

ОГЛЯД

УДК 616.379-008.64:577.352.38:575.11

РОЛЬ ГЕНА РЕЦЕПТОРА АКТИВАТОРА ПЕРОКСИСОМ
ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ ІІ ТИПУ

Мокрій Володимир Ярославович,
e-mail: mokriy.vol@gmail.com

Мокрій В.Я.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Резюме: Цукровий діабет [ЦД] ІІ типу – одне з найпоширеніших захворювань, що є глобальною медичною проблемою і становить загрозу для здоров'я людства. Це обумовлено тенденцією до зростання кількості таких хворих, особливо серед людей працездатного віку (40-59 років), та наявністю чисельних ускладнень, що визначають важкість захворювання. В основі ускладнень ЦД ІІ типу лежить гіперглікемія та перекисне окислення ліпідів, які ведуть до розвитку оксидативного стресу. Одне з провідних значень в патогенезі ЦД ІІ типу відіграє генетична передумова. Не дивлячись на полігенну природу ЦД ІІ типу, поліморфізм гена PPARG – основний маркер розвитку захворювання. Гомозиготи з 12Pro (PPARG) більш схильні до розвитку оксидативного стресу та судинних ускладнень ніж носії алеля Ala.

Ключові слова: ген рецептора активатора пероксисом; PPARG; ЦД 2 типу; цукровий діабет, перекисне окислення ліпідів, оксидативний стрес.

Вступ. В 2014 році рівень захворюваності на цукровий діабет (ЦД) по всьому світі склав 9% серед дорослого населення віком старше 18 років [1]. За різними оцінками, більше 1,5 мільйонна смертельних випадків відбулися по причині ЦД, більше 80% смертності по причині ЦД спостерігається в країнах з низьким рівнем доходу [2]. За прогнозами ВООЗ до 2030 року ЦД стане сьомою, за значенням, причиною смертності в світі [3]. За даними ВООЗ, ЦД ІІ типу відмічається у 90% хворих на ЦД [4].

Швидкі темпи урбанізації, малорухомих стиль життя та зміна харчової поведінки, у великій мірі являються причиною наростаючої епідемії ожиріння і як наслідок ЦД ІІ типу [5].

Медико-соціальна важливість ЦД ІІ типу обумовлена навіть не стільки поширеністю даної патології [6], скільки розвитком ускладнень, пов'язаних з ушкодженням ендотелію мікроциркуляторного русла судин, в основі якого лежить гіперглікемія та інтенсифікація пероксисомного окиснення ліпідів [7].

Приріст поширеності діабету в світі за даними Міжнародної діабетичної федерації за 2003-2013 рр. склав +62,7%, тобто більше ніж у 2 рази, і найбільше спостерігався у Західній частині Тихого океану (+161,3%) та країнах Африки (+137,5%), в той час як в країнах Європи

(-12,8%) та України (-69,2%) приріст захворюваності і поширеності діабету за 2003–2013 рр. має від'ємну тенденцію. Але якщо в країнах Європи це можна пояснити підвищенням якості діабетологічної допомоги та високим рівнем економічного розвитку, то в Україні – скоріше з великим відсотком недообліку пацієнтів з діабетом, великою кількістю пацієнтів з невиявленим чи прихованим діабетом, низькою якістю медичної допомоги та збору статистичних даних. З іншого боку, за даними Центру медичної статистики МОЗ України приріст показника поширеності ЦД, розрахованого на населення України за 2003–2013 рр., склав +55,1%, показника первинної захворюваності (виявлення) на ЦД +59,2%, отже, захворюваність та поширеність збільшилися майже у 2 рази, що призводить до втрати працездатності, передчасної смертності та надмірних витрат системи охорони здоров'я [8, 9, 10].

Враховуючи до уваги наведенні вище статистичні дані та результати мета-аналізів, можна зробити висновок, що розповсюдженість ЦД ІІ типу набуває епідемічного характеру, з 1985 року по 2003 кількість хворих на ЦД ІІ типу збільшилося в 6 разів і складало 177 млн. хворих [11]. Основну частину хворих цукровим діабетом (80-95%) складають пацієнти з цукровим діабетом ІІ типу [12,13]. Важливо відмітити, що реальна кількість хворих цукровим

діабетом II типу у 2-3 рази перевищує статистичні показники, крім того близько 200 млн. людей мають порушену толерантність до глюкози, яка розцінюється як престадія ЦД II типу [14].

Сучасні основи профілактики ЦД включають в себе виявлення факторів ризику серед населення та вплив на них. Основні фактори ризику ЦД II типу [15]: вік старше 45 років; надлишкова маса тіла та ожиріння; зниження фізичної активності; наявність ЦД у родичів; етнічні особливості; гестаційний діабет в анамнезі; порушена толерантність до глюкози; артеріальна гіпертензія; дизліпідемія; синдром полікістозних яєчників; серцево-судинні захворювання.

В 2009 році за редакцією члена-кореспондента, д.м.н., професора В.С. Баранова вийшла книга “Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины” [16], де автори чітко дають зрозуміти, що основою превентивної персоналізованої медицини є знання індивідуальних особливостей структури генома, розшифровка якого, стала можлива в останньому десятилітті.

ЦД II типу відноситься до захворювань зі спадковою схильністю, та розвивається у пацієнтів з відповідним генотипом (співпадінням варіантів генів) за умови провокативного впливу модифікованих факторів ризику. У зв'язку з тим, що варіантів генів, які лежать в основі схильності до патології багато, говорять про полігенну основу захворювання [17,18]. Важливість генетичних факторів в патогенезі ЦД II типу не викликає жодних сумнівів [18,19].

За даними різних авторів ризик розвитку ЦД II типу, якщо у одного із батьків в анамнезі присутній ЦД II типу, складає 35-39%, а якщо патологія присутня у батька і матері – 60-70% [19-22], у монозиготних близнюків ризик розвитку ЦД сягає – 58-65%, у гетерозиготних – 16-30% [23, 24,19]. Доказом генетичної схильності до ЦД II типу служать також дослідження на гібридних популяціях, де частота розвитку даної патології сягає 50% (американські індійці Піма, іспано-мовні американці) або менше 1% (деякі африканські популяції і племена Мапуче або Айма-ра в Південній Америці) [25,26].

Пілотні дослідження генетичної передумови були направлені на виявлення поліморфних маркерів в генах-кандидатах, продукти (білки) яких включені в патогенез ЦД II типу [27]. Таким чином були ідентифіковані гени, асоційовані з інсулінорезистентністю, ожирінням, дисфункцією в-клітин, зниженням інкретинової відповіді.

В 1997 році С.Г. Yen з співавторами описали зв'язок поліморфного маркера rs18012824 гена PPAR γ з підвищеним ризиком розвитку ЦД II типу [28]. Даний ген кодує рецептор проліфератора пероксидом гамма 2 типу (PPAR γ), який відноситься до групи ядерних рецепторів, що входять в групу факторів транскрипції. В результаті його активації спостерігається прискорення процесів адипогенеза, він також бере участь в регуляції обміну жирних кислот [29]. Доведено, що пацієнти, гомозиготні по 12Pro, відрізняються більш вираженою резистентністю до інсуліну та ожирінням, а ризик розвитку ЦД II типу, в порівнянні з носіями 12Ala, вищий на 20% [30].

На думку R. Robertson, в снові патогенезу ЦД II типу лежить персональний геном людини, який, як “заряджена

рушниця”, під впливом зовнішніх факторів, може “вистрілити” та ініціювати розвиток захворювання [31].

Не дивлячись на гетерогенність ЦД II типу, головними механізмами в патогенезі захворювання залишаються інсулінорезистентність та недостатність β -клітин, різної ступені вираженості, але єдиної думки про первинність наведених факторів не існує до теперішнього часу [32]. На сьогоднішній день патогенез ЦД II типу можливо представити у вигляді процесу, який поділяється на стадії [33,32]:

1. Наявність первинного зниження чутливості тканин до інсуліну та інших генетично обумовлених порушень, які призводять до зниження біологічної дії інсуліну;

2. Адаптація острівкового апарату підшлункової залози до підвищеної потреби в інсуліні, яка дає можливість забезпечити синтез інсуліну в такій кількості, яка необхідна для подолання сформованої інсулінорезистентності. Ця стадія супроводжується нормальним станом вуглеводного обміну і гіперплазією β -клітин підшлункової залози;

3. Помірна декомпенсація острівкового апарату підшлункової залози, яка супроводжується порушенням глікемії натщесерце та/або порушенням толерантності до глюкози;

4. Виражена декомпенсація β -клітин острівкового апарату підшлункової залози, що супроводжується клінічною маніфестацією захворювання;

5. Декомпенсація, яка супроводжується структурними змінами β -клітин і недостатньою секрецією інсуліну.

Необхідно відзначити, що крім патогенних факторів розвитку ЦД 2 типу, велике значення має генетична схильність до розвитку ускладнень гіперглікемії. Питому вагу генетичного фактора оцінюють на рівні не менш 60 % [18,19]. Саме цей фактор може відігравати ключову роль у визначенні індивідуальної резистентності хворих на ЦД. При цьому у різних осіб при інших однакових умовах прогресують різні ускладнення. Саме до цього має безпосереднє відношення генетична схильність і, на самперед – одноклеотидні поліморфізми генів-кандидатів, що мають відношення до прогресування патологічних змін, за умов ЦД II типу.

Перокисне окислення ліпідів складає основу для розвитку оксидативного стресу [34, 35], воно починається з ініціації ланцюга реакцій, результатом яких є утворення супероксидного O $_2^{\cdot-}$ і гідроксильного радикалів OH \cdot [36, 37]. У випадку, якщо один із таких радикалів утвориться коло клітинної мембрани, то він має властивість реагувати з поліненасиченими жирними кислотами бокових ланцюгів ліпідів з утворенням вільного радикала водню в мембрані. Останній, вступає в реакцію з молекулярним киснем та утворює пероксидний радикал ліпиду (LOO \cdot).

PPAR – це компактні білкові молекули, що складаються із 500 амінокислотних залишків. Свою назву PPAR отримали із-за того, що в процесі вивчення механізму проліферації пероксидом у гризунів, при введенні їм фібрів [1991 рік], вперше був виявлений PPAR α [38, 39]. У людей, PPAR α не має жодного відношення до механізмів проліферації пероксидом, так само, як і інші два типи PPAR – β і γ [40]. Кожний з PPAR керує активністю визначеного

набору генів, котрі контролюють велику кількість процесів внутріклітинного метаболізму, росту, диференціації та апоптозу ряду клітин, а також патологічні процеси, серед яких запалення, інсулінорезистентність, обмін ліпідів та інші [41].

PPAR активуються за допомогою відповідних активаторів – лігандів, після чого утворюють комплекс з іншим внутрішньоядерним білком – ретиноїд-Х-рецептором (retinoid X receptor – RXR) [42]. Після цього PPAR приєднується до специфічних ділянок ДНК – PPAR-елементів (PPAR element – PPARE), котрі безпосередньо зв'язані з промоторами генів, та контролюють їх транскрипцію. Таким чином, вони ініціюють або прискорюють транскрипцію одних генів та пригнічують чи уповільнюють – інших, виконуючи функцію диригента [43-46].

Структура PPAR складається з: ліганд- і ретиноїд-Х-зв'язуючого домену, котрий розміщений коло –COOH-терміналу (AF-2); ліганд-незалежно активуючого домену (AF-1), що розташований коло –NH₂-терміналу; а також домен, яким PPAR приєднується до PPARE. Після реакції з лігандом, конформація PPAR змінюється – відщеплюється корепресор, що дає можливість рецептору, за допомогою коактиватора, окислити хвіст гістона, в ділянці промотору гену, і таким чином ініціювати транскрипцію відповідного гена [43].

В світовій літературі виділяють наступні види рецепторів PPAR [47]:

1. PPAR α – найбільш виражений в печінці, нирках, серці, скелетних м'язах, жировій тканині [48];

2. PPAR β / δ – експресується в багатьох тканинах, але найбільш вивчений в головному мозку, жировій тканині та шкірі;

3. PPAR γ – цей PPAR виражений в трьох ізоформах:

3.1 PPAR γ 1 – найбільш вивчений в серці, м'язах, товстому кишечнику, нирках, підшлунковій залозі та селезінці;

3.2 PPAR γ 2 – основним чином експресується в жировій тканині [49,50] та макрофагах (в структурі на 28–30 амінокислот більше ніж в PPAR – 1)

3.3 PPAR γ 3 – основним чином виражений в макрофагах, товстому кишечнику та білій жировій тканині.

На відміну від інших ядерних транскрипційних факторів, яким притаманні строго специфічні ліганди, PPAR активуються широким спектром метаболітів та синтетичних активаторів з різною структурою та у відносно високих концентраціях (2–50 мкмоль/л). Після введення в терапевтичну практику тiazолідіндіонів, як ефективних препаратів для лікування ЦД II типу та інсулінорезистентності, стало зрозуміло, що ця група препаратів являється потужними активаторами PPAR γ . Це відкриття дало можливість вперше встановити чіткий зв'язок між PPAR γ , інсулінорезистентністю та гомеостазом глюкози [51, 52, 53].

В недавніх дослідженнях продемонстровано, що лікування препаратом (доксорубіцин), що здатні інгібувати експресію PPAR γ , призводить до ускладнень, в основі яких лежить ліпотоксичність, інсулінорезистентність, ЦД II типу та гіперболізовані запальні реакції [54], схожі дослідження проводили також з використанням мангололу [55] та умбеліферолу [56], що беззаперечно доводить на-

явність впливу PPAR γ на метаболізм ліпідів та вуглеводів в організмі.

Особливий інтерес викликає ген PPAR γ , котрий являється геном-кандидатом схильності до ЦД II типу, доведено, що він зв'язаний зі структурами, що являються мішенями для цукрознижувальних препаратів: тiazолідіндіонів і похідних сільфонілсечовини [51, 57, 58], але до теперішнього часу, механізм зв'язку поліморфних маркерів не до кінця зрозумілий, та не може бути використаний для індивідуального прогнозу перебігу захворювання. Цікаво також, що одиночні мутації генів PPAR γ і KCNJ11, також відомі, як рідкі моногенні синдроми (ліподистрофія і неонатальний діабет відповідно), характеризуються важкими метаболічними порушеннями, інсулінорезистентністю і дизфункцією β -клітин [58,59]

PPAR γ 1 та 3 мають ідентичну структуру, та відрізняються один від одного тільки на рівні синтезу, тому деякі автори об'єднують їх в PPAR γ 1, та виділяють дві ізоформи PPAR γ 1 та 2 [60]. PPAR γ 1 та PPAR γ 2 утворюються в результаті розщеплення відповідної інформаційної РНК, при цьому PPAR γ 2 має в своїй структурі додатково від 28 до 30 амінокислот в N-терміналі [43]. Природними лігандами PPAR γ є окислені ненасичені жирні кислоти, такі як олеїнова, ліноленова, ейкозопентаєнова та арахідонова, а також простогландини G₂. PPAR γ основним чином експресується в жировій тканині, бере участь в диференціації адипоцитів, визначає потреби м'язової тканини в глюкозі, її чутливість до інсуліну, та асоціюється з інсуліновою недостатністю [61-63].

Етіологічний варіант гена PPAR γ , асоційований з ЦД II типу [64, 65], представляє собою амінокислотний поліморфізм (rs1801282) – залишки проліна або аланіна в 12 кодоні (pro12ala) [66]. Не дивлячись на полігенну природу ЦД II типу, поліморфізм PPAR γ (Pro12Ala) і досі залишається основним маркером розвитку захворювання [67, 66].

Продукт гена PPAR γ – основний фактор регуляції диференціації адипоцитів [68], також він сприяє експресії білка, що транспортує жирні кислоти, підвищує експресію і активність ацетил-КоА-синтази, фосфатиділінозитол-3-кинази, збільшує експресію гена адипонектина, транспортера глюкози (GLUT-4), пригнічує експресію гена лептина, бере участь в регуляції білків окисного фосфориювання, інгібує експресію в жировій тканині ФНП-альфа, що супроводжується зниженням інсулінорезистентності і збільшенням секреції інсуліна β -клітинами [69]. Асоціація rs1801282 гена PPAR γ з ЦД II типу була підтверджена в дослідженнях на фінській, шведській, британській, французькій [70-72], а також російській популяціях [73-75].

Недавні дослідження також показують, що помірне зниження функції цього рецептора (варіант 12Ala гена PPAR γ) супроводжується зниженням інсулінорезистентності та збільшенням секреції інсуліну в-клітинами, що веде до зниження ризику розвитку ЦД 2 типу та інсулінорезистентності [76], наявність 12Ala також сприяє стабілізації інсулінового гомеостазу у відповідь на фізичне навантаження, чого не відбувається при генотипі 12Pro [77]. Доведено, що фізичне навантаження частково регулює експресію PPAR γ та збільшує активність каталази та супероксиддисмутази [78]. При генотипі 12Pro гена PPAR γ

відмічається також збільшення тригліцеридів та холестерину крові у здорових людей, чого не спостерігається у осіб наявністю алеля Ala [79].

Гомозиготи Pro12Pro гена PPAR γ виявилися більш схильними до розвитку ЦД II типу та ІХС ніж носії алеля Ala [76, 80-82], але в нещодавніх дослідженнях на українській популяції [Полтава], наявність проліну виявлена у здорових людей (12Pro), в той час, коли у гомозигот за аланіном (12Ala) діагностовано метаболічний синдром та інсулінорезистентність [83]. Генотип PPAR γ (12Pro) взаємодіє з геном субстратом інсулінового рецептора IRS-1 Gly972Arg, що призводить до підвищення ризику захворювання на ЦД II [84-87]. Дослідження, проведені на Італійській популяції свідчать, що носії алеля Ala, у порівнянні з 12Pro, мають більший індекс маси тіла та схильні до ожиріння, але систолічний тиск у них нижчий, асоціації з метаболічним синдромом не виявлено [88]. Натомість, мета-аналіз досліджень асоціації поліморфізму Pro12Pro гена PPAR γ з ЦД II типу на Китайській популяції, не виявив статистично значимих даних про існування зв'язку між генотипом Pro12Pro та ЦД II типу [89].

Таким чином, опираючись на противоречиві дані літератури, можна зробити висновки, що питання поліморфізму гена PPAR γ pro12ala, як етіологічного маркера ЦД II типу, залишається не до кінця зрозумілим, та потребує подальшого вивчення.

Генотип 12Pro гена PPAR γ являється маркером не тільки ЦД II типу [90], проведено велику кількість клінічних досліджень, серед яких виявлено чітку асоціацію даного генотипу з: синдромом полікістозних яєчників [91], діабетичною нефропатією [92], витривалістю спортсменів [93,94], неалкогольною жировою дистрофією печінки [95], індексом маси тіла [88, 96], ішемічною хворобою серця [81,97], діабетичною ретинопатією [79] тощо. Оскільки, для всіх перерахованих вище станів та патологічних процесів спільними є чутливість до інсуліну, ліпідний та вуглеводний метаболізм, а також оксидативний стрес, можна з впевненістю судити про незаперечний вплив PPAR γ на механізми розвитку перекисного окислення ліпідів, особливо на фоні ЦД II типу.

Роль PPAR в формуванні оксидативного стресу

Вивчення механізмів оксидативного стресу в кардіоміоцитах показують, що ядерні транскрипційні фактори PPAR значно підвищують стійкість кардіоміоцитів. Продемонстровано, що H₂O₂ ініціює апоптоз клітин, що супроводжується значним зниженням білка Bcl-2. Наведені дані дають можливість припустити, що PPAR підвищує стійкість клітини до оксидативного стресу, шляхом регуляції синтезу білка Bcl-2, що володіє сильною антиапоптотичною дією. При використанні синтетичного ліганда PPAR – розіглітазона (піоглатазона), відбувається значне зниження розвитку оксидативного стресу в клітинах та їх апоптозу відповідно [98, 99]. Клітини, з гіперекспресією PPAR γ , більш стійкі до оксидативного стресу та апоптозу, в той час, коли клітини з рецесивним мутантним геном PPAR γ надзвичайно чутливі до оксидативного стресу [100,101,79]. Таким чином, активація PPAR призводить до вираженої прогізапальної, антиапоптотичної [102] та антиоксидативної дії [103-106].

Активація PPAR γ , в ішемізованій клітині, призводить до пригнічення експресії p22phox, який є основним каталізатором NADPH-оксидази. Таким чином, відбувається пригнічення активації NADPH-оксидази, що веде до зниження кількості активних форм кисню, і як наслідок, захисту клітини від оксидативного стресу та апоптозу [107, 108].

Також, в дослідженнях на білих мишах з ЦД II типу продемонстровано, що розіглітазон значно зменшує прояви оксидативного стресу та утворення NADPH-оксидази, що свідчить про незаперечний вплив PPAR γ на механізми розвитку оксидативного стресу [109].

Оксидативний стрес здатний пригнічувати активність експресії PPAR в ендотеліальних клітинах судин, через інгібування транскрипції генів PPAR [110], але в той же час, в літературі наведені дані, котрі свідчать, що повторний розвиток оксидативного стресу призводить до підвищення активності та експресії PPAR, наслідком чого є пригнічення стресу [111,112].

Дані, отримані в експериментах на лабораторних мишах, при моделюванні оксидативного стресу, свідчать, що при активації PPAR γ значно знижується накопичення ліпідів в печінці, оксидативний стрес та утворення прозапальних цитокінів [113].

На відміну від інших тканин, активація PPAR γ в проксимальному каналцевоому епітелію, при ЦД II типу, не призводить до зниження оксидативного стресу, а навпроти посилює його з подальшою дестабілізацією мітохондрії, апоптозом клітин та розвитком нефропатії [114]. Генотип 12Pro гена PPAR γ є фактором ризику розвитку діабетичної нефропатії та посилює розвиток оксидативного стресу, в той час, коли пацієнти з генотипом Ala12Pro гена PPAR γ менш схильні до даних ускладнень ЦД II типу [115].

Висновок. Наведені дані про актуальність проблеми ЦД 2 типу, його генотипічних особливостей, важливість корекції перекисного окислення ліпідів при ЦД 2 типу та незаперечний вплив активатора гена проліферації пероксидом PPAR γ в різних його поліморфізмах на метаболізм ліпідів та активність антиоксидантних систем, визначають необхідність подальшого вивчення особливостей патогенетичної ролі поліморфізму гена PPAR γ на систему перекисного окислення ліпідів при ЦД 2 типу.

Рецензент: професор, д.мед.н. М.В. Кришталь

Конфлікт інтересів.

Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування.

Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Global status report on noncommunicable diseases 2014 [Електронний ресурс]. – 2012. – Режим доступу до ресурсу: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854_eng.pdf?ua=1
2. World Health Organization. Global Health Estimates: Deaths by Cause, Age, Sex and Country, 2000-2012. Geneva // WHO – 2014.
3. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. // PLoS Med – 2006, – 3[11] – с. 442.
4. Диабет – информационный бюллетень ВОЗ №312, январь, 2015 г. [<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/ru/>]

5. Hu FB. Globalization of Diabetes: The role of diet, lifestyle, and genes. *Diabetes Care* – 2011;34[6] – с. 1249–1257. [Електронний ресурс]. – Режим доступу до ресурсу: <http://dx.doi.org/10.2337/dc11-0442>.
6. Mayer-Davis E.J. Type 2 diabetes in youth: epidemiology and current research toward prevention and treatment // *J. Am. Diet. Assoc.* – 2008. – Vol.108, № 4 [Suppl 1]. – с. S45–S51.
7. Жураківська О.Я., Титик В.В., Жураківська В.М., Перцович В.М., Роль процесів перекисного окислення ліпідів у розвитку діабетичних мікроангіопатій // *Здобутки клінічної і експериментальної медицини* – 2014 – № 12 – с. 232
8. Основні показники діяльності ендокринологічної служби України за 2003 рік [довідник]. – Київ, 2004. – с. 23.
9. Довідник основних показників діяльності ендокринологічної служби України за 2003 рік // *Ендокринологія*. – 2014. – Т. 19, №1, додаток 1. – с. 40
10. Ткаченко В.І., к. мед. н., доцент, Аналіз поширеності та захворюваності на ЦД серед населення світу та України за 2003–2013 рр. // *Ліки України* – 2014 – №4 [21] – с.55–59
11. Zimmet P., *Abstract Book The 2nd Xenical Event Monte Carlo, March 14–16, 2003*.
12. Бутрова С.А., *От эпидемии ожирения к эпидемии сахарного диабета // Международный эндокринологический журнал* – 2013 – № 2[50] – с. 19–23, ISSN 2224-0721.
13. Суплотова Л.А., 2 Бельчикова Л.Н., 2 Рожнова Н.А. Эпидемиологические аспекты сахарного диабета 2 типа с манифестацией заболевания в молодом возрасте *Эпидемиология // Сахарный диабет*. – 2012;[1]: – с. 11–13.
14. Zimmet P., Alberti K. et al. // *Nature*. – 2001. – 414. С. 782–7.
15. Дедова И.И., Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. [6-й выпуск]. // *Сахарный диабет*. – 2013 – [1s] – с.1–120.
16. Баранов ВС, Глотов АС, Иващенко ТЭ. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. // Санкт-Петербург: Издательство Н-Л; – 2009.
17. Клюева С.К., Мультифакториальные заболевания. // СПб.: СПб. МАПО – 2002. – 144 с.
18. Дедов И.И., Смирнова О.М., Кононенко И.В., Значение результатов полногеномных исследований для первичной профилактики сахарного диабета 2 типа и его осложнений. Персонализированный подход // *Сахарный диабет*. – 2014;[2] – с.10–19
19. Бондарь И.А., Шабельникова О.Ю. Генетические основы сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет*. – 2013;[4] – с.11–16.
20. Kobberling J, Tillil H., *Empirical risk figures for first degree relatives of non-insulin dependent diabetics*. In Kobberling J and Tattersall R. *The Genetics of Diabetes Mellitus*. // London: Academic Press – 1982 – с. 201–209.
21. Rich SS., *Mapping genes in diabetes. Genetic epidemiological perspective*. // *Diabetes* – 1990;39[11] – с.1315–1319. doi: 10.2337/diab.39.11.1315.
22. Meigs JB, Cupples LA, Wilson PW, *Parental transmission of type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study*. // *Diabetes*. – 2000;[49] – с. 2201–2217.
23. Newman B, Selby JV, King MC, Slemenda C, Fabsitz R, Friedman GD., *Concordance for type 2 [non-insulindependent] diabetes mellitus in male twins*. – *Diabetologia*. – 1987;30[10] – с. 763–768. doi: 10.1007/BF00275741.
24. Kaprio J, Tuomilehto J, Koskenvuo M, Romanov K, Reunanen A, Eriksson J, et al. *Concordance for Type 1 [insulin-dependent] and Type 2 [non-insulin-dependent] diabetes mellitus in a population-based cohort of twins in Finland*. // *Diabetologia*. – 1992; 35[11] – с. 1060–1067. doi: 10.1007/BF02221682.
25. Knowler WC, Pettitt DJ, Saad MF, Bennett PH. *Diabetes mellitus in the Pima Indians: incidence, risk factors and pathogenesis* // *Diabetes Metab Rev.* – 1990;6[1] – с. 1–27.
26. Grigorescu F, Ataoua R, Ait El Mkadem S, Radian E. *Susceptibility genes for insulin resistance and type 2 diabetes*. In Cheoa D [ed]. // *Genetics of diabetes. The Truth Unveiled*. Ed Acad. Rom, Bucuresti & S. Karger AG, Basel. – 2010 – с. 131–192.
27. Иванов В.И., *Геномика в медицине*. // М: Академкнига; – 2005 – с.392
28. Yen CJ, Beamer BA, Negri C, Silver K, Brown KA, Yarnall DP, et al., *Molecular scanning of the human Peroxisome proliferator activated receptor g [PPARG] gene in diabetic Caucasians: identification of a Pro12Ala PPARG2 missense mutation*. // *Biochem Biophys Res Commun.* – 1997;241[2] – с. 270–274. doi: 10.1006/bbrc.1997.7798.
29. Deeb SS, Fajas L, Nemoto M, Pihlajamaki J, Mykkanen L, Kuusisto J, et al. *A Pro12Ala substitution in PPARG2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity*. // *Nat Genet.* – 1998;20[3] – с. 284–287
30. Altshuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M, Lindgren CM, Vohl MC, Nemesh J, et al., *The common PPARG Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes*. // *Nat Genet.* – 2000;26[1] – с.76–80.
31. Robertson R., *Beta-cell deterioration during diabetes: what's in the gun?* // *Trends Endocrinol Metab.* – 2009 Oct;20[8] с.388–93. doi:10.1016/j.tem.2009.05.004.
32. Нишонина О.Г., *Особенности метаболических изменений в крови пациентов с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от возраста и степени компенсации углеводного обмена // АВТОРЕФЕРАТ диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук* – 2014
33. Балаболкин М. И., *Лечение сахарного диабета и его осложнений. // учеб. пособие для системы послевуз. проф. образования врачей / Е.М. Клебанова, В.М. Кремлевская. – издат. Медицина, – 2005. – с.242 ISBN 5-225-04247-3*
34. А.М. Пристром, М Бенхамед, *Оксидативный стресс и сердечно-сосудистые заболевания // Передовая статья Лечебное дело №1 [23] – 2012 г. – с.21-28.*
35. Т.П. Бардымова, Л.И. Колесникова, М.И. Долгих, *Перекисное окисление липидов, антиоксидантная система у больных сахарным диабетом и факторы внешней среды // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН, 2006, №1[47]*
36. Суханова Г.А., Серебров В.Ю. // *Биохимия клетки*. – Томск: Чародей, 2000. – с. 91–142.
37. Казимирко В.К., Мальцев В.И., *Антиоксидантная система и ее функционирование в организме человека // [Електронний ресурс] http: www.health-ua.com – 2004*
38. Issemann H, Green S., *Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators* // *Nature*. – 1990 18;347[6294] – с.645–50.
39. Crabb DW1, Pinaire J, Chou WY, Sissom S, Peters JM, Harris RA, Stewart M., *Peroxisome proliferator-activated receptors [PPAR] and the mitochondrial aldehyde dehydrogenase [ALDH2] promoter in vitro and in vivo* // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2001 Jul;25[7] – с. 945–52.
40. М.С. Расин, И.П. Кайдашев, *Роль ядерных транскрипционных факторов в синтропии современной внутренней патологии [обзор литературы]* // *Український медичний часопис*, 1 [99] – III 2014 – с.17–21.
41. Giordano Attianese GM1, Desvergne B1., *Integrative and systemic approaches for evaluating PPARs/θ [PPARD] function* // *Nucl Recept Signal.* – 2015 Apr 27;13:c. 001. doi: 10.1621/nrs.13001. eCollection 2015.
42. M. Ricote and C. K. Glass, *“PPARs and molecular mechanisms of transrepression,”* // *Biochimica et Biophysica Acta. Molecular and Cell Biology of Lipids* – 2007, vol. 1771, № 8, с. 926–935.
43. А.М. Расин, И.П. Кайдашев, М.С. Расин, *Пероксисом пролифератор активирующие рецепторы и их роль в системном воспалении, атерогенезе, артериальной гипертензии и хроническом obstructивном заболевании легких* // *Український терапевтичний журнал* – 2006 – № 2, – с. 100–108
44. Yu S, Reddy JK, *Transcription coactivators for peroxisome proliferator-activated receptors* // *Biochim. Biophys. Acta* -2007 – 1771 [8] – с.936–51. doi:10.1016/j.bbaliip.2007.01.008.
45. J. Xu and Q. Li, *Review of the in vivo functions of the p160 steroid receptor coactivator family*, // *Molecular Endocrinology* – 2003 – vol. 17, no. 9, с. 1681–1692.
46. M. G. Rosenfeld, V. V. Lunnyak, and C. K. Glass, *Sensors and signals: a coactivator/corepressor/epigenetic code for integrating signal-dependent programs of transcriptional response* // *Genes and Development* – 2006 – vol. 20, № 11 – с. 1405–1428.
47. Berger J, Moller DE [2002]., *The mechanisms of action of PPARs*. // *Annu. Rev. Med.* – 2002 53 – с. 409–35. doi:10.1146/annurev.med.53.082901.104018.
48. Tyagi S, Gupta P, Saini AS, Kaushal C, Sharma S, *The peroxisome proliferator-activated receptor: A family of nuclear receptors role in various diseases* // *J Adv Pharm Technol* – 2011 – Res 2 [4] – с. 236–40. doi:10.4103/2231-4040.90879.PMC 3255347.
49. P. Tontonoz and B. M. Spiegelman, *Fat and beyond: the diverse biology of PPARgamma* // *Annual Review of Biochemistry* – 2008 – vol. 77 – с. 289–312
50. A. Voutsadakis, *Peroxisome proliferator-activated receptor α [PPAR α] and colorectal carcinogenesis* // *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* – 2007 – vol. 133, № 12 – с.917–928.
51. Lehmann JM, Moore LB, Smith-Oliver TA, Wilkison WO, Willson TM, Kliewer SA., *An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma [PPAR gamma]*. // *J Biol Chem* – 1995; 270[22] – с. 12953–12956. DOI: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.270.22.12953>
52. Fonseca VAl., *Management of diabetes mellitus and insulin resistance in patients with cardiovascular disease* // *Am J Cardiol.* – 2003 Aug 18;92[4A] – с. 50J–60J.
53. Anani SI, Theuma P, Fonseca VA, *PPARgamma agonists and vascular risk factors: potential effects on cardiovascular disease* // *Metab Syndr Relat Disord.* – 2003 Mar;1[1] – с. 23–32. doi: 10.1089/154041903321648234.
54. Arunachalam SI, Tirupathi Pichiah PB, Achiraman S., *Doxorubicin treatment inhibits PPAR α and may induce lipotoxicity by mimicking a type 2*

- diabetes-like condition in rodent models // *FEBS Lett.* – 2013 Jan 16;587[2] – c. 105-10. doi: 10.1016/j.febslet.2012.11.019.
55. Lin M.H., Chen M.C., Chen T.H., Chang H.Y., Chou T.C., Magnolol ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats through PPAR α -dependent inhibition of NF- κ B activation // *Int Immunopharmacol.* – 2015 Jun 10;28[1] – c.270-278. doi: 10.1016/j.intimp.2015.05.051
56. Wang X1, Li R., Wang X., Fu Q., Ma S., Umbelliferone ameliorates cerebral ischemia-reperfusion injury via upregulating the PPAR gamma expression and suppressing TXNIP/NLRP3 inflammasome // *Neurosci Lett.* – 2015 Jul 23;600 – c.182-7. doi: 10.1016/j.neulet.2015.06.016.
57. Sagen JV, Raeder H, Hathout E, Shehadeh N, Gudmundsson K, Baevre H, et al., Permanent neonatal diabetes due to mutations in *KCNJ11* encoding Kir6.2: patient characteristics and initial response to sulfonylurea therapy. // *Diabetes* – 2004;53[10] – c. 2713–2718.
58. I. Prokopenko, Type 2 diabetes: new genes, new understanding // *Trends Genet.* – 2008. – Vol. 24[12]. – c. 613-621.
59. Вахромеєва К.А., Поліморфні генетичські маркери сахарного діабета 2-го типу і їх асоціації з клініко-метаболическими показателями в руській популяції // Дисертація – 2015.
60. Katsura S., Okumura T., Ito R., Sugawara A., Yokoyama A., Identification of Posttranslational Modifications in Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α Using Mass Spectrometry // *PPAR Res.* – 2014 – c.468-925. doi: 10.1155/2014/468925.
61. Meirhaeghe A, Amouyel P., "Impact of genetic variation of PPARgamma in humans".// *Mol. Genet. Metab.* – 2004 – 83 [1-2] – c. 93–102. doi:10.1016/j.ymgme.2004.08.014.
62. Z. E. Floyd and J. M. Stephens, Controlling a master switch of adipocyte development and insulin sensitivity: covalent modifications of PPAR α // *Biochimica et Biophysica Acta. Molecular Basis of Disease* – 2012 – vol. 1822, № 7 – c. 1090–1095
63. Davies NA, Watkeys L, Butcher L, Potter S, Hughes M.G., Moir H, Morris K, Thomas A.W., Webb R, The contributions of oxidative stress, oxidised lipoproteins and AMPK towards exercise-associated PPAR α signalling within human monocytic cells. // *Free Radic Res.* – 2015 – Jan;49[1] – c.45-56. doi: 10.3109/10715762.2014.978311.
64. Herder C, Rathmann W, Strassburger K, Finner H, Grallert H, Huth C, Meisinger C, Gieger C, Martin S, Giani G, Scherbaum WA, Wichmann HE, Illig T, Variants of the PPAR α , IGF2BP2, CDKAL1, HHEX, and TCF7L2 genes confer risk of type 2 diabetes independently of BMI in the German // *KORA studies.* – 2008 – 40[10] – c.722-726
65. Hebe N. Gouda, Gurdeep S. Sagoo, Anne-Helen Harding, Jan Yates, Manjinder S. Sandhu, and Julian P. T. Higgins, The Association Between the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α [PPAR α] Pro12Ala Gene Variant and Type 2 Diabetes Mellitus: A HuGE Review and Meta-Analysis // *Am J Epidemiol.* – 2010 – Mar 15; 171[6] – c. 645–655.
66. Buzzetti R, Petrone A, Ribaldo M.C, Alemanno I, Zavarella S, Mein C.A., Maiani F, Tiberti C., Baroni M.G., Vecchi E., Arca M., Leonetti F., Di Mario U, The common PPAR-gamma2 Pro12Ala variant is associated with greater insulin sensitivity // *European Journal of Human Genetics* – 2004 – 12[12] – c.1050–4. doi:10.1038/sj.ejhg.5201283.
67. Sanghera D.K., Demirci F.Y., Been L., Ortega L., Ralhan S, Wander G.S., Mehra N.K., Singh J, Aston C.E., Mulvihill J.J., Kamboh I.M., PPAR α and ADIPOQ gene polymorphisms increase type 2 diabetes mellitus risk in Asian Indian Sikhs: Pro12Ala still remains as the strongest predictor. // *Metabolism.* – 2010 – Apr;59[4] – c.492-501. doi: 10.1016/j.metabol.2009.07.043
68. Shan T., Ren Y., Wang Y., Sirtuin 1 affects the transcriptional expression of adipose triglyceride lipase in porcine adipocytes // *J Anim Sci.* – 2013 – Mar;91[3] – c.1247-54. doi: 10.2527/jas.2011-5030.
69. D.A. Chistiakov, The rs11705701 G>A polymorphism of IGF2BP2 is associated with IGF2BP2 mRNA and protein levels in the visceral adipose tissue – a link to type 2 diabetes susceptibility // *The Review of Diabetic Studies.* – 2010 – Vol. – 9[2] – c. 105-115.
70. E. Zeggini, Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes // *Science.* – 2007 – Vol. 316[5829]. – c. 1336-1341.
71. R. Saxena, Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels // *Science.* – 2007. – Vol. 316[5829]. – c. 1331-1336.
72. L.J. Scott, A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants // *Science.* – 2007. – Vol. 316[5829]. – c. 1341-1345.
73. И.А. Бондарь, Ассоциация полиморфных маркеров rs7903146 гена TCF7L2 и rs1801282 гена PPAR α [Pro12Ala] с сахарным диабетом 2 типа в Новосибирской области // *Сахарный диабет.* – 2013. – №4. – c.17-22.
74. Потапов В.А., Поиск генетических маркеров, определяющих предрасположенность к сосудистым сахарному диабету 2 типа // автореф. дис. канд. биол. наук: 03.01.03. – М., 2010. – c. 20.
75. D.A. Chistiakov, The PPARgamma Pro12Ala variant is associated with insulin sensitivity in Russian normoglycaemic and type 2 diabetic subjects // *Diab. Vasc. Dis. Res.* – 2010. – Vol. 7[1]. – c. 56-62.
76. И.П. Кайдашев, А.М. Расин, О.А. Шлыкова, И.М. Горбась, И.П. Смирнова, А.В. Петрушов, М.С. Расин, Частота про12ала полиморфизма гена PPAR α 2 в украинской популяции и его возможная связь с развитием метаболического синдрома // *Цитология и генетика.* – 2007. – 41 № 5 – c.43-47, ISSN 0564–3783.
77. Ruchat S.M., Rankinen T., Weisnagel S.J., Rice T., Rao D.C., Bergman R.N., Bouchard C., Pürusse L., Improvements in glucose homeostasis in response to regular exercise are influenced by the PPAR α Pro12Ala variant: results from the HERITAGE Family Study // *Diabetologia.* – 2010 – Apr;53[4] – c.679-89. doi: 10.1007/s00125-009-1630-2
78. Cheng Y.Y., Kao C.L., Ma H.I., Hung C.H., Wang C.T., Liu D.H., Chen P.Y., Tsai K.L., SIRT1-related inhibition of pro-inflammatory responses and oxidative stress are involved in the mechanism of nonspecific low back pain relief after exercise through modulation of Toll-like receptor 4 // *J Biochem.* – 2015 – Apr 27. – pii: c.041.
79. Costa V, Ciccodicola A., Is PPAR α the key gene in diabetic retinopathy? // *Br J Pharmacol.* – 2012 – Jan;165[1] – c.1-3. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01443.x.
80. Jose C. Florez, Kathleen A. Jablonski, Maria W. Sun, Nick Bayley, Steven E. Kahn, Harry Shamon, Richard F. Hamman, William C. Knowler, David M. Nathan, David Altshuler, Effects of the Type 2 Diabetes-Associated PPAR α P12A Polymorphism on Progression to Diabetes and Response to Troglitazone // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2007 – Apr;92(4) – c.1502-9
81. Ho J.S., Germer S, Tam C.H., So W.Y., Martin M, Ma R.C., Chan J.C., Ng M.C., Association of the PPAR α Pro12Ala polymorphism with type 2 diabetes and incident coronary heart disease in a Hong Kong Chinese population // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2012 – Sep;97[3] – c.483-91. doi: 10.1016/j.diabres.2012.03.012.
82. Chan K.H., Niu T., Ma Y., You N.C., Song Y., Sobel E.M., Hsu Y.H., Balasubramanian R., Qiao Y., Tinker L., Liu S., Common genetic variants in peroxisome proliferator-activated receptor- α [PPAR α] and type 2 diabetes risk among Women's Health Initiative postmenopausal women // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2013 – Mar;98[3] – c.E600-4. doi: 10.1210/jc.2012-3644.
83. Ganesh Chauhan, Charles J. Spurgeon, Rubina Tabassum1, Seema Bhaskar, Smita R. Kulkarni, Anubha Mahajan, Sreenivas Chavali, M.V. Kranthi Kumar, Swami Prakash, Om Prakash Dwivedi, Saurabh Ghosh, Chittaranjan S. Yajnik, Nikhil Tandon, Dwaipayan Bharadwaj and Giriraj R. Chandak, Impact of Common Variants of PPAR α , KCNJ11, TCF7L2, SLC30A8, HHEX, CDKN2A, IGF2BP2, and CDKAL1 on the Risk of Type 2 Diabetes in 5,164 Indians // 2010 – Aug;59[8] – c.2068-74. doi: 10.2337/db09-1386.
84. Н.А. Кравченко, Н.В. Ярмыш, Роль ppar α и его изоформ при метаболических нарушениях, связанных с инсулинорезистентностью и диабетом // *Цитология и генетика.* – 2011 – № 3 – c. 68-75.
85. Stumvoll M., Stefan N., Fritsche A. et al. Interaction effect between common polymorphisms in PPAR α 2 [Pro12Ala] and insulin receptor substrate 1 [Gly972Arg] on insulin sensitivity // *J. Mol. Med.* – 2002. – 80, № 1. – c. 33–38.
86. Mousavinasab F. Common polymorphisms in the PPARgamma2 and IRS-1 genes and their interaction influence serum adiponectin concentration in young Finnish men // *Mol. Genet. Metab.* – 2005. – 84. – c. 344–348.
87. Vergotine Z, Yako Y.Y., Kengne A.P., Erasmus R.T., Matsha T.E., Proliferator-activated receptor gamma Pro12Ala interacts with the insulin receptor substrate 1 Gly972Arg and increase the risk of insulin resistance and diabetes in the mixed ancestry population from South Africa // *BMC Genet.* – 2014 – Jan 21;15:10. doi: 10.1186/1471-2156-15-10.
88. Passaro A., Dalla Nora E, Marcello C, Di Vecce F, Morieri M.L., Sanz J.M., Bosi C, Fellin R, Zuliani G., PPAR α Pro12Ala and ACE ID polymorphisms are associated with BMI and fat distribution, but not metabolic syndrome // *Cardiovasc Diabetol.* – 2011 – Dec 14;10 – c.112. doi: 10.1186/1475-2840-10-112.
89. Guo W.L., Tang Y, Han X.Y., Ji L.N., Meta-analysis of the association of Pro12Ala polymorphism of peroxisome proliferator activated receptorgamma gene with type 2 diabetes in Chinese Han population // *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* – 2011 – Dec;33[6] – c.593-9.
90. Islam M., Awan F.R., Baig S.M., Development of ARMS-PCR assay for genotyping of Pro12Ala SNP of PPAR α gene: a cost effective way for case-control studies of type 2 diabetes in developing countries // *Mol Biol Rep.* – 2014 – Sep;41[9] – c.5585-91. doi: 10.1007/s11033-014-3213-7.
91. Baldani D.P., Skrgatic L., Cerne J.Z., Ferk P., Simunic V., Gersak K, Association of PPAR α Pro12Ala polymorphism with insulin sensitivity and body mass index in patients with polycystic ovary syndrome // *Biomed Rep.* – 2014 – Mar;2[2] – c.199-206.
92. Yu R., Bo H., Huang S., Association between the PPAR α gene polymorphism and the risk of diabetic nephropathy: a meta-analysis // *Genet Test Mol Biomarkers* – 2012 – May;16[5] – c.429-34. doi: 10.1089/gtmb.2011.0242.

93. Drozdovska S.B., Dosenko V.E., Ahmetov I.I., Ilyin V.N., The association of gene polymorphisms with athlete status in Ukrainians // *Biol Sport* – 2013 – Sep;30[3] – c.163-7. doi: 10.5604/20831862.1059168
94. Дроздовська С.Б., Бобровицький В.І., Криворученко О.В., Ільїн В.М., Поліморфізми генів, що сприяють високій фізичній працездатності у швидкісно-силового видух легкої атлетики // *Слобожанський науково-спортивний вісник* – 2013 – №2 – c.49-55
95. Yang Z., Wen J., Li Q., Tao X., Ye Z., He M., Zhang W., Huang Y., Chen L., Ling C., Qu S., Hu R., PPAR γ gene Pro12Ala variant contributes to the development of non-alcoholic fatty liver in middle-aged and older Chinese population // *Mol Cell Endocrinol.* – 2012 – Jan 2;348[1] – c.255-9. doi: 10.1016/j.mce.2011.09.001.
96. Lamri A., Abi Khalil C., Jaziri R., Velho G., Lantieri O., Vol S., Froguel P., Balkau B., Marre M., Fumeron F., Dietary fat intake and polymorphisms at the PPAR γ locus modulate BMI and type 2 diabetes risk in the D.E.S.I.R. prospective study // *Int J Obes [Lond]*. – 2012 – Feb;36[2] – c.218-24. doi: 10.1038/ijo.2011.91.
97. Yilmaz-Aydogan H., Kurnaz O., Kurt O., Akadam-Teker B., Kucukhuseyin O., Tekeli A., Isbir T., Effects of the PPAR γ P12A and C161T gene variants on serum lipids in coronary heart disease patients with and without Type 2 diabetes // *Mol Cell Biochem.* – 2011 – Dec;358[1-2] – c.355-63. doi: 10.1007/s11010-011-0987-y.
98. Korolczuk A., Maciejewski M., Smolen A., Dudka J., Czechowska G., Widelska L., The role of peroxisome-proliferator-activating receptor gamma agonists: rosiglitazone and 15-deoxy-delta12,14-prostaglandin J2 in chronic experimental cyclosporine A-induced nephrotoxicity // *J Physiol Pharmacol.* – 2014 – Dec;65[6] – c.867-76.
99. Wang P., Li B., Cai G., Huang M., Jiang L., Pu J., Li L., Wu Q., Zuo L., Wang Q., Zhou P., Activation of PPAR α by pioglitazone attenuates oxidative stress in aging rat cerebral arteries through upregulating UCP2 // *J Cardiovasc Pharmacol.* – 2014 – Dec;64[6] – c. 497-506. doi: 10.1097/FJC.0000000000000143.
100. Ren Y., Sun C., Sun Y., Tan H., Wu Y., Cui B., Wu Z., PPAR gamma protects cardiomyocytes against oxidative stress and apoptosis via Bcl-2 upregulation // *Vascul Pharmacol.* – 2009 – Aug-Sep;51[2-3] – c.169-74. doi: 10.1016/j.vph.2009.06.004.
101. Ivanova E.A., Parolari A., Myasoedova V., Melnichenko A.A., Bobryshev Y.V., Orekhov A.N., Peroxisome proliferator-activated receptor [PPAR] gamma in cardiovascular disorders and cardiovascular surgery // *J Cardiol.* – 2015 – Jun 10. – c. pii: S0914-5087[15]00154-9. doi: 10.1016/j.jcc.2015.05.004.
102. Han S., Lv X., Wang Y., Gong H., Zhang C., Tong A., Zhang B., Yao H., Effect and mechanism of peroxisome proliferator-activated receptor- α on the drug resistance of the U-87 MG/CDDP human malignant glioma cell line // *Mol Med Rep.* – 2015 – Aug;12[2] – c.2239-46. doi: 10.3892/mmr.2015.3625.
103. Yi J.H., Park S.W., Brooks H., Lang B.T., Vemuganti R., PPARgamma agonist rosiglitazone is neuroprotective after traumatic brain injury via anti-inflammatory and anti-oxidative mechanisms // *Brain Res.* – 2008 Dec 9;1244 – c.164-72. doi: 10.1016/j.brainres.2008.09.074.
104. Zhang S., Gu H., Hu N., Role of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α in Ocular Diseases // *J Ophthalmol.* – 2015 – c.275-435. doi: 10.1155/2015/275435.
105. Abdel-Raheem I.T., Omran G.A., Katory M.A., Irbesartan, an angiotensin II receptor antagonist, with selective PPAR γ -modulating activity improves function and structure of chemotherapy-damaged ovaries in rats // *Fundam Clin Pharmacol.* – 2015 – Jun;29[3] – c.286-98. doi: 10.1111/fcp.12119
106. Mahmoud A.M., Hesperidin protects against cyclophosphamide-induced hepatotoxicity by upregulation of PPAR α and abrogation of oxidative stress and inflammation // *Can J Physiol Pharmacol.* – 2014 – Sep;92[9] – c.717-24. doi: 10.1139/cjpp-2014-0204.
107. Wu J.S., Tsai H.D., Cheung W.M., Hsu C.Y., Lin T.N., PPAR γ Ameliorates Neuronal Apoptosis and Ischemic Brain Injury via Suppressing NF- κ B-Driven p22phox Transcription // *Mol Neurobiol.* – 2015 – Jun 25.
108. Ketsawatsomkron P., Sigmund C.D., Molecular mechanisms regulating vascular tone by peroxisome proliferator activated receptor gamma // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* – 2015 – Mar;24[2] – c.123-30. doi: 10.1097/MNH.0000000000000103
109. Hwang J., Kleinhenz D.J., Rupnow H.L., Campbell A.G., Thullu P.M., Sutliff R.L., Hart C.M., The PPARgamma ligand, rosiglitazone, reduces vascular oxidative stress and NADPH oxidase expression in diabetic mice // *Vascul Pharmacol.* – 2007 – Jun;46[6] – c.456-62.
110. Blanquicett C., Kang B.Y., Ritzenthaler J.D., Jones D.P., Hart C.M., Oxidative stress modulates PPAR gamma in vascular endothelial cells. // *Free Radic Biol Med.* – 2010 – Jun 15;48[12] – c.1618-25. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.03.007.
111. Jiang B., Liang P., Zhang B., Huang X., Xiao X., Enhancement of PPAR-beta activity by repetitive low-grade H₂O₂ stress protects human umbilical vein endothelial cells from subsequent oxidative stress-induced apoptosis // *Free Radic Biol Med.* – 2009 – Mar 1;46[3] – c.555-63. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.10.051.
112. Jiang B., Liang P., Zhang B., Song J., Huang X., Xiao X., Role of PPAR-beta in hydrogen peroxide-induced apoptosis in human umbilical vein endothelial cells // *Atherosclerosis.* – 2009 – Jun;204[2] – c.353-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.09.009.
113. Zhang Y., Cui Y., Wang X.L., Shang X., Qi Z.G., Xue J., Zhao X., Deng M., Xie M.L., PPAR δ agonists and antagonists differently affect hepatic lipid metabolism, oxidative stress and inflammatory cytokine production in steatohepatitic rats // *Cytokine.* – 2015 – Sep;75[1] – c.127-35. doi: 10.1016/j.cyt.2015.05.031.
114. Small D.M., Morais C., Coombes J.S., Bennett N.C., Johnson D.W., Gobe G.C., Oxidative stress-induced alterations in PPAR α and associated mitochondrial destabilization contribute to kidney cell apoptosis // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2014 – Oct 1;307[7] – c. F814-22. doi: 10.1152/ajprenal.00205.2014.
115. Liu L., Zheng T., Wang F., Wang N., Song Y., Li M., Li L., Jiang J., Zhao W., Pro12Ala polymorphism in the PPAR γ gene contributes to the development of diabetic nephropathy in Chinese type 2 diabetic patients // *Diabetes Care.* – 2010 – Jan;33[1] – c.144-9. doi: 10.2337/dc09-1258.

REFERENCES

- Global status report on noncommunicable diseases 2014 [Elektronnyy resurs]. – 2012. – Rezhim dostupu do resursu: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854_eng.pdf?ua=1
- World Health Organization. Global Health Estimates: Deaths by Cause, Age, Sex and Country, 2000 – 2012. Geneva // WHO – 2014.
- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. // *PLoS Med* - 2006, - 3[11] – s. 442.
- Diabet – informatsionnyy byulleten VOZ №312, yanvar, 2015 g. [http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/ru/]
- Hu FB. Globalization of Diabetes: The role of diet, lifestyle, and genes. *Diabetes Care* – 2011;34[6] – s. 1249–1257. [Elektronnyy resurs]. – Rezhim dostupu do resursu: <http://dx.doi.org/10.2337/dc11-0442>
- Mayer-Davis E.J. Type 2 diabetes in youth: epidemiology and current research toward prevention and treatment // *J. Am. Diet. Assoc.* – 2008. – Vol.108, № 4 [Suppl 1]. – s.S45-S51.
- Zhurakivska O.Ya., Titik V.V., Zhurakivska V.M., Pertsovich V.M., Rol protsesiv perokisnogo okslenniya lipidiv u rozvitku diabetichnikh mikroangiopatij // *Zdubutki klinichnoi i eksperimentalnoi meditsini* – 2014 – № 12 – s.232
- Osnovni pokazniki diyalnosti endokrinologichnoi sluzhbi Ukraini za 2003 rik [dovidnik]. – Kiyv, 2004. – s. 23.
- Dovidnik osnovnikh pokaznikiv diyalnosti endokrinologichnoi sluzhbi Ukraini za 2003 rik // *Yendokrinologiya*. – 2014. – T. 19, №1, dodatok 1. – s. 40
- Tkachenko V.I., k. med. n., dotsent, Analiz poshirenosti ta zakhvoryvanosti na TsD sered naselennya svitu ta Ukraini za 2003–2013 rr. // *Liki Ukraini* – 2014 - №4 [2] – s. 55-59.
- Zimmet P., Abstract Book The 2nd Xenical Event Monte Carlo, March 14–16, 2003.
- Butrova S.A., Ot epidemii ozhireniya k epidemii sakharnogo diabeta // *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskij zhurnal* – 2013 - № 2[50] – s. 19-23, ISSN 2224-0721.
- Suptlova L.A., 2 Belchikova L.N., 2 Rozhnova N.A. Epidemiologicheskie aspekty sakharnogo diabeta 2 tipa s manifestatsiej zabolevaniya v molodom vozraste // *Epidemiologiya // Sakharnyy diabet.* - 2012;[1]: - s. 11–13.
- Zimmet P., Alberti K. et al. // *Nature.* - 2001. – 414. S. 782-7.
- Dedova I.I., Algoritmy spetsializirovannoy meditsinskoj pomoshchi bolnym sakharnym diabetom. [6-y vypusk]. // *Sakharnyy diabet.* – 2013 - [1s] – s.1–120.
- Baranov V.S., Glotov A.S., Ivashchenko T.E. Geneticheskij pasport – osnova individualnoy i prediktivnoy meditsiny. // *Sankt-Peterburg: Izdatelstvo N-L;* - 2009.
- Klyueva S.K., Multifaktorialnye zabolevaniya. // *SPb.: SPb. MAPO* - 2002. – s.144
- Dedov I.I., Smirnova O.M., Kononenko I.V. Znachenie rezultatov polnogenomnykh issledovaniy dlya pervichnoy profilaktiki sakharnogo diabeta 2 tipa i ego oslozhneniy. Personalizirovannyi podkhod // *Sakharnyy diabet.* - 2014;[2] – s.10–19
- Bondar I.A., Shabelnikova O.Yu. Geneticheskie osnovy sakharnogo diabeta 2 tipa // *Sakharnyy diabet.* - 2013;[4] – s.11–16
- Kobberling J, Tillil H., Empirical risk figures for first degree relatives of non-insulin dependent diabetics. In Kobberling J and Tattersall R. *The Genetics of Diabetes Mellitus.* // London: Academic Press – 1982 – s. 201–209.
- Rich S.S., Mapping genes in diabetes. *Genetic epidemiological perspective.* // *Diabetes* - 1990;39[11] – s.1315–1319. doi: 10.2337/diab.39.11.1315.
- Meigs JB, Cupples LA, Wilson PW, Parental transmission of type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study. // *Diabetes.* - 2000;[49] – s. 2201–2217.

23. Newman B, Selby JV, King MC, Slemenda C, Fabsitz R, Friedman GD., Concordance for type 2 [non-insulin-dependent] diabetes mellitus in male twins. - *Diabetologia*. - 1987;30[10] - s. 763-768. doi: 10.1007/BF00275741.
24. Kaprio J, Tuomilehto J, Koskenvuo M, Romanov K, Reunanen A, Eriksson J, et al. Concordance for Type 1 [insulin-dependent] and Type 2 [non-insulin-dependent] diabetes mellitus in a population-based cohort of twins in Finland. // *Diabetologia*. - 1992; 35[11] - s. 1060-1067. doi: 10.1007/BF02221682.
25. Knowler WC, Pettitt DJ, Saad MF, Bennett PH. Diabetes mellitus in the Pima Indians: incidence, risk factors and pathogenesis // *Diabetes Metab Rev*. - 1990;6[1] - s. 1-27.
26. Grigorescu F, Attaoua R, Ait El Mkaem S, Radian S. Susceptibility genes for insulin resistance and type 2 diabetes. In Cheoua D [ed]. // *Genetics of diabetes. The Truth Unveiled*. Ed Acad. Rom, Bucuresti & S. Karger AG, Basel. - 2010 - s. 131-192.
27. Ivanov V.I., *Genomika v meditsine*. // M: Akademična; - 2005 - s. 392
28. Yen CJ, Beamer BA, Negri C, Silver K, Brown KA, Yarnall DP, et al., Molecular scanning of the human Peroxisome proliferator activated receptor γ [PPAR γ] gene in diabetic Caucasians: identification of a Pro12Ala PPAR γ 2 missense mutation. // *Biochem Biophys Res Commun*. - 1997;241[2] - s. 270-274. doi: 10.1006/bbrc.1997.7798.
29. Deeb SS, Fajas L, Nemoto M, Pihlajamaki J, Mykkanen L, Kuusisto J, et al. A Pro12Ala substitution in PPAR γ 2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. // *Nat Genet*. - 1998;20[3] - s. 284-287
30. Alshuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M, Lindgren CM, Vohl MC, Nemesh J, et al., The common PPAR γ Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. // *Nat Genet*. - 2000;26[1] - s.76-80.
31. Robertson R., Beta-cell deterioration during diabetes: what's in the gun? // *Trends Endocrinol Metab*. - 2009 Oct;20[8] s.388-93. doi:10.1016/j.tem.2009.05.004.
32. Isonina O.G., *Osobennosti metabolicheskikh izmeneniy v krovi patientsok s sakharnym diabetom 2 tipa v zavisimosti ot vozrasta i stepeni kompensatsii uglevodnogo obmena* // AVTOREYFeRAT dissertatsii na soiskanie uchenoy stepeni kandidata biologicheskikh nauk - 2014.
33. Balabolkin M. I., *Lechenie sakharnogo diabeta i ego oslozhneniy.// ucheb. posobie dlya sistemy poslevuz. prof. obrazovaniya vrachey / Ye.M. Klebanova, V.M. Kreminskaya. - izdat. Meditsina, - 2005.- s.242 ISBN 5-225-04247-3*
34. A.M. Pristrom, M Benkhamed, *Oksidativnyy stress i serdechno-sosudistye zabolevaniya* // *Peredovaya statya Lechebnoe delo №1 [23] - 2012g. - s.21-28*
35. T.P. Bardymova, L.I. Kolesnikova, M.I. Dolgikh, *Perekisnoe okislenie lipidov, antioksidantnaya sistema u bolnykh sakharnym diabetom i faktory vneshney sredy* // *Byulleten VSNTS SO RAMN, 2006, №1[47]*.
36. Sukhanova G.A., Serebrov V.Yu. // *Biokhimiya kletki. - Tomsk: Charodey, 2000. - s. 91-142.*
37. Kazimirko V.K., Maltsev V.I., *Antioksidantnaya sistema i ee funkcionirovanie v organizme cheloveka* // [Yelettronnyy resurs] <http://www.health-ua.com> - 2004.
38. Issemann II, Green S., *Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators* // *Nature*. - 1990 18;347[6294] - s.645-50.
39. Crabb DW1, Pinaire J, Chou WY, Sissom S, Peters JM, Harris RA, Stewart M., *Peroxisome proliferator-activated receptors [PPAR] and the mitochondrial aldehyde dehydrogenase [ALDH2] promoter in vitro and in vivo* // *Alcohol Clin Exp Res*. - 2001 Jul;25[7] - s. 945-52.
40. M.S. Rasin, I.P. Kaydashev, *Rol yadernykh transkriptsionnykh faktorov v sintropii sovremennoy vnutrenney patologii [obzor literatury]* // *Ukrainskiy medichniychasopis, 1 [99] - I/II 2014 - s.17-21*
41. Giordano Attianese GM1, Desvergne B1., *Integrative and systemic approaches for evaluating PPAR α /PPAR δ [PPAR δ] function* // *Nucl Recept Signal*. - 2015 Apr 27;13:s. 001. doi: 10.1621/nrs.13001. eCollection 2015.
42. M. Ricote and C. K. Glass, "PPARs and molecular mechanisms of transrepression," // *Biochimica et Biophysica Acta. Molecular and Cell Biology of Lipids - 2007, vol. 1771, № 8, s. 926-935*
43. A.M. Rasin, I.P. Kaydashev, M.S. Rasin, *Peroxisom proliferator aktiviruyushchie retseptory i ikh rol v sistemnom vospalenii, aterogeneze, arterialnoy gipertenzii i khronicheskom obstruktivnom zabolevanii legkikh* // *Ukrainskiy terapevtichniy zhurnal - 2006 - № 2, - s. 100-108.*
44. Yu S, Reddy JK., *Transcription coactivators for peroxisome proliferator-activated receptors* // *Biochim. Biophys. Acta -2007 - 1771 [8] - s.936-51. doi:10.1016/j.bbaliip.2007.01.008.*
45. J. Xu and Q. Li, *Review of the in vivo functions of the p160 steroid receptor coactivator family*, // *Molecular Endocrinology - 2003 - vol. 17, no. 9, s. 1681-1692*
46. M. G. Rosenfeld, V. V. Lunyak, and C. K. Glass, *Sensors and signals: a coactivator/corepressor/epigenetic code for integrating signal-dependent programs of transcriptional response* // *Genes and Development - 2006 - vol. 20, № 11 - s. 1405-1428.*
47. Berger J, Moller DE [2002]., *The mechanisms of action of PPARs*. // *Annu. Rev. Med.* - 2002 53 - s. 409-35. doi:10.1146/annurev.med.53.082901.104018.
48. Tyagi S, Gupta P, Saini AS, Kaushal C, Sharma S, *The peroxisome proliferator-activated receptor: A family of nuclear receptors role in various diseases* // *J Adv Pharm Technol - 2011 - Res 2 [4] - s. 236-40. doi:10.4103/2231-4040.90879.PMC 3255347.*
49. P. Tontonoz and B. M. Spiegelman, *Fat and beyond: the diverse biology of PPARgamma* // *Annual Review of Biochemistry - 2008 - vol. 77 - s. 289-312*
50. A. Voutsadakis, *Peroxisome proliferator-activated receptor γ [PPAR γ] and colorectal carcinogenesis* // *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology - 2007 - vol. 133, № 12 - s.917-928*
51. Lehmann JM, Moore LB, Smith-Oliver TA, Wilkison WO, Willson TM, Kliewer SA., *An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma [PPAR gamma]*. // *J Biol Chem - 1995; 270[22] - s. 12953-12956. DOI:http://dx.doi.org/10.1074/jbc.270.22.12953*
52. Fonseca VA1., *Management of diabetes mellitus and insulin resistance in patients with cardiovascular diseases* // *Am J Cardiol*. - 2003 Aug 18;92[4A] - s. 50J-60J.
53. Asnani SI, Theuma P, Fonseca VA, *PPARgamma agonists and vascular risk factors: potential effects on cardiovascular disease* // *Metab Syndr Relat Disord*. - 2003 Mar;1[1] - s. 23-32. doi: 10.1089/154041903321648234.
54. Arunachalam SI, Tirupathi Pichiah PB, Achiraman S., *Doxorubicin treatment inhibits PPAR α and may induce lipotoxicity by mimicking a type 2 diabetes-like condition in rodent models* // *FEBS Lett*. - 2013 Jan 16;587[2] - s. 105-10. doi: 10.1016/j.febslet. 2012.11.019.
55. Lin M.H., Chen M.C., Chen T.H., Chang H.Y., Chou T.C., *Magnolol ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats through PPAR α -dependent inhibition of NF-kB activation* // *Int Immunopharmacol*. - 2015 Jun 10;28[1] - s.270-278. doi: 10.1016/j.intimp.2015.05.051
56. Wang XI, Li R., Wang X., Fu Q., Ma S., *Umbelliferone ameliorates cerebral ischemia-reperfusion injury via upregulating the PPAR gamma expression and suppressing TXNIP/NLRP3 inflammasome* // *Neurosci Lett*. - 2015 Jul 23;600 - s.182-7. doi: 10.1016/j.neulet.2015.06.016.
57. Sagen JV, Raeder H, Hathout E, Shehadeh N, Gudmundsson K, Baevre H, et al., *Permanent neonatal diabetes due to mutations in KCNJ11 encoding Kir6.2: patient characteristics and initial response to sulfonylurea therapy*. // *Diabetes - 2004;53[10] - s. 2713-2718.*
58. I. Prokopenko, *Type 2 diabetes: new genes, new understanding* // *Trends Genet*. - 2008. - Vol. 24[12]. - s. 613-621.
59. Vakhromeeva K.A., *Polimorfniye geneticheskie markery sakharnogo diabeta 2-go tipa i ikh assotsiatsii s kliniko- metabolicheskimi pokazatelyami v russkoy populyatsii* // *Dissertatsiya - 2015*
60. Katsura S., Okumura T., Ito R., Sugawara A., Yokoyama A., *Identification of Posttranslational Modifications in Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α Using Mass Spectrometry* // *PPAR Res*. - 2014 - s.468-925. doi: 10.1155/2014/468925.
61. Meirhaeghe A, Amouyel P., "Impact of genetic variation of PPARgamma in humans" // *Mol. Genet. Metab*. - 2004 - 83 [1-2] - s. 93-102. doi:10.1016/j.ymgme.2004.08.014.
62. Z. E. Floyd and J. M. Stephens, *Controlling a master switch of adipocyte development and insulin sensitivity: covalent modifications of PPAR α* // *Biochimica et Biophysica Acta. Molecular Basis of Disease - 2012 - vol. 1822, № 7 - s. 1090-1095*
63. Davies NA, Watkeys L, Butcher L, Potter S, Hughes M.G., Moir H, Morris K, Thomas A.W., Webb R, *The contributions of oxidative stress, oxidised lipoproteins and AMPK towards exercise-associated PPAR α signalling within human monocytic cells*. // *Free Radic Res*. - 2015 - Jan;49[1] - s.45-56. doi: 10.3109/10715762.2014.978311.
64. Herder C, Rathmann W, Strassburger K, Finner H, Gllert H, Huth C, Meisinger C, Gieger C, Martin S, Giani G, Scherbaum WA, Wichmann HE, Illig T, *Variants of the PPAR γ , IGF2BP2, CDKAL1, HHEX, and TCF7L2 genes confer risk of type 2 diabetes independently of BMI in the German* // *KORA studies*. - 2008 - 40[10] - s.722-726.
65. Hebe N, Gouda, Gurdeep S, Sagoo, Anne-Helen Harding, Jan Yates, Manjinder S. Sandhu, and Julian P. T. Higgins, *The Association Between the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α 2 [PPAR α 2] Pro12Ala Gene Variant and Type 2 Diabetes Mellitus: A HuGe Review and Meta-Analysis* // *Am J Epidemiol*. - 2010 - Mar 15; 171[6] - s. 645-655
66. Buzzetti R, Petrone A, Ribaudo M.C, Alemanno I, Zavarella S, Mein C.A., Maiani F, Tiberti C., Baroni M.G., Vecchi E., Arca M., Leonetti F., Di Mario U, *The common PPAR-gamma2 Pro12Ala variant is associated with greater insulin sensitivity* // *European Journal of Human Genetics - 2004 - 12[12] - s.1050-4. doi:10.1038/sj.ejhg.5201283.*
67. Sanghera D.K., Demirci F.Y., Been L., Ortega L, Ralhan S, Wander G.S., Mehra N.K., Singh J, Aston C.E., Mulvihill J.J., Kamboh I.M., PPAR γ and ADIPOQ

- gene polymorphisms increase type 2 diabetes mellitus risk in Asian Indian Sikhs: Pro12Ala still remains as the strongest predictor. // *Metabolism*. – 2010 - Apr;59[4] – s.492-501. doi: 10.1016/j.metabol.2009.07.043.
68. Shan T, Ren Y, Wang Y, Sirtuin 1 affects the transcriptional expression of adipose triglyceride lipase in porcine adipocytes // *J Anim Sci*. – 2013 - Mar;91[3] – s.1247-54. doi: 10.2527/jas.2011-5030.
69. D.A. Chistiakov, The rs11705701 G>A polymorphism of IGF2BP2 is associated with IGF2BP2 mRNA and protein levels in the visceral adipose tissue - a link to type 2 diabetes susceptibility // *The Review of Diabetic Studies*. – 2010 - Vol. - 9[2] – s. 105-115.
70. E. Zeggini, Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes // *Science*. – 2007 - Vol. 316[5829]. – s. 1336-1341.
71. R. Saxena, Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels // *Science*. – 2007. - Vol. 316[5829]. - s. 1331-1336.
72. L.J. Scott, A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants // *Science*. – 2007. - Vol. 316[5829]. – s. 1341-1345.
73. I.A. Bondar, Assotsiatsiya polimorfnykh markerov rs7903146 gena TCF7L2 i rs1801282 gena PPARG [Pro12Ala] s sakharomym diabetom 2 tipa v Novosibirskoy oblasti // *Sakharomyi diabet*. – 2013. - №4. – s.17-22.
74. Potapov V.A., Poisk genetycheskikh markerov, opredelyayushchikh predispozitsionnost k sosudistym sakharomym diabetu 2 tipa // avtoref. dis. kand. biol. nauk: 03.01.03. - M., 2010. – s. 20
75. D.A. Chistiakov, The PPARgamma Pro12Ala variant is associated with insulin sensitivity in Russian normoglycaemic and type 2 diabetic subjects // *Diab. Vasc. Dis. Res*. – 2010. - Vol. 7[1]. – s. 56-62.
76. I.P. Kaydashev, A.M. Rasin, O.A. Shlykova, I.M. Gorbas, I.P. Smirnova, A.V. Petrushov, M.S. Rasin, Chastota pro12ala polimorfizma gena ppar2 v ukrainskoy populatsii i ego vozmozhnaya svyaz s razvitiem metabolicheskogo sindroma // *Tsitologiya i genetika*. – 2007. – 41 № 5 – s.43-47, ISSN 0564-3783.
77. Ruchat S.M., Rankinen T., Weisnagel S.J., Rice T., Rao D.C., Bergman R.N., Bouchard C., Pürusse L., Improvements in glucose homeostasis in response to regular exercise are influenced by the PPARG Pro12Ala variant: results from the HERITAGE Family Study // *Diabetologia*. – 2010 - Apr;53[4] – s.679-89. doi: 10.1007/s00125-009-1630-2.
78. Cheng Y.Y., Kao C.L., Ma H.L., Hung C.H., Wang C.T., Liu D.H., Chen P.Y., Tsai K.L., SIRT1-related inhibition of pro-inflammatory responses and oxidative stress are involved in the mechanism of nonspecific low back pain relief after exercise through modulation of Toll-like receptor 4 // *J Biochem*. – 2015 - Apr 27. - pii: s.041.
79. Costa V., Ciccodicola A., Is PPARG the key gene in diabetic retinopathy? // *Br J Pharmacol*. – 2012 - Jan;165[1] – s.1-3. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01443.x.
80. Jose C. Florez, Kathleen A. Jablonski, Maria W. Sun, Nick Bayley, Steven E. Kahn, Harry Shamon, Richard F. Hamman, William C. Knowler, David M. Nathan, David Alshuler, Effects of the Type 2 Diabetes-Associated PPARG P12A Polymorphism on Progression to Diabetes and Response to Troglitazone // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2007 - Apr;92(4) – s.1502-9
81. Ho J.S., Germer S, Tam C.H., So W.Y., Martin M, Ma R.C., Chan J.C., Ng M.C., Association of the PPARG Pro12Ala polymorphism with type 2 diabetes and incident coronary heart disease in a Hong Kong Chinese population // *Diabetes Res Clin Pract*. – 2012 - Sep;97[3] – s.483-91. doi: 10.1016/j.diabres.2012.03.012.
82. Chan K.H., Niu T., Ma Y., You N.C., Song Y., Sobel E.M., Hsu Y.H., Balasubramanian R., Qiao Y., Tinker L., Liu S., Common genetic variants in peroxisome proliferator-activated receptor- γ [PPARG] and type 2 diabetes risk among Women's Health Initiative postmenopausal women // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2013 - Mar;98[3] – s.E600-4. doi: 10.1210/jc.2012-3644.
83. Ganesh Chauhan, Charles J. Spurgeon, Rubina Tabassum, Seema Bhaskar, Smita R. Kulkarni, Anubha Mahajan, Sreenivas Chavali, M.V. Kranthi Kumar, Swami Prakash, Om Prakash Dwivedi, Saurabh Ghosh, Chittaranjan S. Yajnik, Nikhil Tandon, Dwaipayan Bharadwaj and Giriraj R. Chandak, Impact of Common Variants of PPARG, KCNJ11, TCF7L2, SLC30A8, HHEX, CDKN2A, IGF2BP2, and CDKAL1 on the Risk of Type 2 Diabetes in 5,164 Indians // 2010 - Aug;59[8] – s.2068-74. doi: 10.2337/db09-1386.
84. N.A. Kravchenko, N.V. Yarmysh, Rol ppar i ego izoform pri metabolicheskikh narusheniakh, svyazamykh s insulinorezistentnostyu i diabetom // *Tsitologiya i genetika*. – 2011 - № 3 – s. 68-75.
85. Stumvoll M., Stefan N., Fritsche A. et al. Interaction effect between common polymorphisms in PPAR γ 2 [Pro12Ala] and insulin receptor substrate 1 [Gly972Arg] on insulin sensitivity // *J. Mol. Med*. – 2002. – 80, № 1. – s. 33-38.
86. Mousavinasab F. Common polymorphisms in the PPARgamma2 and IRS-1 genes and their interaction influence serum adiponectin concentration in young Finnish men // *Mol. Genet. Metab*. – 2005. – 84. – s. 344-348
87. Vergotine Z, Yako Y.Y., Kengne A.P., Erasmus R.T., Matsha T.E., Proliferator-activated receptor gamma Pro12Ala interacts with the insulin receptor substrate 1 Gly972Arg and increase the risk of insulin resistance and diabetes in the mixed ancestry population from South Africa // *BMC Genet*. – 2014 - Jan 21;15:10. doi: 10.1186/1471-2156-15-10.
88. Passaro A., Dalla Nora E, Marcello C, Di Vece F, Morieri M.L., Sanz J.M., Bosi C, Fellin R, Zuliani G., PPAR γ Pro12Ala and ACE ID polymorphisms are associated with BMI and fat distribution, but not metabolic syndrome // *Cardiovasc Diabetol*. – 2011 - Dec 14;10 – s.112. doi: 10.1186/1475-2840-10-112.
89. Guo W.L., Tang Y, Han X.Y., Ji L.N., Meta-analysis of the association of Pro12Ala polymorphism of peroxisome proliferator activated receptor gamma gene with type 2 diabetes in Chinese Han population // *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. – 2011 - Dec;33[6] – s.593-9.
90. Islam M., Awan F.R., Baig S.M., Development of ARMS-PCR assay for genotyping of Pro12Ala SNP of PPARG gene: a cost effective way for case-control studies of type 2 diabetes in developing countries // *Mol Biol Rep*. – 2014 - Sep;41[9] – s.5585-91. doi: 10.1007/s11033-014-3213-7.
91. Baldani D.P., Skrgatic L., Cerne J.Z., Ferk P., Simunic V., Gersak K, Association of PPARG Pro12Ala polymorphism with insulin sensitivity and body mass index in patients with polycystic ovary syndrome // *Biomed Rep*. – 2014 - Mar;2[2] – s.199-206.
92. Yu R., Bo H., Huang S., Association between the PPARG gene polymorphism and the risk of diabetic nephropathy: a meta-analysis // *Genet Test Mol Biomarkers* - 2012 - May;16[5] – s.429-34. doi: 10.1089/gtmb.2011.0242.
93. Drozdovska S.B., Dosenko V.E., Ahmetov I.L., Ilyin V.N., The association of gene polymorphisms with athlete status in Ukrainians // *Biol Sport* - 2013 - Sep;30[3] – s.163-7. doi: 10.5604/20831862.1059168
94. Drozdovska S.B., Bobrovnik V.I., Krivoruchenko O.V. Ilin V.M., Polimorfizmi geniv, shcho spriyayut visokiy fizichniy pratsездatnosti u shvidkisno-silovikh vidakh legkoї atletiki // *Slobozhanskiy naukoovo-sportivnyy visnik* – 2013 - №2 – s.49-55
95. Yang Z., Wen J., Li Q., Tao X., Ye Z., He M., Zhang W., Huang Y., Chen L., Ling C., Qu S., Hu R., PPARG gene Pro12Ala variant contributes to the development of non-alcoholic fatty liver in middle-aged and older Chinese population // *Mol Cell Endocrinol*. – 2012 - Jan 2;348[1] – s.255-9. doi: 10.1016/j.mce.2011.09.001.
96. Lamri A., Abi Khalil C., Jaziri R., Velho G., Lantieri O., Vol S., Froguel P., Balkau B., Marre M., Fumeron F., Dietary fat intake and polymorphisms at the PPARG locus modulate BMI and type 2 diabetes risk in the D.E.S.I.R. prospective study // *Int J Obes [Lond]*. – 2012 - Feb;36[2] – s.218-24. doi: 10.1038/ijo.2011.91.
97. Yilmaz-Aydogan H., Kurnaz O., Kurt O., Akadam-Teker B., Kucukhuseyin O., Tekeli A., Isbir T., Effects of the PPARG P12A and C161T gene variants on serum lipids in coronary heart disease patients with and without Type 2 diabetes // *Mol Cell Biochem*. – 2011 - Dec;358[1-2] – s.355-63. doi: 10.1007/s11010-011-0987-y.
98. Korolczuk A., Maciejewski M., Smolen A., Dudka J., Czechowska G., Widelska I., The role of peroxisome-proliferator-activating receptor gamma agonists: rosiglitazone and 15-deoxy-delta12, 14-prostaglandin J2 in chronic experimental cyclosporine A-induced nephrotoxicity // *J Physiol Pharmacol*. – 2014 - Dec;65[6] – s.867-76.
99. Wang P., Li B., Cai G., Huang M., Jiang L., Pu J., Li L., Wu Q., Zuo L., Wang Q., Zhou P., Activation of PPAR- γ by pioglitazone attenuates oxidative stress in aging rat cerebral arteries through upregulating UCP2 // *J Cardiovasc Pharmacol*. – 2014 - Dec;64[6] – s. 497-506. doi: 10.1097/FJC.0b000000000000143.
100. Ren Y., Sun C., Sun Y., Tan H., Wu Y., Cui B., Wu Z., PPAR gamma protects cardiomyocytes against oxidative stress and apoptosis by Bcl-2 upregulation // *Vascu Pharmacol*. – 2009 - Aug-Sep;51[2-3] – s.169-74. doi: 10.1016/j.vph.2009.06.004.
101. Ivanova E.A., Parolari A., Myasoedova V., Melnichenko A.A., Bobryshev Y.V., Orekhov A.N., Peroxisome proliferator-activated receptor [PPAR] gamma in cardiovascular disorders and cardiovascular surgery // *J Cardiol*. – 2015 - Jun 10. – s. pii: S0914-5087[15]00154-9. doi: 10.1016/j.jcc.2015.05.004.
102. Han S., Lv X., Wang Y., Gong H., Zhang C., Tong A., Zhang B., Yao H., Effect and mechanism of peroxisome proliferator-activated receptor- γ on the drug resistance of the U-87 MG/CDDP human malignant glioma cell line // *Mol Med Rep*. – 2015 - Aug;12[2] – s.2239-46. doi: 10.3892/mmr.2015.3625.
103. Yi J.H., Park S.W., Brooks N., Lang B.T., Vemuganti R., PPARgamma agonist rosiglitazone is neuroprotective after traumatic brain injury via anti-inflammatory and anti-oxidative mechanisms // *Brain Res*. – 2008 Dec 9;1244 – s.164-72. doi: 10.1016/j.brainres.2008.09.074.
104. Zhang S., Gu H., Hu N., Role of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ in Ocular Diseases // *J Ophthalmol*. – 2015 – s.275-435. doi: 10.1155/2015/275435.
105. Abdel-Raheem I.T., Omran G.A., Katary M.A., Irbesartan, an angiotensin II receptor antagonist, with selective PPAR-gamma-modulating activity improves function and structure of chemotherapy-damaged ovaries in rats // *Fundam Clin Pharmacol*. – 2015 - Jun;29[3] – s.286-98. doi: 10.1111/fcp.12119
106. Mahmoud A.M., Hesperidin protects against cyclophosphamide-induced hepatotoxicity by upregulation of PPAR γ and abrogation of oxidative

stress and inflammation // *Can J Physiol Pharmacol.* - 2014 - Sep;92[9] – s.717-24. doi: 10.1139/cjpp-2014-0204.

107. Wu J.S., Tsai H.D., Cheung W.M., Hsu C.Y., Lin T.N., PPAR- α Ameliorates Neuronal Apoptosis and Ischemic Brain Injury via Suppressing NF- κ B-Driven p22phox Transcription // *Mol Neurobiol.* - 2015 - Jun 25.

108. Ketsawatsomkron P., Sigmund C.D., Molecular mechanisms regulating vascular tone by peroxisome proliferator activated receptor gamma // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* - 2015 - Mar;24[2] – s.123-30. doi: 10.1097/MNH.000000000000103

109. Hwang J., Kleinhenz D.J., Rupnow H.L., Campbell A.G., Thulü P.M., Sutliff R.L., Hart C.M., The PPARgamma ligand, rosiglitazone, reduces vascular oxidative stress and NADPH oxidase expression in diabetic mice // *Vascul Pharmacol.* - 2007 - Jun;46[6] – s.456-62.

110. Blanquicett C., Kang B.Y., Ritzenthaler J.D., Jones D.P., Hart C.M., Oxidative stress modulates PPAR gamma in vascular endothelial cells. // *Free Radic Biol Med.* - 2010 - Jun 15;48[12] – s.1618-25. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.03.007.

111. Jiang B., Liang P., Zhang B., Huang X., Xiao X., Enhancement of PPAR-beta activity by repetitive low-grade H₂O₂ stress protects human umbilical vein endothelial cells from subsequent oxidative stress-induced apoptosis // *Free*

Radic Biol Med. - 2009 - Mar 1;46[5] – s.555-63. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.10.051.

112. Jiang B., Liang P., Zhang B., Song J., Huang X., Xiao X., Role of PPAR-beta in hydrogen peroxide-induced apoptosis in human umbilical vein endothelial cells // *Atherosclerosis.* - 2009 - Jun;204[2] – s.353-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.09.009.

113. Zhang Y., Cui Y., Wang X.L., Shang X., Qi Z.G., Xue J., Zhao X., Deng M., Xie M.L., PPAR δ agonists and antagonists differently affect hepatic lipid metabolism, oxidative stress and inflammatory cytokine production in steatohepatic rats // *Cytokine.* - 2015 - Sep;75[1] – s.127-35. doi: 10.1016/j.cyt.2015.05.031.

114. Small D.M., Morais C., Coombes J.S., Bennett N.C., Johnson D.W., Gobe G.C., Oxidative stress-induced alterations in PPAR- α and associated mitochondrial destabilization contribute to kidney cell apoptosis // *Am J Physiol Renal Physiol.* - 2014 - Oct 1;307[7] – s. F814-22. doi: 10.1152/ajprenal.00205.2014.

115. Liu L., Zheng T., Wang F., Wang N., Song Y., Li M., Li L., Jiang J., Zhao W., Pro12Ala polymorphism in the PPARG gene contributes to the development of diabetic nephropathy in Chinese type 2 diabetic patients // *Diabetes Care.* - 2010 - Jan;33[1] – s.144-9. doi: 10.2337/dc09-1258.

РОЛЬ ГЕНА РЕЦЕПТОРА АКТИВАТОРА ПЕРОКСИСОМ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ II ТИПА

Мокрий В.Я.

Национальний медичинський університет
імені А.А. Богомольця, г. Київ, Україна

Резюме: Сахарний діабет [СД] II типу – одно из самых распространенных заболеваний, которое является глобальной медицинской проблемой и представляет угрозу для здоровья человечества. Это обусловлено тенденцией к росту количества таких больных, особенно среди людей трудоспособного возраста (40-59 лет), и наличием многочисленных осложнений, определяющих тяжесть заболевания. В основе осложнений СД II типа лежит гипергликемия и перекисное окисление липидов, которые ведут к развитию оксидативного стресса. Одно из ведущих значений в патогенезе СД II типа играет генетическая предрасположенность. Несмотря на полигенную природу СД II типа, полиморфизм гена PPARG является основным маркером развития заболевания. Гомозиготы с 12Pro (PPARG) более склонны к развитию оксидативного стресса и сосудистых осложнений при СД II типа, чем носители аллеля Ala.

Ключевые слова: ген рецептора активатора пероксисом; PPAR; сахарный диабет 2 типа; сахарный диабет, перекисное окисление липидов, оксидативный стресс.

ROLE OF RECEPTORS GENE OF ACTIVATOR PEROXISOME IN DIABETES TYPE II

V. Mokriy

Bogomolets National Medical University,
Kiev, Ukraine

Summary: Diabetes mellitus [T2DM] II type – one of the most common diseases, which is a global health problem and a threat to human health. This is due to the tendency to increase the number of such patients, especially among people of working age (40-59 years), and the presence of numerous complications, determine the severity of the disease. At the heart complications of T2DM is hyperglycemia and lipid peroxidation, which leads to oxidative stress. One of the leading role in the pathogenesis of type II diabetes genetic predisposition plays. Despite the polygenic nature of T2DM, gene polymorphism PPARG is the main marker of the disease. Homozygotes with 12Pro (PPARG) more likely to develop oxidative stress and vascular complications in T2DM, than carriers of allele Ala.

Keywords: peroxisome activator receptor gene; PPAR; type 2 diabetes; T2DM; diabetes, lipid peroxidation, oxidative stress.