

© М.С.Расин, О.А.Борзых, И.А.Мормоль, 2013
УДК 616.61:612.84/88

М.С. Расин¹, О.А. Борзых¹, И.А. Мормоль¹

РОЛЬ РЕЦЕПТОРОВ, АКТИВИРУЮЩИХ ПРОЛИФЕРАЦИЮ ПЕРОКСИСОМ, В ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ПОЧЕК

M.S. Rasin, O.A. Borzykh, I.A. Mormol'

PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTORS IN KIDNEY PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY

¹Кафедра внутренней медицины № 3 Украинской медицинской стоматологической академии, г. Полтава, Украина

РЕФЕРАТ

Рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом (PPAR), ядерные транскрипционные факторы из семейства гормональных рецепторов, осуществляют контроль над углеводным и жировым обменом, энергетическим гомеостазом, активностью иммунной системы, воспалением и состоянием эндотелия сосудов. Все три типа PPAR экспрессированы в почках и играют важную роль в физиологии и патологии этих органов, выполняя протективную, противовоспалительную и антипролиферативную функцию при диабетической нефропатии, гломерулонефрите и остром повреждении почек.

Ключевые слова: рецепторы PPAR, физиология и патология почек.

ABSTRACT

Peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR), nuclear transcription factors from family of hormonal receptors, carry out control above a carbohydrate and fatty acid metabolism, energy homeostasis, activity of the immune system, inflammation and endothelia of vessels. All of three types of PPAR's are expressed in kidney and play an important role in physiology and pathology of these organs, executing renoprotective action by inflammation, diabetes mellitus nephropathy, acute renal failure, glomerulonephritis and other damages.

Key words: receptors PPAR, kidney physiology and pathology.

ВВЕДЕНИЕ

Рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом (peroxysome proliferators activating receptors, PPAR), принадлежат к суперсемейству из 48 гормональных ядерных транскрипционных факторов – внутриклеточных протеинов, управляющих транскрипцией множества генов. Известны три изомера: PPAR α , PPAR γ и PPAR β/δ , имеющие различное представительство в тканях и активируемые как общими, так и различными (специфическими) лигандами. PPAR связывают процессы питания, физической активности (энергетического гомеостаза), жирового и углеводного обмена с состоянием иммунной системы (уровнем системного воспаления), эндотелия сосудов, резистентности к инсулину – основными патогенетическими механизмами внутренних болезней [1, 2]. При этом, PPAR, судя по экспериментальным и клиническим данным, выступают как универсальный защитный

механизм, противодействующий стрессорным воздействиям на ткани разных органов, в том числе и почек [3, 4].

Исследования на моделях у животных выявили ренопротективную роль PPAR при повреждении и дисфункции почек. Например, PPAR β/δ предотвращает ишемическое/реперфузионное (И/Р) острое повреждение почек, уменьшая медулярный некроз и воспаление [5]. Экспрессия всех трех типов PPAR повышена в почках больных диабетом [6, 7]. Агонисты PPAR γ : розиглитазон и пиоглитазон, оказывают действие не только при И/Р поражениях почек у больных с сахарным диабетом, но и поражении почек другого генеза [8, 9].

Молекулярный механизм действия, распространение в тканях и физиологическая роль изомеров PPAR

PPAR α

PPAR α наиболее распространены в печени, миокарде, коре почек, скелетных мышцах – тканях с высокой способностью к окислению жирных кислот (ЖК); клетках иммунной системы, эндотелии (ЭС) и гладкой мускулатуре сосудов.

Борзых О.А. 36000, Украина, г. Полтава, ул. Шевченко, д. 23, Украинская медицинская стоматологическая академия, кафедра внутренней медицины № 3. Тел. +380532676269, факс: +380532595887, моб. +380503047311 E-mail: oksana.borzykh@rambler.ru

Лигандами PPAR α являются ненасыщенные ЖК (НЖК) с длинной цепью: линолевая, линоленовая и арахидоновая (больше, чем у остальных двух типов PPAR), в концентрациях, близких к физиологическим, и медиаторы воспаления: лейкотриен В₄ и 8(S)-гидрокси-эйкозотетраеновая кислота, в меньшей степени насыщенные ЖК, нестероидные противовоспалительные средства и фибраты. Способность последних вызывать бурную пролиферацию пероксисом у грызунов явилась причиной открытия PPAR α [10].

PPAR α контролирует экспрессию наиболее важных, лимитирующих ферментов митохондриального окисления ЖК [11]. Жизненно важная роль PPAR α проявляется при голодании. Голодание у мышей с удаленным геном PPAR α сопровождается тяжелой гипогликемией, гипокетонемией и повышенным уровнем неэстерифицированных ЖК в крови, а при питании жирной пищей они накапливают огромное количество жиров в печени, что указывает на дисрегуляцию поглощения и окисления ЖК.

Агонисты PPAR α – фибраты, снижают уровень системного воспаления, уменьшая продукцию провоспалительных цитокинов клетками иммунной системы. PPAR α уменьшают адгезию лейкоцитов к сосудистой стенке и ингибируют их трансэндотелиальную миграцию. В культурах клеток PPAR α угнетает транскрипцию провоспалительных генов путем экспрессии ядерных транскрипционных факторов каппа β (NF κ β) и активирующего протеина-1 (activated protein-1). Это ведет к уменьшению продукции молекул адгезии (Vascular Cell Adhesion Molecule-1, VCAM-1) в клетках эндотелия. Таким образом, и на системном, и на тканевом, и на клеточном уровнях PPAR α демонстрируют противовоспалительную активность [12].

Роль PPAR α в физиологии и патологии почек

PPAR α вовлечены в регуляцию метаболизма и поддержание баланса продукции и расхода энергии [13]. Они наиболее распространены в проксимальных канальцах и медуллярном веществе, где они вовлечены в систему деградации протеинов путем поддержания гомеостаза АТФ [14], контроле бета-окисления ЖК и регуляции цитохрома Р-450 в проксимальных канальцах [15].

Клофибрат активирует PPAR α и индуцирует экспрессию ключевых ферментов бета-окисления ЖК в коре почек. В условиях голодания дефицит PPAR α приводит к нарушениям энергоснабжения и функции почек [16]. Голодающие мыши с удаленным геном PPAR α демонстрируют увеличение альбуминурии с аккумуляцией альбумина в прок-

симальных канальцах, что указывает на значение PPAR α в реабсорбции альбумина и предотвращении деградации сегментов нефрона.

Лиганды PPAR α – фибраты, широко используются в клинике для лечения атеросклероза (АС) и его осложнений у лиц с высоким уровнем триглицеридов. Помимо коррекции дислипидемии, фибраты обладают противовоспалительной активностью. В исследовании ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) [17] было установлено снижение микроальбуминурии – маркера повреждения почек и сосудов [18].

Результаты клинического исследования FIELD (Fenofibrate Intervention for Event Lowering in Diabetes) показали позитивный эффект фибратов в отношении развития диабетической нефропатии [19] и других микрососудистых осложнений [20]. У крыс с генетическим СД II типа терапия фенофибратом снижает экскрецию альбумина и улучшает мезангиальную экспансию [21].

Клофибрат ингибирует индуцированную оксидативным стрессом экспрессию провоспалительных агентов в гломерулярных мезангиальных клетках [22], что предотвращает пролиферацию гломерулярного матрикса [23]. Фибраты применяются при болезнях, в основе которых лежит воспалительный процесс: АГ, атеросклерозе, остром повреждении почек (ОПП) [24].

Лиганды PPAR α снижают выраженность ОПП, индуцированной цисплатином [25, 26]. Установлено, что ОПП, вызванная цисплатином или И/Р, сопровождается уменьшением экспрессии и транскрипционной активности PPAR α в почках, что вызывает снижение пероксисомального и митохондриального окисления жирных кислот. Фибраты снижают уровень повреждения почек при ОПП. Современные исследования с использованием андроген-индуцируемого почками протеина 2 (KAP2) подтверждают протективную роль PPAR α в почках. Простаглицлин может действовать как индуктор и способствовать перемещению PPAR α в ядро, где они блокируют провоспалительный NF κ β . Адипонектин осуществляет ренопротективный эффект в отношении И/Р-повреждения с участием PPAR α [8, 14].

PPAR γ

PPAR γ наиболее широко распространены в белой и бурой жировой ткани, макрофагах, ЭС, толстой кишке и селезенке, найдены также в скелетной и сердечной мышце, печени, почках, мочевом пузыре. При этом PPAR γ 2 избирательно располагается в жировой ткани. Натуральными лигандами PPAR γ являются нативные и окислен-

ные НЖК, такие как олеиновая, линоленовая, эйкозопентаеновая и арахидоновая, простагландины G₂ и 15d-PGJ₂, являющиеся наиболее мощными природными лигандами [10].

Уже после внедрения тиазолидиноидов (ТЗД), как эффективных средств лечения СД II типа, стало ясно, что эта группа препаратов является специфическими и наиболее мощными активаторами PPAR γ , что впервые связало PPAR γ с проблемами инсулинорезистентности и гомеостаза глюкозы [27].

PPAR γ имеет две изоформы PPAR γ 1 и PPAR γ 2, отличающиеся наличием у последней 30 дополнительных аминокислот в N-терминале. PPAR γ 2 экспрессированы почти исключительно в жировой ткани, тогда как PPAR γ 1 находятся во всех остальных тканях. Основное место действия PPAR γ – жировая ткань и макрофаги [10]. Физиологическая роль состоит в контроле над адипогенезом и кругооборотом ЖК. При избыточном питании PPAR γ стимулируют образование новых адипоцитов и направляют избыток ЖК в подкожную, метаболически мало активную жировую ткань. Тем самым они снижают содержание нативных и окисленных ЖК в мышечной ткани и уменьшают липотоксичность, что приводит к восстановлению чувствительности к инсулину [28].

PPAR γ угнетает продукцию жировой ткани, макрофагами и другими клетками иммунной системы провоспалительных цитокинов: ФНО- α , ИЛ-6, резистина и других провоспалительных цитокинов. ТЗД, как и фибраты, обладают противовоспалительной активностью как на системном, так и на локальном уровнях. PPAR γ экспрессированы во всех клетках иммунной системы [29].

И.П. Кайдашев показал ведущую роль активации NF κ B макрофагов в развитии воспаления и нарушений липидного и углеводного обмена у больных СД II типа и метаболическим синдромом, как известно, страдающих инсулинорезистентностью (ИР) [30]. Существование активированных NF κ B названо им «синдромом прекондиционирования NF κ B», лежащим в основе развития ИР [30]. PPAR γ являются антагонистами NF κ B, что, вероятно, лежит в основе их противовоспалительной активности [3]. И.П.Кайдашев и соавт. в серии экспериментов продемонстрировали, что агонист PPAR γ – розиглитазон, стимулируют апоптоз моноцитов/макрофагов, выделенных из крови больных с явлениями метаболического синдрома, снижает продукцию ими реактивного кислорода и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) [31], что свидетельствует о значительной противовос-

палительной активности PPAR γ [32]. Эти данные подтверждены многими исследованиями [29].

Роль PPAR γ в физиологии и патологии почек

PPAR γ преимущественно распространены в медуллярных собирательных трубочках и эпителии лоханок [33], что важно как связующее звено между PPAR γ и раком. Использование более специфических антител обнаружило наличие рецепторов в клубочках, проксимальных и дистальных канальцах, петле Генле и интима-медии сосудов почек [34]. Современные исследования указывают на важную роль PPAR γ в развитии почек, метаболизме липидов, активации ренин-ангиотензинной системы и реабсорбции воды и натрия в дистальной собирательной системе [35].

Активация PPAR γ , как и PPAR α , снижает гиперпродукцию мезангиального матрикса в экспериментальных моделях диабетической нефропатии. Розиглитазон снижал аккумуляцию экстрацеллюлярного протеина и коллагена IV [36]. PPAR γ , помимо противовоспалительного эффекта, снижает активность фактора роста опухоли-бета (TGF- β 1) и ингибитора активатора плазминогена-1, что снижает синтез и увеличивает протеолиз экстрацеллюлярного матрикса и способствует уменьшению размеров клубочков – основного механизма развития диабетической нефропатии [36]. Агонист PPAR γ – пиоглитазон, снижает индуцированную гипергликемией гипертрофию подоцитов и препятствует ангиопатии капилляров в клубочках [37].

PPAR γ контролирует транскрипцию гена гамма-субъединицы эпителиального натриевого канала клеток собирательных трубочек. ТЗД вызывают реабсорбцию натрия и воды в собирательных трубочках, что приводит к отекам и сердечной недостаточности – основного побочного, иногда фатального, эффекта этой группы препаратов [38]. Выяснение этого механизма позволяет противодействовать этому применению диуретиков. PPAR γ вовлечены в метаболизм углеводов и липидов в почках. Дислипидемия играет важную роль в патогенезе диабетической нефропатии, что было отмечено еще Киммельстилем и Вильсоном в 1936 году [39]. Генетически обусловленная недостаточность PPAR γ и полиморфизм Про12Ала играют протективную роль при диабетической нефропатии [25].

PPAR γ контролирует ген активатора ренина. ТЗД могут усиливать продукцию ренина. Несмотря на это и роль PPAR γ в реабсорбции натрия, суммарно PPAR γ оказывают небольшое гипотензивное действие и препятствуют гипертензивному действию ангиотензина-II [40].

PPAR β/δ

До последних 5–6 лет роль PPAR β/δ в физиологии и патологии была изучена меньше, чем PPAR α и γ . Это было связано с отсутствием синтетических лиганд PPAR β/δ , которые бы использовались в клинике, и меньшей заинтересованностью фармакологических кампаний. Поэтому большая часть данных была получена в экспериментах по удалению гена PPAR β/δ . С появлением высоко-селективных агонистов и антагонистов PPAR β/δ стало понятно, что они играют не меньшую, если не большую роль в патогенезе атеросклероза, чем остальные PPAR's [32].

PPAR β/δ в отличие от PPAR α и γ , имеющих ограниченные зоны распределения в тканях, широко распространены и являются наиболее важным представителем семейства PPAR в мышечной ткани, где обеспечивают потребление мышцами СЖК, и таким образом играют важную роль в метаболизме жирных кислот, жировом обмене и энергетическом гомеостазе [32]. Вторым специфичным для PPAR β/δ местом является кожа, в которой эти рецепторы осуществляют противовоспалительную роль и участвуют в заживлении и восстановлении кожи после травм. PPAR β/δ , как и PPAR- α и - γ , экспрессированы в клетках иммунной системы, ЭС и гладкомышечных клетках сосудов и, таким образом, участвуют в патогенезе атеросклероза.

PPAR β/δ контролируют воспалительный статус моноцитов/макрофагов частично путем ассоциации/диссоциации с транскрипционным ко-репрессором В-клеточной лимфомы-6 (BCL-6) [41]. В отсутствие лиганд PPAR β/δ ассоциированы с BCL-6 и подавляют его противовоспалительную активность. При этом растет уровень провоспалительных медиаторов. Добавление лиганд PPAR β/δ (то же в клетках, лишенных гена PPAR β/δ , или с доминант-негативной мутацией этого гена) приводит к диссоциации комплекса и восстановлению противовоспалительной активности BCL-6 [42].

Роль PPAR β/δ в физиологии и патологии почек

PPAR β/δ широко распространены в почках с наибольшей концентрацией в проксимальных канальцах, коре и мозговом веществе почек [32]. Увеличение экспрессии PPAR β/δ играет протективную роль при диабетической и И/Р-нефропатии [5]. Эти данные подтверждены М. Collino и соавт. [43].

Учитывая общность лиганд и молекулярных механизмов действия всех изомеров PPAR, следует предполагать, что PPAR β/δ играет не меньшую роль в патологии почек, чем другие два изомера PPAR. Однако на сегодня исследования со специфиче-

скими агонистами и антагонистами PPAR β/δ не проведены.

Заключение и перспективы дальнейших исследований

Все три изотипа PPAR экспрессированы в почках и играют важную роль в физиологии и патологии человека. PPAR α представлены в проксимальных канальцах и медуллярном веществе почек. Они поддерживают энергетический гомеостаз почек, обеспечивая окисление жирных кислот, и деградацию протеинов. Они предохраняют проксимальные сегменты почек от разрушения при голодании и липотоксичности при избыточном питании. PPAR γ преимущественно распространены в медуллярных собирательных трубочках и эпителии лоханок, а также в клубочках, проксимальных и дистальных канальцах, петле Генле и интима-медии сосудов почек. Они необходимы для нормального развития почек, участвуют в метаболизме жиров и углеводов, реабсорбции натрия и воды в дистальных собирательных трубочках и контролируют активность ренина. PPAR β/δ широко распространены с наибольшей концентрацией в проксимальных канальцах, коре и мозговом веществе почек.

Все три типа PPAR обладают противовоспалительной и антипролиферативной активностью и осуществляют ренопротективное действие при диабетической нефропатии, воспалительных заболеваниях почек – гломерулонефритах и острой почечной недостаточности. Последнее заключение экспериментально подтверждено только для PPAR α и PPAR γ и лишь частично для PPAR β/δ . Поэтому необходимо более детально изучить роль PPAR β/δ в почках. В перспективе использовать для профилактики и лечения диабетической нефропатии, гломерулонефрита и ОПН двойных и тройных агонистов PPAR.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Расин АМ, Кайдашев ИП, Расин МС. Пероксисом пролифератор-активирующие рецепторы и их роль в системном воспалении, атерогенезе, артериальной гипертензии и хроническом обструктивном заболевании легких (обзор литературы). *Український терапевтичний журн* 2006; (2): 100-108
2. Fan Y, Wang Y, Tang Z. Suppression of pro-inflammatory adhesion molecules by PPAR-delta in human vascular endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28(2): 315–321
3. Расин ОМ, Кайдашев ИП, Расин МС. Молекулярні механізми протизапальної дії глітазонів та статинів: роль PPAR- γ . *Міжнародний ендокринологічний журн* 2007; 6(12): 71-76
4. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420: 868–874
5. Letavernier E, Perez J, Joye E, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor β/δ exerts a strong protection from ischemic acute renal failure. *Journal of the American Society of Nephrology* 2005; 16(8): 2395–2402

6. Rodríguez-Calvo R, Serrano L, Coll T, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor β/δ inhibits lipopolysaccharide-induced cytokine production in adipocytes by lowering nuclear factor- κ B activity via extracellular signal-related kinase 1/2. *Diabetes* 2008; 57(8): 2149–2157
7. Lepenies J, Hewison M, Stewart PM, Quinkler M. Renal PPAR γ mRNA expression increases with impairment of renal function in patients with chronic kidney disease. *Nephrology* 2010; 15(7): 683–691
8. Chung BH, Lim SW, Ahn KO, et al. Protective effect of peroxisome proliferator activated receptor gamma agonists on diabetic and non-diabetic renal diseases. *Nephrology* 2005; 10[Suppl 2]: 40–43
9. Cuzzocrea S. Peroxisome proliferator-activated receptors gamma ligands and ischemia and reperfusion injury. *Vascular Pharmacology* 2004; 41(6): 187–195
10. Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr Rev* 1999; 20: 649–688
11. Li AC, Binder CJ, Gutierrez A et al. Differential inhibition of macrophage foam-cell formation and atherosclerosis in mice by PPARalpha, beta/delta, and gamma. *J Clin Invest* 2004; 114(11): 1564–1576
12. Zandbergen F, Plutzky J. PPAR-alpha in atherosclerosis and inflammation. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1771(8): 972–82
13. Portilla D, Dai G, Peters JM, et al. Etomoxir-induced PPAR α -modulated enzymes protect during acute renal failure. *Am J Physiol* 2000; 278(4): 667–675
14. Kamijo Y, Hora K, Tanaka N, et al. Identification of functions of peroxisome proliferator-activated receptor α in proximal tubules. *J Am Society of Nephrol* 2002; 13(7): 1691–1702
15. Thomas MC, Jandeleit-Dahm KA, Tikellis C. The Renoprotective Actions of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors Agonists in Diabetes. *PPAR Res* 2012; 2012: 456–529
16. Sugden MC, Bulmer K, Gibbons GF, Holness MJ. Role of peroxisome proliferator-activated receptor- α in the mechanism underlying changes in renal pyruvate dehydrogenase kinase isoform 4 protein expression in starvation and after refeeding. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 2001; 395(2): 246–252
17. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Arch Intern Med* 2011; 172(10): 761–769. doi:10.1001/archinternmed.2011.2230.
18. Czekalski S. Microalbuminuria as a reversible marker of kidney and vascular damage. *Nefrologia i Dializoterapia Polska* 2006; 10(4): 166–168
19. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 2001; 59(1): 260–269
20. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *The Lancet* 2005; 366(9500): 1849–1861
21. Park CW, Zhang Y, Zhang X, et al. PPAR α agonist fenofibrate improves diabetic nephropathy in db/db mic. *Kidney Int* 2006; 69(9): 1511–1517
22. Wilmer W. PPAR- α ligands inhibit H₂O₂-mediated activation of transforming growth factor- β 1 in human mesangial cells. *Antioxidants & Redox Signaling* 2002; 4(6): 877–884
23. Li L, Emmett N, Mann D, Zhao X. Fenofibrate attenuates tubulointerstitial fibrosis and inflammation through suppression of nuclear factor- κ B and transforming growth factor- β 1/Smad3 in diabetic nephropathy. *Experimental Biology and Medicine* 2010; 235(3): 383–391
24. Robinson E, Grieve DJ. Significance of peroxisome proliferator-activated receptors in the cardiovascular system in health and disease. *Pharmacology & Therapeutics* 2009; 122(3): 246–263
25. Pollex RL, Mamakeesick M, Zinman B, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor γ polymorphism Pro12Ala is associated with nephropathy in type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2007; 21(3): 166–171
26. Li S, Bhatt R, Megyesi J, et al. PPAR- α ligand ameliorates acute renal failure by reducing cisplatin-induced increased expression of renal endonuclease G. *American Journal of Physiology* 2004; 287(5): 990–998
27. Lehmann JM. An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma). *J. Biol. Chem* 1995; 270: 12953–12956
28. Li Andrew C, Christopher K. Glass PPAR- and LXR-dependent pathways controlling lipid metabolism and the development of atherosclerosis. *Journal of Lipid Research* 2010; (45): 2161–2173
29. Ohshima K, Masaki M, Masatsugu H. Role of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ in Vascular Inflammation. *Journal of International Vascular Medicine* 2012; Internet resource. v. 2012.
30. Кайдашев ИП. NF- κ B-сигнализация как основа развития системного воспаления, инсулинорезистентности, липотоксичности, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза. *Международный эндокринологический журн* 2011; 3(35): 35–40
31. Кайдашев ИП, Расін ОМ, Микитюк МВ, Расін МС. Аторвастатин та розиглітазон індукують апоптоз моноцитів/макрофагів крові: роль поліморфізму гена PPAR γ . *Ліки* 2007; 4: 55
32. Bishop-Bailey D, Bystrom O. Emerging roles of peroxisome proliferator-activated receptor- β/δ in inflammation. *Pharmacology & Therapeutics* 2009; 124: 141–150
33. Ko GJ, Kang YS, Han SY, et al. Pioglitazone attenuates diabetic nephropathy through an anti-inflammatory mechanism in type 2 diabetic rats. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(9): 2750–2760
34. Ohga S, Shikata K, Yozai K, et al. Thiazolidinedione ameliorates renal injury in experimental diabetic rats through anti-inflammatory effects mediated by inhibition of NF- κ B activation. *American Journal of Physiology* 2007; 292(4): 1141–1150
35. Kiss-Tóth E, Tamás R. PPAR γ in Kidney Physiology and Pathophysiology. *PPAR Res* 2008; 2008: 183108. doi: 10.1155/2008/183108.
36. Calkin AC. PPAR- α and - γ agonists attenuate diabetic kidney disease in the apolipoprotein E knockout mouse. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(9): 2399–2405
37. Yang H-C, Ma L-J, Ma J, Fogo AB. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist is protective in podocyte injury-associated sclerosis. *Kidney Int* 2006; 69(10): 1756–1764
38. Hong G, Lockhart A, Davis B, et al. PPAR γ activation enhances cell surface ENaC α via up-regulation of SGK1 in human collecting duct cells. *The FASEB Journal* 2003; 17(13): 1966–1968
39. Kimmelstiel P, Wilson C. Inter-capillary lesions in the glomeruli of the kidney. *The American Journal of Pathology* 1936; 12(1): 83–98
40. Takai S, Jin D, Kimura M, et al. Inhibition of vascular angiotensin-converting enzyme by telmisartan via the peroxisome proliferator-activated receptor γ agonistic property in rats. *Hypertension Research* 2007; 30(12): 1231–1237
41. Lee, CH, Chawla A, Urbiztondo N, et al. Transcriptional repression of atherogenic inflammation: modulation by PPAR-delta. *Science* 2003; 302(5644): 453–457
42. Takata Y, Liu J, Yin I. PPAR-delta mediated anti-inflammatory mechanisms inhibit angiotensin II-accelerated atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(11): 4277–4282
43. Collino M. Peroxisome proliferator-activated receptor β/δ agonism protects the kidney against ischemia/reperfusion injury in diabetic rats. *Free Radical Biology and Medicine* 2011; 50 (issue 2): 345–353

Поступила в редакцию 15.04.2013 г.
Принята в печать 02.07.2013 г.