

АГЛЯДЫ
REVIEWS

УДК 57.052+615.035+616.89-008.441.33
<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-2-244-256>

Поступила в редакцию 25.02.2019
Received 25.02.2019

И. Н. Семененя, А. Г. Шляхтун, Е. Ф. Радута

Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси, Гродно, Республика Беларусь

**РОЛЬ РЕЦЕПТОРОВ, АКТИВИРУЮЩИХ ПРОЛИФЕРАЦИЮ ПЕРОКСИСОМ,
В КОНТРОЛЕ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ
И ЛЕЧЕНИИ СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ**

Аннотация. Настоящий обзор посвящен систематизации разрозненных данных о биологической роли рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом (PPARs), и изучению возможности использования агонистов PPARs в лечении пациентов с алкогольной зависимостью и сопутствующими заболеваниями печени. Рассмотрены наиболее важные работы последних лет, раскрывающие терапевтический потенциал агонистов PPARs в качестве средств для лечения пациентов с алкогольной зависимостью.

Ключевые слова: рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом (PPARs), агонисты PPARs, алкоголизм, алкогольная болезнь печени

Для цитирования: Семененя, И. Н. Роль рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом, в контроле алкогольной зависимости и лечении сопутствующих заболеваний печени / И. Н. Семененя, А. Г. Шляхтун, Е. Ф. Радута // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2019. – Т. 16, № 2. – С. 244–256. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-2-244-256>

I. N. Semeneniya, A. H. Shlyahtun, H. F. Raduta

*Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus,
Grodno, Republic of Belarus*

**ROLE OF PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTORS IN THE CONTROL
OF ALCOHOL DEPENDENCE AND CONCOMITANT LIVER PATHOLOGY**

Abstract. The article is aimed to summarize the scattered data on the role of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) and the possibility of using PPAR's agonists for treatment of alcohol dependence and alcoholic liver disease. Earlier it was shown that some PPAR agonists can reduce ethanol consumption and preference in rodents. Several hypotheses considering the antialcoholic activity of PPAR agonists and the roles of PPAR in the development of alcohol dependence were discussed. In light of these data, the therapeutic potential of PPARs agonists as an agent for the treatment of alcoholism, has been reviewed.

Keywords: Peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR, alcoholism, alcoholic liver disease

For citation: Semeneniya I. N., Shlyahtun A. H., Raduta H. F. Role of peroxisome proliferator-activated receptors in the control of alcohol dependence and concomitant liver pathology. *Vesti Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk* = *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2019, vol. 16, no. 2, pp. 244–256 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-2-244-256>

Введение. С клинической точки зрения алкогольная зависимость – хроническое релапсирующее расстройство с наследственной предрасположенностью, характеризующееся доминантой поиска и получения алкоголя, потерей контроля его потребления, развитием толерантности, за-

висимости и нарушением социальной и трудовой деятельности. Алкогольная зависимость и злоупотребление алкоголем наносят серьезный вред физическому и психическому здоровью населения. По данным доклада ВОЗ за 2018 г., 5,3 % смертей в мире напрямую связаны с алкоголем. Среди сопутствующих заболеваний – сердечно-сосудистая патология (19 %), рак, инфекционные заболевания, сахарный диабет, другие болезни желудочно-кишечного тракта (21 %), а также дорожно-транспортные происшествия (27 %), акты насилия, самоубийства и др.

Лечение алкоголизма остается сложной проблемой. За последние 50 лет только 4 препарата для лечения зависимости от алкоголя были разрешены к применению и получили достаточно широкое распространение в наркологической клинике. Это – ингибитор альдегиддегидрогеназы дисульфирам, антагонист глутамата акампросат и антагонисты опиоидных рецепторов налтрексон и налмефен. У ряда пациентов они вызывают снижение влечения к алкоголю, полный или частичный отказ от его приема, увеличение числа дней трезвости, уменьшение частоты срывов и количества употребляемого алкоголя. Из указанных препаратов для лечения зависимости от алкоголя в Республике Беларусь зарегистрированы и разрешены к применению дисульфирам, налтрексон в форме внутримышечных инъекций и налмефен в виде таблеток.

Клиническая эффективность этих препаратов невысока, часто наблюдаются срывы при всех видах лечения. Кроме того, необходимо принимать во внимание, что лечение дисульфирамом и антагонистами опиоидов не рекомендуется пациентам с алкогольными болезнями печени. Таким образом, поиск новых эффективных препаратов для терапии пациентов с алкогольной зависимостью остается важной медико-социальной проблемой [1].

Высокая стоимость разработки новых лекарственных средств и длительность этого процесса вынудила исследователей во всем мире искать иной подход, а именно: наличие показаний для применения известных лекарственных средств по новому назначению, в том числе и для лечения алкогольной зависимости.

В последние годы показана способность агонистов рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptor, PPARs), снижать влечение к алкоголю и купировать проявления абстиненции у лабораторных животных. К агонистам PPARs относятся фибраты и тиазолидиндионы, используемые для лечения пациентов с атеросклерозом, дислипидемиями и сахарным диабетом. Препараты этих классов уже применяются в клинике, потому не потребуется проведения всего комплекса доклинических исследований при внедрении их в клиническую практику по новому назначению.

Цель настоящего обзора – систематизация разрозненных данных о роли рецепторов, активируемых активаторами пролиферации пероксисом, изучение возможности использования агонистов PPARs в лечении больных с алкогольной зависимостью и сопутствующими заболеваниями печени.

Структурные свойства PPARs и механизмы регуляции ими экспрессии генов. PPARs относятся к большому суперсемейству лиганд-индуцируемых ядерных гормональных рецепторов, происходящих, как предполагают, от одного общего предка, существовавшего на ранних этапах эволюции многоклеточных организмов. У млекопитающих идентифицировано три изоформы PPAR: PPAR- α (NR1C1), PPAR- γ (NR1C3) и PPAR- β/δ (NR1C2). Первоначально PPARs были обнаружены у лягушек рода *Xenopus* в качестве индукторов пролиферации пероксисом в клетках [2], позднее – в исследованиях по тестированию антигиперлипидемических веществ (фибратов) на грызунах [3]. Фибраты вызвали пролиферацию пероксисом в гепатоцитах, таким образом, молекулярная мишень для фибратов была названа рецептором активаторов пролиферации пероксисом. Впоследствии были обнаружены два других типа этого семейства рецепторов – PPAR β/δ и PPAR γ [4].

PPAR – короткоживущие белки молекулярным весом 45–50 кДа. Молекулы PPAR имеют модульную структуру, представленную шестью доменами [5].

Два домена, локализованные вблизи концевых амино- и карбоксильных групп, выполняют функцию активаторов транскрипции (AF-1 и AF-2). ДНК-связывающий домен (DBD), стабилизи-

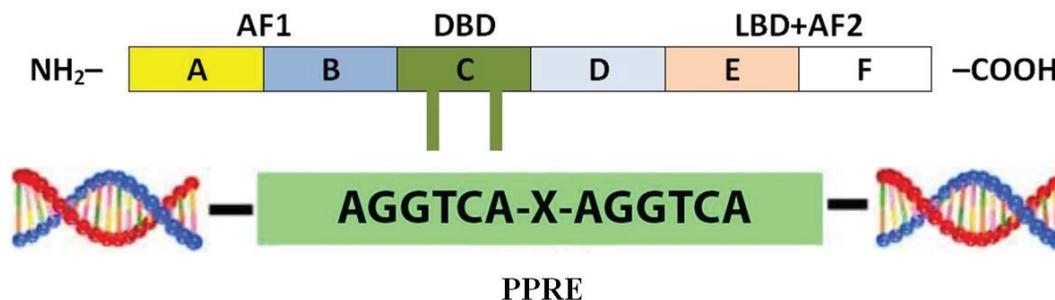


Схема доменной структуры PPARs. AF-1, AF-2 – лиганд-независимые участки с функцией активации, DBD – ДНК-связывающий домен, LBD – лиганд-связывающий домен, PPRE – участок связывания на ДНК, А-F – домены PPARs
The domain structure of the PPARs. AF-1, AF-2 – ligand-independent sites with an activation function, DBD – DNA-binding domain, LBD – ligand-binding domain, PPRE – binding site on DNA, A-F – PPARs domains

роваемый двумя молекулами цинка («цинковые пальцы»), предназначен для взаимодействия рецептора с отвечающим элементом в промоторе гена-мишени. Лиганд-связывающий домен (LBD) служит для связывания с лигандом, а также для димеризации с ретиноидным X-рецептором. Наконец, шарнирный домен, вокруг которого может происходить пространственное вращение лиганд- и ДНК-связывающих доменов.

PPARs могут регулироваться на различных уровнях – транскрипционном [6], посттранскрипционном [7], трансляционном и посттрансляционном [8]. О молекулярных механизмах регуляции на уровне транскрипции известно относительно мало. Достаточно хорошо изучены посттрансляционные механизмы регуляции PPAR и их активности – белки PPARs подвергаются различным посттрансляционным модификациям, таким как фосфорилирование, СУМОилирование, убиквитинирование, нитрование, за счет чего регулируется их транскрипционный потенциал [8]. Показано, что три домена PPARs – AF-1, лиганд-связывающий и ДНК-связывающий – могут быть фосфорилированы киназами. Фосфорилирование PPARs способно влиять на активацию или инактивацию ядерных рецепторов [9].

PPARs могут активировать или ингибировать экспрессию генов с помощью различных механизмов, основными из которых являются регуляция транскрипции за счет связывания с участком ДНК и регуляция по механизму трансрессии и трансактивации [10].

В первом случае PPAR образуют гетеродимеры с рецептором ретиноевой кислоты (RXR). Образующиеся PPAR/RXR гетеродимеры связываются с ДНК в участках, называемых элементами, отвечающими на пероксисомальные пролифераторы (PPRE), которые состоят из прямых повторов AGG(A/T)CA, разделенных одним или двумя парами оснований. При этом возможен вариант, когда в отсутствие активирующего лиганда гетеродимер PPAR/RXR, находясь в ядре, связан с PPRE и транскрипционным корепрессором, например SMRT, N-CoR [11]. После связывания лиганда PPAR претерпевают конформационные изменения, что позволяет вывести корепрессор для активации транскрипции целевых генов.

Второй механизм – регуляция по механизму трансрессии. В этом случае для регуляции транскрипционной активности не требуется образования гетеродимера PPAR/RXR и связывания PPAR с ДНК. PPARs конкурируют с другими транскрипционными факторами, прежде всего с NF-κB и AP-1, за коактиваторы или сайты связывания на ДНК. Для этого механизма регуляции основными факторами являются уровень экспрессии PPARs и количество белка этих факторов транскрипции.

Физиологическая роль, гены-мишени и агонисты PPARs. В отличие от классических стероидных рецепторов, проявляющих высокую специфичность и афинность к стероидным гормонам в наномолярных концентрациях, связывание эндогенных лигандов с PPARs менее специфично. PPAR активируются широким спектром метаболитов и синтетических активаторов при

Некоторые естественные и синтетические лиганды PPARs

Some natural and synthetic PPARs ligands

PPAR α	PPAR β/δ	PPAR γ
<i>Естественные лиганды</i>		
Свободные жирные кислоты 8(S)-HETE	Свободные жирные кислоты, эйкозаноиды	Свободные жирные кислоты 15d-PGJ2, 15-HETE
<i>Синтетические лиганды-агонисты</i>		
Фибраты WY-14643 [13]	GW0742 [12]	Тиазолидиндионы JTT-501 [14], GW-7845 [15]
<i>Селективные синтетические лиганды-антагонисты</i>		
MK886 [16]	GSK3787 [17]	LG-100641 [18], GW9662 [19]

микромольных концентрациях последних. Некоторые естественные и синтетические лиганды (агонисты и антагонисты) PPARs представлены в таблице.

Рентгеноструктурный анализ структуры лиганд-связывающего кармана показал, что PPAR α , PPAR β/δ , PPAR γ заметно различаются [12]. В то же время натуральные жирные кислоты могут быть лигандами всех трех изоформ PPARs, причем наибольшей активностью как лиганды PPAR обладают моно- и полиненасыщенные жирные кислоты [13]. Точных данных о том, как происходит различие сигналов на молекулярном уровне, где специфичная, а где общая для всех форм PPARs регуляция, остается неясным.

Все три подтипа PPARs обладают тканеспецифичностью и активируют как перекрывающиеся, так и специфические гены. В частности, PPAR α и PPAR β/δ являются активаторами генов, вовлеченных в окисление липидов [14]. PPAR γ выделяется за счет дополнительной способности активировать гены дифференцировки адипоцитов [15].

PPAR α экспрессируется главным образом в тканях с высоким уровнем катаболизма свободных жирных кислот (СЖК) – печени, мозге, бурой и белой жировой тканях, почках, сердце, скелетных мышцах. Впервые обнаруженные в гепатоцитах PPAR α впоследствии были выявлены в клетках эндотелия, макрофагах и лимфоцитах, где они выполняют важную интеграционную функцию, осуществляя синхронизацию энергетических процессов и воспалительного ответа [16].

Основная роль PPAR α заключается в регуляции энергетического метаболизма [17]. В печени и скелетных мышцах, характеризующихся высокой активностью катаболизма и транспорта жирных кислот, рецепторы регулируют экспрессию генов, участвующих в накоплении, α - и ω -окислении СЖК. Наряду с активацией катаболизма СЖК в митохондриях PPAR α стимулируют глюконеогенез и синтез кетоновых тел, контролируют сборку липопротеинов, стимулируя синтез аполипопротеинов А-I и А-II, модулируют скорость синтеза и катаболизма холестерина в гепатоцитах [18], участвуют в регуляции метаболизма аминокислот [19], а также в воспалительном ответе [20].

Регуляция активности PPAR α в тканях, по-видимому, осуществляется через изменение концентрации эндогенных лигандов. Показано физиологическое значение некоторых эндогенных каннабиноидов, которые селективно активируют PPAR α [21].

Помимо гиполипидемического эффекта, агонисты PPAR α обладают выраженным противоиатеросклеротическим действием, влияя на атерогенез на всех этапах развития этого процесса. Антиатерогенные эффекты PPAR α реализуются главным образом через угнетение транскрипционных факторов NF- κ B и активационного белка-1 (AP-1) [22].

PPAR γ экспрессируется в жировой ткани, тонком кишечнике и макрофагах, в меньшей степени – в скелетных мышцах, сердце, печени и других тканях. Продуктом гена *PPARG* являются две изоформы рецепторов – PPAR γ 1 и PPAR γ 2, отличающиеся присутствием 28 аминокислот на NH₂-конце белка рецептора PPAR γ 2 [23]. PPAR γ являются важнейшими регуляторами гиперплазии и гипертрофии адипоцитов, что особенно отчетливо проявляется при содержании животных

на жировой диете. Изучение функции PPAR γ в жировой ткани позволило выявить доминантную роль этого транскрипционного фактора в поддержании гомеостаза глюкозы, липидов и холестерина в организме [24]. Обнаружено, что PPAR γ регулируют также секрецию гормонов адипоцитов, обеспечивая изменение содержания глюкозы в тканях через повышение чувствительности клеток к инсулиновому рецептору [25].

Из трех известных в настоящее время представителей семейства PPARs тип PPAR β/δ наиболее широко экспрессируется в различных тканях, но его функциональные свойства наименее изучены. Активация PPAR β/δ в скелетных и сердечной мышцах, а также в других тканях оказывает влияние на клеточный рост, гомеостаз глюкозы, липидный обмен и протекание воспалительных реакций. Активация PPAR β/δ приводит к повышению экспрессии генов, участвующих в окислении жирных кислот, таких как ACOX1, CPT-1, VLCAD и LCAD. PPAR β/δ активирует также гены ферментов, участвующих в метаболизме триацилглицеролов в бурой жировой ткани, таких как гормон-чувствительная липаза и UCP1 [26].

Роль PPARs в контроле потребления и предпочтения алкоголя. Накопленные за последнее десятилетие экспериментальные данные, полученные на грызунах с генетической предрасположенностью к употреблению больших количеств алкоголя, свидетельствуют о том, что агонисты PPAR различных классов способны снижать уровни потребления и предпочтения алкоголя. Так, показано, что агонист PPAR α гемфиброзил снижает добровольное потребление этанола у крыс линии Sprague-Dawley [27]. Агонисты PPAR γ пиоглитазон и росиглитазон также уменьшают потребление этанола и выраженность проявлений отмены этанола [28] и усиливают действие налтрексона у крыс линии msP [29]. Зарегистрированное снижение уровней потребления этанола в представленных работах варьировалось от 20 до 70 % в зависимости от используемого агониста PPARs, дозировки препарата и вида теста для оценки потребления этанола. Кроме того, антиалкогольное действие агонистов PPARs оказалось связанным с полом животных – эффект наблюдается преимущественно у самцов и значительно менее выражен у самок. Подобные же эффекты, зависящие от пола животных, были зарегистрированы и в других исследованиях агонистов PPARs, например в исследовании действия различных препаратов на развитие болевой гиперчувствительности у мышей разных линий (Crl:ICR, Crl:CD1-Foxn1^{nu}, C57BL/6J, Rag1^{-/-}), где показано, что фенофибрат снижает аллодинию и гипералгезию только у самцов, но не у самок мышей, тогда как пиоглитазон действует только на самок, но не на самцов [30].

В ряде работ Y. A. Blednov с соавт. [31–33], посвященных исследованию антиалкогольных эффектов агонистов PPARs, показано, что агонист PPAR α , фенофибрат, и смешанный агонист PPAR α/γ , тезаглитазар, снижают потребление и предпочтение этанола у мышей дикого типа, но эти эффекты не наблюдаются у мышей, нокаутных по гену *PPAR α* . Кроме того, показано, что селективный антагонист PPAR α , MK886, в условиях эксперимента ингибировал действие фенофибрата, но не тезаглитазара. Агонисты PPAR были более эффективны у мышей-самцов по сравнению с самками. В представленной серии работ показано, что наиболее выраженным антиалкогольным действием обладают препараты – агонисты рецепторов PPAR α и PPAR γ .

Данные полногеномного поиска ассоциаций по генетике алкоголизма подтверждают связь однонуклеотидных полиморфизмов в генах *PPAR α* и *PPAR γ* , а также коактиватора PGC-1 α с алкогольной зависимостью и отсутствие связи с PPAR- β/δ . В целом, эти данные и результаты исследования влияния агонистов PPARs на потребление и предпочтение алкоголя в условиях свободного выбора на грызунах подтверждают участие PPAR α и PPAR γ в развитии алкогольной зависимости у человека и животных [31], однако задействованные при этом сигнальные пути до настоящего времени не установлены.

Для объяснения молекулярных механизмов антиалкогольного действия агонистов PPARs предложено несколько гипотез.

Одной из первых была предложена «каталазно-ацетальдегидная» гипотеза (в оригинальной работе E. Karahanian «catalase blood-acetaldehyde hypothesis»), объясняющая механизм антиалкогольного действия агонистов PPAR α путем усиления пролиферации пероксисом в печени и уве-

личения уровней экспрессии каталазы, способной участвовать в окислении этанола до ацетальдегида. Согласно этой гипотезе, увеличенная системная продукция ацетальдегида в печени и повышение его уровня в крови и обуславливает антиалкогольное действие агонистов PPARs за счет развития аверсивной реакции [34]. Авторами показано трехкратное увеличение активности каталазы в печени и десятикратное увеличение уровня ацетальдегида в крови у крыс линии UChV, которые получали фенофибрат на фоне потребления алкоголя, по сравнению с животными, не получавшими препарат. Зарегистрированное снижение потребления этанола у крыс под действием фенофибрата составило около 70 %.

В Гродненском филиале Института фармакологии и биохимии НАН Беларуси также было показано, что клофибрат и ди-2-этилгексилфталат, являющийся агонистом PPAR α , существенно меняют активность ферментных систем, метаболизирующих этанол в печени, – под их влиянием увеличивалась активность каталазы, алкогольдегидрогеназы, альдегиддегидрогеназы и микросомальной этанол-окисляющей системы [35].

«Каталазно-ацетальдегидная» гипотеза не объясняет эффекты агонистов PPARs, зависящие от пола животных, поэтому имеющиеся данные не позволяют однозначно принимать данную гипотезу.

Согласно ряду публикаций, возможные механизмы антиалкогольного действия агонистов PPARs могут быть связаны с изменением уровней экспрессии генов, вовлеченных в регуляцию нейромедиаторных путей, которые связаны с механизмами подкрепления и развития зависимости.

Основную роль в механизмах подкрепления и аддикции отводят дофаминергическим системам вентральной области покрышки, прилежащему ядру и нейронам медиального переднего мозга, а также нейронам гипоталамуса, регулирующим пищевое и питьевое поведение. Изучение профиля экспрессии генов в важных для развития алкогольной зависимости областях мозга при введении мышам линии C57BL/6J агониста PPAR α фенофибрата и смешанного агониста PPAR α/γ тезаглитазара в условиях стандартного двухбутылочного теста предпочтения алкоголя показало, что агонисты PPAR изменяют экспрессию генов, участвующих в регуляции нейрорепертидных и дофаминергических сигнальных путей в миндалине [36].

Авторами настоящего обзора при исследовании влияния агонистов PPAR – клофибрата и метформина – на уровне потребления этанола в условиях свободного его выбора и обмена нейромедиаторов в отделах головного мозга у крыс с высоким уровнем предпочтения этанола показано, что под влиянием обоих препаратов происходит снижение объемов потребления этанола в среднем на 40–45 % по сравнению с показателями до их введения. Наиболее выраженные изменения в содержании нейроактивных аминокислот, биогенных аминов и их производных были отмечены в гипоталамусе, а в таких отделах мозга, как кора, стриатум, гиппокамп и мозжечок, их уровни значимо не изменялись. Показано, что под влиянием клофибрата и метформина происходит нормализация обмена дофамина и серотонина в гипоталамусе у крыс с высоким уровнем предпочтения этанола, что частично объясняет наблюдаемый антиалкогольный эффект агонистов PPARs [37].

Недавно было показано, что определенную роль в формировании алкогольной зависимости может играть развитие воспалительных реакций в нервной ткани, опосредуемое через TNF α , TLR4 и NF- κ B сигнальные пути [38]. Противовоспалительное действие и молекулярные механизмы действия агонистов PPARs достаточно хорошо изучены. Способность PPAR α и PPAR γ влиять на противовоспалительный ответ обусловлена активацией противовоспалительных генов и лиганд-зависимой трансрепрессией, в ходе которой ингибируется активность провоспалительных транскрипционных факторов, таких как NF- κ B. Среди провоспалительных генов, экспрессия которых также ингибируется через механизм трансрепрессии, выделяют *AP-1*, *STAT-1* и *NFAT* [39].

Таким образом, одним из возможных механизмов антиалкогольного действия агонистов PPARs может быть их способность снижать уровни воспалительных реакций в глии и нейронах.

Показано, что агонисты PPARs способны влиять на экспрессию генов цитозольной и секреторной фосфолипазы A2 и циклооксигеназ в клетках астроглии. В работах С. Е. Алешина с соавт. исследовано влияние синтетических агонистов PPAR – GW7647 (агонист PPAR α), L-165041 (агонист PPAR β/δ) и росиглитазона (агонист PPAR γ) на экспрессию генов цитозольной и секреторной фосфолипазы A2 и циклооксигеназ в культуре астроцитов крыс. Показано, что GW7647 увеличивает экспрессию PPAR β , COX-1 и уменьшает экспрессию цитозольной и секреторной фосфолипаз A2; L-165041 увеличивает экспрессию PPAR β ; COX-1 и снижает экспрессию PPAR α , цитозольной и секреторной фосфолипаз A2; росиглитазон снижает уровни экспрессии PPAR α , PPAR γ , COX-2, цитозольной и секреторной фосфолипаз A2. Таким образом, синтетические агонисты всех трех изоформ PPAR оказывают влияние на экспрессию PPAR α , β и γ . Другими словами, лиганды одной изоформы PPAR способны не только изменять экспрессию другой изоформы, но и влиять на уровни экспрессии цитозольной и секреторной фосфолипаз A2 и циклооксигеназ, вовлеченных в воспалительные реакции [40].

Подытоживая приведенные выше данные, отметим, что роль PPARs и точные молекулярные механизмы действия их агонистов при развитии алкогольной зависимости до настоящего момента не установлены. Показано, что эффективность ряда агонистов PPARs, прежде всего PPAR α и PPAR γ , в снижении проявлений алкогольной зависимости у животных сравнима с эффективностью препаратов, используемых в настоящее время в клинике. Несмотря на отсутствие точных молекулярных механизмов антиалкогольного действия агонистов PPARs, представляется обоснованным изучить возможность использования этих соединений самостоятельно или в комбинации с другими препаратами у пациентов с алкогольной зависимостью с целью снижения влечения к алкоголю и уменьшения выраженности состояния отмены алкоголя.

Роль агонистов PPARs в терапии алкогольной болезни печени. Алкогольная болезнь печени – это группа нозологических форм, обусловленных повреждающим действием этанола на клетки печени. По клиническим и морфологическим критериям выделяют три ее основные формы: стеатоз, гепатит и цирроз.

Известно, что злоупотребление алкоголем нарушает структуру и функционирование органов и тканей, прежде всего печени, где в основном происходит метаболизм этанола. Среди важнейших механизмов повреждающего действия этанола на печень следует отметить активацию свободнорадикальных реакций, индукцию воспалительного процесса и непосредственное действие этанола и ацетальдегида на гепатоциты. В развитии алкогольного гепатита важную роль играют провоспалительные цитокины, выделяемые клетками Купфера или инфильтрирующими печень нейтрофилами и макрофагами. Воздействие реактивных соединений кислорода и азота, генерируемых в ответ на индуцированное цитокинами стрессорное сигнализирование в паренхиматозных, купферовских клетках и макрофагах, ведет к дальнейшему истощению защитных клеточных механизмов.

Среди алкогольных поражений печени особое значение имеют хронические стеатогепатиты, которые при неблагоприятном течении приводят к фиброзу и циррозу печени. Как показывает мировая медицинская практика, на сегодняшний день эффективных фармакологических средств для лечения цирроза печени не существует. Для лечения таких пациентов используются глюкокортикоидные препараты, гепатопротекторы и другие паллиативные средства.

Имеющиеся литературные данные о роли различных типов PPARs в развитии алкогольной болезни печени противоречивы. Активация PPAR α рассматривается как потенциально новый терапевтический подход в лечении алкогольной болезни печени [41]. Показано, что при активации PPAR α агонистом WY14643 у мышей, содержащихся в течение 12 недель на алкогольной диете по Lieber-DeCarli, снижались признаки стеатогепатита и уменьшалась лимфоцитарная инфильтрация печени [42]. У пациентов с гепатитом при избыточном употреблении алкоголя экспрессия PPAR α в клетках печени снижена, что приводит к накоплению липидов, усилению оксидативного стресса и воспаления [43]. У мышей, нокаутных по гену *PPAR γ* , наоборот, алкогольный

стеатогепатит не развіваецца. В эксперыментах адзначана зніжэнне назаплення трыацылгліцэролаў у печыні, зніжэнне узроўняў воспаліцельнай інфільтрацыі, прадукцыі првоспаліцельных цытокінаў і морфалагічных прызнакаў паврэджэння печыні [44]. Аднак у другіх эксперыментах паказана, што тiazолідындіоны, поўныя агоністы PPAR γ , *in vitro* спосабствуюць стеатозу гепатоцытаў, а *in vivo* зніжаюць стеатоз пасредствам звышэння прадукцыі адіпонектіна [45]. Кромe таго, паказана, што дэфіцыт PPAR γ ў звышчатых клетках печыні асацыіраван з трансдэференцыяцыяй і актывацыяй гэтых клетак, звышчымным абразаваннем фібразнай ткані ў печыні і прагрэсаваннем фібразы [46]. Імаецца адзіначнае іследаванне, выявіўшае пратекторны эфэкт PPAR β/δ пры алкагольнай балезні за счэт зніжэння узроўняў воспалення, акісліцельнага стрэса, ліпатокасічнасці і інсулінорэзістэнтнасці [47].

Кромe таго, паказана, што элементы, атвечаючыя на пераксісасмальныя праліфератары (PPRE), ідэнтыфіцыраваны ў прамоторных участках генаў некотрых ферментаў антэоксідантнай сістэмы, ў частнасці каталазы [48] і Cu²⁺/Zn²⁺-супероксідыдсмутазы [49].

В настаящае врэмя агоністы PPARs не іспользуюцца ў клініцы для лэчэння пацыентаў с алкагольнай балезню печыні. Благадаря ўнікальнай спосабнасці кантраліраваць мэтаболізм жырных кіслот і зніжаць узровень воспалення агоністы PPARs могуць іграць сущэствэнную ролю ў лэчэнні пацыентаў с алкагольным стеатозам і стеатогепатітам, дэястваў на патогенетычэскыя звэнья развіцця гэтых забалеваньняў.

Заклученне. Накаплена дастаточная даказатэльная база аб эфэктывнасці дэяства агоністаў PPARs на праявлэння алкагольнай завасымасці і алкагольнай балезні печыні ў жывотных. Учэтывая, што некотрых агоністы PPARs ўжэ прымяняюцца ў клініцы, прэдставяляецца абаснаваным ізучыць возможнасць іспользавання гэтых прэпаратраў самостаятэльна ілі ў камбанацыі с другімі лэкарствэннымі срдствамі ў пацыентаў с алкагольнай завасымасцю с чэлю зніжэння влэчэння к алкаголю і ўмэншэння выражэннасці састаяння атмены алкаголя.

Конфлікт інтэрасаў. Аўтары заявляюць аб адсутствіі конфлікта інтэрасаў.

Спісок іспользаваных істачнікаў

1. Miller, P. M. Medical treatment of alcohol dependence: a systematic review / P. M. Miller, S. W. Book, S. H. Stewart // Int. J. Psychiatry Med. – 2011. – Vol. 42, N 3. – P. 227–266. <https://doi.org/10.2190/PM.42.3.b>
2. Control of the peroxisomal β -oxidation pathway by a novel family of nuclear hormone receptors / C. Dreyer [et al.] // Cell. – 1992. – Vol. 68, N 5. – P. 879–887. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(92\)90031-7](https://doi.org/10.1016/0092-8674(92)90031-7)
3. Issemann, I. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators / I. Issemann, S. Green // Nature. – 1990. – Vol. 347, N 6294. – P. 645–650. <https://doi.org/10.1038/347645a0>
4. Differential expression and activation of a family of murine peroxisome proliferator-activated receptors / S. A. Kliewer [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. – 1994. – Vol. 91, N 15. – P. 7355–7359. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.15.7355>
5. Grygiel-Górniak, B. Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: nutritional and clinical implications – a review / B. Grygiel-Górniak // Nutr. J. – 2014. – Vol. 13. – Art. 17. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-13-17>
6. Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor- α expression during lung inflammation / J. Becker [et al.] // Pulm. Pharmacol. Ther. – 2008. – Vol. 21, N 2. – P. 324–330. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2007.08.001>
7. Genetic analysis of adipogenesis through peroxisome proliferator-activated receptor gamma isoforms / E. Mueller [et al.] // J. Biol. Chem. – 2002. – Vol. 277, N 44. – P. 41925–41930. <https://doi.org/10.1074/jbc.M206950200>
8. Brunmeir, R. Functional regulation of PPARs through post-translational modifications / R. Brunmeir, F. Xu // Int. J. Mol. Sci. – 2018. – Vol. 19, N 6. – Art. 1738. <https://doi.org/10.3390/ijms19061738>
9. Rochette-Egly, C. Nuclear receptors: integration of multiple signalling pathways through phosphorylation / C. Rochette-Egly // Cell Signal. – 2003. – Vol. 15, N 4. – P. 355–366. [https://doi.org/10.1016/S0898-6568\(02\)00115-8](https://doi.org/10.1016/S0898-6568(02)00115-8)
10. Zoete, V. Peroxisome proliferator-activated receptor structures: ligand specificity, molecular switch and interactions with regulators / V. Zoete, A. Grosdidier, O. Michielin // Biochim. Biophys. Acta – Mol. Cell Biol. Lipids. – 2007. – Vol. 1771, N 8. – P. 915–925. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2007.01.007>
11. Sonoda, J. Nuclear receptors: decoding metabolic disease / J. Sonoda, L. Pei, R. M. Evans // FEBS Lett. – 2008. – Vol. 582, N 1. – P. 2–9. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2007.11.016>

12. Molecular recognition of fatty acids by peroxisome proliferator-activated receptors / H. E. Xu [et al.] // *Mol. Cell.* – 1999. – Vol. 3, N 3. – P. 397–403. [https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(00\)80467-0](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(00)80467-0)
13. Fatty acids, eicosanoids, and hypolipidemic agents identified as ligands of peroxisome proliferator-activated receptors by coactivator-dependent receptor ligand assay / G. Krey [et al.] // *Mol. Endocrinol.* – 1997. – Vol. 11, N 6. – P. 779–791. <https://doi.org/10.1210/mend.11.6.0007>
14. Suppression of plasma free fatty acids upregulates peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha and delta and PPAR coactivator 1 alpha in human skeletal muscle, but not lipid regulatory genes / M. J. Watt [et al.] // *J. Mol. Endocrinol.* – 2004. – Vol. 33, N 2. – P. 533–544. <https://doi.org/10.1677/jme.1.01499>
15. Siersbaek, R. PPARgamma in adipocyte differentiation and metabolism – novel insights from genome-wide studies / R. Siersbaek, R. Nielsen, S. Mandrup // *FEBS Lett.* – 2010. – Vol. 584, N 15. – P. 3242–3249. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2010.06.010>
16. Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): tissue distribution of PPAR-alpha, -beta, and -gamma in the adult rat / O. Braissant [et al.] // *Endocrinology.* – 1996. – Vol. 137, N 1. – P. 354–366. <https://doi.org/10.1210/endo.137.1.8536636>
17. Sorting out the roles of PPAR alpha in energy metabolism and vascular homeostasis / P. Lefebvre [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2006. – Vol. 116, N 3. – P. 571–580. <https://doi.org/10.1172/JCI27989>
18. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism / B. Staels [et al.] // *Circulation.* – 1998. – Vol. 98, N 19. – P. 2088–2093. <https://doi.org/10.1161/01.cir.98.19.2088>
19. The peroxisome proliferator-activated receptor alpha regulates amino acid metabolism / S. Kersten [et al.] // *FASEB J.* – 2001. – Vol. 15, N 11. – P. 1971–1978. <https://doi.org/10.1096/fj.01-0147com>
20. PPAR alpha regulation of the immune response and autoimmune encephalomyelitis / Y. Yang [et al.] // *PPAR Res.* – 2008. – Vol. 2008. – Art. ID 546753. <https://doi.org/10.1155/2008/546753>
21. Cannabinoids and PPARalpha signaling / Y. Sun [et al.] // *Biochem. Soc. Trans.* – 2006. – Vol. 34, N 6. – P. 1095–1097. <https://doi.org/10.1042/BST0341095>
22. Linoleic acid-enriched phospholipids act through peroxisome proliferator-activated receptors alpha to stimulate hepatic apolipoprotein A-I secretion / N. R. Pandey [et al.] // *Biochemistry.* – 2008. – Vol. 47, N 6. – P. 1579–1587. <https://doi.org/10.1021/bi702148f>
23. The organization, promoter analysis, and expression of the human PPARgamma gene / L. Fajas [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1997. – Vol. 272, N 30. – P. 18779–18789. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.30.18779>
24. PPARγ overexpression regulates cholesterol metabolism in human L02 hepatocytes / T. Han [et al.] // *J. Pharmacol. Sci.* – 2019. – Vol. 139, N 1. – P. 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2018.09.013>
25. Wang, S. PPARγ signaling and emerging opportunities for improved therapeutics / S. Wang, E. J. Dougherty, R. L. Danner // *Pharmacol. Res.* – 2016. – Vol. 111. – P. 76–85. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.02.028>
26. PPARgamma in the control of brown adipocyte differentiation / J. Nedergaard [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta – Mol. Cell Biol. Lipids.* – 2005. – Vol. 1740, N 2. – P. 293–304. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2005.02.003>
27. Positive relationship between dietary fat, ethanol intake, triglycerides, and hypothalamic peptides: counteraction by lipid-lowering drugs / J. R. Barson [et al.] // *Alcohol.* – 2009. – Vol. 43, N 6. – P. 433–441. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2009.07.003>
28. Activation of nuclear PPARγ receptors by the antidiabetic agent pioglitazone suppresses alcohol drinking and relapse to alcohol seeking / S. Stopponi [et al.] // *Biol. Psychiatry.* – 2011. – Vol. 69, N 7. – P. 642–649. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.12.010>
29. Activation of PPARγ by pioglitazone potentiates the effects of naltrexone on alcohol drinking and relapse in msP rats / S. Stopponi [et al.] // *Alcoholism: Clin. Exp. Res.* – 2013. – Vol. 37, N 8. – P. 1351–1360. <https://doi.org/10.1111/acer.12091>
30. Different immune cells mediate mechanical pain hypersensitivity in male and female mice / R. E. Sorge [et al.] // *Nat. Neurosci.* – 2015. – Vol. 18, N 8. – P. 1081–1083. <https://doi.org/10.1038/nn.4053>
31. Peroxisome proliferator-activated receptors α and γ are linked with alcohol consumption in mice and withdrawal and dependence in humans / Y. A. Blednov [et al.] // *Alcoholism: Clin. Exp. Res.* – 2015. – Vol. 39, N 1. – P. 136–145. <https://doi.org/10.1111/acer.12610>
32. PPAR agonists: I. Role of receptor subunits in alcohol consumption in male and female mice / Y. A. Blednov [et al.] // *Alcoholism: Clin. Exp. Res.* – 2016. – Vol. 40, N 3. – P. 553–562. <https://doi.org/10.1111/acer.12976>
33. PPAR agonists: II. Fenofibrate and tesaglitazar alter behaviors related to voluntary alcohol consumption / Y. A. Blednov [et al.] // *Alcoholism: Clin. Exp. Res.* – 2016. – Vol. 40, N 3. – P. 563–571. <https://doi.org/10.1111/acer.12972>
34. Fenofibrate – a lipid-lowering drug – reduces voluntary alcohol drinking in rats / E. Karahanian [et al.] // *Alcohol.* – 2014. – Vol. 48, N 7. – P. 665–670. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2014.08.004>
35. Влияние активаторов и ингибиторов каталазы на показатели фармакокинетики этанола и активность ферментов метаболизма этанола и ацетальдегида печени и мозга крыс / Л. П. Бардина [и др.] // *Биомед. химия.* – 2010. – Т. 56, № 4. – С. 499–505.

36. PPAR agonists regulate brain gene expression: Relationship to their effects on ethanol consumption / L. B. Ferguson [et al.] // *Neuropharmacology*. – 2014. – Vol. 86. – P. 397–407. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.06.024>
37. Новые фармакологические подходы в терапии алкогольной зависимости: агонисты PPAR-рецепторов / А. Г. Шляхтун [и др.] // *Современные проблемы биохимии и молекулярной биологии* : сб. науч. ст., Гродно, 17–18 мая 2018 г. / НАН Беларуси, Ин-т биохимии биол. активных соединений НАН Беларуси ; под общ. ред. И. Н. Семенени, А. Г. Мойсеенка. – Минск, 2018. – С. 730–735.
38. Kelley, K. W. Alcoholism and inflammation: neuroimmunology of behavioral and mood disorders / K. W. Kelley, R. Dantzer // *Brain Behav. Immun.* – 2011. – Vol. 25, Suppl. 1. – P. S13–S20. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.12.013>
39. Peroxisome proliferator-activated receptors: regulation of transcriptional activities and roles in inflammation / C. Blanquart [et al.] // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2003. – Vol. 85, N 2–5. – P. 267–273. [https://doi.org/10.1016/S0960-0760\(03\)00214-0](https://doi.org/10.1016/S0960-0760(03)00214-0)
40. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-gamma positively controls and PPARalpha negatively controls cyclooxygenase-2 expression in rat brain astrocytes through a convergence on PPARbeta/delta via mutual control of PPAR expression levels / S. Aleshin [et al.] // *Mol. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 76, N 2. – P. 414–424. <https://doi.org/10.1124/mol.109.056010>
41. Nan, Y.-M. Peroxisome proliferator-activated receptor α , a potential therapeutic target for alcoholic liver disease / Y.-M. Nan, R.-Q. Wang, N. Fu // *World J Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, N 25. – P. 8055–8060. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i25.8055>
42. Activation of peroxisome proliferator activated receptor alpha ameliorates ethanol induced steatohepatitis in mice / L. Kong [et al.] // *Lipids Health. Dis.* – 2011. – Vol. 10. – Art. 246. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-10-246>
43. Alteration of hepatic nuclear receptor-mediated signaling pathways in hepatitis C virus patients with and without a history of alcohol drinking / C. Wu [et al.] // *Hepatology*. – 2011. – Vol. 54, N 6. – P. 1966–1974. <https://doi.org/10.1002/hep.24645>
44. Hepatic peroxisome proliferator-activated receptor gamma signaling contributes to alcohol-induced hepatic steatosis and inflammation in mice / W. Zhang [et al.] // *Alcohol Clin. Exp. Res.* – 2016. – Vol. 40, N 5. – P. 988–999. <https://doi.org/10.1111/acer.13049>
45. The ameliorating effect of rosiglitazone on experimental nonalcoholic steatohepatitis is associated with regulating adiponectin receptor expression in rats / S. Liu [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 650, N 1. – P. 384–389. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.09.082>
46. Zhang, F. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ cross-regulation of signaling events implicated in liver fibrogenesis / F. Zhang, Y. Lu, S. Zheng // *Cell. Signal.* – 2012. – Vol. 24, N 3. – P. 596–605. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2011.11.008>
47. PPAR δ agonist attenuates alcohol-induced hepatic insulin resistance and improves liver injury and repair / M. Pang [et al.] // *J. Hepatol.* – 2009. – Vol. 50, N 6. – P. 1192–1201. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.01.021>
48. Differential activation of catalase expression and activity by PPAR agonists: implications for astrocyte protection in anti-glioma therapy / N. K. H. Khoo [et al.] // *Redox Biol.* – 2013. – Vol. 1, N 1. – P. 70–79. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2012.12.006>
49. Fenofibrate decreases radiation sensitivity via peroxisome proliferator-activated receptor α -mediated superoxide dismutase induction in HeLa cells / X. Liu [et al.] // *Radiat. Oncol. J.* – 2012. – Vol. 30, N 2. – P. 88–95. <https://doi.org/10.3857/roj.2012.30.2.88>

References

1. Miller P. M., Book S. W., Stewart S. H. Medical treatment of alcohol dependence: a systematic review. *International Journal of Psychiatry*, 2011, vol. 42, no. 3, pp. 227–266. <https://doi.org/10.2190/PM.42.3.b>
2. Dreyer C., Krey G., Keller H., Givel F., Helftenbein G., Wahli W. Control of the peroxisomal β -oxidation pathway by a novel family of nuclear hormone receptors. *Cell*, 1992, vol. 68, no. 5, pp. 879–887. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(92\)90031-7](https://doi.org/10.1016/0092-8674(92)90031-7)
3. Issemann I., Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature*, 1990, vol. 347, no. 6294, pp. 645–650. <https://doi.org/10.1038/347645a0>
4. Kliewer S. A., Forman B. M., Blumberg B., Ong E. S., Borgmeyer U., Mangelsdorf D. J., Umesono K., Evans R. M. Differential expression and activation of a family of murine peroxisome proliferator-activated receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1994, vol. 91, no. 15, pp. 7355–7359. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.15.7355>
5. Grygiel-Górniak B. Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: nutritional and clinical implications – a review. *Nutrition Journal*, 2014, vol. 13, art. 17. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-13-17>
6. Becker J., Delayre-Orthez C., Frossard N., Pons F. Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha expression during lung inflammation. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*, 2008, vol. 21, no. 2, pp. 324–330. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2007.08.001>

7. Mueller E., Drori S., Aiyer A., Yie J., Sarraf P., Chen H. [et al.]. Genetic analysis of adipogenesis through peroxisome proliferator-activated receptor gamma isoforms. *Journal of Biological Chemistry*, 2002, vol. 277, no. 44, pp. 41925–41930. <https://doi.org/10.1074/jbc.M206950200>
8. Brunmeir R., Xu F. Functional regulation of PPARs through post-translational modifications. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, vol. 19, no. 6, art. 1738. <https://doi.org/10.3390/ijms19061738>
9. Rochette-Egly C. Nuclear receptors: integration of multiple signalling pathways through phosphorylation. *Cellular Signalling*, 2003, vol. 15, no. 4, pp. 355–366. [https://doi.org/10.1016/S0898-6568\(02\)00115-8](https://doi.org/10.1016/S0898-6568(02)00115-8)
10. Zoete V., Grosdidier A., Michielin O. Peroxisome proliferator-activated receptor structures: ligand specificity, molecular switch and interactions with regulators. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 2007, vol. 1771, no. 8, pp. 915–925. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2007.01.007>
11. Sonoda J., Pei L., Evans R. M. Nuclear receptors: decoding metabolic disease. *FEBS Letters*, 2008, vol. 582, no. 1, pp. 2–9. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2007.11.016>
12. Xu H. E., Lambert M. H., Montana V. G., Parks D. J., Blanchard S. G., Brown P. J. [et al.]. Molecular recognition of fatty acids by peroxisome proliferator-activated receptors. *Molecular Cell*, 1999, vol. 3, no. 3, pp. 397–403. [https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(00\)80467-0](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(00)80467-0)
13. Krey G., Braissant O., L'Horsset F., Kalkhoven E., Perroud M., Parker M. G., Wahli W. Fatty acids, eicosanoids, and hypolipidemic agents identified as ligands of peroxisome proliferator-activated receptors by coactivator-dependent receptor ligand assay. *Molecular Endocrinology*, 1997, vol. 11, no. 6, pp. 779–791. <https://doi.org/10.1210/mend.11.6.0007>
14. Watt M. J., Southgate R. J., Holmes A. G., Febbraio M. A. Suppression of plasma free fatty acids upregulates peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha and delta and PPAR coactivator 1 alpha in human skeletal muscle, but not lipid regulatory genes. *Journal of Molecular Endocrinology*, 2004, vol. 33, no. 2, pp. 533–544. <https://doi.org/10.1677/jme.1.01499>
15. Siersbaek R., Nielsen R., Mandrup S. PPARgamma in adipocyte differentiation and metabolism – novel insights from genome-wide studies. *FEBS Letters*, 2010, vol. 584, no. 15, pp. 3242–3249. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2010.06.010>
16. Braissant O., Fougelle F., Scotto C., Dauça M., Wahli W. Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): tissue distribution of PPAR-alpha, -beta, and -gamma in the adult rat. *Endocrinology*, 1996, vol. 137, no. 1, pp. 354–366. <https://doi.org/10.1210/endo.137.1.8536636>
17. Lefebvre P., Chinetti G., Fruchart J.-Ch., Staels B. Sorting out the roles of PPAR alpha in energy metabolism and vascular homeostasis. *Journal of Clinical Investigation*, 2006, vol. 116, no. 3, pp. 571–580. <https://doi.org/10.1172/JCI27989>
18. Staels B., Dallongeville J., Auwerx J., Schoonjans K., Leitersdorf E., Fruchart J.-Ch. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation*, 1998, vol. 98, no. 19, pp. 2088–2093. <https://doi.org/10.1161/01.cir.98.19.2088>
19. Kersten S., Mandard S., Escher P., Gonzalez F. J., Tafuri S., Desvergne B., Wahli W. The peroxisome proliferator-activated receptor alpha regulates amino acid metabolism. *FASEB Journal*, 2001, vol. 15, no. 11, pp. 1971–1978. <https://doi.org/10.1096/fj.01-0147com>
20. Yang Y., Gocke A. R., Lovett-Racke A., Drew P. D., Racke M. K. PPAR alpha regulation of the immune response and autoimmune encephalomyelitis. *PPAR Research*, 2008, vol. 2008, art. ID 546753. <https://doi.org/10.1155/2008/546753>
21. Sun Y., Alexander S. P. H., Kendall D. A., Bennett A. J. Cannabinoids and PPARalpha signaling. *Biochemical Society Transactions*, 2006, vol. 34, no. 6, pp. 1095–1097. <https://doi.org/10.1042/BST0341095>
22. Pandey N. R., Renwick J., Misquith A., Sokoll K., Sparks D. L. Linoleic acid-enriched phospholipids act through peroxisome proliferator-activated receptors alpha to stimulate hepatic apolipoprotein A-I secretion. *Biochemistry*, 2008, vol. 47, no. 6, pp. 1579–1587. <https://doi.org/10.1021/bi702148f>
23. Fajas L., Auboeuf D., Raspé E., Schoonjans K., Lefebvre A.-M., Saladin R. [et al.]. The organization, promoter analysis, and expression of the human PPARgamma gene. *Journal of Biological Chemistry*, 1997, vol. 272, no. 30, pp. 18779–18789. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.30.18779>
24. Han T., Lv Y., Wang S., Hu T., Hong H., Fu Z. PPARγ overexpression regulates cholesterol metabolism in human L02 hepatocytes. *Journal of Pharmacological Sciences*, 2019, vol. 139, no. 1, pp. 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2018.09.013>
25. Wang S., Dougherty E. J., Danner R. L. PPARγ signaling and emerging opportunities for improved therapeutics. *Pharmacological Research*, 2016, vol. 111, pp. 76–85. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.02.028>
26. Nedergaard J., Petrovic N., Lindgren E. M., Jacobsson A., Cannon B. PPARgamma in the control of brown adipocyte differentiation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*, 2005, vol. 1740, no. 2, pp. 293–304. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2005.02.003>

27. Barson J. R., Karatayev O., Chang G.-Q., Johnson D. F., Bocarsly M. E., Hoebel B. G., Leibowitz S. F. Positive relationship between dietary fat, ethanol intake, triglycerides, and hypothalamic peptides: counteraction by lipid-lowering drugs. *Alcohol*, 2009, vol. 43, no. 6, pp. 433–441 <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2009.07.003>
28. Stopponi S., Somaini L., Cippitelli A., Cannella N., Braconi S., Kallupi M. [et al.]. Activation of nuclear PPAR γ receptors by the antidiabetic agent pioglitazone suppresses alcohol drinking and relapse to alcohol seeking. *Biological Psychiatry*, 2011, vol. 69, no. 7, pp. 642–649. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.12.010>
29. Stopponi S., de Guglielmo G., Somaini L., Cippitelli A., Cannella N., Kallupi M. [et al.]. Activation of PPAR γ by pioglitazone potentiates the effects of naltrexone on alcohol drinking and relapse in msP rats. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 2013, vol. 37, no. 8, pp. 1351–1360. <https://doi.org/10.1111/acer.12091>
30. Sorge R. E., Mapplebeck J. C. S., Rosen S., Beggs S., Taves S., Alexander J. K. [et al.]. Different immune cells mediate mechanical pain hypersensitivity in male and female mice. *Nature Neuroscience*, 2015, vol. 18, no. 8, pp. 1081–1083. <https://doi.org/10.1038/nn.4053>
31. Blednov Y. A., Benavidez J. M., Black M., Ferguson L. B., Schoenhard G. L., Goate A. M. [et al.]. Peroxisome proliferator-activated receptors α and γ are linked with alcohol consumption in mice and withdrawal and dependence in humans. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 2015, vol. 39, no. 1, pp. 136–145. <https://doi.org/10.1111/acer.12610>
32. Blednov Y. A., Black M., Benavidez J. M., Stamatakis E. E., Harris R. A. PPAR agonists: I. Role of receptor subunits in alcohol consumption in male and female mice. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 2016, vol. 40, no. 3, pp. 553–562. <https://doi.org/10.1111/acer.12976>
33. Blednov Y. A., Black M., Benavidez J. M., Stamatakis E. E., Harris R. A. PPAR agonists: II. Fenofibrate and tesaglitazar alter behaviors related to voluntary alcohol consumption. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 2016, vol. 40, no. 3, pp. 563–571. <https://doi.org/10.1111/acer.12972>
34. Karahanian E., Quintanilla M. E., Fernandez K., Israel Y. Fenofibrate – a lipid-lowering drug – reduces voluntary alcohol drinking in rats. *Alcohol*, 2014, vol. 48, no. 7, pp. 665–670. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2014.08.004>
35. Bardina L. R., Pron'ko P. S., Satanovskaya V. I., Alieva E. V. Effects of catalase activators and inhibitors on ethanol pharmacokinetics and the activity of enzymes involved in metabolism of ethanol and acetaldehyde in the liver and brain of rats. *Biomeditsinskaya khimiya* [Biomedical chemistry], 2010, vol. 56, no. 4, pp. 499–505 (in Russian).
36. Ferguson L. B., Most D., Blednov Y. A., Harris R. A. PPAR agonists regulate brain gene expression: Relationship to their effects on ethanol consumption. *Neuropharmacology*, 2014, vol. 86, pp. 397–407 <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.06.024>
37. Shlyakhtun A. G., Buben A. L., Loban' Yu. V., Satanovskaya V. I., Pron'ko P. S. New pharmacological approaches in the treatment of alcohol dependence: PPAR receptor agonists. *Sovremennye problemy biokhimii i molekulyarnoi biologii: sbornik nauchnykh statei (Grodno, 17–18 maya 2018 goda)* [Modern problems of biochemistry and molecular biology: a collection of scientific articles (Grodno, May 17–18, 2018)]. Minsk, 2018, pp. 730–735 (in Russian).
38. Kelley K. W., Dantzer R. Alcoholism and inflammation: neuroimmunology of behavioral and mood disorders. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2011, vol. 25, suppl. 1, pp. S13–S20. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.12.013>
39. Blanquart C., Barbier O., Fruchart J. Ch., Staels B., Glineur C. Peroxisome proliferator-activated receptors: regulation of transcriptional activities and roles in inflammation. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2003, vol. 85, no. 2–5, pp. 267–273. [https://doi.org/10.1016/S0960-0760\(03\)00214-0](https://doi.org/10.1016/S0960-0760(03)00214-0)
40. Aleshin S., Grabeklis S., Hanck T., Sergeeva M., Reiser G. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- γ positively controls and PPAR α negatively controls cyclooxygenase-2 expression in rat brain astrocytes through a convergence on PPAR β/δ via mutual control of PPAR expression levels. *Molecular Pharmacology*, 2009, vol. 76, no. 2, pp. 414–424. <https://doi.org/10.1124/mol.109.056010>
41. Nan Y.-M., Wang R.-Q., Fu N. Peroxisome proliferator-activated receptor α , a potential therapeutic target for alcoholic liver disease. *World Journal of Gastroenterology*, 2014, vol. 20, no. 25, pp. 8055–8060. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i25.8055>
42. Kong L., Ren W., Li W., Zhao S., Mi H., Wang R., Zhang Y., Wu W., Nan Y., Yu J. Activation of peroxisome proliferator activated receptor alpha ameliorates ethanol induced steatohepatitis in mice. *Lipids in Health and Diseases*, 2011, vol. 10, art. 246. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-10-246>
43. Wu C., Gilroy R., Taylor R., Olyae M., Abdulkarim B., Forster J., O'Neil M., Damjanov I., Wan Y.-J. Y. Alteration of hepatic nuclear receptor-mediated signaling pathways in hepatitis C virus patients with and without a history of alcohol drinking. *Hepatology*, 2011, vol. 54, no. 6, pp. 1966–1974. <https://doi.org/10.1002/hep.24645>
44. Zhang W., Sun Q., Zhong W., Sun X., Zhou Z. Hepatic peroxisome proliferator-activated receptor gamma signaling contributes to alcohol-induced hepatic steatosis and inflammation in mice. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 2016, vol. 40, no. 5, pp. 988–999. <https://doi.org/10.1111/acer.13049>
45. Liu S., Wu H.-J., Zhang Z.-Q., Chen Q., Liu B., Wu J.-P., Zhu L. The ameliorating effect of rosiglitazone on experimental nonalcoholic steatohepatitis is associated with regulating adiponectin receptor expression in rats. *European Journal of Pharmacology*, 2011, vol. 650, no. 1, pp. 384–389. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.09.082>

46. Zhang F., Lu Y., Zheng S. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ cross-regulation of signaling events implicated in liver fibrogenesis. *Cellular Signalling*, 2012, vol. 24, no. 3, pp. 596–605. <https://doi.org/10.1016/j.cell-sig.2011.11.008>

47. Pang M., de la Monte S. M., Longato, M. Tong, He J., Chaudhry R., Duan K., Ouh J., Wands J. R. PPAR δ agonist attenuates alcohol-induced hepatic insulin resistance and improves liver injury and repair. *Journal of Hepatology*, 2009, vol. 50, no. 6, pp. 1192–1201. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.01.021>

48. Khoo N. K. H., Hebbar S., Zhao W., Moore S. A., Domann F. E., Robbins M. E. Differential activation of catalase expression and activity by PPAR agonists: implications for astrocyte protection in anti-glioma therapy. *Redox Biology*, 2013, vol. 1, no. 1, pp. 70–79. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2012.12.006>

49. Liu X., Jang S. S., An Z., Song H., Kim W.-D., Yu J.-R., Park W.-Y. Fenofibrate decreases radiation sensitivity via peroxisome proliferator-activated receptor α -mediated superoxide dismutase induction in HeLa cells. *Radiation Oncology Journal*, 2012, vol. 30, no. 2, pp. 88–95. <https://doi.org/10.3857/roj.2012.30.2.88>

Информация об авторах

Семененя Игорь Николаевич – д-р мед. наук, профессор, директор. Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси (Бульвар Ленинского комсомола, 50, 230030, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: insemenenya@yandex.by

Шляхтун Алексей Генрихович – заведующий лабораторией. Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси (Бульвар Ленинского комсомола, 50, 230030, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: a.shlyachtun@gmail.com

Радута Елена Францевна – ст. науч. сотрудник. Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси (Бульвар Ленинского комсомола, 50, 230030, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: e.raduta@ibiochemistry.by

Information about the authors

Igor N. Semenenya – D. Sc. (Med.), Professor, Director. Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus (50, BLK, 230030, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: insemenenya@yandex.by

Alexej H. Shlyachtun – Head of the Laboratory. Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus (50, BLK, 230030, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: a.shlyachtun@gmail.com

Helena F. Raduta – Senior researcher. Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus (50, BLK, 230030, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: e.raduta@ibiochemistry.by