

SCI-CONF.COM.UA

**TOPICAL ISSUES OF
THE DEVELOPMENT
OF MODERN SCIENCE**



**ABSTRACTS OF IV INTERNATIONAL
SCIENTIFIC AND PRACTICAL CONFERENCE
DECEMBER 11-13, 2019**

**SOFIA
2019**

TOPICAL ISSUES OF THE DEVELOPMENT OF MODERN SCIENCE

Abstracts of IV International Scientific and Practical Conference

Sofia, Bulgaria

11-13 December 2019

Sofia, Bulgaria

2019

UDC 001.1

BBK 91

The 4th International scientific and practical conference “Topical issues of the development of modern science” (December 11-13, 2019) Publishing House “ACCENT”, Sofia, Bulgaria. 2019. 1064 p.

ISBN 978-619-93537-5-2

The recommended citation for this publication is:

Ivanov I. Analysis of the phaunistic composition of Ukraine // Topical issues of the development of modern science. Abstracts of the 4th International scientific and practical conference. Publishing House “ACCENT”. Sofia, Bulgaria. 2019. Pp. 21-27. URL: <http://sci-conf.com.ua>.

Editor

Komarytskyy M.L.

Ph.D. in Economics, Associate Professor

Editorial board

Dessislava Iosifova, VUZF University, Bulgaria

Aleksander Aristovnik, University of Ljubljana, Slovenia

Efstathios Dimitriadi, Kavala Institute of Technology, Greece

Eva Borszeki, Szent Istvan University, Hungary

Fran Galetic, University of Zagreb, Croatia

Goran Kutnjak, University of Rijeka, Croatia

Janusz Lyko, Wroclaw University of Economics, Poland

Ljerka Cerovic, University of Rijeka, Croatia

Ivane Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia

Marian Siminica, University of Craiova, Romania

Mirela Cristea, University of Craiova, Romania

Olga Zaborovskaya, State Institute of Economics, Russia

Peter Joehnk, Helmholtz - Zentrum Dresden, Germany

Zhelio Hristozov, VUZF University, Bulgaria

Toma Sorin, University of Bucharest, Romania

Velizar Pavlov, University of Ruse, Bulgaria

Vladan Holcner, University of Defence, Czech Republic

Collection of scientific articles published is the scientific and practical publication, which contains scientific articles of students, graduate students, Candidates and Doctors of Sciences, research workers and practitioners from Europe, Ukraine, Russia and from neighbouring countries and beyond. The articles contain the study, reflecting the processes and changes in the structure of modern science. The collection of scientific articles is for students, postgraduate students, doctoral candidates, teachers, researchers, practitioners and people interested in the trends of modern science development.

e-mail: sofia@sci-conf.com.ua

homepage: sci-conf.com.ua

©2019 Scientific Publishing Center “Sci-conf.com.ua” ®

©2019 Publishing House “ACCENT” ®

©2019 Authors of the articles

УДК 575.22:616-01/09

**РОЛЬ PPARG ГЕНУ У РОЗВИТКУ ОЖИРІННЯ, МІГРЕНІ,
НЕСТАБІЛЬНОЇ СТЕНОКАРДІЇ, АТЕРОСКЛЕРОЗУ ТА
НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ**

Сухань Дарина Сергіївна

ас. кафедри патологічної анатомії

судової медицини та права

Людкевич Галина Петрівна

зав. лаб. НКД ПЛР

Великоцький Тарас Миколайович

Соловей Олександр Сергійович

Ковальчук Олена Ігорівна

Студенти

Вінницький національний

медичний університет

ім. М. І. Пирогова

м. Вінниця, Україна

Анотація. Молекулярна генетика – це наука про закономірності експресії генів, що отримала свій розвиток із прогресом та науковими відкриттями у 20-му столітті. Із розвитком медико-генетичних досліджень стало можливим вивчення генотипів, схильність певної особи до виникнення патологій та рівнем їх прояву.

Сімейство генів PPAR кодує ядерні рецептори, що активуються пероксисомним проліфератом (PPAR). Вони відіграють важливу роль у процесі диференціювання і розвитку клітин, регуляції обмінних процесів [1]. Це суперсімейство представлено 48 членами у людей і 49 членами у мишей. На даний час ідентифіковано 3 види рецепторів: α , δ і γ , що кодується відповідно генами PPARA, PPARD, PPARG [2, 3].

PPAR – це ядерні рецептори, активовані окисленими та нітрованими похідними жирних кислот, а також простагландинами циклопентенону під час запальної реакції. Це призводить до модуляції протизапальної відповіді, не дозволяючи їй надмірно активуватися [4]. Крім цього, регулюючи експресію генів, яка переважно відбувається в жировій тканині паренхіматозних органів, рецептори також відіграють ключову роль у зберіганні та мобілізації ліпідів, у метаболізмі глюкози і морфогенезі [5, 6].

Ген PPARG локалізується в 3-й хромосомі на довгому її плечі в 25-му положенні (3p25), має 9 екзонів, охоплює понад 100 кб та містить 183.6 основ, молекулярне розташування яких 12,287,368-12,471,013 [7, 8]. В результаті альтернативного сплайсингу може мати 4 транскрипта, що відрізняється по 5'-кінцю з різною кількістю нейтралізуючих екзонів. Якщо ізоформа PPARG γ 1 зустрічається в більшості тканин, то експресія PPARG γ 2 специфічна лише для жирової тканини. Функції цього транскриптного фактору заключається в регуляції генів, пов'язаних з акумуляцією жиру (синтез тригліцеридів), диференціація адипоцитів і міобластів, чутливістю тканин до інсуліну, активністю остеобластів і остеокластів [9, 10]. PPARG активує такі гени, як ліпопротеїн-ліпаза, ген адипонектину, ген FABP4 (білок 4, зв'язуючий жирні кислоти), пригнічує експресію гену γ -інтерферону [11].

В практиці лікування хворих цукрового діабету 2 типу іноді використовують препарати класу тiazолідинедіонів, оскільки вони підвищують чутливість тканин до інсуліну, він же знижує масу вісцерального, але підвищує масу

підшкірного жиру. Вісцеральний жир пов'язаний з більш високим ризиком розвитку патологій обміну речовин, порівняно з підшкірним жиром [9].

Ключові слова: ген, PPARG, цукровий діабет, ожиріння, атеросклероз, мігрень, нестабільна стенокардія.

Результати та обговорення.

PPARG був центром інтенсивних досліджень, оскільки ліганди цього рецептора стали потужними сенсбілізаторами інсуліну, які використовуються при лікуванні діабету 2 типу, а також відомо, що він відіграє важливу роль у регуляції експресії генів множинних захворювань, включаючи ожиріння, мігрень, атеросклероз, нестабільну стенокардію, неалкогольну жирову хворобу печінки [2, 6].

Yen C. J. зі співавторами вперше побачили помилкову мутацію шляхом заміни проліну аланіном у 12 кодоні гену PPARG. Було встановлено, що частота алелю Ala становить 2-18% серед здорових людей [12]. Як показують дослідження Jacob S. зі співавторами знижена активність PPARG γ 2 пов'язана з носійством 12Ala алелю асоціюється з підвищеною чутливістю тканин до інсуліну, а також Adamo K. B. зі співавторами пов'язують цей ген з покращеннями у глікемічному профілі [9].

Вважають, що в рамках загальноприйнятої гіпотези про патогенез цукрового діабету 2 типу зниження активності PPARG γ 2 у носіїв 12Ala алелю призводить до зменшення ліполізу в адипоцитах, що знижує рівень циркулюючих вільних жирних кислот та збільшує утилізацію м'язами глюкози. У проведеному Gouda H. N. зі співавторами мета-аналізі відмічається асоціація поліморфізму PPARG 12Ala зі зниженням ризику цукрового діабету 2 типу, що повністю підтверджується дослідженням Ludovico зі співавторами [8, 13].

З гену PPARG експресуються 4 транскрипта, що відрізняються між собою за 5'-кінцями з різною кількістю екзонів, що не транслюються: PPAR γ 1, PPAR γ 2,

PPAR γ 3 и PPAR γ 4. Дані транскрипти виникають внаслідок альтернативного сплайсинга [10]. Слід зазначити, що PPARG також активується декількома ендогенними лігандами, включаючи метаболіти холестерину, ретиноїди, насичені та ненасичені жирні кислоти, стероїди та фармакологічні з'єднання [3]. Хоча підтипи PPARG мають унікальні можливості розподілу в тканинах, вони демонструють різну регуляторну та модулюючу активність.

В експерименті Blednov Y. A. зі співавторами досліджено, що активація PPAR α і PPAR γ знижує частоту вживання етанолу і вподобання до нього. Агоністи PPAR γ сприяють вживанню етанолу, що викликаний стресом та абстиненцією. Цей ефект не пов'язаний зі змінами рівня етанолу в крові, селективні антагоністи PPAR γ є важливими у забезпеченні зниження вживання алкоголю [14].

Результати досліджень Fan W. зі співавторами підтверджують, що множинні поліморфізми гена PPARA D/G індивідуально пов'язані з підвищенням рівня ліпопротеїдів низької щільності, який веде до атеросклерозу судин. Взаємодія між цими алелями призводить до додаткового ризику, що дозволяє допустити, що гени PPAR є суттєвими при розвитку серцево-судинних захворювань та атеросклерозу [15].

Maciejewska-Skrendo A. зі співавторами з'ясували статистично-достовірну різницю в розподілі генотипів PPARG rs1801282 та алелей між пацієнтами з нестабільною стенокардією та контрольною групою. Серед пацієнтів була підвищена частота генотипів CG і GG та алелей G. У цьому дослідженні встановлено суттєвий зв'язок між алелем G PPARG та нестабільною стенокардією, а також не знайдено різниці в розподілі інших вивчених поліморфізмів між пацієнтами та популяцією [16].

Ряд авторів стверджують, що існує зв'язок між генетичними варіантами гену PPARG та ознаками збільшення індексу маси тіла, хоча наявна обмежена кількість даних про асоціацію гену з фенотипом ожиріння. Goni L. зі

співавторами вважають, що PPARG може бути частково пов'язаний з ризиком виникнення надмірної ваги, хоча були присутні інші генетичні варіанти [17].

За даними мета-аналізу Masud S. 30 різних досліджень показує, що носії PPARG 12A1a алелю мають більший індекс маси тіла (ІМТ), ніж Pro/Pro гомозиготи. Nicklas B. J. Та співавтори стверджують, що особи з таким генотипом також більш схильні до малоефективного зниження зайвої ваги у відповідь на гіпокалорійну дієту та до швидкого набору жирової маси після припинення дієти [9].

He-min Z. зі співавторами у своїх дослідженнях вивчали взаємозв'язок між експресією гену PPARG та розвитком мігрені. За результатами науковці не виявили суттєвої різниці у віці, ІМТ, артеріальному тиску або рівні ліпідів в крові у пацієнтів з мігренню в період приступу головної болі та в період без неї, порівняно з контрольною групою. Рівень PPARG протягом періоду приступу головної болі був значно вищим, ніж в період без головної болі та у контрольної групи. Також доведено, що рівень генів PPARG протягом періоду загострення хвороби суттєво не відрізнявся від здорової популяції [18].

Неалкогольна жирова хвороба печінки асоційована з геном PPARG 12A1a алелем, що підтверджено дослідженням Kumar A. зі співавторами, в якому відзначається, що ризик розвитку даної патології на 90% більший за наявності даного поліморфізму [19].

Висновки: можна вважати, що PPARG 12A1a алель є фактором протекції по відношенню до розвитку цукрового діабету 2 типу. Також слід зазначити, що алель G PPARG rs1801282 пов'язана з підвищеним фактором ризику виникнення нестабільної стенокардії в європейській популяції. Необхідно зауважити, що PPARG 12A1a можливо впливає на метаболізм, тому це могло б бути ще одним поясненням спадкового ожиріння. PPARG можна пов'язати з розвитком класичної мігрені, адже рівні експресії генів під час періодів загострень значно зростають порівняно з тими ж досліджуваними у період благополуччя.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. More V. R., Campos C. R., Evans R. A., et al. PPAR- α , a lipid-sensing transcription factor, regulates blood–brain barrier efflux transporter expression // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2017. – №37 (4). – P. 1199-1212. doi: 10.1177/0271678X16650216
2. Han L., Shen W.-J., Bittner S., et al. PPARs: regulators of metabolism and as therapeutic targets in cardiovascular disease. Part I: PPAR- α // *Future Cardiol.* – 2017. – №13 (3). – P. 259-278. doi: 10.2217/fca-2016-0059
3. Basith S., Manavalan B., Shin T. H., et al. A Molecular Dynamics Approach to Explore the Intramolecular Signal Transduction of PPAR- α // *Int J Mol Sci.* – 2019. – №20 (7). – P. 1666. doi: 10.3390/ijms20071666
4. Korbecki J., Bobiński R., Dutka M. Self-regulation of the inflammatory response by peroxisome proliferator-activated receptors // *Inflamm Res.* – 2019. – №68 (6). – P. 443-458. doi: 10.1007/s00011-019-01231-1
5. Michalik L., Auwerx J., Berger J. P., et al. International Union of Pharmacology. LXI. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors // *Pharmacological Reviews.* – 2006. – №58 (4). – P. 726-741. doi: 10.1124/pr.58.4.5
6. Janani C., Ranjitha Kumari B. D. PPAR gamma gene--a review // *Diabetes Metab Syndr.* – 2015. – №9 (1). – P. 46-50. doi: 10.1016/j.dsx.2014.09.015
7. Genetic Home Reference // U.S. National Library of Medicine [Електронний ресурс] – 2019. – Режим доступу: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/PPARG#resources>
8. Gouda H. N., Sahoo G. S., Harding A. H., et al. The association between the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 (PPARG2) Pro12Ala gene variant and type 2 diabetes mellitus: a HuGE review and meta-analysis // *Am J Epidemiol.* – 2010. – №171 (6). – P. 645-655. doi: 10.1093/aje/kwp450
9. Ахметов И.И. Молекулярная генетика спорта, – ОАО «Издательство «Советский спорт»», – 2009. – С. 110-113.
10. Тарковская И. В., Глотов О. С., Иващенко Т. Э., и др. Особенности полиморфизма генов энергетического обмена PGC-1, семейств PPAR и UCP в

двух возрастных группах населения Санкт-Петербурга // Экологическая генетика человека. – 2011. – Т.4, №4. – С. 35-41.

11. Moseti D., Regassa A., Kim W.K. Molecular Regulation of Adipogenesis and Potential Anti-Adipogenic Bioactive Molecules // International Journal of Molecular Sciences. – 2016. – №17 (1). – P. 1-24. doi: 10.3390/ijms17010124

12. Yen C. J., Beamer B. A., Negri C., et al. Molecular scanning of the human peroxisome proliferator activated receptor gamma (hPPAR gamma) gene in diabetic Caucasians: identification of a Pro12Ala PPAR gamma 2 missense mutation // Biochem Biophys Res Commun. – 1997. – №241 (2). – P. 270-274. doi: 10.1006/bbrc.1997.7798

13. Ludovico O., Pellegrini F., Di Paola R., et al. Heterogeneous effect of peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 Ala12 variant on type 2 diabetes risk // Obesity (Silver Spring). – 2007. – №15 (5). P. 1076-1081. doi: 10.1038/oby.2007.617

14. Blednov Y. A., Benavidez J. M., Black M., et al. Peroxisome proliferator-activated receptors α and γ are linked with alcohol consumption in mice and withdrawal and dependence in humans // Alcohol Clin Exp Res. – 2015. – №39 (1). – P. 136-145. doi: 10.1111/acer.12610

15. Fan W., Shen C., Wu M., et al. Association and interaction of PPAR α , δ , and γ gene polymorphisms with low-density lipoprotein-cholesterol in a Chinese Han population // Genet Test Mol Biomarkers. – 2015. – №19 (7). – P. 379-86. doi: 10.1089/gtmb.2015.0002

16. Maciejewska-Skrendo A., Pawlik A., Sawczuk M., et al. PPARA, PPARD and PPARG gene polymorphisms in patients with unstable angina // Gene. – 2019. – Vol. 711. doi: 10.1016/j.gene.2019.143947

17. Goni L., García-Granero M., Milagro F. I., et al. Phenotype and genotype predictors of BMI variability among European adults // Nutr Diabetes. – 2018. – №8 (27). doi: 10.1038/s41387-018-0041-1

18. He-min Z., Guo-Rong B., Qiu H., et al. Changes in plasma PPARs levels in migraine patients // *Med Sci Monit.* – 2015. – №11 (21). – P. 735-739. doi: 10.12659/MSM.893272.
19. Kumar A., Shalimar, Walia G.K., et al. Genetics of nonalcoholic fatty liver disease in Asian populations // *J Genet.* – 2019. – №98 (29). – P. 1-9. doi: 10.1007/s12041-019-1071-8