

## ТЕРАПІЯ

УДК 616.1:616.12-008.331.1-056.52-092:612.123

*Т.М. Амбросова, О.М. Ковальова**Харківський національний медичний університет***АДИПОНЕКТИН ЯК ВАЛІДНИЙ ФАКТОР КАРДІОМЕТАБОЛІЧНОГО РИЗИКУ У ХВОРИХ З КАРДІОВАСКУЛЯРНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ**

Представлено огляд сучасних теоретичних, експериментальних та клінічних досліджень щодо ролі адипонектину в патофізіологічних механізмах формування сумарного кардіометаболічного ризику у хворих з серцево-судинною патологією, асоційованою з ожирінням.

**Ключові слова:** адипонектин, артеріальна гіпертензія, інсулінорезистентність, ожиріння.

Артеріальна гіпертензія (АГ) є фактором ризику прогресування і виникнення серцево-судинних ускладнень внаслідок формування патологічних механізмів, пов'язаних з ушкодженням і дисфункцією ендотелію судин, появою інсулінорезистентності (ІР), активацією прозапальних реакцій, порушеннями коагуляційного каскаду, який призводить до протромботичного стану, що є основою патологічних процесів, відповідальних за прогресування атеросклерозу та підвищення кардіоваскулярного ризику [1–3].

Ситуація ускладнюється тим, що у 50–75 % пацієнтів з АГ відзначається супутнє ожиріння. Асоціація цих патологічних станів є «порочним колом», у якому кожний компонент є взаємообтяжувальним відносно іншого, що сприяє прогресуванню цих захворювань. Ожиріння тісно пов'язане з порушеннями обміну речовин, а також із формуванням ІР і компенсаторної гіперінсулінемії. Патогенез ІР при ожирінні має гетерогенний характер, відмічають його зв'язок зі статевими, генетичними, віковими, гормональними чинниками, чинниками зовнішнього впливу тощо. У формуванні ІР при ожирінні важливу роль відіграє жирова тканина, що синтезує адипокіни, ефекти яких впливають на фор-

мування дисметаболических процесів, оксидативного стресу, що веде до порушень серцево-судинної системи.

На сучасному етапі епідеміологічні і клінічні дослідження свідчать про те, що адипозна тканина може розглядатися як фактор активної ендокринної регуляції [4]. Згідно з новими даними вона є ендокринним і паракринним елементом, здатним впливати на інші органи і системи [5]. Ці властивості жирової тканини різняться залежно від морфології самих адипоцитів і їх локалізації. Вісцелярний жир (оментальні або мезентеріальні адипоцити) набагато активніший в ендокринологічному плані, ніж підшкірний [6, 7].

Увага вчених прикута до гормоноподібних речовин – адипокінів (*adipose derived hormones*), бо саме вони можуть стати додатковими ланками в ланцюзі патогенезу порушень вуглеводного і ліпідного обміну, які призводять до розвитку кардіоваскулярних захворювань, ІР, ожиріння. Проте, незважаючи на численні дослідження, дані про роль адипокінів залишаються досить суперечливими.

Існують деякі питання щодо термінології визначення субстанцій, що виробляються адипоцитами. Термін «адипоцитокіни» (*adipo – жир, cyto – клітина, kinos – рух*) деякі

© Т.М. Амбросова, О.М. Ковальова, 2012

вчені вважають неправомірним, адже цитокіном називається речовина, яка тим або іншим чином впливає на імунну систему і запалення. З цієї точки зору недоречно розглядати резистин, лептин і адипонектин як цитокіни, оскільки їх імуномодельючий вплив не доведений. Тому колізія полягає в тому, що на сьогодні необхідні подальші дослідження в цій галузі для розмежування гормонів і цитокінів. У зв'язку з цим був запропонований ширший термін «*adipose derived hormones*» – адипопродуковані гормони, або адипокіни, яких на сьогодні налічується близько ста, і цей перелік зростає відповідно до наукових розробок.

Після встановлення ендокринологічної активності жирової тканини, основних позицій гіпоталамо-гіпофізарної теорії й ролі лептину ліпоцентрична теорія трансформувалась в адипокінову [8, 9], згідно з якою не зміни енергетичного субстрату перебудови адипоцитів, а вплив на організм сигнальних молекул, що виробляються ліпоцитами, є основою формування дисметаболических порушень [10], компонентів метаболічного синдрому (МС), які є взаємообтяженими «порочними» ланками патологічного процесу.

Здатність компонентів жирової тканини бути мішенню для відповідних аутоантитіл свідчить про реальність імунологічної регуляторної і терапевтичної дії на функції цієї тканини, включаючи продукцію гормонів і гормоноподібних субстанцій.

Адипонектин за умов нормально високих фізіологічних концентрацій регулює енергетичний гомеостаз і володіє антизапальними, антидіабетичними і антиатерогенними ефектами [11]. Адипонектин було ідентифіковано трьома незалежними групами дослідників у 1996 р. Адипонектин, ідентифікований в організмі мишей, отримав назву ACRP30 [12] і AdipoQ [13]; адипонектин людини встановлений визначенням ДНК-послідовності жирової тканини і отримав назву GBP28 [14]. Адипонектин структурно належить до сімейства Iq, має молекулярну масу 30 kDa, його секретія адипоцитами стимулюється інсуліном [15]. Кількість адипонектину в крові досягає близько 0,01 % загального білка плазми. Циркулюючий адипонектин існує в декількох олігомерних ізоформах, включаючи тримери, гексамер і мультимери [16]. Біоло-

гічна роль олігомеризації ще не з'ясована, але доведено, що вона принципова для прояву біологічної активності. Адипонектин є специфічним адипокіном, що синтезується винятково клітинами жирової тканини, його експресія в підшкірному жирі вища порівняно з вісцеральним [12]. У нормі він виробляється у досить великій кількості порівняно з іншими адипокінами, середні рівні в плазмі крові становлять 5–10 мкг/мл [13].

На початку досліджень адипонектину було продемонстровано, що цей білок ексклюзивно секретується жировою тканиною і його рівень зменшується у щурів із діабетичним ожирінням. Пізніші дослідження продемонстрували зниження плазматичних рівнів адипонектину у хворих із серцево-судинною патологією, МС, АГ. Було зроблено висновок, що гіпоадипонектинемія асоціюється з формуванням ІР, але патогенетичні ланцюги цього взаємовпливу не з'ясовані. На відміну від інших чинників жирової тканини зв'язок адипонектину з ІР має зворотно пропорційний характер – зниження концентрації адипонектину в крові, з одного боку, передують розвитку ожиріння, з іншого, є раннім предиктором формування ІР. Проте дослідники наголошують, що зниження вмісту адипонектину потрібно розглядати не як маркер об'єму жирової маси, а як важливий і ранній фактор розвитку ІР. Цей зв'язок простежений і на генетичному рівні: у людей з ожирінням і проявами МС виявлено носійство визначених поліморфізмів гена адипонектину.

При експериментальному введенні адипонектину спостерігаються антидіабетичний, протизапальний і антиатерогенні ефекти, що підтверджує унікальність властивостей цього пептиду. Ефекти адипонектину щодо посилення чутливості тканин до інсуліну було ідентифіковано в 2001 р. трьома незалежними групами вчених [17–19].

Інтерес до цього гормону жирової тканини значною мірою визначається тим, що на відміну від інших чинників жирової тканини його зв'язок з ІР має зворотно пропорційний характер. Зниження концентрації адипонектину в крові, з одного боку, передують початку ожиріння і, з іншого, розвитку ІР при цілому ряді патологічних процесів, включаючи захворювання серцево-судинної системи. Введення рекомбінантного адипонектину і леп-

тину значно покращує чутливість тканин до інсуліну, що, можливо, свідчить про те, що адипокіни є факторами запобігання ІР [20].

Продемонстровано, що зниження експресії адипонектину корелює з ІР, а саме встановлено, що цей зв'язок може бути пов'язаний із метаболізмом глюкози [21]. Введення рекомбінантного адипонектину пригнічує синтез глюкози в печінці. В експериментальних дослідженнях доведено, що збільшення рівня циркулюючого адипонектину запускає механізми зниження базального рівня глюкози шляхом інгібування експресії печінкових ферментів глікогеногенезу і частково продукції ендогенної глюкози у мишей, хворих на ЦД 1-го та 2-го типів [17, 22].

У дослідженні [23], що проводилося за участю 705 чоловіків і 262 жінок віком 30–65 років з ІМТ=25+29 кг/м<sup>2</sup>, було встановлено, що рівень адипонектину негативно корелював з індексом НОМА і позитивно корелював із ЛПНЩ незалежно від віку, гендерних особливостей та ІМТ.

Фактично при ожирінні зниження адипонектину розглядається як механізм формування ІР та ЦД 2-го типу. Численні дослідження демонструють, що експресія, секреція та плазмовий рівень адипонектину знижуються в осіб з ІР, ожирінням, МС та АО [8, 24–26]. В експериментальному дослідженні [27] встановлено, що адипонектин гальмує процеси диференціювання преадипоцитів, а його рівень зворотно пропорційний масі жирової тканини та індексу Т/С.

Таким чином, ми спостерігаємо своєрідний парадокс: при ожирінні збільшується кількість і розмір адипоцитів, але при цьому секреція адипонектину зменшується. Деякі дослідники пояснюють це наявністю інгібіторів експресії і/або секреції адипонектину. Так, доведено, що ФНП- $\alpha$  є одним із таких інгібіторів [28].

Також існують дані про те, що адипонектин сприяє зменшенню запальної реакції, яка здійснює свій негативний внесок у розвиток серцевої патології. Припускають, що ці ефекти пов'язані з антагоністичною дією адипонектину на активність ФНП- $\alpha$ , збільшення активності якого доведена при ожирінні, ІР та АГ [29], а з іншого боку, ФНП- $\alpha$  здатен супресувати експресію гена адипонектину, що пояснює його зниження при ожирінні. Є

наукові дані про те, що ІЛ-6, катехоламіни та глюкокортикоїди, активність яких підвищена при МС, знижують експресію адипонектину [25, 30].

З іншого боку, є дослідження, які демонструють позитивні зв'язки проявів МС з експресією та рівнем у плазмі інших адипокінів, таких як ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6, резистин, лептин, і при цьому лише адипонектин негативно корелює з клініко-метаболічними проявами МС [31].

Численні дослідження демонструють зв'язки зниження рівня плазмового адипонектину з формуванням і прогресуванням ІР та асоційованих із цим станом захворювань – ЦД, АГ, ІХС, ГКС та інших кардіоваскулярних захворювань [32–34].

Подальші дослідження показали, що у пацієнтів із ЦД 2-го типу рівень адипонектину значно нижчий порівняно з контрольною групою, і тому вчені припускають, що розвиток інсуліннезалежного ЦД може бути пов'язаний із порушенням регуляції секреції адипонектину, який у нормі пригнічує синтез глюкози печінкою. Автори [35] провели дослідження в унікальній когорті індіанців Піма з високою поширеністю ожиріння та діабету, в якому було встановлено зниження концентрації адипонектину, а також доведено, що його рівень корелює з розвитком ІР, тобто гіпоадипонектиемія є фактором ризику формування ІР та ЦД 2-го типу, але дотепер не з'ясовано, чи є гіпоадипонектиемія генетично обумовленим дефектом чи вона пов'язана з розвитком ожиріння.

У дослідженні [36] продемонстровано, що зниження рівня адипонектину може бути пов'язано з гіперінсулінемією, бо відомо, що інсулін знижує синтез адипонектину. Експериментальне дослідження підтвердило, що у трансгенних за адипонектином мишей, яким внутрішньовенно вводили адипонектин, відмічено зниження рівня інсуліну. Автори пояснюють це збільшенням чутливості тканин до інсуліну за даними гіперінсулінемічного еуглікемічного клемп-тесту [37]. Припускають, що розвиток ЦД 2-го типу може бути пов'язаний з порушенням регуляції секреції адипонектину [38–40].

Адипонектин привертає увагу і фахівців із кардіоваскулярної патології у зв'язку з тим, що в багатьох дослідженнях продемонстро-

вана присутність гіпоадипонектинемії при АГ і ожирінні. За нашими даними, адипонектин є сполучним ланцюгом між АГ і ожирінням, а гіпоадипонектинемія є валідним прогностичним фактором формування ІР і ЦД 2-го типу [41, 42]. Іншими дослідженнями встановлено зв'язок між рівнем адипонектину і розвитком ІХС [43–45], серцевої недостатності [46, 47], МС [48, 49], і тому зниження експресії адипонектину розглядають як новий важливий фактор ризику атеросклерозу, АГ та їх ускладнень [50].

Ці дані співпадають із даними тривалих досліджень групи вчених на чолі з Т. Pischon, які встановили взаємозв'язок між високим рівнем адипонектину плазми та низьким ризиком розвитку ІМ у чоловіків без раніше встановленого діагнозу ІХС, при цьому дослідники акцентують увагу на тому, що цей взаємозв'язок не залежав від традиційних факторів кардіоваскулярного ризику [51–53].

На основі багатьох досліджень вважають, що адипонектин володіє антиатерогенними ефектами, які пов'язані з його здатністю знижувати рівень атерогенних тригліцеридів і збільшувати рівень антиатерогенного ХС ЛПВЩ та зменшувати накопичення ліпопротеїнів у судинній стінці [54]. Крім того, доведено, що адипонектин пригнічує механізми трансформації макрофагів і гладких м'язів судинної стінки в пінисті клітини [55] і гіпоадипонектинемія сприяє кальцифікації коронарних артерій [56].

За даними експериментальних досліджень встановлено, що чим вище рівень адипонектину, тим менше ризик розвитку інфаркту міокарда. Дослідники пов'язують це з тим, що адипонектин протидіє накопиченню жирів у стінках артерій, зменшує процеси дестабілізації атеросклеротичної бляшки і вірогідність утворення тромбів [53]. Переконливі докази взаємозв'язку плазматичного рівня адипонектину й гострого коронарного синдрому наведені в дослідженні [57]. 439 пацієнтів із клініки Мейо (США), яким провели коронарну ангіографію, були розділені на дві підгрупи: без гострого коронарного синдрому (n=331) і з гострим коронарним синдромом (n=168). Використання множинного регресійного аналізу підтвердило, що високий рівень адипонектину незалежно асоціюється з низьким ризиком гострого ко-

ронарного синдрому, найнижча частота якого виявлена при рівні адипонектину менше 5,5 мг/мл.

За даними досліджень [58], гіпоадипонектинемія корелює з погіршенням ендотеліальної вазодилатації. Доведено, що адипонектин у нормальних фізіологічних концентраціях позитивно впливає на попередження формування ендотеліальної дисфункції, доведено його вплив на стимуляцію синтезу ендотеліоцитами – ендотеліального фактора релаксації судин – оксиду азоту, а при гіпоадипонектинемії процеси NO-залежної вазодилатації відповідно порушуються з формуванням вазоконстрикторних ефектів [59]. Ефекти адипонектину щодо регуляції ендотеліальної функції пов'язані з його здатністю підвищувати продукцію оксиду азоту, зменшувати проліферацію гладком'язових клітин судинної стінки, супресувати процеси апоптозу й ангіогенезу [60].

Є дані про те, що адипонектин діє як ендогенний антитромбоцитарний фактор, що підтверджується встановленим *in vivo* взаємозв'язком між дефіцитом адипонектину і посиленням тромбоутворенням [61].

Також існують дані про те, що адипонектин сприяє зменшенню запальної реакції, тобто його високі й/або нормальні концентрації впливають на зниження рівня маркерів системного запалення, що має свій позитивний вплив на формування і прогресування кардіоваскулярної патології [62–64]. Поки що ці дані достовірні тільки для чоловічої половини населення, проте подальші наукові розробки та залучення більшої кількості пацієнтів до обстеження допоможуть у розробці нових методів лікування і профілактики захворювань серцево-судинної системи.

У механізмах формування метаболічної дисфункції при ожирінні беруть участь складні взаємозалежні системи, які продукують безмежну кількість біологічно активних субстанцій, що впливають одна на одну за принципом «порочного кола». На основі сучасних досліджень висловлюється гіпотеза, що адипонектин виступає як біомаркер МС, більше того, являє собою сполучну ланку між ожирінням і серцево-судинними захворюваннями [3, 6, 65].

Механізми протекторної дії адипонектину остаточно не встановлені, проте досить ба-



гато фактів пояснюють втручання адипонектину в патогенетичний каскад атерогенезу. Важливу роль у цьому процесі відіграють протизапальні властивості адипонектину, а саме гіпоадипонектинемія корелює з прозапальними медіаторами атерогенезу – гальмує ендотеліальний синтез ІЛ-8 [66].

Адипонектин може безпосередньо втручатися в патофізіологічні процеси атеротромбозу, саме він інгібує експресію молекул адгезії клітинами ендотелію [67] й втручається у взаємозв'язки моноцити-макрофаги шляхом гальмування експресії рецепторів класу А в макрофагах, що перешкоджає їхньому перетворенню на пінисті клітини [68].

*In vitro* адипонектин пригнічує сигнальні зв'язки ендотеліального нуклеарного фактора (NF- $\kappa$ B), який відповідає за біологічні ефекти про- та антизапальних цитокінів [69].

Таким чином, адипонектин впливає на метаболізм вуглеводів і ліпідів, процеси імунізапалення, ендотеліальну функцію, механізми атерогенезу та тромбогенезу, тому можна розглядати цей адипокін як важливий фактор трансформації ожиріння, серцево-судинної патології та всіх захворювань, асоційованих з ІР. Це дозволить на ранніх етапах визначити початкові біологічні функціональні

зміни, структурні порушення, преклінічні стани й маніфестації патології з прогнозуванням фатальних і нефатальних ускладнень.

АГ, ожиріння, ЦД 2-го типу є компонентами кластера атерогенних факторів, які в комплексному взаємовпливі призводять до прогресування і збільшення частоти серцево-судинних захворювань і їх ускладнень у даного контингенту хворих.

Накопичений теоретичний, експериментальний та клінічний матеріал щодо ролі адипонектину в патогенетичних механізмах формування сумарного кардіометаболічного ризику у хворих серцево-судинною патологією, асоційовану з ожирінням, становить вагомий науковий інтерес з точки зору можливості впливу на усунення дисбалансу адипокінів за рахунок відновлення фізіологічних концентрацій адипонектину. Встановлення терапевтичного потенціалу різних груп препаратів, що застосовуються при лікуванні серцево-судинної патології, щодо вуглеводного, ліпідного та адипокінового профілю дозволить позитивно впливати на формування загального кардіометаболічного ризику та впливати на кінцеві точки загальної серцево-судинної смертності та кардіоваскулярних ускладнень.

### Список літератури

1. Рекомендації Українського товариства кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. – К. : Віпол, 2008. – 83 с.
2. Libby P. Inflammation and atherothrombosis: from population biology and bench research to clinical practice / P. Libby, R. Ridker // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48. – P. 33–46.
3. Relationship of adiponectin with markers of systemic inflammation, atherogenic dyslipidemia, and heart failure in patients with coronary heart disease / M. Van Eynatten, A. Hamann, D. Twardella [et al.] // *Clin. Chem.* – 2006. – Vol. 52. – P. 853–859.
4. Role of adipose tissue as an inflammatory organ in human diseases / A. Schaffler, U. Muller-Ladner, J. Scholmerich, C. Buchler // *Endocr. Rev.* – 2006. – Vol. 27 (5). – P. 449–467.
5. Ahima R. S. Adipose tissue as an endocrine organ / R. S. Ahima // *Obesity.* – 2006. – Vol. 14 (5). – P. 242–249.
6. Trujillo M. E. Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease / M. E. Trujillo, P. E. Scherer // *Endocr. Rev.* – 2006. – Vol. 27. – P. 762–778.
7. Depot-specific hormonal characteristics of subcutaneous and visceral adipose tissue and their relation to the metabolic syndrome / B. L. Wajchenberg, D. Giannella-Neto, M. da Silva, R. F. Santos // *Horm. Metab. Res.* – 2002. – Vol. 34. – P. 616–621.
8. Importance of adipocytokines in obesity-related diseases / Y. Matsuzawa, I. Shimomura, S. Kihara, T. Funahashi // *Horm. Res.* – 2003. – Vol. 60 (Suppl. 3). – P. 56–59.
9. Mertens I. Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system / I. Mertens, L. F. Van Gaal // *Obes. Rev.* – 2002. – Vol. 3 (2). – P. 85–101.
10. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity / J. Vendrell, M. Broch, N. Vilarrasa [et al.] // *Obes. Res.* – 2004. – Vol. 12. – P. 962–971.

11. Induction of adiponectin, a fat-derived antidiabetic and antiatherogenic factor, by nuclear receptors / M. Iwaki, M. Matsuda, N. Maeda [et al.] // *Diabetes*. – 2003. – Vol. 52. – P. 1655–1663.
12. 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.
13. *Hu E.* AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity / E. Hu, P. Liang, B. M. Spiegelman // *J. Biol. Chem.* – 1996. – Vol. 271. – P. 10697–10703.
14. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma / Y. Nakano, T. Tobe, N. H. Choi-Miura [et al.] // *J. Biochem.* – 1996. – Vol. 120. – P. 803–812.
15. 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. 1784–1792.
16. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes: Molecular structure and multimer formation of adiponectin / H. Waki, T. Yamauchi, J. Kamon [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278. – P. 40352–40363.
17. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action / A. H. Berg, T. P. Combs, X. Du [et al.] // *Nat. Med.* – 2001. – Vol. 7. – P. 947–953.
18. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice / J. Fruebis, T. S. Tsao, S. Javorschi [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2001. – Vol. 98. – P. 2005–2010.
19. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity / T. Yamauchi, J. Kamon, H. Waki [et al.] // *Nat. Med.* – 2001. – Vol. 7. – P. 941–946.
20. The mechanisms by which both heterozygous PPAR $\gamma$  deficiency and PPAR agonist improve insulin resistance / T. Yamauchi, J. Kamon, H. Waki [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276. – P. 41245–41254.
21. 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.
22. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase / T. Yamauchi, J. Kamon, Y. Minokoshi [et al.] // *Nat. Med.* – 2002. – Vol. 8. – P. 1288–1295.
23. 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 / Y. Yamamoto, H. Hirose, I. Saito [et al.] // *Clinical Science*. – 2002. – Vol. 103. – P. 137–142.
24. Decreased high-molecular weight adiponectin-to-total adiponectin ratio in sera is associated with insulin resistance in Japanese metabolically obese, normal-weight men with normal glucose tolerance / A. Katsuki, M. Suematsu, E. C. Gabazza [et al.] // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol. 29 (10). – P. 2327–2328.
25. *Matsuzawa S.* Therapy insight: adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease / S. Matsuzawa // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* – 2006. – Vol. 3. – P. 32–35.
26. Adiponectin and metabolic syndrome / Y. Matsuzawa, T. Funahashi, S. Kihara, I. Shimomura // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2004. – Vol. 24. – P. 29–33.
27. 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.
28. PPAR $\gamma$  ligands increase expression and plasma concentration of adiponectin, an adipose-derived protein / K. Maeda, M. Takahashi, T. Funahashi [et al.] // *Diabetes*. – 2001. – Vol. 50. – P. 2094–2099.
29. *Hotamisligil G. S.* The role of TNF- $\alpha$  and TNF receptors in obesity and insulin resistance / G. S. Hotamisligil // *J. Intern. Med.* – 1999. – Vol. 245. – P. 621–625.
30. Circulation interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and insulin secretion / B. Vozarova, C. Weyer, K. Hanson [et al.] // *Obes. Res.* – 2001. – Vol. 9. – P. 414–417.
31. Comparison of circulating adiponectin and proinflammatory markers regarding their association with metabolic syndrome in Japanese men / K. Matsushita, H. Yatsuya, K. Tamakoshi [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2006. – Vol. 26. – P. 871.
32. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia / C. Weyer, T. Funahashi, S. Tanaka [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 2001. – Vol. 86. – P. 1930–1935.

33. Discrimination between obesity and insulin resistance in the relationship with adiponectin / F. Abbasi, J. Chu, C. Lamendola [et al.] // *Diabetes*. – 2004. – Vol. 53. – P. 585–590.
34. Plasma adiponectin levels are associated with insulin resistance, but do not predict future risk of coronary heart disease in women / D. A. Lowlor, G. D. DaveySmith, S. Ebrahim [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90. – P. 5677–5683.
35. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population / R. S. Lindsay, T. Funahashi, R. L. Hanson [et al.] // *Lancet*. – 2002. – Vol. 360. – P. 57–58.
36. Adiponectin expression in adipose tissue is reduced in first-degree relatives of type 2 diabetic patients / A. Lihn, T. Ostergard, B. Nyholm [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metabol.* – 2003. – Vol. 284. – P. 443–448.
37. *Combs T.* Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30 / T. Combs, A. Berg, S. Obici [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2001. – Vol. 108. – P. 1875–1881.
38. Adiponectin and future coronary heart disease events among men with type 2 diabetes / M. B. Schulze, I. Shai, E. B. Rimm [et al.] // *Diabetes*. – 2005. – Vol. 54. – P. 534–539.
39. *Funahashi T.* Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia / T. Funahashi // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86 (5). – P. 257–263.
40. *Амбросова Т. М.* Дисфункція адипокінів як валідний фактор формування цукрового діабету 2 типу у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, асоційовану з ожирінням / Т. М. Амбросова // *Кровообіг та гемостаз*. – 2010. – № 1–2. – С. 91–97.
41. *Амбросова Т. М.* Гіпоадипонектинемія у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і абдомінальним ожирінням / Т. М. Амбросова // *Експерим. і клін. медицина*. – 2010. – № 1. – С. 113–119.
42. *Амбросова Т. М.* Метаболічні порушення і дисбаланс адипокінів у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від ступеня ожиріння / Т. М. Амбросова // *Медицина сьогодні і завтра*. – 2010. – № 3–4 (47–48). – С. 108–114.
43. *Frystyk J.* Serum adiponectin is a predictor of coronary heart disease: a population-based 10-year follow-up study in elderly men / J. Frystyk, C. Berne, L. Berglund [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92 (2). – P. 571–576.
44. Association of adiponectin with coronary heart disease and mortality: the Rancho Bernardo Study / E. Laughlin, S. Barrett-Connor, S. May, C. Langenberg // *Am. J. Epidemiol.* – 2007. – Vol. 165 (2). – P. 164–174.
45. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men / M. Kumada, S. Kihara, S. Sumitsuji [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2003. – Vol. 23. – P. 85–89.
46. *George J.* Circulating adiponectin concentration in patients with congestive heart failure / J. George, S. Patal, D. Wexler // *Heart*. – 2006. – Vol. 92. – P. 1420–1424.
47. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure / C. Kistorp, J. Faber, S. Galatius [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112. – P. 1756–1762.
48. *Monzillo L. U.* Effect of lifestyle modification on adipokine levels in obese subjects with insulin resistance / L. U. Monzillo, O. Hamdy, E. S. Horton [et al.] // *Obesity Research*. – 2003. – Vol. 11. – P. 1048–1054.
49. Prevalence and non-traditional cardiovascular disease risk factors among persons with impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, diabetes, and the metabolic syndrome: analyses of the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) / P. Muntner, J. He, J. Chen [et al.] // *Am. Epidemiol.* – 2004. – Vol. 14. – P. 686–695.
50. Adiponectin and cardiovascular disease: state of the art? / E. Szmitko, H. Teoh, D. J. Stewart, S. Verma // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2007. – Vol. 292 (4). – P. 1655–1663.
51. *Pischon T.* Adiponectin and coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis / T. Pischon, C. J. Girman, G. S. Hotamislinil [et al.] // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115. – P. 322–322.
52. *Pischon T.* Adiponectin and risk of acute coronary syndromes: defining the obesity phenotype / T. Pischon, E. Rimm // *Eur. Heart. J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 274–275.
53. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men / T. Pischon, C. J. Girman, N. Rifai [et al.] // *JAMA*. – 2004. – Vol. 291. – P. 1730–1737.

54. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis: the missing link of adipo-vascular axis / M. Matsuda, I. Shimomura, M. Sata [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277. – P. 374–387.
55. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injures vascular walls / Y. Okamoto, Y. Arita, M. Nishida [et al.] // *Horm. Metab. Res.* – 2000. – Vol. 32. – P. 47.
56. Low plasma adiponectin levels predict progression of coronary artery calcification / D. M. Maahs, L. G. Ogden, G. L. Kinney [et al.] // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111. – P. 747–753.
57. Association between plasma adiponectin levels and unstable coronary syndromes / R. Wolk, P. Berger, R. J. Lennon [et al.] // *Europ. Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 292–298.
58. Hypoadiponectinemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation / K. C. Tan, A. Xu, M. C. Law [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89. – P. 765–769.
59. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells / H. Chen, M. Montagnani, T. Funahashi [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278. – P. 45021–45026.
60. Adiponectin-induced endothelial nitric oxide synthase activation and nitric oxide production are mediated by ap1 in endothelial cells / K. Y. Cheng, K. S. L. Lam, Y. Wang [et al.] // *Diabetes.* – 2007. – Vol. 56 (5). – P. 1387–1394.
61. Adiponectin acts as an endogenous antithrombotic factor / H. Kato, H. Kashiwagi, M. Shirada [et al.] // *Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2006. – Vol. 26. – P. 224–230.
62. *Tedgui A.* Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways / A. Tedgui, Z. Mallat // *Physiol. Rev.* – 2006. – Vol. 86 (2). – P. 515–581.
63. *Tedgui A.* The role of inflammation in atherothrombosis: implications for clinical practice / A. Tedgui // *Vascular medicine.* – 2005. – Vol. 10 (1). – P. 45–53.
64. *Hug C.* The role of the adipocyte hormone adiponectin in cardiovascular disease / C. Hug, H. F. Lodish // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 5. – P. 129–134.
65. *Von Eynatten M.* Decreased plasma lipoprotein lipase in hypoadiponectinemia: an association independent of systemic inflammation and insulin resistance / M. Von Eynatten, J. G. Schneider, P. M. Humpert [et al.] // *Diabetes Care.* – 2004. – Vol. 27. – P. 2925–2929.
66. Adiponectin inhibits endothelial synthesis of interleukin-8 / C. Kobashi, M. Urakaze, M. Kishida [et al.] // *Circ. Res.* – 2005. – Vol. 97. – P. 1245–1252.
67. Novel modulator for endothelial adhesion molecules; adipocyte-derived plasma protein adiponectin / N. Ouchi, S. Kihara, J. Arita [et al.] // *Circulation.* – 1999. – Vol. 100. – P. 2473–2476.
68. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages / N. Ouchi, S. Kihara, J. Arita [et al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 1057–1063.
69. Adiponectin as adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappa B signaling through a cAMP-dependent pathway / N. Ouchi, S. Kihara, J. Arita [et al.] // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – P. 1296–1301.

**Т.Н. Амбросова, О.Н. Ковалёва**

**АДИПОНЕКТИН КАК ВАЛИДНЫЙ ФАКТОР КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКОГО РИСКА У БОЛЬНЫХ С КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**

Приведен обзор современных теоретических, экспериментальных и клинических исследований относительно роли адипонектина в патофизиологических механизмах формирования суммарного кардиометаболического риска у больных с сердечно-сосудистой патологией, ассоциированной с ожирением.

**Ключевые слова:** адипонектин, артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, ожирение.

**T.N. Ambrosova, O.N. Kovalyova**

**ADIPONECTIN AS VALID FACTOR CARDIOMETABOLIC RISK PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASE**

This article provides an overview of current theoretical, experimental and clinical studies on the role of adiponectin in the pathophysiological mechanisms of formation of overall cardiometabolic risk in patients with cardiovascular disease associated with obesity.

**Key words:** adiponectin, hypertension, insulin resistance, obesity.

Поступила 11.05.12