

БИОЛОГИЧЕСКАЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ АДИПОНЕКТИНА

© Ю.В. Петренко¹, К.С. Герасимова², В.П. Новикова¹

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»

Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Петренко Ю.В., Герасимова К.С., Новикова В.П. Биологическая и патофизиологическая значимость адипонектина // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 2. – С. 83–87. <https://doi.org/10.17816/PED10283-87>

Поступила: 18.02.2019

Одобрена: 12.03.2019

Принята к печати: 22.04.2019

Жировая ткань в настоящее время признана важным эндокринным органом, способным продуцировать большое количество эндокринных факторов, которые регулируют широкий спектр физиологических функций. Проведен поиск литературы, посвященной биологической значимости и роли адипонектина – гормона, вырабатываемого белой жировой тканью. Адипонектин был независимо выделен несколькими группами ученых более 20 лет назад. У человека этот белок кодируется геном *ADIPOQ*. Рецепторы к адипонектину имеют печень, сердце, β-клетки поджелудочной железы, почки, мышечные и многие другие типы клеток в различных тканях. Концентрация данного адипокина в крови зависит от индекса массы тела. Снижение уровня адипонектина приводит к ожирению, развитию гестационных осложнений у беременных, высокому риску развития сахарного диабета второго типа, ишемической болезни сердца. Его повышенная концентрация в плазме крови определяет противовоспалительные, антиатерогенные, антипролиферативные и онкозащитные свойства. Адипонектин подавляет глюконеогенез печени, ингибируя гены, участвующие в выработке глюкозы. Таким образом, у людей с ожирением уровень адипонектина в крови ниже, чем у людей с нормальным весом. Противовоспалительные и антиапоптотические свойства адипонектина обеспечивают защиту сосудов, сердца, легких и толстой кишки. Адипонектин, обильно секретируемый адипоцитами, проявляет широкий спектр биологической активности, улучшает чувствительность к инсулину в основных тканях-мишенях инсулина, модулирует воспалительные реакции и играет решающую роль в регуляции энергетического обмена.

Ключевые слова: адипокины; адипонектин; адипоциты; ожирение; сахарный диабет; онкологические заболевания.

BIOLOGICAL AND PATHOPHYSIOLOGICAL ROLE OF ADIPONECTIN

© Y.V. Petrenko¹, K.S. Gerasimova², V.P. Novikova¹

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia;

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Petrenko YV, Gerasimova KS, Novikova VP. Biological and pathophysiological role of adiponectin. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(2):83-87. <https://doi.org/10.17816/PED10283-87>

Received: 18.02.2019

Revised: 12.03.2019

Accepted: 22.04.2019

Adipose tissue is now recognized as an important endocrine organ that secretes numerous protein hormones, including leptin, adiponectin, and resistin. Adiponectin is a hormone that is produced by white adipose tissue. Adiponectin has been isolated independently by several groups of scientists. In humans, this protein is encoded by the *ADIPOQ* gene. Adiponectin receptors are widely distributed in many organs and tissues including liver, heart, pancreas, kidneys, muscles and many other cell types. A serum concentration of adipocin correlates with body mass index (BMI). Decreased level of adiponectin leads to obesity, the development of gestational complications in pregnant women, as well as a high risk of diabetes mellitus development and atherosclerosis. A high concentration of this hormone has anti-inflammatory, antiatherogenic, antiproliferative and cancer-defense mechanisms. Adiponectin strongly suppresses hepatic gluconeogenesis by inhibiting genes involved in glucose production. Obese people have lower blood levels of adiponectin than normal weight individuals. Adiponectin's anti-inflammatory and anti-apoptotic properties result in protection of the blood vessels, heart, lungs, and colon. Adiponectin, an abundant adipocyte-secreted factor with a wide-range of biological activities, improves insulin sensitivity in insulin target tissues, modulates inflammatory responses, and plays a crucial role in the regulation of energy metabolism.

Keywords: adipokines; adiponectin; adipocytes; obesity; diabetes mellitus; cancer.

В течение последних 20 лет было доказано, предназначенным для «хранения» неактивной что жировая ткань является не только органом, и неиспользуемой энергии, но и гормонопродуци-

рующей тканью [7]. Клетки жировой ткани — адипоциты — участвует в регуляции энергетического постоянства внутренней среды организма через секрецию специальных белков — адипокинов: лептина, резистина, ФНО- α , адипонектина и др. На сегодняшний день известно более 50 адипокинов, разнообразных по своей структуре и выполняющих различные функции в организме [7, 9].

Следует отметить особую роль такого адипокина, как адипонектин, также именуемого AdipoQ, ACRP30, apM1, gbr28. Он был открыт в 1995–1996 гг. сразу несколькими независимыми группами ученых [23].

Адипонектин — полипептид, состоящий из 244 аминокислот, который синтезируется и выделяется исключительно жировой тканью. В кровотоке циркулирует по меньшей мере в виде трех форм (тример, гексамер и высокомолекулярная изоформа) [19]. В среднем уровень адипонектина в крови составляет 5–20 мг/мл. Концентрация в плазме крови примерно 0,01 % от общего белка плазмы [20].

Адипонектин связывается с клеточными рецепторами AdipoR1 и AdipoR2. Первый находится преимущественно в поперечно-полосатой мускулатуре, действует как высокоаффинный рецептор для трехмерного адипонектина и как низкоаффинный для высокомолекулярной формы адипонектина [13]. AdipoR2 расположен в печени и эндотелиальных клетках, функционирует как низкоаффинный рецептор для высокомолекулярного изомера [19].

Ряд исследователей доказал, что некоторые гормоны и цитокины, такие как глюкокортикостероиды (ГКС), интерлейкин-6 (ИЛ-6), пролактин, тестостерон, фактор некроза опухолей- α (ФНО- α) и энергетические субстраты — циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), тормозят экспрессию гена адипонектина [24, 30]. Доказано, что гормон роста и инсулиноподобный фактор роста-1, а также ряд продуктов питания, например, белок сои, линолевая кислота, рыбий жир способствуют секреции адипонектина [7, 11].

Говоря об основном биологическом действии адипонектина, стоит отметить его направленность на инициацию систем, обеспечивающих поступление в кровоток энергетических субстратов, таких как жирные кислоты и глюкоза [1, 13]. Физиологическая роль адипонектина полностью не изучена, но на данный момент известно, что он обладает антиатерогенным эффектом, противовоспалительными свойствами, регулирует метаболизм липопротеинов, богатых триглицеридами [7].

Немаловажную роль в развитии ожирения играют адипокины. Отмечено уменьшение секреции адипонектина при ожирении и, напротив, его

значительное увеличение при истощении, что выглядит парадоксально, поскольку по мере увеличения подкожной жировой клетчатки возрастает число адипоцитов, при этом уменьшается количество вырабатываемого ими адипонектина [15]. Y. Matsuzawa et al. доказали, что секреция адипонектина снижается при ожирении, в том числе абдоминальном, что предположительно обусловлено выработкой ингибиторов экспрессии адипонектина клетками жировой ткани [4, 16].

Уменьшение массы тела — один из эффективных способов повышения концентрации адипонектина в плазме. Уровень этого гормона при голодании и снижении массы при условии соблюдения низкокалорийной диеты у больных с ожирением повышается, при этом дополнительные занятия спортом также способствуют увеличению плазменной концентрации адипонектина [17, 29].

Изучается влияние адипонектина на процессы развития беременности. Он играет значительную роль в формировании нормальной беременности и развитии гестационных осложнений. Например, при преэклампсии в плазме крови резко повышается уровень адипонектина [10]. Снижение его уровня у беременных отмечается при избыточной массе тела и выступает признаком угрозы гестационного сахарного диабета [25].

Адипонектин оказывает влияние на чувствительность к инсулину. Установлено, что снижение его содержания в плазме крови предшествует формированию инсулинорезистентности. По результатам исследований также известно, что высокий уровень адипонектина связан с более низким риском развития сахарного диабета второго типа [18].

Адипонектин способен формировать антиатерогенный и противовоспалительный эффекты, поскольку является эндогенным ангиопротектором [27]. Одно из его свойств заключается в быстром накоплении в субэндотелиальном пространстве при повреждении сосудистой стенки, что препятствует экспрессии молекул адгезии и превращению макрофагов в пенистые клетки. Адипонектин тормозит секрецию ФНО- α и тем самым подавляет развитие системного воспаления [8].

В исследовании M. Furuhashi et al. описан распад адипонектина в коронарных артериях. Данное явление авторы расценивают как механизм профилактики повреждения сосудов миокарда. Существует мнение, что уменьшение количества адипонектина в плазме крови служит фактором риска развития атеросклероза коронарных сосудов. По результатам эксперимента введение экзогенного адипонектина способствовало подавлению признаков атеросклероза [12].

Установлено, что адипонектин вызывает уменьшение стеатогепатоза [19, 21]. На ранних стадиях жировой болезни печени данный адипокин за счет уменьшения выработки ФНО- α вносит свой вклад в защиту от прогрессирования процесса и формирования фиброза [5].

Отмечается, что уровень адипонектина имеет отрицательную связь со скоростью клубочковой фильтрации и повышен у пациентов с альбуминурией [2]. Низкое содержание адипонектина приводит к возникновению диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом [3]. В ходе эксперимента установлено, что адипонектин способствует восстановлению поврежденных подоцитов [22]. Однако в исследовании С.А. Савельевой и др. низкое содержание адипонектина в плазме крови отмечалось у пациентов без признаков диабетической нефропатии либо на ее начальных стадиях, при этом повышение его уровня наблюдалось при прогрессировании поражения почек и появлении протеинурии [3].

Известно, что адипонектин обладает антипролиферативными и онкозащитными свойствами [14]. При его недостаточности больного следует отнести в группу риска развития онкологического заболевания. Большое количество случаев возникновения злокачественных новообразований различной локализации у людей с ожирением, главным образом колоректального рака, рака молочной железы, объясняется снижением секреции адипонектина при избыточной массе тела [6, 26]. Более раннее метастазирование рака при ожирении также вызывается недостаточностью адипонектина. D. Barb et al. установили, что опухолевые клетки обладают рецепторами к адипонектину, а поскольку адипонектин тормозит ангиогенез и пролиферацию клеток, это позволяет осуществлять защиту от канцерогенеза [6].

Ученые Юго-Западного медицинского центра Техасского университета сделали открытие, благодаря которому установлено, что адипонектин способен влиять на выживаемость клеток и на многие биологические системы в целом. Чтобы определить весь спектр разностороннего воздействия адипонектина, ученые использовали модели индуцированного апоптоза β -клеток поджелудочной железы и кардиомиоцитов. Основная задача исследования состояла в мониторинге активности гормона в момент взаимодействия со специфическим набором липидов — церамидами. Было выяснено, что введение адипонектина в клетки приводит к преобразованию церамидов. Они, в свою очередь, вместо разрушения клеток способствуют их выживаемости, подавляя запрограммированную гибель [28].

На данный момент удалось синтезировать агонисты рецепторов AdipoR1 и AdipoR2 (AdipoRon) для перорального применения. Препараты проверили в эксперименте на мышах: у генетически тучных мышей, получавших диету с высоким содержанием жиров, отмечалось улучшение резистентности к инсулину и непереносимости глюкозы [23].

Таким образом, адипонектин, обильно секретируемый адипоцитами, представляет собой фактор с широким спектром биологической активности, улучшает чувствительность к инсулину в основных тканях-мишенях, модулирует воспалительные реакции, пролиферацию и апоптоз, а также играет решающую роль в регуляции энергетического обмена. В использовании адипонектина в клинической практике заинтересованы многие специалисты: акушеры-гинекологи, гастроэнтерологи, кардиологи, нефрологи, онкологи, педиатры, эндокринологи и врачи многих других специальностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бутрова С.А., Елисеева А.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени: Актуальные проекты // Ожирение и метаболизм. – 2007. – Т. 4. – № 2. – С. 2–7. [Butrova SA, Eliseeva AY. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni: aktual'nye proekty. *Obesity and metabolism*. 2007;4(2):2-7. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5155>.
2. Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В., и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 8. – С. 7–37. [Moiseev VC, Mukhin NA, Smirnov AV, et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;(8):7-37. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-8-7-37>.
3. Савельева С.А., Крячкова А.А., Курумова К.О, и др. Ожирение – фактор риска поражения почек у больных сахарным диабетом 2-го типа // Сахарный диабет. – 2010. – Т. 13. – № 2. – С. 45–50. [Savel'eva SA, Kryachkova AA, Kurumova KO, et al. Obesity – a risk factor of renal pathology in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2010;13(2):45-50. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5673>.
4. Al-Hamodi Z, Al-Habori M, Al-Meerri A, Saif-Ali R. Association of adipokines, leptin/adiponectin ratio and C-reactive protein with obesity and type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6(1):99. <https://doi.org/10.1186/1758-5996-6-99>.

5. Asano T, Watanabe K, Kubota N, et al. Adiponectin knockout mice on high fat diet develop fibrosing steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24(10):1669-1676. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2009.06039.x>.
6. Barb D, Pazaitou-Panayiotou K, Mantzoros CS. Adiponectin: a link between obesity and cancer. *Expert Opin Investig Drugs.* 2006;15(8):917-931. <https://doi.org/10.1517/13543784.15.8.917>.
7. Cao Y, Tao L, Yuan Y, et al. Endothelial dysfunction in adiponectin deficiency and its mechanisms involved. *J Mol Cell Cardiol.* 2009;46(3):413-419. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2008.10.014>.
8. Cheng X, Folco EJ, Shimizu K, Libby P. Adiponectin induces pro-inflammatory programs in human macrophages and CD4+ T cells. *J Biol Chem.* 2012;287(44):36896-904. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.409516>.
9. Devaraj S, Torok N, Dasu MR, et al. Adiponectin decreases C-reactive protein synthesis and secretion from endothelial cells: evidence for an adipose tissue-vascular loop. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(7):1368-1374. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.163303>.
10. Fasshauer M, Bluher M, Stumvoll M, et al. Differential regulation of visfatin and adiponectin in pregnancies with normal and abnormal placental function. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66(3):434-439. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.02751.x>.
11. Flachs P, Mohamed-Ali V, Horakova O, et al. Polyunsaturated fatty acids of marine origin induce adiponectin in mice fed a high-fat diet. *Diabetologia.* 2006;49(2):394-397. <https://doi.org/10.1007/s00125-005-0053-y>.
12. Furuhashi M, Ura N, Moniwa N, et al. Possible Impairment of Transcardiac Utilization of Adiponectin in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(9):2217-2221. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.9.2217>.
13. Gaillard S, Gaillard RC. Adipose tissue as an endocrine organ. *Obesity Metab.* 2007;3(4):191-205.
14. Grossmann ME, Ray A, Nkhata KJ, et al. Obesity and breast cancer: status of leptin and adiponectin in pathological processes. *Cancer Metastasis Rev.* 2010;29(4):641-653. <https://doi.org/10.1007/s10555-010-9252-1>.
15. Hwang JY, Park JE, Choi YJ, et al. Carbohydrate intake interacts with SNP276G>T polymorphism in the adiponectin gene to affect fasting blood glucose, HbA1C, and HDL cholesterol in Korean patients with type 2 diabetes. *J Am Coll Nutr.* 2013;32(3):143-150. <https://doi.org/10.1080/07315724.2013.791795>.
16. Kovacova Z, Tencerova M, Roussel B, et al. The impact of obesity on secretion of adiponectin multimeric isoforms differs in visceral and subcutaneous adipose tissue. *Int J Obes (Lond).* 2012;36(10):1360-1365. <https://doi.org/10.1038/ijo.2011.223>.
17. Krenning G, Moonen JR, Harmsen MC. Pleiotropism of adiponectin: inflammation, neovascularization, and fibrosis. *Circ Res.* 2009;104(9):1029-1031. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.198044>.
18. Lindberg S, Jensen JS, Pedersen SH, et al. Low adiponectin levels and increased risk of type 2 diabetes in patients with myocardial infarction. *Diabetes Care.* 2014;37(11):3003-3008. <https://doi.org/10.2337/dc14-0932>.
19. Li Y, Wu QH, Jiao ML, et al. Gene-environment interaction between adiponectin gene polymorphisms and environmental factors on the risk of diabetic retinopathy. *J Diabetes Investig.* 2015;6(1):56-66. <https://doi.org/10.1111/jdi.12249>.
20. Martinez Cantarin MP, Waldman SA, Doria C, et al. The adipose tissue production of adiponectin is increased in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2013;83(3):487-494. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.421>.
21. Ma H, Cui F, Dong JJ, et al. Therapeutic effects of globular adiponectin in diabetic rats with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20(40):14950-14957. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i40.14950>.
22. Nigro E, Scudiero O, Monaco ML, et al. New insight into adiponectin role in obesity and obesity-related diseases. *Biomed Res Int.* 2014;2014:658913. <https://doi.org/10.1155/2014/658913>.
23. Okada-Iwabu M, Yamauchi T, Iwabu M, et al. A small-molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity. *Nature.* 2013;503(7477):493-499. <https://doi.org/10.1038/nature12656>.
24. Ouchi N, Walsh K. A novel role for adiponectin in the regulation of inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(7):1219-1221. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.165068>.
25. Paradisi G, Ianniello F, Tomei C, et al. Longitudinal changes of adiponectin, carbohydrate and lipid metabolism in pregnant women at high risk for gestational diabetes. *Gynecol Endocrinol.* 2010;26(7):539-545. <https://doi.org/10.3109/09513591003632084>.
26. Porcile C, Di Zazzo E, Monaco ML, et al. Adiponectin as novel regulator of cell proliferation in human glioblastoma. *J Cell Physiol.* 2014;229(10):1444-1454. <https://doi.org/10.1002/jcp.24582>.
27. Rojas E, Rodriguez-Molina D, Bolli P, et al. The role of adiponectin in endothelial dysfunction and hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2014;16(8):463. <https://doi.org/10.1007/s11906-014-0463-7>.
28. Scherer P, Holland WL. Adiponectin rapidly lowers hepatic ceramide content and improves glucose homeostasis. *Nat Med.* 2011;17:55-63.

29. Selcuk MT, Selcuk H, Temizhan A, et al. Impact of plasma adiponectin levels to the presence and severity of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome. *Coron Artery Dis.* 2008;19(2):79-84. <https://doi.org/10.1097/MCA.0b013e3282f3c40b>.
30. Swarbrick MM, Havel PJ. Physiological, pharmacological, and nutritional regulation of circulating adiponectin concentrations in humans. *Metab Syndr Relat Disord.* 2008;6(2):87-102. <https://doi.org/10.1089/met.2007.0029>.

◆ Информация об авторах

Юрий Валентинович Петренко – канд. мед. наук, проректор по лечебной работе. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: alez1964@yandex.ru.

Ксения Сергеевна Герасимова – студентка 6-го курса педиатрического факультета. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: aksiniya9@yandex.ru.

Валерия Павловна Новикова – д-р мед. наук, профессор, заведующая лабораторией медико-социальных проблем в педиатрии, научно-исследовательский центр. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: novikova-vp@mail.ru.

◆ Information about the authors

Yury V. Petrenko – MD, PhD, Vice-Rector for Medical Work. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: alez1964@yandex.ru.

Ksenia S. Gerasimova – Student of the 6th Year of Pediatric Faculty. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: aksiniya9@yandex.ru.

Valeria P. Novikova – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Director of Medical and Social Problems in Pediatrics Laboratory, Research Center. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: novikova-vp@mail.ru.