

28. Миколаєва Є.А. Критерії діагностики мітохондріальної патології у дітей / Є.А. Миколаєва, Л.З. Казанцева, А.І. Клембівському [та ін.] // 1994 С. 44-45.
29. Миколаєва Е.А. Лікування дитини з мітохондріальним синдромом MELAS / Е.А. Миколаєва, П.А. Темін [та ін.] // -1997.-№2.-С.30-34.
30. Манских В.Н. Пути гибели клетки и их биологическое значение / В.Н. Манских // Цитология. -2007. - Т. 49. - № 11. - С. 909-915.
31. Маркевич В.Е. Медична генетика. Навчально-методичний посібник / В.Е. Маркевич, М.П. Загородній, І.Е. Зайцев [та ін.] // – Суми: Сумський державний університет, 2011. - С. 288-313.
32. Сукерник Р.И. Митохондриальный геном и митохондриальные болезни человека / Р.И. Сукерник, О.А. Дербенева, Е.Б. Стариковская // Генетика.- 2002.-Т. 38, № 2 – С. 1-10.
33. Темин П.А. Митохондриальная энцефалопатия, миопатия, лактат-ацидоз, инсультоподобные эпизоды / П.А. Темин, М.Ю. Никанорова // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. -1995.-№ 6.- С. 24-29.
34. Фогель Ф. Генетика человека. Действие генов. Мутации. Популяционная генетика / Ф.Фогель, А.Могильски // -М. Мир, 1990.-Т.2 379с.
35. Хансон К.П. Роль апоптоза в старении и возрастной патологии / К.П. Хансон // -1999.Т.3.С.103-110. 36. Шетова І.М. Роль поліморфних варіантів генорегуляторів апоптозу / І.М. Шетова // - М., 2004. - С. 27.
37. Яхно Я.Я. Випадок синдрому MELAS / Я.Я. Яхно, Н.П. Помитко [та ін.] // Неврологічний журнал. - 1998. - № 5. - С. 54-59.
38. Ярилин А.А. Апоптоз и его роль в целомом организме / А.А. Ярилин // Глаукома. -2003. - В. 2. - С. 46-54.
39. Moro M.A. Mitochondrial respiratory chain and free radical generation in stroke / M.A. Moro, A. Almeida, J. P. Bolanos [et al.] // Free Radic Biol Med. – 2005. – Vol. 39.-P. 1291–1304.
40. Naoi M. Oxidative stress in mitochondria: decision to survival and death of neurons in neurodegenerative disorders / M. Naoi, W. Maruyama, M. Shamoto-Nagai [et al.] // Mol. Neurobiol.– 2005.-Vol. 31.-P. 81-93.

Реферати

ПОНЯТИЕ О МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ БОЛЕЗНЯХ. МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ РЕГУЛЯТОРЫ АПОПТОЗА И ВЫЖИВАНИЯ КЛЕТОК

Ерошенко Г.А., Шепитко В.И., Борута Н.В.

Изучение особенностей течения митохондриальных болезней и знание основных клинических симптомов, характерных для различных синдромов этой патологии, является весьма актуальным на сегодняшний день, так как они занимают 1,6% среди здорового населения, а среди больных с множественным одновременным поражением нервной, скелетной, респираторной, сердечно-сосудистой систем нарушения энергетического обмена, встречается в 45%. В обзоре литературы доказано, что определение нарушений регуляции митохондриального этапа апоптоза является подтверждением значимости программируемых механизмов клеточной смерти в формировании очагового повреждения тканей. Его роль незаменима в индивидуальном развитии и поддержке тканевого гомеостаза у многоклеточных организмов.

Ключевые слова: митохондриальные болезни, апоптоз, регуляторы, клетки.

Стаття надійшла 30.04.2013 р.

CONCEPT OF MITOCHONDRIAL DISEASES. MITOCHONDRIAL REGULATORS APOPTOSIS AND CELL SURVIVAL

Yeroshenko G.A., Shepitko V.I., Boruta N.V.

The study of peculiarities of mitochondrial disease, and basic knowledge of clinical symptoms compatible with a variety of syndromes of this disease is highly relevant today as they take up 1.6% of the healthy population, and among patients with multiple simultaneous damage to the nervous, skeletal, respiratory, cardiovascular system disorders energy exchange occurs in 45%. In a review of the literature demonstrated that the determination of violations of the mitochondrial phase of apoptosis' regulation is a confirmation of the importance of programmed cell death mechanisms in the formation of focal tissue damage. Its role is irreplaceable in individual development and support tissue homeostasis in multicellular organisms.

Key words: mitochondrial disease, apoptosis, regulators, cells.

УДК:616.1/3-02:[577.17:611-018.26]

Н.М. Кобиляк, Г.П. Михальчишин, О.А. Савченко, Г.М. Фалалєва
Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця, Київський національний університет
ім. Т.Шевченка, м. Київ

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНА РОЛЬ АДІПОНЕКТИНУ В РОЗВИТКУ ОЖИРІННЯ ТА СУПУТНІХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Наведений аналіз наукових статей, присвячених механізмам дії адипонектина, його ролі в метаболізмі та в патогенезі захворювань. Показане зниження вмісту глюкози, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності в крові під дією адипонектина. Знижена концентрація в крові адипонектина була зареєстрована при ожирінні, інсулінорезистентності, неалкогольному стеатогепатиті, атеросклерозі та дисфункції ендотелію. Таким чином, враховуючи спектр дії адипонектина, активація внутрішньоклітинних каскадів, опосередкованих цим гормоном, створює поле досліджень для пошуку та впровадження ефективних терапевтичних засобів для лікування наведених захворювань.

Ключові слова: адипонектин, метаболізм, ожиріння, інсулінорезистентність, неалкогольний стеатогепатит, атеросклероз.

Робота є фрагментом НДР ННЦ «Інститут біології»: «Механізми реалізації адаптаційно - компенсаторних реакцій організму за умов розвитку різних патологій» (№ 11БФ036-01, № держреєстрації 0111U004648).

Адипонектин – колагеноподібний білковий гормон масою 30 кДа, який експресується головним чином в жировій тканині, бере участь в регуляції катаболізму жирних кислот, чутливості до інсуліну, рівня глюкози в крові та інших процесів. В результаті пошуку продуктів транскрипції генів в жировій тканині цей адипоцитокін був отриманий чотирма незалежними групами вчених (1995–1996 рр.). Вперше цей гормон відкрив Scherer et. al методом субтрактивної гібридизації, порівнюючи 3T3-L1 адипоцити з недиференційованими преадипоцитами [33], та назвав його Acrp30 (adipocyte complement-related protein of 30 kDa). Аналогічний підхід використав Spiegelman et. al, давши назву ідентифікованому протеїну AdipoQ [7]. В цих дослідженнях вчені показали, що мРНК адипонектина підвищується більше ніж в 100 разів в процесі диференціювання і обмежується виключно адипоцитами. Вперше молекула адипонектина була клонувана з жирової тканини Matsuzawa et. al і отримала

назву ApM1 (adipose most abundant gene transcript 1) [19]. Tomita et. al ізолював адипонектин з плазми крові людини і в силу його гомологічності з желатином назвав GBP28 (gelatin-binding protein of 28 kDa) [23].

У різних роботах була показана негативна кореляція концентрації адипонектина в крові з такими патологічними процесами як інсулінорезистентність, метаболічний синдром, цукровий діабет другого типу (ЦД2), неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП). Концентрація адипонектина також корелює з підвищеним ризиком виникнення інфаркту міокарда у хворих на ЦД2.

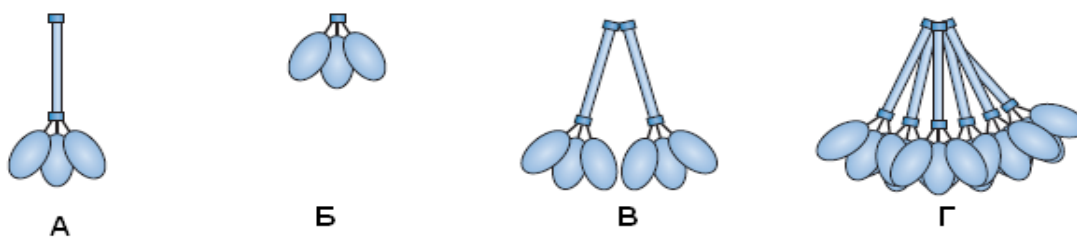
Адипонектин складається із 244 амінокислотних залишків. Молекула складається з 4 доменів: N-кінцевий сигнальний домен складається з 18 амінокислотних залишків і відповідає за секрецію білка з клітини; гіперваріабельний домен (23 амінокислотних залишків), що відрізняються в різних видах; колагеноподібний домен (66 амінокислотних залишків); С-кінцевий глобулярний домен (рис. 1). Структурно, але не по первинній послідовності, глобулярний домен адипонектина подібний фактору некрозу пухлин α (TNF- α) і білку комплементу C1q. В крові присутня невелика кількість глобулярного адипонектина, що представляє собою тример адипонектина, що складається з глобулярних доменів і фрагментів колагенових доменів білка. Лейкоцитарна еластаза, яка синтезується активованими моноцитами, здатна *in vitro* розрізати молекулу в чотирьох ділянках в колагеновому домені та генерувати утворення глобулярного адипонектина [43]. Фізіологічна роль глобулярного адипонектину, а також регулювання і механізм протеолізу ще недостатньо вивчені [42].



Рис.1 Структура молекули адипонектина

Повна молекула адипонектина представлена у вигляді трьох олігомерних комплексів: тримерів – LMW-форма (low molecular weight), гексамерів – MMW-форма (medium molecular weight), а також 12 - та 18-мерів – HMW-форма (high molecular weight) [30]. Мономерів адипонектина в крові не виявлено, що свідчить про полімеризацію білка відбувається всередині адипоцитів (рис. 2).

Рівень адипонектину в плазмі достовірно знижений при вісцеральному ожирінні та патологічних станах, для яких характерна інсулінорезистентність – ЦД2, НАЖХП, атеросклероз. Всі олігомерні форми адипонектину присутні в крові. Групою вчених висловлено припущення, що співвідношення (а не абсолютна кількість) HMW/LMW форм адипонектина в сироватці крові має вирішальне значення у визначенні чутливості до інсуліну периферичних тканин [31]. Помірна втрата ваги призводить до відносного збільшення співвідношення HMW/MMW та зниження абсолютної кількості LMW-форми адипонектина в сироватці крові [3].



- А - LMW-форма адипонектина;**
- Б - глобулярний адипонектин;**
- В - MMW-форма адипонектина;**
- Г - HMW-форма адипонектина.**

Рис.2. Глобулярна та олігомерні форми адипонектина

Існують два типи рецепторів, які специфічно взаємодіють з адипонектином: AdipoR1 і AdipoR2. AdipoR1 (375 амінокислот, молекулярна вага 43 кДа) має високу афінність до глобулярного адипонектину і низьку афінність до олігомерних форм гормону. Рецептор у великій кількості експресується в скелетних м'язах, в меншій мірі - в мозку, серці, нирках, печінці, плаценті, легенях, селезінці, лейкоцитах. Найнижча експресія AdipoR1 спостерігається в тимусі і кишечнику [48].

AdipoR2 (386 амінокислот, 44 кДа) має середню афінність до обох форм адипонектина. Амінокислотна послідовність AdipoR2 на 66,7% аналогічна послідовності AdipoR1 [16]. AdipoR2 у великій кількості експресується в скелетних м'язах, печінці і плаценті, слабо в мозку, серці, селезінці, нирках, лейкоцитах і легенях.

Експресія мРНК обох рецепторів корелює з концентрацією тригліцеридів, інсуліну та С-пептиду в крові.

AdipoR1 і AdipoR2 експресуються в багатьох типах клітин. Yamauchi et al. порівняв ефекти глобулярної та повномолекулярної форми адипонектина у різних типах клітин. Обидві форми гормону зв'язуються з C2C12 міоцитами і забезпечують PPAR- α опосередковане β -окислення жирних кислот, проте лише глобулярний адипонектин стимулює захват глюкози через AdipoR1. Також спостерігалось фосфорилування 5' АМФ-активованої протеїнкінази (АМПК), ацетил КоА карбоксилази (АСС) та мітоген-активованих протеїнкіназ (p38МАРК) у відповідь на обидві форми адипонектина. Блокування даних сигнальних шляхів за допомогою DN-АМПК або специфічного інгібітору p38МАРК SB203580 призводило до зниження окислення жирних кислот і глюкози. На відміну від C2C12 міоцитів первинні гепатоцити зв'язували тільки повномолекулярну форму адипонектина, що стимулювало фосфорилування АМПК і АСС, а також активацію PPAR- α (peroxisome proliferator-activated receptors α). Інгібування експресії AdipoR2 призводило до зниження активності PPAR- α в гепатоцитах [48] (рис. 3).

Третім типом рецепторів, здатних зв'язуватися з НМВ і ММВ олігомерними формами адипонектина, є Т-кадгерін [11]. Основною функцією даного білка є передача сигналу всередину клітини. Ліганди Т-кадгеріна повністю не вивчені, проте показано, що окрім адипонектина даний білок здатний зв'язуватися з ліпопротеїнами низької щільності (ЛПНЩ) [32]. При взаємодії з адипонектином і ЛПНЩ Т-кадгерін активує ERK1/2 і NF κ B сигнальні шляхи. Т-кадгерін найбільш широко експресується в клітинах епітелію, ендотелію, гладкої мускулатури, нервової тканини.

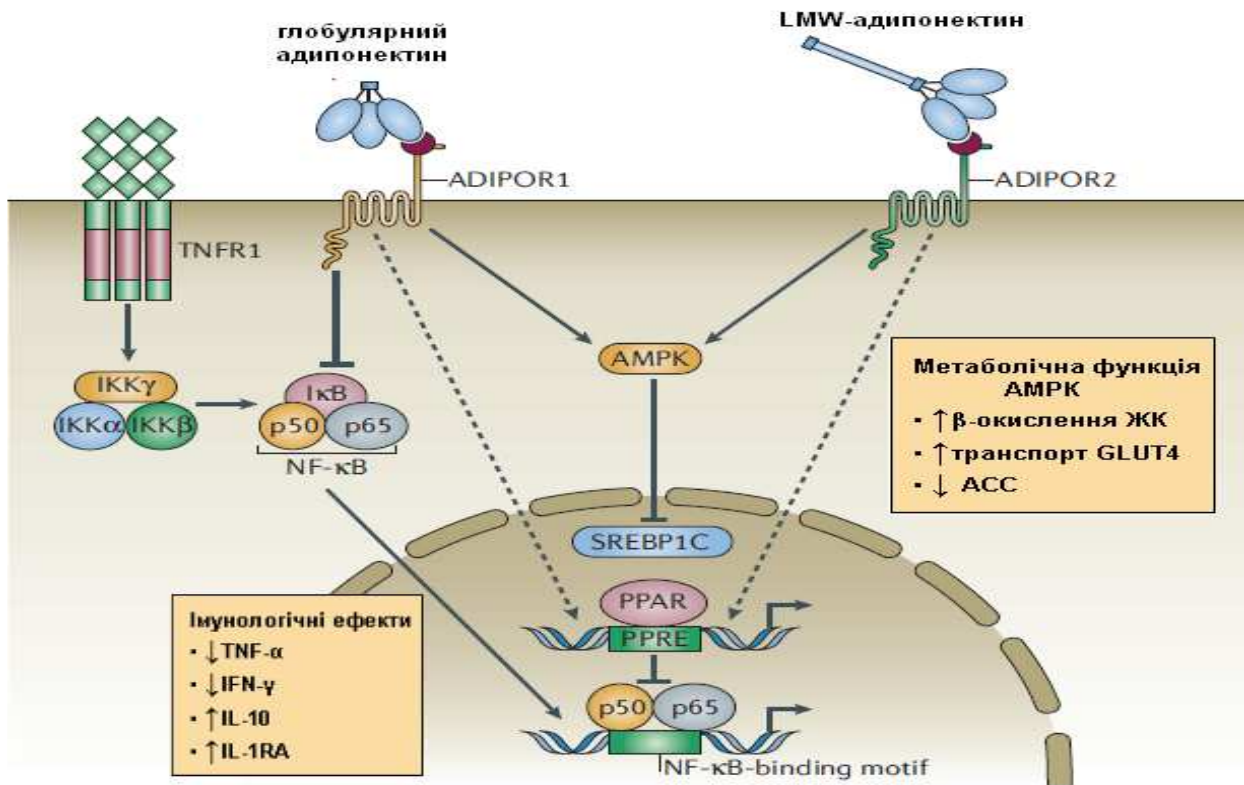


Рис.3. Ефекти адипонектину обумовлені активацією АМПК та пригніченням NF- κ B сигнальних шляхів. (адаптовано за Tilg et. al) [36].

Ожиріння та інсулінорезистентність. Відомо, що рівень адипонектина знижений у людей з ожирінням та інсулінорезистентністю (рис.4). Дослідження на макаках-резус, у яких моделювали ожиріння та ЦД2, підтвердило дане твердження і продемонструвало, що рівень адипонектину знижується паралельно з прогресуванням даних патологічних станів [8].

Адипонектин кодується геном APM1, який розташований в 3q27 хромосомному регіоні. Даний регіон ідентифікований як локус, який асоційований з розвитком ЦД2 та метаболічного синдрому, а ген APM1 виступає в ролі гена-кандидата. Декілька SNP (Single-nucleotide polymorphisms) в промоторі гена APM1 асоційовані з ризиком розвитку ЦД2 в японській популяції та у кавказців з Франції і Скандинавії [6,9,39].

Дві групи вчених незалежно один від одного досліджували наслідки делеції гена APM1 на чутливість до інсуліну [44]. Групи Kadowaki та Matsuzawa виявили, що у мишей з нокаутованим геном адипонектина спостерігається інсулінорезистентність, хоча були деякі незначні відмінності по ходу експерименту у двох груп. Kadowaki показав, що у мишей з генотипом адипонектин $^{+/-}$ розвивається інсулінорезистентність та порушення толерантності до глюкози на стандартній дієті, які прогресують у мишей адипонектин $^{-/-}$ дозозалежним чином [12].

Група Matsuzawa спостерігала виражену інсулінорезистентність в поєднанні з дефектами в пострецепторній передачі інсулінового сигналу тільки після вигодовування мишей з нокауттованим геном адипонектина (-/-) дієтою з високим вмістом жирів [21].

Scheerer вивів лінію трансгенних мишей з 3-х кратним підвищенням рівня адипонектину в сироватці крові. Для даної моделі гіперадипонектинемії характерно підвищення чутливості периферичних тканин до інсуліну за рахунок покращення вуглеводного та ліпідного метаболізму пов'язаного з підвищенням активації AMPK в печінці і експресії PPAR- γ в вісцеральній жировій тканині. Дані тварини стійкі до розвитку інсулінорезистентності індукованої прийомом дієти з високим вмістом жирів [4].

Лікування рекомбінантним адипонектином експериментальних тварин з ожирінням призводить до зниження рівня гіперглікемії, вільних жирних кислот (ВЖК) в плазмі крові та покращує чутливість до інсуліну [2]. Активація PPAR γ in vivo призводить до підвищення рівня адипонектина в крові [20]. У мишей, позбавлених адипонектина, спостерігається печінкова інсулінорезистентність паралельно зі зниженням терапевтичної відповіді на агоністи PPAR γ , що вказує на те, що адипонектин є важливим фактором, який забезпечує PPAR γ -опосередковане покращення чутливості до інсуліну [25].

Адипонектин стимулює β -окислення в гепатоцитах і знижує експресію SREBP1C - основного фактора транскрипції, який регулює експресію генів, що кодують ферменти необхідні для синтезу ліпідів [34].

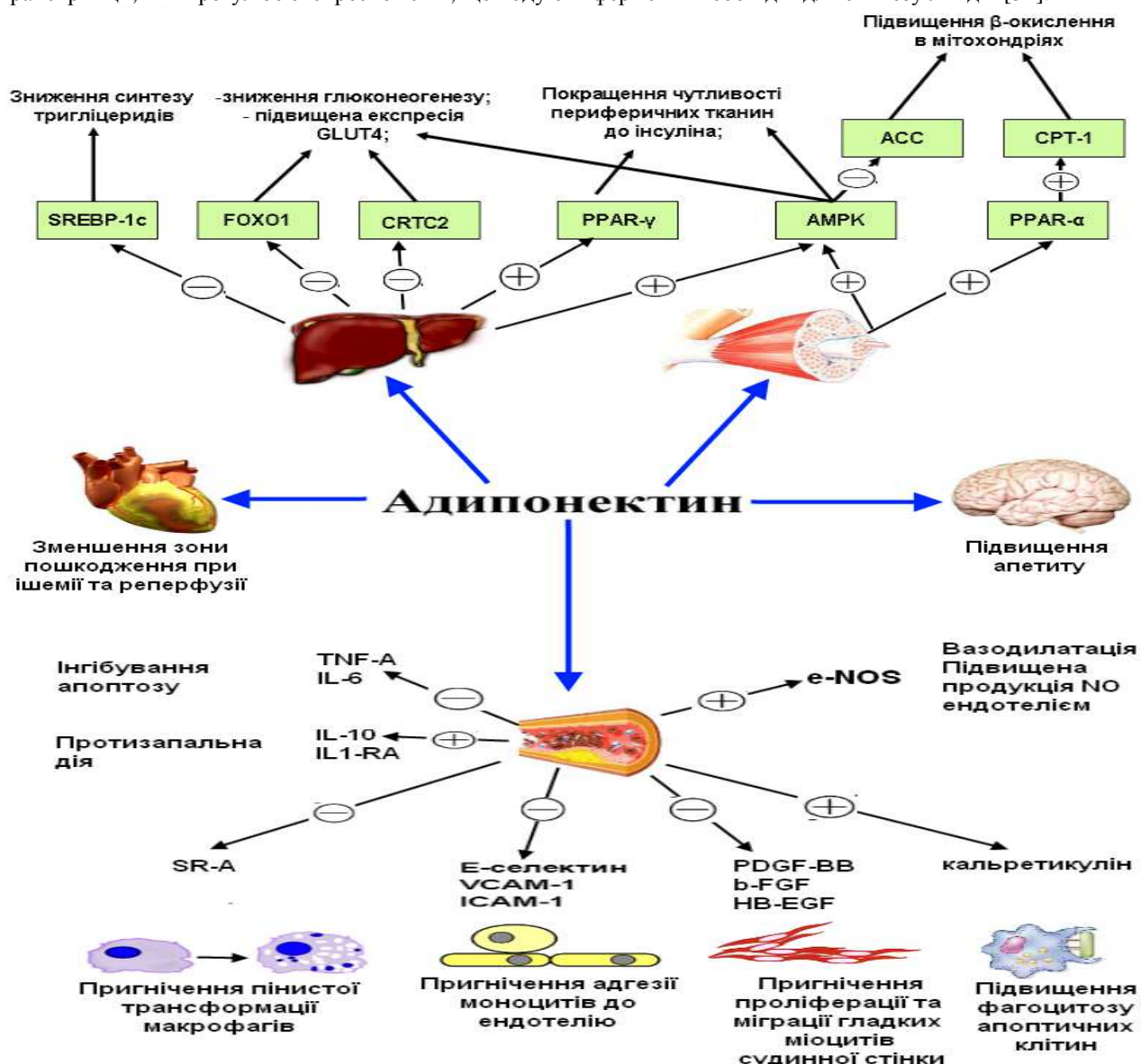


Рис. 4 Участь адипонектину в розвитку ожиріння

AMPK є сенсором енергетичного статусу клітини і відіграє ключову роль в забезпеченні системного енергетичного балансу за рахунок регулювання прийому їжі, маси тіла, метаболізму глюкози та ліпідів. Олігомерні форми адипонектину стимулюють фосфорилування та активацію AMPK в печінці, у той час як глобулярний адипонектин проявляє даний ефект як у скелетних м'язах, так і в тканині печінки. Адипонектин знижує рівень глюкози в крові за рахунок активації AMPK і інгібування ACC. AMPK збільшує продукцію енергії (споживання глюкози і жирних кислот) та інгібує енерговитратні реакції (глюконеогенез і синтез жирних кислот)

[47]. Показано, що одним із шляхів дії AMPK в гепатоцитах є фосфорилування CRTC2 (CREB related transcriptional coactivator 2) - одного з найважливіших регуляторів глюконеогенезу [50]. Інсулін стимулює зниження експресії AdipoR1 та AdipoR2, а також AdipoR2-залежного пригнічення Foxo-1, обумовленого активацією PI3-кіназного сигнального шляху. Транскрипційний фактор Foxo-1 активує гени, які кодують ключові ферменти глюконеогенезу (ФЕП-карбоксикінази, глюкозо-6-фосфатази (Г-6-Ф) [38].

Адипонектин здатний безпосередньо впливати на гіпоталамус, активуючи AMPK через вплив на AdipoR1. Збільшення концентрації адипонектина в цереброспінальній рідині у мишей призводить до підвищеного споживання їжі, зниження фізичної активності та ожиріння [17]. В цереброспінальній рідині присутні переважно дві олігомерні форми адипонектина: LMW і MMW. Вважається, що HMW-форма через свій великий розмір не здатна подолати гематоенцефалічний бар'єр [5].

Неалкогольна жирова хвороба печінки. Адипонектин відіграє важливу роль в розвитку стеатогепатозу та запальних змін в печінці. Гіпоадипонектинемія характерна для неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) [37]. При чому рівень адипонектина в сироватці чітко корелює з віком, статтю і індексом маси тіла (ІМТ) [10]. Адипонектин проявляє виражену протизапальну дію в печінці, сприяє зниженню стеатозу, гепатомегалії і запальних проявів на тваринних моделях експериментальної алкогольної та неалкогольної жирової хвороби печінки, за рахунок зменшення експресії TNF- α в печінці та зниження синтезу жирних кислот (\downarrow ACC, FAS) і підвищення PPAR- α індукovanого β -окислення в мітохондріях (\uparrow CTP- I) [45].

Підвищений рівень адипонектина проявляє антистеатогенний ефект. Ця ідея підтверджується дослідженням в якому терапія рекомбінантним адипонектином ob/ob мишей (з генетично-детермінованим ожирінням) призводить до зменшення стеатогепатозу і нормалізації рівня аланін амінотрансферази (АЛТ) [45]. Адипонектин проявляє протекторний ефект, стримуючи прогресування стеатогепатозу у фіброз. У мишей лінії KK-A^y з генетично детермінованим ожирінням спостерігається знижений рівень сироваткового адипонектина і підвищена чутливість печінки до ураження спровокованого D-галактозаміном, ліпополісахаридами (ЛПС) або TNF- α . Попереднє ведення даним експериментальним тваринам адипонектину призводить до зниження рівня амінотрансфераз в сироватці та зменшення зони некрозу / апоптозу в паренхімі печінки [22]. Даний ефект обумовлений значним зниженням рівня TNF- α і активацією PPAR- α в гепатоцитах. Ведення адипонектин-дефіцитним мишам чотирихлористого вуглецю призводить до більш вираженого фіброзу, ніж в контрольній групі [13].

Ураження печінки супроводжується активацією клітин Купфера та стелатних клітин Іто. В стелатних клітинах експресуються mPNC AdipoR1 і AdipoR2. Адипонектин пригнічує проліферацію та міграцію стелатних клітин і знижує експресію TGF- β 1 (transforming growth factor- β 1) – основного активатора синтезу білків позаклітинного матриксу [13].

Kaser et al. продемонстрував, що експресія адипонектина і AdipoR2 більш знижена в пацієнтів з НАСГ в порівнянні зі стеатозом печінки. Проте дане дослідження не включало гістологічно нормальної печінки, а адипонектин локалізувався переважно в ендотеліальних клітинах, а не гепатоцитах [15]. В іншому дослідженні рівень експресії m-PNC AdipoR2 був значно нижчий в пацієнтів з НАСГ в порівнянні з хворими стеатогепатозом та здоровими людьми за результатами печінкової біопсії [40].

В когортному дослідженні, в якому взяло участь 257 здорових людей продемонстровано негативну асоціацію між рівнем сироваткового адипонектина і ферментами печінки [18]. В іншому когортному дослідженні на 68 здорових суб'єктах з ожирінням достовірно підтверджено, що гіпоадипонектинемія є предиктором жирового гепатозу та підвищених рівнів АЛТ та гама-глутамілтрансептидази (ГГТП) [37].

Рівень адипонектину в крові негативно корелює з рівнем глюкози, інсуліну, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), з високим ІМТ і позитивно з ліпопротеїдами високої щільності (ЛПВЩ). В дослідженні Ng TW et al. адипонектин був вірогідним предиктором підвищення рівня в плазмі apoB-100, який є основним аполіпопротеїном ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) і ЛПНЩ, а також тригліцеридів, що спостерігалось незалежно від інсулінорезистентності та розподілу жирової тканини [24].

Низький рівень адипонектина (<10 мкг / мл) в сироватці, незалежно від інсулінорезистентності та ІМТ, пов'язаний з розвитком НАСГ. Тому в майбутньому рівень адипонектина може бути використаний в якості неінвазивного маркера НАСГ.

Атеросклероз та ендотеліальна дисфункція. Адипонектин відіграє важливу роль в розвитку ендотеліальної дисфункції та на ранніх етапах в патогенезі атеросклерозу. TNF- α , інші цитокіни та гіперглікемія є тригерами в розвитку запального каскаду. Під час ранньої стадії атеросклерозу моноцити, що циркулюють у крові, приєднуються до пошкоджених ендотеліоцитів за допомогою молекул адгезії (ICAM, VCAM, E-селектин) і проникають в субінтимальний простір. Моноцити перетворюються на макрофаги і виділяють різні цитокіни та фактори росту, що стимулює проліферацію клітин гладкої мускулатури. Адипонектин інгібує експресію молекул адгезії і запобігає приєднанню моноцитів до клітин ендотелію, стимульованого TNF- α . Зниження експресії генів адгезивних молекул в ендотелії було одним із перших вазопротекторних ефектів, відкритих для адипонектина [26]. У адипонектин-дефіцитних мишей спостерігається підвищена експресія VCAM та E-селектину в ендотелії [12], TNF- α в жировій тканині та в плазмі крові в порівнянні з контрольною групою. Адипонектин пригнічує активацію NF- κ B сигнального шляху в ендотеліальних клітинах. Терапія рекомбінантним адипонектином культури макрофагів значно пригнічує їх фагоцитарну активність і синтез TNF у відповідь на стимуляцію ЛПС [46].

Глобулярний адипонектин, зв'язуючись з AdipoR1, пригнічує активацію TLR4-стимульованого (Toll-like receptor 4) NF- κ B сигнального шляху [49]. Адипонектин зменшує кількість внутрішньоклітинних депозитів ефірів

холестерину в макрофагах та запобігає їх трансформації у пінисті клітини за рахунок пригнічення експресії SR-A (scavenger receptors класу А) [45].

Адипонектин пригнічує проліферацію та міграцію клітин гладкої мускулатури в судинній стінці, що стимулюється кількома факторами - PDGF-BB (platelet derived growth-factor BB), bFGF (basic fibroblast growth factor) і HB-EGF (heparin-binding epidermal growth factor). Даний ефект обумовлений зв'язуванням адипонектина з PDGF-BB з наступним пригніченням p42/44 ERK фосфорилування в активованих клітинах гладкої мускулатури. При чому в утворенні олігомерів з PDGF-BB бере участь виключно HMW-форма [1]. Зниження продукції зазначених факторів росту також частково обумовлено підвищеною секрецією NO. Глобулярний тример і HMW форма адипонектина ефективно збільшують продукцію NO в клітинах ендотелію, активуючи РІК-3 сигнальний шлях фосфорилування ендотеліальної NO-синтази, беруть участь у пригніченні окисного стресу і запальних процесів, викликаних гіперглікемією [35]. Глобулярний адипонектин знижує концентрацію супероксиду в клітинах ендотелію аорти бика і лімітує його продукцію, ініційовану окисленими формами ЛПНЩ або глюкозою.

Адипонектин впливає на запальні процеси в пошкоджених стінках судин, специфічно зв'язуючись в зоні запалення з клітинами, що зазнали апоптозу. На поверхні апоптотичних клітин з'являється білок кальретикулін, що взаємодіє з макрофагами і викликає фагоцитоз клітини. Адипонектин специфічно взаємодіє з кальретикуліном значно збільшуючи ймовірність фагоцитозу апоптотичних клітин макрофагами, що призводить до зменшення вогнища запалення [14].

Адипонектин стимулює синтез важливих прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін 10 (IL-10) та IL-1RA (IL-1 антагоніст рецептора) в моноцитах, макрофагах, дендритних клітинах, а також пригнічує утворення інтерферону- γ (IFN γ) в ЛПС-стимульованих макрофагах [41]. HMW, але не LMW і MMW олігомерні форми адипонектина, захищають клітини ендотелію судин від апоптозу. При цьому вплив адипонектина на моноцити і макрофаги двоякий. Тример адипонектина пригнічує секрецію IL-6 та IFN γ , що виділяються макрофагами і стимулює виділення протизапальних цитокінів IL-10 і IL-1RA. На противагу цьому, HMW- адипонектин збільшує виділення IL-10 з моноцитів [14]. У мишей з нокаутним геном адипонектина фенотипово підвищена схильність до атерогенезу і надмірна неоінтимальна та проліферативна відповідь гладких м'язів судин на ендотеліальне пошкодження, яка нівелюється введенням адипоцитокіну [27]. Також терапія гормоном значно знижує прояви атерогенезу в апо-Е-дефіцитних мишей [28].

Література

1. Arita Y. 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 / Y. Arita, S. Kihara, N. Ouchi [et al.] // *Circulation* - 2002, Vol. 105: P.2893–2898.
2. Berg A. H. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol. Metab* / A.H. Berg, T.P. Combs & T.P. Scherer // - 2002, Vol. 13, P.84–89.
3. Bobbert T. Changes of adiponectin oligomer composition by moderate weight reduction / T. Bobbert [et al.] // - 2005, *Diabetes* 54, P. 2712–2719.
4. Combs T.P. A transgenic mouse with a deletion in the collagenous domain of adiponectin displays elevated circulating adiponectin and improved insulin sensitivity. *Endocrinology* / T.P. Combs, U.B. Pajvani, A.H. Berg [et al.] // - 2004, Vol. 145: P.367–383.
5. Ebinuma H. Improved ELISA for selective measurement of adiponectin multimers and identification of adiponectin in human cerebrospinal fluid. *Clin Chem* / H. Ebinuma, T. Miida, T. Yamauchi, [et al.] // -2007, Vol. 53(8): P. 1541-1544.
6. Gu H.F. Single nucleotide polymorphisms in the proximal promoter region of the adiponectin (APM1) gene are associated with type 2 diabetes in Swedish caucasians. *Diabetes* / H.F. Gu, A. Abulaiti, C.G. Ostenson [et al.] // - 2004; Vol.53, P.31–35.
7. Hu E. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity / E. Hu, P. Liang, B.M. Spiegelman [et al.] // - *J Biol Chem* -1996; Vol 271: P. 10697–10703.
8. Hotta K. Circulating Concentrations of the Adipocyte Protein Adiponectin Are Decreased in Parallel With Reduced Insulin Sensitivity During the Progression to Type 2 Diabetes in Rhesus Monkeys. *Diabetes* / K. Hotta, T. Funahashi, N.L. Bodkin [et al.] // - 2001; Vol. 50, P.1126–1133.
9. Hara K. Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes* / K. Hara, P. Boutin, Y. Mori [et al.] // - 2002, Vol.51: P.536–540.
10. Hui J.M. Beyond insulin resistance in NASH. TNF-alpha or adiponectin? *Hepatology* / J.M. Hui, A. Hodge, G.C. Farrell [et al.] // - 2004, Vol.40: P.46–54.
11. Hug C. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin / C. Hug, J. Wang, N.S. Ahmad [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A*, - 2004, Vol.101(28): P. 10308-10313.
12. Kubota N. Disruption adiponectin causes insulin resistance neointimal formation. *J Biol Chem* / N. Kubota, Y. Terauchi, T Yamauchi [et al.] // - 2002, Vol. 277, P. 25863–25866.
13. Kamada Y. Enhanced carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice lacking adiponectin. *Gastroenterology* / Y. Kamada [et al.] // - 2003, Vol.125: P. 1796–1807.
14. Kobayashi H. Selective suppression of endothelial cell apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin / H. Kobayashi, N. Ouchi, S. Kihara [et al.] // *Circ Res* - 2004, Vol. 94(4): P.27-31.
15. Kaser S. Adiponectin and its receptors in non-alcoholic steatohepatitis / S. Kaser, A. Moschen, A. Cayon [et al.] // *Gut* - 2005, Vol.54, P. 117–121.
16. Kadowaki T. 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(7):P. 1784-92.
17. Kubota N. Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. *Cell Metab* / N. Kubota, W. Yano, T. Kubota [et al.] // - 2007, Vol. 6(1): P. 55-68.
18. Lopez-Bermejo A. Adiponectin, hepatocellular dysfunction and insulin sensitivity. *Clin Endocrinol Oxf* / A. Lopez-Bermejo [et al.] // -2004, Vol. 60, P. 256–263.
19. Maeda K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). / K. Maeda, K. Okubo, I. Shimomura [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun* 1996, Vol. 221: P. 286–289.
20. Maeda N. PPAR γ ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein / N. Maeda [et al.] // *Diabetes* 50,-2001, P. 2094–2099.
21. Maeda N. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30 / N. Maeda, I. Shimomura, K. Kishida [et al.] // - *Nat Med* - 2002, Vol.8, P.731–737.
22. Masaki T. Adiponectin protects LPS-induced liver injury through modulation of TNF- α in KK-Ay obese mice / T. Masaki [et al.] // *Hepatology*-2004, Vol. 40: P.177–184.

23. Nakano Y. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatinbinding protein purified from human plasma / Y. Nakano, T. Tobe, N.H. Choi-Miura [et al.] // J Biochem (Tokyo) -1996, Vol. 120, P.803–812.
24. Ng T.W. Adipocytokines and VLDL metabolism: independent regulatory effects of adiponectin, insulin resistance, and fat compartments on VLDL apolipoprotein B-100 kinetics? Diabetes / T.W. Ng [et al.] //2005, Vol. 54, P. 795–802.
25. Nawrocki A.R. Mice lacking adiponectin show decreased hepatic insulin sensitivity and reduced responsiveness to peroxisome proliferator-activated receptor- γ agonists / A.R. Nawrocki [et al.] // J. Biol. Chem - 2006, Vol.281, P.2654–2660.
26. Ouchi N. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocytederived plasma protein adiponectin. Circulation / N. Ouchi, S. Kihara, Y. Arita [et al.] //1999, Vol. 100, P.2473–2476.
27. Ouchi N. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages / N. Ouchi, S. Kihara, Y. Arita [et al.] // Circulation - 2001, Vol.103(8): P. 1057-1063.
28. Okamoto Y. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. Circulation / Y.Okamoto, S. Kihara, N. Ouchi [et al.] // 2002; Vol. 10, P. 2767–2770.
29. Ouchi N. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. Curr Opin Lipidol / N.Ouchi, S. Kihara, T. Funahashi [et al.] // - 2003; Vol.14: P.561–566.
30. Pajvani U.B. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity / U.B. Pajvani, X. Du, T.P. Combs [et al.] // J Biol Chem, - 2003, Vol. 278(11):P. 9073-9085
31. Pajvani U.B. Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity / Pajvani, U. B. [et al.] // J. Biol. Chem.- 2004, Vol. 279, P. 12152–12162.
32. Resink T.J. LDL binds to surface-expressed human T-cadherin in transfected HEK293 cells and influences homophilic adhesive interactions / T.J. Resink, Y.S. Kuzmenko, F. Kern [et al.] // FEBS Lett.-1999,Vol. 463(1-2): P. 29-34.
33. Scherer P.E. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes / P.E. Scherer, S. Williams, M. Fogliano, [et al.] // J Biol Chem - 1995, Vol. 270, P. 26746–26749.
34. Shklyayev S. [et al.] (2003) Sustained peripheral expression of transgene adiponectin offsets the development of diet-induced obesity in rats / Shklyayev S. [et al.] // - 2003, Proc Natl Acad Sci U S A Vol. 100: P.14217–14222.
35. Shimada K. Adiponectin and atherosclerotic disease / K. Shimada, T. Miyazaki, H. Daida // Clin Chim Acta - 2004,Vol 344(1-2)P.1-12.
36. Tilg H. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity / H. Tilg, A.R. Moschen // Nat Rev Immunol - 2006, Vol. 6(10): P.772-783.
37. Targher G. Decreased plasma adiponectin concentrations are closely associated with nonalcoholic hepatic steatosis in obese individuals / G. Targher, L. Bertolini, L. Scala [et al.] // -2004; Vol.61: P.700–703.
38. Tsuchida A. Insulin/foxo1 pathway regulates expression levels adiponectin receptors adiponectin sensitivity. J Biol Chem / A.Tsuchida, T.Yamauchi, Y. Ito [et al.] // - 2004, Vol.279: P. 30817–30822.
39. Vasseur F. Single-nucleotide polymorphism haplotypes in the both proximal promoter and exon 3 of the APM1 gene modulate adipocytesecreted adiponectin hormone levels and contribute to the genetic risk for type 2 diabetes in French Caucasians. Hum Mol Genet / F.Vasseur, N. Helbecque, C. Dina [et al.] // - 2002, Vol.11: P.2607–2614.
40. Vuppalanchi R. Is adiponectin involved in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis? A preliminary human study. J Clin Gastroenterol / R. Vuppalanchi [et al.] // - 2005, Vol. 39, P. 237–242.
41. Wolf A.M. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. Biochem. Biophys. Res. Commun / A.M.Wolf, D.Wolf, H.Rumpold [et al.] // - 2004, Vol. 323, P. 630–635.
42. Waki H. Generation of globular fragment of adiponectin by leukocyte elastase secreted by monocytic cell line THP-1/ H. Waki, T. Yamauchi, J. Kamon [et al.] // Endocrinology - 2005, Vol. 146(2): P. 790-796.
43. Wan Y. 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(24): P. 16391-16400.
44. Whitehead J.P. [et al.] Adiponectin - a key adipokine in the metabolic syndrome. Diabetes Obes Metab / J.P. Whitehead [et al.] // - 2006, Vol. 8(3), P.264-280.
45. Xu A. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. J Clin Invest / A. Xu, Y. Wang, H. Keshaw [et al.] // - 2003, Vol. 112: P. 91–100.
46. Yokota T. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages / T. Yokota [et al.] // Blood 96 - 2000, P.1723–1732.
47. Yamauchi T. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMPactivated protein kinase. Nature Med / T. Yamauchi [et al.] //2002, Vol. 8, P.1288–1295.
48. Yamauchi T. [et al.] Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects / T. Yamauchi [et al.] // - 2003, Nature 423, P. 762–769.
49. Yamaguchi N. Adiponectin inhibits Toll-like receptor family-induced signaling / N. Yamaguchi [et al.] // FEBS Lett - 2005, Vol.579, P. 6821–6826.
50. Yoon Y.S. Adiponectin and thiazolidinedione targets CRT2 to regulate hepatic gluconeogenesis. Exp Mol Med / Y.S.Yoon, D. Ryu, M.W. Lee [et al.] // - 2009.

Реферати

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ АДИПОНЕКТИНА В РАЗВИТИИ ОЖИРЕНИЯ И СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ Кобыляк Н.М., Михальчишин Г.П., Савченко А.А., Фалалеева Т.М.

Приведенный анализ научных статей, посвященных механизмам действия адипонектина, его роли в метаболизме и в патогенезе заболеваний. Показано снижение содержания глюкозы, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности в крови под действием адипонектина. Пониженная концентрация в крови адипонектина была отмечена при ожирении, инсулинорезистентности, неалкогольном стеатогепатите, атеросклерозе и дисфункции эндотелия. Таким образом, учитывая спектр действия адипонектина, активация внутриклеточных каскадов, опосредованных этим гормоном, создает поле исследований для поиска и внедрения эффективных терапевтических средств для лечения указанных заболеваний.

Ключевые слова: адипонектин, метаболизм, ожирение, инсулинорезистентность, неалкогольный стеатогепатит, атеросклероз.

Стаття надійшла 22.04.2013 р.

PATHOPHYSIOLOGICAL ROLE OF ADIPONECTIN IN THE DEVELOPMENT OF OBESITY AND ASSOCIATED DISEASES Kobylyak N.M., Savchenyuk O.A., Virchenko O., Falalyeyeva T.M.

The analysis of scientific data on the mechanisms of action of adiponectin and its role in metabolism and in the pathogenesis of diseases was represented in this article. It was shown decrease in glucose, triglycerides, low-density lipoprotein level in blood under the influence of adiponectin. Reduced adiponectin concentration in blood was observed in obesity, insulin resistance, nonalcoholic steatohepatitis, atherosclerosis and endothelial dysfunction. Thus, given the range of adiponectin action, activation of intracellular cascades mediated by this hormone creates a field of investigation for search and implementation effective therapeutic agents for the treatment of the above diseases.

Key words: adiponectin, metabolism, obesity, insulin resistance, nonalcoholic steatohepatitis, atherosclerosis.