

Л.М. РАДЧЕНКО, О.Р. СЛАБА, Н.С. БЕК

АДИПОНЕКТИН ТА ЙОГО РОЛЬ У ВНУТРІШНІЙ ПАТОЛОГІЇ

Адипонектин - цитокин жировой ткани с антиатерогенными, противовоспалительными, инсулиносенсибилизирующими свойствами, которые обуславливают его патогенетическое значение при ожирении, болезнях сердечно-сосудистой, пищеварительной и дыхательной систем. Снижение его концентрации – независимый прогностический фактор развития артериальной гипертонии, инсулинорезистентности и кардиоваскулярных осложнений. Коррекция уровня адипонектина может считаться новой терапевтической мишенью и требует дальнейших экспериментальных и клинических исследований. В этой статье представлен обзор современной литературы по теме адипонектина.

Ключевые слова: адипонектин, адипоцитокин

Вже доведено, що жирова тканина синтезує біологічно активні речовини – адипокіни (adipose derived hormones), які приймають участь у порушенні вуглеводного та ліпідного обмінів, регуляції запалення та імунного гомеостазу [1,10], чим сприяють розвитку хвороб серцево-судинної системи, цукрового діабету, патології травної та дихальної систем. Відомо біля 100 речовин, які продукуються вісцеральною та підшкірною жировою тканиною: лептин, адипонектин, резистин, фактор некрозу пухлин (ФНП)-альфа, інтерлейкін (ІЛ)-6, інгібітор активатора плазміногену-1, ангіотензиноген, інсуліноподібний фактор росту-1 [1,14,61]. У найбільшій кількості продукується адипонектин (синоніми GBP-28, apM1, AdipoQ and Acrp30), описаний лише наприкінці минулого століття. Проте, відомості про його кількість при різних хворобах та патогенетичне значення не є однотайними, що вимагає аналізу існуючої літератури, що і стало метою нашої роботи.

Адипонектин - це поліпептид з молекулярною масою близько 26 кДа, який має досить складну структуру, синтезується жировою тканиною та приймає участь в енергетичному гомеостазі. Адипонектин складається з 244 залишків амінокислот з чотирма різними доменами (рис. 1). Перший домен – короткий сигнальний N-кінцевий із 18 амінокислотних залишків, що відповідає за секрецію білка із клітини та зв'язування поза клітиною, другий – також короткий, який має видову специфічність, третій – із 65 амінокислотних залишків, що мають подібність до колагенових білків, четвертий – глобулярний домен, третинна структура якого є подібною до ФНП-альфа [8,9,65]. Крім того, в експериментальних тварин була виявлена лейкоцитарна еластаза, здатна *in vitro* розділяти молекулу адипонектину ще на 4 ділянки в колагеновому домені [37,58]. Крім того, адипонектин має структурну гомологію до колагену VIII та X типів та фактору комплементу *clq* [32].

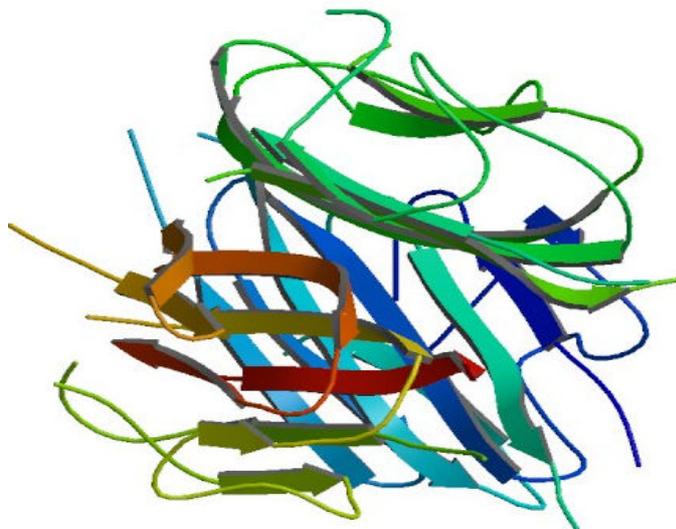


Рис.1. Структура адипонектину

Вперше адипонектин був виділений з адипоцитів експериментальних тварин в 1995-96 роках чотирма незалежними групами вчених [9,44]. Аналог дещо пізніше був описаний також у людини. У 2002 році було доведено існування 8 різних ізоформ адипонектину мишей, які відрізняються за молекулярною масою [37,58]. Встановлено, що молекули адипонектину автоматично зв'язуються між собою у більшій за розмірами структури та в судинному руслі циркулюють у вигляді багатомерів з низькою (тримери), середньою (гексамери) та високою (додекамери) молекулярними масами [8]. Останні дослідження показали, що багатомери є біологічно більш активними щодо гомеостазу глюкози [51], тому їх високий рівень асоціюється з нижчим ризиком цукрового діабету (ЦД) [36]. Підвищена пропорція високомолекулярних великих комплексів реєструється в жінок. Висловлюється навіть припущення, що зменшення рівня адипонектину та патологічні стани асоційовані саме з порушенням утворення багатомерів [41].

Адипонектин секретується виключно жировою тканиною та плацентою [13,43]. На відміну від лептину, інтраабдомінальна жирова тканина більше зв'язана з концентрацією адипонектину, ніж підшкірний жир [9,8]. У 2007 р. в експериментах на мишах доведена роль адипонектину як транскриптора, що забезпечує перетворення преадипоцитів в адипоцити, а також доведено, що синтезований адипонектин може депонуватись у жирових клітинах. Вивільнення адипонектину здійснюється за участі білка *GGAI*, посилена експресія якого стимулює секрецію адипонектину із адипоцитів [62, 60]. За синтез адипонектину відповідає ген *Apm1* на хромосомі *3q27* у регіоні, який відповідає за чутливість до ЦД 2 типу та ожиріння. Ген має довжину 16 тисяч пар основ і складається з 3 екзонів та 2 інтронів. В різних популяціях людей зустрічається нуклеотидний поліморфізм у цій ділянці хромосоми та навколо неї, що зумовлює різні ступені схильності та прояви ЦД.

Відомо три рецептори, з якими зв'язується адипонектин, два з них – з родини G-протеїнових, один – T-кадгеріновий. В ендотеліальних клітинах розташовані рецептори 1 типу (*AdipoR1*); в печінці та плаценті, та в меншій кількості - в серці, мозку, нирках, печінці, селезінці, лейкоцитах - 2 типу (*AdipoR2*), в скелетних м'язах – обох типів [31]. Рецептори - це інтегральні білки, що мають два закінчення: С (міститься поза клітиною та зв'язується із адипонектином) та N (міститься в цитоплазмі клітини) [18]. Експресія рецепторів пов'язана з рівнем інсуліну в крові. Описано, що експресія мРНК обох рецепторів корелювала з концентрацією тригліцеридів, інсуліну і С-пептиду в крові [18]. В досліді на тваринах було показано, що при ЦД кількість рецепторів зменшується, що є одним з факторів виникнення аномально високої концентрації адипонектину в крові.

Основні функції адипонектину та механізми його дії. Хоча основні функції адипонектину встановлені [16], його ефекти в різних органах та тканинах в нормі та за умов різних патологічних станів продовжують вивчатись. Основна роль адипонектину полягає в тому, що він сприяє збільшенню чутливості до інсуліну (інсуліносенсібілізуюча або інсуліносенситуюча дія). Доведено, що зменшення експресії адипонектину асоціюється з інсулінорезистентністю в експериментальних моделях [32] та в клініці: у хворих на ЦД його кількість знижена. Між рівнем адипонектину та інсулінорезистентністю виявлена обернена кореляція [54]. Тому адипонектин знижує рівень глюкози плазми шляхом підвищення чутливості (але не секреції) до інсуліну клітин м'язової тканини за рахунок активації АМФ-залежної протеїнкінази та пригнічення ацетил-КоА карбоксилази [31, 23].

Як гормон жирової тканини, адипонектин регулює багато ланок ліпідного обміну. Він стимулює жирове окиснення ліпідів у печінці шляхом активації АМФ-активованої протеїнкінази (*AMPK*, *AMP-activated protein kinase*) та індукції рецептора активації проліферації пероксисом (*PPAR*, *Peroxisome proliferative activated receptor*) [6]. Цитокін приймає також участь у пригніченні ліпогенезу внаслідок зменшення активності ферментів, які приймають участь у синтезі жирних кислот (ацетил-КоА карбоксилаза) [5], а також приймає участь у регуляції катаболізму жирних кислот, знижує рівень тригліцеридів плазми шляхом стимуляції розщеплення жирних кислот в клітинах м'язів та тканинах. В експерименті адипонектин гальмує диференціювання преадипоцитів, що підтверджує його вплив на регуляцію жирової маси [20,50].

Адипонектин має протизапальну дію внаслідок пригнічення експресії молекул адгезії та проліферації на клітинах гладеньких м'язів. Встановлені захисні властивості цього цитокіну в експериментальних моделях судинних уражень [32,39]. Крім цього, адипонектин захищає від атеросклерозу шляхом регулювання кальцифікації артерій, а також пригнічення перетворення макрофагів у піністі клітини, які виступають складовими атероми.

Аналогічно лептину, адипонектин стимулює ефекторні системи головного мозку, які викликають зменшення маси тіла, однак дія його має додаткові властивості. Зовсім недавно (2007) доведено, що адипонектин має безпосередній вплив на гіпоталамус через активацію АМФ-активованої протеїнкінази, тому вплив на рецептори клітин гіпоталамуса супроводжується зниженням маси тіла

без зменшення вживання їжі внаслідок збільшення окиснення жирних кислот в скелетних м'язах та печінці. Крім того, в дослідженнях *in vitro* було показано, що адипонектин здатний пригнічувати ріст пухлинних клітин [57,28,46].

Також вважається, що адипонектин взаємодіє з тироїдною віссю та корою наднирників [49], однак механізми такої взаємодії остаточно не з'ясовані. Адипонектин також визначає кісткову мінеральну щільність [19].

Сумарна біологічна дія адипонектину в клітинах представлена в табл. 1.

Таблиця 1. Ефекти адипонектину в різних клітинах (модифіковано за [12])

Тип клітин	Ефекти адипонектину, ймовірні шляхи трансдукції сигналу
Преадипоцити, адипоцити	<ul style="list-style-type: none"> • Бере участь в диференціюванні адипоцитів з преадипоцитів • Регулює накопичення ліпідів зрілими адипоцитами та їх чутливість до інсуліну • Може регулювати розмір адипоцитів за рахунок пригнічення власного гена і рецептора <i>AdipoR2</i> • Пригнічує секрецію адипоцитами ІЛ-6, ІЛ-8, запального білку макрофагів (<i>MIP-1a/b</i>, <i>macrophage inflammatory protein</i>), <i>MCP-1</i> (<i>monocyte chemotactic protein</i>), ФНП-альфа, С-реактивного протеїну
Кардіоміоцити	<ul style="list-style-type: none"> • Знижує продукцію ФНП-альфа за рахунок активації циклооксигенази 2 і залежного від простагландину E_2 шляху трансдукції сигналу • Сприяє зниженню окисного і нітратного стресу після ішемії/реперфузії міокарда шляхом пригнічення активності індукційної NO-синтази і експресії одної з субодиниць НАДФ-оксидази • За рахунок активації АМФ активованої протеїнкінази захищає кардіоміоцити від апоптозу
Ендотеліоцити	<ul style="list-style-type: none"> • Завдяки активації АМФ-залежного шляху трансдукції сигналу пригнічує секрецію ІЛ-8, молекул адгезії (<i>VCAM-1</i>), утворення активних форм кисню • За рахунок АМФ-протеїнкінази, що активується, стимулює ендотеліальну NO-синтазу • Шляхом активації АМФ-протеїнкінази чинить антиапоптичну дію
Макрофаги	<ul style="list-style-type: none"> • Знижує активність ядерного фактору-<i>kB</i>, що призводить до пригнічення синтезу ФНП-альфа та ІЛ-6 • Пригнічує перетворення макрофагів на піністі клітини за рахунок зменшення накопичення ліпідів, знижує експресію «скевенджер»-рецепторів класу А і здатність макрофагів до фагоцитозу
Гладкі міоцити	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Пригнічує індуковану тромбоцитарним фактором росту проліферацію та міграцію клітин гладеньких м'язів
Смугасті міоцити	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Підвищує поглинання і утилізацію глюкози, активує окиснення жирних кислот за рахунок активації АМФ-протеїнкінази і сигнальних шляхів <i>p38MAPK</i>
Гепатоцити	<ul style="list-style-type: none"> • Знижує синтез глюкози клітинами печінки за рахунок пригнічення ферментів глюконеогенезу • Активує окиснення жирних кислот шляхом активації <i>PPAR α</i> • Підвищує чутливість клітин до інсуліну за рахунок активації <i>PPAR γ</i>
Гемопоетичні стовбурові клітини	<ul style="list-style-type: none"> • За рахунок активації <i>p38MAPK</i> сприяє проліферації гемопоетичних стовбурових клітин і утримує їх в фізіологічно незрілому стані • За рахунок активації циклооксигенази 2 і залежного від простагландину E_2 шляху трансдукції сигналу пригнічує В-клітинне диференціювання

Визначення адипонектину та його рівень. Рівень адипонектину є дуже варіабельною величиною, оскільки може залежати від метаболічного статусу пацієнтів. Порівняно з іншими гормонами, кількість адипонектину, що циркулює, є досить значною - біля 0,01% загального білку плазми [13, 52] – від 5 до 30 мкг/мл. Проте, точні дані щодо рівнів адипонектину є різними. Без врахування статі, у здорових людей за норму адипонектину приймали $8,2 \pm 1,1$ мкг/мл [34], $12,25 \pm 0,53$ мкг/мл [4], $13,3 \pm 9,4$ мкг/мл [55].

Стать, куріння та вік є незалежними факторами, що впливають на концентрацію адипонектину. У жінок рівень вищий, однак ступінь перевищення в літературі вказується різний - на 40% [12] або в 1,5-2 рази, тобто, на 200% [8]. Вважається, що це пов'язано з тим, що тестостерон специфічно пригнічує секрецію високомолекулярної форми адипонектину з адипоцитів. Встановлено, що в хлопчиків-підлітків під час статевого дозрівання рівень адипонектину суттєво зменшується, тоді як в дівчат залишається незмінним [57]. За умов припинення впливу андрогенів кількість адипонектину зростає [25]. За іншими даними, незалежними предикторами кількості адипонектину є тільки вік, індекс інсулінорезистентності НОМА та рівень лептину [54]. Із зростанням віку пацієнтів виявляється збільшення вмісту адипонектину, що підтверджено позитивною кореляцією між ними [54]. Це можна пояснити зниженням кліренсу адипоцитокіну в похилому віці та зменшенням експресії рецепторів.

В літературі наводяться різні норми адипонектину. Для жінок: 9 мкг/мл [25], 11,7 мкг/мл [56], $12,2 \pm 6,3$ мкг/мл; $8,4 \pm 3,2$ мкг/мл для жінок до менопаузи, $15,3 \pm 7,3$ мкг/мл після менопаузи [54]; 12-30 мкг/мл [9]. У чоловіків за норму приймали 7,9 мкг/мл [56], 6 мкг/мл [25], 8-30 мкг/мл [9]. Тобто, суттєвої гендерної різниці не встановлено.

Збільшення кількості адипонектину спостерігається за умов зменшення маси тіла, при припиненні впливу андрогенів [25], у також за умов ряду патологічних станів – ЦД 1 типу, нервова анорексія [17]. Є дані, що збільшення адипонектину асоціюється із збільшенням ризику раку молочної залози. Описано також, що зниження маси тіла за допомогою дієти та фізичних навантажень веде до значного збільшення концентрації адипонектину, як у пацієнтів з ожирінням так і з інсулінорезистентністю, що приводить до підвищення чутливості периферійних тканин до інсуліну та зниження рівня маркерів запалення [44]. Найбільш суттєві зміни описані після хірургічного шунтування шлунка, коли рівень адипонектину зростає на 50-81%, що супроводжується також значним зниженням маси тіла [40]. Крім того виявлено, що велика кількість медикаментів підвищує кількість адипонектину: тіазолідинедіони [32], берберин [66], бенфотіамін, гліцин, блокатор канабіноїдних рецепторів 1 типу рімонабант, фенофібрат, інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту, блокатори рецепторів до ангіотензину II, небіволлол, амлодипін [9], антагоністи імідазолінових рецепторів [8]. Остаточо не встановлена дія статинів на рівень адипонектину. В експериментах також встановлено, що застосування декозагексаєноєвої, ейкозапентоєноєвої та омега-3 жирних кислот також підвищує рівень адипонектину. Усе це створює підґрунтя до пошуку методів фармакологічної корекції гіпоадипонектинемії з ймовірним метаболічним впливом.

Зменшення адипонектину спостерігається під час збільшення маси тіла, за умов патологічних станів - ЦД 2 типу, інсулінорезистентність та ішемічна хвороба серця [17]. Описано, що рівні адипонектину обернено корелюють з відсотком жиру в тілі дорослих осіб, зокрема в жінок [55], тому ожиріння та переважання абдомінального розподілу жирової клітковини асоціюються із його зростанням. Зменшення адипонектину викликають певні препарати: тестостерон [25], індапамід [9].

Адипонектин та ожиріння

Хоча адипонектин секретується жировою тканиною, взаємозв'язки між ними є досить складними. Загалом, за умов ожиріння його кількість знижується: рівні адипонектину обернено корелюють з відсотком жиру в тілі дорослих осіб, передовсім, в жінок [54]. Тобто, чим більш виражене ожиріння і чим більше адипоцитів, тим менше адипонектину секретується ними. Однак така обернена регуляція та причини цього дотепер не пояснені [8]. Вважається, що передовсім це може бути зумовлено ФНП-а, секреція якого макрофагами, що інфільтрують жирову тканину, значно збільшена при вісцеральному ожирінні [8]. Деякі дослідники пояснюють це наявністю інших інгібіторів експресії та секреції адипонектину, які виробляє жирова тканина, прозапальним ІЛ-6, глюкокортикостероїдами та катехоламінами. Описані кореляції адипонектину з рядом параметрів ліпідного обміну: позитивна з ЛПВГ, обернена – з ЛПНГ [30]. Однак незалежно від статі, віку та індексу маси тіла з адипонектином був пов'язаний тільки рівень тригліцеридів [3].

Адипонектин та серцево-судинний континуум

Не підлягає сумніву, що адипонектин може відігравати значну роль у розвитку та прогресуванні хвороб серцево-судинного континууму, проте відомі результати досліджень поки що неоднозначні [5, 7,10,15]. Загалом, для серцево-судинних хвороб характерний низький рівень адипонектину [17]. Високий рівень адипонектину вважається предиктором збільшення усіх видів летальності, незалежно від встановлених та невстановлених факторів ризику [53].

Особливу увагу привертає вплив адипонектину, що вважається протективним, за умов атеросклерозу [35]. Однак, механізми такої протекції дотепер залишаються не визначеними. Встановлено, що для ендотелію мишей, в крові яких відсутній адипонектин, характерний високий

рівень молекул адгезії і, відповідно, велика кількість лейкоцитів, які прикріплюються до судинної стінки, що є першою ознакою запалення [64]. Зменшення адипонектину асоціюється з дестабілізацією атеросклеротичної бляшки [9]. Навпаки, в хворих з підвищеним рівнем адипонектину крові відмічалась менша вираженість атеросклерозу сонних артерій та більша еластичність артеріальної стінки, ніж в групі з низьким його рівнем [2]. Описані кореляції адипонектину з параметрами ліпідного обміну (позитивна з ЛПВГ, обернена – з ЛПНГ та тригліцеридами) [8] також можуть бути непрямим свідченням захисної дії адипонектину. Відомо, що за умов гострого інфаркту міокарда рівень адипонектину знижується незалежно від наявності чи відсутності метаболічного синдрому. Високий базовий рівень адипонектину виявився незалежно пов'язаним з високим рівнем летальності, інфарктом міокарда за двохрічний період у чоловіків; зі стабільною та нестабільною стенокардією, інфарктом міокарда без підйому ST [29].

Дотепер остаточно не встановлено значення адипонектину при *артеріальній гіпертензії*, хоча множинний регресійний аналіз виявив, що гіпоадипонектинемія є незалежним предиктором артеріальної гіпертензії (АГ) [39]. Загалом, за умов АГ спостерігається низький рівень адипонектину. Хоча описані негативні кореляції рівня адипонектину з систолічним та діастолічним тисками [30] (або тільки з систолічним [4] чи тільки діастолічним [3]), механізми дії адипонектину на регуляцію тиску залишаються не відомі. Вважається, що адренергічна стимуляція призводить до пригнічення експресії гену адипонектину [22]. Крім того, гіпоадипонектинемія може сприяти активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи в жировій тканині, що веде до подальшого збільшення артеріального тиску та маси жирової тканини [24]. Однією з патогенетичних ланок може бути вплив адипонектину на запалення, що доводить описана негативна кореляція з концентрацією С-реактивного протеїну [8]. Крім того, в експерименті описана асоціація гіпоадипонектинемії з гіпертрофією лівого шлуночка. В людей ці дані суперечливі, хоча є повідомлення про асоціацію рівня адипонектину з рівнем гіпертрофії лівого шлуночка в осіб негроїдної раси [26]. Без врахування наявності метаболічного синдрому (МС) рівень адипонектину в хворих з артеріальною гіпертензією становив $6,7 \pm 5,0$ мкг/мл у групі з 36 чоловіків та 45 жінок [3]. За умов відсутності МС в групі з 7 чоловіків та 14 жінок - $9,2 \pm 5,3$ мкг/мл [3].

Ролі адипонектину за наявності *метаболічного синдрому* (МС) приділяється зараз дуже багато уваги. У 2005 році сформульована “адипонектинова гіпотеза” розвитку МС, згідно якої зниження концентрації та ефектів адипонектину, що може бути зумовлено спадковими чи зовнішніми факторами та зменшенням кількості рецепторів до нього, відіграє ключову роль у розвитку інсулінорезистентності, МС та атеросклерозу [42]. В експерименті виявлено, що гіперадипонектинемія попереджує смерть мишей за умов МС [39]. У хворих з МС гіперінсулінемія пояснюється виявленим збільшенням рівня ФНП-альфа та зменшенням вмісту адипонектину. У пацієнтів описані тісні обернені зв'язки між плазмовою концентрацією адипонектину та компонентами МС [48], з рівнем глюкози плазми та інсуліну натще, інсулінорезистентністю, індексом маси тіла (ІМТ) [4, 30]. Щодо конкретних рівнів адипонектину в хворих з МС (АГ та $ІМТ > 25$ кг/м²), то наявні дані літератури також не є одноставними, хоча наведені дані є досить низькими: $5,65 \pm 0,42$ мкг/мл [4], $5,8 \pm 4,6$ мкг/мл в групі з 28 чоловіків та 31 жінки [3].

Адипонектин та хвороби травної системи

Про роль та значення адипонектину в розвитку хвороб органів травлення досі відомо не багато, основна увага зосереджується навколо патології печінки. Вважається, що циркулюючий адипонектин тісно пов'язаний з рівнем жирів у печінці та з печінковою інсулінорезистентністю [6]. Секреція різних адипокінів та цитокінів викликає системну та печінкову інсулінорезистентність, приводить до ураження гепатоцитів та їх апоптозу, хемотаксису нейтрофілів, активації стеллатних клітин печінки [67]. Генетична варіабельність у гені рецептора адипонектину впливає на накопичення жиру в печінці [6]. Загалом, рівень адипонектину при цирозі зростає - з $8,2 \pm 1,1$ мкг/мл до $15,2 \pm 1,7$ мкг/мл [34].

Важливо, що кореляції адипонектину за умов цирозу виявились зовсім іншими, ніж описані вище у здорових осіб та осіб з ожирінням чи з ЦД. При цирозі печінки адипонектин не корелював з ІМТ та часткою жиру в організмі, параметрами енергетичного метаболізму, інсуліном, циркулюючими прозапальними цитокінами [34]. Замість того, функція печінки та зміна гемодинаміки печінки є головними детермінантами рівня адипонектину. У хворих на цироз печінки встановлені негативні кореляції вмісту адипонектину з параметрами синтезу протеїнів (з протромбіновим часом та альбуміном), позитивні – з портальним тиском, опором судин печінки та ефективністю кровоплину у печінці [34]. Це свідчить, що запропоноване використання адипонектину для лікування інсулінорезистентності може бути використане тільки за умов відсутності патології печінки [34]. Є повідомлення, що адипонектин здатний гальмувати розвиток фіброзу печінки [68].

Дані, що стосуються інших хвороб травної системи та рівня адипонектину при них, ще більш фрагментарні. Лише недавно описано, що гіпоадипонектикемія асоційована з формуванням каменів жовчного міхура в експерименті на мишах та, ймовірно, в людини [45]. Дефіцит адипонектину збільшував важкість експериментального хронічного панкреатиту в мишей [21]. Адипонектин мав протективну роль при експериментальному етанол-індукованому пошкодженні шлунка в мишей [59], а низький його рівень був асоційованим з високим ризиком ендоскопічного ерозивного гастриту [47]. Крім того, описано зменшення його кількості за умов раку шлунку [55].

Бронхообструкція та адипонектин

Якщо роль адипонектину в патогенезі серцево-судинних хвороб та ЦД хоч фрагментарно встановлена, то його патогенетичне значення у виникненні хвороб дихальної системи ще потребує вивчення. Відомо, що структурно адипонектин є подібним до сурфактанту [9], що вказує на ймовірність його впливу. Дослідження показали, що рецептори до адипонектину присутні на гладкій мускулатурі бронхів, однак адипонектин, на відміну від лептину, не має впливу на проліферацію клітин м'язового шару [11,27]. Крім того, адренергічна стимуляція, яка також описана за умов бронхообструкції, приводить до зменшення експресії гену адипонектину [69].

Особливе значення патогенетична роль адипонектину проявляється за умов виникнення чи перебігу хвороб дихальної системи на фоні ожиріння. Так, вважається, що зниження протизапального ефекту адипонектину за умов зниження його при ожирінні може посилювати запалення в дихальних шляхах та зменшувати бронхіальну прохідність при бронхіальній астмі. Таке твердження ґрунтується на даних про введення рекомбінантного адипонектину сенсibiliзованим овальбуміном тваринам, що знижувало вміст еозинофілів та прозапальних цитокінів в бронхоальвеолярному лаважі [63].

Kattan та співавтори виявили, що ожиріння асоціюється із поганим контролем (тобто, лікуванням) бронхіальної астми в жінок, а адипонектин пов'язується з покращенням контролю бронхіальної астми, хоча поки що лише в чоловіків [27]. Також в експерименті підтверджений позитивний вплив тіоглітазонів на запалення дихальних шляхів при бронхіальній астмі у піддослідних тварин, що пов'язано із підвищенням вивільнення з жирової тканини адипонектину та резистину. Тому вважається, що адипонектин є перспективною мішенню нових терапевтичних підходів до лікування бронхіальною астмою у пацієнтів з ожирінням [63]. Проте досліджень, що стосуються вивчення ролі адипонектину в патогенезі хвороб органів дихання, передусім поєднаних із ожирінням, практично немає.

Таким чином, адипонектин – регульований білок, що синтезується переважно жировою тканиною, має антиатерогенні, протизапальні, інсуліносенситивні властивості, що зумовлюють його патогенетичне значення при ожирінні, хворобах серцево-судинної, травної та дихальної систем. Зниження його концентрації є незалежним прогностичним фактором розвитку артеріальної гіпертонії, інсулінорезистентності та кардіоваскулярних ускладнень. Корекція цього фактору може розглядатися як нова терапевтична мішень, що потребує нових експериментальних та клінічних досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Адипокины: биологические, патофизиологические и метаболические эффекты / О.Н. Ковалева, Т.Н. Амбросова, Т.В. Ащеулова [и др.] // Внутренняя медицина. – 2009. – № 3. – С. 18 – 26.
2. Адипонектин и показатели атеросклеротического ремоделирования сонных артерий / О.П. Шевченко, А.О. Шевченко, Е.В. Шин [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2011. – № 4. – С. 38–41.
3. Адипонектин: снижение содержания при метаболическом синдроме и независимая связь с гипертриглицеридемией / Д.А. Танянский, Э.М. Фирова, Л.В. Шатилина [и др.] // Кардиология. – 2008. - №12. – С. 20 – 25.
4. Амбросова Т.М. Роль гіперінсулінемії у формуванні порушень адипокинового профілю у хворих з артеріальною гіпертензією та надмірною масою тіла й ожирінням / Т.М. Амбросова // Серце і судини. – 2010. – №2. – С. 47 –54.
5. Бабак О.Я. Причины и метаболические последствия неалкогольной жировой болезни печени / О.Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. – 2010. - № 4. – С. 8 – 16.
6. Бабак О.Я. Физиологическая и патофизиологическая роль адипонектина в комплексном регулировании обмена веществ и развитии сердечно-сосудистых заболеваний / О.Я.Бабак, Н.Н. Клименко // Укр. терапевт. журнал. – 2010. – №2. –С. 94–100.
7. Денисов Л.Н. Ожирение и остеоартроз / Л.Н.Денисов, Е.Л.Насонов // Научно-практич. ревматология. – 2010. – №3. – С. 48–51.3.
8. Кобалава Ж.Д. Роль адипонектина в развитии и прогрессировании сердечно – сосудистых заболеваний / Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевальде, Х.В. Искова // Кардиология. – 2009. - №1. – С. 51 – 58.
9. Коваль С.Н. Гормон жировой ткани адипонектин и его роль в патогенезе метаболического синдрома и сердечно – сосудистых заболеваний. Гипоадипонектикемия как терапевтическая мишень (обзор литературы) / С.Н. Коваль, И.А. Снегурская // «Журнал національної академії наук України». – 2011. – № 2. – С. 174 – 185.
10. Ковальова Ю.О. Взаємозв'язок активності запальних реакцій і лептину у хворих на ішемічну хворобу серця з ожирінням / Ю.О. Ковальова // Експер. і клініч. мед. – 2010. – №3(48) – С. 93-97.
11. Минеев В. Бронхиальная астма, ожирение и адипокины / В. Минеев, Т. Лалаева // Врач. – 2001. - №4. –С. 53-56
12. Пальцева Е.Н. Новые биомаркеры: адипонектин в современной диагностике сердечно – сосудистых заболеваний / Е.Н. Пальцева, С.В. Константинова, С.Е. Северин // Кардиология. – 2009. – №10. – С. 65 – 74.

13. Связь уровня адипонектина с обменом липидов и углеводов у женщин: роль массы тела / Д.А. Танянский, Э.М. Фирова, Л.В. Шатилина [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2008. – №4. – С.53-61
14. Фадеенко Г.Д. Ожирение и риск сердечно-сосудистых заболеваний / Г.Д. Фадеенко, А. Е. Гріднєв // Ліки України. – 2009. – №7 (133). – С.15–16.
15. Цьома Л.М. Взаємозв'язок рівнів адипонектину крові з особливостями перебігу гіпертонічної хвороби у хворих з порушеннями толерантності до глюкози та без порушення / Л.М. Цьома // Експериментальна і клінічна медицина. – 2011. – №3. – С. 79 – 84.
16. Шварц В. Адипонектин: патофизиологические аспекты / В. Шварц // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2009. – №3. – С. 34 – 38.
17. Adiponectin, an Adipocyte-Derived Protein / J. Nedvídková, K. Smitka, V. Kopský [et al.] // *Physiol. Res.* - 2004. – Vol. 54. – P.133-140.
18. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome / T. Kadowaki, T. Yamauchi, N. Kubota [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2006. - Vol. 116. - P. 1784-1792.
19. Adiponectin as a novel determinant of bone mineral density and visceral fat / L. Lenchik, T. Register, F. Hsu [et al.] // *Bone.* – 2003. Vol. 33. - P. 646-651.
20. Adiponectin is a better predictor of endothelial function of the coronary artery than HOMA-R, body mass index, immunoreactive insulin, or triglycerides / H.Okui, S. Hamasaki, S. Ishida [et al.] // *Int. J. Cardiol.*— 2008.— Vol. 126.— P. 53—61.
21. Adiponectin deficiency enhanced the severity of cerulein-induced chronic pancreatitis in mice / T. Yamada, H. Araki, K. Watabe [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 2010. V.45. –P.742-9.
22. Adiponectin gene expression is inhibited by beta-adrenergic stimulation via protein kinase A in 3T3-L1 adipocytes / M. Fasshauer, J.Klein, S. Neumann [et al.] // *FEBS Lett.* – 2001. – Vol. 507. – P. 142 – 146.
23. Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake / N.Kubota, W. Yano, T. Kubota // *Cell. Metab.* - 2007. - Vol. 6. - P. 55-68.
24. Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation / F. Massiera, M.Bloch-Faure, D.Ceiler [et al.] // *FASEB J.* – 2001. – Vol. 15. – P.2727 – 2729.
25. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein / Nishizawa, H., I. Shimomura, K. Kishid [et al.] // *Diabetes.* – 2002. - Vol.51. - p. 2734-2741.
26. Association of Adiponectin With Left Ventricular Mass in Blacks. Clinical Perspective : The Jackson Heart Study / A.Bidulescu, J. Liu, S.K. Musani [et al.] // *Circ Heart Fail.* – 2011.- Vol.6. - P.747-753.
27. Asthma control, adiposity, and adipokines among inner-city adolescents / M. Kattan, R. Kumar, G. Bloomberg [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2010. - Vol. 125. - P. 584–592.
28. Bub J.D. Adiponectin as a growth inhibitor in prostate cancer cells / J.D.Bub, T. Miyazaki, Y. Iwamoto // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2006. - Vol. 340. - P. 1158-1166.
29. Cavusoglu E. Adiponectin is an independent predictor of all-cause mortality, cardiac mortality, and myocardial infarction in patients presenting with chest pain / E. Cavusoglu, C.Ruwende, V. Chopra et al. // *Eur. Heart.* – 2006. Vol. 27. – P. 2300–2309
30. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population / Yamamoto Y., Hiroso H., Saito I. [et al.] // *Clinical Sciences.* – 2002. – Vol. 103. – P. 137 – 142.
31. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects / Yamauchi T., Kamon J., Ito Y. [et al.] // *Nature.* - 2003. - Vol. 423. - P. 762–769.
32. Díez J.J. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease / J.J. Díez, P. Iglesias // *Eur. J. Endocrinol.* – 2012. Vol. 148. - P. 293–300.
33. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial / K.Esposito, A.Pontillo, C. Di Palo [et al.] // *JAMA.* – 2003. - Vol. 289. – P. 1799–1804.
34. Elevated circulating adiponectin levels in liver cirrhosis are associated with reduced liver function and altered hepatic hemodynamics / U. Tietge, K. Böker, M.Manns [et al.]// *AJP – Endo.* - 2004. - Vol. 287. – P. 82-89.
35. Haluzík M. Adiponectin and its role in the obesity induced insulin resistance and related complications / M. Haluzík, J. Parížková, M. Haluzík // *Physiol. Res.* – 2004. - Vol.53. - P. 123-129.
36. High-molecular-weight adiponectin and the risk of type 2 diabetes in the ARIC study / N. Zhu, J. Pankow, C. Ballantyne [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2010. - Vol.11. – P.5097–5104.
37. Hydroxylation and glycosylation of the four conserved lysine residues in the collagenous domain of adiponectin. Potential role in the modulation of its insulin-sensitizing activity / Y.Wang, A. Xu, C.Knight [et al.]// *J. Biol. Chem.* – 2002. Vol. 277. - P. 19521-19529.
38. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension / Y.Iwashima, T.Katsua, K. Ishikawa [et al.] // *Hypertension.* – 2004. – Vol.42. – P. 1318 – 1323.
39. Hyperadiponectinemia Protects against Premature Death in Metabolic Syndrome Model Mice by Inhibiting Akt signaling and Chronic Inflammation / S. Otabe, N. Wada, T.Hashinaga [et al.] // *J. Endocrinol.* – 2012. - Vol. 213. - P. 67-76
40. Impact of plasma adiponectin levels to the presence and severity of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome / M.T.Selcuk, H.Selcuk, A.Temizhan [et al.]// *Coron.Artery. Dis.* - 2008. - Vol. 19. - P. 79-84.
41. Impaired Multimerization of Human Adiponectin Mutants Associated with Diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin / H.Waki, T.Yamauchi, J.Kamon [et al.]// *The Journal of Biological Chemistry.* - 2003. - Vol. 278. - P. 40352-40363.
42. Kadowaki T. Adiponectin and adiponectin receptors / T. Kadowaki, T. Yamauchi // *Endocrin. Rev.* – 2005. – Vol.26. – P. 439 – 451.
43. Kershaw E. Adipose tissue as an endocrine organ / E. Kershaw, J.S. Flier // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004.— Vol. 89. — P. 2548—2556.
44. Krenning G. Pleiotropism of adiponectin: inflammation, neovascularization, and fibrosis / G. Krenning, J.R.Moonen, M.C. Harmsen // *Circ. Res.* – 2009. – Vol. 104. – P. 1029–1031.
45. Lack of adiponectin promotes formation of cholesterol gallstones in mice / H. Ogiyama, Y. Kamada, S. Kiso [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 2010. – Vol. 399. – P.352-8.
46. Leneveu M.C. Adiponectin mediates antiproliferative and apoptotic responses in human MCF7 breast cancer cells / M.C.Leneveu, Y. Giudicelli, R. Pecquery // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 2006. - Vol. 345. - P. 271-279.
47. Lower serum level of adiponectin is associated with increased risk of endoscopic erosive gastritis / S. Yamamoto, K. Watabe, S. Tsutsui [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2011. – Vol.56. –P.2354-60.
48. Multiple abnormalities in glucose and energy metabolism and coordinated changes in levels of adiponectin, cytokines, and adhesion molecules in subjects with metabolic syndrome / U. Salmenniemi, E. Ruotsalainen, J. Pihlajamaki [et al.] // *Circulation.* – 2004. - Vol. 110. – P. 3842–3848.
49. Novel interactions of adiponectin with the endocrine system and inflammatory parameters / J. Fernandez-Real, A. Lopez-Bermejo, R. Casamitjana [et al.] // *J. Clin Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol.88. - P. 2714-2718.
50. Onay-Besikci A. gAdglobularhead domain of adiponectin increases fatty acidoxidation in newborn rabbit hearts / A.Onay-Besikci, J.Y. Altarejos, G.D. Lопасчук // *J. Biol. Chem.*—2004. — Vol. 279. — P. 44320—44326.
51. Oh D. Adiponectin in health and disease / D.Oh, T. Ciaraldi, R. Henry // *Diabetes. Obes. Metab.* – 2007. – Vol.9. –P. 282–289.
52. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity / Y.Arita, S. Kihara, N. Ouchi [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1999. – Vol. 257. - P.79-83.
53. Pilz S. Adiponectin and Mortality in Patients Undergoing Coronary Angiography / S. Pilz, H. Mangge, B. Wellnitz et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91. P. 4277–4286

54. Plasma adiponectin concentration in healthy pre- and postmenopausal women: relationship with body composition, bone mineral, and metabolic variables / J. Jürimäe, T. Jürimäe [et al.] // *AJP - Endoc.* – 2007. - Vol. 293. – P. E42-E47.
55. Plasma Adiponectin and Gastric Cancer / M.Ishikawa, J.Kitayama, S.Kazama [et al.] // *Clin. Cancer. Res.* – 2005. – Vol.11. – P. 466.
56. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients / K. Hotta, T. Funahashi, Y. Arita [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2000. - Vol.20. - P. 1595-1599.
57. Post-translational modifications of adiponectin: mechanisms and functional implications / Y. Wang, K.S. Lam, M.H. Ya [et al.] // *Biochem. J.* – 2008. - Vol.409. - P. 623-633.
58. Post-translational modifications of the four conserved lysine residues within the collagenous domain of adiponectin are required for the formation of its high molecular weight oligomeric complex / Y. Wang, K.S. Lam, L. Chan [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2006. - Vol. 281. - P. 16391-16400.
59. Protective role of adiponectin against ethanol-induced gastric injury in mice / S. Yamamoto, K. Watabe, H. Araki [at al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2012. Feb 9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22323129>
60. Qiang L. Adiponectin secretion is regulated by SIRT1 and the endoplasmic reticulum oxidoreductase Ero1-L alpha / L.Qiang, H. Wang // *Farmer. Mol. Cell. Biol.* – 2007. - Vol.27. - P. 4698-4707.
61. Rajala M. W. Minireview: The adipocyte – at the crossroads of energy homeostasis, inflammation and atherosclerosis / M.W. Rajala, P.E. Scherer // *Endocrinol.* – 2003. – Vol. 144. – P.3765–3773.
62. Secretion of the adipocyte-specific secretory protein adiponectin critically depends on thiol-mediated protein retention / Z.V.Wang, T.D. Schrah, J.Y. Kim [et al.] // *Mol. Cell. Biol.* – 2007. - Vol.27. - P. 3716-3731.
63. Shore S. Obesity and asthma: implications for treatment / S. Shore // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2007. – Vol. 13. - P. 56–62.
64. Sood A. Obesity, adipokines, and lung disease / A. Sood // *J. Appl. Physiol.* – 2010. - Vol.108. - P.744–753.
65. The genetic basis of plasma variation in adiponectin, a global endophenotype for obesity and the metabolic syndrome / A.Comuzzie, T. Funahashi, G. Sonnenberg [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. - Vol.86. - P. 4321-4325.
66. The inhibition of inflammatory molecule expression on 3T3-L1 adipocytes by berberine is not mediated by leptin signaling / B.H. Choi, Y.H. Kim, I.S. Ahn [et al.] // *Nutr. Res. Pract.* - 2009. – Vol. 3. – P. 84–88.
67. Therapy of nonalcoholic fatty liver disease: current status / M. Duvnjak, V. Tomasic, M. Gomercic [et al.] // *J. of physiology and pharmacology.* – 2009. – Vol. 60. – P.57-66.
68. The roles of leptin and adiponectin: a novel paradigm in adipocytokine regulation of liver fibrosis and stellate cell biology / X.Ding, N. K.Saxena, S. Lin [et al.] // *Amer. J. Pathol.* - 2005. - Vol. 166. - P. 1655–1669.
69. Wellen K.E. Inflammation, stress, and diabetes / K.E.Wellen, G.S. Hotamisligil // *J. Clin. Invest.* - 2005.- Vol. 115.- P. 1111-1119.

L.M. RADCHENKO, O.R. SLABA, N.S. BEK

ADIPONECTIN AND ITS ROLE IN INTERNAL PATHOLOGY

Adiponectin is a fat tissue cytokine with anti-atherogenic, anti-inflammatory and insulin-sensitizing properties, which predetermine its importance for pathogenesis of obesity and diseases of cardiovascular, digestive and respiratory systems. Its concentration decrease is an independent prognostic factor of arterial hypertension course, insulin resistance and cardiovascular complications. Adiponectin level correction can be considered a new therapeutic target and demands experimental and clinical investigations. There is a literature review on the topic of adiponectin in this article.

Key words: adiponectin, adipocytokin

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Дата поступлення: 20.02.2012 р.