

ПЛЕЙОТРОПНЫЕ СВОЙСТВА PPAR α : ОТ ЭКСПЕРИМЕНТОВ К КЛИНИКЕ

Ширинский И.В., Ширинский В.С.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»,
г. Новосибирск, Россия

Резюме. В обзоре анализируются данные литературы, посвященные характеристике представителя суперсемейства ядерных гормональных рецепторов PPAR α – рецептору, активируемому пероксисомным пролифератором α . Показано, что PPAR α экспрессируется в различных клетках организма, включая дендритные клетки, макрофаги, В- и Т-лимфоциты. Представлены данные о структуре естественных и синтетических лигандов PPAR α , охарактеризованы молекулярные и клеточные механизмы контроля PPAR α за липидным и углеводным обменом клеток. Модуляция активности PPAR α может изменять множественные биологические эффекты глюкокортикостероидов и инсулинорезистентность. Приведен анализ результатов нескольких рандомизированных исследований, метаанализов, посвященных оценке эффективности и безопасности применения агониста PPAR α фенофибрат у больных сахарным диабетом 2 с высоким риском микрососудистых и сердечно-сосудистых осложнений. Показана хорошая переносимость монотерапии фибратами, в комбинации со статинами, эзетимибом, снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений и общей смертности. Представлены данные, свидетельствующие о том, что метаболизм глюкозы и липидов играет важную роль в судьбе клеток врожденного и адаптивного иммунитета. Показано, что гранулоциты, дендритные клетки и макрофаги М1-типа при активации зависят от метаболизма глюкозы, в то время как макрофаги М2-типа зависят от FAO. В отличие от лимфоцитов, активированные миелоидные клетки пролиферируют слабо, характеризуются повышенным гликолитическим метаболизмом, который необходим для приобретения их эффекторных функций. Подчеркивается, что модуляция метаболизма клеток иммунной системы, путем воздействия на PPAR α , открывает новые возможности управления интенсивностью и продолжительностью воспаления и иммунного ответа при хронических заболеваниях. Представлен анализ работ, проведенных на моделях хронических заболеваний животных, у больных ревматоидным артритом, остеоартритом. В большинстве исследований показана клиническая эффективность агонистов PPAR α и их многоцелевые эффекты: противовоспалительные, иммуномодулирующие, эффект снижения содержания липидов, в первую очередь триглицеридов, и повышение холестерина липопротеинов высокой плотности. Приведенные данные литературы позволяют считать, что применение агонистов PPAR α при полиморбидных заболеваниях будет эффективно в отношении основного и сопутствующих болезней, что позволит снизить частоту полипрагмазии, уменьшить затраты на лечение, поможет предупредить присоединение новых заболеваний у больного.

Ключевые слова: PPAR α , метаболизм, липиды, глюкоза, воспаление, плеiotропность, фенофибрат, фагоциты, лимфоциты

Адрес для переписки:

Ширинский Валерий Степанович
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
фундаментальной и клинической иммунологии»
630047, Россия, г. Новосибирск, ул. Залесского, 6.
Тел.: 8 (923) 107-51-00.
Факс: 8 (383) 228-25-47.
E-mail: valery.shirinsky@gmail.com

Address for correspondence:

Shirinsky Valery S.
Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology
630047, Russian Federation, Novosibirsk, Zalessky str., 6.
Phone: 7 (923) 107-51-00.
Fax: 7 (383) 228-25-47.
E-mail: valery.shirinsky@gmail.com

Образец цитирования:

И.В. Ширинский, В.С. Ширинский «Плеiotропные свойства PPAR α : от экспериментов к клинике» // Медицинская иммунология, 2021. Т. 23, № 3. С. 439-454. doi: 10.15789/1563-0625-PEO-2222

© Ширинский И.В., Ширинский В.С., 2021

For citation:

I.V. Shirinsky, V.S. Shirinsky "Pleiotropic effects of PPAR α – from benchside to bedside", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2021, Vol. 23, no. 3, pp. 439-454. doi: 10.15789/1563-0625-PEO-2222

DOI: 10.15789/1563-0625-PEO-2222

PLEIOTROPIC EFFECTS OF PPAR α – FROM BENCHSIDE TO BEDSIDE

Shirinsky I.V., Shirinsky V.S.

Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Abstract. Here we review literature data on properties of a member of nuclear hormone receptors - peroxisome proliferator-activated receptor- α . It was shown that PPAR α was expressed on different cells including dendritic cells, macrophages, B- and T-cells. We discuss structure of natural and synthetic ligands of PPAR α , molecular and cellular mechanisms of PPAR α regulation of lipid and carbohydrate cellular metabolism. PPAR α activity in hepatocytes results in decrease of intracellular concentrations of lipid acids. This leads to reduction of VLDL cholesterol, increase in HDL-cholesterol and decrease in triglycerides in plasma of patients taking PPAR α agonists. Modulation of PPAR α activity may change multiple biological effects of glucocorticoids (GCS) and insulin resistance. It is assumed that PPAR α agonists reduce side effects of GCS and at the same time enhance their anti-inflammatory activity due to transrepression of NF- κ B. We analyzed the results of several randomized studies, meta-analyses devoted to assessment of efficacy and safety of PPAR α agonist fenofibrate in patients with type 2 diabetes mellitus with high risk of micro- and macrovascular events. The studies showed good safety profile of monotherapy with fibrates as well as of their combinations with statins, ezetimibe. Fibrates reduced not only cardiovascular events but also overall mortality. We present the data on the role of PPAR α in control of glucose and lipid metabolism in subpopulations of innate and adaptive immunity cells. The data show that glucose and lipid metabolism play an important role in the fate of cells of innate and adaptive immunity. The metabolic state of lymphocytes has dynamic nature and depends on their functional activity. Transition from dormant cells with relatively low metabolism rate to activated and proliferating cells is accompanied with increase of metabolic demands. This transition is supported with the switch from oxidative metabolism to anaerobic glycolysis (Warburg effect) after antigen recognition by T-cells and B-cells. It was shown that granulocytes, dendritic cells and M1 macrophages were dependent on glucose metabolism during their activation while M2 macrophages were dependent on fatty acids oxidation. In contrast with lymphocytes, activated myeloid cells do not proliferate well but still have increased glycolysis which is necessary for their effector function. It is stressed that modulation of immune cells metabolism via PPAR α gives new opportunities to modulate intensity and duration of immune responses in chronic diseases. We analyze studies performed on animal models of some chronic diseases, human patients with rheumatoid arthritis and different phenotypes of osteoarthritis. Most of the studies showed clinical efficacy and pleiotropic effects of PPAR α agonists: anti-inflammatory, immunomodulating and lipid modulating, primarily reduction of triglycerides and increase in HDL-C. The presented literature data suggest efficacy of PPAR α agonists against individual components of polyopathies. This could reduce risk of polypharmacy and reduce direct treatment costs. It is not unlikely that the use of PPAR α agonists in a patient with multimorbidity could prevent acquiring a new disease. These are merely suggestions and much effort and time is required to perform large-scale randomized controlled studies evaluating new indications for the use of PPAR α agonists.

Keywords: PPAR α , metabolism, lipids, glucose, inflammation, pleiotropic, fenofibrate, phagocytes, lymphocytes

Введение

В структуре хронических неинфекционных болезней человека все чаще встречается не одно заболевание, а несколько, что определяется понятием полиморбидность [7]. Распространенность сочетания болезней значительно повышается с возрастом, хотя и не ограничивается пожилыми людьми [11, 101]. Патолофизиологической основой взаимосвязи старения и полиморбидности является вялотекущее системное воспаление и структурно-функциональные изменения в иммунной системе при старении [7, 35, 43, 49]. Вопросы патогенеза возраст-ассоциированных заболеваний,

их эффективное, безопасное и экономное долгосрочное лечение является одной из самых актуальных проблем медицины и здравоохранения [4, 7, 18]. Особое место среди полиморбидных заболеваний принадлежит синдромам, которые характеризуются этиологическим и/или патогенетическим сходством [2, 8, 9]. Предполагается, что общность патогенеза синдромных полиморбидных заболеваний основана на единстве звеньев измененных метаболических сетей, носит универсальный характер и соответствует основным принципам общей патологии и системной биологии [2, 3, 59]. Напомним, что метаболические

сети – это группы физически взаимодействующих белков, углеводов, липидов и др., которые функционируют совместно и координированно, контролируя взаимосвязанные процессы в организме. Графически они могут быть представлены в виде совокупности центральных и периферических узлов, связанных друг с другом ориентированными (фермент – субстрат, ген – белок и др.) и неориентированными ребрами [1]. Достаточно хорошо изучены такие центральные узлы межмолекулярных взаимодействий, как глюкокортикоидные рецепторы, рецепторы витамина D, метилтрансфераза ДНК, NF- κ B, PPAR и ряд других [8]. Центральные узлы разнородны по структуре: рецепторы клеточной поверхности, внутриклеточные рецепторы, ферменты, ионные каналы и др., и все они обладают некоторыми сходными и важными свойствами:

– центральные межмолекулярные узлы регулируют взаимосвязь различных путей метаболизма, воспаления, иммунных реакций и др.;

– изменение активности центральных узлов способствует развитию полиморбидной синдропной патологии;

– узлы являются потенциальной терапевтической мишенью, и их модуляция может обеспечить многоцелевые эффекты при синдропах [9].

Результатом вмешательства на центральные узловые элементы при использовании фармакологических агонистов или антагонистов является плейотропное действие (противовоспалительное, иммуномодулирующее, липидкорректирующее, антиангиогенное, противоостеопоретическое и др.), способствующее формированию клинического улучшения не только основного, но и сопутствующих заболеваний.

Одним из таких центральных узлов межмолекулярных взаимодействий является представитель суперсемейства ядерных гормональных рецепторов PPAR α – рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором α , характеристике структуры которого, описанию его разнообразных свойств и результатам клинических испытаний агонистов рецептора посвящено настоящее сообщение.

PPAR α – структура, роль в метаболизме липидов и глюкозы

Суперсемейство ядерных гормональных рецепторов является большой группой рецепторов, связывающих множество эндогенных лигандов. Особенностью ядерных рецепторов (ЯР) является то, что они выполняют функцию факторов транскрипции, взаимодействуя со специфичными последовательностями ДНК и изменяя уровень экспрессии генов. Суперсемейство ЯР подразделяется на шесть субсемейств и 26 групп. Субсемейство 1 представлено рецепторами, активируемыми пероксисомным пролифератором

(PPARs, peroxisome activated receptors) (Nuclear Receptors Nomenclature Committee, 1999), играющими важную роль в регуляции метаболизма липидов, углеводного обмена и воспаления [79]. Описано три изоформа PPAR: PPAR α или субсемейство 1 ядерных рецепторов, группа C, член 1 (NR1C1), PPAR β/δ (NR1C2) и PPAR γ (NR1C3). Эти изоформы различаются по распределению в тканях, функциям и специфичностью лигандов. В частности PPAR α высоко экспрессируется в клетках печени, сердца, бурой жировой ткани, скелетных мышц и почек. Экспрессия PPAR α выявлена также в дендритных клетках, макрофагах, В- и Т-лимфоцитах [65, 85]. Существуют естественные и синтетические лиганды PPAR α . К эндогенным лигандам относятся, в первую очередь, ненасыщенные и полиненасыщенные жирные кислоты и эйкозаноиды. Эффективная генерация внутриклеточного сигнала достигается микромолярными концентрациями натуральных лигандов PPAR [74]. Исключение составляет 1-пальмитоил-2-олеоил-sn-глицерол-3-фосфохолин (16:0/18:1 GPC), обладающий наномолярной аффинностью [24]. Фармакологическими, синтетическими агонистами PPAR α являются гиполипидемические препараты фибраты: фенофибрат, гемфиброзил, клофибрат, нафенопин, метил клофапенат, тибриковая кислота и др., которые действуют в наномолярных концентрациях. Считается, что PPAR α является ключевым модулятором метаболизма липидов, углеводного обмена и воспаления [61].

Активность PPAR α индуцирует экспрессию генов посредством формирования гетеродимеров с 9-cis-ретиноидным X-рецептором (RXR). Гетеродимеры связываются специфичными последовательностями ДНК, образуя комплексы под названием элементы ответа на пероксисомный пролифератор (Peroxisome Proliferator Response Elements (PPREs)). PPREs располагаются в области промоторов генов, формируя так называемый PPAR α транскриптом [92].

Активация PPAR α в клетках печени приводит к окислению жирных кислот, синтезу кетоновых тел и накоплению глюкозы. Эти процессы опосредованы индукцией синтеза большого числа протеинов (ферментов и транспортных белков), в частности, белков переноса жирных кислот и ацил-КоА оксидазы [61, 93]. Субстраты для митохондриального β -окисления жирных кислот образуются в пероксисомах в результате неполного окисления длинноцепочечных и среднецепочечных жирных кислот, а также других липидных метаболитов (эйкозаноиды и разветвленные жирные кислоты). Кроме того, PPAR α регулируют активность ключевых ферментов, катализирующих расщепление прямоцепочечных жирных кислот в пероксисомах (ацил-КоА-оксидаза, ти-

олаза). Помимо этого, PPAR α модулирует процессы поступления жирных кислот в клетки печени, мышц, кишечника, адипоциты и моноциты, другие клетки за счет увеличения содержания транслоказы свободных жирных кислот и транспортного белка жирных кислот.

Активация PPAR α изменяет транскрипцию ряда генов, контролирующих синтез апопротеинов (Apo), связывающихся с хиломикронами и липопротеинами разной плотности: ApoC-III, ANGPTL3, ApoA-I, ApoA-II, APOAV и др. [93]. Известный эффект агониста PPAR α фенофибрата – снижение содержания триглицеридов в плазме, вызывается повышением липолиза липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), обусловленным изменениями транскрипции LPL, ApoC-III, ApoA-V. Влияние PPAR α на транскрипцию ApoA-I, ApoA-II приводит к повышению продукции ApoA-I и ApoA-II, в результате чего увеличивается содержание холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), пониженное содержание которого является предиктором сердечно-сосудистых катастроф [19, 93]. Таким образом, активность PPAR α в клетках печени и других органов проявляется снижением внутриклеточной концентрации жирных кислот. Это приводит к уменьшению содержания ЛПОНП, увеличению ЛПВП и уменьшению уровня триглицеридов в плазме крови пациентов, получающих агонисты PPAR α .

Влияние PPAR α на содержание липидов, может сочетаться с развитием нежелательных метаболических эффектов, в частности повышением уровня гомоцистеина (ГЦ) [45]. ГЦ уменьшает синтез ApoA-I в печени, а его повышенное содержание снижает эффект агониста PPAR α фенофибрата в отношении увеличения содержания ЛПВП и ApoA-I [68, 100]. Следует заметить, что ГЦ сам по себе является независимым фактором риска сердечно-сосудистых катастроф, однако терапия, направленная на уменьшение уровня ГЦ, не влияет на неблагоприятные исходы болезни [10, 13].

Модуляция активности PPAR α может изменять множественные биологические эффекты глюкокортикостероидов (ГКС) и инсулинорезистентность [51]. Напомним, что механизм действия ГКС опосредован связыванием ГКС с цитозольным рецептором ГКС (цГКС-Р). Перемещаясь в ядро, комплекс ГКС – цГКС-Р взаимодействует с участками ДНК, которые называются элементами ответа на ГКС (GC responsive elements – GRE) [36]. Гены, регулируемые GRE, кодируют протеины, участвующие в обмене глюкозы, жиров и белков. В то же время активированные мономеры цГКС-Р могут влиять на экспрессию генов, воздействуя на активность факторов транскрипции NF- κ B и AP-1, играющих клю-

чевую роль в синтезе медиаторов воспаления. Согласно общепринятому представлению, ГКС оказывают противовоспалительное действие благодаря трансрепрессии NF- κ B и AP-1, в то время как неблагоприятные эффекты ГКС вызваны их трансактивационным действием, опосредованным связыванием GRE [36].

Действию PPAR α на эффекты ГКС было посвящено несколько исследований. Так, Riccardi и соавт. изучали противовоспалительные эффекты дексаметазона при экспериментальном колите у мышей, нокаутных по PPAR α по сравнению с мышами дикого типа. Авторами было показано, что дексаметазон менее эффективно снижал продукцию провоспалительных цитокинов, миграцию клеток, окислительный стресс и морфологическое повреждение толстой кишки у PPAR α нулевых мышей. Эти данные свидетельствуют о том, что активация PPAR α может усиливать противовоспалительное действие ГКС [88]. Для уточнения молекулярных механизмов синергии PPAR α и ГКС, Vougarne и соавт. провели исследование, в котором изучались функциональные связи между PPAR α - и ГКС-Р, опосредованные внутриклеточными сигнальными путями. Было показано, что одновременная активация PPAR α и ГКС-Р усиливает трансреессию NF- κ B-зависимых генов и аддитивно уменьшает продукцию провоспалительных цитокинов. С другой стороны, активация PPAR α подавляет экспрессию классических GRE-зависимых генов, играя роль потенциального антагониста ГКС в отношении их влияния на метаболизм глюкозы, липидов и протеинов [15]. Можно предположить, что агонисты PPAR α уменьшают побочные эффекты ГКС и в то же время усиливают противовоспалительную активность последних в результате трансрепрессии NF- κ B.

Данные о позитивном влиянии PPAR α на обмен липидов и глюкозы послужили основанием для инициации клинических испытаний оценки эффективности и безопасности использования агонистов PPAR α при ряде заболеваний. Речь пойдет о работах, в которых агонисты PPAR α использовались у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2), имеющих высокий риск развития синдромных полиморбидных заболеваний, по своему прямому предназначению – как средства, снижающие уровень триглицеридов и других липидов. Так, по результатам исследования FIELD (первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД 2) монотерапия фенофибратом в дозе 200 мг/сутки в течение 5 лет выявила недостоверное уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений, тогда как снижение риска микрососудистых осложнений было значительным. К концу исследования уменьшение риска ампутаций из-за осложнений

СД составило 47%, необходимости лазерного лечения ретинопатии – 38%, микроальбуминурии – 15% [58, 87].

В исследование ACCORD, по изучению комбинированной терапии фенофибратом с симвастатином, был включен 10251 больной СД 2 [25]. Через 4 года прогрессирование диабетической ретинопатии при интенсивном контроле глюкозы снизилось на 33% (ОР 0,67; 95% ДИ 0,51-0,87), при комбинированной терапии с фенофибратом – на 40% (ОР 0,60; 95% ДИ 0,42-0,87). Таким образом, при длительном лечении СД 2 и адекватном контроле углеводного и липидного обмена возможно снижение прогрессирования ретинопатии и необходимости ее хирургического лечения [25, 87]. Сочетанное применение симвастатина и фенофибрата не уменьшало частоту фатальных сердечно-сосудистых событий, не фатальных инфаркта миокарда, инсульта в сравнении с монотерапией симвастатином у большинства больных СД 2 [87]. Важно отметить, что в 2020 г. вышла статья по отдаленным результатам исследования ACCORD [112]. В результате двенадцатилетнего наблюдения за 853 пациентами, получавшими фенофибрат и статины, установлено, что частота общей смертности, не фатального инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности и больших сердечно-сосудистых осложнений была ниже, чем в группе монотерапии статинами.

Эффективность и безопасность терапии фибратами также изучались в метаанализах [20, 57, 66]. М. Jun и соавт. включили данные 18 рандомизированных исследований (45058 пациентов; 2870 больших сердечно-сосудистых событий, 4552 коронарных события, 3880 смертей) [57]. Показано, что терапия фибратами ассоциировалась с 10%-ным снижением относительного риска больших коронарных событий и 13%-ным снижением частоты коронарных осложнений, однако достоверного снижения общей и сердечно-сосудистой смертности, а также частоты внезапной смерти выявлено не было. В метаанализе, который провели Lee и соавт., поиск данных литературы был ограничен пациентами с атерогенной дислипидемией (низкий уровень холестерина ЛПВП) [66]. Этим критериям соответствовали 6 исследований, в которых пациенты получали фибраты (n = 25410). Примечательно, что максимальное снижение риска было зарегистрировано у лиц с высоким уровнем триглицеридов (n = 7389), терапия фибратами способствовала снижению риска сердечно-сосудистых осложнений на 25% (ОР 0,75; 95% ДИ 0,65-0,82). У 5068 больных с высоким уровнем триглицеридов и низким уровнем ХС ЛПВП это снижение было еще более значительным и составило 29% (ОР 0,71; 95% ДИ 0,62-0,82). Важно отметить, что

у лиц без атерогенной дислипидемии эффекта от терапии фибратами не установлено (ОР 0,96; 95% ДИ 0,85-1,09). В метаанализе E. Bruckert и соавт. у пациентов с атерогенной дислипидемией выявлено более выраженное снижение сердечно-сосудистого риска – на 28%, а у больных не атерогенной дислипидемией снижение риска было только у 6% [20].

Установлено, что фенофибрат можно эффективно и безопасно комбинировать не только со статинами, но и с другими липидснижающими препаратами, например с ингибитором абсорбции холестерина эзетимибом [44].

Таким образом, применение агониста PPAR α фенофибрата у больных СД 2 свидетельствует о возможности снижения риска как макрососудистых, так и микрососудистых осложнений болезни, обусловленных развитием и прогрессированием атеросклероза. Более того, при длительном наблюдении за пациентами, включенными в исследование ACCORD, был установлен отсроченный положительный эффект комбинированной терапии фенофибратом и статинами в отношении не только сердечно-сосудистых осложнений, но и общей смертности. По результатам завершенных клинических исследований и метаанализов также убедительно продемонстрирована хорошая переносимость и безопасность лечения фибратами в монотерапии и в комбинации со статинами, эзетимибом.

PPAR α и метаболизм клеток иммунной системы

Многообразные функции клеток врожденно-го и адаптивного иммунитета зависят от действия множества факторов, в том числе от метаболических процессов, происходящих в различных популяциях и субпопуляциях лимфоцитов и фагоцитирующих клеток [65]. Гликолиз, окислительное фосфорилирование (ОХРНОС), глутаминолиз и/или окисление жирных кислот (FAO) – это те основные метаболические пути, которые генерируют энергию, необходимую для выполнения функций любой клетки. Что касается клеток иммунной системы, известно, что они адаптируют свой метаболизм и биоэнергетику в периоды инициации и развития иммунного ответа адекватно процессам дифференцировки, роста и реализации эффекторных функций [65].

Метаболические изменения в лимфоцитах динамичны, зависят от их функциональной активности. Переход от покоящихся клеток, с относительно низким метаболизмом, к активированным и пролиферирующим клеткам, сопровождается повышением метаболических потребностей. Эта трансформация поддерживается переключением с окислительного метаболизма на анаэробный гликолиз (эффект Варбурга) после распознавания антигена Т-лимфоцитами и В-клетками [22, 47]. Действительно, активация

лимфоцитов характеризуется повышенным поглощением глюкозы за счет увеличения транслокации переносчика глюкозы 1 (GLUT1) к клеточной мембране [40, 70]. Повышение глутаминолиза также наблюдается в обоих типах клеток, поскольку глутамин является важным субстратом для цикла трикарбоновых кислот [63, 64, 105]. Активация В-клеток сопровождается также увеличением ОХРНOS, но данные о метаболическом профиле субпопуляций В-клеток отсутствуют [22]. Что касается Т-лимфоцитов, то активированные CD4⁺Т-клетки дифференцируются в субпопуляции с характерным воспалительным и метаболическим фенотипом (Th1, Th2, Th17 и Treg). Противовоспалительные Treg-клетки плохо пролиферируют, тогда как пролиферативный потенциал субпопуляции провоспалительных Т-клеток достаточно высок. Было показано, что Th1-, Th2- и Th17-клетки используют для удовлетворения своих энергетических потребностей гликолиз, тогда как Treg имеют высокую скорость окисления липидов [73, 94]. На основе этих данных стало возможным регулировать дифференцировку CD4⁺Т-клеток путем прямого воздействия на клеточный метаболизм. Так, ингибирование гликолиза блокирует развитие Th17 и способствует поляризации Т-клеток в направлении Treg-клеток [94]. CD8⁺Т-клетки памяти для своих метаболических потребностей в значительной степени зависят от ФАО. Показано, что экспрессия карнитинпальмитоилтрансферазы Ia (СРТ1а) (ограничивающая скорость ферментного пути ФАО) способствует дифференцировке в эту субпопуляцию клеток [102].

Гранулоциты, дендритные клетки (ДК) и макрофаги М1-типа при активации зависят от метаболизма глюкозы, в то время как макрофаги М2-типа зависят от ФАО. В отличие от лимфоцитов, активированные миелоидные клетки, как правило, пролиферируют слабо, но все же характеризуются повышенным гликолитическим метаболизмом, который необходим для приобретения их эффекторной функции. Действительно, такие функции нейтрофилов, как образование внеклеточной ловушки, тканевая инфильтрация и фагоцитоз, снижались в присутствии 2-дезоксиглюкозы, ингибитора гликолиза [63, 91]. Результаты исследования тучных клеток у морских коньков показали усиление гликолиза, а также ОХРНOS после их активации. Этот механизм вовлечен в процесс дегрануляции мастоцитов и выработку цитокинов [83]. Что касается метаболизма эозинофилов и базофилов, предполагается, что их активация сопровождается преобладанием гликолитического метаболизма [99]. При активации зрелых ДК, которые используют в основном метаболизм ФАО и ОХРНOS, пере-

ход от наивных ДК к зрелым клеткам происходит преимущественно с участием процессов гликолиза. В то же время увеличение метаболизма глюкозы повышает синтез жирных кислот *de novo*, что коррелирует с появлением иммуногенного фенотипа ДК [42]. Подобно Т-клеткам, активация макрофагов вызывает их поляризацию в провоспалительные макрофаги М1 или противовоспалительные макрофаги М2, субпопуляции которых характеризуются метаболическими различиями. М1-макрофаги, в качестве источника энергии, предпочтительно используют гликолиз для продукции воспалительных цитокинов, таких как IL-1 β и TNF α , посредством активации передачи сигналов ядерного фактора- κ B (NF- κ B) и протеина-активатора-1 (AP-1), тогда как М2-макрофаги реализуют преимущественно окисление липидов [55]. В последнем случае окисление липидов поддерживается увеличением экспрессии транслоказы жирных кислот (FAT) / CD36 и СРТ1а, что способствует импорту липидов в клетки и митохондрии соответственно [55, 76].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что внутриклеточный метаболизм глюкозы и липидов играет важную роль в судьбе клеток врожденного и адаптивного иммунитета. Резюмируя, можно провести различие между провоспалительными клетками, которым требуется быстрый прилив энергии для синтеза макромолекул посредством гликолиза (провоспалительные цитокины при остром воспалении) и покоящимися или противовоспалительными клетками, которые в основном используют окисление (ФАО и ОХРНOS) для их длительного выживания (моноклеарно-инфильтративное, хроническое воспаление). Очевидно, что контроль метаболизма клеток иммунной системы с помощью воздействия на PPAR α открывает новые возможности модуляции иммунного ответа при многих заболеваниях. Следует подчеркнуть, что эта возможность должна рассматриваться как частный случай системной регуляции PPAR α липидного, углеводного обмена и воспаления на организменном уровне.

Механизмы влияния PPAR α на клетки иммунной системы связывают с процессом транскрепрессии [89]. Он включает непрямую ассоциацию (привязку) PPAR α к генам-мишеням. Существует несколько путей, с помощью которых PPAR α могут транскрепрессировать воспалительные реакции, различные функции фагоцитирующих и лимфоидных клеток. Сюда относят конкуренцию за ограничивающий пул коактиваторов, прямое взаимодействие с субъединицей p65 NF- κ B и субъединицей c-Jun AP-1, модуляцию митоген-активируемой протеинкиназы p38 (MAPK) и разделение корепрессорной функции

фактора транскрипции BCL-6 (белок 6 В – клеточной лимфомы) [89].

PPAR и функция фагоцитирующих клеток, Т- и В-лимфоцитов

Существует большое число описательных обзоров, посвященных результатам исследований противовоспалительной, иммуномодулирующей роли различных PPAR в эксперименте и клинике воспалительных заболеваний [21, 27, 48, 50, 65, 75, 86, 104]. Здесь мы ограничимся лишь основополагающими сведениями, касающимися преимущественно PPAR α . Многие исследования были выполнены на моделях нокаута, с использованием агонистов или антагонистов PPAR, которые вводились системно. Поэтому следует помнить, что системное введение модуляторов PPAR часто не позволяет однозначно интерпретировать роль рецепторов в клетках иммунной системы, поскольку полученные результаты могут быть объяснены другими многочисленными эффектами PPAR. Кроме того, в нескольких исследованиях клетки обрабатывались эндогенными лигандами PPAR, которые, как известно, обладают независимыми от PPAR эффектами, что также усложняет интерпретацию полученных результатов.

Показано, что активация PPAR α или γ усиливает поляризацию макрофагов мыши, инфицированных *Tyranosoma cruzi* (возбудитель болезни Чагаса) в провоспалительный фенотип M1, в то время как ответ M2-макрофагов снижен. Это ассоциировано с увеличением продукции провоспалительных цитокинов и фагоцитоза, которые способствуют более быстрой элиминации патогена [84]. В макрофагах человека результаты не так однозначны, возможно, вследствие недостаточности экспериментальных данных. Установлено, что активация PPAR γ стимулирует поляризацию в фенотип M2-макрофагов, активация PPAR α , по-видимому, не влияет на процесс поляризации [16, 17, 111].

Примечательно, что имеется достаточно доказательств, демонстрирующих двустороннюю связь между PPAR и Toll-подобными рецепторами (TLR) [34]. Активация TLR сопровождается как гиперэкспрессией PPAR β/δ , так и подавлением активности PPAR α и PPAR γ [28]. Следствием низкой экспрессии PPAR α является повышение уровня провоспалительных цитокинов и иницирование воспалительного ответа [77].

Агонисты PPAR α способны подавлять медиаторы воспаления, молекулы клеточной адгезии, в частности PPAR α зависимую активность синтазы оксида азота в макрофагах мыши и экспрессию VCAM-1 в эндотелиальных клетках [33, 72]. В клетках гладких мышц аорты человека агонисты PPAR α уменьшают IL-1-индуцированную

продукцию IL-6, простагландина и экспрессию ЦОГ-2 [90, 98]. Помимо этого, агонисты PPAR α усиливают апоптоз макрофагов человека, который индуцирован TNF α и IFN γ [26].

Первые доказательства противовоспалительного действия агонистов PPAR α *in vivo* у человека получены в исследованиях, проведенных на пациентах с гиперлипидемией и метаболическим синдромом. Прием фенофибрата пациентами с гиперлипидемией уменьшает содержание в сыворотке ПК IL-6, фибриногена, СРБ [98]. Применение фенофибрата у больных с гиперлипидемией IIb и атеросклерозом, снижает уровень TNF α и IFN γ в сыворотке ПК [71]. Эти данные подтверждены результатами плацебо-контролируемого исследования лечения фенофибратом больных метаболическим синдромом. Показано, что в конце терапии содержания СРБ и IL-6 в сыворотке ПК уменьшается [12]. В ряде работ изучались механизмы молекулярного противовоспалительного действия агонистов PPAR α . Установлено, что PPAR α агонисты подавляют воспаление в клетках культуры гладких мышц аорты, уменьшая активность AP-1 и NF- κ B [37, 98]. Другим молекулярным механизмом противовоспалительного действия агонистов PPAR α является индукция экспрессии ингибитора NF- κ B (I κ B), выявленная в культурах клеток мышцы аорты и печени человека [37, 38].

Важно отметить, что PPAR α контролирует продолжительность воспалительного ответа. Фактором, лимитирующим длительность воспаления, по всей видимости, является лиганд PPAR α лейкотриен B $_4$ (LTB $_4$), который является провоспалительным медиатором и хемоаттрактантом. Активация PPAR α приводит к транскрипции генов путей β - и ω -оксидации, которые нейтрализуют LTB $_4$ и способствуют его деградации, осуществляя обратную негативную регуляцию воспаления [39].

Установлено, что PPAR регулируют выживание, активацию и дифференцировку CD4 $^+$ T-клеток в субпопуляции Th1, Th2, Th17 и Treg [29]. Понижение активности PPAR γ в Treg нарушает их способность контролировать функции эффекторных CD4 $^+$ T-клеток, в то время как активация PPAR γ в наивных CD4 $^+$ T-клетках усиливает индукцию FoxP3 регуляторных T-клеток [52, 54, 106]. Помимо этого, в висцеральной жировой ткани была идентифицирована субпопуляция Treg, которая высоко экспрессирует PPAR γ , а Treg-специфическая делеция PPAR γ предотвращает накопление Treg в висцеральной жировой ткани [31]. Более того, фосфорилирование серина 273 PPAR γ в Tregs изменяет характерную сигнатуру транскрипции Treg [30]. Эти исследования свидетельствуют о том, что активность

PPAR γ вносит существенный вклад в процессы дифференцировки, пролиферации и функции Treg-клеток.

Что касается субпопуляции Th17-лимфоцитов, было показано, что активация PPAR γ оказывает ингибирующее действие на их дифференцировку, в то время как дефицит PPAR γ приводит к усилению дифференцировки Th17 [60]. Примечательной особенностью PPAR T-лимфоцитов являются половые различия их активности. Одно из первых наблюдений за гендерными различиями функции PPAR в T-клетках выявили, что T-клетки мышей-самцов обладают повышенной экспрессией PPAR α по сравнению с T-лимфоцитами самок и андрогены, как предполагается, регулируют экспрессию PPAR α [41, 110]. Этими же авторами было показано, что T-лимфоциты с дефицитом PPAR α предрасположены к Th1-ответу за счет снижения активности Th2-лимфоцитов. Авторы объясняют полученные результаты модуляцией PPAR α активности NF- κ B и c-Jun. Эти результаты были подтверждены в экспериментах на другой модели, с применением антагониста PPAR α [109]. Показано, что экспрессия PPAR α повышена в T-лимфоцитах мужских особей, тогда как экспрессия PPAR γ высока в женских T-клетках [110]. Предполагается, что эстрогены способствуют экспрессии PPAR γ в T-лимфоцитах [82]. В результате PPAR γ уменьшает активацию T-клеток женских особей с дефицитом PPAR γ , но не в T-клетках мужских особей [81]. Точно так же активация PPAR γ ингибирует дифференцировку женских клеток в субпопуляции Th1, Th2 и Th17, тогда как она специфически снижает дифференцировку только Th17-клеток у мужчин [83]. Экспрессия PPAR β не различалась при сравнении наивных и активированных T-клеток мужчин и женщин [41].

Результаты этих исследований показывают, что избирательная регуляция экспрессии PPAR половыми гормонами модулирует реализацию тех функций, которые эти рецепторы выполняют в биологии T-клеток. Заметим, что противоречивые данные о функции PPAR в макрофагах, особенно отличия макрофагов мыши и человека, также могут быть следствием половых различий. Следует отметить, что эти данные позволяют глубже понять механизм феномена «полового диморфизма» — преобладания среди больных многими аутоиммунными заболеваниями лиц женского пола. Показано, что более тяжелая форма экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита развивается только у PPAR α (-/-) самцов, но не самок [41]. Авторы пришли к выводу, что самцы менее предрасположены к развитию Th1-опосредованных аутоиммунных заболеваний вследствие увеличения экспрессии PPAR α в T-лимфоцитах.

Таким образом, в результате открытия у регулятора липидного и углеводного обмена PPAR α новых, «не липидных» многоцелевых эффектов, большинство из которых не являются нежелательными, стало возможным накопление экспериментальных и, в последующем, клинических данных по расширению показаний к применению агонистов рецептора. Следующий раздел обзора будет посвящен анализу экспериментальных и клинических исследований, посвященных применению агонистов PPAR α не только по своему прямому назначению, как препаратов, снижающих содержание липидов.

Агонисты PPAR α в лечении некоторых заболеваний в эксперименте и клинике

Число заболеваний, при которых предполагается, что PPAR α может быть терапевтической мишенью, неуклонно растет. Эти болезни различаются по патогенезу и клиническим проявлениям: остеоартрит, ревматоидный артрит, псориаз и псориатический артрит, бронхиальная астма, заболевания печени, метаболический синдром, нейродегенеративные заболевания и др. [48, 56, 62, 69, 78, 96, 107, 108].

Что важно, в 2020 году опубликован обзор Heffernan и соавт., посвященный анализу новых исследований, показывающих, что SARS-CoV-2 изменяет метаболизм липидов в эпителиальных клетках легких, которые модулируются PPAR α , что, возможно, способствует липотоксичности, поддержанию воспаления и нежелательным респираторным эффектам [53]. К анализу этой статьи мы еще вернемся.

Перечисленные неинфекционные заболевания объединяют наличие хронического воспаления, изменений в иммунной системе и высокую степень риска развития полиморбидности, в первую очередь атеросклероза и его грозных сердечно-сосудистых осложнений. Эти особенности отличают и выбранные модели заболеваний у экспериментальных животных. Приведем некоторые примеры.

В нескольких публикациях сообщалось о клинической эффективности использования агонистов PPAR α у животных с экспериментальным артритом. Vloxham и соавт. оценивали терапевтический эффект применения клобузарита в дозах 60 мг/кг и 100 мг/кг у крыс с адьювантным артритом и зарегистрировали статистически значимое уменьшение припухших суставов [14]. Окамото и соавт. показали значительное уменьшение отека суставов при лечении фенофибратом адьювантного артрита у самок крыс линии Lewis. Клинический эффект ассоциировался с уменьшением инфильтрации лимфоцитов синовиальной ткани пораженных суставов и замедленным образованием паннуса [80]. Эти же авторы показали, что продукция IL-6, IL-8 и колониестимулирующе-

го фактора гранулоцитов и моноцитов *in vitro* в культуре синовиальных фибробластов от больных активным РА, стимулированных IL-1 β , ингибируется агонистами PPAR α . Клинический эффект от приема фенофибрат в дозе 300 мг/кг крысами с адьювантным артритом был выявлен также в другом исследовании [23].

В исследованиях *in vitro* показано, что агонисты PPAR α уменьшают индуцированную IL-1 β продукцию металлопротеиназ (ММР-1, ММР-3 и ММР-13) в культурах хондроцитов кролика [32, 46]. Аналогичные ингибирующие эффекты наблюдались также при оценке продукции оксида азота, простагландина E2 и высвобождения гликозаминогликанов из хрящевой ткани.

В другой экспериментальной модели аутоиммунного энцефаломиелита показано, что агонист PPAR α гемфиброзил обладает терапевтическим эффектом [108]. Примечательно, что лечение гемфиброзилем приводило к изменению соотношения Th2- и Th1-лимфоцитов, при этом зарегистрировано увеличение экспрессии фактора транскрипции Th2-лимфоцитов GATA-3 и снижения экспрессии фактора транскрипции Th1-лимфоцитов T-bet. Изменения коррелировали с увеличением ядерной экспрессии PPAR α , содержания IL-4 в периферической крови. Установлено, что применение фенофибрат мышами с экспериментальным колитом и дефицитом IL-10 улучшало клиническую картину болезни и ассоциировалось с подавлением экспрессии IL-17 и IFN γ в Т-лимфоцитах [67]. Авторами показано, что PPAR α экспрессируется в лимфоцитах, макрофагах толстой кишки, клетках крипт и поверхностных клетках эпителия ворсинок кишечника экспериментальных животных. В условиях *in vitro* фенофибрат также подавлял экспрессию IFN γ и IL-17 в изолированных Т-клетках, экспрессию генов, кодирующих хемокины – CXCL10, CCL2 и CCL20.

Клинические исследования, посвященные изучению эффективности и безопасности применения агонистов PPAR α не только как препаратов, снижающих содержание липидов, немногочисленны. Все работы относятся к числу пилотных исследований, проводились на небольших выборках и редко были рандомизированы.

Так, в обзоре van Eekeren и соавт. представлены данные о шести исследованиях, в которых больные ревматоидным артритом, получали агонисты PPAR α . Во всех работах зарегистрированы положительные клинические эффекты, но исследования были проведены на небольшом числе больных, с разным дизайном и первичными конечными точками, только четыре работы были рандомизированы. Исследования показали, что применение агонистов PPAR α значительно уменьшает боль, число отежных суставов и сни-

жает содержание системных маркеров воспаления [103].

Мы оценили влияние лечения фенофибратом пациентов с эрозивным остеоартритом на параметры клинической эффективности, содержание цитокинов и адипокинов в сыворотке ПК, а также концентрацию эндотелиальных клеток-предшественников [97]. Четырнадцать больных получали препарат в дозе 145 мг в сутки, в течение 12 недель. В конце лечения зарегистрировано значительное снижение оценки больным боли, активности заболевания, количества болезненных суставов, продолжительности утренней скованности и СОЭ. Клинический эффект ассоциировался со значительным снижением уровня триглицеридов. Не было обнаружено изменений в содержании провоспалительных цитокинов и адипокинов в сыворотке ПК, в то время как уровень IL-10 повысился. Различий в количестве циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников до и после лечения не выявлено. Фенофибрат хорошо переносился, ни у одного пациента не было обострения болезни во время лечения.

В другом нашем рандомизированном, перекрестном исследовании приняло участие 16 женщин с диабет-ассоциированным остеоартритом (ДАОА) [5]. После рандомизации одна группа больных принимала фенофибрат в дозе 145 мг в сутки в течение 12 недель, другая группа – препарат сравнения хондроитина сульфата в дозе 1000 мг в сутки. После окончания первого этапа лечения и двухнедельного периода «отмывки», первая группа больных начинала прием препарата сравнения, вторая – фенофибрат. Установлено, что клинический эффект от приема фенофибрат больными ДАОА не отличался от эффекта хондроитина сульфата. Однако фенофибрат обладал более широким спектром действия, нормализуя липидный профиль: повышался уровень холестерина ЛПВП, снижалось содержание общего холестерина и триглицеридов. Прием фенофибрат был ассоциирован с уменьшением лабораторного показателя системного воспаления СОЭ. Изменения содержания IL-6, IL-10, IL-18 после курса терапии фенофибратом не претерпело положительной динамики и не отличались от показателей при приеме препарата сравнения.

Нами, также в контролируемом исследовании, изучалась эффективность приема фенофибрат, его фармакодинамика у больных активным ревматоидным артритом (РА), получавших стандартные болезнь-модифицирующие препараты [6, 95]. После 12 недель лечения в опытной группе, в сравнении с контрольной, зарегистрировано статистически значимое снижение показателя активности болезни DAS28 и его составляющих: числа болезненных и припухших суставов,

СОЭ. Частота EULAR и ACR20 ответов в опытной группе в 3 раза превышала частоту в контрольной группе больных. Клинический эффект был сопряжен со снижением иммунологических маркеров атеросклероза (IL-6 и СРБ) и липидных маркеров – уменьшением общего уровня холестерина и триглицеридов в сыворотке крови. Результаты этой работы подтверждают наше предположение о том, что агонисты PPAR α являются вариантом «узловой» терапии с плейотропным действием, направленной как на снижение активности воспаления основного заболевания, так и риска развития сопутствующего атеросклероза.

Весьма обоснована гипотеза Neffernan и соавт., рассматривающая важную роль PPAR α в патогенезе коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) [53]. Авторы считают, что, поскольку факторами риска инфекции, помимо прочих, являются полиморбидные сопутствующие заболевания – ожирение и сахарный диабет 2-го типа, некоторые звенья патогенеза сопряжены с изменениями липидного и углеводного обмена, которые регулируются PPAR α [53]. Предполагается, что SARS-CoV-2, нарушая активность PPAR α , изменяет метаболизм липидов в эпителиальных клетках легких, что может повлиять на пальмитоилирование белка шипа SARS-CoV, повысить проникновение и сборку вируса. Характерная для COVID-19 системная эндотелиальная дисфункция обусловлена сходными механизмами. Авторы неожиданно и обоснованно считают, что физические упражнения, вследствие их влияния на PPAR α и функцию эндотелия сосудов, могут быть полезным вспомогательным средством, сопоставимым с приемом фенофибрата, при комплексном лечении / реабилитации COVID-19.

Подводя итог анализа данных литературы, представленных в этом разделе обзора, следует отметить, что они определяют актуальность проведения исследований в этом направлении в дальнейшем. В большинстве анализируемых работ, проведенных как на экспериментальных моделях хронических заболеваний, так и у больных ревматоидным артритом, остеоартритом, продемонстрирована клиническая эффективность агонистов PPAR α , которая была сопряжена с многоцелевыми эффектами: снижением содержания липидов, противовоспалительное, иммуномодулирующее действие. Еще раз важно подчеркнуть, что агонисты PPAR α при их использовании в клинике не утрачивают многоцелевые эффекты, о которых мы знаем из исследований, проведенных *in vitro* и на животных.

Заключение

Рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором α -ядерный рецептор, выпол-

няющий функцию фактора транскрипции и осуществляющий контроль регуляции и интеграции липидного, углеводного обмена, воспаления. Активность PPAR α , как центрального узла метаболизма, характеризуется системностью, поскольку рецептор экспрессируется в клетках сердца, почек, центральной нервной и иммунной систем, кости, кишечника, поджелудочной железы, печени, легких и др. Не случайно изменение экспрессии рецептора наблюдается при многих острых и хронических неинфекционных заболеваниях человека, вероятно, инфекционных и их сочетаний – полиморбидности. Современная фармакология располагает уникальными препаратами – фармакологическими агонистами PPAR α , которые при приеме внутрь способны точно связываться с фактором транскрипции (феномен «магической пули»), оказывая при этом многоцелевое действие, подобно фармакодинамическим эффектам нескольких препаратов, принимаемых одновременно. Результаты завершенных клинических исследований и метаанализов применения агонистов PPAR α как препаратов, нормализующих содержание триглицеридов и других липидов в виде монотерапии, в комбинации со статинами, эзетимибом убедительно продемонстрировали их хорошую переносимость и эффективность в профилактике и лечении микрососудистых и макрососудистых осложнений, смертности у больных СД 2. Многочисленные доклинические исследования привели к открытию новых, плейотропных, не «липидных» свойств PPAR α агонистов, и это побудило исследователей к изучению возможностей применения этого класса препаратов в лечении и профилактике наиболее распространенных хронических неинфекционных заболеваний человека. Появились данные о важной патогенетической роли PPAR α при инфекциях. Результаты пока немногочисленных пилотных исследований открывают новую перспективу их лечения, в первую очередь полиморбидных синтропных заболеваний. Есть основания считать, что применение агонистов PPAR α при полипатиях будет эффективным в отношении входящих в их состав заболеваний. Это позволит снизить риск полипрагмазии и уменьшить прямые затраты на лечение. Возможно, использование агонистов PPAR α в лечении полиморбидной патологии поможет предупредить присоединение новых заболеваний у больного. Это всего лишь предположения, и потребуются достаточно много времени и сил для проведения масштабных, рандомизированных клинических испытаний, которые позволят оценить возможности практического применения агонистов PPAR α по новым показаниям.

Список литературы / References

1. Евин И.А. Введение в теорию сложных сетей // Компьютерные исследования и моделирование, 2010. Т. 2, № 2. С. 121-141. [Yevin I.A. Introduction to the theory of complex networks. *Компьютерные исследования и моделирование* = *Computer Research and Modeling*, 2010, Vol. 2, no. 2, pp. 121-141. (In Russ.)]
2. Пузырев В.П. Генетический взгляд на феномен сочетанной патологии у человека // Медицинская генетика, 2008. № 9. С. 3-9. [Puzyrev V.P. Genetic view on the phenomenon of combined pathology in human. *Медицинская генетика* = *Medical Genetics*, 2008, no. 9, pp. 3-9. (In Russ.)]
3. Саркисов Д.С., Пальцев М.А., Хитров Н.К. Общая патология человека. М.: Медицина, 1997. 608 с. [Sarkisov D.S., Paltsev M.A., Hitrov N.K. General human pathology]. Moscow: Meditsina, 1997. 608 p.
4. Тарловская Е.И. Коморбидность и полиморбидность – современная трактовка и насущные задачи, стоящие перед терапевтическим сообществом // Кардиология, 2018. № 58 (9S). С. 29-38. [Tarlovskaya E.I. Comorbidity and polymorbidity – a modern interpretation and urgent tasks facing the therapeutic community. *Кардиология* = *Cardiology*, 2018, no. 58 (9S), pp. 29-38. (In Russ.)]
5. Ширинский В.С., Казыгашева Е.В., Калиновская Н.Ю., Ширинский И.В. Клиническая эффективность и безопасность применения агониста PPAR α фенофибрат у больных с диабет-ассоциированным остеоартритом: перекрестное пилотное исследование // Медицинская иммунология, 2017. Т. 19, № 2. С. 165-174. [Shirinsky V.S., Kazygasheva E.V., Kalynovskaya N.Yu., Shirinsky I.V. Clinical efficiency and safety of Fenofibrate, a PPAR α agonist, in the patients with diabetes-associated osteoarthritis: a cross-over pilot study. *Медицинская иммунология* = *Medical Immunology (Russia)*, 2017, Vol. 19, no. 2, pp. 165-174. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2017-2-165-174.
6. Ширинский В.С., Половникова О.А., Калиновская Н.Ю., Ширинский И.В. Клиническая эффективность и безопасность применения агониста рецептора пероксисомного пролифератора альфа у больных ревматоидным артритом – открытое контролируемое исследование // Медицинская иммунология, 2014. Т. 16, № 1. С. 71-80. [Shirinsky V.S., Polovnikova O.A., Kalinovskaya N.Yu., Shirinsky I.V. Clinical efficacy and safety of peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonists in rheumatoid arthritis: an open-label controlled study. *Медицинская иммунология* = *Medical Immunology (Russia)*, 2014, Vol. 16, no. 1, pp. 71-80. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2014-1-71-80.
7. Ширинский В.С., Ширинский И.В. Полиморбидность, старение иммунной системы и системное вялотекущее воспаление – вызов современной медицине // Медицинская иммунология, 2020. Т. 22, № 4. С. 609-624. [Shirinsky V.S., Shirinsky I.V. Polymorbidity, ageing of immune system and low-grade systemic inflammation: a challenge for modern medicine. *Медицинская иммунология* = *Medical Immunology (Russia)*, 2020, Vol. 22, no. 4, pp. 609-624. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-PAO-2042.
8. Ширинский В.С., Ширинский И.В. Коморбидные заболевания – актуальная проблема клинической медицины // Сибирский медицинский журнал, 2014. Т. 29, № 1. С. 7-12. [Shirinsky V.S., Shirinsky I.V. Comorbid diseases as an important problem of clinical medicine. *Сибирский медицинский журнал* = *Siberian Journal of Medicine*, 2014, Vol. 29, no. 1, pp. 7-12. (In Russ.)]
9. Ширинский В.С., Ширинский И.В. Узловая терапия – новая возможность лечения коморбидных заболеваний // Сибирский медицинский журнал, 2014. Т. 29, № 4. С. 13-21. [Shirinsky V.S., Shirinsky I.V. Hub therapy as a new opportunity for treatment of comorbid diseases. *Сибирский медицинский журнал* = *Siberian Journal of Medicine*, 2014, Vol. 29, no. 4, pp. 13-21. (In Russ.)]
10. Abraham J.M., Cho L. The homocysteine hypothesis: still relevant to the prevention and treatment of cardiovascular disease? *Cleve. Clin. J. Med.*, 2010, Vol. 77, no. 12, pp. 911-918.
11. Barnett K., Mercer S.W., Norbury M. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*, 2012, Vol. 380, pp. 37-43.
12. Belfort R., Berria R., Cornell J., Cusi K. Fenofibrate reduces systemic inflammation markers independent of its effects on lipid and glucose metabolism in patients with the metabolic syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2010, Vol. 95, no. 2, pp. 829-836.
13. Berglund S., Södergren A., Wällberg J.S., Rantapää D.S. Atherothrombotic events in rheumatoid arthritis are predicted by homocysteine—a six-year follow-up study. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2009, Vol. 27, no. 5, pp. 822-825.
14. Bloxham D., Bradshaw D., Cashin C., Dodge B., Lewis E., Westmacott D., Self C.R. Biologic properties of romazarit (Ro 31-3948), a potential disease-modifying antirheumatic drug. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1990, Vol. 252, pp. 1331-1340.
15. Bougarne N., Paumelle R., Caron S., Hennuyer N., Mansouri R., Gervois P., Bart Staels, Haegeman G., de Bosscher K. PAR α blocks glucocorticoid receptor alpha-mediated transactivation but cooperates with the activated glucocorticoid receptor alpha for transrepression on NF-kappaB. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2009, Vol. 106, no. 18, pp. 7397-7402.
16. Bouhrel M.A., Brozek J., Derudas B., Zawadzki C., Jude B., Staels B., Chinetti-Gbaguidi G. Unlike PPAR γ , PPAR α or PPAR β/δ activation does not promote human monocyte differentiation toward alternative macrophages. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2009, Vol. 386, pp. 459-462.
17. Bouhrel M.A., Derudas B., Rigamonti E., Dievart R., Brozek J., Haulon S., Zawadzki C., Jude B., Torpier G., Marx N. PPAR γ activation primes human monocytes into alternative M2 macrophages with anti-inflammatory properties. *Cell Metab.*, 2007, Vol. 6, pp. 137-143.

18. Boyd C.M., Darer J., Boulton C. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients. *JAMA*, 2005, Vol. 294, pp. 716-724.
19. Boyer J.F., Gourraud P.A., Cantagrel A., Davignon J.L., Constantin A. Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Joint Bone Spine*, 2011, Vol. 78, no. 2, pp. 179-183.
20. Bruckert E., Labreuche J., Deplanque D., Touboul P.J., Amarenco P. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2011, Vol. 57, no. 2, pp. 267-272.
21. Cabrero A., Laguna J.C., Vazquez M. Peroxisome proliferator-activated receptors and the control of inflammation. *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy*, 2002, Vol. 1, pp. 243-248.
22. Caro-Maldonado A., Wang R., Nichols A.G., Kuraoka M., Milasta S., Sun L.D., Gavin A.L., Abel E.D., Kelsoe G., Green D.R. Metabolic reprogramming is required for antibody production that is suppressed in anergic but exaggerated in chronically BAFF-exposed B cells. *J. Immunol.*, 2014, Vol. 192, pp. 3626-3636.
23. Castellero E., Nieto-Bona M.P., Fernández-Galaz C., Martín A.I., López-Menduiña M., Granado M., Villanúa M.A., López-Calderón A. Fenofibrate, a PPAR α agonist, decreases atrogenes and myostatin expression and improves arthritis-induced skeletal muscle atrophy. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2011, Vol. 300, no. 5, pp. 790-799.
24. Chakravarthy M.V., Pan Z., Zhu Y. "New" hepatic fat activates PPAR α to maintain glucose, lipid, and cholesterol homeostasis. *Cell Metab.*, 2005, Vol. 1, no. 5, pp. 309-322.
25. Chew E., Ambrosius W., Davis M.D., Gangaputra S., Greven C.M., Hubbard L., Esser B.A., Lovato J.F., Perdue L.H., Goff D.C. Jr, Cushman W.C., Ginsberg H.N., Elam M.B., Genuth S., Gerstein H.C., Schubart U., Fine L.J.; ACCORD Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2010, Vol. 363, no. 3, pp. 233-244.
26. Chinetti G., Griglio S., Antonucci M., Torra I.P., Delerive P., Majd Z., Fruchart J.C., Chapman J., Najib J., Staels B. Activation of proliferator-activated receptors α and γ induces apoptosis of human monocyte-derived macrophages. *J. Biol. Chem.*, 1998, Vol. 273, no. 40, pp. 25573-25580.
27. Chinetti G., Fruchart J.C., Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): nuclear receptors at the crossroads between lipid metabolism and inflammation. *Inflamm. Res.*, 2000, Vol. 49, pp. 497-505.
28. Chistyakov D.V., Aleshin S.E., Astakhova A.A., Sergeeva M.G., Reiser G. Regulation of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) α and γ of rat brain astrocytes in the course of activation by toll-like receptor agonists. *J. Neurochem.*, 2015, Vol. 134, no. 1, pp. 113-124.
29. Choi J.M., Bothwell A.L. The nuclear receptor PPARs as important regulators of T-cell functions and autoimmune diseases. *Mol. Cells*, 2012, Vol. 33, pp. 217-222.
30. Cipolletta D., Cohen P., Spiegelman B.M., Benoist C., Mathis D. Appearance and disappearance of the mRNA signature characteristic of Treg cells in visceral adipose tissue: age, diet, and PPAR γ effects. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2015, Vol. 112, pp. 482-487.
31. Cipolletta D., Feuerer M., Li A., Kamei N., Lee J., Shoelson S.E., Benoist C., Mathis D. PPAR γ is a major driver of the accumulation and phenotype of adipose tissue Treg cells. *Nature*, 2012, Vol. 486, pp. 549-553.
32. Clockaerts S., Bastiaansen-Jenniskens Y.M., Feijt C., Verhaar J.A., Somville J., de Clerck L.S., van Osch G.J. Peroxisome proliferator activated receptor α activation decreases inflammatory and destructive responses in osteoarthritic cartilage. *Osteoarthritis Cartilage*, 2011, Vol. 19, no. 7, pp. 895-902.
33. Colville-Nash P.R., Qureshi S.S., Willis D., Willoughby D.A. Inhibition of inducible nitric oxide synthase by peroxisome proliferator-activated receptor agonists: correlation with induction of heme oxygenase 1. *J. Immunol.*, 1998, Vol. 161, no. 2, pp. 978-984.
34. Dana N., Vaseghi G., Haghjooy J.S. Crosstalk between peroxisome proliferator-activated receptors and toll-like receptors: a systematic review. *Adv. Pharm. Bull.*, 2019, Vol. 1, pp. 12-21.
35. Daste A., Domblides C., Gross-Goupil M., Chakiba C., Quivy A., Cochin V., Ide Mones E., Larmonier N., Soubeyran P., Ravaud A. Immune checkpoint inhibitors and elderly people: a review. *Eur. J. Cancer*, 2017, Vol. 82, pp. 155-166.
36. de Bosscher K., Vanden Berghe W., Haegeman G. Mechanisms of anti-inflammatory action and of immunosuppression by glucocorticoids: negative interference of activated glucocorticoid receptor with transcription factors. *J. Neuroimmunol.*, 2000, Vol. 109, no. 1, pp. 16-22.
37. Delerive P., de Bosscher K., Besnard S., Vanden Berghe W., Peters J.M., Gonzalez F.J., Fruchart J.C., Tedgui A., Haegeman G., Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptor α negatively regulates the vascular inflammatory gene response by negative cross-talk with transcription factors NF- κ B and AP-1. *J. Biol. Chem.*, 1999, Vol. 274, no. 45, pp. 32048-32054.
38. Delerive P., Gervois P., Fruchart J.C., Staels B. Induction of IkappaB α expression as a mechanism contributing to the anti-inflammatory activities of peroxisome proliferator-activated receptor- α activators. *J. Biol. Chem.*, 2000, Vol. 275, no. 47, pp. 36703-36707.
39. Devchand P.R., Keller H., Peters J.M., Vazquez M., Gonzalez F.J., Wahli W. The PPAR α -leukotriene B4 pathway to inflammation control. *Nature*, 1996, Vol. 384, no. 6604, pp. 39-43.
40. Doughty C.A., Bleiman B.F., Wagner D.J., Dufort F.J., Mataraza J.M., Roberts M.F., Chiles T.C. Antigen receptor-mediated changes in glucose metabolism in B lymphocytes: role of phosphatidylinositol 3-kinase signaling in the glycolytic control of growth. *Blood*, 2006, Vol. 107, pp. 4458-4465.

41. Dunn S.E., Ousman S.S., Sobel R.A., Zuniga L., Baranzini S.E., Youssef S., Crowell A., Loh J., Oksenberg J., Steinman L. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) α expression in T cells mediates gender differences in development of T cell-mediated autoimmunity. *J. Exp. Med.*, 2007, Vol. 204, pp. 321-330.
42. Everts B., Amiel E., Huang S.C., Smith A.M., Chang C.H., Lam W.Y., Redmann V., Freitas T.C., Blagih J., van der Windt G.J. TLR-driven early glycolytic reprogramming via the kinases TBK1-IKK ϵ supports the anabolic demands of dendritic cell activation. *Nat. Immunol.*, 2014, Vol. 15, pp. 323-332.
43. Fabbri E., Zoli M., Gonzalez-Freire M., Salive M.E., Studenski S.A., Ferrucci L. Aging and multimorbidity: new tasks, priorities, and frontiers for integrated gerontological and clinical research. *J. Am. Med. Dir. Assoc.*, 2015, Vol. 16, no. 8, pp. 640-647.
44. Farnier M., Freeman M., Macdonell G., Perevozskaya I., Davies M.J., Mitchel Y.B., Gumbiner B. Ezetimibe Study Group Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidemia. *Eur. Heart J.*, 2005, Vol. 26, no. 9, pp. 897-905.
45. Foucher C., Brugère L., Ansquer J.C. Fenofibrate, homocysteine and renal function. *Curr. Vasc. Pharmacol.*, 2010, Vol. 8, no. 5, pp. 589-603.
46. Francois M., Richette P., Tsagris L., Fitting C., Lemay C., Benallaoua M., Tahiri K., Corvol M.T. Activation of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha pathway potentiates interleukin-1 receptor antagonist production in cytokine-treated chondrocytes. *Arthritis Rheum.*, 2006, Vol. 54, pp. 1233-1245.
47. Frauwirth K.A., Riley J.L., Harris M.H., Parry R.V., Rathmell J.C., Plas D.R., Elstrom R.L., June C.H., Thompson C.B. The CD28 signaling pathway regulates glucose metabolism. *Immunity*, 2002, Vol. 16, pp. 769-777.
48. Fuentes E., Guzman-Jofre L., Moore-Carrasco R., Palomo I. Role of PPARs in inflammatory processes associated with metabolic syndrome. *Mol. Med. Rep.*, 2013, Vol. 8, pp. 1611-1616.
49. Fülöp T., Dupuis G., Witkowski J.M., Larbi A. The role of immunosenescence in the development of aged-related diseases. *Rev. Invest. Clin.*, 2016, Vol. 68, no. 2, pp. 84-91.
50. Gervois P., Mansouri R.M. PPAR α as a therapeutic target in inflammation-associated diseases. *Expert Opin. Ther. Targets.*, 2012, Vol. 16, pp. 1113-1125.
51. Grygiel-Górniak B. Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: nutritional and clinical implications – a review. *Nutr. J.*, 2014, Vol. 13, 17. doi: 10.1186/1475-2891-13-17.
52. Guri A.J., Mohapatra S.K., Horne W.T., Hontecillas R., Bassaganya-Riera J. The role of T cell PPAR γ in mice with experimental inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol.*, 2010, Vol. 10, 60. doi: 10.1186/1471-230X-10-60.
53. Heffernan K.S., Ranadive S.M., Jae S.Y. Exercise as medicine for COVID-19: On PPAR with emerging pharmacotherapy. *Med. Hypotheses*, 2020, Vol. 143, 110197. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110197.
54. Hontecillas R., Bassaganya-Riera J. Peroxisome proliferator-activated receptor γ is required for regulatory CD4⁺ T cell-mediated protection against colitis. *J. Immunol.*, 2007, Vol. 178, pp. 2940-2949.
55. Huang S.C., Everts B., Ivanova Y., O'Sullivan D., Nascimento M., Smith A.M., Beatty W., Love-Gregory L., Lam W.Y., O'Neill C.M., Yan C., Du H., Abumrad N.A., Urban J.F. Jr, Artyomov M.N., Pearce E.L., Pearce E.J. Cell-intrinsic lysosomal lipolysis is essential for alternative activation of macrophages. *Nat. Immunol.*, 2014, Vol. 15, pp. 846-855.
56. Jiao M., Ren F., Zhou L. Peroxisome proliferator-activated receptor α activation attenuates the inflammatory response to protect the liver from acute failure by promoting the autophagy pathway. *Cell Death Dis.*, 2014, Vol. 5, e1397. doi: 10.1038/cddis.2014.361.
57. Jun M., Foote C., Lv J., Neal B., Patel A., Nicholls S.J., Grobbee D.E., Cass A., Chalmers J., Perkovic V. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2010, Vol. 375, no. 9729, pp. 1875-1884.
58. Keech A., Simes R.J., Barter P., Best J., Scott R., Taskinen M.R., Forder P., Pillai A., Davis T., Glasziou P., Drury P., Kesäniemi Y.A., Sullivan D., Hunt D., Colman P., d'Emden M., Whiting M., Ehnholm C., Laakso M. FIELD Study Investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomized controlled trial. *Lancet*, 2005, Vol. 366, no. 9500, pp. 1849-1861.
59. Kholodenko B.N., Bruggeman F.J., Sauro H.M. Mechanistic and modular approaches to modeling and inference of cellular regulatory networks. *Systems Biology: definitions and perspectives*. Springer-Verlag, 2005, pp. 143-159.
60. Klotz L., Burgdorf S., Dani I., Saijo K., Flossdorf J., Hucke S., Alferink J., Nowak N., Beyer M., Mayer G. The nuclear receptor PPAR γ selectively inhibits Th17 differentiation in a T cell-intrinsic fashion and suppresses CNS autoimmunity. *J. Exp. Med.*, 2009, Vol. 206, pp. 2079-2089.
61. Korbecki J., Bobiński R., Dutka M. Self-regulation of the inflammatory response by peroxisome proliferator-activated receptors. *Inflamm. Res.*, 2019, Vol. 68, pp. 443-458.
62. Kytikova O.Y., Perelman J.M., Novgorodtseva T.P., Denisenko Y.K., Kolosov V.P., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A. Peroxisome proliferator-activated receptors as a therapeutic target in asthma. *PPAR Res.*, 2020, Vol. 2020, 8906968. doi: 10.1155/2020/8906968.
63. Lane T.A., Lamkin G.E. A reassessment of the energy requirements for neutrophil migration: adenosine triphosphate depletion enhances chemotaxis. *Blood*, 1984, Vol. 64, pp. 986-993.

64. Le A., Lane A.N., Hamaker M., Bose S., Gouw A., Barbi J., Tsukamoto T., Rojas C.J., Slusher B.S., Zhang H. Glucose-independent glutamine metabolism via TCA cycling for proliferation and survival in B cells. *Cell Metab.*, 2012, Vol. 15, pp. 110-121.
65. le Menn G., Neels J.G. Regulation of immune cell function by PPARs and the connection with metabolic and neurodegenerative diseases. *Int. J. Mol. Sci.*, 2018, Vol. 19, no. 6, pp. 1575. doi: 10.3390/ijms19061575.
66. Lee M., Savera L., Towfigh A., Chow J., Ovbiagele B. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. *Atherosclerosis*, 2011, Vol. 217, no. 2, pp. 492-498.
67. Lee W., Bajwa P.J., Carson M.J. Fenofibrate represses interleukin-17 and interferon-gamma expression and improves colitis in interleukin-10-deficient mice. *Gastroenterology*, 2007, Vol. 133, no. 1, pp. 108-123.
68. Liao D., Tan H., Hui R., Li Z., Jiang X., Gaubatz J., Yang F., Durante W., Chan L., Schafer A.I., Pownall H.J., Yang X., Wang H. Hyperhomocysteinemia decreases circulating high-density lipoprotein by inhibiting apolipoprotein A-I protein synthesis and enhancing HDL cholesterol clearance. *Circ. Res.*, 2006, Vol. 99, no. 6, pp. 598-606.
69. Lima E., Lima M.M.D., Marques C.D., Duarte A.L.B., Pita I., Pita M.G. Peroxisome proliferator-activated receptor agonists (PPARs): a promising prospect in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *An. Bras. Dermatol.*, 2013, Vol. 88, no. 6, pp. 1029-1035.
70. Macintyre A.N., Gerriets V.A., Nichols A.G., Michalek R.D., Rudolph M.C., Deoliveira D., Anderson S.M., Abel E.D., Chen B.J., Jeffrey C., Rathmell J.C. The glucose transporter Glut1 is selectively essential for CD4 T cell activation and effector function. *Cell Metab.*, 2014, Vol. 20, pp. 61-72.
71. Madej A., Okopien B., Kowalski J., Zielinski M., Wysocki J., Szygula B., Kalina Z., Herman Z.S. Effects of fenofibrate on plasma cytokine concentrations in patients with atherosclerosis and hyperlipoproteinemia IIb. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 1998, Vol. 36, no. 6, pp. 345-349.
72. Marx N., Sukhova G.K., Collins T., Libby P., Plutzky J. PPARalpha activators inhibit cytokine-induced vascular cell adhesion molecule-1 expression in human endothelial cells. *Circulation*, 1999, Vol. 99, no. 24, pp. 3125-3131.
73. Michalek R.D., Gerriets V.A., Jacobs S.R., Macintyre A.N., MacIver N.J., Mason E.F., Sullivan S.A., Nichols A.G., Rathmell J.C. Cutting edge: distinct glycolytic and lipid oxidative metabolic programs are essential for effector and regulatory CD4⁺ T cell subsets. *J. Immunol.*, 2011, Vol. 186, pp. 3299-3303.
74. Michalik L., Auwerx J., Berger J.P., Chatterjee V.K., Glass C.K., Gonzalez F.J., Grimaldi P.A., Kadowaki T., Lazar M.A., O'Rahilly S., Palmer C.N.A., Plutzky J., Reddy J.K., Spiegelman B.M., Staels B., Wahli W. International union of pharmacology. LXI. Peroxisome proliferator-activated receptors. *Pharmacol. Rev.*, 2006, Vol. 58, no. 4, pp. 726-741.
75. Moraes L.A., Piqueras L., Bishop-Bailey D. Peroxisome proliferator-activated receptors and inflammation. *Pharmacol. Ther.*, 2006, Vol. 110, pp. 371-385.
76. Namgaladze D., Lips S., Leiker T.J., Murphy R.C., Ekroos K., Ferreiros N., Geisslinger G., Brune B. Inhibition of macrophage fatty acid β -oxidation exacerbates palmitate-induced inflammatory and endoplasmic reticulum stress responses. *Diabetologia*, 2014, Vol. 57, pp. 1067-1077.
77. Necela B.M., Su W., Thompson E.A. Toll-like receptor 4 mediates cross-talk between peroxisome proliferator-activated receptor gamma and nuclear factor-kappaB in macrophages. *Immunology*, 2008, Vol. 125, no. 3, pp. 344-358.
78. Nogueira-Recalde U., Lorenzo-Gomez I., Blanco F.J., Loza M.I., Grassi D., Shirinsky V., Shirinsky I., Lotz M., Robbins P.D., Dominguez E., Carames B. Fibrates as drugs with senolytic and autophagic activity for osteoarthritis therapy. *EBioMedicine*, 2019, Vol. 45, pp. 588-605.
79. Nuclear Receptors Nomenclature Committee. A unified nomenclature system for the nuclear receptor superfamily. *Cell*, 1999, Vol. 97, pp. 161-163.
80. Okamoto H., Iwamoto T., Kotake S., Momohara S., Yamanaka H., Kamatani N. Inhibition of NF-kappaB signaling by fenofibrate, a peroxisome proliferator-activated receptor-alpha ligand, presents a therapeutic strategy for rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2005, Vol. 23, pp. 323-330.
81. Park H.J., Kim D.H., Choi J.Y., Kim W.J., Kim J.Y., Senejani A.G., Hwang S.S., Kim L.K., Tobiasova Z., Lee G.R., Craft J., Bothwell A.L., Choi J.M. PPAR γ negatively regulates T cell activation to prevent follicular helper T cells and germinal center formation. *PLoS One*, 2014, Vol. 9, e99127. doi: 10.1371/journal.pone.0099127.
82. Park H.J., Park H.S., Lee J.U., Bothwell A.L., Choi J.M. Gender-specific differences in PPAR γ regulation of follicular helper T cell responses with estrogen. *Sci. Rep.*, 2016, Vol. 6, 28495. doi: 10.1038/srep28495.
83. Park H.J., Park H.S., Lee J.U., Bothwell A.L., Choi J.M. Sex-based selectivity of PPAR γ regulation in Th1, Th2, and Th17 differentiation. *Int. J. Mol. Sci.*, 2016, Vol. 17, 1347. doi: 10.3390/ijms17081347.
84. Penas F., Mirkin G.A., Vera M., Cevy A., Gonzalez C.D., Gomez M.I., Sales M.E., Goren N.B. Treatment *in vitro* with PPAR α and PPAR γ ligands drives M1-to-M2 polarization of macrophages from T. cruzi – infected mice. *Biochim. Biophys. Acta.*, 2015, Vol. 1852, pp. 893-904.
85. Phong B., Avery L., Menk A.V., Delgoffe G.M., Kane L.P. Cutting edge: murine mast cells rapidly modulate metabolic pathways essential for distinct effector functions. *J. Immunol.*, 2017, Vol. 198, pp. 640-644.
86. Pyper S.R., Viswakarma N., Yu S., Reddy J.K. PPAR alpha: energy combustion, hypolipidemia, inflammation and cancer. *Nucl. Recept. Signal.*, 2010, Vol. 8, e002. doi: 10.1621/nrs.08002.

87. Rajamani K., Colman P.G., Li L.P., Best J.D., Voysey M., D'Emden M.C., Laakso M., Baker J.R., Keech A.C. FIELD Study Investigators. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*, 2009, Vol. 373, pp. 1780-1788.
88. Riccardi L., Mazzone E., Bruscoli S., Esposito E., Crisafulli C., di Paola R., Caminiti R., Riccardi C., Cuzzocrea S. Peroxisome proliferator-activated receptor- α modulates the anti-inflammatory effect of glucocorticoids in a model of inflammatory bowel disease in mice. *Shock*, 2009, Vol. 31, no. 3, pp. 308-316.
89. Ricote M., Glass C.K. PPARs and molecular mechanisms of transrepression. *Biochim. Biophys. Acta.*, 2007, Vol. 1771, pp. 926-935.
90. Rival Y., Puech L., Taillandier T. PPAR activators and COX inhibitors selectively block cytokine-induced COX-2 expression and activity in human aortic smooth muscle cells. *Eur. J. Pharmacol.*, 2009, Vol. 606, no. 1-3, pp. 121-129.
91. Rodriguez-Espinosa O., Rojas-Espinosa O., Moreno-Altamirano M.M., Lopez-Villegas E.O., Sanchez-Garcia F.J. Metabolic requirements for neutrophil extracellular traps formation. *Immunology*, 2015, Vol. 145, pp. 213-224.
92. Rotman N., Wahli W. Fatty acid synthesis and PPAR α hand in hand. *Chem. Biol.*, 2009, Vol. 16, no. 8, pp. 801-802.
93. Shah A., Rader D.J., Millar J.S. The effect of PPAR- α agonism on apolipoprotein metabolism in humans. *Atherosclerosis*, 2010, Vol. 210, no. 1, pp. 35-40.
94. Shi L.Z., Wang R., Huang G., Vogel P., Neale G., Green D.R., Chi H. HIF1 α -dependent glycolytic pathway orchestrates a metabolic checkpoint for the differentiation of TH17 and Treg cells. *J. Exp. Med.*, 2011, Vol. 208, pp. 1367-1376.
95. Shirinsky I., Polovnikova O., Kalinovskaya N., Shirinsky V. The effects of fenofibrate on inflammation and cardiovascular markers in patients with active rheumatoid arthritis: a pilot study. *Rheumatol. Int.*, 2013, Vol. 33, no. 12, pp. 3045-3048.
96. Shirinsky I.V., Shirinsky V.S. Targeting nuclear hormone receptors: PPAR α agonists as potential disease-modifying drugs for rheumatoid arthritis. *Int. J. Rheumatol.*, 2011, Vol. 2011, 937843. doi: 10.1155/2011/937843.
97. Shirinsky I.V., Shirinsky V.S. Treatment of erosive osteoarthritis with peroxisome proliferator-activated receptor α agonist fenofibrate: a pilot study. *Rheumatol. Int.*, 2014, Vol. 34, no. 5, pp. 613-616.
98. Staels B., Koenig W., Habib A. Activation of human aortic smooth-muscle cells is inhibited by PPAR α but not by PPAR γ activators. *Nature*, 1998, Vol. 393, no. 6687, pp. 790-793.
99. Sumbayev V.V., Nicholas S.A., Streatfield C.L., Gibbs B.F. Involvement of hypoxia-inducible factor-1 HIF(1 α) in IgE-mediated primary human basophil responses. *Eur. J. Immunol.*, 2009, Vol. 39, pp. 3511-3519.
100. Taskinen M.R., Sullivan D.R., Ehnholm C., Whiting M., Zannino D., Keech A.C. Relationships of HDL cholesterol, ApoA-I, and ApoA-II with homocysteine and creatinine in patients with type 2 diabetes treated with fenofibrate. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2009, Vol. 29, no. 6, pp. 950-955.
101. van der Geest K.S., Abdulahad W.H., Tete S.M., Lorencetti P.G., Horst G., Bos N.A., Kroesen B.J., Brouwer E., Boots A.M. Aging disturbs the balance between effector and regulatory CD4 $^{+}$ T cells. *Exp. Gerontol.*, 2014, Vol. 60, pp. 190-196.
102. van der Windt G.J., Everts B., Chang C.H., Curtis J.D., Freitas T.C., Amiel E., Pearce E.J., Pearce E.L. Mitochondrial respiratory capacity is a critical regulator of CD8 $^{+}$ T cell memory development. *Immunity*, 2012, Vol. 36, pp. 68-78.
103. van Eekeren I.C.M., Clockaerts S., Lubberts E., Verhaar J., van Osch G., Bierma-Zeinstra S.M. Fibrates as therapy for osteoarthritis and rheumatoid arthritis? A systematic review *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.*, 2013, Vol. 5, no. 1, pp. 33-44.
104. Wahli W., Michalik L. PPARs at the crossroads of lipid signaling and inflammation. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2012, Vol. 23, pp. 351-363.
105. Wang R., Dillon C.P., Shi L.Z., Milasta S., Carter R., Finkelstein D., McCormick L.L., Fitzgerald P., Chi H., Munger J. The transcription factor Myc controls metabolic reprogramming upon T lymphocyte activation. *Immunity*, 2011, Vol. 35, pp. 871-882.
106. Wohlfert E.A., Nichols F.C., Nevius E., Clark R.B. Peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) and immunoregulation: enhancement of regulatory T cells through PPAR γ -dependent and -independent mechanisms. *J. Immunol.*, 2007, Vol. 178, pp. 4129-4135.
107. Wójtowicz S., Strosznajder A.K., Jeżyna M. The novel role of PPAR Alpha in the brain: promising target in therapy of alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *Neurochem. Res.*, 2020, Vol. 45, pp. 972-988.
108. 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 Res.*, 2008, Vol. 2008, 546753. doi: 10.1155/2008/546753.
109. Zhang M.A., Ahn J.J., Zhao F.L., Selvanantham T., Mallevaey T., Stock N., Correa L., Clark R., Spaner D., Dunn S.E. Antagonizing peroxisome proliferator-activated receptor α activity selectively enhances Th1 immunity in male mice. *J. Immunol.*, 2015, Vol. 195, pp. 5189-5202.
110. Zhang M.A., Rego D., Moshkova M., Kebir H., Chruscinski A., Nguyen H., Akkermann R., Stanczyk F.Z., Prat A., Steinman L. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) α and γ regulate IFN γ and IL-17A production by human T cells in a sex-specific way. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2012, Vol. 109, pp. 9505-9510.

111. Zhang T., Shao B., Liu G.A. Rosuvastatin promotes the differentiation of peripheral blood monocytes into M2 macrophages in patients with atherosclerosis by activating PPAR- γ . *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2017, Vol. 21, pp. 4464-4471.

112. Zhu L., Hayen A., Bell K.J.L. Legacy effect of fibrate add-on therapy in diabetic patients with dyslipidemia: a secondary analysis of the ACCORDION study. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2020, Vol. 19, no. 1, 28. doi: 10.1186/s12933-020-01002-x.

Авторы:

Ширинский И.В. — д.м.н., врач-ревматолог, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией клинической иммунофармакологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Ширинский В.С. — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории клинической иммунофармакологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Authors:

Shirinsky I.V., PhD, MD (Medicine), Clinical Rheumatologist, Leading Research Associate, Head, Laboratory of Clinical Immunopharmacology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Shirinsky V.S., PhD, MD (Medicine), Professor, Consulting Rheumatologist, Main Research Associate, Laboratory of Clinical Immunopharmacology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Поступила 04.03.2021
Отправлена на доработку 20.04.2021
Принята к печати 26.04.2021

Received 04.03.2021
Revision received 20.04.2021
Accepted 26.04.2021