляется после их димеризации с внутриядерным протеином — ретиноид-Х-рецептором (RXR). После стимуляции лигандами от димера отщепляется корепрессор и присоединяется коактиватор. Комплекс PPAR / RXR, присоединяясь к специфическим участкам в промоторах генов, активирует транскрипцию множества генов, участвующих в жировом, углеводном обмене, процессах воспаления, дифференциации и пролиферации. В противоположность другим гормональным ЯТФ, имеющим строго специфичные лиганды (например, глюкокортикоиды, тироидные гормоны), PPAR активируются широким спектром метаболитов и синтетических активаторов с различной структурой и в большей концентрации (2–50 мкмоль / л). Природными лигандами PPAR являются нативные и окисленные жирные кислоты, а также их производные [1]. Синтетические лиганды PPAR γ (тиазолидиноны, глитазоны) и PPAR α (фибраты) с успехом применяются при лечении атеросклероза, ишемической болезни сердца, сахарного диабета 2-го типа и некоторых формах рака. Ведутся интенсивные исследования агонистов PPAR β/δ , а также двойных, тройных и парциальных агонистов PPAR с целью оптимизации схем лечения и преодоления некоторых побочных действий [2]. PPAR экспрессированы в легочном эпителии, эндотелии, фибробластах, макрофагах и других клетках иммунной системы легких и играют важную роль в развитии, гомеостазе и восстановлении легочной ткани [3]. Эти данные не

представлены в русскоязычной литературе и, помимо того, малоизвестны российским пульмонологам. Целью этого обзора является восполнение этого пробела.

PPAR γ в эволюции, развитии, гомеостазе и восстановлении легочной ткани. Возможность применения агонистов PPAR γ при бронхопульмональной дисплазии

Выработанный миллионами лет эволюции механизм приспособления живых существ к многократно менявшемуся содержанию кислорода в атмосфере привел к появлению белковых факторов роста и более 40 типов клеток, включая липофибробласты, способные вырабатывать лептин [4]. Способность PPAR γ влиять на фенотип фибробластов, превращая их в липофибробласты, близкие к адипоцитам — ключевой элемент молекулярного механизма синтеза сурфактанта, предупреждения повреждений и восстановления легочной ткани. Синтез фосфолипидного сурфактанта происходит под действием активации PPAR γ и экспрессии белка дифференциации адипоцитов (ADRP), синтеза лептина и захвата триглицеридов липофибробластами, передачи триглицеридов альвеолярному эпителию 2-го типа с последующим синтезом сурфактанта. Таким образом PPAR γ не только участвуют в приспособлении к дыханию атмосферным воздухом в постэмбриональном периоде, но и предохраняют легочную ткань от различных видов стресса, трансдифференциации липофибробластов в миофибробласты с дальнейшим развитием фиброза и способствуют восстановлению после различных повреждений [3]. PPAR γ способны превращать миофибробласты, образующиеся при различных видах повреждений легких — баротравме, оксотравме, курении и инфекции — в липофибробласты, способствующие восстановлению легочной ткани [3]. Экспрессия PPAR γ в ответ на травму оказывает прямой эффект, предупреждающий ателектаз, усиливая синтез сурфактанта и фосфолипидов [5].

Многими исследованиями *in vitro* и *in vivo* показано, что простагландин J2 и розиглитазон (соответственно, естественный и синтетический) — агонисты PPAR γ — могут предупреждать или отменять трансдифференциацию липофибробластов в миофибробласты [6]. Таким образом, применение агонистов PPAR γ повторяет онто- и филогенетический механизм развития легочной ткани и ее приспособление к повреждающим факторам внешней среды. Эти исследования позволяют применять агонисты PPAR γ в раннем постэмбриональном периоде при бронхопупмональной дисплазии, а также для предупреждения и лечения различных типов повреждений и хронических болезней легких [7].

Роль PPAR и их лиганд при воспалительных процессах в легких

Все PPAR могут негативно влиять на транскрипцию генов путем трансрепрессии, подавляя активность других ЯТФ, в частности, основного провоспалительного ЯТФ κ B, активирующего протеина-1 и других, с чем связывают их противовоспалительный эффект [8, 9]. Согласно данным, приведенным K.Oshima *et al.* [10], лиганды PPAR γ снижают экспрессию провоспалительных цитокинов Т-лимфоцитами, уменьшают продукцию интерлейкина-2 (IL-2) и снижают воспаление путем перехода от Th1- к Th2-ответу. Большинство исследований указывает на апоптотический эффект эндогенных и синтетических лигандов PPAR γ в отношении нормальных В-лимфоцитов и клеток В-лимфомы. Лиганды PPAR γ угнетают продукцию IL-12 и других цитокинов и хемокинов CXCL11, ингибируют созревание дендритных клеток и уменьшают экспрессию CD1a, CD40, CD80, CD83. Это свидетельствует о том, что активация PPAR γ уменьшает способность дендритных клеток стимулировать пролиферацию лимфоцитов и их антигеноспецифический ответ при воспалении.

Многочисленными исследованиями показано, что PPAR γ экспрессированы в нейтрофилах и подавляют их воспалительную миграцию и инфильтрацию в зону воспаления [11]. Клинические данные свидетельствуют о вовлечении PPAR и их лиганд в регуляцию воспалительных реакций в легких [12]. Впервые H.J.Patel *et al.* [13] показали, что гладкомышечные клетки дыхательных путей (ГМКДП) человека экспрессируют PPAR α и PPAR γ , а активация PPAR γ естественными (15d-PGJ2) и синтетическими (сиглитазон) лигандами подавляет индуцированный сывороткой рост ГМКДП более эффективно, чем дексаметазон, и индуцируют их апоптоз. Поскольку показано, что ГМКДП вовлечены как в экспрессию провоспалительных цитокинов, так и в процессы ремоделирования бронхов при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и бронхиальной астме (БА), данное исследование указывает на возможность применения агонистов PPAR γ для лечения ХОБЛ и БА. Авторы подчеркивают, что в их исследовании агонисты PPAR γ действовали более активно, чем кортикостероиды. Учитывая известные

побочные действия кортикостероидной терапии и их слабый эффект в длительной терапии ХОБЛ, авторы считают агонисты PPAR γ , предотвращающие проникновение и активацию нейтрофилов, угнетающие рост клеток ГМКДП и индуцирующие их апоптоз, перспективными средствами в лечении этой группы заболеваний. M.Nie *et al.* [14] показали, что 15d-PGJ2 и троглитазон, но не агонист PPAR α — WY-14643, ингибируют индуцированную фактором некроза опухоли- α (TNF- α) продукцию эотаксина и хемотаксического фактора моноцитов (MCP-1), но не IL-8. Ингибирование синтеза эотаксина было транскрипционным и аддитивно усиливалось флутиказоном и β_2 -агонистом салметеролом, тогда как ингибирование MCP-1 было посттранскрипционным и синергично усиливалось флутиказоном и салметеролом. PPAR γ ингибируют выделение провоспалительных цитокинов из активированных макрофагов, эпителия дыхательных путей и эозинофилов и играют важную роль в регуляции дифференциации клеток [15]. Агонисты PPAR γ являются регуляторами воспаления эпителиальных клеток, подавляя вызванное табакокурением выделение муцина [16]. Множество моделей болезней легких у животных, таких, как БА, ХОБЛ, острое повреждение легких и легочный фиброз использованы для изучения влияния розиглитазона и других агонистов PPAR γ , которые подавляли индуцируемую липополисахаридами нейтрофилию выделением хемотактантов и факторов выживания. Недавно показан прекрасный эффект пиоглитазона при экспериментальной аллергической астме. Экспрессия PPAR γ повышается в эпителиальных клетках после введения аллергена гиперчувствительным мышам, а небулайзирванный PPAR γ агонист сиглитазон существенно подавлял секрецию слизи и депозицию коллагена [17]. Кроме того, сиглитазон снижает продукцию интерферона- γ (IFN- γ) IL-4 и IL-2 Т-клетками. PPAR γ -агонист — розиглитазон — снижает гиперчувствительность дыхательных путей, ингибирует индуцируемое аллергеном Th2-зависимое эозинофильное воспаление в дыхательных путях путем влияния на дендритные клетки [18]. Интраназально вводимые агонисты PPAR γ (GI 262570), PPAR α (GW 9578), но не PPAR β/δ (GW 501516) ингибируют бронхоальвеолярный лаваж эозинофилов и лимфоцитов и снижение уровня воспаления, эозинофилии, продукции цитокинов и уровня иммуноглобулина Е в крови [19]. Используя модель повреждения легких, ряд авторов показали, что агонисты PPAR γ снижают фиброз, инфильтрацию клетками воспаления и смертность, что подтверждено другими исследованиями [20]. Экспрессия PPAR повышена в легочной ткани при астме и пропорциональна тяжести процесса и снижена при легочной гипертензии. Установлено, что некоторые лиганды PPAR γ — троглитазон, сиглитазон, 15d-PGJ2, новые тритерпеноиды — снижают секрецию TNF- α , IL-6, COX-2 и iNOS макрофагами легких независимым от транскрипционной активности PPAR γ путем [21]. Пероральное введение сиглитазона мышам с аллергическим вос-

палением дыхательных путей снижает клеточную инфильтрацию, эпителиальную дисплазию, продукцию IL-2, IL-4 и IFN- γ [22]. Розиглитазон также снижает нейтрофильную и эозинофильную инфильтрацию и снижает гиперчувствительность дыхательных путей к метахолину [23]. Сиглитазон также снижает локальное воспаление в экспериментальной модели стрептококковой пневмонии с конкурентным снижением провоспалительных цитокинов и IFN- γ [24]. Эти данные являются важными указаниями на возможность применения агонистов PPAR γ при воспалительных заболеваниях легких, в т. ч. ХОБЛ и БА [25]. Агонист PPAR α — фенофибрат — дозозависимо подавляет воспаление, индуцируемое бактериальными липополисахаридами, инфильтрацию нейтрофилами и макрофагами и снижение хемоаттрактантов и металлопротеаз в дыхательных путях [26]. Комбинация дексаметазона и клофибрата при экспериментальном плеврите была более активна, чем один дексаметазон, а удаление гена PPAR α снимало этот эффект клофибрата [27].

Были проведены 2 клинических исследования агониста PPAR γ — пиоглитазона, частично активирующего PPAR α при БА; одно из них — у больных, не контролируемых современной комбинацией кортикостероидов и β_2 -агонистов. Оба исследования дали прекрасные результаты [28].

PPAR и легочный фиброз

Легочный фиброз — потенциально смертельное заболевание, не имеющее на сегодня патогенетической терапии [29]. Натуральные и синтетические агонисты PPAR γ — 15d-PGJ2, сиглитазон и розиглитазон — ингибируют дифференциацию миофибробластов, индуцируемую трансформирующим фактором роста- β , что указывает на потенциальную возможность применения их при легочном фиброзе [30]. Мыши с удаленным геном PPAR α страдали более тяжелым воспалением легких, у них наблюдались большие экспрессия TNF- α и IL-1, апоптоз и смертность при введении блеомицина, чем у "дикого" типа, а агонист PPAR α — WY-14643 — у мышей "дикого" типа повышал выживаемость и уменьшал фиброз при введении блеомицина [31].

PPAR β/δ является критическим фактором перехода от воспаления к заживлению легочной ткани, стимулируют ангиогенез и ингибируют пролиферацию фибробластов, повышая антифибротический потенциал PPAR γ [32]. Таким образом, все 3 типа PPAR обладают антифибротическим потенциалом и могут быть применены для профилактики и лечения легочного фиброза. Особые надежды возлагаются на двойные — α/γ и тройные агонисты, проходящие клинические испытания [3].

Роль PPAR γ в гиперсекреции слизи при хронических заболеваниях дыхательных путей

Гиперсекреция муцина — не только симптом, но и критический фактор патогенеза хронических вос-

палительных заболеваний легких — ассоциирована с большим снижением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду, более частой госпитализацией и увеличением смертности при ХОБЛ. У молодых пациентов с гиперсекрецией муцина частота ХОБЛ в 3 раза больше, чем при отсутствии такового, вне зависимости от курения [33]. Это подтверждено и во Фремингемском исследовании [34]. Гиперсекреция муцина является одной из главных причин смерти при БА и является признаком более тяжелого фенотипа БА [33]. Гиперсекреция муцина — фактор смертности при муковисцидозе, т. к. пониженная способность больных секретировать хлориды способствует меньшему накоплению муцина в дыхательных путях, что предрасполагает к легочной инфекции [35].

Агонист PPAR γ розиглитазон снижает индуцируемую курением гиперсекрецию муцина [36]. Это подтверждено на моделях у крыс, подвергавшихся в течение 2 нед. действию акролеина — наиболее токсического компонента сигарет [37]. Агонист PPAR γ сиглитазон, вводимый с помощью небулайзера мышам с экспериментальной моделью БА, снижает гиперсекрецию муцина на 75 %. Такой же эффект у розиглитазона и пиоглитазона в другой модели [19]. Эти данные использованы в приведенных клинических исследованиях [38].

Роль PPAR γ и их лиганд в развитии и терапии рака легких

Антипролиферативная активность PPAR γ нашла применение в онкологии. Клинические испытания успешно прошли комбинации традиционных противоопухолевых препаратов и агонистов PPAR γ при опухолях желудочно-кишечного тракта [39]. Лиганды PPAR γ используются в лечении рака легких [40]. Рассматриваются как PPAR γ -зависимые, так и PPAR γ -независимые механизмы противораковой активности лиганд PPAR γ [41]. Троглитазон значительно снижал пролиферацию клеток аденокарциномы легких человека *in vitro* [42]. Аналог троглитазона — δ_2 -троглитазон, не вызывающий транскрипционную активность PPAR γ , повышает деградацию циклина D1 в клетках рака молочной железы [43]. Троглитазон вызывает апоптоз в 2 клеточных линиях мелкоклеточного рака легких, но не в нормальных клетках. В клетках рака A549 троглитазон прямо взаимодействует с эпидермальным фактором роста, обуславливая его деградацию в лизосомах, что тормозит пролиферацию клеток рака. Розиглитазон и пиоглитазон также оказывают превосходный эффект в отношении торможения роста клеток рака легких как путем повышения экспрессии генов через PPAR γ , так и прямым, независимым от PPAR γ путем [40]. Оба агониста снижают продукцию простагландина PGE2, который стимулирует рост клеток рака. Эндогенный лиганд PPAR γ — 15d-PGJ2 — также оказывает превосходный эффект, тормозящий рост клеток рака [44]. Тритерпеноидный агонист PPAR γ и его синтетические производные признаны

терапевтическими средствами в лечении рака легких [45]. Сиглитазон ингибирует пролиферацию клеток рака легких A549 как *in vitro*, так и *in vivo*, уменьшает массу опухоли, снижает уровень циклина D1 и повышает экспрессию ингибитора клеточного цикла p21 [42]. 15d-PGJ2 оказывает мощный противоопухолевый эффект при подкожных опухолях, состоящих из A549- или H460-клеток, и усиливает эффект противоопухолевого агента — доксатакселя [46]. Розиглитазон в комбинации со стандартным химиотерапевтическим средством — карбоплатином — существенно уменьшал размеры опухоли, увеличивая апоптоз и снижая пролиферацию клеток в экспериментальной трансгенной модели у мышей [47]. Он также оказывал превентивный эффект и позитивно влиял при применении в составе противоопухолевого "коктейля" в моделях рака легких [46]. В настоящее время проводятся предварительные клинические испытания пиоглитазона как нового адьюванта в лечении немелкоклеточного рака легких [48]. Комбинация традиционной терапии карбоплатином / паклитакселем и пиоглитазоном находится в I стадии рандомизированных клинических испытаний [3].

Заключение

PPAR, в частности PPAR γ , играют особую роль в физиологии и патологии легких. В процессе эволюционного приспособления к многократно менявшейся концентрации кислорода в биосфере огромную роль сыграла способность PPAR γ — ключевых регуляторов адипогенеза — к трансдифференциации фибробластов легких в аналоги адипоцитов (липофибробласты), критически необходимые для синтеза сурфактанта. PPAR γ осуществляют связь между мезенхимой и эпителием легких. Применение агонистов PPAR γ при бронхопульмональной дисплазии и для профилактики и лечения многих видов повреждения легких повторяет онто- и филогенез легких. Этот механизм предохраняет легкие от многих видов стресса и способствует восстановлению легочной ткани при повреждении. Экспрессия PPAR нарушена при муковисцидозе, саркоидозе, ХОБЛ и остром повреждении легких. Способность PPAR γ регулировать трансдифференциацию миофибробластов — их превращение в липофибробласты, аналог адипоцитов — указывает на возможность их терапевтического применения при легочном фиброзе. Имеются экспериментальные данные о положительном эффекте агонистов PPAR при легочном фиброзе, не имеющем патогенетической терапии, а также раке легких, БА и ХОБЛ.

Хроническое воспаление, как следствие курения и экологических токсинов, является причиной таких заболеваний, как ХОБЛ, БА, рак легких и фиброз. Важным моментом является противовоспалительная активность PPAR, включая их влияние на миграцию лейкоцитов из кровотока. PPAR (α , β и γ) имеют противовоспалительный потенциал, осуществляемый различными путями, в частности путем подавления активности основного провоспалительного ЯТФ κ B. Ряд агонистов PPAR находятся на различных этапах

клинических испытаний в качестве средств терапии легочных заболеваний. Доклинические исследования подтвердили высокую активность агонистов PPAR γ при БА. Проводятся 2 рандомизированных клинических исследования пиоглитазона при БА, в одно из которых включены пациенты, плохо поддающиеся контролю существующими препаратами. Нет пока клинических исследований агонистов PPAR при ХОБЛ, хотя преклиническое изучение показало эффективность и безопасность этих препаратов, включая агонисты PPAR β/δ . Глитазоны, агонисты PPAR γ , обладают противоопухолевой активностью. Проводятся клинические исследования по использованию пиоглитазона в комбинации с традиционной терапией карбоплатином / паклитакселем пациентов с немелкоклеточным раком легких. В ближайшее время ожидается появление на рынке двойных и тройных агонистов PPAR, которые могут быть с успехом использованы в терапии заболеваний легких. Предполагают элиминировать некоторые побочные действия этих препаратов путем использования парциальных, неполных агонистов типа тельмисартана [2]. Все эти вопросы требуют дальнейших исследований применительно к проблемам пульмонологии.

Литература

1. Bugge A., Mandrup S. Molecular Mechanisms and Genome-Wide Aspects of PPAR Subtype Specific Transactivation. PPAR Research. Volume 2010; Article ID 169506, doi: 10.1155/2010/169506.
2. Huang J.V., Greyson C.R., Schwartz G.G. PPAR- γ as a therapeutic target in cardiovascular disease: Evidence and uncertainty. J. Lipid. Res. 2012; 53 (9): 1738–1754.
3. Rehan V.K., Torday J.S. PPAR γ Signaling Mediates the Evolution, Development, Homeostasis, and Repair of the Lung. PPAR Research. Volume 2012; Article ID 289867, doi:10.1155/2012/289867.
4. Torday J.S., Rehan V.K. Deconvoluting lung evolution using functional / comparative genomics. Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 2004; 31: 8–12.
5. Torday J.S., Sun H., Wang L. et al. Leptin mediates the parathyroid hormone-related protein paracrine stimulation of fetal lung maturation. Am. J. Physiol. 2002; 282: L405–L410.
6. Liu J., Sakurai R., O'Roark E.M. et al. PPAR γ agonist rosiglitazone prevents perinatal nicotine exposure-induced asthma in rat offspring. Am. J. Physiol. 2011; 300: L710–L717.
7. Escher P., Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: insight into multiple cellular functions. Mutat. Res. 2000; 448: 121–138.
8. Расин О.М. Молекулярні механізми протизапальної дії глітазонів та статинів: роль PPAR- γ . Міжнарод. ендокринолог. журн. 2007; 6 (12): 71–76.
9. Кайдашев И.П. NF- κ B-сигнализация как основа развития системного воспаления, инсулинорезистентности, липотоксичности, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза. Международ. эндокринолог. журн. 2011; 3 (35): 35–40.
10. Ohshima K., Mogi M., Horiuchi M. Role of peroxisome proliferator-activated receptor- γ in vascular inflammation. J. Intern. Vasc. Med. 2012. Internet resource. Volume. 2012.

11. Hirabara S.M. *et al.* Molecular Targets Related to Inflammation and Insulin Resistance and Potential Interventions. J. Biomed. Biotechnol. Internet resource. Volume 2012.
12. Spinelli S.L., O'Brien J.J., Bancos S. *et al.* The PPAR-pla-elet connection: modulators of inflammation and potential cardiovascular effects. PPAR Res. 2008; Article ID 328172.
13. Patel H.J., Belvisi M.G., Bishop-Bailey D. *et al.* Activation of peroxisome proliferator-activated receptors in human airway smooth muscle cells has a superior anti-inflammatory profile to corticosteroids: relevance for chronic obstructive pulmonary disease therapy. J. Immunol. 2003; 170: 2663–2669.
14. Nie M., Corbett L., Knox A.J., Pang L. Differential regulation of chemokine expression by peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists: Interactions with glucocorticoids and beta 2-agonists. J. Biol. Chem. 2004; 324: 47.
15. Belvisi M.G., Hele D.J., Birrell M.A. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists as therapy for chronic airway inflammation. Eur. J. Pharmacol. 2006; 533: 101–109.
16. Lee S.Y., Kang E.J., Hur G.Y. *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor- γ inhibits cigarette smoke solution-induced mucin production in human airway epithelial (NCI-H292) cells. Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2006; 291: L84–L90.
17. Honda K., Marquillies P., Capron M., Dombrowicz D. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ is expressed in airways and inhibits features of airway remodeling in a mouse asthma model. J. Allergy Clin. Immunol. 2004; 113: 882–888.
18. Hammad H., de Heer H.J., Soullie T. *et al.* Activation of peroxisome proliferator-activated receptor- γ in dendritic cells inhibits the development of eosinophilic airway inflammation in a mouse model of asthma. Am. J. Pathol. 2004; 164: 263–271.
19. Lee K.S., Park S.J., Kim S.R. *et al.* Modulation of airway remodeling and airway inflammation by peroxisome proliferator-activated receptor γ in a murine model of toluene diisocyanate-induced asthma. J. Immunol. 2006; 177: 5248–5257.
20. Milam J.E., Keshamouni V.G., Phan S.H. *et al.* PPAR-gamma agonists inhibit pro-fibrotic phenotypes in human lung fibroblasts and bleomycin-induced pulmonary fibrosis. Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2008; 294: L891–L901.
21. Hogan C.M., Thatcher T.H., Sapinoro R.E. *et al.* Electrophilic PPAR γ ligands attenuate IL-1 β and silica-induced inflammatory mediator production in human lung fibroblasts via a PPAR γ -independent mechanism. PPAR Res. 2011; Article ID 318134.
22. Michalik L., Desvergne B., Wahli W. Peroxisome-proliferator-activated receptors and cancers: complex stories. Nature Rev. Cancer 2004; 4 (1): 61–70.
23. Ward J.E., Fernandes D.J., Taylor C.C. *et al.* The PPAR γ ligand, rosiglitazone, reduces airways hyperresponsiveness in a murine model of allergen-induced inflammation. Pulm. Pharmacol. Ther. 2006; 19 (1): 39–46.
24. Stegenga M.E., Florquin S., de Vos A.F., van der Poll T. The thiazolidinedione ciglitazone reduces bacterial outgrowth and early inflammation during streptococcus pneumoniae pneumonia in mice. Crit. Care Med. 2009; 37 (2): 614–618.
25. Belvisi J.A.M., Maria G. Targeting PPAR receptors in the airway for the treatment of inflammatory lung disease. Br. J. Pharmacol. 2009; 158 (4): 994–1003.
26. Becker J., Delayre-Orthez C., Frossard N., Pons F. Regulation of inflammation by PPARs: a future approach to treat lung inflammatory diseases? Fundam. Clin. Pharmacol. 2006; 20: 429–447.
27. Cuzzocrea S., Bruscoli S., Mazzone E. *et al.* PPAR-alpha contributes to the anti-inflammatory activity of glucocorticoids. Mol. Pharmacol. 2007; 73: 323–337.
28. Reddy R.C., Rehan V.K., Roman J., Sime P.J. PPARs: Regulators and translational targets in the lung. PPAR Res. 2012; Article ID 342924. doi: 10.1155/2012/342924.
29. Чучалин А.Г. Идиопатический легочный фиброз. Тер. арх. 2000; 3: 5–12.
30. Burgess H.A., Daugherty L.E., Thatcher T.H. *et al.* PPAR-gamma agonists inhibit TGF-induced pulmonary myofibroblast differentiation and collagen production: implications for therapy of fibrosis. Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2005; 288: 1146–1153.
31. Delayre-Orthez C., Becker J., Auwerx J. *et al.* PPAR-alpha decreases airway inflammation associated with asthma in the mouse. Fundam. Clin. Pharmacol. 2004; 18: 220.
32. Lakatos H.F., Thatcher T.H., Kottmann R.M. *et al.* The role of PPARs in lung fibrosis. PPAR Res. 2007; Article ID 71323.
33. Чучалин А.Г. Новые перспективы лечения тяжелой бронхиальной астмы: в фокусе внимания атопия. Здоров'я України 2008; 9 (1): 32–33.
34. Kohansal R., Martinez-Camblor P., Agustí A. *et al.* The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham Offspring Cohort. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2009; 180 (1): 3–10.
35. Амелина Е.Л., Черняк А.В., Чучалин А.Г. Муковисцидоз взрослых: особенности ведения. Пульмонология 2006; прил. по муковисцидозу: 30–35.
36. Lee S.Y., Kang E.J., Hur G.Y. *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor- γ inhibits cigarette smoke solution-induced mucin production in human airway epithelial (NCI-H292) cells. Am. J. Physiol. 2006; 291 (1): L84–L90.
37. Liu D.S., Liu W.J., Chen L. *et al.* Rosiglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor- γ agonist, attenuates acrolein-induced airway mucus hypersecretion in rats. Toxicology 2009; 260 (1–3): 112–119.
38. Yongchun S., Wen F. PPAR γ as a potential target to treat airway mucus hypersecretion in chronic airway inflammatory diseases. PPAR Res. 2012; Article ID 256874. doi: 10.1155/2012/256874.
39. Lee J.-M., Kim S.S., Cho Y.-S. The role of PPAR γ in helicobacter pylori infection and gastric carcinogenesis. PPAR Res. 2012; Article ID 687570.
40. Han S., Roman J. Rosiglitazone suppresses human lung carcinoma cell growth through PPAR γ -dependent and PPAR γ -independent signal pathways. Mol. Cancer Ther. 2006; 5 (2): 430–437.
41. Kulkarni A.A., Woeller C.F., Thatcher T.H. *et al.* Emerging PPAR γ -Independent Role of PPAR γ Ligands in Lung Diseases. PPAR Res. 2012; Article ID 705352.
42. Keshamouni V.G., Reddy R.C., Arenberg D.A. *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor- γ activation inhibits tumor progression in non-small-cell lung cancer. Oncogene 2004; 23 (1): 100–108.
43. Colin C., Salamone S., Grillier-Vuissoz I. *et al.* New troglitazone derivatives devoid of PPAR γ agonist activity display an increased antiproliferative effect in both hormone-dependent and hormone-independent breast cancer cell lines. Breast Cancer Res. Treat. 2010; 124 (1): 101–110.

44. *Fulzele S.V., Chatterjee A., Shaik M.S. et al.* 15-Deoxy- δ 12,14-prostaglandin J2 enhances docetaxel anti-tumor activity against A549 and H460 non-small-cell lung cancer cell lines and xenograft tumors. *Anti-Cancer Drug* 2007; 18 (1): 65–78.
45. *Liby K., Voong N., Williams C.R. et al.* The synthetic triterpenoid CDDO-Imidazolidine suppresses STAT phosphorylation and induces apoptosis in myeloma and lung cancer cells. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12 (14): 4288–4293.
46. *Wright H.M., Clish C.B., Mikami T. et al.* A synthetic antagonist for the peroxisome proliferator-activated receptor- γ inhibits adipocyte differentiation. *J. Biol. Chem.* 2000; 275 (3): 1873–1877.
47. *Girnun G.D., Chen L., Silvaggi J. et al.* Regression of drug-resistant lung cancer by the combination of rosiglitazone and carboplatin. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14 (20): 6478–6486.
48. Pioglitazone hydrochloride in treating patients with stage I, stage II, or stage III non-small cell lung cancer. *Clinical Trials*. Gov Identifier: NCT01342770.

Информация об авторе

Расин Михаил Сахнович – проф. кафедры внутренних болезней № 3 ВГУЗ "Украинская медицинская стоматологическая академия"; тел.: (380532) 676-269; e-mail: profirasin@gmail.com

Поступила 20.02.13
© Расин М.С., 2013
УДК 616.24-092