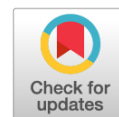


УДК 616-092.4
DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ62892>



МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ АДИПОНЕКТИНА НА ПРОДУКЦИЮ АПОЛИПОПРОТЕИНОВ А-1 И В ГЕПАТОЦИТАХ ЧЕЛОВЕКА

Д.А. Танянский, Э.Б. Диге, Г.Н. Олейникова, В.С. Шавва, А.Д. Денисенко

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Танянский Д.А., Диге Э.Б., Олейникова Г.Н., Шавва В.С., Денисенко А.Д. Механизмы влияния адипонектина на продукцию апополипротеинов А-1 и В гепатоцитами человека // Медицинский академический журнал. 2021. Т. 21. № 1. С. 39–45. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ62892>

Поступила: 09.03.2021

Одобрена: 23.03.2021

Принята: 23.03.2021

Цель исследования — выяснить механизмы влияния адипонектина на продукцию апополипротеинов (апо) А-1 и В гепатоцитами человека.

Материалы и методы. Исследование проводили на клетках линии гепатомы человека HepG2. Экспрессию гена *apoA-1* оценивали на уровне мРНК методом количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией, продукцию апоВ — методом иммуноферментного анализа. Активность липогенеза определяли по включению меченого ¹⁴С-ацетата в триглицериды, по экспрессии генов липогенеза на уровне мРНК и по общему содержанию триглицеридов в клетках. Для выяснения участия сигнальных путей использовали метод РНК-интерференции.

Результаты. Нокадаун генов специфических рецепторов, АМФ-активируемой протеинкиназы и регулируемых ею факторов транскрипции приводил к отмене адипонектин-зависимой стимуляции экспрессии гена *apoA-1* в гепатоцитах. Адипонектин не влиял на липогенез и продукцию апоВ в базальных условиях, но при этом подавлял данные процессы, индуцированные добавлением олеата.

Заключение. Адипонектин стимулирует продукцию апоА-1 в гепатоцитах путем индукции транскрипции гена *apoA-1* и подавляет секрецию данными клетками апоВ посредством влияния на липогенез. Указанные воздействия могут лежать в основе влияния адипонектина на обмен липопротеинов.

Ключевые слова: адипонектин; апополипротеины; гепатоциты; ядерные рецепторы; липогенез; метаболический синдром.

MECHANISMS OF THE INFLUENCE OF ADIPONECTIN ON APOLIPOPROTEINS A-1 AND B PRODUCTION BY HUMAN HEPATOCYTES

D.A. Tanyanskiy, E.B. Dizhe, G.N. Oleinikova, V.S. Shavva, A.D. Denisenko

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

For citation: Tanyanskiy DA, Dizhe EB, Oleinikova GN, Shavva VS, Denisenko AD. Mechanisms of the influence of adiponectin on apolipoproteins A-1 and B production by human hepatocytes. *Medical Academic Journal*. 2021;21(1):39–45. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ62892>

Received: March 9, 2021

Revised: March 23, 2021

Accepted: March 23, 2021

The aim of the study was to find out the mechanisms of the adiponectin effect on apolipoproteins (apo) A-1 and B production by human hepatocytes.

Materials and methods. The study was performed on the human hepatoma cell line HepG2. The expression of the *apoA-1* gene was evaluated at the mRNA level by quantitative PCR with reverse transcription, and the production of apo B — by ELISA method. The activity of lipogenesis was assessed by the inclusion of labeled ¹⁴C-acetate in triglycerides, as well as by mRNA expression of lipogenesis genes, and by the estimation of total triglycerides content in cells. To determine the involvement of signaling pathways, the RNA interference method was used.

Results. Knockdown of genes, coding the specific receptors, AMP-activated protein kinase, and its regulated transcription factors inhibited adiponectin-dependent stimulation of *apoA-1* gene expression in hepatocytes. Adiponectin had no effect on lipogenesis and apo B production under basal conditions, but suppressed these processes induced by the addition of oleate.

Conclusion. Adiponectin stimulates the production of apo A-1 in hepatocytes by inducing the transcription of the *apoA-1* gene and suppresses the secretion of apo B by affecting lipogenesis. These effects may underlie the effect of adiponectin on lipoproteins metabolism.

Keywords: adiponectin; apolipoproteins; hepatocytes; nuclear receptors; lipogenesis; metabolic syndrome.

Список сокращений

апо — апополипротеин; ПЦР-ОТ — полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией; ТГ — триглицериды; AdipoRs — рецепторы адипонектина (от англ. adiponectin receptor); АМПК — АМФ-активируемая протеинкиназа (от англ. AMP-activated protein kinase); BSA — бычий сывороточный альбумин; FCS — фетальная телячья сыворотка; LXRα — печеночные рецепторы Х альфа (от англ. liver X receptor alpha); PPARα — ядерный рецептор активаторов пролиферации пероксисом альфа (от англ. peroxisome proliferator-activated receptor alpha)

Введение

Одним из главных факторов риска атеросклероза является метаболический синдром, комплекс патогенетически взаимосвязанных нарушений, таких как ожирение, инсулинорезистентность, дислипотеинемия, гипертензия [1]. В формировании указанных расстройств участвуют белки жировой ткани, адипокины [2]. Из всех адипокинов наибольший интерес представляет адипонектин, который повышает чувствительность тканей к инсулину, стимулирует окисление жирных кислот и тем самым способен благоприятно воздействовать на спектр липопротеинов плазмы [3, 4]. Метаболические эффекты адипонектина реализуются путем активации специфических рецепторов 1-го и 2-го типов (AdipoR1/2), передающих сигнал на АМР-активируемую протеинкиназу (АМРК) и ядерные рецепторы активаторов пролиферации пероксисом (PPAR α) [3].

Другим способом влияния адипонектина на обмен липопротеинов является воздействие на продукцию аполипотеинов (апо) гепатоцитами. Было показано, что адипонектин повышает продукцию гепатоцитами апоА-1, основного белка липопротеинов высокой плотности, и уменьшает продукцию гепатоцитами апоВ, основного белка липопротеинов низкой плотности [4–6]. В то же время механизмы указанных воздействий адипонектина остаются малоизученными.

В связи с этим цель исследования состояла в выяснении механизмов влияния адипонектина на продукцию апоА1 и апоВ гепатоцитами человека.

Материалы и методы

Исследование проводили на клетках линии гепатомы человека HepG2 (Российская коллекция клеточных культур Института цитологии РАН). Клетки культивировали на среде DMEM с добавлением 4 мМ глутамина, 0,1 мг/мл гентамицина (все — «Биолот», Россия), 10 % фетальной телячьей сыворотки (FCS) (Hyclone, США) в атмосфере 5 % CO₂ при температуре 37 °С. Клетки высевали на 96-луночные культуральные планшеты (Sarstedt, Германия) с плотностью $1 \cdot 10^4$ клеток/см² и выращивали на полной среде в течение 2–3 дней до субконфлюэнтности (~70–80 %). Далее культуральную среду заменяли на среду, не содержащую FCS, с добавлением адипонектина (кат. номер RD172023100-С, Biovendor, Чехия) в концентрациях 10 или 30 мкг/мл, либо 1 мМ АICAR

(5-аминоимидазол-4-карбоксамид-1- β -D-рибофуранозид) (Calbiochem, США), либо фосфатно-солевого буфера на 24 ч. В ряде опытов на весь срок инкубации с указанными агентами добавляли комплекс бычьего сывороточного альбумина (BSA) с 290 μ М олеата (все — «Сигма», США) либо очищенный от жирных кислот BSA в конечных концентрациях 5 г/л. После окончания срока инкубации клетки собирали на выделение РНК («Евроген», Россия) либо на определение содержания внутриклеточного белка (BCA Protein Assay, ThermoScientific, США) и триглицеридов (ТГ) (энзиматические наборы Randox, Великобритания). Культуральные среды клеток HepG2 отбирали для определения концентрации апоВ с помощью иммуноферментного анализа.

Трансфекцию клеток HepG2 миРНК проводили с использованием реагента Липофектамин RNAiMAX (Invitrogen, США) в соответствии с инструкцией производителя. Клетки были трансфицированы в течение 72 ч и содержались на среде DMEM с 10 % FCS. Последние сутки трансфекции клетки инкубировали с 10 мкг/мл адипонектина, либо с 1 мМ АICAR, либо с фосфатно-солевым буфером в бессывороточных условиях. Затем клетки лизировали на определение экспрессии генов при помощи полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ПЦР-ОТ). Эффективность трансфекции проверяли при помощи ПЦР-ОТ. Для трансфекции применяли миРНК к AdipoR1, AdipoR2 [7], α 1/2-субъединицам АМРК [8] (все — «Синтол», Россия), PPAR α (sc-36307), LXR α (печеночные рецепторы-X) (sc-38828) и неспецифическую миРНК (sc-37007) (все — Santa Cruz, США).

Выделение РНК, обратную транскрипцию и ПЦР в режиме реального времени проводили как описано ранее [9, 10]. Относительное содержание мРНК искомым генов нормировали на уровни экспрессии генов «домашнего хозяйства» (β -актина, рибосомального белка RPLP0 и циклофилина А).

Синтез ТГ в клетках оценивали по включению в ТГ ¹⁴С-ацетата. Для этого к клеткам HepG2 на 5 ч добавляли 1 μ Ci ¹⁴С-ацетата натрия (удельная радиоактивность — 20 000 имп/мин/нмоль) в присутствии 10 либо 30 мкг/мл адипонектина или 10 мкг/мл BSA (отрицательный контроль) в бессывороточных условиях. Затем из клеток экстрагировали липиды смесью гексан — изопропанол (3 : 2 по объему) и разделяли их методом тонкослойной хроматографии в системе гептан — изопропиловый эфир — уксусная кислота (15 : 10 : 1 по объему) на алюминиевых пластинах Kieselgel 60 (Merck, Германия). После проявки йодом (J₂)

пятна, соответствующие фракции ТГ, вырезали, затем помещали в вials и заливали сцинтилляционной жидкостью для подсчета радиоактивности (RakBeta, LKB, Швеция). Делипидированные клетки заливали 0,2 М NaOH для определения концентрации белка.

Результаты исследования представлены в виде средних значений $\pm$ стандартная ошибка среднего ($\text{mean} \pm \text{SEM}$) 3–4 независимых экспериментов. Статистический анализ различий между контрольной и опытными группами выполняли с использованием критерия Даннета. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Статистический анализ осуществляли в программе GraphPad Prism v.6 (США).

Результаты и их обсуждение

Продукция гепатоцитами апоА-1 регулируется главным образом на транскрипционном уровне с участием факторов транскрипции, которые взаимодействуют со специфическими участками, локализованными в 5'-регуляторной области данного гена. Активаторами транскрипции гена *apoA-1* являются PPAR α и HNF4 α (ядерный фактор гепатоцитов 4 α), в то время как LXR подавляют экспрессию

данного гена [9]. В свою очередь активность в гепатоцитах PPAR α и LXR α контролирует AMPK [11, 12].

С целью выяснения участия указанных сигнальных молекул в адипонектин-зависимой активации экспрессии гена *apoA-1* в гепатоцитах мы применили метод РНК-интерференции. Выяснилось, что нокдаун генов, кодирующих AdipoRs, киназу AMPK, а также ядерные рецепторы PPAR α и LXR α , приводил к отмене влияния адипонектина на экспрессию гена *apoA-1* на уровне мРНК (см. таблицу). Как и адипонектин, активатор AMPK AICAR стимулировал экспрессию гена *apoA-1* в гепатоцитах, и данный эффект также отменялся на фоне нокдауна генов, кодирующих AMPK и оба ядерных рецептора (см. таблицу). Полученные данные свидетельствуют об участии адипонектиновых рецепторов обоого типа, AMPK и ядерных рецепторов PPAR α и LXR α в регуляции экспрессии гена *apoA-1* под действием адипонектина.

В отличие от апоА-1, продукция апоВ регулируется в основном на посттрансляционном уровне стабилизацией данного белка липидным окружением [13]. В связи с этим наиболее вероятно, что адипонектин воздействует на продукцию апоВ-содержащих липопротеинов,

Таблица / Table

Влияние адипонектина (10 мкг/мл) на экспрессию гена *apoA-1* в клетках гепатомы человека линии HepG2 на фоне нокдауна генов *AdipoRs*, *AMPK*, *PPAR α* и *LXR α*

Effect of adiponectin (10 mkg/ml) on the expression of the *apoA-1* gene in human hepatoma HepG2 cells upon the knockdown of the *AdipoRs*, *AMPK*, *PPAR α* , and *LXR α* genes

Подавляемый ген	Действующий агент	мРНК апо А-1, доля (%) от контроля
—	Контроль	100,0 $\pm$ 1,1
	Адипонектин	150,5 $\pm$ 3,5*
	AICAR	140,3 $\pm$ 3,3*
<i>AdipoR1</i>	Контроль	117,5 $\pm$ 11,2
	Адипонектин	120,3 $\pm$ 12,8
<i>AdipoR2</i>	Контроль	138,0 $\pm$ 15,6
	Адипонектин	131,6 $\pm$ 16,8
Субъединицы $\alpha 1$ -AMPK и $\alpha 2$ -AMPK	Контроль	44,3 $\pm$ 1,9*
	Адипонектин	35,7 $\pm$ 1,3
	AICAR	30,1 $\pm$ 2,1
PPAR α	Контроль	131,8 $\pm$ 4,0
	Адипонектин	124,3 $\pm$ 2,5
	AICAR	122,0 $\pm$ 2,1
LXR α	Контроль	191,4 $\pm$ 7,0*
	Адипонектин	186,9 $\pm$ 1,3
	AICAR	148,5 $\pm$ 10,2

Примечание. Представлены результаты ПЦР-ОТ в реальном времени относительного содержания мРНК апоА-1, средние $\pm$ SEM ($n = 12-16$). * $p < 0,05$ против контроля с неспецифической миРНК.

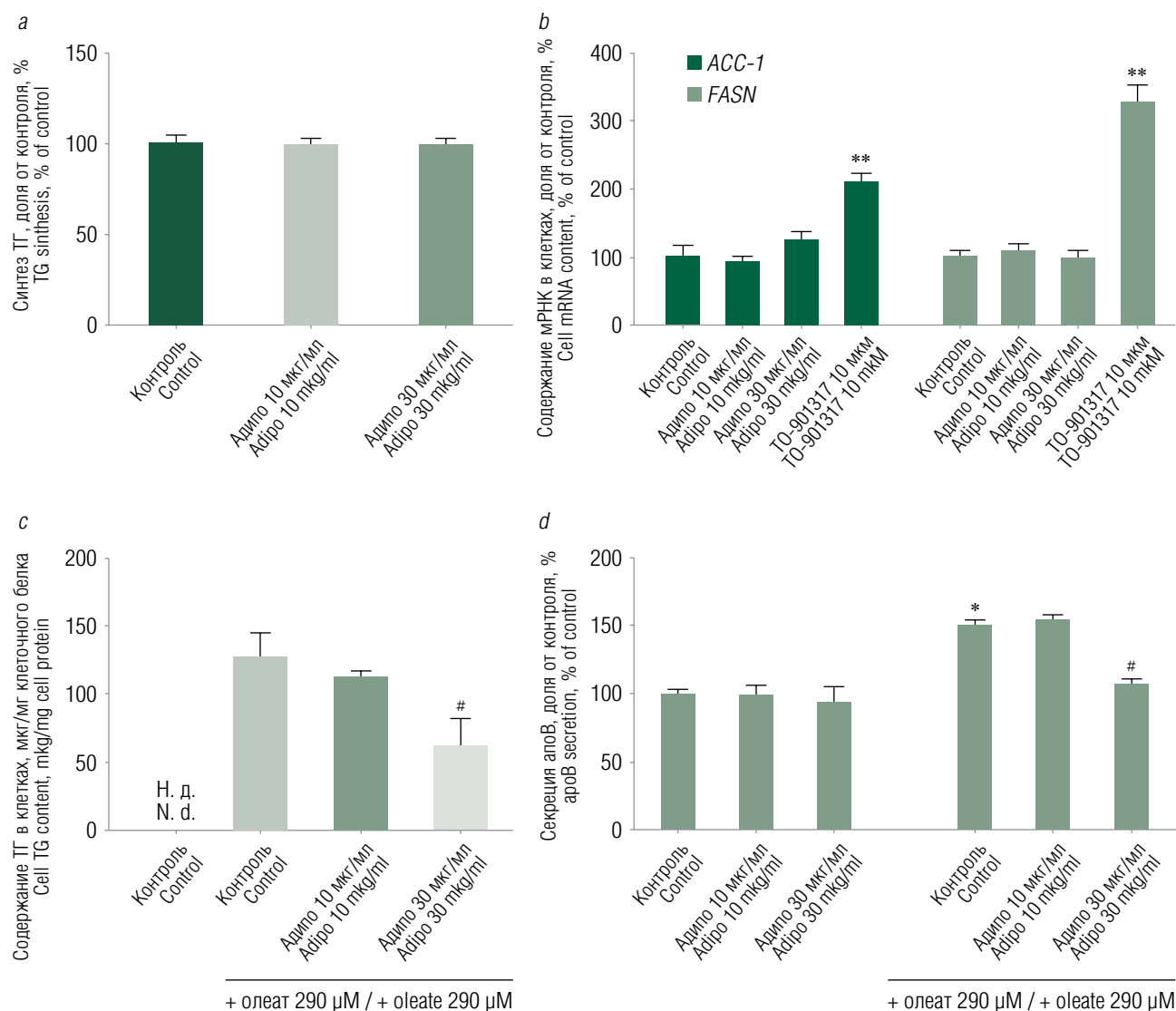


Рисунок. Влияние адипонектина на синтез триглицеридов и секрецию аполипопротеина В клетками гепатомы человека линии HepG2: *a* — синтез триглицеридов оценивали по включению ^{14}C -ацетата в триглицеридах; количество импульсов в минуту, нормированное на содержание клеточного белка, относительно среднего значения в контроле, принятого за 100 %; *b* — экспрессия генов липогенеза *ACC-1* (ацетил-КоА-карбоксилазы) и *FASN* (синтетазы жирных кислот), метод — полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией; TO-901317 — активатор липогенеза, агонист LXR [12], положительный контроль; *c* — содержание триглицеридов в лизатах клеток (энзиматический метод), нормированное на уровень внутриклеточного белка; Н. д. — триглицериды указанным методом не детектировались; *d* — концентрации аполипопротеина В на культуральных средах гепатоцитов (иммуноферментный анализ), нормированные на содержание внутриклеточного белка, относительно контроля, принятого за 100 % (абсолютные значения концентраций аполипопротеина В составляли ~5–50 нг/мкг клеточного белка); средние $\pm$ SEM (*a* — $n = 8$, *b* — $n = 12$ –16). * $p < 0,05$, ** $p < 0,005$ против контроля, # $p < 0,05$ против контроля с добавлением олеата. Адипо — адипонектин, ТГ — триглицериды, апоВ — аполипопротеин В

Figure. Effect of adiponectin on TG synthesis and apo B secretion in human hepatoma HepG2 cells. *a* — synthesis of TG was evaluated by the inclusion of ^{14}C -acetate into TG. The results are presented as counts per minutes, normalized for the content of cellular protein, relative to the average value in the control, taken as 100%. *b* — The expression level of lipogenesis genes *ACC-1* (acetyl-CoA-carboxylase) and *FASN* (fatty acid synthase), measured by the reverse transcription PCR assay. TO-901317 — LXR agonist, the activator of lipogenesis [12], positive control. *c* — TG content in cell lysates (enzymatic method), normalized for the level of intracellular protein. N. d. — TG were not detected by this method. *d* — apo B concentrations in hepatocytes' culture media (ELISA assay), normalized for the content of intracellular protein, relative to the control taken as 100% (absolute values of apo B concentrations were ~5–50 ng/mkg of cellular protein). Mean values $\pm$ SEM are given (*a* — $n = 8$, *b* — $n = 12$ –16). * $p < 0.05$, ** $p < 0.005$ versus the control, # $p < 0.05$ versus control with oleate treatment. Adipo — adiponectin, TG — triglycerides, apoB — apolipoprotein B

влияя на синтез ТГ. Адипонектин понижает активность липогенеза в гепатоцитах крысы и быка [14, 15], хотя эти данные не подтверждаются в исследованиях, проведенных на гепатоцитах человека [6]. Указанные противоречия могут быть обусловлены разной видовой принадлежностью гепатоцитов, а также различиями в активности липогенеза в изучаемых клеточных моделях. Согласно нашим данным адипонектин не влияет на базальный липогенез в клетках HepG2 (диаграммы рисунка *a* и *b*), но при этом в концентрации 30 мкг/мл уменьшает количество ТГ в клетках на фоне нагрузки клеток олеатом (диаграмма *c*). Описанные эффекты адипонектина на синтез в клетках ТГ сопровождалось изменением секреции клетками апоВ (диаграмма *d*). Полученные данные подтверждают гипотезу, что адипонектин вмешивается в продукцию гепатоцитами апоВ посредством влияния данного адипокина на липогенез.

Подавление адипонектином синтеза ТГ может быть обусловлено, с одной стороны, активацией AMPK с дальнейшим снижением активности генов липогенеза на транскрипционном и посттрансляционном уровнях [3, 16], а с другой — активацией PPAR α и коактиватора транскрипции PGC1 α , повышающих на транскрипционном уровне окисление ЖК [3, 17].

Закключение

Суммируя вышеизложенное, можно заключить, что адипонектин через сигнальные пути обоих адипонектиновых рецепторов, включающие активацию AMPK и изменение активности ядерных рецепторов PPAR α и LXR α , влияет на продукцию аполипопротеинов в гепатоцитах. Указанные воздействия, наряду с активацией адипонектином окисления жирных кислот и повышением чувствительности к инсулину в периферических тканях, могут обеспечивать благоприятные эффекты этого адипокина на уровень липопротеинов в крови и на формирование дислипидопроteinемии при метаболическом синдроме.

Дополнительная информация

Благодарность. Авторы приносят благодарность старшему научному сотруднику А.О. Шерстобитову (ИЭФиБ РАН им. И.М. Сеченова) за помощь в работе с радиоактивной меткой.

Финансирование. Исследование проведено при финансовой поддержке РФФИ в рамках проекта № 12-04-01410-а.

Соблюдение этических норм. Проведение данного исследования не связано с работой на животных и клиническом материале.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Мычка В.Б., Верткин А.Л., Вардаев Л.И. и др. Консенсус экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с метаболическим синдромом // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013. Т. 12, № 6. С. 41–81.
2. Денисенко А.Д., Танянский Д.А. Адипокины в патогенезе атеросклероза при метаболическом синдроме // Метаболический синдром / под ред. А.В. Шаброва. СПб., 2020. С. 105–139.
3. Yamauchi T., Kamon J., Ito Y. et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects // Nature. 2003. Vol. 423, No. 6941. P. 762–769. DOI: 10.1038/nature01705
4. Qiao L., Zou C., van der Westhuyzen D.R., Shao J. Adiponectin reduces plasma triglyceride by increasing VLDL triglyceride catabolism // Diabetes. 2008. Vol. 57, No. 7. P. 1824–1833. DOI: 10.2337/db07-0435
5. Matsuura F., Oku H., Koseki M. et al. Adiponectin accelerates reverse cholesterol transport by increasing high density lipoprotein assembly in the liver // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2007. Vol. 358, No. 4. P. 1091–1095. DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.05.040
6. Wanninger J., Liebisch G., Eisinger K. et al. Adiponectin isoforms differentially affect gene expression and the lipidome of primary human hepatocytes // Metabolites. 2014. Vol. 4, No. 2. P. 394–407. DOI: 10.3390/metabo4020394
7. Wanninger J., Neumeier M., Weigert J. et al. Adiponectin-stimulated CXCL8 release in primary human hepatocytes is regulated by ERK1/ERK2, p38 MAPK, NF-kappaB, and STAT3 signaling pathways // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2009. Vol. 297, No. 3. P. G611–G618. DOI: 10.1152/ajpgi.90644.2008
8. Shavva V.S., Bogomolova A.M., Nikitin A.A. et al. FOXO1 and LXR α downregulate the apolipoprotein A-I gene expression during hydrogen peroxide-induced oxidative stress in HepG2 cells // Cell Stress Chaperones. 2017. Vol. 22, No. 1. P. 123–134. DOI: 10.1007/s12192-016-0749-6
9. Mogilenko D.A., Dizhe E.B., Shavva V.S. et al. Role of the nuclear receptors HNF4 alpha, PPAR alpha, and LXRs in the TNF alpha-mediated inhibition of human apolipoprotein A-I gene expression in HepG2 cells // Biochemistry. 2009. Vol. 48, No. 50. P. 11950–11960. DOI: 10.1021/bi9015742
10. Некрасова Е.В., Данько Е.В., Шавва В.С. и др. Действие инсулина на экспрессию гена аполипопротеина A-I в макрофагах человека // Медицинский академический журнал. 2020. Т. 20, № 1. С. 65–74. DOI: 10.17816/MAJ16437

11. Lee J., Hong S.W., Park S.E. et al. AMP-activated protein kinase suppresses the expression of LXR/SREBP-1 signaling-induced ANGPTL8 in HepG2 cells // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2015. Vol. 414. P. 148–155. DOI: 10.1016/j.mce.2015.07.031
12. Hwang S.H., Ki S.H., Bae E.J. et al. Role of adenosine monophosphate-activated protein kinase-p70 ribosomal S6 kinase-1 pathway in repression of liver X receptor-alpha-dependent lipogenic gene induction and hepatic steatosis by a novel class of dithiolethiones // *Hepatology.* 2009. Vol. 49, No. 6. P. 1913–1925. DOI: 10.1002/hep.22887
13. Fazio S., Linton M.F. Regulation and clearance of apolipoprotein B-containing lipoproteins // *Clinical lipidology: a companion to Braunwald's heart disease.* Ed by C.M. Ballantyne. 2nd ed. Saunders Elsevier; 2015. P. 11–24. DOI: 10.1016/B978-141605469-6.50006-8
14. Awazawa M., Ueki K., Inabe K. et al. Adiponectin suppresses hepatic SREBP1c expression in an AdipoR1/LKB1/AMPK dependent pathway // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009. Vol. 382, No. 1. P. 51–56. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.02.131
15. Chen H., Zhang L., Li X. et al. Adiponectin activates the AMPK signaling pathway to regulate lipid metabolism in bovine hepatocytes // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2013. Vol. 138. P. 445–454. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2013.08.013
16. Garcia D., Shaw R.J. AMPK: Mechanisms of cellular energy sensing and restoration of metabolic balance // *Mol. Cell.* 2017. Vol. 66, No. 6. P. 789–800. DOI: 10.1016/j.molcel.2017.05.032
17. Iwabu M., Yamauchi T., Okada-Iwabu M. et al. Adiponectin and AdipoR1 regulate PGC-1alpha and mitochondria by Ca(2+) and AMPK/SIRT1 // *Nature.* 2010. Vol. 464, No. 7293. P. 1313–1319. DOI: 10.1038/nature08991
6. Wanninger J., Liebisch G., Eisinger K., et al. Adiponectin isoforms differentially affect gene expression and the lipidome of primary human hepatocytes. *Metabolites.* 2014;4(2):394–407. DOI: 10.3390/metabo4020394
7. Wanninger J., Neumeier M., Weigert J., et al. Adiponectin-stimulated CXCL8 release in primary human hepatocytes is regulated by ERK1/ERK2, p38 MAPK, NF-kappaB, and STAT3 signaling pathways. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2009;297(3):G611–G618. DOI: 10.1152/ajpgi.90644.2008
8. Shavva VS, Bogomolova AM, Nikitin AA, et al. FOXO1 and LXRα downregulate the apolipoprotein A-I gene expression during hydrogen peroxide-induced oxidative stress in HepG2 cells. *Cell Stress Chaperones.* 2017;22(1):123–134. DOI: 10.1007/s12192-016-0749-6
9. Mogilenko DA, Dizhe EB, Shavva VS, et al. Role of the nuclear receptors HNF4 alpha, PPAR alpha, and LXRs in the TNF alpha-mediated inhibition of human apolipoprotein A-I gene expression in HepG2 cells. *Biochemistry.* 2009;48(50):11950–11960. DOI: 10.1021/bi9015742
10. Nekrasova EV, Danko KV, Shavva VS, et al. Effect of the insulin on the apolipoprotein A-I gene expression in human macrophages. *Medical Academic Journal.* 2020;20(1):65–74. (In Russ.). DOI: 10.17816/MAJ16437
11. Lee J, Hong SW, Park SE, et al. AMP-activated protein kinase suppresses the expression of LXR/SREBP-1 signaling-induced ANGPTL8 in HepG2 cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;414:148–155. DOI: 10.1016/j.mce.2015.07.031
12. Hwang SH, Ki SH, Bae EJ, et al. Role of adenosine monophosphate-activated protein kinase-p70 ribosomal S6 kinase-1 pathway in repression of liver X receptor-alpha-dependent lipogenic gene induction and hepatic steatosis by a novel class of dithiolethiones. *Hepatology.* 2009;49(6):1913–1925. DOI: 10.1002/hep.22887

References

1. Mychka VB, Vertkin AL, Vardaev LI, et al. Experts' consensus on the interdisciplinary approach towards the management, diagnostics, and treatment of patients with metabolic syndrome. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2013;12(6):41–81. (In Russ.)
2. Denisenko AD, Tanyansky DA. Adipokines in the pathogenesis of atherosclerosis in metabolic syndrome. In: *Metabolic syndrome.* Ed. by A.V. Shabrov. Saint Petersburg; 2020. P. 105–139. (In Russ.)
3. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature.* 2003;423(6941):762–769. DOI: 10.1038/nature01705
4. Qiao L, Zou C, van der Westhuyzen DR, Shao J. Adiponectin reduces plasma triglyceride by increasing VLDL triglyceride catabolism. *Diabetes.* 2008;57(7):1824–1833. DOI: 10.2337/db07-0435
5. Matsuura F, Oku H, Koseki M, et al. Adiponectin accelerates reverse cholesterol transport by increasing high density lipoprotein assembly in the liver. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;358(4):1091–1095. DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.05.040
13. Fazio S, Linton MF. Regulation and clearance of apolipoprotein B-containing lipoproteins. In: *Clinical lipidology: a companion to Braunwald's heart disease.* Ed by C.M. Ballantyne. 2nd ed. Saunders Elsevier; 2015: 11–24. DOI: 10.1016/B978-141605469-6.50006-8
14. Awazawa M, Ueki K, Inabe K, et al. Adiponectin suppresses hepatic SREBP1c expression in an AdipoR1/LKB1/AMPK dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;382(1):51–56. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.02.131
15. Chen H, Zhang L, Li X, et al. Adiponectin activates the AMPK signaling pathway to regulate lipid metabolism in bovine hepatocytes. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013;138:445–454. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2013.08.013
16. Garcia D, Shaw RJ. AMPK: Mechanisms of cellular energy sensing and restoration of metabolic balance. *Mol Cell.* 2017;66(6):789–800. DOI: 10.1016/j.molcel.2017.05.032
17. Iwabu M, Yamauchi T, Okada-Iwabu M, et al. Adiponectin and AdipoR1 regulate PGC-1alpha and mitochondria by Ca(2+) and AMPK/SIRT1. *Nature.* 2010;464(7293):1313–1319. DOI: 10.1038/nature08991

Информация об авторах / Information about the authors

Дмитрий Андреевич Танянский — канд. мед. наук, заведующий лабораторией липопротеинов им. акад. РАМН А.Н. Климова отдела биохимии. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5321-8834>; eLibrary SPIN: 9303-9445; e-mail: dmitry.athero@gmail.com.

Элла Борисовна Дизже — канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник отдела биохимии. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5147-4749>; eLibrary SPIN: 1625-0496; e-mail: dizhe@iem.sp.ru.

Галина Николаевна Олейникова — лаборант-исследователь отдела биохимии. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: galina@iem.sp.ru.

Владимир Станиславович Шавва — канд. биол. наук, старший научный сотрудник отдела биохимии. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 5428-6800; e-mail: vssreinard.fox@gmail.com.

Александр Дороевич Денисенко — д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом биохимии. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1613-0654>; eLibrary SPIN: 7496-1449; e-mail: add@iem.sp.ru.

Dmitriy A. Tanyanskiy — MD, PhD (Medicine), Head of Laboratory of Lipoproteins, Department of Biochemistry. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5321-8834>; eLibrary SPIN: 9303-9445; e-mail: dmitry.athero@gmail.com.

Ella B. Dizhe — MD, PhD (Biology), Leading Researcher, Department of Biochemistry. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5147-4749>; eLibrary SPIN: 1625-0496; e-mail: dizhe@iem.sp.ru.

Galina N. Oleinikova — Research Assistant, Department of Biochemistry. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: galina@iem.sp.ru.

Vladimir S. Shavva — MD, PhD (Biology), Senior Researcher, Department of Biochemistry. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 5428-6800; e-mail: vssreinard.fox@gmail.com.

Aleksandr D. Denisenko — MD, PhD, DSc (Medicine), Professor, Head of Department of Biochemistry. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1613-0654>; eLibrary SPIN: 7496-1449; e-mail: add@iem.sp.ru.

✉ Контактное лицо / Corresponding author

Дмитрий Андреевич Танянский / Dmitriy A. Tanyanskiy
E-mail: dmitry.athero@gmail.com