 Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

Вищий державний навчальний заклад України

**«УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ»**

На правах рукопису

**РАСІН ОЛЕКСІЙ МИХАЙЛОВИЧ**

УДК 616. 12-008.331.1+616.13-004.6]:615.2

**РОЛЬ РЕЦЕПТОРІВ, ЯКІ АКТИВУЮТЬ ПРОЛІФЕРАЦІЮ ПЕРОКСИСОМ - ГАММА, В РЕГУЛЯЦІЇ ФУНКЦІЙ ТА АПОПТОЗУ** **МОНОЦИТІВ**

14.03.08 – імунологія та алергологія

ДИСЕРТАЦІЯ

на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Науковій керівник

**Кайдашев Ігор Петрович**

доктор медичних наук, професор

Полтава, 2008

**ЗМІСТ**

|  |  |
| --- | --- |
| Перелік умовних скорочень | 4 |
| Вступ | 5 |
| Розділ 1. Сучасні уявлення про роль рецепторів, які активують проліферацію пероксисом - гамма, в мононуклеарній фагоцитарній системі (МФС) та значення цих рецепторів у розвитку провідної неінфекційної патології людства | 12 |
| 1.1. Рецептори, які активують проліферацію пероксисом –гамма (PPARγ). Їх роль в МФС | 12 |
| 1.2. Роль PPARγ в МФС у розвитку провідної неінфекційної патології людини | 21 |
| Розділ 2. Матеріал і методи дослідження | 26 |
| 2.1. Матеріал досліджень | 26 |
| 2.2. Вивчення частоти поліморфізму PPARγ Про12Ала. | 27 |
| 2.3.. Виділення і культивування моноцитів крові. Постановка експерименту in vitro | 28 |
| 2.4. Дослідження апоптозу моноцитів морфологічним методом | 29 |
| 2.5. Вивчення продукції моноцитами/макрофагами активних форм кисню | 32 |
| 2.5.1. НСТ-тест | 32 |
| 2.5.2. Дослідження люмінолзалежної хемілюмінесценції моноцитів | 33 |
| 2.6. Визначення фагоцитарної функції моноцитів/макрофагів | 34 |
| 2.7. Дослідження продукції моноцитами/макрофагами фактора некрозу пухлин – альфа ( TNF-α, ФНП-а) | 35 |
| 2.8. **Статистична обробка матеріалу** | 36 |
| Розділ 3. Результати дослідження частоти поліморфізму гена PPARγ в українській популяції і у осіб з явищами метаболічного синдрому.  3.1. Порівняльний аналіз розподілу частот генотипів і алелів гена PPARγ в українській популяції  3.2. Поліморфізм гена PPARγ про12Ала у хворих з явищами метаболічного синдрому | 37  37  40 |
| Розділ 4. Вплив поліморфізму гена PPARγ Про12Ала і агоністів цього рецептора: аторвастатину і розиглітазону на апоптоз моноцитів/макрофагів крові у осіб з метаболічним синдромом. | 45 |
| Розділ 5. Вплив поліморфізму гена PPARγ Про12Ала і агоністів цього рецептора: аторвастатину і розиглітазону на утворення моноцитами/макрофагами активних форм кисню: НСТ-тест і хемілюмінесценцію | 61 |
| 5.1. Дослідження продукції моноцитами/макрофагами активних форм кисню за допомогою тесту з нітросинім тетразолієм | 61 |
| 5.2. Дослідження впливу розиглітазону і аторвастатину на люмінолзалежну хемілюмінесценцію моноцитів/макрофагів | 67 |
| Розділ 6. Дослідження фагоцитарної функції моноцитів/ макрофагів | 75 |
| Розділ 7. Продукція моноцитами/макрофагами фактори некрозу пухлин - альфа | 84 |
| Аналіз і узагальнення результатів досліджень | 90 |
| Висновки | 105 |
| Практичні рекомендації | 107 |
| Список використаних джерел | 108 |
| Додатки | 140 |

# **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

Ала – аланін

АТ – артеріальний тиск

АФК – активні форми кисню

ЛТВ-4 – лейкотрієн В-4

ДНК - дезоксирибонуклеїнова кислота

ІЛ -1,6,8 – інтерлейкіни 1,6,8

ІМТ – індекс маси тіла

ЛПВГ – ліпопротеїди високої густини

М/М – моноцити/макрофаги

МС – метаболічний синдром

МФС- мононуклеарна фагоцитарна система

ПАІ-1 – активатор інгібітору плазміногену – 1

Про – пролін

Про12Ала – поліморфізм гена PPARγ

ЦД2 – цукровий діабет 2 типу

ТЗД – тіазолідінодіони

ФНП-а – фактор некрозу пухлини – альфа

ЦОГ – циклооксигеназа

ЯР – ядерні рецептори

15-d-PGJ2 – 15-дельта (12,14) – простагландин GJ2

NFkB, AP-1, C/ EBR – ядерні транскрипційні чинники

NO – оксид азоту

PPARγ – рецептори, що активують проліферацію пероксисом, ядерні транскрипційні чинники

RXR – ядерний транскрипційний чинник

# **ВСТУП**

**Актуальність теми.** Однією з важливих проблем сучасної імунології - є проблема регуляції активності клітин імунної системи. Ці питання відображені в працях провідних імунологів нашої країни. Значні успіхи досягнені у з’ясуванні структури та функції рецепторів, мембран, цитокинів [1,3, 6, 8, 9, 12, 14, 17, 26, 34, 44, 45, 49, 52, 53, 54, 67, 68].

Внутрішньоклітинні молекулярні механізми цієї активності досліджені значно менше [11, 26]. Останнім часом велика увага приділяється ролі ядерних транскрипційних факторів, особливо, так званих, «рецепторів, які активують проліферацію пероксисом, PPAR» [17, 46-48, 109). Виявлено, що клітини імунної системи експресують ці рецептори і вони відіграють певну роль у регуляції їхньої активності, але наявних даних замало [109. 126, 128, 129, 141, 96-99].

У ХХI вік людство увійшло з епідемією хронічної неінфекційної патології. Сотні мільйонів людей страждають від есенціальної артеріальної гіпертензії, атеросклерозу, цукрового діабету, хронічного неспецифічного захворювання легенів. Ці захворювання визначають структуру смертності, інвалідизації і витрати на охорону здоров'я в розвинених країнах і на Україні. У основі цих захворювань лежать зміни способу життя, що відбулися впродовж ХХстоліття [3, 4, 9, 15, 16, 17, 32, 45, 47, 48]. Провідні імунологи світу вказують на визначальну роль змін імунної системи в розвитку хронічної неінфекційної патології [17, 120, 122, 132, 152, 227, 229].

У цьому процесі особлива роль належить МФС, клітини якої, моноцити/макрофаги, складають до 15% клітинного складу ряду органів і тканин. Роль МФС в метаболізмі настільки значна, що запропоновано називати її «системою ендогенного живлення» [1, 17, 56].

Про роль МФС в імунних процесах немає необхідності говорити. Провідну роль макрофагів в розвитку неінфекційної патології краще всього демонструють дослідження патогенезу атеросклерозу, в якому захоплення макрофагами окислених ліпопротеїдів і пенетраця ними ендотелію є ініціюючими процесами [3, 32, 47, 48, 57, 116,122]. Метаболічні і імунні порушення, властиві атеросклерозу, знаходять при всіх інших перерахованих вище захворюваннях, що становлять основу хронічної патології і процесів старіння [9, 52, 57, 65, 105, 113, 116, 122 . Загальна для цих процесів «передхвороба» названа «синдромом Х» або «метаболічним синдромом» [213, 169]. Її метаболічний компонент – резистентність тканин до інсуліну, імунний – запалення [116]. Підвищення секреторної активності моноцитів і адипозоцитів, продукція ними прозапальних цитокинів, є одним з основних чинників хронічного запального процесу, що веде до інсулінорезистентності [106, 228, 230, 232, 233, 146, 147, 199]. . Отже, питання регуляції функцій МФС є центральними у вивченні процесів хронічного запалення, що є основою інсулінорезистентності та похідної від нього патології людини [3, 9, 12, 17, 18, 32, 57, 104, 105] . Проте внутрішньоклітинні механізми регуляції активності моноцитів/имакрофагів залишаються багато в чому неясними.

Одним з найважливіших досягнень біології і медицини останніх 15 років є відкриття і інтенсивне вивчення групи ядерних транскрипційних чинників з сімейства ядерних гормональних рецепторів, т.з. рецепторів, що активують проліферацію пероксисом (peroxysome proliferator-activated receptors, PPARs), ключових регуляторів адипогенезу і встановлення їх важливої ролі у функціях імунної системи [106, 109,153] .

З трьох типів цих рецепторів: PPARγ, β/d і γ, PPARγ переважно локалізується в жировій тканині і макрофагах і є основним регулятором їх активності [94, 109, 120]. . Величезний інтерес до PPARγ виник після того, як було показано, що препарати, які поновлюють чутливість тканин до інсуліну у хворих на цукровий діабет 2 типу, є лігандами - активаторами PPARγ [168].

Виявилося, що PPARγ є зв'язуючою ланкою між чинниками зовнішнього середовища і внутріклітинними метаболічними процесами [245, . Природними лігандами PPAR є жирні кислоти і їх похідні [109, 168]. Можливість управління активністю PPAR за допомогою низькомолекулярних продуктів привела до створення нового класу препаратів для подолання інсулінорезистентності – тіазолідінодіонів, названих також глітазонами [236].

Роль PPARγ в МФС вивчена недостатньо. Результати ряду досліджень суперечливі [111, 183]. Деякі дослідники вважають, що агоністи PPARγ діють на клітини імунної системи не через PPARγ, а безпосередньо [250]. Останніми роками з'явилися дані про роль PPARγ в протизапальній дії статинів, проте вони поки нечисленні [235]. Це служить підставою для отримання нових даних про вплив агоністів PPARγ: глітазонів і статинів на функції МФС.

У дослідженнях фізіологічної ролі різних білків в організмі людини багато в чому допомагає вивчення їх генетичного поліморфізму: наявність декількох генотипів, що розрізняються по структурі і функціональній активності [22, 23, 25, 77, 79]. Порівняння фенотипічних особливостей істот з різними генотипами дозволяє глибше зрозуміти фізіологічну ролі відповідних білків.

У європейській популяції широке розповсюдження має поліморфізм PPARγ – заміна проліну на аланін в 12 кодоні бокового ланцюжка (Про12Ала) [77, 79, 108, 176] . Встановлено, що особи з алелем 12Ала стійкі до виникнення цукрового діабету 2 типу [91, 173, 178, 184, 193, 200, 237] Деякі дані указують на протективну роль цього поліморфізму в розвитку інфаркту міокарду [210, 211, 212, 241] і інсульту [244]. Проте повного розуміння ролі поліморфізму PPARγ в регуляції функцій моноцитів немає. У зв'язку з цим, є інтерес до вивчення особливостей дії агоністів PPARγ на функції і апоптоз моноцитів у осіб з різними поліморфними варіантами гена цього рецептора. Все вищезгадане служить підставою для вибору теми дисертаційного дослідження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація є самостійним фрагментом планової наукової теми ВДНЗУ «Українська медичнїа стоматологічна академія»: «Оптимізація лікування хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з патологією кардіореспіраторної та ендокринної систем шляхом фармакогенетичних досліджень рецепторів, які активують проліферацію пероксисом, та рецепторів ангіотензину ІІ першого типу», яка виконується за планом МОЗ України. Номер державної регістрації: 0106U003239. Строк виконання - 2004-2007 роки.

**Мета дисертації**: дослідити в експерименті in vitro вплив агоністів PPARγ аторвастатину і розиглітазону на апоптоз і функціональний стан моноцитів/макрофагів крові чоловіків з явищами метаболічного синдрому залежно від поліморфізму гена PPARγ Про12 Ала.

**Завдання дослідження**:

1. Одержати дані про частоту поліморфізму гена PPARγ у здорових людей і осіб з явищами метаболічного синдрому в українській популяції і сформувати групи з різними поліморфними варіантами гена PPARγ.

2. Вивчити в експерименті in vitro вплив агоністів PPARγ розиглітазону і аторвастатину на інтенсивність апоптозу моноцитів/макрофагів крові з різними генетичними варіантами гена PPARγ Про12Ала.

3. Вивчити здатність до продукції моноцитами/макрофагами активних форм кисню в осіб з різними генетичними варіантами PPARγ і вплив агоністів цих рецепторів: розиглітазону і аторвастатину.

4. Дослідити фагоцитарну активність моноцитів/макрофагів in vitro під впливом агоністів PPARγ розиглітазону і аторвастатину.

5. Вивчити вплив in vitro агоністів PPARγ розиглітазону і аторвастатину на продукцію моноцитами/макрофагами чинника некрозу пухлин - альфа.

*Об'єкт дослідження***.** Моноцити/макрофаги крові людини з явищами метаболічного синдрому.

*Предмет дослідження.* Апоптоз і функціональний стан моноцитів/макрофагів крові чоловіків з явищами метаболічного синдрому при дії агоністів PPARγ залежно від поліморфізму гена PPARγ Про12Ала.

*Методи дослідження***.** Метод полімеразної ланцюгової реакції; морфологічні, НСТ-тест, хемілюмінесцентні, імуноферментні.

**Наукова новизна.** Уперше одержані дані про розповсюдження поліморфізму гена PPARγ Про12Ала в українській популяції. Уперше в Україні знайдені особливості розповсюдження поліморфізму гена PPARγ Про12Ала в осіб з метаболічним синдромом. Уперше одержані дані про особливості впливу in vitro агоністів PPARγ розиглітазону і аторвастатину на апоптоз моноцитів/макрофагів крові чоловіків із метаболічним синдромом. Уперше досліджено фагоцитарну активність моноцитів/макрофагів крові людей та вплив на неї агоністів PPARγ в групах із різними генотипами цього рецептора. Уперше вивчено двома незалежними методами продукцію моноцитами/макрофагами крові активних форм кисню під впливом агоністів PPARγ аторвастатину та розиглітазону в осіб із різними генетичними варіантами гена цього рецептора. Уперше досліджено продукцію моноцитами/макрофагами фактора некрозу пухлин - альфа в осіб із різними поліморфними варіантами гена PPARγ.

**Практичне значення дослідження.** Нові дані про вплив поліморфізму і агоністів PPARγ на функції моноцитів/макрофагів у осіб із явищами метаболічного синдрому служать розумінню ролі імунної системи в розвитку хронічного запалення, інсулінорезистентності й асоційованих із ними хвороб, що є теоретичним обґрунтуванням застосування глітазонів і статинів при метаболічному синдромі з профілактичною і лікувальною метою з урахуванням генотипних особливостей організму хворого.

Вивчення впливу поліморфізму гена PPARγ на активність і апоптоз моноцитів і їхні реакції на агоністи PPARγ може бути використано для індивідуалізованого прогнозування можливості розвитку метаболічного синдрому і його ускладнень. Фармакогенетичний підхід до вибору методів регуляції активності МФС може служити основою для профілактичних і лікувальних заходів, що індивідуалізуються, в осіб із чинниками ризику найпоширеніших серцево-судинних, легеневих хвороб і цукрового діабету 2 типу.

**Упровадження результатів дослідження.** Результати досліджень упроваджені в навчальний процес і наукові дослідження на кафедрах нормальної фізіології та загальної та клінічної фармакології з курсом клінічної імунології ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (акти впровадження від 10.09.2008р.), на кафедрі терапії Вінницького національного медичного університету (акт впровадження від 06.11.08 р.); на кафедрі внутрішніх хвороб Івано-франківського державного медичноого університету (Акт впровадження від 10.11.08р.) 1 міській лікарні м. Полтави (акт впровадження від 11.11.2008 р.).

**Особистий внесок здобувача.** Автор особисто провів патентно-інформаційний пошук, проаналізував джерела літератури з даної теми, розробив разом з науковим керівником план експерименту, освоїв методи дослідження, провів математичну обробку й аналіз результатів дослідження, сформульовав основні положення, висновки і практичні рекомендації. Авторські права дисертанта захищені патентом України на корисну модель. Частина експериментального матеріалу та деякі теоретичні узагальнення отримані у співпраці з науковим керівником, професором І.П. Кайдашевим та ст. наук. співр. ЦНДЛ ВДНЗУ «УМСА» М.В Микитенко, Л.А. Куценко та М.С. Расіним. Усі співавтори дали згоду на використання спільно отриманих даних у дисертації. Конкретний особистий внесок здобувача в публікацію наукових праць разом із співавторами складає рівномірну частку науково-практичної участі кожного співавтора.

**Апробація результатів досліджень.** Результати роботи були представлені на таких наукових форумах: «3rd International Symposium «PPARS Efficacy and Safety, From Basic Science to Clinical Applications», Monte Carlo (Monaco), March 19-23, 2005»; Х1 конгресі світової федерації українських лікарських товариств, 28-30 серпня 2006 р.(Полтава); на IX з’їзді Всеукраїнського лікарського товариства, м. Вінниця, 10-12 травня 2007 р.; на IV з’їзді медичних генетиків України, 9-11 жовтня 2008 року, м. Львів; на 2 Республіканському з’їзді ендокринологів України, м. Київ. 15-17 листопада 2008 року, на клінічних конференціях клініки внутрішніх хвороб ВДНЗУ «УМСА», Полтава, 2005, 2006, 2007, 2008 рр.

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 10 праць у рекомендованих ВАК України виданнях. Одержаний патент України на корисну модель.

**Структура і обсяг дисертації.** Дисертація складається з переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, характеристики матеріалу і методів дослідження, чотирьох розділів результатів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій і списку джерел літератури, який містить 256 найменувань наукових праць. Дисертація надрукована на 139 сторінках комп’ютерного тексту, ілюстрована 44 таблицями, 7 діаграмами, 3 малюнками.

**ВИСНОВКИ**

У дисертації одержані експериментальні дані та зроблені теоретичні узагальнення, які свідчать про активацію апоптозу та пригнічення інших досліджених функцій моноцитів/макрофагів крові людини агоністами ядерних транскрипційних факторів - рецепторів, що активують проліферацію пероксисом-гамма (PPARγ), аторвастатином і розиглітазоном, а також вищу функціональну активність 12Ала алеля цих рецепторів. Це свідчить про негативний вплив PPARγ на функціональну активність моноцитів крові людини.

1. В українській популяції знайдене значне розповсюдження алеля 12Ала гена PPARγ (20,7%), що дещо перевищує середні показники серед європеоїдів (12-20%). У групі хворих з явищами метаболічного синдрому частота 12Ала алеля має тенденцію до нижчих показників, ніж у здорових осіб (11,9%, р=0,092), що відповідає даним, одержаним у хворих на цукровий діабет 2 типу в різних популяціях.

2. Установлено підвищення інтенсивності апоптозу моноцитів/ макрофагів під впливом двох різних за структурою і механізмом дії агоністів РРARγ. У діапазоні застосованих доз аторвастатин у середньому збільшував апоптоз М/М на 37-75%, розиглітазон - на 65-130%. Більш виражений ефект цих агоністів спостерігався у М/М, одержаних від осіб із алелем 12Ала (на 12-100% у порівнянні з групою з генотипом Про12Про).

3. Аторвастатин і розиглітазон знижують продукцію моноцитами/макрофагами активних форм кисню на 5-14% і 6-18%, відповідно, про що свідчать дані НСТ-тесту, і на 38-68% за даними вивчення хемілюмінесценції. Найбільше зниження продукції активних форм кисню (на 10-17%) спостерігалося в групах М/М з 12Ала алелем.

4. Агоністи PPARγ мають різноспрямований вплив на фагоцитарну (поглинальну) функцію моноцитів/макрофагів. Аторвастатин знижує цю здатність перважно у осіб з 12 Ала алелем на 8-17%. Розиглітазон дозою 10 і 30 мкмоль/л знижував цю функцію на 7-12%, а дозою 100 мкмоль/л підвищував її. Останнє більш виражено у М/М, одержаних від осіб із алелем 12Ала на 10-12%.

5.Аторвастатин і розиглітазон знижують продукцію моноцитами/ макрофагами фактора некрозу пухлин - альфа в середньому на 24,5 і 40,5% відповідно. Це зниження більше в М/М, одержаних від осіб із 12Ала алелем на 12%.

Одержані в нашому дослідженні результати свідчать про імуносупресивну активність PPARγ, більше виражену в осіб із 12Ала алелем цих рецепторів, Загалом, вони свідчать про важливу роль імунної системи (зокрема, мононуклеарної фагоцитарної системи) в патогенезі хронічного запалення і велике значення досліджень поліморфізму білків регуляторних систем для теоретичної та клінічної імунології, імунокорекції та імунореабілітації.

**Практичні рекомендації.** Необхідно продовжити дослідження імуносупресивної дії агоністів PPARγ як в експериментах, так і в умовах клініки, як чинників запобігання та лікування хронічного запалення, яке є основою розвитку найпоширеніших хвороб людства. Дані про слабший імуномодулюючий ефект агоністів PPARγ у осіб з генотипом Про12Про, який переважає в українській популяції, вказують на необхідність диференційованого дозування цих препаратів в залежності від генотипу пацієнта. Наявність генотипу Про12Про маємо вважати одним із додаткових чинників ризику розвитку метаболічного синдрому і асоційованих із ним хвороб. Подальші дослідження, на наш погляд, мають бути спрямовані на з'ясування механізмів взаємодії PPARγ з іншими ядерними транскрипційними чинниками, а також з іншими типами PPAR – альфа і бета/дельта, які також виконують певну роль у регуляції функцій мононуклеарної макрофагальної системи.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Абелев Г.И. Основы иммунитета /Г.И. Абелев// Соросовский Образовательный журнал. -1996.- N 5. - С. 4 - 10.
2. Абрамов Д.Д. Частоты аллелей гена HLA- LPM2 в русской популяции /Абрамов Д.Д., Трофимов Д.Ю., Алексеев Л.П. // Иммунология.-2006.-т.27.-№4.-С. 196-197.
3. Амосова Е.Н. Показатели системного иммунного воспаления у больных с острым инфарктом миокарда, осложненным ранней постинфарктной стенокардией / Амосова Е.Н., Чопьяк В.В., Рокита О.И. // Укр.. медичний часопис.- 2005.- №3.- С.47-52.
4. Бабак О.Я. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца – эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса /Бабак О.Я., Шапошникова Ю.Н., Немцова В.Д. // Український терапевтичний журнал - №1- С. 14-21.
5. Барышников А.Ю. Иммунологические проблемы апоптоза / Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В. // М. 2002.- 128 с., с. 42-45.

6. Белоглазов В.А. Реабилитация иммунной системы при хроническом обструктивном бронхите /Белоглазов В.А. // Вест. физиотерапии и курортологии. - 1998. - № 1. - С. 40-43.

1. Белушкина Н.Н. Молекулярные основы апоптоза / Белушкина Н.Н., Хасан Хамад Али, Северин С.Е. // Вопросы биол. мед. и фарм. химии 1998, №4, с. 15-23.
2. Бережная И.М. Стратегия выбора методов иммунологических исследований в клинике и подходы к иммунореабилитации системы иммунитета / И.М. Бережная // Імунологія та алергологія.-1998.-№1.- с. 35-46.
3. Бутенко Г.М. Иммунология старения / Г.М. Бутенко // Імунологія та алергологія.-1998.-№1.- с. 26-34.
4. Вейр Б. Анализ генетических данных / Б. Вейр // М.-1995.- 245 с.
5. Волянский Ю.Л. Молекулярные механизмы программированной клеточной гибели / Ю.Л. Волянский , Т.Ю. Колотова , Н.В. Васильев // Успехи современной биологии.- 1994.-Т. 114.- вып. 6.—С.. 679-692.

# Волянский Ю.Л. Развитие идей И.И. Мечникова в современном естествознании / Ю.Л. Волянский, Р.М. Хаитов, В.И. Мальцев. // Здоров’я України.-№ 10.-2005.-с.4.

# Герасимов И.Г. Кинетика реакции восстановлениянитросинего тетразолия нейтрофилами крови человека /И.Г. Герасимов, О.А. Калуцкая // Цитология.- 2000..- Т. 42.- №2.- С. 160 – 165/.

14. Гольцев А.Н. Изучение патофизиологических механизмо проявления иммунореактивности гемопоэтической ткани // Проблемы криобиологии. – 1997. – № 1–2. – С. 37–41.

15. Горбась І.М. Епідеміологічні аспекти артеріальної гіпертензії в сільській популяції України / І.М. Горбась, І.П. Смирнова, Н.М. Грицай та ін // Український кардіологічний журнал.-2006.-№2.-С.9-12.

1. Дзяк Г.В. Клинико-иммунологические критерии оценки прогноза и лечения атеросклероза и ревматизма / Г.В. Дзяк, Е.А. Коваль // Журнал АМН України. – 1998. – Т. 4, № 1. – С. 78.
2. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Григорий Николаевич Дранник // Одесса. «АстроПринт».-1999.- 602 стр.
3. Драннік Г.М. Роль та місце клінічної імунології у структурі охорони здоров’я. Деякі підсумки та перспективи розвитку в Україні / Г.М. Драннік // Імунологія та алергологія.-1998.-№1.- с. 5-13.
4. Друх В.М., Фарахутдинов Р.Р., Загидуллин Ш.З. Метод изучения хемилюминесценции лейкоцитов цельной крови / В.М. Друх, Р.Р.
5. Заремба С.В. Хемилюминесценция фагоцитов крови у больных гнойнодструктивными заболеваниями легких /С.В.Заремба, Я.Н. Шойхет Е.А. Цейхман и др.// Материалы 12 Национального конгресса по болезням органов дыхания. Москва 12-15 ноября 2002 г.- С. 23-25.
6. Кайдашев И.П. Апоптоз как общебиологический процесс / И.П. Кайдашев // Проблеми екології та медицини.- 1998.- т.2.-№ 5-6.- С. 9-13.
7. Кайдашев И.П. Фармакогенетический подход к применению кандесартана в лечении эссенциальной гипертонии /Кайдашев И.П., М.С Расин, Л.Г.Савченко и др. // Цитологія и генетика, – 2005. – №5, – с. 5-8.
8. Кайдашев И.П. Полиморфизм гена рецептора ангиотензина II первого типа в связи с развитием эссенциальной артериальной гипертензии / И.П. Кайдашев, Л.Г.Савченко, М.С.Расин и др.// В кн. XV съезд терапевтов Украины, Киев, 2004, с. 171-175.

24. Кайдашев И.П. Влияние полиморфизма гена PPARγ на функциональное состояние моноцитов\макрофагов крови людей /Кайдашев И.П., Расин А.М., Микитюк М.В., Куценко Л.А., Расін М.С. // Імунологія та алергологія.-2007.-№1.-С.27-30.

1. Кайдашев И.П. Частота Про12Ала полиморфизма гена PPARγ в украинской популяции и его возможная связь с развитием метаболического синдрома /Кайдашев И.П., Расин А.М., Шлыкова О.А. // Цитология и генетика.– 2007.-С. 47-49.
2. Кайдашев І.П Необхідність комплексного підходу до вивчення апоптозу лімфоїдних клітин / І.П., Кайдашев, О.А.Ножинова , В.В. Рябенко // 1мунологія та алергологія.- 2000.-N~4.-С. 9-15.
3. Камышников В.С. Справочник по клинической лабораторной диагностике / В.С. Камышников // Белорусь, 2000. 463 с.
4. Князькова И.И., Бабак О.Я. Гиполипидемическая терапия: современный взгляд на симвастатин / И.И Князькова, О.Я.Бабак // Український терапевтичний журнал. -2006.-№4.- С. 72-83.
5. Ковальчук Л.В. Цитокиновый профиль биологических жидкостей организма человека /Л.В. Ковальчук, Е.Н. Долгих, Л.В. Ганковская и др. // Аллергология и иммунология.-2005.- №4.- с. 460-464.
6. Лебедев К.А. Имунограмма в клинической практике / К.А. Лебедев И.Д. Понякина // М. Наука.-1990.-С. 91-101
7. Логинский В.Е. Метод определения кислород-активируюшей способности нейтрофилов по НСТ-тесту /В.Е. Логинский ., В.В. Коробкин // Лабораторное дело.-19078.-№1.-С.3
8. Лутай М.И. . Атеросклероз: современный взгляд на патогенез./М.И. Лутай // Укр. кардіол. журн. – 2004. – №1. – с. 22-34.
9. Лушников Е.Ф. Апоптоз клеток: морфология, биологическая роль, механизмы развития /Е.ФЛушников ., В.М. Загребин // Архив патологии, 1987, т.49, с. 84-89.
10. Малыжев В.А. Инсулинзависимый сахарный диабет как аутоиммунное заболевание. Иммунодиагностика , иммунопрофилактика /Малыжев В.А. // Імунологія та алергологія.-1998.-№1.- с. 47-59.

## ***Мамонтова Т.В. Новые аспекты апоптоза мононуклеарных клеток в патогенезе бронхиальной астмы /Мамонтова Т.В., И.П. Кайдашев // Алергологія.-2005.-С. 23- 28.***

1. Маянский А. Н., Пикуза О. И. Клинические аспекты фагоцитоза /Маянский А. Н., Пикуза О. И. // Казань.- Магариф,- 1993.- 145 с.
2. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. Под редакцией проф. / В.В. Меньшиков // М. Медицина.- 1987. – 365 c.
3. Минушкина Л.О. Генетические аспекты регуляции эндотелиальной функции при гипертонии/Л.О. Минушкина, Д.А. Затейщиков , Б.А.Сидоренко // Кардиология.-2000.-№3.-С. 68-76.
4. Минушкина Л.О. Гены эндотелиальных факторов и артериальная гипертония/Л.О. Минушкина // Рус. Мед. сервер - Новости кардиологии.-2003.-№11.
5. Митерева Д.Е., Агафонов В.Е. Модификация метода хемилюминисцентного анализа для оценки активности фагоцитов цельной крови сесибилизированных животных/ Д.Е. Митерева ., В.Е. Агафонов // Клин. лаб. диагностика.-2004.- №3.- С. 47-50.
6. Москаленко В.Ф., Коваленко В.М. Кардіологія в Україні: реальність і перспективи /В.Ф. Москаленко , В.М. Коваленко // Укр. кардіол. журн. – 2001. – № 1. – С. 5-10.
7. Павликова Е.П. Клиническое значение интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли α при ишемической болезни сердца /Е.П. Павликова, И.А. Мерай // Кардиология. – 2003. – № 8. – С. 68-71.
8. Поляков А.Б., В.В. Шишкин С-реактивній белок, как прогностичеcкий фактор у больных ишемической болезнью сердца /А.Б. Поляков В.В. Шишкин // Український кардіологічний журнал.-2006.-№1.-С.64-66.

43. Прилуцький А.С. Значение определения СРБ в патологии человека.

/Прилуцкий А.С.// ІІ Національний конгрес з імунології, алергології та імунореабілітації на тему «Сучасні досягнення клінічної імунології й алергології». Тези доповідей. Імунологія та алергологія.-2007.-№3.-С. 90.

1. Пухлик Б.М. Клиническая аллергологич в Украине. Состояние и нерешенные проблемы /Б.М. Пухлик // Імунологія та алергологія.-1998.-№1.- с. 14-25.
2. Расин А.М. Значение полиморфизма гена PPARγ в противо- воспалительной активности аторвастатина и розиглитазона /Расин А.М., Кайдашев И.П., Расин М.С. // Імунологія і алергологія.-2007. - №2.- С.16-18.
3. Расин А.М. Пероксисом пролифератор-активирующие рецепторы и их роль в системном воспалении, атерогенезе, артериальной гипертензии и хроническом обструктивном заболевании легких /А.М. Расин, И.П. Кайдашев, М.С. Расин // Український терапевтичний журнал.-2006.- №2.-С..100-108.
4. Расін О.М. Молекулярні механізми протизапальної дії глітазонів та статинів: роль PPAR-γ / О.М. Расін, І.П. Кайдашев, М.С. Расін// Міжнародний ендокринологічний журнал. -2007.-№6 (12).-С. 71-76.
5. Расін А.М. Функціональний стан моноцитів/макрофагів крові чоловіків з метаболічним синдромом та різними генетичними варіантами гена PPARγ / Расін А.М. // Проблеми екології та медицини.-2007.-Т.11.-№5-6.-С. 9-14.
6. Регуляція активності мембрани та процесів апоптозу лімфоїдних клітин тканиними пептидами /Під ред.. проф. І.П. Кайдашева // Полтава.- «Полімет».-2006.- С. 162.
7. Ройт А. Основы иммунологии // М.: Мир.- 1991.
8. Рязанов A.П., Аракелянц А.А., Юренев А.П.. Патогенез артериальной гипертонии в рамках метаболического синдрома/ A.П. Рязанов, А.А. Аракелянц, А.П. Юренев // Кардиология.- 2000.- т. 40.- №3.- С. 64-68.
9. Сепиашвили Р.И., Бережная Н.М.. Система иммунитета как регулятор тканевого гомеостаза /Р.И. Сепиашвили, Н.М. Бережная // Аллергология и иммунология.-2005.- №4.- с 445-455.
10. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма /А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление.-2002.- Т.1.-№1.-С..9-16.
11. Симбирцев А.С. Толл-белки: специфические рецепторы неспецифического иммунитета /А.С. Симбирцев // Иммунология.-2005.-№ 6.-С. 368-376.
12. Танчу Чуми Ж.К., Волненко Н.Б. Влияние цитокинов на прогрессирование сердечной недостаточности /Ж.К. Танчу Чуми , Н.Б. Волненко // Укр. кардіол. журн. – 2003. – № 2. – С. 64-66.
13. Терехов О.П. Иммунная система – эндогенная система питания многоклеточных организмов / О.П. Терехов // Иммунология.-2005.-№1.- С. 59-64.
14. Титов В.Н. Общность атеросклероза и воспаления специфичность атеросклероза как воспалительного процесса /В.Н. Титов // Российский кардиологический журнал.-1999.-№5.-С. 12-18.
15. Тяжелова В.Г. TRAIL- и WNT – сигнальные пути в апоптозе /В.Г. Тяжелова // Иммунология.-2005.-№6.-С.377-384.
16. Уманский С.Р. Апоптоз: молекулярные и клеточные механизмы / // Молекулярная биология, 1996, том. 30. вып. 3, с. 487-502.
17. Филев Л.В. Особенности функциональной активности моноцитов при остром вирусном гепатите /Филев Л.В., В.Г. Попов, И.В. Волчек и др. // Журнал микробиол.- 1985.-№8.- С. 61-65.
18. Фролов В.М. Проблемы иммуноэкологии: от синдрома повышенной утомляемости до синдрома повышенной усталости /В.М. Фролов, Н.М. Дранник // Імунологія та алергологія.-1998.-№1.- с. 63-82.
19. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы /Рахим Мусаевич Хаитов -М. -2001.-427 с.
20. Хэм А. Гистология /А.Хэм, Д. Кормак, перевод с англ. // М.- Мир.- 1983. – т.5.- Гл. II, С. 42-45.
21. Чеботарев В.Ф. Современные представления о механизмах аутоиммунного процесса. Аутоагрессия и проблема иммунореабилитации при эндокринной патологи /В.Ф. Чеботарев // Імунологія та алергологія.-1998.-№1.- с. 59-63.
22. Черешнев В.А. Фагоцитарный тест в ранней экспресс-диагностике некоторых острых вирусных инфекций /В.А. Черешнев, Е.И. Самоделкин, Э.С. Горовин.// Аллергология и иммунология.-2005.- №4.- с 504-507.
23. Чернушенко Е.Ф. Иммунология бронхиальной астмы /Е.Ф, Чернушенко // Укр. пульмон. журн. - 2000. - № 2.- Дополнение. - С. 19 – 21.
24. Чумак А.А. Имунологические аспекты регенерации / А.А. Чумак // Імунологія та алергологія.- 2002.-№2.-С. 23- 28.
25. Чучалин А.Г. Хронический обструктивный бронхит. В кн.: Хронические обструктивные болезни легких. /А.Г.Чучалин // М. ЗАО «Издательство БИНОМ».- 1998.-с 34-49.
26. Ярилин А.А. Апоптоз и его место в иммунных процессах / А.А. Ярилин // Иммунология 1996, т. 6, с. 10-23.
27. Agarwal A.K. A novel heterozygous mutation in peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene in a patient with familial partial lipodystrophy /Agarwal A.K., Garg A. // J Clin Endocrinol Metab.-2002.- 87.- P.408–411.
28. Agostini М. Tyrosine Agonists Reverse the Molecular Defects Associated with Dominant-Negative Mutations in Human Peroxisome Proliferator-Activated Receptor /Agostini М., Gurnell М., Savage В. at al. // Endocrinology.- 2004.- Vol. 145.- No. 4.- P. 1527.



1. **Ajuwon K. and Michael E. Spurlock.** Adiponectin inhibits LPS-induced NF-В activation and IL-6 production and increases PPAR2 expression in adipocytes / **K. Ajuwon and Michael E. Spurlock**  // Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.- 2004.-v.16.-P.12.



74. Alexander CM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older /Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. // Diabetes.- 2003;- v.52.- P. 1210-1214.

1. Al Lawati J.A. Prevalence and 10-year secular trend of obesity /Al Lawati J.A., Jousilahti P.J. // Oman Saudi Med J. -2004.- v.25.- P. 346-351.

76. Al-Shali K. Z. **Genetic Variation in PPARG Encoding Peroxisome Proliferator-Activated Receptor {gamma} Associated With Carotid Atherosclerosis /**Al-Shali K. Z., House A. A., Hanley A. J.G.  **//** Stroke.- 2004.- v. 35(9). - P. 2036 – 2040.

77. Altshuler D. The common PPARgamma Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes /Altshuler D., Hirschhorn J.N., Klannemark M. Et al. // Nat Genet.-2000.- v.26.-P. 87-99.

78. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease // Am J Respir Crit Care Med.- 1995.- v.152.- P.77-120.

79. Andrulionyte, L. Common polymorphisms of the PPAR-gamma2 (Pro12Ala) and PGC-1alpha (Gly482Ser) genes are associated with the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes in the STOP-NIDDM trial /Andrulionyte, L., Zacharova, J., Chiasson, J.L. et al. // Diabetologia. – 2004.- v.**47.-P.** 2176-2184.

80. Asada K. Antiinflammatory roles of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in human alveolar macrophages / K., Asada, S.Sasaki , T. Suda et al. // Am J Respir Crit Care Med.- 2004.- v. 169.- P.195–200.

81. Barroso I. Dominant negative mutations in human PPAR are associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension /Barroso I., Gurnell M., Crowley V.E.F. et al. // Nature.-1999.- 402.- P. 880–883.



1. Belvisi, M. G. Induction of cyclo-oxygenase-2 by cytokines in human cultured airway smooth muscle cells: novel inflammatory role of this cell type /Belvisi, M. G., Saunders M. A., Haddad E. Bet al. // Br. J. Pharmacol.- 2002.-№ 120.-Р. 910-17.
2. Benson S., Harrihar A. Pershadsingh C.I. Identification of Telmisartan as a Unique Angiotensin II Receptor Antagonist With Selective PPAR–Modulating Activity /Benson S., Harrihar A. Pershadsingh C.I. et al. // Hypertension.-.2004.-v.43.-P.993-97.



1. Bickel C. Relation of markers of inflammation (C-reactive protein, fibrinogen, von Willebrand factor, and leukocyte count) and statin therapy to long-term mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease /[Bickel C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Bickel%20C%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_RVAbstractPlus), [Rupprecht HJ](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Rupprecht%20HJ%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_RVAbstractPlus), [Blankenberg S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Blankenberg%20S%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_RVAbstractPlus). // Am.J.Cardiol.-2002.-v.89.-P**.**901–908.
2. Bishop-Bailey D., Hla T. Endothelial cell apoptosis induced by the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) ligand 15-deoxy-Delta12, 14-prostaglandin J2 /Bishop-Bailey D., Hla T. et al. // J. BiolChem.-1999.-v.274.-P.17042-17048.

86. Birrell B.A. PPAR-gamma agonists as therapy for diseases involving airway neutrophilia/Birrell B.A., Patel HJ, McCluskie K. et al. // Eur Respir J.- 2004.-.24.-P. 18–23.

**87. Blüher M., Lübben G, Paschke R.** Analysis of the Relationship Between the Pro12Ala Variant in the PPAR-2 Gene and the Response Rate to Therapy With Pioglitazone in Patients With Type 2 Diabetes /**Blüher M., Lübben G, Paschke R. et al.** // Diabetes Care.- 2003.- v.26.-P. 825-831.



**88. Bodles A.M., VarmaМ., Yao-BorengasserA*.*** Pioglitazone induces apoptosis of macrophages in human adipose tissue /**Bodles A.M., VarmaМ., A*.*Yao-Borengasser et al.** *//* J. Lipid Res.-2006.-v/47.-P.2080-2088.

89. Boitier E., Gautier J-C. and Roberts R.. Advances in understanding the regulation of apoptosis and mitosis by peroxisome-proliferator activated receptors in pre-clinical models: relevance for human health and disease /Boitier E., Gautier J-C. and Roberts R. et al // Comparative Hepatology -2003.-v. 2. P.-3-21.

90. [Bonofiglio D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_AbstractPlus&term=%22Bonofiglio+D%22%5BAuthor%5D). . Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activates p53 gene promoter binding to the nuclear factor-kappaB sequence in human MCF7 breast cancer cells /[Bonofiglio D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Bonofiglio%20D%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_RVAbstractPlus), [Gabriele S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Gabriele%20S%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_RVAbstractPlus), [Aquila S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Aquila%20S%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_RVAbstractPlus), et al. //[Mol Endocrinol.](javascript:AL_get(this,%20'jour',%20'Mol%20Endocrinol.');) -2006.- v. 20 (12).-P/ 3083-92.

91.  [Caramori](file:///D:\p\search?tb=art&qt=%22Maria+Luiza+Caramori%22) M.L. The human peroxisome proliferator-activated receptor [gamma]2 Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes - PPAR[gamma]2 / [Caramori](file:///D:\p\search?tb=art&qt=%22Maria+Luiza+Caramori%22) M.L. [Canani](file:///D:\p\search?tb=art&qt=%22Luis+Henrique+Canani%22) L. H.,[Costa](file:///D:\p\search?tb=art&qt=%22Luciana+A.+Costa%22) L.A., [Gross](file:///D:\p\search?tb=art&qt=%22Jorge+Luiz+Gross%22) H.G.// Brief Genetics Reports. Diabetes.-  2003.- P. 2003-2012.

92. Charriere, G. Preadipocyte conversion to macrophage. Evidence of plasticity /[Charrière G](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Charri%C3%A8re%20G%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_RVAbstractPlus), [Cousin B](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Cousin%20B%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_RVAbstractPlus), [Arnaud E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Arnaud%20E%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_RVAbstractPlus).et al. // J. Biol. Chem.- 2003. - v.278.- P. 9850-9855.

93. Chattopadhyay N. Expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARS) in human astrocytic cells: PPARgamma agonists as inducers of apoptosis /Chattopadhyay N., Singh D.P., Heese O., et al. // J. Neurosci Res.- 2000.-v. 61.- P. 67-74.

94. Chinetti, G. Activation of peroxysome proliferator-activated receptors and induces apoptosis of human monocyte-derived macrophages /Chinetti, G., Griglio S., Antonuccio M. et al. // J. Biol. Chem.- 1998.- v.273.- P. 25573.



95. Chung, K. F., Induction of eotaxin expression and release from human airway smooth muscle cells by IL-1 and TNF: effects of IL-10 and corticosteroids /K Fan Chung, Hema J Patel, Emma J Fadl et al. // Br. J. Pharmacol.-1998.- № 127.- Р.1145.



96. Clark R.B. The role of PPARs in inflammation and immunity /Clark R.B. at al. // Journal of Leukocyte Biology.- 2002.- v. 71.- P. 112-117.

1. Clarke, D.L. PPAR mediates inhibition of macrophage responses to LPS stimulation /Clarke, D. L., Patel H. J., Mitchell J. A. et al. // J. Immunol. 2001.- v.174.- P. 1776-81.



98. Clarke, D. L. Regulation of the release of colony-stimulating factors from human airway smooth muscle cells by prostaglandin E2 /Clarke, D. L., Patel H. J., Mitchell J. A et al.// Br. J. Pharmacol.-2001.-№ 133.-Р.40.

99. Clarke R.B. The nuclear receptor PPAR and immunoregulation: PPAR mediates inhibition of helper T cell responses /Clarke R. B., Bishop-Bailey D., Estrada-Hernandez T.et al.// J. Immunol. 2000.- v.164.- P. 1346.



100. Collins A.R. PPARgamma ligands attenuate angiotensin-II accelerated atherosclerosis in male low density lipoprotein receptor deficient (LDLR-/-) mice/Collins A.R., Noh G., Hsueh W.A., Law R.E. // Diabetes.- 2001.-v. 50.- P. 149- 156.

101. Colotta F. Modulation of granulocyte survival and programmed cell death by cytokines and bacterial products/Colotta, F., Re F., Polentarutti N. et al. // Blood.- 1992.-№ 80.-Р.2012.

102..Cossrow N, Ethnic issues in obesity and obesity-related comorbidities /Cossrow N, Falkner B. Race at al. // J Clin Endocrinol Metab.- 2004.-v.89.- P. 2590-2594.

1. Cousin, B. A role for preadipocytes as macrophage-like cells /Cousin, B. et al. // FASEB J.-1999.-v.13. P.305-312.
2. Cuzzocrea S. The cyclopentenone prostaglandin 15-deoxy-Delta(12,14)- prostaglandin J(2) attenuates the development of acute and chronic inflammation /Cuzzocrea S., Wayman N., Mazzon E // Mol Pharmacol. -2002.- v. 61.-№ 5.- Р.997–1007
3. Dandona, P. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes /Dandona, P., Aljada, A., and Bandyopadhyay, A. Et al. // Trends Immunol. -2004.-v. 25.- P. 4-7/

106. Daynes, R.A. Emerging roles of PPARs in inflammation and immunity / Daynes, R.A., Jones, D.C. // Nat. Rev. Immunol*.*- 2002.-v.2.- P.748-759.

107. De Bacquer D. Overweight and obesity in patients with established coronary heart disease: are we meeting the challenge? /De Bacquer D., De Backer G., Cokkinos D. // Eur Heart J.- 2004.-v. 25.- P. 121-128.

108. Deeb S.S. Pro12Ala substitution in PPAR associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity /Deeb S.S., Fajas L., Nemoto M. // *Nat Genet.-* 1998.- v.20.- P. 284–287.



109. Desvergne B. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism /Desvergne B., Wahli W. // Endocr. Rev.- 1999 .- v.20.- P.649–688

110. Desvergne B. Be Fit or Be Sick: Peroxisome Proliferator-Activated Receptors Are Down the Road /Desvergne B., Michalik L., Wahli W // Molecular Endocrinology.-2004.- v. 18.- № 6. P. 1321-1332

**111. Devchand P.R.** Oxidative Stress and Peroxisome Proliferator–Activated Receptors/**Devchand P.R., Ziouzenkova Q. and Plutzky J.** // Circulation Research.-. 2004.- v. 95.- P. 1137.

112. Di Gregorio G. B. Expression of CD68 and macrophage chemoattractant protein-1 genes in human adipose and muscle tissues: association with cytokine expression, insulin resistance, and reduction by pioglitazone /Di Gregorio G. B., A. Yao-Borengasser, N. Rasouli, V. // Diabetes.*-* 2005.-*v.*  **54 .-P.**  2305–13.

113. Duez H. PPARS in inflammation, atherosclerosis and thrombosis /Duez H. // J Cardiovasc Risk.2001.-v. 8-P. 187–194.

114. Einhorn D. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome /Einhorn D., Reaven G.M., Cobin R.H. et al. // Endocr Pract.- 2003.-v.9.-P.237-252.

115. Engeli, S. et al. The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? /Engeli, S. et al. // Int. J. Biochem. Cell Biol-2003.- v. 35.- P. 807-825.

116. Festa A. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) /Festa A., Agostino R. Howard G. et al. // Circulation.- 2000.-v.102.-P. 42-47.

117. Fonseca V.A. Management of diabetes mellitus and insulin resistance in patients with cardiovascular disease /Fonseca V.A.// Am J Cardiol.- 2003.-v.18.-92(4A).- P. 50J-60J.

118. Ford E.S. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey /Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H. et al.// JAMA. -2002.- v. 287.- P. 356-359.

119. Garkavaya K.G. Functіonal dependents of G1- and G2-lymphoіd chalons from theіr chemіcal composіtіon /Garkavaya K.G., Radlovskaya Z.T., Bordonos V.G. //14-th Іnternatіonal Congress of Bіochemіstry. Prague (Czechoslovakіa), 1988. v.-1. -P. 181.

120. Getz G. S. Bridging the innate and adaptive immune systems /Getz G. S. // Journal of Lipid Research.- 2005.- Vol. 46.- P. 619-622.

121. Ghazzi M.N. Cardiac and glycemic benefits of troglytazone treatment in NIDDM. / Ghazzi M.N., Perez J.E., Antonucchi T.K. et al. - The Troglitazone Study Group. // Diabetes.- 1997.- 46.- P. 433-439.

122. Genest J. Preventive cardiology: Move over low density lipoprotein cholesterol, hello C-reactive protein? /Genest J.// Can J Cardiol.- 2004.- Vol 20.- Suppl. P. 89B-92В.

123. Genolet R. PPARs as Drug Targets to Modulate Inflammatory Responses? /Genolet R., Wahli W., Michalik L.// Curr Drug Targets Inflamm Allergy. -2004.- v. 3(4).-P. 361-75.

124. Ginsberg H. N. The metabolic syndrome: targeting dyslipidaemia to reduce coronary risk /Ginsberg H. N., Stalenhoef A .F.// J. Cardiovasc. Risk. -2003.- v.10.- P. 121.

125. [Glass C.K](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Glass%20CK%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_RVAbstractPlus). The coregulator exchange in transcriptional functions of nuclear receptors /[Glass C.K](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Glass%20CK%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_RVAbstractPlus)., [Rosenfeld M.G](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Rosenfeld%20MG%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_RVAbstractPlus). //[Genes Dev.](javascript:AL_get(this,%20'jour',%20'Genes%20Dev.');)- 2000.- v. 15.-№14(2).-Р.121-41

126. Glass C.K. Potencial roles of the PPARgamma in macrofphage biology and atherosclerosis /Glass C.K.// J. Endocr.- 2001.- v.169. P. 461-464.

127. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. National Institutes of Health. NHLBI/WHO Workshop Report. June 2003.

128. **Go H.** PPAR and PPAR activators suppress the monocyte-macrophage apoB-48 receptor /**Go H., Kobayashi Y., Brown M.L. at al** // Journal of Lipid Research.-2003.- Vol. 44.- P. 1224-1231.



129. Goke R. PPARγ in regulation of lymphocytes apoptosis /Goke R.// Cell Immunol .-2002.-v. 201.- P.77-82.

130. Graf K. Troglitazone inhibits angiotensin II-induced DNA synthesis and migration in vascular smooth muscle cells /Graf K., Xi X.P., Hsueh W .A. // FEBS Lett.-1997.- 4v00.- P.119–121.

131. Grip O. Atorvastatin activates PPAR-gamma and attenuates the inflammatory response in human monocytes /Grip, O, Janciauskiene A., Lindgren, S.S.// Dublin Core Metadata.- 2002.-v. 09.- P. 20.

132. Grundy S.M. Inflammation, hypertension, and the metabolic syndrome /Grundy S.M. // JAMA.- 2003- v.90- P. 3000-3001.

133. Grundy S. M. What is the contribution of obesity to the metabolic syndrome? /Grundy S. M. // Endocrinol Metab Clin North Am.- 2004.- v. 33.- P. 267-282.

134. Grundy S.M. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition /Grundy S.M., Brewer H.B. Jr., Cleeman J.// Circulation.- 2004.- v. 109.- P. 433-438.

135. Gu L. Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice /Gu L., Okada Y., Clinton S.K. et al. // Mol Cell.- 1998.-v. 2.- P. 275–281.

**136. Gurnell M.** The Metabolic Syndrome: Peroxisome Proliferator-Activated Receptor and Its Therapeutic Modulation /**Gurnell M., David B. Savage, V. et al.** // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism// 2003.-Vol. 88.- No. 6.- P. 2412-2421.



137. Gutierrez-Fisac J.L. Prevalence of overweight and obesity in elderly people in Spain /Gutierrez-Fisac J.L., Lopez E., Banegas J.R., // Obes Res. 2004v. 12.-P. 710-715.

138. Guyton K. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists modulate macrophage activation by gram-negative and gram-positive bacterial stimuli /Guyton K. Zingarelli B., Ashton S. at al. // Shock. -2003.- v. 20(1). P. 56-62.

139. Haffner S.M. Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels: subgroup analyses in the Scandinavian Simvastatin Survival Study /Haffner S.M., Alexander C.M., Cook T.J. et al. // Arch Intern Med.- 1999.- v.159.-P. 2661-2667.

140. Han J. Pitavastatin Downregulates Expression of the Macrophage Type B Scavenger Receptor, CD36 /Han J. et al. // Circulation. -2004.-v.109.- P. 790-796.

141. Harris S. G. The nuclear receptor PPAR is expressed by mouse T lymphocytes and PPAR agonists induce apoptosis /Harris, S. G., Phipps R. P. // Eur. J. Immunol. 2001.- v. 31.- P. 1098



142. Hedley A.A.Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002 /Hedley A.A., Ogden C.L., Johnson C.L. et al. // JAMA. 2004.-v.291.- P. 2847-2850.

143. Hegele R. Unbuckling lipodystrophy from insulin resistance and hypertension /Hegele R.. and Todd L.// J. Clin. Invest.-2004.- 114.- P.163-165.

144. Hegele R.A. PPARG F388L, a transactivation-deficient mutant, in familial partial lipodystrophy /Hegele R.A., Cao H., Frankowski C. et al. // Diabetes.-2002.-51.-P.3586–3590.

145. [Hong G](javascript:if(window.name=='')%20%7b%7b%20window.location.href='./nil';%20%7d%7d%20else%20%7b%7b%20pm_author(%22Hong+G%22);%20%7d%7d). PPAR gamma-dependent anti-inflammatory action of rosiglitazone in human monocytes: suppression of TNF alpha secretion is not mediated by PTEN regulation /[Hong G](javascript:if(window.name=='')%20%7b%7b%20window.location.href='./nil';%20%7d%7d%20else%20%7b%7b%20pm_author(%22Hong+G%22);%20%7d%7d)., [Davis B](javascript:if(window.name=='')%20%7b%7b%20window.location.href='./nil';%20%7d%7d%20else%20%7b%7b%20pm_author(%22Davis+B%22);%20%7d%7d)., [Khatoon N](javascript:if(window.name=='')%20%7b%7b%20window.location.href='./nil';%20%7d%7d%20else%20%7b%7b%20pm_author(%22Khatoon+N%22);%20%7d%7d). at al. // [Biochem Biophys Res Commun.](javascript:AL_get(this,%20'jour',%20'Biochem%20Biophys%20Res%20Commun.');)- 2003.- v.303(3).- P. 782-7.

146. Hotamisligil, G.S. Inflammation, TNFalpha, and insulin resistance /Hotamisligil, G.S. // Diabetes mellitus: a fundamental and clinical text. D.T.S. LeRoith and J.M. Olefsky, editors. 3rd edition. Lippincott, Williams and Wilkins. New York, New York.-USA. -2004.- P. 953–962

147. Hotamisligil, G.S., Shargill, N.S., and Spiegelman, B.M. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. Science /Hotamisligil, G.S., Shargill, N.S., and Spiegelman, B.M. // -1993.-v.259.- P. 87-91.

148. Hsueh W.A. Role of endothelial dysfunction in insulin resistance /Hsueh W.A. , Quinones M.J..// Am J Cardiol.- 2003..- v. 92.-10J-17J.

149. Hsueh W.A. Control of vascular cell proliferation and migration by PPAR-[gamma] /Hsueh W.A. // Diabetes Care.-1990- v. 5- P.1-18.

150. Hu F.B. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes /Hu F.B., Stampfer M.J., Haffner S.M. et al.// Diabetes Care. -2002.- v. 25.- P.1129-1134.

151. Hume D.A. The mononuclear phagocyte system revisited /Hume D.A., Ian L. Ross, S. Roy Himes at al. // J. Leukoc. Biol.- 2002.-v.72-.P. 621-627.

152. Isomaa B. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome / Isomaa B., Almgren P., Tuomi T., at al. // Diabetes Care 2001.- 24.-P.683–689.

153. Issemann I, Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators /Issemann I, Green S. // Nature.- 1990.- № 347.-Р.:645–658.

154. Jiang, C., A. T. Ting, B. Seed.. PPAR- agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines /Jiang, C., A. T. Ting, B. Seed.. // Nature.- 1998.- v. 391.- P. 82.



155. Kang E.S., So Young Park, Kim H. Effects of Pro12Ala polymorphism of peroxisome proliferator-activated receptor 2 gene on rosiglitazone response in type 2 diabetes /Kang E.S., So Young  Park, Kim H. et al.// Clinical Pharmacology & Therapeutics.- 2005.-v. 78.-P.202–208..



156. Kawahito Y. 15-deoxy-delta(12,14)-PGJ(2) induces synoviocyte apoptosis and suppresses adjuvant-induced arthritis in rats /Kawahito Y., Kondo M., Tsubouchi Y. et al. // 2000.-v.106(2).- P.189-97.

157. Kennedy R.L. Obesity in the elderly: who should we be treating, and why, and how? /Kennedy R.L., Chokkalingham K., Srinivasan R.// Curr Opin Clin Nutr Metab Care. -2004.-v. 7.- P. 3-9.

158. Kern, P.A. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase /Kern, P.A. et al. // J. Clin. Invest.- 1995.-95.- P. 2111-2119.

159. Kent S.M. Effect of atorvastatin and pravastatin on serum C-reactive protein /Kent S.M. et al. // Am Heart J.- 2003.-v. 145. P. e8 –e12.

160. Khovidhunkit W. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host [review] /Khovidhunkit W. et al. // J. Lipid Res.- 2004. –v. 45.- P. 1169-1196.

161. Ki Hoon Han HMG-CoA Reductase Inhibition Reduces Monocyte CC Chemokine Receptor 2 Expression and Monocyte Chemoattractant Protein-1–Mediated Monocyte Recruitment In Vivo /Ki Hoon Han, Ryu J. Kyung Hee Hong et al. // Circulation.-. 2005.- v.111- P. 1439-1447.

162. Kliewer, S.A. Differential expression and activation of a family of murine peroxisome proliferator-activated receptors /Kliewer, S.A., Forman, B.M., Blumberg, B. Et al. // Proc Natl Acad Sci USA.- 1994.- v. 91.- P. 73557359



163. Knethen A. Monocytes/Macrophages Down-Regulates p47phox and Attenuates the RespiratoryBurst /Knethen A. von, Brüne B.// The Journal of Immunology.- 2002.-v.169.- P. 2619-2626.

164. Kolak М. Effect of chronic rosiglitazone therapies on gene expression in human adipose tissue in vivo in patients with type 2 diabetes /Kolak М. at. al.// J of clinical Endocr. and Metabol.- 2006.- v. 92.№ 2.- Р. 720-724.

165. Kuivenhoven J.A. The role of a common variant of the cholesteryl ester transfer protein gene in the progression of coronary atherosclerosis /Kuivenhoven J.A., Jukema J.W., Zwinderman A.H. et al. // N. Engl. J. Med.-1998.- 338.- P.86-93.

166. Lakka H.M. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men /Lakka H.M., Laaksonen D.E., Lakka T.A.// JAMA.- 2002.-v.288.-P. 2709-2716.

167. Lastra A. New Pharmacological Perspectives and Therapeutic Potential of PPAR-γ Agonists /Alarcon de la Lastra, S. Sanchez-Fidalgo, at al. // Current Pharmaceutical Design.- 2004.- V. 10.- N. 28.- P 23-27.

168. Lehmann, J.M. Antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma) /Lehmann, J.M.// J. Biol. Chem*.*- 1995.- v. 270.-P. 12953-12956.

169. Lehmann, J.M. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition /Lehmann, J.M.// Circulation - 2004.- v. 109.-P. 433-438.

170. Li, A.C. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands inhibit development of atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. /Li, A.C., Brown, K.K., Silvestre, M.J. // Atherosclerosis.- 2000.- 106.-: P. 523531.



171. Licastro F. Innate immunity and inflammation in ageing: a key for understanding age-related diseases /Licastro F., Candore G. Domenico Lio at al. // Immun Ageing.-2005.-v.2.-P.8-15.

172. Ling Tao Peroxisome proliferator-activated receptor- in macrophages lipid homeostasis /Ling Tao, Hui-Rong Liu, Erhe Gao et al. // Trends Endocrinol Metab.- 2002.- 13.- P. 331–335.



173. Malecki T.M. The Pro12Ala polymorphism of PPARγ2 gene and susceptibility to type 2 diabetes mellitus in a Polish population /Malecki T.M., Fray J., Klupa T. // Diabetes Res. Clin. Practice 2003.- V. 62. - Is. 2.- P. 105 – 111.

174. Martin G. Statin-induced inhibition of the Rho-signaling pathway activates PPARalpha and induces HDL apoA-I /Martin G./ J Clin Invest*.-* 2001.-v. 107:-P. 1423–1432.

175. Maseri A. Inflammation in acute coronary syndromes /Maseri A., Cianflone D.// Eur. Heart J. – 2002. – Vol. 4. (Suppl. B). – P. 8-13.

176. Masugi, J. Inhibitory effect of a proline-to-alanine substitution at codon 12 of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma 2 on thiazolidinedione-induced adipogenesis /Masugi, J., Tamori, Y., Mori. // Biochem. Biophys. Res. Commun. -2000.-v.**268.-P.** 178-182.

177. Mathew C.C. Methods in Molecular Biology /Mathew C.C./ /Walker J. (ed.). New York 1984.-v.2.-P.31-34.

178. Memisoglu, A. Prospective study of the association between the proline to alanine codon 12 polymorphism in the PPARgamma gene and type 2 diabetes /Memisoglu, A. et al. // DiabetesCare.-2003.-v.**26.-P.**2915-2917.

179. Miller, C. et al. Tumor necrosis factor-alpha levels in adipose tissue of lean and obese cats /Miller, C. et al.// J. Nutr.- 1998.-v. 128(Suppl. 12).-P. 2751S-2752S.

180. Mitchell B.D. Genetic and environmental contributions to cardiovascular risk factors in Mexican Americans /Mitchell B.D., Kammerer C.M., Biangero J. et al. // Circulation.-1096.-94.-P. 2159-2170.

181. Moller, D.E. Role of PPARs in the regulation of obesity-related insulin sensitivity and inflammation /Moller, D.E., and Berger, J.P. // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.- 2003.–v.27.-Suppl.3.-P.17-21.

182. Momoi A., Murao K., Imachi H.. Inhibition of monocyte chemoattractant protein-1 expression in cytokine-treated human lung epithelial cells by thiazolidinedione /Momoi A., Murao K., Imachi H. et al.// Chest.- 2001.-v.120.- P.1293–1300.

183. [Moore K.J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Moore+KJ%22%5BAuthor%5D). The role of PPAR-gamma in macrophage differentiation and cholesterol uptake /[Moore K.J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Moore+KJ%22%5BAuthor%5D)., [Rosen E.D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Rosen+ED%22%5BAuthor%5D)., Fitzgerald M.L. at al. // Nat Med.- 2001.-№ 1.- Р.41-7.

184. Mori H. Pro12 [right arrow] Ala substitution in PPAR gamma: is associated with resistance to development of diabetes in the general population: possible involvement in impairment of insulin secretion in individuals with type 2 diabetes /Mori H,, Ikegami H., Kawaguchi Y. et al. // Diabetes.- 2001.- 50.- P. 891-894.

185. Muller I.E. Ligands for peroxisome proliferator-activated receptor gamma and retinoic acid receptor inhibit growth and induce apoptosis of human breast cancer cells in vitro and in BNX mice /Muller I.E., Koshizuka K, Williamson E.A. et al. // Proc Natl Acad SciUSA.-1998.-v.95.- P8806-8811.

186. Nakamura Y. Inhibitory action of insulin-sensitizing agents on calcium channels in smooth muscle cells from resistance arteries of guinea-pig /Nakamura Y, Ohya Y, Onaka U. et al. // Br J Pharmacol. 1998.- 123.- P.675–682.

187. Naitoh T., M. Kitahara and N. Tsuruzoe The effect of activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARγ) on human monocyte function: PPARγ ligands do not inhibit tumor necrosis factor-α release in human monocytic cell line THP-1 /Naitoh T., M. Kitahara and N. Tsuruzoe et al. // Cell Biology and Toxicology.- 2000.-v.16-N.2.-P. 131-135.

188. Nencioni А. Ro1e of Peroxisome Proliferator­Activated Receptor Н and Its Ligands in the Соntго1 of Immune Responses /Nencioni А., Wesselbach S., Brossart Р. et al. // CritRevImmunol.-2003.-v. 23.-р. 3-16

189. Neve, B. P. PPAR agonists inhibit tissue factor expression in human monocytes and macrophages /Neve, B. P., Corseaux D., Chinetti G.// Circulation.- 2001.- v. 10.- P. 207-216.



190. Nie M. Differential regulation of chemokine expression by peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists: Interactions with glucocorticoids and beta 2-agonists /Nie M., Corbett L., Knox A. J. et al. // J. Biol Chem.- 2004.- №324.-Р. 47.

191. Nissen S.E. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease /Nissen S.E., Tuzcu E.M., Schoenhagen P. et al. // N Engl J Med.- 2005.-v.352.- P. 29-38.

192. Oates, J.C. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists: potential use for treating chronic inflammatory diseases /Oates, J.C., Reilly, C.M., Crosby, M.B., Gilkeson, G.S.// Arthritis Rheum.- 2002.- v.46.-P. 598605.



193. Oh, E.Y. Significance of Pro12Ala mutation in peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 in Korean diabetic and obese subjects /Oh, E.Y. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab.-2000.-v. **85.-P.** 1801-1804.

194. Oram J.F. Tangier disease and ABCA1 /Oram J.F.// Biochim Biophys Acta.- 2000.-v. 1529.-P. 321–330.

195. Padilla J. Peroxisome proliferator activator receptor-gamma agonists and 15-deoxy-Delta(12,14)(12,14)-PGJ(2) induce apoptosis in normal and malignant B-lineage cells/Padilla J., Kaur K., Cao H.J. et al. //J Immunol.- 2000.- v. 165.- P. 6941-6948.

196. Patel H.J., Maria G., Belvisi D. Activation of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors in Human Airway Smooth Muscle Cells Has a Superior Anti-inflammatory Profile to Corticosteroids: Relevance for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Therapy /Patel H.J., Maria G., Belvisi D.// Journal of Immunology.-2003.- № 170.- Р. 2663-2669.

197. Patel, H. J. Constitutive expressions of type I NOS in human airway smooth muscle cells: evidence for an antiproliferative role /Patel, H. J., M. G. Belvisi, L. E./ Donelly N. A. et al.// FASEB J.-1999.-№13.-Р.1810.

197. Patterson P.D. Obesity and physical inactivity in rural America /. Patterson P.D., Moore C.G., Probst J.C. et al. // J Rural Health. -2004.- v.20.-P. 151-159.

199. Peto R. Mortality from tobacco in developed countries: indirect estimation from national vital statistics /Peto R., Lopez A.D., Boreham J. et al.// Lancet. –-.1992.-v. 339.- P. 1268-1278.

198. Peraldi, P. Thiazolidinediones block tumor necrosis factor-alpha-induced inhibition of insulin signaling /Peraldi, P., Xu, M., Spiegelman, B. M.. et al.// J. Clin. Invest.- 1997.-v. 100.-P.1863-1869.

199. Pickup, J.C. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes /Pickup, J.C. // Diabetes Care.- 2004. –v. 27.- P. 813-823.

200. Pinterova D. The frequency of alleles of the Pro12Ala polymorphism in PPARgamma2 is different between healthy controls and patients with type 2 diabetes /Pinterova D, Cerna M, Kolostova K. at al. // Folia Biol (Praha).- 2004.-v. 50(5).- P.153-6.

201. Poirier O. The Pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 gene is not associated with postprandial responses to glucose or fat tolerance tests in young healthy subjects: the European Atherosclerosis Research Study II. /Poirier O. at al. // J. Mol. Med. 2004.- v. **78.- P.** 346-351.

**202. Poulsen P. Impact of two common polymorphisms in the PPAR[gamma] gene on glucose tolerance and plasma insulin profiles in monozygotic and dizygotic twins: thrifty genotype, thrifty phenotype, or both /Poulsen P. at al. //** Nature Medicine.- 2002.- v. 8.-P. 1218 - 1226

203. Pradhan A. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus /Pradhan A., Manson J., Rifai N. // JAMA.- 2001.- v. 286.- P.327-334.

204. Ptasinska,A. Nitric oxide activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma through a p38 MAPK signaling pathway /Ptasinska,A., Wang, S., Zhang, J. // FASEB J. 2007.-v.21(3) P. 950-61.

205. Rami B. Prevalence of overweight and obesity in male adolescents in Austria between 1985 and 2000. A population based study /Rami B, Schober E, Kirchengast S. // J Pediatr Endocrinol Metab.- 2004.-v.17. P. 67-72.

206. Rezaie-Majd A. Simvastatin reduces expression of cytokines interleukin-6, interleukin-8, and monocyte chemoattractant protein-1 in circulating monocytes from hypercholesterolemic patients /Rezaie-Majd A et al.// Arterioscler Thromb Vasc Biol.-2002.-v.22.-P.1194–1199

207. Ricote M. The peroxisome proliferator- activated receptor- is a negative regulator of macrophage activation /Ricote M., Li A.C., Willson T.M. et al. // Nature. -1998.-V. 391.P.79–82.



208. Ricote M. Decoding transcriptional programs regulated by PPARs and LXRs in the macrophage: effects on lipid homeostasis, inflammation, and atherosclerosis /Ricote M., Valledor A.F., Glass C.K. et al. // Arterioscler Thromb Vasc Biol- 2004.- v.24.- P.230–239.

209. Ridker P.M. Alanine for proline substitution in the peroxisome proliferator-activated receptor -2 (PPARG2) gene and the risk of incident myocardial infarction /Ridker P.M., Cook N.R., Cheng S. et al.// Arterioscler Thromb Vasc Biol.-2003.- 23.- P.859–863.



210. Ridker, P.M. Prospective study of C-reactive protein and risk of future cardiovascular events among apparently healthy women /Ridker, P.M., Buring J.F., Shih J. et al. // Circulation.-1998 v.98.-P.731-733.

211. Ridker P.M. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men /Ridker P.M., Cushman M., Stampfer M.J. et al.// New Engl J Med.-. 1997.- v.336. P. 973-979.

212. Ridker P.M. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent events (CARE) Investigators /Ridker P.M., Rifai N., Pfeffer M.A. et al.// Circulation.- 1998.-V.98.p.839-44.

213. Reaven G.M.. Banting lecture. Role of insulin resistance in human disease/Reaven G.M. // Diabetes.-1988.-v.37.-P.1595-1607.

214. Rio-Navarro B.E. The high prevalence of overweight and obesity in Mexican children Rio-Navarro B.E., Velazquez-Monroy O., Sanchez-Castillo C.P. et al. // Obes Res.- 2004.-V. 12. p. 215-223.

215. Roberts A. Class III obesity continues to rise in African-American women /Roberts A., King J., Greenway F. et al. // Obes Surg. - 2004.-V.14.-p. 533-536.

216. Rosen E.D. The role of PPAR-gamma in macrophage differentiation and cholesterol uptake /Rosen E.D., Fitzgerald M.L., Randow F. at al. // Nat Med.- 2001.-v. 7.- P. 41–47.

217. Rotondo D. Prostaglandin and PPAR control of immune cell function /Rotondo D., Davidson J.// Immunology.-2002-V.105.- P.20.

218. Ruiz-Velasco N. Statins upregulate CD36 expression in human monocytes, an effect strengthened when combined with PPAR-γ ligands: Putative contribution of Rho GTPases in statin-induced CD36 expression /Ruiz-Velasco N. Djmniguez A.; Vega M. et al.// Biochemical pharmacology.- 2004.- vol. 67.- №2,- pp. 303-313.

219. Saltiel A.R. Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type II diabetes /Saltiel A.R., Olefsky J.M.// Diabetes.- 1996.- v. 45. P.1661–1669.

220. Semple R.K. PPAR and human metabolic disease /Semple R.K., Krishna V., Chatterjee K. and Stephen O’Rahilly // J. Clin. Invest.- 2006.-v.116.- P. 581-589



221. Satoh H. Thiazolidinediones suppress endothelin-1 secretion from bovine vascular endothelial cells: a new possible role of PPAR on vascular endothelial function /Satoh H., Tsukamoto K., Hashimoto Y et al. // Biochem Biophys Res Comm.- 1999.- v. 254.- P.757–763.



222. Saunders, M.A. Release of granulocyte-macrophage colony stimulating factor by human cultured airway smooth muscle cells: suppression by dexamethasone /Saunders, M. A., Mitchell J. A., Seldon P. M.. et al. // Br. J. Pharmacol.-1997.-№ 120. Р. 545.

223. [Savage](http://www.findarticles.com/p/search?tb=art&qt=%22David+B.+Savage%22) D B. Human metabolic syndrome resulting from dominant-negative mutations in the nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor-[gamma] - Metabolism and Signal Transduction. /[Savage](http://www.findarticles.com/p/search?tb=art&qt=%22David+B.+Savage%22) D B.,   [Tan](http://www.findarticles.com/p/search?tb=art&qt=%22Garry+D.+Tan%22) G D.,   Acerini C L. et al. // Diabetes.- 2003.-13.-P. 1022-1035.

224. Schiffrin E. L. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors: Vascular and Cardiac Effects in Hypertension /Schiffrin E. L., Amiri F., Benkirane K. et al. // Hypertension.-2003.-v.42.-P.64.

225. Schwartz M.W. Insulin resistance and obesity /Schwartz M.W., Kahn S.E. // Nature.- 1999.- 402.- P. 860.

226. Semple R.K. PPAR and human metabolic disease /Semple R.K., Krishna V., Chatterjee K. and Stephen O’Rahilly // J. Clin. Invest.- 2006.-v.116.- P. 581-589 .



227. Serhan C.N. Novel antiinflammatory targets for asthma. A role for PPARgamma /Serhan C.N., Devchand P.R.// Am J Respir Cell Mol Biol.- 2001.-v.24.-P.658–661.

228. Sethi, J.K. The role of TNF alpha in adipocyte metabolism /Sethi, J.K., and Hotamisligil, G.S // Semin. Cell Dev. Biol.- 1999..-v. 10.-P.19-29.

229. Sesso H.D. C-reactive protein and the risk of developing hypertension /Sesso H.D., Buring J.E., Rifai N. et al. // JAMA..- 2003.-v.290.-P.2945-2951.

230. Shinozaki K. Molecular mechanisms of impaired endothelial function associated with insulin resistance /Shinozaki K, Kashiwagi A, Masada M, Okamura T. et al. // Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord.- 2004.-v.4.-P.1-11.

231. Shui-ping Zhao. Atorvastatin reduces interleukin-6 plasma concentration and adipocyte secretion of hypercholesterolemic rabbits /Shui-ping Zhao and Da-qing Zhang // Clinica Chimica Acta.- 2003.- V. 336.- № 1-2, P. 103-108.

233. Shulman, G. I. Cellular mechanisms of insulin resistance /Shulman, G. I. // J. Clin. Invest*.-* 2002..- v. 146.-P. 191–196

234. Sin D.D. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease /Sin D.D., Man S.F.P.// Circulation.- 2003.- v.107.-P. 1514-1519.

235. Steffens S. Drug Insight: immunomodulatory effects of statins—potential benefits for renal patients? /Steffens S. , Mach F.// Nature Clinical Practice Nephrology.- 2006.- v. 2..- P. 378-387.

236. Spiegelman, B.M. PPAR-gamma: adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor//Diabetes /Spiegelman, B.M. // 2000.-v.47.-P.507-514.

237. Stumvoll M. The Peroxisome proliferator—activated receptor-[gamma]2 Pro12Ala Polymorphism - Perspectives in Diabetes /Stumvoll M.,  Haring H // Diabetes.- 2002.-v.49.-P.51

238. S**ugawara A.** Transcriptional Suppression of Type 1 Angiotensin II Receptor Gene Expression by Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- in Vascular Smooth Muscle Cells /S**ugawara A., Takeuchi K., Uruno A. et al.**// Endocrinology.-2004.- Vol. 142.- No.7.-P.3125-3134.



239. Takashima T. PPAR-gamma ligands inhibit growth of human esophageal adenocarcinoma cells through induction of apoptosis, cell cycle arrest and reduction of ornithine decarboxylase activity /Takashima T., Fujiwara Y., Higuchi K. et al. //*Int J Oncol* 2001, 19:465-471.

240. Tan S. Association between [beta]2-adrenoreceptor polymorphism and susceptibility to bronchodilator desensitization in moderately severe stable asthmatics. Tan S., Hall I.P., Dewar J., Dow E. et al. // Lancet.-1997.- 350.-P. 995-999.

241. Temelkova-Kurktschiev T. Ala12Ala Genotype of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor 2 Protects against Atherosclerosis /Temelkova-Kurktschiev T., Hanefeld M., Chinetti G. et al. // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.- 2004.- Vol. 89,.-No. 9.- P. 123-126.



242. Tontonoz P. PPARgamma promotes monocytes / macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL. /Tontonoz P. et al.// Cell.-1998.-v.93(2).- P.1-52.

243. Veillard N.R. Simvastatin modulates chemokine and chemokine receptor expression by geranylgeranyl isoprenoid pathway in human endothelial cells and macrophages /Veillard N.R. *et al*. // Atherosclerosis.-.2005.- v. 10.- P. 15.

244. Veillard N.R. Statins: the new aspirin? /Veillard N.R., Mach F.// Cell Mol Life Sci**.-**2002**.-**V. 59.P. 1771–1786.

245. Wahli G.  PPARs as Drug Targets to Modulate Inflammatory Responses? /Wahli G. R. W, Michalik L. // Curr Drug Targets Inflamm Allergy.- 2004.- v. 3(4).P. 361-76.

246. Walczak R. PPARadigms and PPARadoxes: expanding roles for PPAR in the control of lipid metabolism /Walczak R. and Tontonoz P.// J. of Lipid Res..-2002.- Vol. 43.- P.177-186.



247. Wang X.L. Peroxisome proliferator-activated receptor C161T polymorphism and coronary artery disease Wang X.L., Oosterhof J., Duarte N. et al. // Cardiovas Res.- 1998.- 44.- P. 588–594.



248. Weisberg, S.P. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue /Weisberg, S.P. et al. // J. Clin. Invest.- 2003.-v. 112.-P.1796-1808.

249. Wellen K. E. Inflammation, stress, and diabetes /Wellen K. E., Hotamisligil G.S // J. Clin. Invest. - 2005.-v.115.- P. 1111-1119.

250. Weng J.-R. Beyond peroxysome proliferator-activated receptors signaling the multi-facets of the antituimor effect of thyazolidinediones /Weng J.-R. at al // Endocrine- Related Cancer.-2006.-№13(2).- Р. 40-41.

251. Wolf A.M. Current estimates of the economic cost of obesity in the United States /Wolf A.M., Colditz G.A.// Obes Res.- 1998.- v. 6.- P. 97-106.

252. Xu H. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance /Xu H. et al. // J. Clin. Invest.-2003.- V. 112.- P. 1821-1830.

253. Yen C.J. Molecular scanning of the human peroxisome proliferator activated receptor (hPPAR) gene in diabetic Caucasians: identification of a Pro12Ala PPAR 2 missense mutation /Yen C.J., Beamer B.A., Negri C., et al.// Biochem Biophy Res Commun.*-.* 1997.-v. 241.- P.270–274.



254. Yoshinaga M. Rapid increase in the prevalence of obesity in elementary school children /Yoshinaga M, Shimago A, Koriyama C, et al. // Int J Obes Relat Metab Disord.- 2004.- v.28.- P. 494-499.

255. Yoshizawa K. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligand troglitazone induces cell cycle arrest and apoptosis of hepatocellular carcinoma cell lines /Yoshizawa K., Cioca D.P., Kawa S // Cancer.- 2002.-v. 95.- P. 2243-2251.

256. Zelvyte I. Modulation of inflammatory mediators and PPARgamma and NFkappaB expression by pravastatin in response to lipoproteins in human monocytes in vitro /Zelvyte I et al.// Pharmacol Res.-2002.-v. 45.-P. 147–154.

 Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>