

РОЛЬ ТИАЗОЛИДИНДИОНОВ В КОРРЕКЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ АДИПОЦИТОВ ПРИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ, СВЯЗАННОЙ С ОЖИРЕНИЕМ

О.Я. Бабак, Н.А. Кравченко, Е.В. Степанова

Харьковский национальный медицинский университет

Ключевые слова: инсулинорезистентность, диабет второго типа, адипоциты, ожирение, адипокины, тиазолидиндионы, метаболический синдром.

Адипозная ткань является ключевым регулятором энергетического баланса, играя активную роль в накоплении липидов, а также синтезе и секреции широкого спектра эндокринных продуктов, которые потенциально могут быть вовлечены в патогенетические события, связанные с ожирением [16, 23, 36, 42]. Адипоциты отвечают за гомеостаз энергии, воспаление, атеросклероз. Увеличение жировой ткани ведет к состоянию инсулинорезистентности (ИР).

Эндокринная функция и функция сохранения липидов адипозной ткани зависит как от локализации, так и от морфологии адипоцитов. Оментальные или мезентериальные адипоциты, которые являются основными компонентами висцерального абдоминального жира, эндокринологически более активны по сравнению с подкожным жиром [41]. При избыточном весе происходят не только морфологические изменения адипоцитов, но также изменяется их метаболическая активность [14, 26]. Ожирение связано с инфильтрацией макрофагов в адипозную ткань [49]. Эти изменения нарушают способность адипоцитов контролировать плазменный уровень неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) и отвечают за нарушение эндокринной функции, которая приводит к метаболической дисфункции, ИР, риску развития сердечно-сосудистых заболеваний [35].

В адипозной ткани отмечена высокая степень экспрессии рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом гамма (PPAR γ)-ядерных рецепторов, которые играют центральную роль в функции адипозной ткани. Уровень экспрессии/активности этих рецепторов тесно связан с чувствительностью жировой ткани к инсулину. Широко применяемые в медицине агонисты PPAR γ — тиазолидиндионы (ТЗД) существенно улучшают чувствительность к инсулину, что прив-

лекает внимание к изучению механизмов действия препаратов этого ряда. Однако до настоящего времени не исследованно влияние PPAR γ на васкулярную функцию и атеросклероз.

Функциональные особенности адипозной ткани в зависимости от локализации и размера адипоцитов

Белая жировая ткань является не просто местом пассивного депо липидов и энергии, но и активным метаболическим органом. Адипозная ткань обеспечивает баланс между подавлением высвобождения НЭЖК и клиренсом циркулирующих триглицеридов (ТГ). Этот процесс аналогичен роли печени и скелетных мышц в контроле уровня глюкозы [14, 26, 36]. В состоянии натошак жировая ткань высвобождает жирные кислоты (ЖК), которые используются в качестве субстрата для других окислительных тканей, в то время как после потребления пищи жировая ткань абсорбирует ЖК из циркуляторного русла (в основном из циркулирующих ТГ). Способность адипоцитов абсорбировать ЖК из циркулирующей крови предотвращает избыточное поступление ЖК в другие ткани. Этот процесс регулируется различными механизмами. Гормониндуцированное высвобождение НЭЖК более выражено в висцеральной адипозной ткани, в которой липофильный эффект катехоламинов проявляется в большей степени, а антилипидитический эффект инсулина снижен, в то время как спонтанное высвобождение ЖК более выражено в подкожном жире [36]. Только висцеральная адипозная ткань имеет непосредственный доступ к портальной системе печени, таким образом обеспечивается доставка НЭЖК и других факторов адипоцитарного происхождения в печень [14, 26, 36, 41, 42].

Увеличение адипозной массы приводит к изменению функции жировой ткани, ИР, метаболичес-

кому синдрому (МС). Большой размер адипоцитов коррелирует с гипергликемией, предшествующей диабету второго типа (Д2Т), даже после устранения ИР и снижения жировой массы. Средний размер адипоцитов выше у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе и Д2Т после снижения массы тела. Большой диаметр адипоцитов связан с семикратным увеличением случаев Д2Т независимо от базальной чувствительности к инсулину. Размеры адипоцитов также зависят от изменений их эндокринной и метаболической функций. Нарушение чувствительности к инсулину ингибирует липолиз и приводит к повышению высвобождения НЭЖК у лиц с ожирением и Д2Т [26]. Эти и другие механизмы, такие как воспалительный процесс, могут отвечать за снижение буферной способности адипоцитов, ведущей к перегрузке адипоцитов липидами вопреки увеличению массы адипозной ткани [36]. Увеличение поступления НЭЖК из оментального жирового депо в печень через портальную вену печени способствует развитию ИР печени и стеатозу [36]. Аналогичная ситуация происходит при липодистрофии, когда дефицит адипозной ткани ведет к снижению буферной способности и в обоих случаях (при липодистрофии и избытке жировой массы) этот процесс связан с ИР. У некоторых пациентов с патологическим ожирением не отмечается ИР. Это вероятно свидетельствует о преобладании в адипозной ткани маленьких адипоцитов с высоким накопительным потенциалом.

Буферные, эндокринные и паракринные эффекты адипозной ткани, изменение секреторной функции адипоцитов при инсулинорезистентности, связанной с ожирением

Помимо функции буфера липидов, адипозная ткань выполняет также эндокринную функцию, экспрессируя и секретирова ряд метаболически ак-

тивных гормонов — адипоцитокинов или адипокинов (резистин, лептин, адипонектин, белок, связывающий ретинол-4 (RBP4) и др.) [19, 23, 22, 38, 42]. Метаболически активные молекулы адипоцитарного происхождения могут оказывать эффекты на различные органы и ткани (печень, скелетные мышцы, поджелудочная железа) или оказывать локальный паракринный эффект (рис. 1).

Лептин и адипонектин активируют АМПК в мышцах, что в результате повышает чувствительность к инсулину и захват глюкозы. RBP4 идентифицирован как адипокин, экспрессия которого увеличивается в адипозной ткани и печени при ИР. RBP4 антагонизирует захват глюкозы в мышцах и печени, а также снижает экспрессию транспортера глюкозы — GLUT4 в адипоцитах. Резистин также антагонизирует захват глюкозы в печени [38].

Идентифицировано более 100 секретируемых факторов, в том числе проатерогенных цитокинов [19]. Висцеральная белая адипозная ткань в большей степени вовлечена в эндокринное действие по сравнению с подкожным жиром и бурой жировой тканью. Высокий уровень адипокинов, включая интерлейкин-6 (ИЛ-6), ИЛ-8, ингибитор активатора плазминогена-1 (РАI-1) и ангиотензиноген обнаружен в висцеральной адипозной ткани [20], но экспрессия адипонектина и лептина выше в подкожном жире по сравнению с висцеральным жиром [28]. Исключая адипонектин, который секретируется только адипоцитами, все другие адипокины могут секретироваться в разной степени другими клетками адипозной ткани [32].

Адипокины оказывают влияние на иммунные/воспалительные процессы (гаптоглобин, фактор некроза опухоли α , ИЛ-6), эндокринную функцию (лептин, половые гормоны, ростовые факторы), метаболические функции (НЭЖК, адипонектин, резистин) и кардиоваскулярную (НЭЖК,

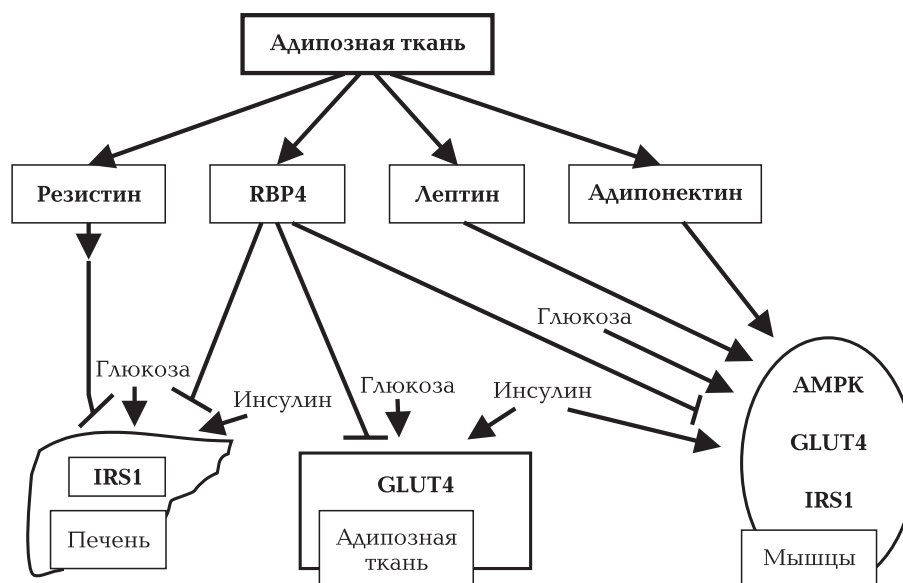


Рис. 1. Эффекты факторов адипоцитарного происхождения (резистина, ретинолсвязывающего белка — RBP4, лептина, адипонектина) на захват глюкозы мышцами, адипозной тканью и печенью, опосредованные фосфорилированием субстрата инсулинового рецептора (IRS1)

ангиотензиноген, РАІ-1 [23, 36, 41]. Адипозная ткань обладает функциональной ренин-ангиотензиновой системой (РАС). Локальная роль ангиотензиногена и ангиотензина II неизвестна, но предполагают возможное влияние РАС адипозной ткани на регуляцию давления крови. Привлекает внимание выяснение потенциальных механизмов, которые являются связующим звеном между ожирением и гипертензией.

Одним из ключевых адипокинов является адипонектин, который играет важную роль в метаболизме глюкозы и липидов в скелетных мышцах и печени, повышая чувствительность к инсулину [7]. Адипонектин является ключевым аутокринным регулятором секреторной функции адипоцитов, снижает высвобождение ИЛ-6, ИЛ-8, хемотаксического белка МСР-1, воспалительных белков МРР-1 α , и 1 β и тканевых ингибиторов протеиназ — ТІМР-1 и ТІМР-2 [12]. ТІМРs играют важную роль в ремоделировании внеклеточного матрикса и в адипогенезе. Снижая уровень ТІМРs, адипонектин уменьшает гипертрофию адипоцитов, аккумуляцию жира и отвечает за ремоделирование адипозной ткани, стимулируя появление маленьких адипоцитов [12]. Изменение уровня экспрессии этого и других адипокинов связано с метаболическими нарушениями при ИР и ожирении.

При ожирении плазменный уровень адипонектина снижается, а показатель лептина адипоцитарного происхождения повышается в результате лептинорезистентности. Таким образом, при висцеральном ожирении происходит нарушение двух механизмов, отвечающих за чувствительность тканей к инсулину [47]. Гипоадипонектинемия в большей степени связана с ИР и гиперинсулинемией по сравнению со степенью ожирения [47]. Повышенный уровень резистина при ожирении связан с $\Delta 2T$. Стимулированный инсулином захват глюкозы снижается под действием резистина [38]. Резистин влияет на дифференциацию адипоцитов. Есть данные как о его промоторной роли в этом процессе, так и ингибиторной [36]. Результаты исследований показывают, что макрофаги являются основным источником этого адипокина в адипозной ткани человека [10].

Изменение эндокринной функции адипозной ткани может оказывать влияние на уровень липи-

дов крови. Адипонектин снижает плазменную концентрацию липопротеидов очень низкой плотности, аполипопротеина В (апоВ), повышая уровень их катаболизма [9]. Эта взаимосвязь не зависит от влияния ИР на секрецию апоВ и ЛПОНП печенью и является результатом эффекта адипонектина на метаболизм липидов в скелетных мышцах [9], что объясняет связь низкого плазменного уровня адипонектина с атерогенным профилем дислипидемии (Δ ЛП): высоким уровнем ТГ, низким — липопротеидов высокой плотности, преобладанием в кровотоке маленьких плотных частиц липопротеидов низкой плотности [9].

Инфильтрация макрофагов в адипозную ткань при ожирении, хроническое воспаление

Сочетание висцерального ожирения, сопутствующего хронического воспаления, инфильтрации макрофагов в адипозную ткань может быть причиной изменения продукции цитокинов адипоцитами (рис. 2).

Ожирение связано со значительной инфильтрацией макрофагов в адипозную ткань [4, 46]. Экспрессия многих воспалительных генов и специфических генов макрофагов существенно повышена в белой адипозной ткани у мышей с ожирением. Механизм, объясняющий увеличение инфильтрации макрофагов в адипозную ткань при ожирении, не исследован. Уровень хемоаттрактантов для таких моноцитов, как МСР-1, и их рецепторов повышен при ожирении особенно в висцеральной адипозной ткани по сравнению с подкожной [6]. Сверхэкспрессия МСР-1 в адипозной ткани у трансгенных мышей стимулирует инфильтрацию макрофагов. Макрофаги адипозной ткани являются постоянным основным источником фактора некроза опухоли α (ФНО- α), МСР-1, ИЛ-6, отличаются высоким уровнем экспрессии рецепторов лептина и адипонектина [6, 43]. В сокультуре адипоцитов с макрофагами показано, что ФНО- α макрофагального происхождения повышает высвобождение свободных ЖК из адипоцитов. Этот эффект в свою очередь инициирует воспалительные изменения (повышается экспрессия МСР-1, ФНО- α , ИЛ-6 и снижается уровень адипонектина), которые опосредованы активацией митогенактивируемой протеинкиназы — МАРК [21, 44, 39, 48, 50].

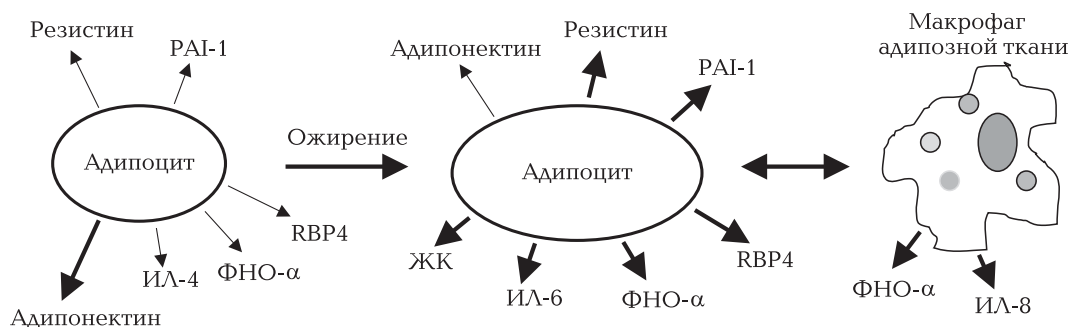


Рис. 2. Изменения секреторной функции адипоцитов при ожирении, связанные с инфильтрацией макрофагов в адипозную ткань

Таким образом, секретлируемые макрофагами факторы могут индуцировать воспалительный ответ в адипоцитах и индуцировать ИР, в результате чего повышается уровень липолиза и снижается эффект инсулина на подавление липолиза [33]. Хотя механизмы, с помощью которых воспалительные цитокины снижают чувствительность к инсулину, не известны, этот эффект связан с экспрессией ядерного фактора каппаВ [33], индукцией супрессоров сигнального пути цитокинов [13], инактивированием фосфорилирования субстрата инсулинового рецептора IRS-1.

Роль тиазолидинионов в коррекции метаболических нарушений при ожирении, эффект PPAR γ на секреторную функцию адипоцитов

PPAR γ — ядерные рецепторы, функция которых заключается в регуляции транскрипции многих генов, отвечающих за метаболизм липидов и глюкозы. PPAR γ обнаружены в различных тканях, но их экспрессия преобладает в адипозной ткани [36]. Изоформы PPAR γ 1 и PPAR γ 2 являются продуктом одного гена, их образование происходит в результате альтернативного сплайсинга. Высокая степень экспрессии этих рецепторов отмечена в адипоцитах и макрофагах. Использование ТЗД — агонистов PPAR γ для коррекции ИР и метаболических нарушений при Д2Т стимулирует исследование функций этих рецепторов [1, 3, 30].

Активация PPAR γ может вызывать апоптоз больших адипоцитов, дифференциацию преадипоцитов в подкожной жировой ткани и повышать экспрессию генов, вовлеченных в липогенез, и накопление ТГ [3]. ТЗД могут вызывать увеличение массы тела, связанное с перераспределением адипозной массы между висцеральной жировой массой и подкожным жиром, что приводит к улучшению чувствительности к инсулину как в печени, так и в периферических тканях [29, 37]. В отличие от метформина ТЗД снижают содержание липидов в печени [1, 2, 40]. Жировая печень является ключевым звеном развития ИР печени, Д2Т, ДЛП и связана с повышением кардиоваскулярного риска [36]. ИР печени является причиной избыточной продукции липопротеидов очень низкой плотности и ТГ, но главной причиной является избыточное поступление НЭЖК. Метаболические нарушения, происходящие при стеатозе, вызывают избыточную продукцию факторов, отвечающих за повышение кардиоваскулярного риска (повышение уровня глюкозы, липидов, PAI-1, С-реактивного белка, фибриногена) [36]. У лиц с нарушением толерантности к глюкозе пиоглитазон в отличие от метформина снижает внутриклеточное накопление липидов в миоцитах [36]. Этот эффект не связан с повышением окисления липидов в мышцах, а является следствием диспозиции липидов в подкожную адипозную ткань. ТЗД индуцируют фенотипические изменения, ремоделируя висцеральные адипоциты. В результате увеличивается количество маленьких адипоцитов с высоким потенциалом накопления липидов.

Таким образом, несмотря на то что активация PPAR γ связана с некоторым увеличением массы тела, это происходит за счет жира «лучшего качества», что, в итоге, повышает чувствительность к инсулину, а в случае пиоглитазона приводит к значительному снижению уровня ТГ.

Активация PPAR γ связана с экспрессией таких адипокинов, как адипонектин, резистин, лептин, ИЛ-6, ФНО- α , PAI-1, MCP-1 и ангиотензиноген [11, 17, 18]. Повышение экспрессии адипонектина агонистами PPAR γ является ключевым звеном в коррекции ИР, так как этот адипокин улучшает чувствительность печени к инсулину [5]. Увеличение уровня циркулирующего адипонектина коррелирует со степенью снижения содержания липидов в печени и повышением чувствительности печени, и других тканей к инсулину [2]. Увеличение значения отношения уровня адипонектина с высокой молекулярной массой к уровню адипонектина с низкой молекулярной массой коррелирует со снижением ИР печени в ответ на применение ТЗД [32]. Адипонектинзависимое повышение чувствительности печени к инсулину опосредовано AMP-активируемой протеинкиназой [24, 31].

Повышение уровня адипонектина, вызванное активацией PPAR γ , играет важную роль в нормализации содержания липидов в печени и чувствительности печени и мышц к инсулину у лиц с Д2Т [2]. Несмотря на то что разные препараты ряда ТЗД оказывают несколько отличающиеся эффекты на липидный профиль (пиоглитазон значительно снижает уровень ТГ, повышает уровень холестерина липопротеидов высокой плотности, изменяет соотношение между подфракциями частиц липопротеидов низкой плотности по сравнению с розиглитазоном) [15], их влияние на уровень адипонектина связано с коррекцией липидного профиля при ДЛП. Применение ТЗД при ДЛП также коррелирует со значительным снижением концентрации резистина, степенью стеатоза, ИР [36]. Уровень лептина не изменяется на фоне приема ТЗД несмотря на изменения уровня его экспрессии в адипоцитах [1].

Многими клиническими исследованиями показано, что активация PPAR γ приводит к снижению плазменного уровня НЭЖК, что является потенциальным механизмом улучшения чувствительности к инсулину в печени и периферических тканях, снижению липотоксичности в панкреатических β -клетках и улучшению их секреторной функции [25, 36]. Индуцированное ТЗД снижение уровня НЭЖК коррелирует с улучшением чувствительности к инсулину мышц и печени при Д2Т [30]. PPAR γ защищают панкреатические островки от липотоксичности, а ТЗД восстанавливают секрецию инсулина, поврежденную липотоксичностью. Возможно, протективный эффект ТЗД на β -клетки объясняется снижением стрессорных факторов, связанных с чувствительностью к инсулину, но есть данные, свидетельствующие о непосредственном влиянии активаторов PPAR γ на функцию β -клеток [27]. Агонисты PPAR γ обладают

опосередованими протівовоспалительними и антикоагулянтними свойствами в печени и сосудах, но могут также оказывать непосредственный эффект. Воздействие ТЗД на РАС обеспечивает длительный гипотензивный эффект [18], но в некоторых случаях влияет на сосудистую проницаемость и вызывает отеки.

Снижение агонистами PPAR γ параокринной связи между макрофагами и адипоцитами при ожирении

Активация PPAR γ в макрофагах ингибирует экспрессию провоспалительных генов [27, 46], то есть PPAR γ являются негативными регуляторами активности макрофагов [27]. Помимо этого, активация PPAR γ оказывает благоприятный эффект на соотношение между количеством макрофагов стромы и висцеральных адипоцитов, которое нарушено при ожирении. Активация PPAR γ индуцирует экспрессию адипонектина и его рецепторов на поверхности адипоцитов и макрофагов [8, 45]. Агонисты PPAR γ подавляют продукцию макрофагами ФНО- α , ИЛ-6, индуцибельной NO-синтазы, ИЛ-1 β и интерферона- γ [46, 49]. ТЗД снижают плазменный уровень ФНО- α при Д2Т, но механизмы этого эффекта неизвестны. Изменение концентрации ФНО- α в этом случае не связано с улучшением чувствительности к инсулину в печени и периферических тканях. Уровень MCP-1 коррелировал со специфическими маркерами макрофагов, ожирением, локализацией адипозной ткани (высокий уровень в висцеральной ткани по сравнению с подкожным жиром) и связан с количеством адипозорезидентных макрофагов [6]. ТЗД снижают уровень MCP-1 в культуре адипоцитов. Сходный результат получен в клинических исследованиях. Пиоглитазон снижал уровень MCP-1 у лиц с Д2Т [34]. У пациентов с нарушением толерантности к глюкозе пиоглитазон, в отличие от метформина, снижал экспрессию CD68 макрофагами и MCP-1 предположительно путем снижения количества макрофагов в адипозной ткани, что в результате приводило к снижению продукции цитокинов и улучшению чувствительности к инсулину [85].

Заклучение

Избыточный вес является причиной не только морфологических изменений адипоцитов, но и изменений их метаболической активности, воспаления, инфильтрации макрофагов в адипозную ткань.

В адипозной ткани отмечена высокая степень экспрессии PPAR γ -ядерных рецепторов, которые играют центральную роль в функции адипозной ткани, отвечают за метаболизм глюкозы и липидов. Уровень экспрессии/активности этих рецепторов тесно связан с чувствительностью жировой ткани к инсулину. Широко применяемые в медицине агонисты PPAR γ — ТЗД существенно улучшают чувствительность к инсулину, повышают толерантность к глюкозе и физическим нагрузкам и благоприятно влияют на липидный профиль. Несмотря на то, что активация PPAR γ связана с некоторым увеличением веса, это происходит за счет жира «лучшего качества», что, в итоге, повышает чувствительность к инсулину. В то же время, помимо увеличения массы тела, хорошо известны такие побочные эффекты ТЗД как отеки, задержка жидкости. В последнее время синтезированы новые лиганды PPAR γ , оказывающие положительный эффект без побочных действий, которые играют ключевую роль в новых терапевтических стратегиях при коррекции метаболических нарушений, связанных с ИР и Д2Т. Свойствами агонистов PPAR γ также обладают некоторые ингибиторы рецепторов ангиотензина II. Телмисартан улучшает метаболические параметры при Д2Т и относится к группе препаратов, которые обладают не только свойствами блокаторов рецепторов ангиотензина II первого типа, но и лигандов PPAR γ . На линии генетически модифицированных мышей и среди пациентов с мутацией гена PPAR γ показано: как частичный агонизм, так и неполный антагонизм рецепторов этого типа обеспечивает оптимальный подход в коррекции метаболических нарушений. Поэтому исследование лигандов PPAR γ с умеренным или более специфическим способом действия (модифицирующим) является важным направлением в коррекции метаболических нарушений при ИР и Д2Т.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bajaj M., Suraamornkul S., Hardies L.J. et al. Plasma resistin concentration, hepatic fat content, and hepatic and peripheral insulin resistance in pioglitazone-treated type II diabetic patients // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*— 2004.— Vol. 28.— P. 783—789.
2. Bajaj M., Suraamornkul S., Piper P. et al. Decreased plasma adiponectin concentrations are closely related to hepatic fat content and hepatic insulin resistance in pioglitazone-treated type 2 diabetic patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2004.— Vol. 89.— P. 200—206.
3. Bogacka I., Xie H., Bray G.A., Smith S.R. The effect of pioglitazone on erxisome proliferator-activated receptor-target genes related to lipid storage in vivo // *Diabetes Care.*— 2004.— Vol. 27.— P. 1660—1667.

4. Bouloumie A., Curat C.A., Sengenès C. et al. Role of macrophage tissue infiltration in metabolic diseases // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.*— 2005.— Vol. 8.— P. 347—354.
5. Bouskila M., Pajvani U.B., Scherer P.E. Adiponectin: a relevant player in PPAR-agonist-mediated improvements in hepatic insulin sensitivity? // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*— 2005.— Vol. 29 (suppl 1).— P. S17—S23.
6. Bruun J.M., Lihn A.S., Pedersen S.B., Richelsen B. Monocyte chemoattractant protein-1 release is higher in visceral than subcutaneous human adipose tissue (AT): implication of macrophages resident in the AT // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2005.— Vol. 90.— P. 2282—2289.
7. Chandran M., Phillips S.A., Ciaraldi T., Henry R.R. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? // *Diabetes Care.*— 2003.— Vol. 26.— P. 2442—2450.

8. *Chinetti G., Zawadzki C., Fruchart J.C., Staels B.* Expression of adiponectin receptors in human macrophages and regulation by agonists of the nuclear receptors PPAR α , and LXR // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*— 2004.— Vol. 314.— P. 151—158.
9. *Cnop M., Havel P.J., Utzschneider K.M. et al.* Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex // *Diabetologia.*— 2003.— Vol. 46.— P. 459—469.
10. *Curat C.A., Wegner V., Sengenès C. et al.* Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin // *Diabetologia.*— 2006.— Vol. 49.— P. 744—747.
11. *Di Gregorio G.B., Yao-Borengasser A., Rasouli N. et al.* 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 // *Diabetes.*— 2005.— Vol. 54.— P. 2305—2313.
12. *Dietze-Schroeder D., Sell H., Uhlig M. et al.* Autocrine action of adiponectin on human fat cells prevents the release of insulin resistance-inducing factors // *Diabetes.*— 2005.— Vol. 54.— P. 2003—2011.
13. *Emanuelli B., Glunder M., Filloux C. et al.* The potential role of SOCS-3 in the interleukin-1 β -induced desensitization of insulin signaling in pancreatic β -cells // *Diabetes.*— 2004.— Vol. 53.— (suppl 3).— P. S97—S103.
14. *Fain J.N., Madan A.K., Hiler M.L. et al.* Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans // *Endocrinology.*— 2004.— Vol. 145.— P. 2273—2282.
15. *Goldberg R.B., Kendall D.M., Deeg M.A. et al.* A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia // *Diabetes Care.*— 2005.— Vol. 28.— P. 1547—1554.
16. *Grundy S.M.* Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2004.— Vol. 89.— P. 2595—2600.
17. *Harte A.L., McTernan P.G., McTernan C.L. et al.* Rosiglitazone inhibits the insulin-mediated increase in PAI-1 secretion in human abdominal subcutaneous adipocytes // *Diabetes Obes. Metab.*— 2003.— Vol. 5.— P. 302—310.
18. *Harte A., McTernan P., Chetty R. et al.* Insulin-mediated upregulation of the renin-angiotensin system in human subcutaneous adipocytes is reduced by rosiglitazone // *Circulation.*— 2005.— Vol. 111.— P. 1954—1961.
19. *Hauner H.* Secretory factors from human adipose tissue and their functional role // *Proc. Nutr. Soc.*— 2005.— Vol. 64.— P. 163—169.
20. *He G., Pedersen S.B., Bruun J.M. et al.* Differences in plasminogen activator inhibitor 1 in subcutaneous versus omental adipose tissue in non-obese and obese subjects // *Horm. Metab. Res.*— 2003.— Vol. 35.— P. 178—182.
21. *Kamei N., Tobe K., Suzuki R. et al.* Overexpression of monocyte chemoattractant protein-1 in adipose tissues causes macrophage recruitment and insulin resistance // *J. Biol. Chem.*— 2006.— Vol. 8.— № 281.— P. 26602—26614.
22. *Kershaw E.E., Flier J.S.* Adipose tissue as an endocrine organ // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2004.— Vol. 89.— P. 2548—2556.
23. *Klaus S.* Adipose tissue as a regulator of energy balance // *Curr. Drug. Targets.*— 2004.— Vol. 5.— P. 241—250.
24. *Kubota N., Terauchi Y., Kubota T. et al.* Pioglitazone ameliorates insulin resistance and diabetes by both adiponectin dependent and independent pathway // *J. Biol. Chem.*— 2006.— Vol. 281.— P. 8748—8755.
25. *Lalloyer F., Vandewalle B., Percevault F.* Peroxisome proliferator-activated receptor γ improves pancreatic adaptation to insulin resistance in obese mice and reduces lipotoxicity in human islets // *Diabetes.*— 2006.— Vol. 55.— P. 1605—1613.
26. *Lewis G.F., Carpentier A., Adeli K., Giacca A.* Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes // *Endocr. Rev.*— 2002.— Vol. 23.— P. 201—229.
27. *Li A.C., Palinski W.* Peroxisome proliferator-activated receptors: how their effects on macrophages can lead to the development of a new drug therapy against atherosclerosis // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*— 2006.— Vol. 46.— P. 1—39.
28. *Lihn A.S., Bruun J.M., He G. et al.* Lower expression of adiponectin mRNA in visceral adipose tissue in lean and obese subjects // *Mol. Cell. Endocrinol.*— 2004.— Vol. 219.— P. 9—15.
29. *Miyazaki Y., Mahankali A., Matsuda M. et al.* Effect of pioglitazone on abdominal fat distribution and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2002.— Vol. 87.— P. 2784—2791.
30. *Miyazaki Y., Mahankali A., Wajsborg E. et al.* Effect of pioglitazone on circulating adipocytokine levels and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2004.— Vol. 89.— P. 4312—4319.
31. *Nawrocki A.R., Rajala M.W., Tomas E. et al.* Mice lacking adiponectin show decreased hepatic insulin sensitivity and reduced responsiveness to peroxisome proliferator-activated receptor agonists // *J. Biol. Chem.*— 2006.— Vol. 281.— P. 2654—2660.
32. *Pajvani U.B., Hawkins M., Combs T.P. et al.* Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity // *J. Biol. Chem.*— 2004.— Vol. 279.— P. 12152—12162.
33. *Permana P.A., Menge C., Reaven P.D.* Macrophage-secreted factors induce adipocyte inflammation and insulin resistance // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*— 2006.— Vol. 341.— P. 507—514.
34. *Pfutzner A., Marx N., Lubben G. et al.* Improvement of cardiovascular risk markers by pioglitazone is independent from glycemic control: results from the pioneer study // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2005.— Vol. 45.— P. 1925—1931.
35. *Sharma A.M.* Adipose tissue: a mediator of cardiovascular risk // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*— 2002.— Vol. 26 (suppl. 4).— P. S5—S7.
36. *Sharma A.M.* Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and adipose tissue—understanding obesity-related changes in regulation of lipid and glucose metabolism // *J. Clin. Endoc.*— 2007.— Vol. 97, N 2.— P. 386—395.
37. *Smith S.R., De Jonge L., Volaufova J. et al.* Effect of pioglitazone on body composition and energy expenditure: a randomized controlled trial // *Metabolism.*— 2005.— Vol. 54.— P. 24—32.
38. *Steppan C.M., Bailey S.T., Bhat S. et al.* The hormone resistin links obesity to diabetes // *Nature.*— 2001.— Vol. 409.— P. 307—312.
39. *Suganami T., Nishida J., Ogawa Y.* A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: role of free fatty acids and tumor necrosis factor // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 2005.— Vol. 25.— P. 2062—2068.
40. *Tiikkainen M., Hakkinen A.M., Korshennikova E. et al.* Effects of rosiglitazone and metformin on liver fat content, hepatic insulin resistance, insulin clearance, and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes // *Diabetes.*— 2004.— Vol. 53.— P. 2169—2176.
41. *Toni R., Malaguti A., Castorina S. et al.* New paradigms in neuroendocrinology: relationships between obesity, systemic inflammation and the neuroendocrine system // *J. Endocrinol. Invest.*— 2004.— Vol. 27.— P. 182—186.
42. *Trayhurn P., Wood I.S.* Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue // *Br. J. Nutr.*— 2004.— Vol. 92.— P. 347—355.

43. Trayhurn P. Endocrine and signalling role of adipose tissue: new perspectives on fat // *Acta Physiol Scand.*— 2005.— Vol. 184.— P. 285—293.

44. Tsatsanis C., Zacharioudaki V., Androulidaki A. et al. Adiponectin induces TNF- α and IL-6 in macrophages and promotes tolerance to itself and other pro-inflammatory stimuli // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*— 2005.— Vol. 335.— P. 1254—1263.

45. Tsuchida A., Yamauchi T., Takekawa S. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR γ) activation increases adiponectin receptors and reduces obesity-related inflammation in adipose tissue: comparison of activation of PPAR α , PPAR γ and their combination // *Diabetes.*— 2005.— Vol. 54.— P. 3358—3370.

46. Weisberg S.P., McCann D., Desai M. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue

// *J. Clin. Invest.*— 2003.— Vol. 112.— P. 1796—1808.

47. Weyer C., Funahashi T., Tanaka S. et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2001.— Vol. 86.— P. 1930—1935.

48. Wisse B.E. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity // *J. Am. Soc. Nephrol.*— 2004.— Vol. 15.— P. 2792—2800.

49. Xu H., Barnes G.T., Yang Q. et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance // *J. Clin. Invest.*— 2003.— Vol. 112.— P. 1821—1830.

50. Zhao T., Hou M., Xia M., Wang Q. Globular adiponectin decreases leptin-induced tumor necrosis factor- expression by murine macrophages: involvement of cAMP-PKA and MAPK pathways // *Cell. Immunol.*— 2006.— Vol. 238.— P. 19—30.

РОЛЬ ТІАЗОЛІДІНДІОНІВ У КОРЕКЦІЇ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ТА МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН АДІПОЦИТІВ ПРИ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ, ПОВ'ЯЗАНИЙ З ОЖИРІННЯМ

О.Я. Бабак, Н.О. Кравченко, О.В. Степанова

Ендокринна функція і запасання/буферна властивість адипозної тканини залежать як від локалізації адипозної тканини, так і від морфології адипоцитів. Ожиріння пов'язує з інфільтрацією макрофагів в адипозну тканину. Ці зміни погіршують властивість адипозної тканини контролювати рівень неестерифікованих жирних кислот і відповідають за порушення ендокринної функції. Рецептор, який активується проліфератором пероксисом γ (PPAR γ), має високий ступінь експресії в адипозній тканині. Дані свідчать, що активація PPAR γ лігандами поліпшує функцію адипозної тканини і може запобігати прогресуванню інсулінорезистентності.

THE ROLE OF THIAZOLIDINEDIONES IN CORRECTION OF FUNCTIONAL AND MORPHOLOGICAL CHANGES OF ADIPOCYTES AT ADIPOSITY-ASSOCIATED INSULIN RESISTANCE

O.Ya. Babak, N.A. Kravchenko, E.V. Stepanova

The endocrine function and lipid storage/buffering capacity of adipose tissue depends upon both fat depot location and adipocytes morphology. Obesity is associated with the marked infiltration of macrophages in the adipose tissue. These changes impair the ability of adipose tissue to control plasma levels of non-esterified fatty acids and contribute to aberrant endocrine function. Peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) is highly expressed in adipose tissue. The data suggest that PPAR γ activating ligands improve adipose tissue function, and may prevent the progression of insulin resistance.