

А.В. Родина^{1,2}, С.Е. Северин^{1,2}

Роль адипонектина в патогенезе метаболического синдрома и подходы к терапии

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение Национальный исследовательский центр

«Курчатовский институт» НБИКС-центр,
123181, Москва, пл. академика Курчатова, 1

² Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,
119991, Москва, ул. М.Трубецкая, 8

В обзоре проанализированы данные литературы об одном из ключевых гормонов жировой ткани — адипонектине и определена его роль в патофизиологии и терапии метаболического синдрома (МС). МС характеризуется как комплекс метаболических нарушений, приводящих к развитию сердечно-сосудистых заболеваний. Резистентность к инсулину (ИР) является ключевым фактором в патогенезе МС. Адипонектин — специфический для жировой ткани адипокин. Основным механизмом осуществления метаболических эффектов адипонектина является активация АМФ-зависимых протеинкиназ и рецептора активации пролиферации пероксисом (PPAR α). Экспрессия рецепторов адипонектина обнаружена на клетках практически всех органов и тканей, что определяет плейотропность его эффектов на физиологические процессы в организме. Инсулин-сенситизирующие, противовоспалительные и антиатерогенные свойства адипонектина лежат в основе его кардиопротекторного действия. Кроме того, адипонектин снижает системную ИР, а также является маркером сердечно-сосудистых патологий. В настоящее время основным направлением современных исследований является повышение концентрации адипонектина в организме путем изменения стиля жизни и/или за счет различных терапевтических агентов, таких, как орлистат, сибутрамин, римонабант, а также инсулин-сенситизирующих препаратов (тиазолидиндионы), гипогликемических средств (статины и фибраты). Приведенные данные свидетельствуют о реальных путях нормализации синтеза адипонектина, что может составить основу для разработки новой стратегии лечения сердечно-сосудистых заболеваний, диабета и МС.

Ключевые слова: адипонектин, жировая ткань, инсулинорезистентность, метаболический синдром

A.V. Rodina^{1,2}, S.E. Severin^{1,2}

The role of adiponectin in the pathogenesis of the metabolic syndrome and approach to therapy

¹ NBIC Centre, National Research Centre «Kurchatov Institute», Akademika Kurchatova sq., Moscow, 123182, Russia

² Sechenov Moscow State Medical University, 8-2, Trubetskaya street, Moscow, 119992, Russia

In this adiponectin-focused review, the pathophysiological role and the potential therapeutic benefits of adiponectin in metabolic syndrome (MetS) are analysed. MetS is recognized as clusters several metabolic abnormalities and the leading cause of cardiovascular diseases. Insulin resistance (IR) is a key factor in the pathogenesis MetS. Adiponectin is the most abundant and adipose-specific adipokine. Adiponectin acts through the activation of AMP-activated protein kinase and peroxisome proliferator-activated receptor- α (PPAR α) pathways. The wide distribution of adiponectin receptors in various organs and tissues suggests that adiponectin has pleiotropic effects on numerous physiological processes. Its well-known insulin-sensitizing, anti-inflammatory and antiatherosclerotic properties, accumulating evidence suggests that adiponectin may have cardioprotective properties. There is an evidence that adiponectin decreases systematic IR and generally predicts cardiovascular diseases. Recent therapeutic strategies have focused on the indirect upregulation of adiponectin through the administration of various therapeutic agents and/or lifestyle modifications. Weight loss, diet, lifestyle changes and/or medications including orlistat, sibutramine, rimonabant, increase level of adiponectin. Also insulin sensitizers, including thiazolidinediones, and lipid-lowering agents, including statins and fibrates, upregulate adiponectin and may improve IR. The wider use of new treatment approaches appears to signal of a new era in the management of cardiovascular diseases, diabetes mellitus and MetS.

Key words: adiponectin, adipose tissue, insulin resistance, metabolic syndrome

В соответствии с принятой ещё в конце прошлого столетия концепцией, метаболический синдром (МС) представляет собой комплекс этиологических признаков, включающих абдоминальное ожирение, атерогенную дислипидемию, резистентность к инсулину и/или нарушение толерантности к глюкозе, артериальную гипертензию, и дополнительные факторы, не относящиеся к числу обязательных признаков синдрома, такие, как провоспалительный и протромботический статус [66]. Каждый из этих компонентов, как в отдельности, так и в совокупности с другими, вызывает такие осложнения, как сахарный диабет 2-го типа (СД2), а также приводит к развитию и прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний, являющихся основной причиной смертности населения высокоразвитых стран мира. Поэтому поиск и совершенствование патогенетических подходов к коррекции основных компонентов МС на сегодняшний день считаются важнейшими терапевтическими целями в борьбе с его проявлениями и возникновением сопутствующих заболеваний. Однако к настоящему времени не окончательно установленными являются не только механизмы возникновения МС, но и механизмы взаимодействия основных компонентов его структуры и патогенеза, что значительно затрудняет выбор профилактических и лечебных мероприятий.

Несмотря на то, что на сегодняшний день абдоминальное ожирение считается главным образом ответственным за рост распространенности МС, большинство исследователей сходятся во мнении, что все факторы, определяющие развитие метаболического синдрома и его осложнений, имеют общую патогенетическую основу — инсулинорезистентность (ИР) [2, 21, 43, 80]. Поэтому современная стратегия лечения МС и его осложнений в первую очередь направлена на уменьшение выраженности ИР как основы патогенеза заболевания.

Сложность патогенеза МС заключается в том, что по мере прогрессирования ИР клетки мышц перегружаются триглицеридами (ТАГ) из-за высокого уровня свободных жирных кислот в портальной циркуляции, избыточное количество которых также поступает и в печень, что способствует развитию ожирения печени и атерогенной дислипидемии. Резистентность к инсулину в мышцах приводит к нарушению толерантности к глюкозе, которая усугубляется недостаточным подавлением глюконеогенеза в печени в этих условиях. При этом гиперинсулинемия, развивающаяся как компенсаторный механизм для поддержания нормального транспорта глюкозы в клетки в условиях ИР, приводит к повышению выхода ТАГ липопротеинов очень низкой плотности из печени, что увеличивает их уровень в крови. И, наконец, резистентность к инсулину приводит к повышению артериального давления с помощью различных механизмов. В тоже время показано, что резистентность к инсулину обычно возрастает с увеличением содержания жира в организме и большинство людей с установленным ожирением (индекс

массы тела [ИМТ] ≥ 30 кг/м²) имеют постпрандиальную гиперинсулинемию и ИР [1]. Таким образом, с одной стороны, если причиной ожирения может быть ИР, то с другой стороны, ожирение — причина усиления ИР, и это указывает на то, что последовательность возникновения патологических звеньев МС определяется формированием вторичных причинно-следственных связей в результате взаимного влияния компонентов МС.

После установления эндокринной функции жировой ткани и особой роли секретируемых ею сигнальных молекул в регуляции метаболизма, основным фактором риска развития МС стали считать не просто антропометрическое ожирение, а ожирение с гормональными и воспалительными нарушениями, тесно связанное с ИР [66], поэтому большая часть исследований в этой области сосредоточилась на поиске способов нормализации количества и сигнальных функций жировой ткани в организме.

В результате исследований последних лет выяснилось, что снижение уровня адипонектина — гормона, специфичного для жировой ткани, вызванное генетическими факторами или факторами окружающей среды (например, малоподвижный образ жизни, пища с высоким содержанием жиров), может стать причиной нарушения обмена веществ, и, как следствие, привести к развитию ИР и формированию клинического фенотипа МС [38]. Данные многочисленных экспериментов на животных об обращении таких патологических изменений, как гиперинсулинемия, ИР и ожирение после восстановления экспрессии адипонектина делают этот адипокин возможным кандидатом на роль патогенетического терапевтического средства для коррекции МС [7, 14, 26, 31, 56, 99, 104].

Особенности структуры и биологические эффекты адипонектина

Впервые гормон жировой ткани адипонектин был выделен и охарактеризован в 1995 г. Р.Е. Scherer с соавторами [84], дальнейшие исследования проводились одновременно несколькими независимыми исследовательскими группами с использованием различных экспериментальных подходов [34, 57, 64]. Было убедительно доказано, что основным источником адипонектина являются адипоциты [34], что этот адипокин относится к суперсемейству коллагена и имеет общую структуру с коллагенами VIII и X, фактором комплемента C1q и фактором некроза опухоли альфа (ФНО- α) [57]. Адипонектин циркулирует в сыворотке крови в виде нескольких мультимерных форм: от низкомолекулярных комплексов (6 мономеров с молек. массой около 180 кДа) до высокомолекулярных (16—18 мономеров с молек. массой около 400—600 кДа) [64], при этом 1% от общего содержания всего адипонектина плазмы составляют фрагменты его протеолиза, включая C-концевой глобулярный домен [56]. Концентрация циркулирующего адипонектина при физиологической норме поддерживается на очень высо-

ком уровне и составляет от 2 до 30 мкг/мл [24], несмотря на его быструю деградацию в плазме под действием эластаз, секретлируемых моноцитами и/или нейтрофилами [4]. При ожирении концентрация адипонектина снижается пропорционально увеличению доли абдоминального жира [72].

Реализация биологических эффектов адипонектина осуществляется через его специфические рецепторы AdipoR1 и AdipoR2, различающихся как по локализации в тканях, так и по степени аффинности к высокомолекулярным и низкомолекулярным изоформам белка [106]. Экспрессия и AdipoR1, и AdipoR2 обнаружена на клетках мышц, печени и жировой ткани, однако особенно высокий уровень AdipoR1 выявлен в скелетных мышцах, в то время как наибольшее количество AdipoR2 — в печени [106]. Оба вида рецепторов представлены в сердечной ткани [27] и гипоталамусе [15, 50]. Основным механизмом передачи внутриклеточного сигнала от адипонектина является активация АМФ-зависимых протеинкиназ (аденозинмонофосфат-зависимая протеинкиназа, АМФ-К) [107]. АМФ-К являются стресс-зависимыми протеинкиназами, их активация приводит к синтезу АТФ посредством увеличения скорости катаболических процессов, таких как окисление жирных кислот и гликолиз, и снижения скорости АТФ-зависимых процессов биосинтеза, таких, как липогенез. Посредством активации АМФ-К адипонектин нормализует метаболизм в условиях избытка питательных веществ, в том числе и при МС [16]. Помимо АМФ-К, регуляция осуществляется активацией других уникальных наборов сигнальных молекул: фосфотидилинозитол-3-киназы (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3-K), циклооксигеназы-2 (cyclooxygenase-2, COX-2), p44/42 и p38 митоген — активированных протеинкиназ (mitogen-activated protein kinase, MAPK) [38, 42, 87, 88].

Основной физиологической ролью адипонектина является его участие в функционировании гипоталамо-липидарной нейроэндокринной оси и регуляции энергетического гомеостаза. При недостатке энергетических субстратов под действием адипонектина в паравентрикулярном ядре и нейронах аркуатного и латерального ядер гипоталамуса увеличение активности АМФ-К приводит к повышению аппетита [15, 50]. В периферических тканях адипонектин повышает скорость окисления свободных жирных кислот [108]. При избыточном количестве питательных веществ адипонектин sensibilizes клетки к действию инсулина, стимулирует инсулиннезависимый транспорт глюкозы в клетки мышц и жировой ткани, повышает скорость гликолиза, снижая при этом скорость глюконеогенеза в печени, и тем самым предупреждает развитие ИР [16].

Помимо регуляции метаболизма, адипонектин осуществляет множество других биологических функций: стимулирует синтез NO [11] и снижает экспрессию молекул

адгезии в эндотелиальных клетках [68], уменьшает продукцию цитокинов макрофагами [69], усиливает эндотелий-зависимую вазодилатацию [71], индуцирует продукцию антагонистов рецепторов Ил-10 и Ил-1 [100], предотвращает превращение макрофагов в пенистые клетки, снижая экспрессию «скэвенджер»-рецепторов класса А-1 макрофагами [70], понижает способность зрелых макрофагов к фагоцитозу [111], увеличивает экспрессию в макрофагах тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 [51], уменьшает пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток [5], снижает экспрессию фактора роста в эндотелиальных клетках [58], ингибирует индуцируемую ФНО- α активацию ядерного фактора NF- κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) в эндотелиоцитах и гладкомышечных клетках аорты человека [70].

Таким образом, плейотропные эффекты адипонектина (инсулин-сенситизирующие, противовоспалительные и ангиатерогенные) проявляются как в поддержании энергетического гомеостаза, так и в подавлении воспалительных и иммунных реакций организма, играющих важную роль в патогенезе МС и его осложнений.

Патогенетическая роль гипoadипонектинемии в развитии и прогрессировании МС и его осложнений

Как уже отмечалось, висцеральное ожирение строго ассоциируется с низким уровнем адипонектина. В организме типы жировых отложений различают в зависимости от их анатомической локализации. В патогенезе МС характер распределения жировых отложений в теле играет даже более важную роль, чем их общее количество. Подкожная и висцеральная жировая ткань имеют различия в функционировании и при физиологической норме, и при патологии. Так, например, экспрессия генов ангиотензиногена, факторов комплемента [29], и белка, связывающего жирные кислоты FABP-4 (fatty acid-binding protein — 4, FABP-4), гораздо выше в висцеральной жировой ткани, чем в подкожной [19]. Лептин в основном продуцируется адипоцитами подкожной жировой ткани, в то время как количество секретлируемого адипоцитами ФНО- α распределяется эквивалентно [25]. Что касается адипонектина, по данным эпидемиологических исследований, у женщин с центральным типом ожирения наблюдается более низкий уровень адипонектина в циркулирующей крови, чем у женщин с периферическим ожирением [93]. В экспериментах *in vitro* показано, что уровень продукции адипонектина адипоцитами, выделенными из сальника, был выше по сравнению с его секретцией клетками, полученными из подкожного жира, и это соотношение уменьшалось с увеличением ИМТ пациентов, у которых был взят биоматериал [62]. И хотя еще окончательно не доказано, исходя из полученных к настоящему времени данных, можно сказать, что в основном висцеральная жировая ткань отвечает за снижение

уровня адипонектина в плазме крови у лиц с ожирением и ИР, и что в этих условиях источником адипонектина является исключительно периферическая жировая ткань. При этом следует отметить, что гипертрофированные в условиях ожирения адипоциты продуцируют гораздо меньше адипонектина по сравнению с нормальными чувствительными к инсулину клетками [36].

Кроме гипoadипонектинемии, обусловленной накоплением жира в висцеральной жировой ткани, имеются данные о существовании генетической гипoadипонектинемии, приводящей к развитию МС. Обнаруженные в промоторном участке гена адипонектина -11391G>A и -11377C>G однонуклеотидные полиморфизмы указывали на низкий уровень адипонектина в крови и определяли риск развития СД 2 [85]. Частота миссенс-мутации 1164T в гене адипонектина среди пациентов с диабетом второго типа была значительно выше, чем у пациентов в контрольной группе с соответствующим возрастом и индексом массы тела и ассоциировалась с более низким уровнем адипонектина в плазме [48]. Кроме того, полиморфизм в генах, кодирующих рецепторы адипонектина, также может увеличивать риск развития резистентности к инсулину и сердечно-сосудистых заболеваний [60].

Данные многочисленных исследований, подтверждающих взаимосвязь между низким уровнем адипонектина и ожирением, ИР, дислипидемией, позволяют рассматривать этот адипокин не только в качестве маркера, но и важнейшего фактора патогенеза МС.

Основной ролью адипонектина в патофизиологии метаболического синдрома является его инсулин-сенсбилизирующее действие, которое может быть обусловлено активацией различных сигнальных путей.

Исследования по изучению механизмов действия адипонектина на обмен основных энергоносителей в условиях ИР, проводимые *in vitro* и *in vivo* на трансгенных животных с индуцированным ожирением и диабетом позволили выявить некоторые компоненты путей передачи сигнала и ключевые молекулы, контролирующие гомеостаз углеводов и липидов [14, 95, 101, 104—106].

Во-первых, адипонектин улучшает чувствительность тканей к инсулину уменьшая содержание ТАГ. В результате увеличения экспрессии молекул, участвующих в транспорте жирных кислот, в частности, CD36, в их окислении — ацил-коэнзим А-оксидазы и в снижении синтеза АТФ — разобщающего белка UCP 2 (Uncoupling protein 2, UCP 2) под действием адипонектина происходит уменьшение содержания ТАГ в скелетных мышцах [104]. В то время как повышенное содержание ТАГ в тканях препятствует стимуляции инсулином активации PI3-K, транслокации инсулинзависимого транспортера GLUT-4 и поступлению глюкозы в клетки, что в итоге приводит к развитию ИР [63], снижение содержания ТАГ в мышечной ткани под действием адипонектина способствует улучшению трансдукции сигнала от

инсулина. Это было продемонстрировано в экспериментах на мышцах с индуцированным ожирением, у которых введение адипонектина приводило к увеличению индукции инсулином аутофосфорилирования рецептора по остаткам тирозина, усилению метаболических эффектов инсулина, осуществляющихся через субстрат -1 рецептора инсулина IRS-1 (insulin receptor substrate-1, IRS-1) и инсулин-стимулированного фосфорилирования Akt в скелетных мышцах [104].

Во-вторых, адипонектин повышает уровень экспрессии рецептора активации пролиферации пероксисом PPAR α (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR α). Подтверждение этой гипотезы было получено в экспериментах на животных с моногенным ожирением (ob/ob мыши), у которых гиперэкспрессия адипонектина в результате трансфекции аденовирусом приводила к активации через PPAR α экспрессии генов, кодирующих ферменты и транспортные белки, которые контролируют гомеостаз липидов [104]. Дополнительные исследования *in vitro* показали, что инкубация миоцитов мыши линии C2C12 с адипонектином в течение 6 ч приводила к значительному повышению активирующего влияния лигандов PPAR α [106]. Эти данные позволили полагать, что через этот лиганд-активируемый фактор транскрипции осуществляется, по крайней мере, часть инсулин-сенсбилизирующих эффектов адипонектина, заключающихся в стимуляции скорости окисления жирных кислот и снижении содержания ТАГ в скелетных мышцах и печени, что, в соответствии с вышеизложенным, приводит к улучшению чувствительности тканей к инсулину.

В-третьих, адипонектин нормализует обмен основных энергоносителей в условиях ИР через активацию АМФ-К-зависимого сигнального пути. Данные, полученные на животных показали, что в скелетных мышцах фосфорилирование и активацию АМФ-К стимулируют как глобулярный домен адипонектина, так и полноразмерный белок, а в клетках печени — только полноразмерный адипонектин [105]. Через активацию АМФ-К, адипонектин повышает скорость окисления жирных кислот в результате фосфорилирования и инактивации ацетил-КоА-карбоксилазы, и увеличивает скорость окисления глюкозы и лактата в миоцитах, а также фосфорилирование ацетил-КоА-карбоксилазы и ингибирование глюконеогенеза в печени, что объясняет результаты по эффективному снижению уровня глюкозы в крови под действием адипонектина в условиях *in vivo* [105]. При этом блокирование активности АМФ-К приводит к ингибированию каждого из этих эффектов, что подтверждает тот факт, что стимулирующее действие адипонектина на поглощение глюкозы и окисление жирных кислот происходит в основном за счет активации АМФ-К. Аналогичные результаты были получены исследовательской группой Lodish H.F. и Ruderman N.B., которые показали, что глобулярный домен адипонектина через акти-

вацию АМФ-К и снижение активности ацетил-КоА-карбоксилазы увеличивает скорость транспорта глюкозы и окисления жирных кислот в клетках мышц [95]. Было также продемонстрировано стимулирующее действие глобулярного домена адипонектина на скорость поглощения глюкозы первичными адипоцитами крыс через активацию АМФ-К [101]. В исследованиях научной группы Р.Е. Scherer было обнаружено, что ингибирование синтеза глюкозы в гепатоцитах трансгенных мышей за счет снижения экспрессии mRNA ключевых ферментов глюконеогенеза фосфоенолпируват карбоксикиназы и глюкозо-6-фосфатазы под действием адипонектина также связано с повышением уровня фосфорилированной формы АМФ-К [14]. Стоит отметить, что и в отношении другого адипокина — лептина тоже были получены данные о его способности активировать АМФ-К в клетках скелетных мышц [61]. Сопоставляя экспериментальные данные, можно сделать вывод, что активация АМФ-К является общим механизмом, посредством которого инсулин-сенситизирующие адипокины адипонектин и лептин увеличивают чувствительность к инсулину в условиях ИР, т.е. в данном случае являются синергистами. Однако в связи с этим важно отметить, что, в отличие от адипонектина, проявляющего противовоспалительные и антиатерогенные свойства, в исследованиях *in vitro* и *in vivo* была продемонстрирована способность лептина при взаимодействии со своими специфическими рецепторами на тромбоцитах активировать их, и тем самым способствовать развитию тромбоза артерий [8]. Также выявлена стимуляция образования реактивных форм кислорода в результате активации лептином моноцитов [102]. Таким образом, при ожирении и МС лептин, в отличие от адипонектина, оказывает скорее негативное влияние, так как его инсулин-сенситизирующее действие на мышцы, состояние которых при МС закономерно нарушается, практически не реализуется, но при этом лептин индуцирует секрецию провоспалительных цитокинов, в том числе и жировой тканью, что способствует повреждению сосудов [33].

Физиологическое действие адипонектина в условиях резистентности к инсулину *in vivo* исследовали при введении глобулярного домена адипонектина трансгенным *ob/ob* мышам с ожирением [14, 106] либо мышам *Adipoq*^{-/-} (нокаут гена адипонектина) [49, 55, 56]. У *ob/ob* мышей в результате трансфекции глобулярного домена адипонектина аденовирусом происходило частичное обращение ИР и диабета, но не ожирения, и это позволило предположить, что глобулярный домен адипонектина может оказывать инсулин-сенситизирующее действие независимо от массы белой жировой ткани [106]. В исследовании Р.Е. Scherer с соавторами показано, что у трансгенных мышей с делецией гена адипонектина в области коллагеновых доменов наблюдалось 3-кратное повышение уровня циркулирующего адипонектина, повышение

скорости клиренса липидов и активности липопротеинлипазы, а также более эффективное подавление синтеза эндогенной глюкозы, что в итоге приводило к повышению чувствительности к инсулину [14]. У трансгенных крыс устойчивая экспрессия адипонектина предотвращала индуцированное диетой ожирение [91]. Глобулярный адипонектин уменьшал образование атеросклеротических бляшек у мышей без *apoE* (*apoE*-KO), у которых спонтанно развиваются гиперхолестеринемия и тяжелые формы атеросклероза [106]. Важно отметить, что у трансгенных мышей *Adipoq*^{-/-} были выражены все компоненты МС, такие, как резистентность к инсулину, нарушение толерантности к глюкозе, гиперлипидемия и гипертензия [49, 56, 71].

В результате исследований последних лет выявлено, что связанная с МС гипoadипонектинемия вносит свой вклад в развитие нефатальных и фатальных сердечно-сосудистых осложнений. В исследованиях *in vivo* показали, что у лишенных адипонектина мышей *Adipoq*^{-/-} наблюдался апоптоз кардиомиоцитов и увеличение размеров инфарктов, а также нарушение функций миокарда, что значительно компенсировалось введением как полноразмерного, так и глобулярного адипонектина [88]. Доказано, что протективная роль адипонектина в отношении кардиомиоцитов осуществляется через активацию АМФ-К, так как при блокировании АМФ-К в неонатальных кардиомиоцитах антиапоптотическое действие адипонектина не проявлялось. [88]. Показано, что уменьшение калорийности пищи приводило к повышению устойчивости к повреждениям миокарда, вызываемым ишемией-реперфузией, за счет повышения концентрации адипонектина и активации АМФ-К [90]. Кроме того, в условиях гипоксии/реоксигенации, адипонектин способствовал повышению выживаемости клеток в культуре кардиомиоцитов и снижал индуцированную липополисахаридами экспрессию ФНО- α через активацию COX-2 [89]. Недавнее исследование показало, что увеличение уровня COX-2 в кардиомиоцитах частично происходит и через активацию адипонектином сфингозин-киназы-1 (*sphingosine kinase-1, SK1*) [35]. В экспериментах *in vivo*, у мышей *Adipoq*^{-/-} наблюдался низкий уровень экспрессии COX-2, который строго коррелировал с размерами инфаркта и экспрессией ФНО- α [88]. Таким образом, кардиопротекторные свойства адипонектина заключаются в антиапоптотическом действии через активацию АМФ-К-зависимого сигнального пути и в противовоспалительном действии — через активацию COX-2. Кроме того, адипонектин защищает сердечную мышцу от повреждений путем уменьшения окислительного и нитратного стресса миокарда [30].

Обобщая вышеизложенные данные можно заключить, что инсулин-сенситизирующие, кардиопротекторные, противовоспалительные и антиоксидантные свойства адипонектина способны предотвратить основ-

ные нарушения, объединенные рамками МС, поэтому как адипонектин, так и агонисты его рецепторов могут составить основу для разработки новой стратегии лечения МС, СД2 и сердечно-сосудистых заболеваний.

Терапевтические стратегии лечения МС и его осложнений на основе адипонектина

Для разработки успешной терапевтической стратегии, основанной на повышении уровня адипонектина при его недостаточной продукции в организме, должно быть точно определено каким образом поддерживать этот уровень — путем его прямого введения либо активацией синтеза эндогенного белка с помощью фармакологических препаратов и изменения стиля жизни. Так как уровень адипонектина в плазме крови у здорового человека должен быть очень высоким, поддерживать этот уровень путем прямого введения нативного белка достаточно сложно из-за затруднительного и неоправданно затратного производства больших количеств биологически активного гормона, а также из-за его короткого периода полураспада в циркулирующей крови. Также до настоящего времени не определено, какие формы рекомбинантного адипонектина подходят для использования в качестве терапевтического агента, так как разные формы адипонектина присутствуют в плазме в разных концентрациях и, как уже отмечалось ранее, активируют различные пути трансдукции сигнала в клетках-мишенях. Кроме того, получение биологически активного глобулярного домена, полноразмерного рекомбинантного белка со всеми посттрансляционными модификациями и его олигомерных форм путем экспрессии в бактериях либо в эукариотических клетках является сложной задачей, и возможность их применения в клинической практике на сегодняшний день является предметом дискуссий.

В клинических исследованиях выявлено, что низкокалорийная диета, физическая активность и отказ от алкоголя повышают концентрацию адипонектина в организме [20, 86, 109]. Однако, учитывая тот факт, что фенотип проявлений МС зависит не только от факторов внешней среды, но также и от множества других факторов (в том числе от генетических, гормональных нарушений, от повышенной активности симпатической нервной системы), только изменением стиля жизни даже на фоне снижения массы тела и висцерального жира в том числе не удастся компенсировать нарушения липидного и углеводного обменов, уменьшить ИР и гиперинсулинемию. Поэтому при лечении больных с МС активно применяется медикаментозная терапия, особенно включение в арсенал средств статинов, тиазолидиндионов (ТЗД) и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), которые являются мощными активаторами синтеза эндогенного адипонектина.

Большинство препаратов, которые могут оказывать благотворное влияние на различные патогенети-

ческие компоненты МС за счет активации различных сигнальных механизмов, приводящих к повышению уровня адипонектина, перечислены в таблице.

Механизмы повышения уровня адипонектина под действием различных терапевтических агентов заключаются либо в активации его синтеза в результате индукции или репрессии факторов транскрипции, имеющих сайты связывания в промоторной области гена адипонектина, либо в стимуляции посттрансляционного процессинга (олигомеризация) и секреции белка [75].

Однако использование вышеперечисленных препаратов для коррекции клинических проявлений МС в отдельных случаях требуют большой осторожности при их включении в схему лечения больных из-за возможных побочных эффектов и осложнений сопутствующих заболеваний.

Одной из стратегий терапевтического воздействия при МС является применение лекарств, снижающих вес, что сопровождается уменьшением массы тела, а также массы висцеральной жировой ткани и, соответственно, увеличением уровня адипонектина. Подобная терапия может быть направлена на абсорбционные механизмы, оказывающие влияние на процессы пищеварения и усвоения питательных веществ. Такой механизм лежит в основе действия орлистата [32]. Основным побочным эффектом препарата является стеаторея. При длительном использовании орлистата может возникнуть недостаточность эссенциальных жирных кислот и жирорастворимых витаминов.

У препаратов центрального действия, снижающих аппетит (сIBUTрамин), наиболее значительным побочным действием является возникновение тяжелой легочной гипертонии [76]. У больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями при длительном лечении сIBUTрамином повышался риск развития некротических инфаркта миокарда и инсульта [37].

Римонабант — антагонист каннабиоидных рецепторов, способствующий формированию правильных пищевых стереотипов и ранее успешно применяемый для лечения ожирения, запрещен в Европе из-за возникновения побочных эффектов в результате его воздействия на центральную нервную систему [6, 18].

В случае доминирования нарушений углеводного обмена в виде нарушения толерантности к глюкозе, особенно при СД 2, в схему лечения включают ТЗД [36, 53, 54, 74, 77, 96, 110, 112]. Наиболее характерным побочным действием ТЗД является их негативное влияние на сердечно-сосудистую систему. Другие неблагоприятные эффекты связаны с возникновением печеночной недостаточности, в отдельных случаях применение розиглитазона вызывало острую гепатотоксичность и приводило к летальному исходу [12, 81]. Пиоглитазон обладает более благоприятным токсикологическим профилем по сравнению с росиглитазоном, однако свойства этого препарата изучены недостаточно.

Повышение концентрации адипонектина в организме за счет различных терапевтических агентов

Группы препаратов	Механизм действия	Метаболический эффект
Статины	В условиях окислительного стресса подавляется транскрипция гена адипонектина через активацию Akt и JAK/STAT-зависимых сигнальных путей [10]. При воспалении ФНО- α осуществляет репрессию гена адипонектина через протеинкиназу С [52] и JNK [44], ИЛ-6 — через p44/42 MAPK [23]. Статины уменьшают окислительный стресс и воспаление за счет снижения выделения активированными макрофагами ФНО- α и ИЛ-6, восстанавливая транскрипцию гена адипонектина. Изучается влияние статинов на посттрансляционные модификации адипонектина, однако механизм окончательно не установлен [98].	Увеличение уровня адипонектина у мужчин с атеросклерозом коронарных артерий при приеме правастатина коррелировало со снижением уровня маркеров окислительного стресса [82]. Прием аторвастатина не влиял на общий уровень адипонектина в крови у больных СД 2, однако было показано увеличение доли его наиболее биологически активных высокомолекулярных форм [98]. Симвастатин и аторвастатин обращали ИР у пациентов с СД 2 [73], однако по другим данным, прием симвастатина либо не влиял, либо усугублял ИР у больных СД 2 [22, 67].
Тиазолидин-дионы (ТЗД)	Механизм действия ТЗД заключается в их способности взаимодействовать с классом ядерных рецепторов PPAR γ и, связываясь с чувствительными элементами PPRE (PPAR-responsive element, PPRE) в промоторной области гена адипонектина, стимулировать его экспрессию с последующей транскрипцией. В ТЗД-индуцированной активации гена адипонектина также участвует респонсивный элемент субстрата инсулинового рецептора LRH-1 (liver receptor homolog-1, LRH-1) LRH-RE [36]. ТЗД стимулируют секрецию адипонектина, снижая уровень шаперонов эндоплазматического ретикулума ERp44, способствующих его задержке в клетке [54, 74]. В культуре клеток мышей ТЗД повышают уровни шаперонов Ego1-La, вызывающих освобождение и выход адипонектина, связанного с ERp44 [77]. ТЗД регулируют посттрансляционный процессинг белка, повышая экспрессию шаперонов Ego1-La и DsbA-L, участвующих в формировании мультимерных форм адипонектина [53, 96].	Терапия пиоглитазоном в течение 21 дня приводила к снижению уровня глюкозы и гиперинсулинемии, которое коррелировало с увеличением уровня высокомолекулярных форм адипонектина у пациентов с СД 2 [96]. Росиглитазон повышал уровень адипонектина у больных СД 2 почти в 2 раза. После 6 мес. лечения у пациентов улучшался гликемический статус и снижалась ИР по сравнению с группой, принимавшей плацебо [110]. Троглитазон вызывал повышение уровня адипонектина у больных СД 2 с нормальным весом и с ожирением, значительное снижение уровня глюкозы по сравнению с базовым уровнем через 12 недель лечения, причем оно было одинаковым у больных с наличием ожирения и без. Уровень инсулина после лечения значительно снижался у всех пациентов [112].
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и антагонисты рецептора ангиотензина (АРА)	АРА повышают долю высокомолекулярных форм адипонектина [83]. В культуре клеток телмисартан (АРА) индуцировал транскрипцию мРНК и секрецию адипонектина через активацию PPAR γ [103]. Ингибиторы АПФ увеличивают секрецию адипонектина через активацию ретинол-связывающего белка CRBP1 (cellular retinol-binding protein 1, CRBP1), индуцируя экспрессию генов, содержащих респонсивные элементы PPAR, тем самым стимулируя дифференцировку преадипоцитов в зрелые адипоциты [47]. Ингибиторы АПФ повышали экспрессию мРНК рецептора адипонектина в гепатоцитах крыс [113].	Терапия ингибитором АПФ кандесартаном приводила к понижению артериального давления и уровня С-реактивного белка. По сравнению с плацебо, кандесартан значительно снижал уровень инсулина и увеличивал уровень адипонектина в крови [28]. АРА ирбесартан и телмисартан понижали артериальное давление, повышали чувствительность к инсулину в группе больных с ожирением, ИР и гипертонической болезнью. Улучшение метаболических параметров и снижение артериального давления коррелировало с увеличением уровня адипонектина [65].
Фибраты	Фибраты активируют экспрессию класса ядерных рецепторов PPAR α [79], увеличивая количество рецепторов адипонектина на клетках [97].	Терапия фенофибратом приводила к повышению уровня адипонектина, чувствительности к инсулину и значительному понижению уровня маркеров воспаления у больных с гипертриглицеридемией и МС [45, 46].
Селективные β -адреноблокаторы	Активация симпатической нервной системы приводит к подавлению синтеза адипонектина. Агонисты β -адренорецепторов, через стимуляцию синтеза цАМФ ингибируют экспрессию гена адипонектина и снижают его синтез и секрецию [17]. Ингибируя связывание медиатора симпатической нервной системы с β -адренорецепторами, β -адреноблокаторы нормализуют синтез адипонектина [9].	Небиволол и метопролол увеличивали уровень адипонектина в плазме крови и повышали чувствительность к инсулину у больных гипертонической болезнью [9].
Бигуаниды	Предполагается, что метформин регулирует посттрансляционный процессинг и секрецию адипонектина [114].	Лечение метформином приводило к увеличению уровня адипонектина и снижению экспрессии маркера воспаления CD68 у пациентов с ожирением [114].
Препараты сульфонил-мочевины	Глимепирид повышает экспрессию гена адипонектина через регуляцию активности протеинкиназы А [40].	После лечения глимепиридом у пациентов с СД 2 значительно повышался уровень липопротеинов высокой плотности [3].

Группы препаратов	Механизм действия	Метаболический эффект
Ресвератрол	Повышает экспрессию мРНК SIRT1 и FoxO1 в адипоцитах, тем самым повышая экспрессию адипонектина [13]. FoxO1, гиперэкспрессия которого индуцируется при активации экспрессии SIRT1 под действием ресвератрола, образуют комплекс с C/EBP α (C/enhancer-binding protein alpha, transcriptional complex, C/EBP α), и повышают экспрессию мРНК адипонектина [78].	В культуре адипоцитов 3T3-L1 под действием ресвератрола повышалась экспрессия адипонектина и увеличивалась чувствительность к инсулину [41].
Сибутрамин	Селективный ингибитор обратного захвата нейромедиаторов — серотонина и норадреналина, способствующий снижению веса за счет нормализации пищевого поведения [37, 76].	У пациентов с диагностированным ожирением в результате приема сибутрамина снижался вес и повышался уровень адипонектина [37, 76].
Орлистат	Оказывая тормозящее влияние на липазы желудочно-кишечного тракта, препарат препятствует расщеплению и последующему всасыванию пищевых жиров. На фоне применения препарата уменьшается масса висцерально-абдоминального жира и повышается уровень адипонектина [32].	У пациентов с избыточным весом и стеатозом печени при лечении орлистатом (ксеникалом) повышался уровень адипонектина, что коррелировало с улучшением показателей состояния печени [32].
Римонабант	Антагонист каннабиодных рецепторов (cannabinoid receptor subtype 1, CB1-R) римонабант действует непосредственно на адипоциты и увеличивает экспрессию мРНК адипонектина [6].	Лечение римонабантом приводило к снижению веса и улучшению профиля метаболических факторов риска у больных с избыточным весом, ожирением и атерогенной дислипидемией [18].
Спиринолактон	Диуретик спинолактон (блокатор альдостерона) снижает уровень простагландина 8-iso-PGF2 α и уменьшает окислительный стресс, что приводит к повышению уровня адипонектина [92].	Прием спинолактона в течение трех месяцев приводил к повышению уровня адипонектина и снижению уровня воспалительных маркеров (ФНО- α , ингибитора активатора плазминогена 1) независимо от изменения артериального давления у больных с СД 2 и диабетической нефропатией [59, 92].

В то же время, учитывая особенности механизма действия тиазолидиндионов, на сегодняшний день их считают перспективной группой средств, заслуживающей дальнейшей разработки и изучения.

Несмотря на эффективность активаторов PPAR α (фенофибрат) в терапии больных с МС, они должны использоваться рационально [9]. Их краткосрочное применение вряд ли приведет к стабильной индукции генов, однако длительное воздействие агонистов PPAR α на клетки приводило к окислительным повреждениям ДНК [94].

Учитывая тот факт, что при ожирении и ИР уменьшается не только уровень адипонектина, но и количество его рецепторов, эффективным терапевтическим подходом может быть использование комбинации препаратов, активирующих оба класса ядерных рецепторов: индукция тиазолидиндионами PPAR γ будет приводить к увеличению уровня циркулирующего гормона, а активация PPAR α — к повышению количества рецепторов адипонектина.

Несмотря на разработку новых классов гипогликемических средств, производные сульфонилмочевины [3, 40] и бигуаниды [114] являются на сегодняшний день наименее токсичными и более безопасными.

Гипотензивная терапия при МС является патогенетической, и влияет не только на показатели артериаль-

ного давления, но и на углеводный и липидный обмен, в том числе за счет повышения уровня адипонектина. Более предпочтительными в настоящее время являются ингибиторы АПФ [28, 47, 113], АПА [65, 83, 103] и селективные β -блокаторы [9, 17], так как применение диуретиков [59, 92] в высоких дозах может привести к повышению уровня ТАГ, общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности.

Антиоксидант ресвератрол [14, 41, 78] в высоких дозах способствует повышению чувствительности клеток к действию инсулина, но при этом обладает сильными окислительными свойствами, и в настоящее время ведутся эксперименты по разработке фармацевтических форм этого препарата для клинического применения в терапии СД 2.

Таким образом, можно предположить, что разработка новых препаратов, которые могут оказывать благотворное влияние на различные патогенетические компоненты МС за счет повышения уровня адипонектина, и их комбинаций с уже включенными в схемы лечения больных, может быть перспективным направлением в лечении заболеваний, связанных с нарушением чувствительности тканей к инсулину, причем выбор тактики ведения таких больных должен быть индивидуальным в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующих патологий.

Заключение

Учитывая уникальные свойства адипонектина, перспективной целью в профилактике и лечении заболеваний, связанных с ожирением и ИР, является повышение его концентрации у лиц с факторами риска. Дальнейшие исследования, направленные на изучение роли адипонектина в патогенезе МС, и реализация перечисленных выше терапевтических подходов, а также поиск новых фармакологических препаратов, способствующих повышению уровня этого гормона, может существенно повлиять на качество жизни больных с МС и предотвратить возникновение опасных для жизни осложнений.

Список литературы

1. *Abbasi F., Brown B.W., Lamendola C.* et al. Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2002. — 40. — P. 937-943.
2. *Abdul-Ghani M.A., DeFronzo R.A.* Mitochondrial dysfunction, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus // *Curr. Diab. Rep.* — 2008. — 8(3). — P. 173-178.
3. *Araki T., Emoto M., Konishi T.* et al. Glimperide increases high-density lipoprotein cholesterol via increasing adiponectin levels in type 2 diabetes mellitus // *Metabolism.* — 2009. — 58. — P. 143-148.
4. *Arita Y., Kihara S., Ouchi N.* et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1999. — 257. — P. 79-83.
5. *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. — 105. — P. 2893-2898.
6. *Bensaid M., Gary-Bobo M., Esclançon A.* et al. The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 increases Acp30 mRNA expression in adipose tissue of obese fa/fa rats and in cultured adipocyte cells // *Mol. Pharmacol.* — 2003. — 63. — P. 908-914.
7. *Berg A.H., Combs T.P., Du X.* et al. The adipocyte-secreted protein Acp30 enhances hepatic insulin action // *Nat. Med.* — 2001. — 7. — P. 947-953.
8. *Bodary P.F., Westrick R.J., Wickenheiser K.J.* et al. Effect of leptin on arterial thrombosis following vascular injury in mice // *J. Am. Med. Assn.* — 2002. — 287. — P. 1706-1709.
9. *Celik T., Iyisoy A., Kursaklioglu H.* et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients // *J. Hypertens.* — 2006. — 24. — P. 591-596.
10. *Chen B., Wei J., Wang W.* et al. Identification of signaling pathways involved in aberrant production of adipokines in adipocytes undergoing oxidative stress // *Arch. Med. Res.* — 2009. — 40. — P. 241-248.
11. *Chen H., Montagnani M., Funahashi T.* et al. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells // *J. Biol. Chem.* — 2003. — 278. — P. 45021-45026.
12. *Chojkier M.* Troglitazone and liver injury: in search of answers // *Hepatology.* — 2005. — 41. — P. 237-246.
13. *Costa Cdos S., Rohden F., Hammes T.O.* et al. Resveratrol Upregulated SIRT1, FOXO1, and Adiponectin and Downregulated PPAR γ 1-3 mRNA Expression in Human Visceral Adipocytes // *Obes. Surg.* — 2011. — 21. — P. 356-361.
14. *Combs T.P., Pajvani U.B., Berg A.H.* et al. A transgenic mouse with a deletion in the collagenous domain of adiponectin displays elevated circulating adiponectin and improved insulin sensitivity // *Endocrinology.* — 2004. — 145. — P. 367-383.
15. *Coope A., Milanski M., Araujo E.P.* et al. AdipoR1 mediates the anorexigenic and insulin/leptinlike actions of adiponectin in the hypothalamus // *FEBS Lett.* — 2008. — 582. — P. 1471-1476.
16. *Deepa S.S., Dong L.Q.* APPL1: role in adiponectin signaling and beyond // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2009. — 296. — E22-E36.
17. *Delporte M.L., Funahashi T., Takahashi M.* et al. Pre- and post-translational negative effect of beta-adrenoreceptor agonists on adiponectin secretion: in vitro and in vivo studies // *Biochem. J.* — 2002. — 367. — P. 677-685.
18. *Despres J.P., Golay A., Sjostrom L.* Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — 353. — P. 2121-2134.
19. *Dusserre E., Moulin P., Vidal H.* Differences in mRNA expression of the proteins secreted by the adipocytes in human subcutaneous and visceral adipose tissues // *Bioclim. Biophys. Acta.* — 2000. — 1500. — P. 88-96.
20. *Esposito K., Pontillo A., Di Palo C.* et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial // *JAMA.* — 2003. — 289. — P. 1799-1804.
21. *Ferrannini E.* Is insulin resistance the cause of the metabolic syndrome? // *Ann. Med.* — 2006. — 38(1). — P. 42-51.
22. *Farrer M., Winocour P.H., Evans K.* et al. Simvastatin in non-insulindependent diabetes mellitus: effect on serum lipids, lipoproteins and haemostatic measures // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 1994. — 23. — P. 111-119.
23. *Fasshauer M., Kralisch S., Klier M.* et al. Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2003. — 301. — P. 1045-1050.
24. *Fonseca-Alaniz M.H., Takada J., Alonso M.I., Lima F.B.* Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice // *J. Pediatrics.* — 2007. — 83(5). — P. S192-S203.
25. *Fontana L., Eagon J.C., Trujillo M.E.* et al. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans // *Diabetes.* — 2007. — 56. — P. 1010-1013.
26. *Fruebis J., Tsao T.S., Javorschi S.* et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2001. — 98. — P. 2005-2010.
27. *Fujioka D., Kawabata K., Saito Y.* et al. Role of adiponectin receptors in endothelin-induced cellular hypertrophy in cultured cardiomyocytes and their expression in infarcted heart // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2006. — 290. — H2409-H2416.
28. *Furuhashi M., Ura N., Higashiura K.* et al. Blockade of the renin-angiotensin system increases adiponectin concentrations in patients with essential hypertension // *Hypertension.* — 2003. — 42. — P. 76-81.
29. *Gabrielsson B.G., Johansson J.M., Loenn M.* et al. High expression of complement components in omental adipose tissue in obese men // *Obes. Res.* — 2003. — 11. — P. 699-1708.

30. **Goldstein B.J., Scalia R.G., Ma X.L.** Protective vascular and myocardial effects of adiponectin // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* — 2009. — 6. — P. 27-35.
31. **Han S.H., Quon M.J., Kim J.A., Koh K.K.** Adiponectin and cardiovascular disease: response to therapeutic interventions // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — 49. — P. 531-538.
32. **Harrison S.A., Fecht W., Brunt E.M., Neuschwander-Tetri B.A.** Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, prospective trial // *Hepatology*. — 2009. — 49(1). — P. 80-86.
33. **Harwood H.J. Jr.** The adipocyte as an endocrine organ in the regulation of metabolic homeostasis // *Neuropharmacology*. — 2012. — 63(1). — P. 57-75.
34. **Hu E., Liang P., Spiegelman B.M.** AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity // *J. Biol. Chem.* — 1996. — 271. — P. 10697-10703.
35. **Ikeda Y., Ohashi K., Shibata R.** et al. Cyclooxygenase-2 induction by adiponectin is regulated by a sphingosine kinase-1 dependent mechanism in cardiac myocytes // *FEBS Lett.* — 2008. — 582. — P. 1147-1150.
36. **Iwaki M., Matsuda M., Maeda N.** et al. Induction of adiponectin, a fat derived antidiabetic and antiatherogenic factor, by nuclear receptors // *Diabetes*. — 2003. — 52. — P. 1655-1663.
37. **James W.P., Caterson I.D., Coutinho W.** et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — 363. — P. 905-917.
38. **Kadowaki T., Yamauchi T.** Adiponectin and adiponectin receptors // *Endocr. Rev.* — 2005. — 26. — P. 439-451.
39. **Kadowaki T., Yamauchi T., Kubota N.** et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome // *J. Clin. Invest.* — 2006. — 116(7). — P. 1784-1792.
40. **Kanda Y., Matsuda M., Tawaramoto K.** et al. Effects of sulfonylurea drugs on adiponectin production from 3T3-L1 adipocytes: implication of different mechanism from pioglitazone // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2008. — 81. — P. 13-18.
41. **Kang L., Heng W., Yuan A.** et al. Resveratrol modulates adipokine expression and improves insulin sensitivity in adipocytes: Relative to inhibition of inflammatory responses // *Biochimie*. — 2010. — 92. — P. 789-796.
42. **Karmazyn M., Purdham D.M., Rajapurohitam V., Zeidan A.** Signalling mechanisms underlying the metabolic and other effects of adipokines on the heart // *Cardiovasc. Res.* — 2008. — 79. — P. 279-286.
43. **Kim J., Montagnani M., Koh K.K., Quon M.J.** Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction. Molecular and pathophysiological mechanisms // *Circulation*. — 2006. — 113. — P. 1888-1904.
44. **Kim K.Y., Kim J.K., Jeon J.H.** et al. c-Jun N-terminal kinase is involved in the suppression of adiponectin expression by TNF-alpha in 3T3-L1 adipocytes // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2005. — 327. — P. 460-467.
45. **Koh K.K., Han S.H., Quon M.J.** et al. Beneficial effects of fenofibrate to improve endothelial dysfunction and raise adiponectin levels in patients with primary hypertriglyceridemia // *Diabetes Care*. — 2005. — 28(6). — P. 1419-1424.
46. **Koh K.K., Quon M.J., Han S.H.** et al. Additive beneficial effects of fenofibrate combined with candesartan in the treatment of hypertriglyceridemic hypertensive patients // *Diabetes Care*. — 2006. — 29. — P. 195-201.
47. **Kohlstedt K., Gershome C., Trouvain C.** et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors modulate cellular retinol-binding protein 1 and adiponectin expression in adipocytes via the ACE-dependent signaling cascade // *Mol. Pharmacol.* — 2009. — 75. — P. 685-692.
48. **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. — 51(7). — P. 2325-2328.
49. **Kubota N., Terauchi Y., Yamauchi T.** et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation // *J. Biol. Chem.* — 2002. — 277. — P. 25863-25866.
50. **Kubota N., Yano W., Kubota T.** et al. Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake // *Cell. Metab.* — 2007. — 6. — P. 55-68.
51. **Kumada M., Kihara S., Ouchi N.** et al. Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages // *Circulation*. — 2004. — 109. — P. 2046-2049.
52. **Lim J.Y., Kim W.H., Park S.I.** GO6976 prevents TNF-alpha-induced suppression of adiponectin expression in 3T3-L1 adipocytes: putative involvement of protein kinase C // *FEBS Lett.* — 2008. — 582. — P. 3473-3478.
53. **Liu M., Zhou L., Xu A.** et al. A disulfide-bond A oxidoreductase-like protein (DsbA-L) regulates adiponectin multimerization // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2008. — 105. — P. 18302-18307.
54. **Long Q., Lei T., Feng B.** et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma increases adiponectin secretion via transcriptional repression of endoplasmic reticulum chaperone protein ERp44 // *Endocrinology*. — 2010. — 151. — P. 3195-3203.
55. **Ma K., Cabrero A., Saha P.K.** et al. Increased α -oxidation but no insulin resistance or glucose intolerance in mice lacking adiponectin // *J. Biol. Chem.* — 2002. — 277. — P. 34658-34661.
56. **Maeda N., Shimomura I., Kishida K.** et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30 // *Nat. Med.* — 2002. — 8(7). — P. 731-737.
57. **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. — 221. — P. 286-289.
58. **Matsuda M., Shimomura I., Sata M.** et al. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis: the missing link of adipo-vascular axis // *J. Biol. Chem.* — 2002. — 277. — P. 37487-37491.
59. **Matsumoto S., Takebayashi K., Aso Y.** The effect of spirinolactone on circulating adipocytokines in patients with type 2 diabetes mellitus complicated by diabetic nephropathy. *Metabolism*. — 2006. — 55(12). — P. 1645-1652.
60. **Menzaghi C., Trischitta V., Doria A.** Genetic influences of adiponectin on insulin resistance, type 2 diabetes, and cardiovascular disease // *Diabetes*. — 2007. — 56. — P. 1198-1209.
61. **Minokoshi Y., Kim Y.B., Peroni O.D.** et al. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase // *Nature*. — 2002. — 415. — P. 339-343.
62. **Motoshima H., Wu X., Sinha M.K.** et al. Differential regulation of adiponectin secretion from cultured human omental and subcutaneous adipocytes: effects of insulin and rosiglitazone // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — 87. — P. 5662-5667.
63. **Muntoni S., Muntoni S.** Insulin resistance: pathophysiology and rationale for treatment // *Ann. Nutr. Metab.* — 2011. — 58. — P. 25-36.
64. **Nakano Y., Tobe T., Choi-Miura** et al. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma // *J. Biochem. Tokyo*. — 1996. — 120. — P. 803-812.
65. **Negro R., Formoso G., Hassan H.** The effects of irbesartan and telmisartan on metabolic parameters and blood pressure in obese, insulin resistant, hypertensive patients // *J. Endocrinol. Invest.* — 2006. — 29. — P. 957-961.

66. **Oda E.** Metabolic syndrome: its history, mechanisms, and limitations // *Acta Diabetol.* — 2012. — 49(2). — P. 89-95.
67. **Ohrvall M., Lithell H., Johansson J., Vessby B.** A comparison between the effects of gemfibrozil and simvastatin on insulin sensitivity in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and hyperlipoproteinemia // *Metabolism.* — 1995. — 44. — P. 212-217.
68. **Ouchi N., Kihara S., Arita Y.** et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein // *Circulation.* — 1999. — 100. — P. 2473-2476.
69. **Ouchi N., Kihara S., Arita Y.** et al. Adiponectin, adipocyte-derived protein, inhibits endothelial NF- κ B signaling through cAMP-dependent pathway // *Circulation.* — 2000. — 102. — P. 1296-1301.
70. **Ouchi N., Kihara S., Arita Y.** et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages // *Circulation.* — 2001. — 103. — P. 1057-1063.
71. **Ouchi N., Ohishi M., Kihara S.** et al. Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity // *Hypertension.* — 2003. — 42. — P. 231-234.
72. **Pajvani U.B., Du X., Combs T.P.** et al. Structure-function studies of the adipocytokine hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity // *J. Biol. Chem.* — 2003. — 278. — P. 9073-9085.
73. **Paolisso G., Barbagallo M., Petrella G.** et al. Effects of simvastatin and atorvastatin administration on insulin resistance and respiratory quotient in aged dyslipidemic non-insulin dependent diabetic patients // *Atherosclerosis.* — 2000. — 150. — P. 121-127.
74. **Phillips S.A., Kung J., Ciaraldi T.P.** et al. Selective regulation of cellular and secreted multimeric adiponectin by antidiabetic therapies in humans // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2009. — 297. — P. E767-773.
75. **Phillips S.A., Kung J.T.** Mechanisms of adiponectin regulation and use as a pharmacological target // *Current Opinion in Pharmacology.* — 2010. — 10. — P. 676-683.
76. **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. — 12. — P. 365-383.
77. **Qiang L., Wang H., Farmer S.R.** Adiponectin secretion is regulated by SIRT1 and the endoplasmic reticulum oxidoreductase Ero1-L alpha // *Mol. Cell. Biol.* — 2007. — 27. — P. 4698-4707.
78. **Qiao L., Shao J.** SIRT1 regulates adiponectin gene expression through Foxo1-C/EBP α enhancer-binding protein alpha transcriptional complex // *J. Biol. Chem.* — 2006. — 281. — P. 39915-39924.
79. **Rahman S.M., Qadri I., Janssen R.C., Friedman J.E.** Fenofibrate and PBA prevent fatty acid-induced loss of adiponectin receptor and pAMPK in human hepatoma cells and in hepatitis C virus-induced steatosis // *J. Lipid. Res.* — 2009. — 50. — P. 2193-2202.
80. **Reaven G.M.** The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2009. — 83. — P. 1237-1247.
81. **Reynaert H., Geerts A., Henrion J.** Review article: the treatment of non-alcoholic steatohepatitis with thiazolidinediones // *Aliment Pharmacol. Ther.* — 2005. — 22. — P. 897-905.
82. **Saito S., Fujiwara T., Matsunaga T.** et al. Increased adiponectin synthesis in the visceral adipose tissue in men with coronary artery disease treated with pravastatin: a role of the attenuation of oxidative stress // *Atherosclerosis.* — 2008. — 199. — P. 378-383.
83. **Satoh M., Tabuchi T., Minami Y.** et al. Prospective, randomized, single-blind comparison of effects of 6 months of treatment with telmisartan versus enalapril on high-molecular-weight adiponectin concentrations in patients with coronary artery disease // *Clin. Ther.* — 2009. — 31. — P. 2113-2125.
84. **Scherer P.E., Williams S., Fogliano** et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes // *J. Biol. Chem.* — 1995. — 270. — P. 26746-26749.
85. **Schwarz P.E., Towers G.W., Fischer S.** et al. Hypoadiponectinemia is associated with progression toward type 2 diabetes and genetic variation in the ADIPOQ gene promoter // *Diabetes Care.* — 2006. — 29(7). — P. 1645-1650.
86. **Shai I., Rimm E.B., Schulze M.B.** et al. Moderate alcohol intake and markers of inflammation and endothelial dysfunction among diabetic men // *Diabetologia.* — 2004. — 47. — P. 1760-1767.
87. **Shibata R., Ouchi N., Ito M.** et al. Adiponectin mediated modulation of hypertrophic signals in the heart // *Nat. Med.* — 2004. — 10. — P. 1384-1389.
88. **Shibata R., Sato K., Pimentel** et al. Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms // *Nat. Med.* — 2005. — 11. — P. 1096-1103.
89. **Shibata R., Skurk C., Ouchi N.** et al. Adiponectin promotes endothelial progenitor cell number and function // *FEBS Lett.* — 2008. — 582. — P. 1607-1612.
90. **Shinmura K., Tamaki K., Saito K.** et al. Cardioprotective effects of short-term caloric restriction are mediated by adiponectin via activation of AMP-activated protein kinase // *Circulation.* — 2007. — 116. — P. 2809-2817.
91. **Shklyavets S., Aslanidi G., Tennant M.** et al. Sustained peripheral expression of transgene adiponectin offsets the development of diet-induced obesity in rats // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2003. — 100. — P. 14217-14222.
92. **Takebayashi K., Matsumoto S., Aso Y., Inukai T.** Aldosterone blockade attenuates urinary monocyte chemoattractant protein-1 and oxidative stress in patients with type 2 diabetes complicated by diabetic nephropathy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — 91(6). — P. 2214-2217.
93. **Tanko L.B., Bruun J.M., Alexandersen P.** et al. Novel associations between bioavailable estradiol and adipokines in elderly women with different phenotypes of obesity: implications for atherogenesis // *Circulation.* — 2004. — 110. — P. 2246-2252.
94. **Teoh N.C., Williams J., Hartley J.** et al. Short-term therapy with peroxisome proliferation-activator receptor-alpha agonist Wy-14,643 protects murine fatty liver against ischemia-reperfusion injury // *Hepatology.* — 2010. — 51. — P. 996-1006.
95. **Tomas E., Tsao T.S., Saha A.K.** et al. Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2002. — 99. — P. 16309-16313.
96. **Tonelli J., Li W., Kishore P.** et al. Mechanisms of early insulinsensitizing effects of thiazolidinediones in type 2 diabetes // *Diabetes.* — 2004. — 53. — P. 1621-1629.
97. **Tsuchida A., Yamauchi T., Takekawa S.** et al. Peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) alpha activation increases adiponectin receptors and reduces obesity-related inflammation in adipose tissue: comparison of activation of PPARalpha, PPARgamma, and their combination // *Diabetes.* — 2005. — 54(12). — P. 3358-3370.
98. **von Eynatten M., Liu D., Bluemmel A.** et al. Changes in adiponectin multimer distribution in response to atorvastatin treatment in patients with type 2 diabetes // *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* — 2009. — 71. — P. 27-32.

99. *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. — 86. — P. 1930-1935.
100. *Wolf A.M., Wolf D., Rumpold H.* et al. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2004. — 323. — P. 630-635.
101. *Wu X., Motoshima H., Mahadev K.* et al. Involvement of AMP-activated protein kinase in glucose uptake stimulated by the globular domain of adiponectin in primary rat adipocytes // *Diabetes.* — 2004. — 52. — P. 1355-1363.
102. *Xu F.P., Chen M.S., Wang Y.Z.* et al. Leptin induces hypertrophy via endothelin-1-reactive oxygen species pathway in cultured neonatal rat cardiomyocytes // *Circulation.* — 2004. — 110. — P. 1269-1275.
103. *Yamada S., Ano N., Toda K.* et al. Telmisartan but not candesartan affects adiponectin expression in vivo and in vitro // *Hypertens. Res.* — 2008. — 31. — P. 601-606.
104. *Yamauchi T., Kamon J., Waki H.* et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipotrophy and obesity // *Nat. Med.* — 2001. — 7. — P. 941-946.
105. *Yamauchi T., Kamon J., Minokoshi Y.* et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase // *Nat. Med.* — 2002. — 8. — P. 1288-1295.
106. *Yamauchi T., Kamon J., Waki H.* et al. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and apoE-deficient mice from atherosclerosis // *J. Biol. Chem.* — 2003. — 278. — P. 2461-2468.
107. *Yamauchi T., Kamon J., Ito Y.* et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects // *Nature.* — 2003. — 423. — P. 762-769.
108. *Yamauchi T., Kadowaki T.* Physiological and pathophysiological roles of adiponectin and adiponectin receptors in the integrated regulation of metabolic and cardiovascular diseases // *International Journal of Obesity.* — 2008. — 32. — S13-S18.
109. *Yang W.S., Lee W.J., Funahashi T.* et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — 86. — P. 3815-3819.
110. *Yang W.S., Jeng C.Y., Wu T.J.* et al. Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, rosiglitazone, increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients // *Diabetes Care.* — 2002. — 25. — P. 376-380.
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. — 96. — P. 1723-1732.
112. *Yu J.G., Javorschi S., Hevener A.L.* et al. The effect of thiazolidinediones on plasma adiponectin levels in normal, obese, and type 2 diabetic subjects // *Diabetes.* — 2002. — 51. — P. 2968-2974.
113. *Zhang X., Li Z.Z., Liu D.F.* et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors improve hepatic steatosis by modulating expression of tumour necrosis factor-alpha, interleukin-6 and adiponectin receptor-2 in rats with type 2 diabetes // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* — 2009. — 36. — P. 631-636.
114. *Zulian A., Canello R., Girola A.* et al. In vitro and in vivo effects of metformin on human adipose tissue adiponectin // *Obes. Facts.* — 2011. — 4(1). — P. 27-33.

Поступила 28.09.12

Сведения об авторах:

Северин Сергей Евгеньевич, член-корр. РАН, нач. отд. молекулярной биологии НИЦ «Курчатовский институт» НБИКС-центр, зав. каф. биохимии лечебного факультета, ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова.