

Адипонектин: благоприятное воздействие на метаболические и сердечно-сосудистые нарушения

*Посвящается памяти моей Учительницы
Янины Владимировны Благодосклонной.*

Н.С. Парфенова, Д.А. Танянский

ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины»
СЗО РАМН, Санкт-Петербург, Россия

Парфенова Н.С. — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела биохимии ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН (ФГБУ «НИИ ЭМ» СЗО РАМН); Танянский Д.А. — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела биохимии ФГБУ «НИИ ЭМ» СЗО РАМН.

Контактная информация: ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН, ул. Академика Павлова, д. 12, Санкт-Петербург, Россия, 197376. Тел.: 8 (812) 234–93–41. E-mail: nina.parf@mail.ru (Парфенова Нина Соломоновна).

Ключевые слова: регуляция адипонектина, метаболические и сердечно-сосудистые нарушения, эндотелий.

Adiponectin: beneficial effects on metabolic and cardiovascular dysfunctions

N.S. Parfenova, D.A. Tanyanskiy

Research Institute of Experimental Medicine, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Research Institute of Experimental Medicine, 12 Academician Pavlov st., St Petersburg, Russia, 197376. Phone: 8 (812) 234–93–41. E-mail: nina.parf@mail.ru (Nina S. Parfenova, MD, PhD, Senior Researcher at the Biochemistry Department at Research Institute of Experimental Medicine).

Key words: adiponectin regulation, metabolic and cardiovascular disorders, endothelium.

Статья поступила в редакцию: 27.01.13. и принята к печати: 20.02.13.

Введение

Атеросклероз и метаболический синдром — ведущие причины заболеваемости и смертности по всему миру, тесно связаны с ожирением и дисфункцией жировой ткани. Еще совсем недавно считалось, что жировая ткань пассивно запасает избыток энергии в виде триглицеридов. Однако исследования последних десятилетий обнаружено, что адипоциты продуцируют и секретируют различные биоактивные субстанции, названные адипоцитокинами или адипокинами, в том числе ростовые факторы, цитокины и факторы комплемента [1].

Существует два типа адипоцитокинов. К первому относятся биоактивные соединения специфичные для жировой ткани, которые являются истинными адипоцитокинами; ко второму — соединения, секретируемые в большом количестве жировой

тканью, но не специфичные для нее. Представителями адипоцитокинов, специфичных для жировой ткани, являются адипонектин и лептин. Ко второй группе можно отнести фактор некроза опухолей α (TNF- α , tumor necrosis factor), ингибитор активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1), гепаринсвязывающий эпидермальный фактор роста, интерлейкин 6 (IL-6), апелин и другие [2, 3]. Недавно был идентифицирован белок висцерального жира (от английского «visceral fat» — висцеральный жир) говорит о том, что он специфичен для висцерального интраабдоминального жира [4].

О важности адипокинов говорит следующий факт. Вследствие того, что жировая ткань — относительно самый большой орган человеческого тела, общее количество адипокинов, секретируемое всей жировой тканью, может оказывать существенное

влияние на весь организм, даже если количество, секретируемое одним адипоцитом, мало. Примечательно, что каждый адипоцит связан с сосудистой сетью и секретируемые ими адипокины легко попадают в системный кровоток [2].

Синтез и регуляция адипонектина

Адипонектин — относительно новый коллагеноподобный белок, открытый сразу в четырех независимых лабораториях в 1995 году, в том числе японскими учеными при изучении транскриптов жировой ткани в рамках большого геномного проекта. Экспрессия адипонектиновой митохондриальной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) происходит исключительно в жировой ткани [2]. Размер белковой молекулы адипонектина составляет 30 кДа, концентрация его в плазме достаточно высока (2–20 мкг/мл). Он циркулирует в кровотоке в больших посттрансляционно модифицированных комплексах. Для активации полноцепочечного адипонектина требуется посттрансляционная модификация (например, гидроксилирование и гликозилирование). Он секретируется в адипоцитах в виде тримеров размером 90 кДа (основная базовая единица), гексамеров с молекулярным весом 180 кДа и в виде высокомолекулярных изоформ (12–18 мер), которые могут быть более 400 кДа в размере [5]. Различия в функционировании различных изоформ адипонектина до конца не выяснены.

Ген адипонектина локализован на хромосоме 3q26 и кодирует белок из 247 аминокислот [6]. Благодаря тому, что этот ген в наибольшей степени экспрессируется в жировой ткани, он и получил свое название — *adipose most abundant gene transcript-1* (арМ-1, наиболее высоко экспрессируемый транскрипт жировой ткани). В молекуле, кодируемой геном арМ-1, есть сигнальный пептид, коллагеноподобная последовательность и глобулярный домен, что сходно со структурой коллагена и фактора комплемента C1q [7]. Мышиный гомолог адипонектина был клонирован как ACRP30 [8].

Производство адипонектина регулируется многообразными механизмами, в том числе транскрипционными, трансляционными и посттрансляционными. Некоторые факторы способны модулировать экспрессию гена адипонектина. Наиболее заметный из них — рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом, гамма (от английского *peroxisome proliferator-activated receptors*, PPAR-γ) [9]. Забегая вперед, скажем, что активация этого ядерного рецептора противодиабетическими препаратами класса тиазолидиндионов стимулирует экспрессию и секрецию адипонектина в жировой ткани. Некоторые другие транскрипционные факторы, такие как белок

forkhead box O1 (FoxO1), SREB-1c (от английского *sterol regulatory-element binding protein-1c*, белок, связывающий стерол-распознающий элемент) и C/EBP-α (от английского CCAAT/enhancer — binding protein α, белок, связывающий CCAAT энхансер), также стимулируют экспрессию гена адипонектина [9]. Напротив, свободные кислородные радикалы, TNF-α, IL-6 — факторы, связанные с воспалением и ожирением, являются отрицательными регуляторами уровня экспрессии адипонектина и вызывают резистентность к инсулину [9]. Нарушение мультимеризации (то есть объединения субъединиц белка в один комплекс) и секреции, вызываемое стрессом эндоплазматического ретикулюма (разновидностью оксидативного стресса) и провоспалительными цитокинами, приводит к уменьшению плазменного уровня адипонектина и также ассоциируется с инсулинорезистентностью [9]. Адипонектин оказывает свое физиологическое действие преимущественно через рецепторы двух типов — Adipo R1 и Adipo R2 [10], которые были идентифицированы группой Kadowaki T. и соавторами (2005) [11]. Было показано, что оба рецептора играют роль в активации 5'-аденозинмонофосфат-активируемой киназы (AMPK, *adenosine monophosphate activated protein kinase*) и PPAR-γ. Кроме того, T-кадгерин (гликозилфосфатидилинозитол-заякоренный белок) может действовать, как корецептор для еще не идентифицированного сигнального рецептора, через который адипонектин передает метаболические сигналы [10].

Изменение регуляции продукции и секреции адипокинов вовлечено в развитие метаболических нарушений и сердечно-сосудистых болезней [2]. Все увеличивается интерес к метаболическому синдрому, характеризующемуся сочетанием множественных факторов риска, таких как нарушение метаболизма глюкозы, гиперлипидемия и артериальная гипертензия, существующих у одного индивидуума. Считается, что общее ожирение, в отличие от висцерального, не играет определяющей роли в развитии сахарного диабета 2-го типа, липидных нарушений, артериальной гипертензии и атеросклероза [1, 12]. При метаболическом синдроме именно аккумуляция интраабдоминального висцерального жира играет ключевую роль в развитии различных метаболических и циркуляторных расстройств через нарушение регуляции адипокинов. Чтобы выяснить механизм, с помощью которого накопление висцерального жира вызывает метаболические и кардиоваскулярные нарушения, авторы проанализировали профили экспрессии генов в подкожной и висцеральной жировой ткани. Оказалось, что жировая ткань, особенно висцераль-

ная, в изобилии экспрессирует гены, кодирующие биоактивные субстанции, такие как цитокины, ростовые факторы и факторы комплемента. Среди них особо выделяется адипонектин, специфичный для жировой ткани, коллагеноподобный белок, обладающий антиатерогенными, антидиабетическими, противовоспалительными и даже противораковыми свойствами [4].

Аккумуляция висцерального жира вызывает нарушение регуляции функции адипоцитов, включая гиперсекрецию TNF- α , PAI-1, гепаринсвязывающего эпидермального фактора роста, висфатина и одновременно гипосекрецию адипонектина. Именно поэтому гипoadипонектинемия, вызванная аккумуляцией висцерального жира, является сильным фактором риска для возникновения метаболических и сердечно-сосудистых расстройств, а также некоторых видов рака [1, 4].

Связь между адипонектином, ожирением и инсулинорезистентностью

Концентрация в плазме крови адипонектина отрицательно коррелирует с индексом массы тела (ИМТ) [13], в то время как связь лептина и ИМТ является положительной. Отрицательная корреляция уровня адипонектина и выраженности висцерального ожирения сильнее, чем между адипонектином и степенью подкожного ожирения. Механизмы, приводящие к снижению плазменных уровней адипонектина у индивидуумов с висцеральным ожирением, еще не выяснены [14]. В кокультуре адипоцитов висцеральной и подкожной жировой ткани секреция адипонектина из подкожных адипоцитов снижена. Эти результаты дают основание предположить, что висцеральной жировой тканью выделяются факторы, ингибирующие синтез и секрецию адипонектина [15].

Сообщают, что TNF- α является сильным ингибитором активности промотора адипонектина [16]. Таким образом, отрицательная корреляция между выраженностью висцерального ожирения и уровнем адипонектина может быть объяснена увеличенной секрецией этого цитокина из накопленного висцерального жира. На секрецию адипоцитокинов существенное влияние оказывают пищевое поведение и физические нагрузки [17].

У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и с нарушением толерантности к глюкозе уровень адипонектина в плазме крови снижен [18, 19]. Плазменные концентрации адипонектина сильно коррелируют с чувствительностью к инсулину, что позволяет предположить, что низкие его концентрации ассоциированы с инсулинорезистентностью [20–22]. В известном популяционном

исследовании Pima Indians показано, что у лиц с высокими уровнями адипонектина с меньшей вероятностью развивался сахарный диабет 2-го типа, чем у людей с его низкими уровнями. Таким образом, высокие концентрации адипонектина — значимый защитный фактор против сахарного диабета 2-го типа [23]. У нокаутных по адипонектину мышей обнаружена выраженная инсулинорезистентность и снижение активности фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3-kinase), ассоциированной с субстратом инсулинового рецептора в мышцах [24]. Считается, что адипонектин оказывает свое действие на окисление жирных кислот в мышцах и на чувствительность к инсулину через активацию AMP-активируемой протеинкиназы [25]. Действие инсулина прямо связано с адипонектином и обратно — с уровнем TNF- α . В отличие от адипонектина TNF- α приводит к усилению инсулинорезистентности. У пациентов с ожирением отмечается низкая чувствительность к инсулину, низкий уровень адипонектина и высокий уровень экспрессии рецепторов к TNF- α — sTNFR1 и sTNFR2 [21].

Другим адипоцитокином, связанным с развитием инсулинорезистентности, является лептин, который имитирует некоторые влияния инсулина в печени, жировой ткани и мышцах [2]. Недостаток лептина обуславливает неблагоприятные метаболические последствия [26]. У крыс с сахарным диабетом лептин ассоциирован с увеличением потребления глюкозы в мышцах и в бурой жировой ткани и снижением уровня глюкозы в крови. Лептин уменьшает продукцию глюкозы печенью, снижая скорость глюконеогенеза и увеличивая синтез гликогена. Восполнение лептина при липодистрофии, при которой отмечается снижение его уровня, позволяет преодолеть резистентность к инсулину и снизить риск развития сахарного диабета, гиперлипидемии и ожирения печени [2, 27]. Высокие уровни лептина, вероятно, обусловленные низкой чувствительностью тканей к лептину, могут являться предикторами увеличения ИМТ и метаболических нарушений в будущем [27].

Функционирование адипонектина может регулироваться симпатической нервной системой. Так, введение агониста β_3 -адренорецептора КТО-7924 приводило к снижению плазменных уровней глюкозы, триглицеридов (ТГ), свободных жирных кислот и к повышению уровня адипонектина. Более того, снижалась инсулинорезистентность, определяемая по тесту толерантности к глюкозе. Это первое исследование, показавшее, что агонист β_3 -адренорецептора может уменьшать гипергликемию у мышей с ожирением [28].

В другом исследовании β_3 -агонист адreno-рецептора CL-316,243 приводил к повышению экспрессии мРНК адипонектина в эпидидимальной белой жировой ткани мыши, но не в бурой жировой ткани, скелетной мышце или печени. Экспрессия мРНК адипонектинового рецептора 2-го типа подавлялась только в печени. Авторами был сделан вывод, что увеличенный уровень адипонектина при действии агониста β_3 -адренорецептора вызывает специфическое снижение экспрессии адипонектинового рецептора 2-го типа на уровне мРНК только в печени [29].

Известно, что избыточные уровни кортизола характеризуются с симптомами абдоминального ожирения, артериальной гипертензией, сниженной толерантностью к глюкозе или сахарным диабетом и дислипидемией, то есть со всеми симптомами инсулинорезистентности. Показано, что глюкокортикоиды ингибируют экспрессию адипонектина *in vitro* и *in vivo*, но данных о регуляции ими адипонектиновых рецепторов недостаточно. Связь между глюкокортикоидами и резистентностью к инсулину может вовлекать адипонектиновые рецепторы. В эксперименте после адреналэктомии на фоне введения дексаметазона отмечено снижение уровня адипонектина плазмы, адипонектиновой мРНК в жировой ткани эпидидимиса, снижение содержания мРНК рецептора адипонектина 2-го типа в мышце и количества рецепторов адипонектина 1-го и 2-го типов в мышце. После адреналэктомии без введения дексаметазона зарегистрировано увеличение экспрессии адипонектиновой мРНК в подкожной жировой ткани и снижение экспрессии мРНК рецептора адипонектина 2-го типа в печени [30].

При метаболическом синдроме отмечается увеличение продукции кортизола в печени и жировой ткани, который метаболизируется печеночными редуктазами в неактивные тетрагидрометаболиты. Повышенные уровни последних, отражающие ежедневную продукцию кортизола, коррелируют со снижением уровня адипонектина [31].

Тиреоидные гормоны также могут принимать участие в регуляции адипонектина. Так, экспрессия адипонектиновой мРНК в жировой ткани у крыс с гипотиреозом была снижена. Напротив, у крыс с гипертиреозом ее экспрессия увеличивалась, что сопровождалось повышением концентрации гормонов щитовидной железы — Т3, Т4, fT3 и fT4 [32]. Авторы сделали вывод, что экспрессия гена адипонектина в жировой ткани регулируется тиреоидными гормонами на уровне трансляции, а нарушения липидного и углеводного обмена у пациентов с тиреоидной дисфункцией могут быть обусловлены изменениями экспрессии этого адипокина.

Гормон роста (соматотропный гормон, СТГ) — регулятор липидного метаболизма в печени посредством активации сигнальных каскадов в печеночных клетках. В эксперименте на мышах содержание плазменного высокомолекулярного адипонектина было значительно выше при введении СТГ, составив 3,98 против 3,07 мкг/мл. У мышей с алкогольным поражением печени на фоне терапии СТГ уровень адипонектина возвращался к нормальным показателям, и повышалась экспрессия рецепторов адипонектина Adipo R2 мРНК, что достигалось активацией печеночных сигнальных систем адипонектин — SIRT1 — AMPK и PPAR- α — AMPK [33].

Эпикардальная жировая ткань продуцирует адипокины и мезенхимальные стволовые клетки. До последнего времени не существовало метода анализа прямого взаимодействия жировой ткани и кардиомиоцитов, однако недавно была описана модель с использованием кокультуры, состоящей из фрагментированной жировой ткани и кардиомиоцитов [34]. Фрагменты жировой ткани активировали апоптоз кардиомиоцитов, аккумуляцию липидов и экспрессию белков-транспортёров жирных кислот — FATP4 и CD36, но в то же время ингибировали рост и экспрессию мРНК миозина, тропонина Т, а также предсердного натрийуретического пептида. Кардиомиоциты же увеличивали продукцию адипонектина в клетках фрагментированной жировой ткани и уменьшали продукцию лептина [34]. Авторы сделали заключение, что, во-первых, жировая ткань может иметь отношение к липотоксичности кардиомиоцитов, что осуществляется через неизвестные пока факторы с участием транспортёров FATP4 и CD36 и, во-вторых, что кардиомиоциты могут поддерживать стабильность жировой ткани, влияя на секрецию адипокинов [34].

Инсулинорезистентность — это главный патологический механизм, который связывает метаболические, антропометрические и клинические показатели с увеличивающимся риском сердечно-сосудистых болезней и сахарного диабета 2-го типа. Эти факторы включают гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемию, дисфункцию эндотелия, артериальную гипертензию, туловищное или «верхнее» ожирение [35, 36]. Совокупность этих патологических процессов и состояний часто относят к синдрому инсулинорезистентности. Прогрессирование от инсулинорезистентности до сахарного диабета идет параллельно с прогрессированием эндотелиальной дисфункции до атеросклероза, ведущего к сердечно-сосудистым заболеваниям и их осложнениям. Фактически инсулинорезистентность, определяемая с помощью индекса HOMA (от английского homeostasis model

assessment — модель оценки гомеостаза), является независимым предиктором сердечно-сосудистых болезней, и возрастание инсулинорезистентности на каждую единицу по индексу НОМА приводит к увеличению риска их развития на 5,4 % [37]. Инсулинорезистентности отводят ведущую роль в развитии метаболического синдрома и эндотелиальной дисфункции. Резистентность к инсулину может быть ассоциирована со снижением способности инсулина стимулировать окисление глюкозы и ингибировать окисление липидов. Действие инсулина обратное эффектам, оказываемым TNF- α , но в то же время отмечается положительная связь между инсулином и уровнем адипонектина. Адипонектин улучшает чувствительность к инсулину и благоприятно влияет на метаболические изменения, тем самым ослабляя действие классических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [38]. У субъектов с избыточным весом и, особенно, с ожирением выявлены низкая чувствительность к инсулину, низкий уровень адипонектина и высокая концентрация растворимых рецепторов к TNF- α — sTNFR1 и sTNFR2. Чувствительность к инсулину положительно коррелирует с уровнем адипонектина и отрицательно — с уровнями рецепторов sTNFR1 и sTNFR2 [21]. Снижение уровня адипонектина наблюдается и у пациентов с артериальной гипертензией, при этом связь выявляется независимо от присутствия инсулинорезистентности [39].

Адипонектин, атеросклероз и сердечно-сосудистые заболевания

Адипонектин, являющийся модулятором липидного метаболизма и системного воспаления, обладает мощными антиатерогенными свойствами. Низкие концентрации адипонектина независимо ассоциируются с верифицированным атеросклерозом коронарных артерий [40]. Выявлена обратная связь между адипонектином и индексом массы тела, уровнем инсулина, С-реактивного белка (CRP), индексом НОМА, ТГ, холестерином липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), индексом массы миокарда левого желудочка и прямая корреляция — с холестерином липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) [41, 42]. Концентрация адипонектина снижается при ожирении, инсулинорезистентности, сахарном диабете 2-го типа и ИБС — 3,9 мкг/мл против 5,09 мкг/мл. При ИБС концентрации адипонектина ниже, даже после введения поправки по ИМТ и возрасту. Именно адипонектин может являться связующим звеном между метаболическим синдромом, атеросклерозом, сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями [43, 44]. Высокие уровни общего адипонектина, высокомо-

лекулярной формы адипонектина, а также отношение высокомолекулярного адипонектина к общему адипонектину [45] ассоциировались с более низким риском ИБС среди женщин, причем как высокомолекулярный адипонектин, так и его отношение к общему адипонектину гораздо в меньшей степени были ассоциированы с риском развития ИБС, чем общий адипонектин [46]. Эти ассоциации большей частью опосредованы параметрами, характеризующими метаболизм глюкозы, липидный метаболизм (особенно ХС ЛПВП), а также маркерами воспаления. Продemonстрировано, что лица с высокими концентрациями адипонектина имеют меньший риск фатальных исходов от сердечно-сосудистых причин, чем другие группы людей [47].

Плазменные уровни адипонектина менее 4 мкг/мл ассоциированы с увеличением риска развития ИБС и многих других метаболических нарушений. Это доказывает, что снижение уровня адипонектина — ключевой фактор в развитии метаболического синдрома [14]. Проспективные исследования Pischon T. и соавторов (2004) подтверждают, что высокие концентрации адипонектина связаны с меньшим риском инфаркта миокарда у мужчин [48]. Снижение уровня адипонектина в сочетании с абдоминальным ожирением, как и генетически обусловленная гипoadипонектинемия клинически проявляются в виде метаболического синдрома [49]. В работе Jaleel A. 2010 года уровень адипонектина при ИБС был 4,36 против 6,9 мкг/мл, IL-6, напротив, был выше — 41,64 против 22,76 пг/мл [50]. В связи с этим интересно отметить, что в культуре эндотелиальных клеток человека адипонектин ингибирует продукцию IL-6, высокое содержание которого ассоциировано с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и смертностью от ИБС [51–53].

Висцеральное ожирение ассоциировано с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. По данным эпидемиологических исследований, отношение окружности талии к окружности бедер является важным предиктором ИБС независимо от величины ИМТ [54]. Более того, висцеральное ожирение, определяемое с помощью магнитно-резонансной томографии, способствует развитию ИБС даже у людей с небольшим избыточным весом. На основании этих данных можно заключить, что аккумуляция висцерального жира — один из главных факторов риска как сердечно-сосудистых заболеваний, так и метаболических нарушений [14].

В крупном геномном исследовании, проведенном в когорте американцев европейского происхождения, была установлена связь между содержа-

нием высокомолекулярного адипонектина в плазме крови и полиморфными локусами, находящимися рядом с геном адипонектина и рядом с геном FER, кодирующим тирозинкиназу, не связанную с трансмембранным рецептором. Полиморфизм гена FER был также связан с уровнем ЛПВП в крови, а полиморфизм гена адипонектина был ассоциирован с концентрациями в крови глюкозы, ЛПВП и с тяжестью метаболического синдрома [55].

Жировая ткань — важный регулятор сосудистой функции, который до недавнего времени фактически игнорировался. Почти все сосуды окружены периваскулярной жировой тканью, которая активно вовлечена в поддержание сосудистого гомеостаза, продуцируя «вазокринные» сигналы, коими являются адипокины. Недавно было показано, что адипонектин и белок, связывающий жирные кислоты в адипоцитах (A-FABP, adipocyte fatty acid binding protein), — основные модуляторы сосудистой функции. Адипонектин препятствует развитию эндотелиальной дисфункции, вызванной ожирением, индуцируя продукцию оксида азота (NO), подавляя активацию эндотелиальных клеток, ингибируя свободные кислородные радикалы и апоптоз и способствуя восстановлению (репарации) эндотелиальных клеток [56]. Напротив, A-FABP играет неблагоприятную роль в развитии эндотелиальной дисфункции и атеросклероза, главным образом действуя как липидный сенсор, передавая вызванное липидами воспаление сосудов через индукцию стресса эндоплазматического ретикулума. Сниженная продукция адипонектина и повышенная экспрессия A-FABP — важные составляющие вызванной ожирением дисфункции эндотелия и сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время широко обсуждается возможность использования этих адипокинов как мишеней действия лекарственных средств, направленных на профилактику сердечно-сосудистых заболеваний на фоне ожирения и сахарного диабета.

Итак, именно нарушение функционирования жировой ткани является ключевым механизмом, связывающим ожирение и инсулинорезистентность, энергетический метаболизм и сосудистый гомеостаз. Жировая ткань при ожирении характеризуется гипертрофией адипоцитов, инфильтрацией макрофагов и лимфоцитов, участвующих в воспалительном процессе, ведущих к увеличению продукции провоспалительных адипокинов и вазоконстрикторов, которые вызывают дисфункцию эндотелия и воспалительные процессы в сосудах [38, 57, 58]. Адипонектин обладает протективными свойствами в отношении сосудистой функции при ожирении и сахарном диабете посредством множества благоприятных эффектов как на метаболизм

глюкозы и липидов, так и на функцию сосудов. Более того, адипонектин защищает сосуды благодаря плейотропным эффектам на эндотелиальные клетки, стволовые эндотелиальные клетки, гладкую мускулатуру и макрофаги.

Механизмы влияния адипонектина на сосуды

Уровни циркулирующего адипонектина обратно коррелируют с плазменными уровнями окисленных ЛПНП у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и ИБС, что предполагает ассоциацию низких уровней адипонектина с увеличенным оксидативным стрессом в артериальной стенке [59, 60]. Пониженные уровни адипонектина также коррелируют с повышенным системным оксидативным стрессом. Более того, увеличенная продукция свободных кислородных радикалов в эндотелии под действием окисленных ЛПНП и высокого уровня глюкозы *in vitro* подавляется рекомбинантным глобулярным адипонектином [61]. Так как активные формы кислорода в эндотелии могут продуцироваться митохондриями и с помощью НАДФН-оксидазы, возможно, что адипонектин снижает окислительный стресс, действуя на один или оба этих фактора.

Исследования *in vitro* показали, что адипонектин может предотвращать неблагоприятные эффекты TNF- α , других цитокинов и высоких концентраций глюкозы на эндотелий, которые включают воспалительный сигнальный каскад, усиливают взаимодействие лейкоцитов с эндотелием и, как следствие, ведут к развитию начальных стадий атеросклероза [62, 63]. Адипонектин защищает эндотелиальный монослой от повышения его проницаемости, вызванной ангиотензином II и TNF- α , путем модуляции микротрубочек и стабилизации цитоскелета через cAMP/PKA сигнальный каскад.

В эксперименте на мышах заместительная терапия адипонектином в глобулярной форме устраняет воспалительный фенотип эндотелия микрососудов; это говорит о потенциальной терапевтической пользе глобулярного адипонектина и, возможно, других синтетических форм адипонектина *in vivo*.

Адипонектин связывается с клетками эндотелия аорты и ингибирует TNF- α -индуцированную экспрессию адгезионных молекул [64–66]. Путем подавления продукции эндотелиальных молекул клеточной адгезии реализуется противовоспалительный эффект адипонектина в сосудистой стенке [65].

Большие количества адипонектина попадают с током крови во все ткани и контактируют с сосудистой стенкой. Иммуногистохимические исследования с антителами к адипонектину показали, что в нормальной сосудистой стенке кролика нет белка адипонектина, однако его очень много в по-

врежденной сосудистой стенке, что объясняется свойством адипонектина связывать субэндотелиальный коллаген V, VIII и X типов [67]. Когда эндотелиальный барьер повреждается атакующими факторами, такими как окисленные ЛПНП, химические субстанции и механический стресс, адипонектин аккумулируется в субэндотелиальном пространстве сосудистой стенки, связываясь с субэндотелиальным коллагеном, где и реализуются его антиатерогенные свойства.

Механизм предотвращения развития атеросклероза и разрыва бляшек адипонектином состоит в следующем. Адипоциты обильно секретируют адипонектин в плазму, и он попадает с кровотоком внутрь сосудистой стенки. Адипонектин проходит в поврежденную стенку сосуда, связывается с субэндотелиальным коллагеном, ингибирует адгезию моноцитов к клеткам эндотелия путем подавления экспрессии адгезионных молекул; ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и уменьшает аккумуляцию холестерина в макрофагах, подавляя экспрессию скэвенджер-рецептора. Помимо этого, адипонектин может защищать бляшки от разрыва, индуцируя тканевые ингибиторы металлопротеиназ [66–70].

Адипонектин супрессирует прикрепление моноцитов к клеткам эндотелия сосудов, ингибируя экспрессию адгезионных молекул, таких как VCAM 1 (vascular cell adhesion molecule 1, васкулярная молекула клеточной адгезии 1), ICAM 1 (intracellular adhesion molecule 1, молекула внутриклеточной адгезии 1) и Е-селектин через подавление активации ядерного фактора NF- κ B [51, 66, 71, 72]. Адипонектин также ослабляет индуцированную ростовыми факторами пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов посредством ингибирования митоген-активируемой протеинкиназы [68]. И, наконец, он подавляет образование пенистых клеток, ингибируя экспрессию скэвенджер-рецептора класса А [69].

Большинство противовоспалительных влияний адипонектина, изученных *in vitro*, связаны с активацией эндотелиальной NO синтазы (eNOS) и увеличением продукции оксида азота в эндотелии сосудов. Многие группы исследователей показали увеличение продукции eNOS в ответ на адипонектин [73–75].

Влияние адипонектина на метаболизм глюкозы и липидов также опосредовано AMP-киназой, роль которой наиболее полно изучена в печени, скелетной мышце и жировых клетках [5, 76, 77]. AMP-киназа также опосредует некоторые сосудистые эффекты адипонектина в эндотелиальных клетках, в частности активацию eNOS [74, 78, 79]. Увеличение продукции eNOS адипонектином связано с актива-

цией AMP-киназы и с запуском сигнального пути посредством фосфатидилинозитол-3-киназы [74].

Адипонектин может функционировать как отрицательный регулятор ангиогенеза. Он ингибирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток и заметно препятствует росту новых кровеносных сосудов [80]. Эффект адипонектина на ангиогенез зависит от стимулированного им фосфорилирования как AMP-киназы, так и Akt (протеинкиназы B) [79]. Интересно, что ингибирование AMP-киназы не блокирует адипонектин-опосредованную супрессию образования свободных радикалов кислорода, индуцированное глюкозой. Последний факт говорит о том, что это действие глобулярного адипонектина происходит в эндотелиальных клетках независимо от AMP-киназы [61].

Сигнальные пути, включающие протеинкиназу А (РКА, protein kinase A или цАМФ-зависимая протеинкиназа), также связаны с эффектами адипонектина на эндотелий [5, 61, 66, 81, 82].

Ouchi N. с соавторами (2000) первыми сообщили, что глобулярный адипонектин супрессирует индуцированное TNF- α фосфорилирование ингибитора карраВ- α и последующую активацию NF- κ B. Этот эффект сопровождался аккумуляцией цАМФ и блокировался ингибиторами аденилатциклазы или РКА в эндотелиальных клетках [66]. Исследование группы Goldstein B.J. (2009) показало, что супрессия олигомерами рекомбинантного глобулярного и полноцепочечного адипонектина свободных кислородных радикалов, образование которых вызвано высокими уровнями глюкозы, также сопровождалась увеличением клеточного содержания цАМФ и блокировала ингибирование РКА в эндотелиальных клетках [5]. Эти данные свидетельствуют о том, что путь цАМФ-РКА является главной сигнальной системой, опосредующей действия адипонектина в эндотелиальных клетках, — предотвращать или нивелировать различные клеточные эффекты TNF и высоких концентраций глюкозы.

Глутатион-S-трансфераза каппа (GSTK, glutathione S-transferase kappa), также называемая митохондриальной GSTK, — очень древняя семья белков, имевшихся у бактерий и эукариот. Структура и субклеточная локализация GSTK 1 в митохондриях и пероксисомах отличают фермент от цитозольной формы. У человека GSTK 1 вовлечена в энергетический и липидный метаболизм. Интересно, что GST каппа является также ключевым регулятором биосинтеза и мультимеризации адипонектина. Предполагается, что он может функционировать как белок класса шаперонов, облегчая сборку и укладку белков [83]. Так как экспрессия адипонектина коррелирует с резистентностью к инсулину, ожирением и сахар-

ным диабетом 2-го типа, уровень экспрессии GSTK 1, который отрицательно коррелирует с ожирением (у мышей и человека), может быть важным фактором в этих метаболических нарушениях. Более того, полиморфизм промотора hGSTK 1 связан с секрецией инсулина и отложением жира.

Адипонектин и IL-10, секретируемые дифференцированными адипоцитами, вовлечены в поддержание энергетического гомеостаза, регуляцию инсулинчувствительности и противовоспалительный ответ. Содержание обоих белков снижено у пациентов с ожирением, при котором в адипоцитах увеличивается активность NF- κ B и содержание провоспалительных цитокинов. Стимуляция путем обработки липополисахаридом 3T3-L1 адипоцитов повышает уровень IL-6, увеличивает экспрессию белков, вовлеченных в сигнальные пути толл-подобных (от английского toll-like) рецепторов, таких как TLR-4, IL-6R, MYD88 и TRAF6, а также ДНК-связывающую активность NF- κ B (p50 и p65). Адипонектин и IL-10 ингибируют повышение уровня IL-6, а также подавляют липополисахарид-индуцированное связывание NF- κ B (p50 и p65) с ДНК. Суммируя сказанное, адипонектин и IL-10 играют важную роль в противовоспалительном ответе адипоцитов, и ингибирование NF- κ B сигнальных путей может быть перспективной стратегией для лечения воспаления у пациентов с ожирением [84].

Адипонектин и другие заболевания, связанные с ожирением

К болезням, обусловленным ожирением, относится неалкогольное ожирение печени (НАОП). Механизмы, лежащие в основе этого заболевания, сложны и множественны. Развитие этой патологии происходит при комбинированном увеличении скорости липогенеза и снижении скорости окисления жирных кислот в печени [85]. Переедание за счет роста циркулирующих жирных кислот может вести к воспалению, инсулинорезистентности и к повреждению печени. Хроническое переедание вызывает увеличение депо жировой ткани и гипертрофию адипоцитов, когда увеличение объема жировой ткани чрезмерно. Гипертрофия адипоцитов — это возможный стресс для эндоплазматического ретикулума, который может активировать воспалительные и апоптозные пути и вызывать инсулинорезистентность в жировой ткани [86]. В адипоцитах при наличии инсулинорезистентности подавлен липосинтез и усилен липолиз, обуславливающий увеличение циркуляции свободных жирных кислот. Кроме того, нарушение секреции и функции адипоцитарных гормонов адипонектина и лептина приводит к снижению окисления липидов, особенно

в печени, вызывая аккумуляцию липидов, стресс эндоплазматического ретикулума и инсулинорезистентность в гепатоцитах [87]. В свою очередь эндоплазматический стресс ведет к снижению секреции липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и к увеличению экспрессии гена, контролирующего липогенные ферменты. Есть данные, что содержание в крови адипонектина обратно взаимосвязано с уровнем ТГ в печени [88]. Адипонектин усиливает окисление жирных кислот, поэтому снижение их окисления, обусловленное гипoadипонектием, ведет к дальнейшей аккумуляции жира в печени [89]. Когда возможности гепатоцитов накапливать ТГ исчерпаны, происходит повреждение печеночных клеток. При стеатозе печени и стрессе эндоплазматического ретикулума в гепатоцитах активируются пути апоптоза и воспаления, что является триггерным механизмом для развития инсулинорезистентности, освобождаются хемокины и цитокины, что в свою очередь увеличивает приток купферовских и звездчатых клеток к погибающим гепатоцитам [90]. Растворимые медиаторы, секретируемые преимущественно погибающими гепатоцитами, вызывают трансдифференцировку звездчатых клеток в миофибробласты, которые секретируют цитокины и компоненты матрикса, вызывающие фиброз.

Ключевой фактор в патогенезе НАОП — это резистентность к инсулину. Фактически это печеночный компонент инсулинорезистентности или метаболического синдрома [91]. Хотя патогенез НАОП до конца не выяснен, сложные взаимоотношения между адипокинами и цитокинами, продуцируемыми адипоцитами и/или воспалительными клетками, инфильтрирующими жировую ткань, играют решающую роль в его патогенезе. В печени адипонектин действует через активацию AMP-активируемой протеинкиназы и PPAR- γ и ингибирование сигнального пути через толл-подобные рецепторы 4-го типа (TLR-4) [92].

Есть данные, что адипонектин снижает печеночную и общую инсулинорезистентность и ослабляет воспаление и фиброз в печени. В эпидемиологических исследованиях показано, что адипонектин является предиктором стеатоза и НАОП, но остается неясным, в какой степени это обусловлено его прямым эффектом или присутствием инсулинорезистентности [92]. Накопленные данные свидетельствуют о том, что развитие НАОП связано с пониженным уровнем циркулирующего адипонектина, со сниженной экспрессией рецептора адипонектина и с повреждением адипонектиновой сигнальной системы [85]. Среди различных транскрипционных регуляторов печеночная SIRT 1 (от

английского sirtuin 1, сиртуин 1)-АМРК-сигнальная система представляет центральную мишень для действия неблагоприятных факторов в печени. Адипонектин обеспечивает защиту печени от ожирения путем модулирования в ней сложных сигнальных путей, в большинстве своем контролируемых центральной регуляторной системой на оси SIRT 1-АМРК [85, 93].

Недавно открыт новый маркер дисфункции жировой ткани — индекс висцерального ожирения (VAI, visceral adiposity index). Множественный регрессионный анализ показал, что VAI независимо связан с высоким индексом НОМА и низким уровнем адипонектина. Высокие значения VAI и НОМА ассоциированы с воспалением в дольках печени и коррелировали со значительным фиброзом в печени: чем больше был VAI, тем более выраженным был фиброз [94].

С увеличением относительного количества жира в печени происходит аккумуляция жира и в поджелудочной железе, что сопровождается снижением уровней адипонектина и ХС ЛПВП [95].

Влияние лекарственных препаратов на уровень адипонектина

Интересно отметить, что препараты, применяемые для лечения атеросклероза и сахарного диабета 2-го типа, имеют своей точкой приложения (в качестве мишени) адипоцитокины. Так гиполипидемический препарат безафибрат в эксперименте на крысах приводил к значительному увеличению уровня адипонектина плазмы; возрастала также экспрессия адипонектиновой мРНК в белой жировой ткани. Таким образом, при сахарном диабете 2-го типа с инсулинорезистентностью гипертриглицеридемия тесно связана с адипонектином [96].

Фенофибрат — препарат, применяющийся при гипертриглицеридемии, наряду со снижением общего ХС, ТГ, коэффициента ТГ/ХС ЛПВП, повышал концентрации ХС ЛПВП, Апо А1 и адипонектина плазмы [97].

Гипогликемический препарат метформин из группы бигуанидов не только увеличивал концентрацию плазменного адипонектина [98], но оказывал благоприятное воздействие на поврежденную печень при сахарном диабете 2-го типа и гиперлипидемии [99].

Противодиабетические препараты пиоглитазон и розиглитазон из класса тиазолидиндионов, в механизм действия которых входит селективное стимулирование рецепторов PPAR- γ и PPAR- α [100, 101], повышающие чувствительность к инсулину в печени и периферических тканях, увеличивали уровень адипонектина плазмы [102, 103] и также

обладали благоприятными эффектами в отношении НАОП [104].

Что касается статинов, то аторвастатин, наряду с гипохолестеринемическим эффектом, повышал уровень адипонектина плазмы [105, 99].

Полиметоксофлавоноиды — нобилетин и тангеретин, обладающие нейропротективными, антионкогенными и противовоспалительными свойствами, повышают уровень адипонектина и, напротив, снижают концентрацию фактора, усиливающего резистентность к инсулину — MCP-1, в культуре адипоцитов 3T3-L1 [106].

Адипонектин — ключевой фактор в развитии заболеваний, ассоциированных с возрастом

Владимир Михайлович Дильман, в творческом союзе с которым Янина Владимировна Благосклонная в течение многих лет работала, руководствуясь общими идеями, выдвинул гипотезу о существовании общего механизма, определяющего развитие и функционирование основных гомеостатических систем человеческого организма. Этот механизм, заключающийся в изменении по мере старения порога чувствительности диэнцефально-гипофизарной области к периферическим регуляторным сигналам, обуславливает развитие таких ассоциированных с возрастом заболеваний, как злокачественные новообразования, сахарный диабет 2-го типа и сердечно-сосудистые болезни [107–109].

В связи с этим интересно отметить, что адипонектин проявляет и антиканцерогенное действие. Все больше сведений, что адипонектин — важный регулятор клеточной пролиферации [110]. Показано, что он супрессирует рост клеток миеломоноцитарной лейкемии и вызывает апоптоз в этой клеточной линии. Так, адипонектин супрессирует рост клеток миелоидного ряда (но не эритроидного и лимфоидного). Более того, адипонектин вызывает апоптоз в миеломоноцитарных клетках-предшественниках (линия M1), возможно, путем понижающей регуляции антиапоптозных генов [111].

Сообщают, что адипонектин способен супрессировать рост раковых клеток молочной железы линий MDA-MB-231 [112] и MCF-7 [113]. Высокомолекулярный адипонектин тормозит пролиферацию андрогензависимых (LNCaP-FGC) и андроген-независимых (DU145 и PC-3) клеточных линий рака простаты [114]. Интересно, что только высокомолекулярная форма адипонектина в физиологических концентрациях ингибирует рост рака простаты.

Высокомолекулярный адипонектин ингибирует клеточный рост, стимулированный дегидротестостероном и лептином [114].

В клеточных линиях MDA-MB-231 и MCF-7 рака молочной железы апоптоз увеличивается под действием адипонектина, но этого не наблюдается на клеточных линиях рака простаты [112, 113].

Антиканцерогенные влияния адипонектина могут быть частично объяснены его противовоспалительными свойствами и известными эффектами по повышению чувствительности к инсулину.

Еще один потенциальный механизм, с помощью которого адипонектин оказывает антипролиферативный и антиканцерогенный эффект, — регуляция биоактивности некоторых ростовых факторов. В культуре гладкомышечных клеток адипонектин в физиологических концентрациях значительно снижает синтез ДНК, клеточную пролиферацию и миграцию, вызванную различными ростовыми факторами [115, 68].

Описанные выше эффекты адипонектина на сигнальные пути, связанные с сигнальными молекулами AMPK, PPAR- α , p38 MAPK и c-Jun N-концевая киназа (JNK), а также трансдуктор сигнала и активатор транскрипции 3 (STAT3) [116] также могут опосредовать его влияния на пролиферацию раковых клеток. Так адипонектин, стимулирующий активность AMPK, может оказывать антиканцерогенный эффект через активацию AMPK в раковых клетках [117].

Заключение

Адипонектин обладает широким спектром благоприятных воздействий на метаболизм глюкозы, липидов, на эндотелиальную функцию, оказывая антиатерогенное действие, предотвращает развитие фиброза и регулирует пролиферативные процессы, что обуславливает его защитный эффект в отношении развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа и других патологических состояний, в том числе и онкологических процессов. Такое многообразие благоприятных воздействий адипонектина позволяет надеяться, что будут найдены новые подходы к лечению многих заболеваний человека.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Литература

1. Matsuzawa Y. Establishment of a concept of visceral fat syndrome and discovery of adiponectin // *Proc. Jpn. Acad. Ser. B. Phys. Biol. Sci.* — 2010. — Vol. 86, № 2. — P. 131–141.
2. Matsuzawa Y. Adipocytokines, insulin resistance and main non-communicable diseases // In: *Hormones, age and cancer*. Ed. by L. Berstein. — St Petersburg: «Nauka», 2005. — P. 159–169.
3. Ohashi K., Ouchi N., Matsuzawa Y. Adiponectin and hypertension // *Am. J. Hypertens.* — 2011. — Vol. 24, № 3. — P. 263–269.
4. Matsuzawa Y. The metabolic syndrome and adipocytokines // *Expert Rev. Clin. Immunol.* — 2007. — Vol. 3, № 1. — P. 39–46.
5. Goldstein B.J., Scalia R.G., Ma X.L. Protective vascular and myocardial effects of adiponectin // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* — 2009. — Vol. 6, № 1. — P. 27–35.
6. Ziemke F., Mantzoros C.S. Adiponectin in insulin resistance: lessons from translational research // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2010. — Vol. 91, № 1. — P. 2585–2615.
7. Maeda K., Okubo K., Shimomura I. et al. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1) // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1996. — Vol. 221, № 2. — P. 286–289.
8. Scherer P.E., Williams S., Fogliano M. et al. A novel serum protein similar to C1q produced exclusively in adipocytes // *J. Biol. Chem.* — 1995. — Vol. 270, № 45. — P. 26746–26749.
9. Liu M., Liu F. Transcriptional and post-translational regulation of adiponectin // *Biochem. J.* — 2009. — Vol. 425, № 1. — P. 41–52.
10. Deepa S.S., Dong L.Q. APPL1: role in adiponectin signaling and beyond // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2009. — Vol. 296, № 1. — P. E22–E36.
11. Kadowaki T., Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors // *Endocr. Rev.* — 2005. — Vol. 26, № 3. — P. 439–451.
12. Matsuzawa Y. Adiponectin: a key player in obesity related disorders // *Curr. Pharm. Des.* — 2010. — Vol. 16, № 17. — P. 1896–1901.
13. Беляева О.Д., Баженова Е.А., Березина А.В. и др. Уровень адипонектина, показатели липидного и углеводного обменов у пациентов с абдоминальным ожирением // *Артериальная гипертензия*. — 2009. — Т. 15, № 3. — С. 309–313. / Belyaeva O.D., Bazhenova E.A., Berezina A.V. et al. Adiponectin levels, lipid profile and glucose metabolism in patients with abdominal obesity // *Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya]*. — 2009. — Vol. 15, № 3. — P. 309–313 [Russian].
14. Matsuzawa Y. The metabolic syndrome and adipocytokines // *FEBS Letters.* — 2006. — Vol. 580, № 12. — P. 2917–2921.
15. Halleux C.M., Takahashi M., Delporte M. et al. Secretion of adiponectin and regulation of apM 1 gene expression in human visceral adipose tissue // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2001. — Vol. 288, № 5. — P. 1102–1107.
16. Maeda N., Takahashi M., Funahashi T. et al. PPAR- γ ligands increase expression and plasma concentration of adiponectin, an adipose-derived protein // *Diabetes.* — 2001. — Vol. 50, № 9. — P. 2094–2099.
17. Jorge M.L., de Oliveira V.N., Resende N.M. et al. The effects of aerobic, resistance, and combined exercise on metabolic control, inflammatory markers, adipocytokines, and muscle insulin signaling in patients with type 2 diabetes mellitus // *Metabolism.* — 2011. — Vol. 60, № 9. — P. 1244–1252.
18. Hotta K., Funahashi T., Arita Y. et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients // *Arterioscle. Thromb. Vas. Biol.* — 2000. — Vol. 20, № 6. — P. 1595–1599.
19. Wolfson N., Gavish D., Matas Z. et al. Relation of adiponectin to glucose tolerance status, adiposity, and cardiovascular risk factor load // *Exp. Diabetes Res.* — 2012. — Vol. 2012. — Article ID 250621. — doi: 10.1155/2012/250621.
20. Rubin D.A., Hackney A.C. Inflammatory cytokines and metabolic risk factors during growth and maturation: influence of physical activity // *Med. Sport Sci.* — 2010. — Vol. 55. — P. 43–55.

21. Adamska A., Nikolajuk A., Karczewska-Kupczewska M. et al. Relationships between serum adiponectin and soluble TNF- α receptors and glucose and lipid oxidation in lean and obese subjects // *Acta Diabetol.* — 2012. — Vol. 49, № 1. — P. 17–24.
22. Pyrzak B., Ruminska M., Popko K., Demkow U. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome in children and adolescents // *Eur. J. Med. Res.* — 2010. — Vol. 15, suppl. 2. — P. 147–151.
23. Lindsay R.S., Funahashi T., Hanson R.L. et al. Adiponectin protects against development of type 2 diabetes in the Pima Indians population // *Lancet.* — 2002. — Vol. 360, № 9326. — P. 57–58.
24. Maeda N., Shimomura I., Kishida K. et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30 // *Nat. Med.* — 2002. — Vol. 8, № 7. — P. 731–737.
25. Tomas E., Tsao T.S., Saha A.K. et al. Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACR30 globular domain: acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2002. — Vol. 99, № 25. — P. 16309–16313.
26. Trotta P.A., Moura E.G., Franco J.G. et al. Blocking leptin action one week after weaning reverts most of the programming caused by neonatal hyperleptinemia in the adult rat // *Horm. Metab. Res.* — 2011. — Vol. 43, № 3. — P. 171–177.
27. Park J.E., Choi H.J., Kim I.K. et al. Influence of serum leptin levels on future overweight risk in Korean children // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* — 2012. — Vol. 22, № 3. — P. 260–268.
28. Oana F., Takeda H., Matsuzawa A. et al. KTO-7924, a beta3-adrenergic receptor agonist, reduces hyperglycemia, and protects beta-cells in the islets of Langerhans of db/db mice // *Endocr. Res.* — 2010. — Vol. 35, № 4. — P. 174–182.
29. Oana F., Takeda H., Matsuzawa A. et al. Adiponectin receptor 2 expression in liver and insulin resistance in db/db mice given a beta3-adrenoceptor agonist // *Eur. J. Pharmacol.* — 2005. — Vol. 518, № 1. — P. 71–76.
30. de Oliveira C., de Mattos A.B., Biz C., Oyama L.M., Ribeiro E.B., do Nascimento C.M. High-fat diet and glucocorticoid treatment cause hyperglycemia associated with adiponectin receptor alterations // *Lipids Health Dis.* — 2011. — Vol. 10. — P. 11.
31. Baudrand R., Campino C., Carvajal C.A. et al. Increased urinary glucocorticoid metabolites are associated with metabolic syndrome, hypoadiponectinemia, insulin resistance and β cell dysfunction // *Steroids.* — 2011. — Vol. 76, № 14. — P. 1575–1581.
32. Seifi S., Tabandeh M.R., Nazifi S. et al. Regulation of adiponectin gene expression in adipose tissue by thyroid hormones // *J. Physiol. Biochem.* — 2012. — Vol. 68, № 2. — P. 193–203.
33. Qin Y., Tian Y.P. Exploring the molecular mechanisms underlying the potentiation of exogenous growth hormone on alcohol-induced fatty liver diseases in mice // *J. Transl. Med.* — 2010. — Vol. 8. — P. 120.
34. Anan M., Uchihashi K., Aoki S. et al. A promising culture model for analyzing the interaction between adipose tissue and cardiomyocytes // *Endocrinology.* — 2011. — Vol. 152, № 4. — P. 1599–1605.
35. Парфенова Н.С. Метаболический синдром. Обзор // *Рос. кардиол. журн.* — 1998. — № 2. — С. 42–48. / Parfenova N.S. Metabolic syndrome. Review // *Russian Cardiology Journal [Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal]*. — 1998. — № 2. — P. 42–48 [Russian].
36. Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. — СПб.: Издательство СПбГМУ, 1999. — 43 с. / Almazov V.A., Blagosklonnaya Ya.V., Shlyakhto E.V., Krasilnikova E.I. Metabolic cardiovascular syndrome. — St Petersburg: Publishing company of Pavlov St Petersburg State Medical University, 1999. — 43 p. [Russian].
37. Reddy K.J., Singh M., Bangit J.R. et al. The role of insulin resistance in the pathogenesis of atherosclerotic cardiovascular disease: an updated review // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).* — 2010. — Vol. 11, № 9. — P. 633–647.
38. Li F.Y., Cheng K.K., Lam K.S. et al. Cross-talk between adipose tissue and vasculature: role of adiponectin // *Acta Physiol. (Oxf).* — 2011. — Vol. 203, № 1. — P. 167–180.
39. Iwashima Y., Katsuya T., Ishikawa K. et al. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension // *Hypertension.* — 2004. — Vol. 43, № 6. — P. 1318–1323.
40. Chiu T.Y., Chen C.Y., Chen S.Y. et al. Indicators associated with coronary atherosclerosis in metabolic syndrome // *Clin. Chim. Acta.* — 2012. — Vol. 413, № 1–2. — P. 226–231.
41. Abdallah E., Waked E., Nabil M., El-Bendary O. Adiponectin and cardiovascular outcomes among hemodialysis patients // *Kidney Blood Press. Res.* — 2012. — Vol. 35, № 4. — P. 247–253.
42. Parul S.S., Mazumder M., Debnath B.C. Serum adiponectin in patients with coronary heart disease // *Mymensingh Med. J.* — 2011. — Vol. 20, № 1. — P. 78–82.
43. Garg M.K., Dutta M.K., Mahalle N. Adipokines (adiponectin and plasminogen activator inhibitor-1) in metabolic syndrome // *Indian J. Endocrinol. Metab.* — 2012. — Vol. 16, № 1. — P. 116–123.
44. Lisowska A., Tycinska A., Knapp M. et al. Adiponectin — an independent marker of coronary artery disease occurrence rather than a degree of its advancement in comparison to the IMT values in peripheral arteries // *Clin. Chim. Acta.* — 2012. — Vol. 413, № 7–8. — P. 749–752.
45. Aso Y., Wakabayashi S., Terasawa T. et al. Elevation of serum high molecular weight adiponectin in patients with Type 2 diabetes and orthostatic hypotension: association with arterial stiffness and hypercoagulability // *Diabet. Med.* — 2012. — Vol. 29, № 1. — P. 80–87.
46. Pischon T., Hu F.B., Girman C.J. et al. Plasma total and high molecular weight adiponectin levels and risk of coronary heart disease in women // *Atherosclerosis.* — 2011. — Vol. 219, № 1. — P. 322–329.
47. Zoccali C., Mallamaci F., Tripepi G. et al. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2002. — Vol. 13, № 1. — P. 134–141.
48. Pischon T., Girman C.J., Hotamisligil G.S. et al. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men // *J. Am. Med. Assoc.* — 2004. — Vol. 291, № 14. — P. 1730–1737.
49. Kondo H., Shimomura I., Matsukawa Y. et al. Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes: a candidate gene for the insulin resistance syndrome // *Diabetes.* — 2002. — Vol. 51, № 7. — P. 2325–2328.
50. Jaleel A., Aqil S., Jaleel S. Adipocytokines in subjects with and without ischemic cerebrovascular disease // *Acta Neurol. Belg.* — 2010. — Vol. 110, № 3. — P. 234–238.
51. Honda H., Ueda M., Kojima S. et al. Oxidized high-density lipoprotein as a risk factor for cardiovascular events in prevalent hemodialysis patients // *Atherosclerosis.* — 2012. — Vol. 220, № 2. — P. 493–501.
52. Konter J.M., Parker J.L., Baez E. et al. Adiponectin attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury through suppression of endothelial cell activation // *J. Immunol.* — 2012. — Vol. 188, № 2. — P. 854–863.
53. Sun L., Hu F.B., Yu Z. et al. Lean body mass, interleukin 18, and metabolic syndrome in apparently healthy Chinese // *PLoS One.* — 2011. — Vol. 6, № 3. — P. e18104.
54. Larsson B., Svardudd K., Welin L. et al. Abdominal adipose tissue distribution, obesity and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in study of

men born in 1913 // *Br. Med. J.* — 1984. — Vol. 288, № 6428. — P. 1401–1410.

55. Qi L., Menzaghi C., Salvemini L. et al. Novel locus FER is associated with serum HMW adiponectin levels // *Diabetes.* — 2011. — Vol. 60, № 8. — P. 2197–2201.

56. Xu A., Wang Y., Lam K.S., Vanhoutte P.M. Vascular actions of adipokines molecular mechanisms and therapeutic implications // *Adv. Pharmacol.* — 2010. — Vol. 60. — P. 229–255.

57. Mange H., Almer G., Truschnig-Wilders M. et al. Inflammation, adiponectin, obesity and cardiovascular risk // *Curr. Med. Chem.* — 2010. — Vol. 17, № 36. — P. 4511–4520.

58. Vaiopoulos A.G., Marinou K., Christodoulides C., Koutsilieris M. The role of adiponectin in human vascular physiology // *Int. J. Cardiol.* — 2012. — Vol. 155, № 2. — P. 188–193.

59. Lautamaki R., Ronnema T., Huupponen R. et al. Low serum adiponectin is associated with high circulating oxidized low-density lipoprotein in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease // *Metabolism.* — 2007. — Vol. 56, № 7. — P. 881–886.

60. Otani H. Oxidative stress as pathogenesis of cardiovascular risk associated with metabolic syndrome // *Antioxid. Redox. Signal.* — 2011. — Vol. 15, № 7. — P. 1911–1926.

61. Ouedraogo R., Wu X., Xu S.Q. et al. Adiponectin suppression of high-glucose-induced reactive oxygen species in vascular endothelial cells: evidence for involvement of a cAMP signaling pathway // *Diabetes.* — 2006. — Vol. 55, № 6. — P. 1840–1846.

62. Goldstein B.J. Scalia R. Adipokines and vascular disease in diabetes // *Curr. Diab. Rep.* — 2007. — Vol. 7, № 1. — P. 25–33.

63. Zhu W., Cheng K.K., Vanhoutte P.M. et al. Vascular effects of adiponectin: molecular mechanisms and potential therapeutic intervention // *Clin. Sci. (Lond)* — 2008. — Vol. 114, № 5. — P. 361–374.

64. Okamoto Y., Kihara S., Ouchi N. et al. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice // *Circulation.* — 2002. — Vol. 106, № 22. — P. 2767–2770.

65. Ouchi N., Kihara S., Arita Y. et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin // *Circulation.* — 1999. — Vol. 100, № 25. — P. 2473–2476.

66. Ouchi N., Kihara S., Arita Y. et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- κ B signaling through a cAMP-dependent pathway // *Circulation.* — 2000. — Vol. 102, № 11. — P. 1296–1301.

67. Okamoto Y., Arita Y., Nishida M. et al. An adipocyte-derived plasma protein adiponectin, adheres to injured vascular walls // *Horm. Metab. Res.* — 2000. — Vol. 32, № 2. — P. 47–50.

68. Arita Y., Kihara S., Ouchi N. et al. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin, acts as a platelet derived growth factor-BB binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell // *Circulation.* — 2002. — Vol. 105, № 24. — P. 2893–2898.

69. Ouchi N., Kihara S., Arita Y. et al. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin, suppress lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte — derived macrophages // *Circulation.* — 2001. — Vol. 103, № 8. — P. 1057–1063.

70. Kumada M., Kihara S., Ouchi N. et al. Adiponectin specifically increases tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages // *Circulation.* — 2004. — Vol. 109, № 17. — P. 2046–2049.

71. Miller T., Borkowsky W., Dimeglio L. et al. Metabolic abnormalities and viral replication are associated with biomarkers of vascular dysfunction in HIV-infected children // *HIV Med.* — 2012. — Vol. 13, № 5. — P. 264–275.

72. Addabbo F., Nacci C., De Benedictis L. et al. Globular adiponectin counteracts VCAM-1-mediated monocyte adhesion

via AdipoR1/NF- κ B/COX-2 signaling in human aortic endothelial cells // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2011. — Vol. 301, № 6. — P. E1143–1154.

73. Motoshima H., Wu X., Mahadev K., Goldstein B.J. et al. Adiponectin suppresses proliferation and superoxide generation and enhances eNOS activity in endothelial cells treated with oxidized LDL // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2004. — Vol. 315, № 2. — P. 264–271.

74. Chen H., Montagnani M., Funahashi T. et al. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells // *J. Biol. Chem.* — 2003. — Vol. 278, № 45. — P. 45021–45026.

75. Hattori Y., Suzuki M., Hattori S., Kasai K. Globular adiponectin upregulates nitric oxide production in vascular endothelial cells // *Diabetologia.* — 2003. — Vol. 46, № 11. — P. 1543–1549.

76. Scherer P.E. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ // *Diabetes.* — 2006. — Vol. 55, № 6. — P. 1537–1545.

77. Kadowaki T., Yamauchi T., Kubota N. The physiological and pathophysiological role of adiponectin and adiponectin receptors in the peripheral tissues and CNS // *FEBS Lett.* — 2008. — Vol. 582, № 1. — P. 74–80.

78. Kobayashi H., Ouchi N., Kihara S. et al. Selective suppression of endothelial cell apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin // *Circ. Res.* — 2004. — Vol. 94, № 4. — P. e27–e31.

79. Ouchi N., Kobayashi H., Kihara S. et al. Adiponectin stimulates angiogenesis by promoting cross-talk between AMP-activated protein kinase and Akt signaling in endothelial cells // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 279, № 2. — P. 1304–1309.

80. Brakenhielm E., Veitonmaki N., Cao R. et al. Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2004. — Vol. 101, № 8. — P. 2476–2481.

81. Wu X., Mahadev K., Fuchsel L. et al. Adiponectin suppresses IkappaB kinase activation induced by tumor necrosis factor- α or high glucose in endothelial cells: role of cAMP and AMP kinase signaling // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 293, № 6. — P. E1836–E1844.

82. Mahadev K., Wu X., Donnelly S. et al. Adiponectin inhibits vascular endothelial growth factor-induced migration of human coronary artery endothelial cells // *Cardiovasc. Res.* — 2008. — Vol. 78, № 2. — P. 376–384.

83. Morel F., Aninat C. The glutathione transferase kappa family // *Drug. Metab. Rev.* — 2011. — Vol. 43, № 2. — P. 281–291.

84. Lira F.S., Rosa J.C., Pimentel G.D. et al. Both adiponectin and interleukin-10 inhibit LPS-induced activation of the NF- κ B pathway in 3T3-L1 adipocytes // *Cytokine.* — 2012. — Vol. 57, № 1. — P. 98–106.

85. You M., Rogers C.Q. Adiponectin: a key adipokine in alcoholic fatty liver // *Exp. Biol. Med. (Maywood).* — 2009. — Vol. 234, № 8. — P. 850–859.

86. Gaemers I.C., Stallen J.M., Kunne C. et al. Lipotoxicity and steatohepatitis in an overfed mouse model for non-alcoholic fatty liver disease // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2011. — Vol. 1812, № 4. — P. 447–458.

87. Mollica M.P., Lionetti L., Putti R. et al. From chronic overfeeding to hepatic injury: role of endoplasmic reticulum stress and inflammation // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* — 2011. — Vol. 21, № 3. — P. 222–230.

88. Bredella M.A., Torriani M., Ghomi R.H. et al. Adiponectin is inversely associated with intramyocellular and intrahepatic lipids in obese premenopausal women // *Obesity (Silver Spring).* — 2011. — Vol. 19, № 5. — P. 911–916.

89. Sozio M.S., Liangpunsakul S., Crabb D. The role of lipid metabolism in the pathogenesis of alcoholic and nonalcoholic hepatic steatosis // *Semin. Liver Dis.* — 2010. — Vol. 30, № 4. — P. 378–390.
90. Larter C.Z., Chitturi S., Heydet D., Farrell G.C. A fresh look at NASH pathogenesis. Part 1: the metabolic movers // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — Vol. 25, № 4. — P. 672–690.
91. Hsu C.S., Liu C.H., Wang C.C. et al. Impact of hepatitis B virus infection on metabolic profiles and modifying factors // *J. Viral. Hepat.* — 2012. — Vol. 19, № 2. — P. e48–e57.
92. Polyzos S.A., Kountouras J., Zavos C., Tsiaousi E. The role of adiponectin in the pathogenesis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease // *Diabetes Obes. Metab.* — 2010. — Vol. 12, № 5. — P. 365–383.
93. Liang F., Kume S., Koya D. SIRT1 and insulin resistance // *Nat. Rev. Endocrinol.* — 2009. — Vol. 5, № 7. — P. 367–373.
94. Petta S., Amato M.C., Di Marco V. et al. Visceral adiposity index is associated with significant fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2012. — Vol. 35, № 2. — P. 238–247.
95. Targher G., Rossi A.P., Zamboni G.A. et al. Pancreatic fat accumulation and its relationship with liver fat content and other fat depots in obese individuals // *J. Endocrinol. Invest.* — 2012. — Vol. 35, № 8. — P. 748–753.
96. Mori Y., Oana F., Matsuzawa A. et al. Short-term effect of bezafibrate on the expression of adiponectin mRNA in the adipose tissues: a study in spontaneously type 2 diabetic rats with visceral obesity // *Endocrine.* — 2004. — Vol. 25, № 3. — P. 247–251.
97. Koh K.K., Quon M.J., Shin K.C. et al. Significant differential effects of omega-3 fatty acids and fenofibrate in patients with hypertriglyceridemia // *Atherosclerosis.* — 2012. — Vol. 220, № 2. — P. 537–544.
98. Sofer E., Boaz M., Matas Z. et al. Treatment with insulin sensitizer metformin improves arterial properties, metabolic parameters, and liver function in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, placebo-controlled trial // *Metabolism.* — 2011. — Vol. 60, № 9. — P. 1278–1284.
99. Matafome P., Louro T., Rodrigues L. et al. Metformin and atorvastatin combination further protect the liver in type 2 diabetes with hyperlipidaemia // *Diabetes Metab. Res. Rev.* — 2011. — Vol. 27, № 1. — P. 54–62.
100. de Pablos-Velasco P. Pioglitazone: beyond glucose control // *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* — 2010. — Vol. 8, № 8. — P. 1057–1067.
101. Waki H., Yamauchi T., Kadowaki T. Regulation of differentiation and hypertrophy of adipocytes and adipokine network by PPARgamma // *Nippon Rinsho.* — 2010. — Vol. 68, № 2. — P. 210–216.
102. Perez A., Jacks R., Arora V. et al. Effects of pioglitazone and metformin fixed-dose combination therapy on cardiovascular risk markers of inflammation and lipid profile compared with pioglitazone and metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* — 2010. — Vol. 12, № 12. — P. 973–982.
103. Sam S., Haffner S., Davidson M.H. et al. Pioglitazone-mediated changes in lipoprotein particle composition are predicted by changes in adiponectin level in type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — Vol. 97, № 1. — P. E110–E114.
104. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones and the liver in humans // *Curr. Opin. Lipidol.* — 2009. — Vol. 20, № 6. — P. 477–483.
105. Li M., Xu A., Lam K.S. et al. Impact of combination therapy with amlodipine and atorvastatin on plasma adiponectin levels in hypertensive patients with coronary artery disease: combination therapy and adiponectin // *Postgrad. Med.* — 2011. — Vol. 123, № 6. — P. 66–71.
106. Miyata Y., Tanaka H., Shimada A. Regulation of adipocytokine secretion and adipocyte hypertrophy by polymethoxyflavonoids, nobilletin and tangeretin // *Life Sci.* — 2011. — Vol. 88, № 13–14. — P. 613–618.
107. Дильман В.М. Четыре модели медицины. — Л.: Медицина, 1987. — 287 с. / Dilman V.M. Four models of medicine. — Leningrad: Medicine, 1987. — 287 p. [Russian].
108. Dilman V.M., Berstein L.M. Hypothalamic mechanisms of aging and of specific age pathology. IV. Sensitivity threshold of hypothalamo-pituitary complex to homeostatic stimuli in the thyroid system // *Exp. Gerontol.* — 1979. — Vol. 14, № 5. — P. 225–230.
109. Дильман В.М., Остроумова М.Н., Благосклонная Я.В. Метаболическая иммунодепрессия. Нормализующее влияние фенформина // *Физиология человека.* — 1977. — Т. 3, № 4. — С. 579–586. / Dilman V.M., Ostroumova M.N., Blagosklonnaya Ya.V. Metabolic immunodepression. Normalizing effect of fenformin // *Human Physiology [Fisiologiya Cheloveka].* — 1977. — Vol. 3, № 4. — P. 579–586 [Russian].
110. Barb D., Pazaitou-Panayiotou K., Mantzoros C.S. Adiponectin: a link between obesity and cancer // *Expert Opin. Investig. Drugs.* — 2006. — Vol. 15, № 8. — P. 917–933.
111. Yokota T., Oritani K., Takahashi I. et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages // *Blood.* — 2000. — Vol. 96, № 5. — P. 1723–1732.
112. Kang J.H., Lee Y.Y., Yu B.Y. et al. Adiponectin induces growth arrest and apoptosis of MDA-MB-231 breast cancer cell // *Arch. Pharm. Res.* — 2005. — Vol. 28, № 11. — P. 1263–1269.
113. Dieudonne M.N., Bussiere M., Dos Santos E. et al. Adiponectin mediates antiproliferative and apoptotic responses in human MCF7 breast cancer cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2006. — Vol. 345, № 1. — P. 271–279.
114. Bub J.D., Miyazaki T., Iwamoto Y. Adiponectin as a growth inhibitor in prostate cancer cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2006. — Vol. 340, № 4. — P. 1158–1166.
115. Wang Y., Lam K.S., Xu J.Y. et al. Adiponectin inhibits cell proliferation by interacting with several growth factors in an oligomerization-dependent manner // *J. Biol. Chem.* — 2005. — Vol. 280, № 18. — P. 18341–18347.
116. Miyazaki T., Bub J.D., Uzuki M., Iwamoto Y. Adiponectin activates c-Jun NH2-terminal kinase and inhibits signal transducer and activator of transcription 3 // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2005. — Vol. 333, № 1. — P. 79–87.
117. Saitoh M., Nagai K., Nakagawa K. et al. Adenosine induces apoptosis in the human gastric cancer cells via an intrinsic pathway relevant to activation of AMP-activated protein kinase // *Biochem. Pharmacol.* — 2004. — Vol. 67, № 10. — P. 2005–2011.