



УДК 616.13.002.2-004.6

DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-1-179-195

ONLINE

РОЛЬ АДИПОНЕКТИНА В АТЕРОГЕНЕЗЕ: ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ТРАНСЛЯЦИИ В КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ

Д.А. Танянский

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт Экспериментальной Медицины», ул. Академика Павлова, 12, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Университетская наб., 7–9, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 199034; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

Основные положения

- Приводится анализ литературных данных о физиологической роли адипонектина и механизмах его участия в атерогенезе. Рассмотрены перспективы трансляции имеющихся знаний в клиническую практику.

Резюме

В обзоре рассматриваются вопросы физиологической роли адипонектина и его сигнальных механизмов. Проанализированы данные о путях и молекулярных механизмах участия адипонектина в атерогенезе, полученные на животных с экспериментальным атеросклерозом, образцах атеросклеротических бляшек и нормальных артерий человека, культивируемых эндотелиальных клетках, макрофагах и гладкомышечных клетках сосудов. Обсуждаются перспективы трансляции имеющихся знаний в клиническую практику.

Ключевые слова

Адипонектин • Атеросклероз • Липопротеины низкой плотности • Эндотелиальные клетки • Макрофаги

Поступила в редакцию: 17.08.2023; поступила после доработки: 08.10.2023; принята к печати: 02.11.2023

ROLE OF ADIPONECTIN IN ATHEROGENESIS: FUNDAMENTAL ASPECTS AND PERSPECTIVES IN TRANSLATION INTO CLINICAL PRACTICE

D.A. Tanyanskiy

Federal State Budgetary Institution "Institute of Experimental Medicine", 12, Acad. Pavlov St., Saint-Petersburg, Russian Federation, 197022; Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Saint-Petersburg State University", 7-9, Universitetskaya Embankment, Saint-Petersburg, Russian Federation, 199034; Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Academician I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University" of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, 6-8 Lva Tolstogo St., Saint-Petersburg, Russian Federation, 197022

Highlights

- The review presents the analysis of data on the physiological role and mechanisms of adiponectin in atherogenesis, and considers the prospects of translation of existing knowledge into clinical practice.

Abstract

The review is focused on the issues associated with the physiological role and signaling mechanisms of adiponectin. The analyzed data on the pathways and molecular mechanisms of adiponectin associated with atherogenesis were included the animal models with atherosclerosis, samples of atherosclerotic plaques and normal human arteries, cultured endothelial cells, macrophages, and vascular smooth muscle cells. The translation perspectives of existing knowledge into clinical practice are discussed as well.

Для корреспонденции: Дмитрий Андреевич Танянский, dmitry.athero@gmail.com; адрес: ул. Академика Павлова, 12, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

Corresponding author: Dmitriy A. Tanyanskiy, dmitry.athero@gmail.com; address: 12, Acad. Pavlov St., Saint-Petersburg, Russian Federation, 197022

Keywords

Adiponectin • Atherosclerosis • Low-density lipoproteins • Endothelial cells • Macrophages

*Received: 17.08.2023; received in revised form: 08.10.2023; accepted: 02.11.2023***Список сокращений**

АН	– адипонектин	МС	– метаболический синдром
апоА-1	– аполипопротеин А1	НЭЖК	– неэстерифицированные ЖК
ГМК	– гладкомышечные клетки	ТГ	– триглицериды
ЖК	– жирные кислоты	ФНО	– фактор некроза опухоли
ИБС	– ишемическая болезнь сердца	ХС	– холестерин
ИЛ	– интерлейкин	AdipoR1/2	– адипонектиновые рецепторы 1-го и 2-го типов
ИР	– инсулинорезистентность	АМПК	– АМФ-активируемая протеинкиназа
ЛП	– липопротеины	ММР	– матриксные металлопротеиназы
ЛПНП	– ЛП низкой плотности	PPAR	– рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом
мЛПНП	– модифицированные ЛПНП		

Введение

Атеросклеротическое поражение сосудов является основой патогенеза целого ряда сердечно-сосудистых заболеваний, в частности ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда и инсульта. Эти заболевания по-прежнему занимают лидирующие позиции в структуре инвалидизации и смертности населения большинства стран [1]. Во многом это обусловлено эпидемией ожирения и метаболического синдрома (МС), распространенность которых в мире неуклонно возрастает [2]. Появляется все больше данных о том, что участие ожирения в формировании не только МС, но и атеросклероза определено изменением продукции адипокинов – белков, секретируемых жировой тканью [3]. Среди нескольких десятков таких белков особый интерес вызывает адипонектин (АН), поскольку его продукция в отличие от многих других адипокинов при ожирении снижается [4]. Другой особенностью указанного адипокина является то, что он уменьшает инсулинорезистентность (ИР), оказывает влияние на липидный обмен и, вероятно, атерогенез [5–8]. Очевидно, все это создает перспективу использования АН и его сигнальных путей в качестве мишеней для терапии МС и сердечно-сосудистых заболеваний. Однако поскольку атерогенез – процесс сложный, многофакторный, следует разобраться, действительно ли АН оказывает воздействие на события в сосудистой стенке или его участие в патогенезе атеросклероза преимущественно сводится к влиянию на развитие МС. В связи с этим цель обзора состояла в анализе данных, включая на клиническом материале, экспериментах на животных и клеточных культурах, о вероятных путях и молекулярных механизмах участия АН в атерогенезе с рассмотрением перспектив трансляции имеющихся знаний в клиническую практику.

Адипонектин и его функции

Адипонектин полиморфен: циркулирует в виде три-, гекса- и мультимеров, состоящих из 3, 6 и 12–18 субъединиц соответственно. Фибриллярные коллагеноподобные участки данных цепей смыкаются, оставляя свободными С-концевые глобулярные домены, формируя тем самым структуру «букета тюльпанов». Образование указанных олиго- и мультимеров происходит внутриклеточно с участием фолдаз и шаперонов эндоплазматического ретикулума [9]. «Букет» является типичной структурой ряда белков врожденного иммунитета, таких как компонент комплемента C1q, маннан-связывающий лектин, сурфактантные белки легких, служащих для опсонизации микробов и апоптотических клеток. Эта функция была обнаружена и у АН [10]. В то же время большинство функций данного адипокина обусловлено его гормоноподобным действием. Так, разные изоформы АН обладают различной тропностью к его рецепторам на клетках-мишенях и, как следствие, имеют отличия в сигнальных цепочках [11].

АН синтезируется главным образом в адипоцитах [12], хотя описана его небольшая продукция и другими типами клеток [13]. В отличие от большинства адипокинов выработка в жировой ткани АН и концентрация данного адипокина в плазме при ожирении снижаются [4]. В дифференцирующихся адипоцитах синтез АН, наоборот, возрастает, через взаимодействие фактора транскрипции PPAR (рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом) γ с регуляторным элементом гена *ADIPOQ* [12, 14]. В свою очередь АН стимулирует дифференцировку адипоцитов [5, 6]. В связи с этим уменьшение продукции АН адипоцитами можно рассматривать как способ компенсации, направленный на ограничение роста жировой ткани при ожирении [5].

Действие АН направлено прежде всего на регуляцию энергетического обмена. Так, наряду с ускорением созревания адипоцитов этот адипокин уменьшает в этих клетках инсулинорезистентность (ИР), активируя захват адипоцитами глюкозы и жирных кислот (ЖК) и подавляя в них липолиз [5, 15]. Одновременно с этим АН индуцирует захват и расщепление ЖК и глюкозы в мышцах с активацией синтеза белка, разобщающего окисление и фосфорилирование [16, 17]. Указанные изменения метаболизма приводят к снижению концентрации неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) в крови и, следовательно, к уменьшению их поступления в печень. Это в свою очередь вызывает замедление синтеза и секреции триглицеридов (ТГ) печенью, что приводит к снижению содержания аполипопротеин В-содержащих липопротеинов (ЛП) в крови и к увеличению концентрации холестерина (ХС) ЛП высокой плотности (ЛПВП) в плазме крови. Помимо этого, АН оказывает влияние на продукцию гепатоцитами аполипопротеинов В и А-1 (апоА-1) [7, 18].

Перечисленные выше биологические эффекты АН хорошо согласуются с многочисленными клиническими наблюдениями. Так, установлено, что концентрация АН отрицательно коррелирует с выраженностью ИР, уровнями в плазме НЭЖК, ТГ и положительно – с концентрацией в плазме ХС ЛПВП [19].

АН действует через специфические рецепторы 1-го и 2-го типа (AdipoR1 и AdipoR2). Оба рецептора представляют собой трансмембранные белки, локализующиеся в различных типах клеток. AdipoR1 с высоким сродством связывается с олигомерными формами АН, в то время как AdipoR2 с умеренным сродством взаимодействует со всеми молекулярными формами АН [11]. Передача сигнала от обоих адипонектиновых рецепторов на внутриклеточные мишени обеспечивается белковым адаптером APPL1. Последний привлекает опухолевый супрессор LKB1, который повышает активность АМФ-активируемой протеинкиназы (АМПК) [20]. Другой путь активации АМПК протекает LKB1-независимо, при помощи Ca^{2+} -кальмодулин-зависимой киназы [20]. Обе киназы осуществляют фосфорилирование АМПК в положении Тре-172, что приводит к активации фермента. АМПК в свою очередь катализирует реакцию фосфорилирования ацетил-КоА карбоксилазы-1, ключевого фермента синтеза ЖК, что приводит к подавлению активности последнего. Поскольку продукт реакции, катализируемой данным ферментом, малонил-КоА, является ингибитором карнитин-пальмитоил-трансферазы 1-го типа, скорость-лимитирующего фермента β -окисления ЖК, повышение активности АМПК, с одной стороны, может приводить к снижению синтеза в клетке ЖК и ТГ, а с другой – к повышению скорости окисления ЖК. Взаимодействие АН с AdipoR2,

вероятно, также осуществляется посредством передачи адаптером APPL1 сигнала на PPAR α , являющийся активатором транскрипции генов ферментов пероксисомального и митохондриального окисления ЖК [11, 21].

Повышение адипонектином чувствительности к инсулину и захвата глюкозы в мышцах и адипоцитах опосредуется активацией в клетках киназ Akt, АМПК и p38 [5, 21]. АН подавляет экспрессию генов глюконеогенеза в печени через активацию киназ LKB1-АМПК и фактора транскрипции CREB [22]. Стимуляция адипонектином экспрессии гена *APOA1* в гепатоцитах также происходит через активацию указанных киназ с дальнейшим вовлечением в работу факторов транскрипции PPAR α и LXR (печеночные рецепторы-X) [18].

Помимо рецепторов AdipoR1/2 во взаимодействии с АН, преимущественно с его мультимерной формой, участвует расположенный на некоторых клетках, прежде всего на эндотелиальных и мышечных, белок адгезии Т-кадгерин [23]. Поскольку у Т-кадгерина трансмембранный и внутриклеточный домены отсутствуют, данный белок не имеет собственной сигнальной функции и, вероятно, выступает либо в качестве корецептора [23], либо служит для аккумуляции АН в органах и тканях, как это показано для мышц, миокарда и аорты [24].

Адипонектин и атерогенез: результаты клинических исследований и экспериментов на животных

Благоприятное влияние АН на атерогенность липопротеинового спектра плазмы крови, а также его инсулинсенситайзерные свойства, несомненно, свидетельствуют в пользу антиатерогенного действия АН на организм человека. Действительно, по данным одномоментных исследований, концентрация АН в плазме имеет обратные корреляции со степенью поражения атеросклерозом, его клиническими проявлениями и осложнениями [25]. Более того, обнаруженные взаимосвязи сохранились после подстановки в модель множественной регрессии других независимых переменных – параметров антропометрии, показателей липопротеинового спектра и углеводного обмена [25], что указывает на возможность и независимого от этих факторов участия АН в атерогенезе. В то же время, по данным проспективных исследований, увеличенные уровни АН в плазме как у пациентов с ИБС, так и у практически здоровых лиц, наоборот, ассоциируются с повышением риска возникновения острых коронарных эпизодов и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [26]. Является ли АН фактором компенсации при развитии сердечно-сосудистой патологии или при определенных условиях может оказывать проатерогенное действие у человека, остается предметом дискуссий.

В большинстве исследований, проведенных на животных, в частности на мышах с нокаутом гена *ApoE* (*Apo^{-/-}*) либо гена рецептора ЛПНП (ЛП низкой плотности) (*Ldl^{-/-}*), показано антиатерогенное действие АН (табл. 1). Так, длительная гиперэкспрессия гена *Adipoq* в клетках печени и других органов и тканей приводила к уменьшению площади атеросклеротических поражений и снижению в них воспалительной реакции [8, 27–29]. В исследовании L. Li и коллег (2010) гиперэкспрессия гена *Adipoq* в клетках у животных с уже развившимся атеросклерозом не вызывала изменения объема бляшек, при этом содержание коллагена и гладкомышечных клеток (ГМК) в интиме пораженных артерий возрастало [30]. Нокаут гена *Adipoq*, наоборот, приводил к увеличению площади атеросклеротических поражений аорты у животных [31]. С другой стороны, в работе A.R. Nawroski и соавт. (2010) нокаут либо гиперэкспрессия гена *Adipoq* не сказывались на развитии атеросклероза у мышей генетических линий [32] (см. табл. 1).

Выявленный на животных атеропротективный эффект АН отчасти может быть обусловлен его гиполлипидемическим действием [8, 19]. В ряде исследований уменьшение развития атеросклероза происходило в ходе гиперэкспрессии *Adipoq* в клетках сосудистой стенки [33, 34]. Поскольку концентрация АН возрастала в системной циркуляции [33], нельзя исключать его влияния на атерогенез через воздействие на обмен ЛП. Для выяснения непосредственного действия АН на процессы атерогенеза представляют интерес исследования данного адипокина на образцах сосудистой стенки и культивируемых человеческих клетках.

Локализация и источники адипонектина в интиме нормальных и атеросклеротически пораженных артерий человека

Косвенно о прямом влиянии АН на процессы атерогенеза свидетельствуют результаты исследований с использованием методов иммуногистохимии, в которых была установлена локализация АН и его рецепторов в атеросклеротических бляшках человека. K. Gasbarrino и соавторы (2017) обнаружили АН в эндотелиальном слое и в области ГМК нормальных и атеросклеротически пораженных сонных артерий человека [35]. Причем в атеросклеротических бляшках наибольшее количество АН было сосредоточено в области скопления макрофагов и пенистых клеток [35]. Содержание АН было выше в нестабильных бляшках по сравнению с его количеством в стабильных бляшках и нормальной интиме [35]. Очаговые внутриклеточные включения АН обнаружены также в участках стабильных и нестабильных бляшек аорты человека: в фиброзной покрышке, эндотелиальных клетках, атероматозном ядре, главным образом вокруг липидных

отложений и мононуклеаров [36]. В то же время в нормальных участках интимы этих же сосудов АН обнаружен не был [37].

Накопление АН в атеросклеротических бляшках может происходить либо за счет усиления его локального синтеза, либо является следствием повышения его поступления в интиму из кровяного русла. мРНК *ADIPOQ* не выявлялась в нормальной интиме-медии и в атеросклеротических поражениях крупных артерий человека [35, 37]. В то же время установлено, что АН преодолевает эндотелиальный барьер, и данный процесс активируется фактором некроза опухоли (ФНО) [37]. Эти данные указывают на то, что АН может поступать в интиму вследствие провоспалительной активации эндотелия.

О возможности АН оказывать биологические эффекты в сосудистой стенке свидетельствует обнаружение там рецепторов AdipoR1/2 и Т-кадгерина. мРНК генов обоих рецепторов АН, *ADIPOR1* и *ADIPOR2*, выявлены в интиме-медии нормальной аорты и атеросклеротических бляшек сонной и бедренных артерий [37]. В интиме сонных артерий человека AdipoR1 и AdipoR2 локализованы в эндотелии и ГМК, а в атеросклеротических бляшках, кроме того, в районе скопления макрофагов и пенистых клеток [35]. Другой рецептор адипонектина, Т-кадгерин, обнаружен в эндотелии и ГМК атеросклеротических бляшек аорты и коронарных артерий человека [38].

Ниже рассмотрены сведения о влиянии АН на функции клеток, участвующих в атерогенезе.

Влияние адипонектина на функцию эндотелиальных клеток при атерогенезе

Начальным событием атерогенеза является очаговое усиление проникновения ЛПНП через эндотелий в интиму крупных артерий. Локальные гемодинамические сдвиги, продукция провоспалительных цитокинов, накопление в субэндотелии модифицированных ЛПНП (мЛПНП), шеддинг гликокаликса активированными матриксными металлопротеиназами (ММП) могут оказывать непосредственное влияние на скорость прохождения ЛПНП через эндотелий. АН вызывал уменьшение стимуляции ангиотензином II и ФНО переноса альбумина через монослой эндотелиальных клеток пуповинной вены человека (HUVEC) и аорты быка (BAEC) [39]. АН укреплял барьерные свойства указанного монослоя, уменьшая индуцированное ангиотензином II формирование актиновых стресс-фибрилл, расширение межклеточных промежутков и распад нитей тубулина. Данное влияние на цитоскелет и процессы транспорта было опосредовано активацией оси цАМФ/протеинкиназа А [39]. По нашим данным, добавление АН к монослою иммортализованных эндотелиоцитов

Таблица 1. Влияние адипонектина на развитие атеросклероза у животных
Table 1. The influence of adiponectin on the development of atherosclerosis in animals

Генетическая модель / Genetic model	Результаты / Results
<i>ApoE</i> ^{-/-} мыши на стандартном рационе, трансгенные по фрагменту гена, кодирующего глобулярный домен <i>Adipoq</i> , под контролем промотора гена сывороточного амилоида P: печеночная гиперэкспрессия гена <i>Adipoq</i> / Transgenic <i>ApoE</i> ^{-/-} mice on normal diet carrying a gene encoding the globular domain of <i>Adipoq</i> , under the control of the serum amyloid P gene promoter: hepatic overexpression of <i>Adipoq</i> gene	Уменьшение площади атеросклеротических поражений в аорте, снижение содержания сквенджер-рецептора SR-A и ФНО в области поражений / A decrease in atherosclerotic lesion area in the aorta, decline in the content of the scavenger receptor SR-A and TNF in the affected area [28]
<i>Ldlr</i> ^{-/-} мыши на рационе с добавлением холестерина, трансгенные по фрагменту гена, кодирующего глобулярный домен <i>Adipoq</i> , под контролем промотора гена <i>Fabp4</i> : гиперэкспрессия гена <i>Adipoq</i> в адипоцитах / Transgenic <i>Ldlr</i> ^{-/-} mice on cholesterol-supplemented diet carrying a fragment of gene encoding the globular domain of <i>Adipoq</i> , under the control of the <i>Fabp4</i> gene promoter: overexpression of the <i>Adipoq</i> gene in adipocytes	Площадь атеросклеротических поражений в аорте и количество макрофагов в области поражений без изменений / The area of atherosclerotic lesion in the aorta and the number of macrophages in the affected area are unchanged [32]
<i>ApoE</i> ^{-/-} мыши на стандартном рационе, аденовирусная гиперэкспрессия гена <i>Adipoq</i> в клетках различных тканей / <i>ApoE</i> ^{-/-} mice on regular diet, adenovirus overexpression of <i>Adipoq</i> gene in cells of various tissues	Уменьшение площади атеросклеротических поражений в аорте, снижение экспрессии генов <i>Msr1</i> (SR-A) и <i>Vcam1</i> в области поражений / A decrease in atherosclerotic lesion area in the aorta, reduction in the expression of <i>Msr1</i> (SR-A) and <i>Vcam1</i> genes in the affected area [27]
<i>ApoE</i> ^{-/-} мыши на высокожировом рационе с добавлением холестерина, аденовирусная гиперэкспрессия гена <i>Adipoq</i> в клетках различных тканей / <i>ApoE</i> ^{-/-} mice on high-fat cholesterol-supplemented diet, adenoviral overexpression of <i>Adipoq</i> gene in cells of various tissues	Уменьшение площади атеросклеротических поражений в аорте, снижение количества макрофагов и экспрессии генов <i>Tnf</i> , <i>Il6</i> , <i>Vcam1</i> . Повышение экспрессии гена <i>Il10</i> в области поражений, увеличение плотности покрышки бляшки / A decrease in the area of atherosclerotic lesions in the aorta, reduction in the number of macrophages and the expression of <i>Tnf</i> , <i>Il6</i> , <i>Vcam1</i> genes. An increase in the expression of <i>Il10</i> gene in the lesion area and thickening of the plaque cap [8]
<i>Ldlr</i> ^{-/-} мыши на высокожировом рационе с длительной инфузией ангиотензина II, аденовирусная гиперэкспрессия гена <i>Adipoq</i> в клетках различных тканей / <i>Ldlr</i> ^{-/-} mice on high-fat diet with prolonged infusion of angiotensin II, adenoviral overexpression of <i>Adipoq</i> gene in cells of various tissues	Уменьшение площади атеросклеротических поражений в аорте, снижение экспрессии генов <i>Tnf</i> , <i>Il6</i> , <i>Il12</i> , <i>Ccl2</i> , <i>Icam1</i> , сквенджер-рецепторов <i>Msr1</i> , <i>Scarb1</i> (SR-B1), <i>Cd36</i> и повышение экспрессии генов <i>Il10</i> , <i>Abca1</i> , <i>Abcg1</i> в области поражений / A decrease in the area of atherosclerotic lesions in the aorta, a reduction in the expression of <i>Tnf</i> , <i>Il6</i> , <i>Il12</i> , <i>Ccl2</i> , <i>Icam1</i> , scavenger receptors <i>Msr1</i> , <i>Scarb1</i> (SR-B1), <i>Cd36</i> genes and an increase in the expression of <i>Il10</i> , <i>Abca1</i> , <i>Abcg1</i> genes in the lesion area [29]
<i>ApoE</i> ^{-/-} мыши на высокожировом рационе с добавлением холестерина, наложение лигатуры на общую сонную артерию, аденовирусная гиперэкспрессия гена <i>Adipoq</i> в клетках сонной артерии / <i>ApoE</i> ^{-/-} mice on high-fat cholesterol-supplemented diet with ligature of the common carotid artery, adenovirus overexpression of <i>Adipoq</i> gene in cells of various tissues	Площадь атеросклеротических поражений в сонной артерии без изменений, увеличение толщины покрышки, количества коллагена и гладкомышечных клеток в интиме / The area of atherosclerotic lesions in the carotid artery is unchanged, an increase in the plaque cap thickness and the amount of collagen and smooth muscle cells in the intima [30]
Кролики на стандартном рационе с добавлением холестерина, повреждение аорты баллонным катетером, аденовирусная гиперэкспрессия гена <i>Adipoq</i> в клетках аорты / Rabbits on normal cholesterol-supplemented diet with balloon catheter injury in the aorta, adenovirus overexpression of <i>Adipoq</i> gene in aortic cells	Уменьшение площади атеросклеротических поражений в аорте, снижение экспрессии генов <i>Icam1</i> , <i>Vcam1</i> в области поражений / A decrease in the area of atherosclerotic lesions in the aorta, reduction in the expression of <i>Icam1</i> , <i>Vcam1</i> genes in affected area [33]
<i>ApoE</i> ^{-/-} мыши на высокожировом рационе с добавлением холестерина, наложение лигатуры на общую сонную артерию, аденовирусная гиперэкспрессия гена <i>Adipoq</i> в клетках сонной артерии / <i>ApoE</i> ^{-/-} mice on high-fat cholesterol-supplemented diet with ligature of the common carotid artery, adenovirus overexpression of <i>Adipoq</i> gene in carotid artery cells	Уменьшение площади атеросклеротических поражений в сонной артерии, снижение количества макрофагов и увеличение количества гладкомышечных клеток в области поражений [34] / A decrease in the area of atherosclerotic lesions in the carotid artery, decline in the number of macrophages as well as an increase in the number of smooth muscle cells in the affected area [34]
<i>ApoE</i> ^{-/-} мыши на стандартном рационе, дополнительный нокаут гена <i>Adipoq</i> / <i>ApoE</i> ^{-/-} mice on normal diet, additional knockout of <i>Adipoq</i> gene	Увеличение площади атеросклеротических поражений аорты и повышение количества Т-лимфоцитов в области поражений / An increase in the area of atherosclerotic aortic lesions as well as the number of T-lymphocytes in the affected area [31]
<i>ApoE</i> ^{-/-} и <i>Ldlr</i> ^{-/-} мыши на рационе с добавлением холестерина, дополнительный нокаут гена <i>Adipoq</i> / <i>ApoE</i> ^{-/-} and <i>Ldlr</i> ^{-/-} mice on cholesterol-supplemented diet, additional knockout of <i>Adipoq</i> gene	Площадь атеросклеротических поражений в аорте без изменений / The area of atherosclerotic lesions in the aorta is unchanged [32]

Примечание: *Abca1*, *abcg1* – гены ABC кассетных транспортеров A1 и G1; *Adipoq* – ген адипонектина; *apoE* – ген аполипопротеина E; *ccl2* – ген моноцитарного хемоаттрактантного белка; *Icam1* – ген молекулы межклеточной адгезии 1; *Il* – ген интерлейкина; *Ldlr* – ген рецептора липопротеинов низкой плотности; *SR-A* – сквенджер-рецептор типа A; *SR-B1* – сквенджер-рецептор типа B1; *tnf* – ген фактора некроза опухоли (ФНО); *Vcam1* – ген сосудистой молекулы клеточной адгезии 1.

Note: *Abca1*, *abcg1* – genes of ABC cassette transporters A1 and G1; *Adipoq* – adiponectin gene; *apoE* – apolipoprotein E gene; *ccl2* – monocyte chemoattractant protein gene; *Icam1* – intercellular adhesion molecule 1 gene; *Il* – interleukin gene; *Ldlr* – low density lipoprotein receptor gene; *SR-A* – scavenger-receptor type A; *SR-B1* – scavenger-receptor type B1; *tnf* – gene of tumor necrosis factor; *Vcam1* – vascular cell adhesion molecule 1 gene.

линии EA.Hy926 не приводило к изменению трансэндотелиального транспорта ЛПНП как в базальных условиях, так и при стимуляции ФНО. Более того, проницаемость монослоя для альбумина и флюоресцеина Na, маркера парацеллюлярного транспорта, также не изменялась адипокином. На экспрессию генов белков, участвующих в трансэндотелиальном переносе ЛПНП (кавеолин 1, активиноподобная киназа Akt-1, скэвенджер-рецептор SR-B1), АН в указанных клетках также влияния не оказывал [40]. Вероятно, характер воздействия АН на трансэндотелиальный перенос ЛПНП зависит как от типа изучаемых клеток, так и от условий *in vivo* и *in situ* (табл. 2).

Накопление в интиме ЛПНП и последующие модификации данных ЛП приводят к запуску воспалительного ответа, одним из звеньев которого является индукция адгезионных и цитокин-продуцирующих свойств эндотелиальных клеток. Добавление к эндотелиальным клеткам АН приводило к активации Nf-κB [41], киназы p38, а также к повышению экспрессии в клетках циклооксигеназы и выработки простаглицина [42]. Перечисленными сигнальными путями АН стимулировал экспрессию в эндотелиальных клетках молекул клеточной адгезии [41, 42], а также продукцию данными клетками интерлейкина (ИЛ) 6, ИЛ-8 и моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 [41, 43]. Указанные пути частично опосредовались AdipoR1 [42]. При этом в присутствии ФНО адипонектин оказывал противоположный эффект, ослабляя провоспалительное влияние последнего на эндотелий [41, 44]. Так, АН подавлял ФНО-стимулированную экспрессию адгезионных молекул ICAM1, VCAM1 (межклеточная и сосудистая молекулы клеточной адгезии 1) и SELE (Е-селектин) в эндотелиальных клетках и, как следствие, адгезию моноцитов на этих клетках [41, 44]. Указанные противовоспалительные эффекты АН опосредовались преимущественно AdipoR1, активацией киназ AMPK и Akt, церамиды и сопровождалась деградацией Nf-κB [41, 44].

Представленные данные свидетельствуют о модулирующем влиянии АН на воспалительный ответ со стороны эндотелия, которое зависит от присутствия в среде цитокинов, в частности ФНО. Как уже указывалось, повышение концентрации в крови АН у животных приводит к уменьшению воспаления в зоне атеросклеротического поражения (см. табл. 1). Последнее может иметь как антиатерогенную направленность, т. к. снижается количество цитокинов и ферментов в бляшке, способствующих инфильтрации интимы ЛПНП и дестабилизации бляшки, так и проатерогенную, поскольку при этом уменьшается количество макрофагов, благоприятствующих удалению из бляшки ХС (см. табл. 2).

Воспалительные процессы в бляшке способствуют формированию местной гипоксии, приво-

дящей к прорастанию *vasa vasorum* из адвентиции во внутренние слои интимы. Последнее может осложняться кровоизлияниями, заканчивающимися разрывом бляшек. АН путем индукции апоптоза эндотелиальных клеток подавлял ангиогенез в экспериментах с васкуляризацией роговицы мыши и хориоаллантоиновой мембраны куриных эмбрионов [45]. По другим данным, АН не оказывал влияния на апоптоз эндотелиальных клеток коронарных артерий человека (HCAEC), при этом тормозил индуцированную VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) миграцию и пролиферацию эндотелиоцитов аденилатциклазным сигнальным механизмом [46].

В других исследованиях АН, наоборот, стимулировал процессы ангиогенеза, что было продемонстрировано в опытах с имплантацией инородного тела в роговицу кролика и ишемией нижних конечностей у мышей [47, 48]. Кроме того, по данным N. Ouchi и коллег (2004) АН повышал миграцию клеток HUVEC и образование из них трубок *in vitro*. Указанные воздействия опосредовались AdipoR1, AdipoR2, активностями AMPK, Akt и эндотелиальной NO-синтазы [47]. Кроме того, АН стимулировал пролиферацию микрососудистых эндотелиальных клеток через активацию киназ ERK-1, Akt и AMPK, образование из них трубок, секрецию клетками MMP-2 и -9 и экспрессию в них VEGFA [49, 50]. В то же время АН подавлял процессы ангиогенеза и продукцию MMP при индукции данных процессов С-реактивным белком и глюкозой в высокой концентрации [50].

Таким образом, АН способен как повышать, так и подавлять ангиогенез. Однако остается неясным, какое влияние на образование новых сосудов АН оказывает в атеросклеротической бляшке.

Влияние адипонектина на функцию макрофагов при атерогенезе

В процессах воспаления, протекающих в атеросклеротической бляшке, центральную роль играют макрофаги. Участие данных клеток в атерогенезе прежде всего направлено на удаление избыточно поступивших в интиму ЛПНП. АН подавлял захват макрофагами мЛПНП, уменьшая экспрессию в них гена, кодирующего скэвенджер-рецептор SR-A [51]. Эти данные хорошо согласуются с результатами, полученными *in vivo* [27, 28]. Указанное влияние АН зависело от присутствия на макрофагах адипонектиновых рецепторов AdipoR1/2, а также их белкового адаптера APPL1 [51]. Однако дальнейшие сигнальные пути АН, опосредующие влияние данного адипокина на экспрессию гена MSRI (SR-A), остаются неизученными.

Помимо модуляции захвата мЛПНП макрофагами АН оказывает влияние на экспорт ХС из данных клеток. АН повышал транспорт ХС из макрофагов на апоА-1 стимуляцией экспрессии гена

Таблица 2. Влияние адипонектина на функции клеток сосудистой стенки в атерогенезе**Table 2.** The effect of adiponectin on vascular cell functions in atherogenesis

Данные <i>in vitro</i> / Data <i>in vitro</i>	Данные <i>in vivo</i> / Data <i>in vivo</i>	Интерпретация: влияние на атерогенез / Interpretation: influence on atherogenesis
↑ барьерных свойств монослоя эндотелиальных клеток HUVEC и ВАЕС [39]; отсутствие изменения транспорта ЛПНП через монослой клеток EA.Hy926 [40] / ↑ barrier properties of monolayer of HUVEC and BAEC cells [39]; LDL transport through monolayer of endothelial cells EA.Hy926 is not changed [40]	Отсутствуют / Missing	Не определено: требуются данные <i>in vivo</i> , в т. ч. на животных с атеросклерозом / Not determined: <i>in vivo</i> data are required, including on animals with atherosclerosis
↓ ФНО-стимулированной адгезии мононуклеаров на эндотелиальных клетках / ↓ TNF-stimulated adhesion of mononuclears to endothelial cells [42, 44]	↓ экспрессии генов <i>Icam1</i> , <i>Vcam1</i> и количества макрофагов в области атеросклеротических поражений у мышей и кроликов / ↓ expression of <i>Icam1</i> , <i>Vcam1</i> genes and macrophages number in the area of atherosclerotic lesions in mice and rabbits [8, 29, 33]	↓ атерогенеза: ↓ инфильтрации интимы ЛПНП и мононуклеарами → ↓ дестабилизации бляшки; ↑ атерогенеза: ↓ количества макрофагов, удаляющих холестерин из бляшки / ↓ atherogenesis: ↓ LDL and mononuclear infiltration of intima → ↓ destabilization of the plaque; ↑ atherogenesis: ↓ the number of macrophages that remove cholesterol from the plaque
↓ VEGF-стимулированной миграции и пролиферации клеток HCAEC [46]; ↑ миграции клеток HUVEC и формирования их них трубок [47]; ↑ пролиферации клеток HMEC-1 [49] / ↓ VEGF-stimulated migration and proliferation of HCAEC cells [46]; ↑ migration of HUVEC cells and the formation of tubes [47]; ↑ proliferation of HMEC-1 cells [49]	↓ ангиогенеза в опытах с васкуляризацией роговицы мыши и хориоаллантоиновой мембраны куриных эмбрионов [45]; ↑ ангиогенеза в опытах с имплантацией инородного тела в роговицу кролика и ишемией нижних конечностей у мышей [47, 48] / ↓ angiogenesis in experiments with vascularization of the mouse cornea and chorioallantoic membrane of chicken embryos [45]; ↑ angiogenesis in experiments with lower limb ischemia in mice and implantation of a foreign body into the rabbit cornea [47, 48]	Не определено: требуются данные на животных с развитыми атеросклеротическими поражениями / Not determined: data on animal models with advanced atherosclerotic lesion are required
↓ захвата модифицированных ЛПНП макрофагами / ↓ modified LDL uptake by macrophages [51]	↓ экспрессии генов сквенджер-рецепторов в области атеросклеротических поражений у мышей / ↓ expression of scavenger receptor genes in atherosclerotic lesions in mice [27–29]	↓ атерогенеза: ↓ образования пенистых клеток → ↓ некротического ядра и ↑ миграционной активности макрофагов; ↑ атерогенеза: ↓ обратного транспорта холестерина / ↓ atherogenesis: ↓ formation of foam cells → ↓ necrotic core and ↑ migration activity of macrophages; ↑ atherogenesis: ↓ reverse cholesterol transport
↑ транспорта холестерина из макрофагов на аполипопротеин А-1 / ↑ cholesterol efflux from macrophages to apolipoprotein A-1 [52]	↑ экспрессии генов <i>Abca1</i> , <i>Abcg1</i> в области атеросклеротических поражений у мышей / ↑ <i>Abca1</i> , <i>Abcg1</i> genes expression in atherosclerotic lesions in mice [29, 52]	↓ атерогенеза: ↑ обратного транспорта холестерина / ↓ atherogenesis: ↑ reverse cholesterol transport
↓ ЛПС-стимулированной продукции ИЛ-6 и ФНО макрофагами [55]; ↑ поляризации макрофагов в сторону М2 фенотипа [56] / ↓ LPS-stimulated production of IL-6 and TNF by macrophages [55]; ↑ macrophages polarization towards M2 phenotype [56]	↓ экспрессии генов <i>Tnf</i> и <i>Il6</i> , ↑ экспрессии гена <i>Il10</i> в области атеросклеротических поражений у мышей [8, 29] / ↓ <i>Tnf</i> and <i>Il6</i> gene expression, ↑ <i>Il10</i> gene expression in atherosclerotic lesions in mice [8, 29]	↓ атерогенеза: ↓ инфильтрации интимы ЛПНП и мононуклеарами → ↓ дестабилизации бляшки; ↑ атерогенеза: ↓ количества макрофагов, удаляющих холестерин из бляшки / ↓ atherogenesis: ↓ LDL and mononuclear infiltration of the intima → ↓ destabilization of the plaque; ↑ atherogenesis: ↓ the number of macrophages that remove cholesterol from the plaque
↑ поглощения апоптотных телец макрофагами / ↑ apoptotic bodies uptake by macrophages [10]	↓ количества апоптотных телец в тимусе на фоне введения мышам дексаметазона; ↑ клиренса апоптотических телец, введенных мышам в брюшную полость / ↓ apoptotic bodies number in thymus upon dexamethasone administration to mice; ↑ clearance of apoptotic bodies injected into abdominal cavity of mice [10]	Не определено: требуются данные на животных с развитыми атеросклеротическими поражениями / Not determined: data on animal models with advanced atherosclerotic lesions are required
↓ индуцированной ростовыми факторами миграции и пролиферации ГМК [61, 62]; ↑ дифференцировки ГМК в сторону сократительного фенотипа [64] / ↓ growth factors-induced migration and proliferation of SMC [61, 62]; ↑ SMC differentiation into the contractile phenotype [64]	↓ утолщения интимы в артериях с поврежденным эндотелием [61]; ↓ миграции в интиму и пролиферации сосудистых ГМК в зоне повреждения [61]; ↑ толщины фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки, количества ГМК и коллагена в интиме [8, 30] / ↓ intimal thickening in arteries with damaged endothelium [61]; ↓ migration to intima and proliferation of vascular SMC in the area of injury [61]; ↑ the thickness of fibrous cap of the atherosclerotic plaque and the amount of SMC and collagen in the intima [8, 30]	У человека не определено / Not determined in humans

Примечание: ↑ – повышение; ↓ – снижение; ГМК – гладкомышечные клетки; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПС – липополисахарид; *Abca1*, *abcg1* – гены ABC кассетных транспортеров А1 и G1; ВАЕС – эндотелиальные клетки аорты быка; HCAEC – эндотелиальные клетки коронарных артерий человека; HMEC-1 – эндотелиальные клетки микрососудов человека 1; HUVEC – эндотелиальные клетки пуповинной вены человека; *Icam1* – ген молекулы межклеточной адгезии 1; *Il* – ген интерлейкина; *tnf* – ген фактора некроза опухоли (ФНО); *Vcam1* – ген сосудистой молекулы клеточной адгезии 1; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов.
Note: ↑ – increasing; ↓ – decreasing; SMC – smooth muscle cells; LDL – low-density lipoproteins; LPS – lipopolysaccharide; *Abca1*, *abcg1* – genes of ABC cassette transporters A1 and G1; BAEC – bovine aortic endothelial cells; HCAEC – human coronary artery endothelial cells; HMEC-1 – human microvascular endothelial cells; HUVEC – human umbilical vein endothelial cells; *Icam1* – intercellular adhesion molecule 1 gene; *Il* – interleukin gene; *tnf* – gene of tumor necrosis factor; *Vcam1* – vascular cell adhesion molecule 1 gene; VEGF – vascular endothelial growth factor.

кассетного транспортера ABCA1 LXR α -зависимым механизмом [52].

Как и в эндотелиальных клетках, АН модулирует воспалительный ответ со стороны макрофагов. Так, АН активировал Nf- κ B в макрофагах и увеличивал продукцию данными клетками ФНО и ИЛ-6 [53, 54]. Показано, что провоспалительные эффекты АН реализуются через активацию киназы p38, но не АМПК [53]. В то же время АН подавлял липополисахарид-стимулированную продукцию провоспалительных цитокинов макрофагами и активацию в указанных клетках киназы MAPK и Nf- κ B [54, 55].

Кроме участия в запуске и амплификации воспалительной реакции к функции макрофагов также относятся ограничение и разрешение воспалительного процесса. В соответствии с уже ставшей классической моделью, активация макрофагов может быть направлена как в сторону про-, так и противовоспалительного типа, с дифференцировкой классически (тип M1) либо альтернативно активированных макрофагов (тип M2) соответственно. АН усиливает поляризацию макрофагов в сторону M2-фенотипа [56]. Показано участие в реализации данного эффекта PPAR α [56], АМПК и каскада AdipoR2-IL-4-STAT6 [57].

Регрессия атеросклероза сопровождается повышением количества в бляшке M2-макрофагов. Более того, у мышей атерогенных линий с генетическими модификациями, приводящими к поляризации макрофагов в сторону M2-фенотипа, атеросклероз протекает менее выражено. В то же время остаются вопросы относительно антиатерогенности M2-макрофагов ввиду того, что в удалении ХС из интимы принимают участие преимущественно M1-, а не M2-макрофаги. С другой стороны, M2-макрофаги могут повышать стабильность бляшки за счет их высокой способности удалять апоптотные тельца и путем продукции цитокинов, участвующих в репаративных процессах [58].

Как уже отмечалось, АН способен опосредовать эффероцитоз напрямую, через взаимодействие с кальретикулином, расположенным на поверхности апоптотических телец. Элиминация последних осуществляется при помощи рецептора макрофагов CD91 [10].

Наконец, АН подавлял выработку макрофагами MMP-12 и повышал продукцию ими тканевого ингибитора металлопротеиназ [59, 60], что также может способствовать повышению стабильности бляшки.

Представленный анализ свидетельствует о наличии у АН целого ряда потенциальных антиатерогенных эффектов, реализующихся посредством влияния данного адипокина на функцию макрофагов. К таким воздействиям относятся повышение транспорта ХС из макрофагов на апоА-1, увели-

чение эффективности эффероцитоза, уменьшение макрофагами продукции и активности MMP. Подавление адипонектином захвата макрофагами мЛПНП, с одной стороны, может негативным образом сказаться на эффективности обратного транспорта ХС из макрофагов интимы в печень. С другой стороны, указанное действие АН снижает вероятность образования перегруженных эфирами ХС макрофагов и, как следствие, способствует уменьшению их гибели, благоприятствуя тем самым их эмиграции из интимы в паравазальные лимфоузлы. Противовоспалительное действие АН, как указывалось, может способствовать как замедлению, так и прогрессированию атерогенеза (см. табл. 2).

Влияние адипонектина на функцию сосудистых гладкомышечных клеток при атерогенезе

Участие сосудистых ГМК в атерогенезе обусловлено их ответом на воспалительную реакцию в бляшке, повреждение эндотелия, адгезию тромбоцитов. Все эти процессы сопровождаются усилением выработки факторов роста (тромбоцитарного фактора роста, фактора роста фибробластов 2 и пр.) и накоплением в интимае окисленных ЛПНП, являющимися наряду с перечисленными ростовыми факторами индукторами фенотипического переключения ГМК. В ходе данного процесса ГМК приобретают миграционные свойства, пролиферируют и превращаются из сократительных элементов в секреторные клетки, продуцирующие фиброзные компоненты бляшки (протеогликаны, коллаген и пр.).

Как ранее отмечалось, в опытах на мышях с атеросклерозом АН увеличивал толщину фиброзной покрышки бляшки за счет повышения в интимае количества ГМК и коллагена [8, 30]. Последнее происходило через возрастание экспрессии гена *P4hal*, кодирующего пролил-4-гидроксилазу, участвующую в созревании коллагена [30]. В то же время АН уменьшал утолщение интимы в артериях с поврежденным эндотелиальным слоем [61]. АН замедлял миграцию в интиму и пролиферацию сосудистых ГМК в зоне повреждения [61]. *In vitro* АН подавлял индуцированную факторами роста миграцию и пролиферацию ГМК [61, 62]. Указанные эффекты были обусловлены АМПК-зависимым ингибированием активности киназы ERK-2 [62] и повышением экспрессии проапоптотического белка внутренней мембраны митохондрий митофузина 2, который приводил к подавлению сигнального каскада Ras-Raf-ERK-1/2 [63]. Кроме того, АН, ингибируя через АМПК активность mTORC1 и стимулируя киназу Akt, повышал дифференцировку ГМК в сторону сократительного фенотипа [64].

В связи с вышеизложенным остается открытым вопрос, оказывает ли АН стабилизирующее действие на бляшку у человека, как это показано у мы-

шей с атеросклерозом, или, наоборот, превалируют процессы снижения образования адипонектином покрышки, как это продемонстрировано в моделях с повреждением сосудов мышей и *in vitro* (см. табл. 2). Рассмотренные сведения о влиянии АН на функцию клеток сосудистой стенки при атерогенезе обобщены на *рисунке*.

Перспективы трансляции в клиническую практику

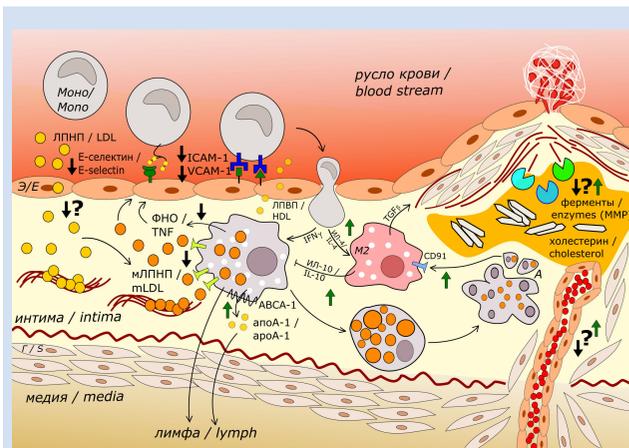
Снижение продукции АН у пациентов с ожирением на фоне способности адипокина уменьшать ИР, дислипидемию, воспалительные реакции и развитие атеросклероза у животных делает привлекательным разработку терапии атеросклероза и МС адипонектином либо агонистами адипонектиновых рецепторов. Очевидно, терапия АН может сопровождаться рядом трудностей: для терапевтических эффектов, вероятно, потребуется достижение высокой концентрации АН, сохранности его сложной пространственной конформации и физиологического соотношения его мульти- и олигомерных форм. Поэтому перспектива состоит прежде всего в разработке низкомолекулярных аналогов АН – агонистов его рецепторов, которые бы работали с высокой специфичностью и аффинитету к тому или иному типу AdipoR. Разработке указанных препаратов способствовали расшифровка пространственной структуры AdipoRs и выявление сайтов связывания у них с АН [65].

Одним из первых таких препаратов является пептид ADP355, оказавшийся наиболее активным среди коротких пептидов, соответствующих по аминокислотной последовательности глобулярному домену АН [66]. В указанном исследовании оценивались цитостатические свойства полученных пептидов и было выяснено, что ADP355, как и АН, через связывание с AdipoR, преимущественно AdipoR1, уменьшал гибель опухолевых клеток. Важно, что данный пептид оказывал эффект в концентрации 10–100 нМ, в то время как глобулярный АН – лишь в более высокой концентрации, 50 нг/мл (1 мкМ). Другим преимуществом данного пептида являлась его большая стабильность *in vivo*, поскольку в некоторые его участки были внесены D-аминокислоты [66].

У мышей ADP355 уменьшал ИР в мышцах, индуцированную высокожировым и высокофруктозным рационом [67]. Более того, введение данного пептида мышам линии *ApoE*^{-/-} приводило к снижению развития у них атеросклероза, вероятно, за счет гиполипидемического эффекта и влияния на функцию эндотелия [68]. Более короткий его аналог, пептид JT003, также снижал ИР, стимулировал окисление НЭЖК и уменьшал развитие стеатогепатоза у мышей, находящихся на высокожировом рационе [69]. Подтверждено, что указанные эффекты

пептидов реализовывались через активацию обоих типов адипонектиновых рецепторов и их сигнальных путей, AMPK, PPAR α , киназы p38 [67, 69].

Другие пептидные миметики АН были синтезированы на основе результатов молекуляр-



Влияние адипонектина на процессы атерогенеза. Вертикальными жирными стрелками показаны подавляющие (черными) и стимулирующие (зелеными) эффекты адипонектина (АН). АН ослабляет стимулированную ФНО экспрессию адгезионных молекул E-селектина, ICAM-1 и VCAM-1 на поверхности эндотелиальных клеток (Э). Хотя в культуре эндотелиальных клеток показано отсутствие влияния АН на трансэндотелиальный перенос липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), остается вопрос о его влиянии на этот процесс в сосудистой стенке. АН подавляет захват модифицированных ЛПНП (мЛПНП) макрофагами, а также усиливает выведение холестерина из данных клеток на аполипопротеин А-1 (апоА-1) через стимуляцию экспрессии кассетного транспортера ABCA-1. АН подавляет липополисахарид- и IFN γ (интерферон- γ)-индуцированную выработку макрофагами провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли (ФНО), и стимулирует интерлейкин (ИЛ)-4-зависимую дифференцировку моноцитов (*Моно*) в макрофаги M2 типа, продуцирующие противовоспалительный цитокин ИЛ-10, фактор репарации TGF β (трансформирующий фактор роста β), отвечающие также за удаление апоптотических телец (А). АН оказывает разнонаправленное действие на продукцию матриксных металлопротеиназ (MMP) макрофагами и эндотелиальными клетками. АН стимулирует либо подавляет миграцию, пролиферацию и секреторную трансформацию гладкомышечных клеток сосудов (Г) и процессы ангиогенеза. The influence of adiponectin on atherosclerosis. Vertical bold arrows show the suppressive (black) and stimulating (green) effects of adiponectin (AN). AN attenuates TNF-stimulated expression of adhesive molecules E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1 on the surface of endothelial cells (E). Although the culture of endothelial cells shows the absence of AN effect on low-density lipoproteins (LDL) transendothelial transport, the question about adipokine's effect on this process in the vascular wall remains unresolved. AN inhibits the modified LDL (mLDL) uptake by macrophages, and also enhances the cholesterol efflux from these cells to apolipoprotein A-1 (apoA-1) through stimulation of ABCA-1 cassette transporter expression. AN inhibits lipopolysaccharide- and IFN γ (interferon- γ)-induced production of proinflammatory cytokines by macrophages, such as tumor necrosis factor (TNF), and stimulates interleukin (IL)-4-dependent differentiation of monocytes (*Mono*) into macrophages type M2, producing anti-inflammatory cytokine IL-10, reparation factor TGF β (transforming growth factor- β), and responsible for the removal of apoptotic bodies (A). AN has a multidirectional effect on the production of matrix metalloproteinases (MMP) by macrophages and endothelial cells. AN either stimulates or suppresses the migration, proliferation, and secretory transformation of vascular smooth muscle cells (S) and angiogenesis processes.

ного докинга [70]. Пептид BHD-1028 корректировал ИР у мышей линии *db/db* через активацию AdipoR1/2-сигнальных путей [70].

В 2013 г. в ходе скрининга химической библиотеки на предмет AdipoR-зависимого фосфорилирования АМПК был получен непептидный препарат энтерального применения «АдипоРон» [71]. Методом поверхностного плазмонного резонанса показано связывание данного препарата с AdipoR 1-го и 2-го типа с сопоставимыми с АН константами диссоциации (1,8 и 3,1 мкМ). «АдипоРон» снижал ИР у мышей с ожирением, находящихся на высокожировом рационе, и уменьшал плазменные концентрации НЭЖК и ТГ у этих животных [71]. Аналогичные результаты были получены с препаратом «АдипоРон» на AdipoR1-гуманизированных мышцах [72].

Также проведены исследования о влиянии «АдипоРона» на постишемические реперфузионные повреждения органов. Введение мышам «АдипоРона» приводило к улучшению функции миокарда и снижению апоптоза кардиомиоцитов после ишемии-реперфузии миокарда [73]. С другой стороны, «АдипоРон» не вызывал изменения площади зоны инфаркта в мозге у мышей при реперфузии после пережатия средней мозговой артерии [74]. Данных о влиянии «АдипоРона» на атерогенез в доступной литературе нами не найдено.

Таким образом, имеется целый ряд потенциальных лекарственных препаратов, которые можно отнести к группе агонистов AdipoR. Они могут быть использованы прежде всего для коррекции ИР и гиперлипидемии. Однако требуются их дальнейшие преclinical исследования с выявлением нежелательных эффектов и сопоставление их эффективности с известными препаратами, влияющими на углеводный и липидный обмен. Следует отметить, что до сих пор остается неясным влияние агонистов AdipoR на течение атеросклероза. В доступной литературе по этому вопросу представлена только одна статья, процитированная выше [68]. Важно принимать во внимание положительную корреляцию концентрации АН в плазме с развитием острых сердечно-сосудистых событий у человека [26] и ряд возможных проатерогенных влияний данного адипокина (см. табл. 2). В связи с этим вопрос о влиянии агонистов AdipoR на развитие атеросклероза требует отдельного изучения.

Другим подходом к активации функции АН у пациентов с МС является стимуляция продукции у них этого адипокина. Известно, что концентрация АН в плазме возрастает при снижении массы жировой ткани [75], приеме статинов [76], препаратов глитазонового ряда [77]. Повышение концентрации АН на этом фоне в отдельных исследованиях ассоциировано со снижением ИР [77], хотя в других работах этой связи, как и корреляции с

изменениями показателей обмена ЛП, не прослеживалось [78]. По данным М. Li и соавт. (2011), повышение уровня АН в крови у пациентов с ИБС и гипертензией на фоне приема статинов коррелировало со снижением уровня артериального давления и повышением величины эндотелий-зависимой вазодилатации [79]. В то же время индуцированное статинами повышение уровня АН плазмы не проявляло взаимосвязей с изменением объема атеросклеротических бляшек [76] и улучшением физической работоспособности у пациентов с ИБС [80, 81]. При этом исходно высокий уровень АН являлся предиктором переносимости физических нагрузок на фоне терапии ИБС [81]. В исследовании С. Herder и коллег (2014) показано, что, хотя после коррекции массы тела с применением бариатрической хирургии повышение уровня АН не ассоциировалось со снижением частоты инфарктов миокарда и инсультов, изменение уровня данного адипокина на фоне лечения ожирения медикаментозными методами коррелировало с частотой возникших инфарктов миокарда [75]. Возможно, способ воздействия на организм пациента может маскировать вероятные эффекты изменений концентраций АН на течение заболевания. В связи с этим одним из подходов коррекции МС и обусловленных атеросклерозом сердечно-сосудистых заболеваний может служить разработка более специфичных мер повышения уровня данного адипокина. В частности, перспективной, на наш взгляд, является разработка воздействий на микроРНК, регулирующих экспрессию гена *ADIPOQ* [82].

Заключение

Исследования, проведенные в клинике, на животных и клеточных культурах, свидетельствуют о сложном, многостороннем влиянии АН на атерогенез. Метаболические эффекты АН, в частности уменьшение ИР и дислипидемии, способствуют замедлению развития атеросклероза. Помимо этого, АН модулирует целый ряд функций клеток сосудистой стенки. Стимуляция адипонектином экспорта ХС из макрофагов на белковые акцепторы (апоА-1) и их эффероцитозной активности может оказывать антиатерогенное действие. Подавление адипонектином захвата макрофагами мЛПНП и воспалительного ответа клетками сосудистой стенки, вероятно, может иметь как анти-, так и проатерогенные последствия. При этом требует дальнейшего изучения, в какой мере вышеперечисленные влияния АН реализуются внутри самих бляшек, в условиях локального окружения других медиаторов – цитокинов, хемокинов, факторов роста, эйкозаноидов, мЛПНП и др. Кроме того, несмотря на ряд обнаруженных эффектов *in vitro* и *in vivo*, все еще остаются нерешенными вопросы влияния АН на активацию транспорта

ЛПНП через эндотелий, процессы ангиогенеза и образования плотной покрышки в бляшке. Возможно, характер действия АН на указанные процессы зависит от типа и стадии атеросклеротических поражений (липидные пятна, фиброатерома, нестабильные бляшки и пр.). Исследования АН на изолированных бляшках *in vitro* и на моделях сокультивирования различных клеток интимы могут частично ответить на эти вопросы. Наряду с этим клинические исследования миметиков АН с оценкой течения атеросклероза методами внутрисосудистого УЗИ и «виртуальной» гистологии позволят не только продвинуться в понимании действия АН в атерогенезе, но и в вопросе применения его аналогов в клинике.

Информация об авторах

Танянский Дмитрий Андреевич, доктор медицинских наук, доцент заведующий отделом биохимии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Российская Федерация; доцент кафедры фундаментальных проблем медицины и медицинских технологий федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация; доцент кафедры биологической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5321-8834

Author Information Form

Tanyanskiy Dmitriy A., PhD, Associate Professor, Head of the Department of Biochemistry, Federal State Budgetary Institution “Institute of Experimental Medicine”, Saint-Petersburg, Russian Federation; Associate Professor at the Department of Fundamental Issues of Medicine and Medical Technologies, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saint-Petersburg State University”, Saint-Petersburg, Russian Federation; Associate Professor at the Department of Biological Chemistry, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Saint-Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5321-8834

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Libby P., Bonow, R.O., Mann D.L., Tomaselli G.F., Bhatt D., Solomon S.D., Braunwald E. Braunwald's Heart Disease, 12th ed. Elsevier Inc.; 2022.
2. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(5):288-298. doi: 10.1038/s41574-019-0176-8.
3. Maya-Ramos L., Gillette T.G., Hill J.A., Scherer P.E. The Role of Adipose Tissue in Cardiovascular Pathophysiology. *Cardiometab Syndr J.* 2023;3(1):52-63. <https://doi.org/10.51789/cmsj.2023.3.e9>
4. Kern P.A., Di Gregorio G.B., Lu T., Rassouli N., Ranganathan G. Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor- α expression. *Diabetes.* 2003;52(7):1779-85. doi: 10.2337/diabetes.52.7.1779.
5. Fu Y., Luo N., Klein R.L., Garvey W.T. Adiponectin promotes adipocyte differentiation, insulin sensitivity, and lipid accumulation. *J Lipid Res.* 2005;46(7):1369-79. doi: 10.1194/jlr.M400373-JLR200.
6. Kim J.Y., van de Wall E., Laplante M., Azzara A., Trujillo M.E., Hofmann S.M., Schraw T., Durand J.L., Li H., Li G., Jelicks L.A., Mehler M.F., Hui D.Y., Deshaies Y., Shulman G.I., Schwartz G.J., Scherer P.E. Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue. *J Clin Invest.* 2007;117(9):2621-37. doi: 10.1172/JCI31021.
7. Matsuura F., Oku H., Koseki M., Sandoval J.C., Yuasa-Kawase M., Tsubakio-Yamamoto K., Masuda D., Maeda N., Tsujii K., Ishigami M., Nishida M., Hirano K., Kihara S., Hori M., Shimomura I., Yamashita S. Adiponectin accelerates reverse cholesterol transport by increasing high density lipoprotein assembly in the liver. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;358(4):1091-5. doi: 10.1016/j.bbrc.2007.05.040.
8. Wang X., Chen Q., Pu H., Wei Q., Duan M., Zhang C., Jiang T., Shou X., Zhang J., Yang Y. Adiponectin improves NF- κ B-mediated inflammation and abates atherosclerosis progression in apolipoprotein E-deficient mice. *Lipids Health Dis.* 2016;15:33. doi: 10.1186/s12944-016-0202-y.
9. Tsao T.S. Assembly of adiponectin oligomers. *Rev Endocr Metab Disord.* 2014;15(2):125-36. doi: 10.1007/s11154-013-9256-6.
10. Takemura Y., Ouchi N., Shibata R., Arahamian T., Kirber M.T., Summer R.S., Kihara S., Walsh K. Adiponectin modulates inflammatory reactions via calreticulin receptor-dependent clearance of early apoptotic bodies. *J Clin Invest.* 2007;117(2):375-86. doi: 10.1172/JCI29709.
11. Yamauchi T., Iwabu M., Okada-Iwabu M., Kadowaki T. Adiponectin receptors: a review of their structure, function and how they work. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014;28(1):15-23. doi: 10.1016/j.beem.2013.09.003.
12. Scherer P.E., Williams S., Fogliano M., Baldini G., Lodish H.F. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem.* 1995;270(45):26746-9. doi: 10.1074/jbc.270.45.26746.
13. Ding M., Carrão A.C., Wagner R.J., Xie Y., Jin Y., Rzcudlo E.M., Yu J., Li W., Tellides G., Hwa J., Arahamian T.R., Martin K.A. Vascular smooth muscle cell-derived adiponectin: a paracrine regulator of contractile phenotype. *J Mol Cell Cardiol.* 2012;52(2):474-84. doi: 10.1016/j.yjmcc.2011.09.008.
14. Wong W.T., Tian X.Y., Xu A., Yu J., Lau C.W., Hoo R.L., Wang Y., Lee V.W., Lam K.S., Vanhoutte P.M., Huang Y. Adiponectin is required for PPAR γ -mediated improvement of endothelial function in diabetic mice. *Cell Metab.* 2011;14(1):104-

15. doi: 10.1016/j.cmet.2011.05.009.
16. Wedellová Z., Dietrich J., Siklová-Vítková M., Kološťová K., Kováčiková M., Dušková M., Brož J., Vedral T., Stich V., Polák J. Adiponectin inhibits spontaneous and catecholamine-induced lipolysis in human adipocytes of non-obese subjects through AMPK-dependent mechanisms. *Physiol Res.* 2011;60(1):139-48. doi: 10.33549/physiolres.931863.
17. Yamauchi T., Kamon J., Waki H., Terauchi Y., Kubota N., Hara K., Mori Y., Ide T., Murakami K., Tsuboyama-Kasaoka N., Ezaki O., Akanuma Y., Gavrilova O., Vinson C., Reitman M.L., Kagechika H., Shudo K., Yoda M., Nakano Y., Tobe K., Nagai R., Kimura S., Tomita M., Froguel P., Kadowaki T. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med.* 2001;7(8):941-6. doi: 10.1038/90984.
18. Bruce C.R., Mertz V.A., Heigenhauser G.J.F., Dyck D.J. The stimulatory effect of globular adiponectin on insulin-stimulated glucose uptake and fatty acid oxidation is impaired in skeletal muscle from obese subjects. *Diabetes.* 2005;54:3154-3160. doi: 10.2337/diabetes.54.11.3154.
19. Tanyanskiy D.A., Shavva V.S., Dizhe E.B., Oleinikova G.N., Lizunov A.V., Nekrasova E.V., Mogilenko D.A., Larionova E.E., Orlov S.V., Denisenko A.D. Adiponectin Stimulates Apolipoprotein A-I Gene Expression in HepG2 Cells via AMPK, PPAR α , and LXRs Signaling Mechanisms. *Biochemistry (Mosc).* 2022;87(11):1252-1259. doi: 10.1134/S0006297922110049.
20. Tschritter O., Fritsche A., Thamer C., Haap M., Shirkavand F., Rahe S., Staiger H., Maerker E., Häring H., Stumvoll M. Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism. *Diabetes.* 2003;52(2):239-43. doi: 10.2337/diabetes.52.2.239.
21. Zhou L., Deepa S.S., Etzler J.C., Ryu J., Mao X., Fang Q., Liu D.D., Torres J.M., Jia W., Lechleiter J.D., Liu F., Dong L.Q. Adiponectin activates AMP-activated protein kinase in muscle cells via APPL1/LKB1-dependent and phospholipase C/Ca $^{2+}$ /Ca $^{2+}$ /calmodulin-dependent protein kinase kinase-dependent pathways. *J Biol Chem.* 2009;284(33):22426-22435. doi: 10.1074/jbc.M109.028357.
22. Mao X., Kikani C.K., Riojas R.A., Langlais P., Wang L., Ramos F.J., Fang Q., Christ-Roberts C.Y., Hong J.Y., Kim R.Y., Liu F., Dong L.Q. APPL1 binds to adiponectin receptors and mediates adiponectin signalling and function. *Nat Cell Biol.* 2006;8(5):516-23. doi: 10.1038/ncb1404.
23. Yoon Y.S., Ryu D., Lee M.W., Hong S., Koo S.H. Adiponectin and thiazolidinedione targets CRTC2 to regulate hepatic gluconeogenesis. *Exp Mol Med.* 2009;41(8):577-583. <https://doi.org/10.3858/emm.2009.41.8.063>
24. Hug C., Wang J., Ahmad N.S., Bogan J.S., Tsao T.S., Lodish H.F. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(28):10308-13. doi: 10.1073/pnas.0403382101.
25. Matsuda K., Fujishima Y., Maeda N., Mori T., Hirata A., Sekimoto R., Tsushima Y., Masuda S., Yamaoka M., Inoue K., Nishizawa H., Kita S., Ranscht B., Funahashi T., Shimomura I. Positive feedback regulation between adiponectin and T-cadherin impacts adiponectin levels in tissue and plasma of male mice. *Endocrinology.* 2015;156(3):934-46. doi: 10.1210/en.2014-1618.
26. Wang Y., Zheng A., Yan Y., Song F., Kong Q., Qin S., Zhang D. Association between HMW adiponectin, HMW-total adiponectin ratio and early-onset coronary artery disease in Chinese population. *Atherosclerosis.* 2014;235(2):392-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.910.
27. Wu Z.J., Cheng Y.J., Gu W.J., Aung L.H. Adiponectin is associated with increased mortality in patients with already established cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism.* 2014;63(9):1157-66. doi: 10.1016/j.metabol.2014.05.001.
28. Okamoto Y., Kihara S., Ouchi N., Nishida M., Arita Y., Kumada M., Ohashi K., Sakai N., Shimomura I., Kobayashi H., Terasaka N., Inaba T., Funahashi T., Matsuzawa Y. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation.* 2002;106(22):2767-70. doi: 10.1161/01.cir.0000042707.50032.19.
29. Yamauchi T., Kamon J., Waki H., Imai Y., Shimozawa N., Hioki K., Uchida S., Ito Y., Takakuwa K., Matsui J., Takata M., Eto K., Terauchi Y., Komeda K., Tsunoda M., Murakami K., Ohnishi Y., Naitoh T., Yamamura K., Ueyama Y., Froguel P., Kimura S., Nagai R., Kadowaki T. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis. *J Biol Chem.* 2003;278(4):2461-8. doi: 10.1074/jbc.M209033200.
30. van Stijn C.M., Kim J., Barish G.D., Tietge U.J., Tangirala R.K. Adiponectin expression protects against angiotensin II-mediated inflammation and accelerated atherosclerosis. *PLoS One.* 2014;9(1):e86404. doi: 10.1371/journal.pone.0086404.
31. Li L., Cai X.J., Feng M., Rong Y.Y., Zhang Y., Zhang M. Effect of adiponectin overexpression on stability of preexisting plaques by inducing prolyl-4-hydroxylase expression. *Circ J.* 2010;74(3):552-9. doi: 10.1253/circj.cj-09-0304.
32. Okamoto Y., Folco E.J., Minami M., Wara A.K., Feinberg M.W., Sukhova G.K., Colvin R.A., Kihara S., Funahashi T., Luster A.D., Libby P. Adiponectin inhibits the production of CXC receptor 3 chemokine ligands in macrophages and reduces T-lymphocyte recruitment in atherosclerosis. *Circ Res.* 2008;102(2):218-25. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.107.164988.
33. Nawrocki A.R., Hofmann S.M., Teupser D., Basford J.E., Durand J.L., Jelicks L.A., Woo C.W., Kuriakose G., Factor S.M., Tanowitz H.B., Hui D.Y., Tabas I., Scherer P.E. Lack of association between adiponectin levels and atherosclerosis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(6):1159-65. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.195826.
34. Li C.J., Sun H.W., Zhu F.L., Chen L., Rong Y.Y., Zhang Y., Zhang M. Local adiponectin treatment reduces atherosclerotic plaque size in rabbits. *J Endocrinol.* 2007;193(1):137-45. doi: 10.1677/JOE-06-0173.
35. Cai X., Li X., Li L., Huang X.Z., Liu Y.S., Chen L., Zhang K., Wang L., Li X., Song J., Li S., Zhang Y., Zhang M. Adiponectin reduces carotid atherosclerotic plaque formation in ApoE $^{-/-}$ mice: roles of oxidative and nitrosative stress and inducible nitric oxide synthase. *Mol Med Rep.* 2015;11(3):1715-21. doi: 10.3892/mmr.2014.2947.
36. Gasbarrino K., Zheng H., Hafiane A., Veinot J.P., Lai C., Daskalopoulou S.S. Decreased Adiponectin-Mediated Signaling Through the AdipoR2 Pathway Is Associated With Carotid Plaque Instability. *Stroke.* 2017;48(4):915-924. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015145.
37. Tanyanskiy D.A., Pigarevskii P.V., Maltseva S.V., Denisenko A.D. Immunohistochemical analysis of adiponectin in atherosclerotic lesions of human aorta. *ARYA Atheroscler.* 2019;15(4):179-84. doi: 10.22122/arya.v15i4.1873.
38. Тянянский Д.А., Пигаревский П.В., Мальцева С.В., Малашичева А.Б., Докшин П.М., Успенский В.Е., Лизунов А.В., Орлов С.В., Мальцева О.Н., Агеева Е.В., Денисенко А.Д. Адипонектин в нормальной и атеросклеротически измененной интиме аорты человека. *Архив патологии.* 2022;84(6):16-22. doi: 10.17116/patol20228406116.
39. Kostopoulos C.G., Spiroglou S.G., Varakis J.N., Apostolakis E., Papadaki H.H. Adiponectin/T-cadherin and apelin/APJ expression in human arteries and periaortic fat: implication of local adipokine signaling in atherosclerosis? *Cardiovasc Pathol.* 2014;23(3):131-8. doi: 10.1016/j.carpath.2014.02.003.
40. Xu S.Q., Mahadev K., Wu X., Fuchsel L., Donnelly S., Scalia R.G., Goldstein B.J. Adiponectin protects against angiotensin II or tumor necrosis factor alpha-induced endothelial cell monolayer hyperpermeability: role of cAMP/PKA signaling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(5):899-905. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.163634.
41. Тянянский Д.А., Мальцева О.Н., Трулев А.С., Сагинбаев У.Р., Евстигнеева П.Е., Воронкина И.В., Смагина Л.В., Иванова А.А., Дмитриева А.А., Агеева Е.В., Салль Т.С., Денисенко А.Д. Влияние адипонектина на транспорт липопротеинов низкой плотности через монослой эндотелиальных клеток человека in vitro. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2023;176(8):192-197. doi: 10.47056/0365-9615-2023-176-8-192-197.
42. Hattori Y., Hattori S., Kasai K. Globular adiponectin activates nuclear factor-kappaB in vascular endothelial cells, which in turn induces expression of proinflammatory and adhesion molecule genes. *Diabetes Care.* 2006;29(1):139-41. doi: 10.2337/diacare.29.1.139.
43. Addabbo F., Nacci C., De Benedictis L., Leo V., Tarquinio

- M., Quon M.J., Montagnani M. Globular adiponectin counteracts VCAM-1-mediated monocyte adhesion via AdipoR1/NF- κ B/COX-2 signaling in human aortic endothelial cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011;301(6):E1143-54. doi: 10.1152/ajpendo.00208.2011.
43. Lee Y.A., Ji H.I., Lee S.H., Hong S.J., Yang H.I., Chul Yoo M., Kim K.S. The role of adiponectin in the production of IL-6, IL-8, VEGF and MMPs in human endothelial cells and osteoblasts: implications for arthritic joints. *Exp Mol Med.* 2014;46(1):e72. doi: 10.1038/emm.2013.141.
44. Wang Y., Wang X., Lau W.B., Yuan Y., Booth D., Li J.J., Scalia R., Preston K., Gao E., Koch W., Ma X.L. Adiponectin inhibits tumor necrosis factor- α -induced vascular inflammatory response via caveolin-mediated ceramidase recruitment and activation. *Circ Res.* 2014;114(5):792-805. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302439.
45. Bräkenhielm E., Veitonmäki N., Cao R., Kihara S., Matsuzawa Y., Zhivotovsky B., Funahashi T., Cao Y. Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(8):2476-81. doi: 10.1073/pnas.0308671100.
46. Mahadev K., Wu X., Donnelly S., Ouedraogo R., Eckhart A.D., Goldstein B.J. Adiponectin inhibits vascular endothelial growth factor-induced migration of human coronary artery endothelial cells. *Cardiovasc Res.* 2008;78(2):376-84. doi: 10.1093/cvr/cvn034.
47. Ouchi N., Kobayashi H., Kihara S., Kumada M., Sato K., Inoue T., Funahashi T., Walsh K. Adiponectin stimulates angiogenesis by promoting cross-talk between AMP-activated protein kinase and Akt signaling in endothelial cells. *J Biol Chem.* 2004;279(2):1304-9. doi: 10.1074/jbc.M310389200.
48. Shibata R., Ouchi N., Kihara S., Sato K., Funahashi T., Walsh K. Adiponectin stimulates angiogenesis in response to tissue ischemia through stimulation of amp-activated protein kinase signaling. *J Biol Chem.* 2004;279(27):28670-4. doi: 10.1074/jbc.M402558200.
49. Alvarez G., Visitación Bartolomé M., Miana M., Jurado-López R., Martín R., Zuluaga P., Martínez-Martínez E., Nieto M.L., Alvarez-Sala L.A., Millán J., Lahera V., Cachofeiro V. The effects of adiponectin and leptin on human endothelial cell proliferation: a live-cell study. *J Vasc Res.* 2012;49(2):111-22. doi: 10.1159/000332332.
50. Adya R., Tan B.K., Chen J., Randeve H.S. Protective actions of globular and full-length adiponectin on human endothelial cells: novel insights into adiponectin-induced angiogenesis. *J Vasc Res.* 2012;49(6):534-43. doi: 10.1159/000338279.
51. Tian L., Luo N., Zhu X., Chung B.H., Garvey W.T., Fu Y. Adiponectin-AdipoR1/2-APPL1 signaling axis suppresses human foam cell formation: differential ability of AdipoR1 and AdipoR2 to regulate inflammatory cytokine responses. *Atherosclerosis.* 2012;221(1):66-75. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.12.014.
52. Tsubakio-Yamamoto K., Matsuura F., Koseki M., Oku H., Sandoval J.C., Inagaki M., Nakatani K., Nakaoka H., Kawase R., Yuasa-Kawase M., Masuda D., Ohama T., Maeda N., Nakagawa-Toyama Y., Ishigami M., Nishida M., Kihara S., Shimomura I., Yamashita S. Adiponectin prevents atherosclerosis by increasing cholesterol efflux from macrophages. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008;375(3):390-4. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.08.009.
53. Haugen F., Drevon C.A. Activation of nuclear factor- κ B by high molecular weight and globular adiponectin. *Endocrinology.* 2007;148(11):5478-86. doi: 10.1210/en.2007-0370.
54. Kyriazi E., Tsiotra P.C., Boutati E., Ikonomidis I., Fountoulaki K., Maratou E., Lekakis J., Dimitriadis G., Kremastinos D.T., Raptis S.A. Effects of adiponectin in TNF- α , IL-6, and IL-10 cytokine production from coronary artery disease macrophages. *Horm Metab Res.* 2011;43(8):537-44. doi: 10.1055/s-0031-1277227.
55. Folco E.J., Rocha V.Z., López-Ilasaca M., Libby P. Adiponectin inhibits pro-inflammatory signaling in human macrophages independent of interleukin-10. *J Biol Chem.* 2009;284(38):25569-75. doi: 10.1074/jbc.M109.019786.
56. Lovren F., Pan Y., Quan A., Szmítko P.E., Singh K.K., Shukla P.C., Gupta M., Chan L., Al-Omran M., Teoh H., Verma S. Adiponectin primes human monocytes into alternative anti-inflammatory M2 macrophages. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010;299(3):H656-63. doi: 10.1152/ajpheart.00115.2010.
57. Mandal P., Pratt B.T., Barnes M., McMullen M.R., Nagy L.E. Molecular mechanism for adiponectin-dependent M2 macrophage polarization: link between the metabolic and innate immune activity of full-length adiponectin. *J Biol Chem.* 2011;286(15):13460-9. doi: 10.1074/jbc.M110.204644.
58. Bi Y., Chen J., Hu F., Liu J., Li M., Zhao L. M2 Macrophages as a Potential Target for Antiatherosclerosis Treatment. *Neural Plast.* 2019;2019:6724903. doi: 10.1155/2019/6724903.
59. Kumada M., Kihara S., Ouchi N., Kobayashi H., Okamoto Y., Ohashi K., Maeda K., Nagaretani H., Kishida K., Maeda N., Nagasawa A., Funahashi T., Matsuzawa Y. Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages. *Circulation.* 2004;109(17):2046-9. doi: 10.1161/01.CIR.0000127953.98131.ED.
60. Summer R., Little F.F., Ouchi N., Takemura Y., Aprahamian T., Dwyer D., Fitzsimmons K., Suki B., Parameswaran H., Fine A., Walsh K. Alveolar macrophage activation and an emphysema-like phenotype in adiponectin-deficient mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2008;294(6):L1035-42. doi: 10.1152/ajplung.00397.2007.
61. Matsuda M., Shimomura I., Sata M., Arita Y., Nishida M., Maeda N., Kumada M., Okamoto Y., Nagaretani H., Nishizawa H., Kishida K., Komuro R., Ouchi N., Kihara S., Nagai R., Funahashi T., Matsuzawa Y. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *J Biol Chem.* 2002;277(40):37487-91. doi: 10.1074/jbc.M206083200.
62. Motobayashi Y., Izawa-Ishizawa Y., Ishizawa K., Orino S., Yamaguchi K., Kawazoe K., Hamano S., Tsuchiya K., Tomita S., Tamaki T. Adiponectin inhibits insulin-like growth factor-1-induced cell migration by the suppression of extracellular signal-regulated kinase 1/2 activation, but not Akt in vascular smooth muscle cells. *Hypertens Res.* 2009;32(3):188-93. doi: 10.1038/hr.2008.19.
63. Zhang W., Shu C., Li Q., Li M., Li X. Adiponectin affects vascular smooth muscle cell proliferation and apoptosis through modulation of the mitofusin-2-mediated Ras-Raf-Erk1/2 signaling pathway. *Mol Med Rep.* 2015;12(3):4703-4707. doi: 10.3892/mmr.2015.3899.
64. Ding M., Xie Y., Wagner R.J., Jin Y., Carrao A.C., Liu L.S., Guzman A.K., Powell R.J., Hwa J., Rzcuidlo E.M., Martin K.A. Adiponectin induces vascular smooth muscle cell differentiation via repression of mammalian target of rapamycin complex 1 and FoxO4. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(6):1403-10. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.216804.
65. Tanabe H., Fujii Y., Okada-Iwabu M., Iwabu M., Nakamura Y., Hosaka T., Motoyama K., Ikeda M., Wakiyama M., Terada T., Ohsawa N., Hato M., Ogasawara S., Hino T., Murata T., Iwata S., Hirata K., Kawano Y., Yamamoto M., Kimura-Someya T., Shirouzu M., Yamauchi T., Kadowaki T., Yokoyama S. Crystal structures of the human adiponectin receptors. *Nature.* 2015;520(7547):312-316. doi: 10.1038/nature14301
66. Otvos L. Jr, Haspinger E., La Russa F., Maspero F., Graziano P., Kovalszky I., Lovas S., Nama K., Hoffmann R., Knappe D., Cassone M., Wade J., Surmacz E. Design and development of a peptide-based adiponectin receptor agonist for cancer treatment. *BMC Biotechnol.* 2011;11:90. doi: 10.1186/1472-6750-11-90.
67. Sung H.K., Mitchell P.L., Gross S., Murette A., Sweeney G. ALY688 elicits adiponectin-mimetic signaling and improves insulin action in skeletal muscle cells. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2022;322(2):C151-C163. doi: 10.1152/ajpcell.00603.2020.
68. Sun L., Yang X., Li Q., Zeng P., Liu Y., Liu L., Chen Y., Yu M., Ma C., Li X., Li Y., Zhang R., Zhu Y., Miao Q.R., Han J., Duan Y. Activation of Adiponectin Receptor Regulates Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Expression and Inhibits Lesions in ApoE-Deficient Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37(7):1290-1300. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309630.
69. Xu H., Zhao Q., Song N., Yan Z., Lin R., Wu S., Jiang L., Hong S., Xie J., Zhou H., Wang R., Jiang X. AdipoR1/AdipoR2 dual agonist recovers nonalcoholic steatohepatitis and related fibrosis via endoplasmic reticulum-mitochondria axis. *Nat Commun.* 2020;11(1):5807. doi: 10.1038/s41467-020-19668-y.
70. Lee I.K., Kim G., Kim D.H., Kim B.B. PEG-BHD1028 Peptide Regulates Insulin Resistance and Fatty Acid β -Oxidation,

and Mitochondrial Biogenesis by Binding to Two Heterogeneous Binding Sites of Adiponectin Receptors, AdipoR1 and AdipoR2. *Int J Mol Sci.* 2021;22(2):884. doi: 10.3390/ijms22020884.

71. Okada-Iwabu M., Yamauchi T., Iwabu M., Honma T., Hamagami K., Matsuda K., Yamaguchi M., Tanabe H., Kimura-Someya T., Shirouzu M., Ogata H., Tokuyama K., Ueki K., Nagano T., Tanaka A., Yokoyama S., Kadowaki T. A small-molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity. *Nature.* 2013;503(7477):493-9. doi: 10.1038/nature12656.

72. Iwabu M., Okada-Iwabu M., Tanabe H., Ohuchi N., Miyata K., Kobori T., Odawara S., Kadowaki Y., Yokoyama S., Yamauchi T., Kadowaki T. AdipoR agonist increases insulin sensitivity and exercise endurance in AdipoR-humanized mice. *Commun Biol.* 2021;4(1):45. doi: 10.1038/s42003-020-01579-9.

73. Zhang Y., Zhao J., Li R., Lau W.B., Yuan Y.X., Liang B., Li R., Gao E.H., Koch W.J., Ma X.L., Wang Y.J. AdipoRon, the first orally active adiponectin receptor activator, attenuates postischemic myocardial apoptosis through both AMPK-mediated and AMPK-independent signalings. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2015;309(3):E275-82. doi: 10.1152/ajpendo.00577.2014.

74. Clain J., Couret D., Planesse C., Krejbich-Trotot P., Meilhac O., Lefebvre d'Helencourt C., Viranaicken W., Diotel N. Distribution of Adiponectin Receptors in the Brain of Adult Mouse: Effect of a Single Dose of the Adiponectin Receptor Agonist, AdipoRON, on Ischemic Stroke. *Brain Sciences.* 2022;12(5):680. <https://doi.org/10.3390/brainsci12050680>

75. Herder C., Peltonen M., Svensson P.A., Carstensen M., Jacobson P., Roden M., Sjöström L., Carlsson L. Adiponectin and bariatric surgery: associations with diabetes and cardiovascular disease in the Swedish Obese Subjects Study. *Diabetes Care.* 2014;37(5):1401-9. doi: 10.2337/dc13-1362.

76. Ohashi T., Shibata R., Morimoto T., Kanashiro M., Ishii H., Ichimiya S., Hiro T., Miyauchi K., Nakagawa Y., Yamagishi M., Ozaki Y., Kimura T., Daida H., Murohara T., Matsuzaki M. Correlation between circulating adiponectin levels and coronary plaque regression during aggressive lipid-lowering therapy in patients with acute coronary syndrome: subgroup analysis of

JAPAN-ACS study. *Atherosclerosis.* 2010;212(1):237-42. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.05.005.s

77. Gastaldelli A., Sabatini S., Carli F., Gaggini M., Bril F., Belfort-DeAguiar R., Positano V., Barb D., Kadiyala S., Harrison S., Cusi K. PPAR- γ -induced changes in visceral fat and adiponectin levels are associated with improvement of steatohepatitis in patients with NASH. *Liver Int.* 2021;41(11):2659-2670. doi: 10.1111/liv.15005.

78. Nezu U., Tsunoda S., Yoshimura H., Kuwabara T., Tomura S., Seki Y., Kaneshiro M., Kamiyama H., Harada Y., Shigematsu E., Aoki K., Yamakawa T., Ohshige K., Natsumeda Y., Terauchi Y. Pravastatin potentiates increases in serum adiponectin concentration in dyslipidemic patients receiving thiazolidinedione: the DOLPHIN study. *J Atheroscler Thromb.* 2010;17(10):1063-9. doi: 10.5551/jat.5033.

79. Li M., Xu A., Lam K.S., Cheung B.M., Tse H.F. Impact of combination therapy with amlodipine and atorvastatin on plasma adiponectin levels in hypertensive patients with coronary artery disease: combination therapy and adiponectin. *Postgrad Med.* 2011;123(6):66-71. doi: 10.3810/pgm.2011.11.2496.

80. Jin H., Liu Y., Schweikert B., Hahman H., Wang L., Imhof A., Muche R., König W., Steinacker J.M. Serial Changes in Exercise Capacity, NT-proBNP, and Adiponectin in Patients with Acute Coronary Syndrome before and after Phase II Rehabilitation as well as at the 12-Month Follow-Up. *Cardiol Res Pract.* 2022;2022:6538296. doi: 10.1155/2022/6538296.

81. Фирова Э.М., Тянянский Д.А. Адипонектин плазмы как предиктор эффективности терапии ишемической болезни сердца у пациентов с метаболическим синдромом. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2023;21(2):179-189. doi: 10.17816/RCF321745

82. Ishida M., Shimabukuro M., Yagi S., Nishimoto S., Kozuka C., Fukuda D., Soeki T., Masuzaki H., Tsutsui M., Sata M. MicroRNA-378 regulates adiponectin expression in adipose tissue: a new plausible mechanism. *PLoS One.* 2014;9(11):e111537. doi: 10.1371/journal.pone.0111537.

REFERENCES

1. Libby P., Bonow R.O., Mann D.L., Tomaselli G.F., Bhatt D., Solomon S.D., Braunwald E. *Braunwald's Heart Disease*, 12th ed. Elsevier Inc.; 2022.

2. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(5):288-298. doi: 10.1038/s41574-019-0176-8.

3. Maya-Ramos L., Gillette T.G., Hill J.A., Scherer P.E. The Role of Adipose Tissue in Cardiovascular Pathophysiology. *Cardiometab Syndr J.* 2023;3(1):52-63. <https://doi.org/10.51789/cmsj.2023.3.e9>

4. Kern P.A., Di Gregorio G.B., Lu T., Rassouli N., Ranganathan G. Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor- α expression. *Diabetes.* 2003;52(7):1779-85. doi: 10.2337/diabetes.52.7.1779.

5. Fu Y., Luo N., Klein R.L., Garvey W.T. Adiponectin promotes adipocyte differentiation, insulin sensitivity, and lipid accumulation. *J Lipid Res.* 2005;46(7):1369-79. doi: 10.1194/jlr.M400373-JLR200.

6. Kim J.Y., van de Wall E., Laplante M., Azzara A., Trujillo M.E., Hofmann S.M., Schraw T., Durand J.L., Li H., Li G., Jelicks L.A., Mehler M.F., Hui D.Y., Deshaies Y., Shulman G.I., Schwartz G.J., Scherer P.E. Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue. *J Clin Invest.* 2007;117(9):2621-37. doi: 10.1172/JCI31021.

7. Matsuura F., Oku H., Koseki M., Sandoval J.C., Yuasa-Kawase M., Tsubakio-Yamamoto K., Masuda D., Maeda N., Tsujii K., Ishigami M., Nishida M., Hirano K., Kihara S., Hori M., Shimomura I., Yamashita S. Adiponectin accelerates reverse cholesterol transport by increasing high density lipoprotein assembly in the liver. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;358(4):1091-5. doi: 10.1016/j.bbrc.2007.05.040.

8. Wang X., Chen Q., Pu H., Wei Q., Duan M., Zhang C., Jiang T., Shou X., Zhang J., Yang Y. Adiponectin improves NF-

κ B-mediated inflammation and abates atherosclerosis progression in apolipoprotein E-deficient mice. *Lipids Health Dis.* 2016;15:33. doi: 10.1186/s12944-016-0202-y.

9. Tsoo T.S. Assembly of adiponectin oligomers. *Rev Endocr Metab Disord.* 2014;15(2):125-36. doi: 10.1007/s11154-013-9256-6.

10. Takemura Y., Ouchi N., Shibata R., Arahamian T., Kirber M.T., Summer R.S., Kihara S., Walsh K. Adiponectin modulates inflammatory reactions via calreticulin receptor-dependent clearance of early apoptotic bodies. *J Clin Invest.* 2007;117(2):375-86. doi: 10.1172/JCI29709.

11. Yamauchi T., Iwabu M., Okada-Iwabu M., Kadowaki T. Adiponectin receptors: a review of their structure, function and how they work. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014;28(1):15-23. doi: 10.1016/j.beem.2013.09.003.

12. Scherer P.E., Williams S., Fogliano M., Baldini G., Lodish H.F. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem.* 1995;270(45):26746-9. doi: 10.1074/jbc.270.45.26746.

13. Ding M., Carrão A.C., Wagner R.J., Xie Y., Jin Y., Rzucidlo E.M., Yu J., Li W., Tellides G., Hwa J., Arahamian T.R., Martin K.A. Vascular smooth muscle cell-derived adiponectin: a paracrine regulator of contractile phenotype. *J Mol Cell Cardiol.* 2012;52(2):474-84. doi: 10.1016/j.yjmcc.2011.09.008.

14. Wong W.T., Tian X.Y., Xu A., Yu J., Lau C.W., Hoo R.L., Wang Y., Lee V.W., Lam K.S., Vanhoutte P.M., Huang Y. Adiponectin is required for PPAR γ -mediated improvement of endothelial function in diabetic mice. *Cell Metab.* 2011;14(1):104-15. doi: 10.1016/j.cmet.2011.05.009.

15. Wedellová Z., Dietrich J., Siklová-Vítková M., Kološťová K., Kováčiková M., Dušková M., Brož J., Vedral T., Stích V., Polák J. Adiponectin inhibits spontaneous and catecholamine-induced lipolysis in human adipocytes of non-obese subjects through AMPK-dependent mechanisms. *Physiol Res.* 2011;60(1):139-48.

doi: 10.33549/physiolres.931863.

16. Yamauchi T., Kamon J., Waki H., Terauchi Y., Kubota N., Hara K., Mori Y., Ide T., Murakami K., Tsuboyama-Kasaoka N., Ezaki O., Akanuma Y., Gavrilova O., Vinson C., Reitman M.L., Kagechika H., Shudo K., Yoda M., Nakano Y., Tobe K., Nagai R., Kimura S., Tomita M., Froguel P., Kadowaki T. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med.* 2001;7(8):941-6. doi: 10.1038/90984.

17. Bruce C.R., Mertz V.A., Heigenhauser G.J.F., Dyck D.J. The stimulatory effect of globular adiponectin on insulin-stimulated glucose uptake and fatty acid oxidation is impaired in skeletal muscle from obese subjects. *Diabetes.* 2005;54:3154-3160. doi: 10.2337/diabetes.54.11.3154.

18. Tanyanskiy D.A., Shavva V.S., Dizhe E.B., Oleinikova G.N., Lizunov A.V., Nekrasova E.V., Mogilenko D.A., Larionova E.E., Orlov S.V., Denisenko A.D. Adiponectin Stimulates Apolipoprotein A-I Gene Expression in HepG2 Cells via AMPK, PPAR α , and LXRs Signaling Mechanisms. *Biochemistry (Mosc).* 2022;87(11):1252-1259. doi: 10.1134/S0006297922110049.

19. Tschritter O., Fritsche A., Thamer C., Haap M., Shirkavand F., Rahe S., Staiger H., Maerker E., Häring H., Stumvoll M. Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism. *Diabetes.* 2003;52(2):239-43. doi: 10.2337/diabetes.52.2.239.

20. Zhou L., Deepa S.S., Etzler J.C., Ryu J., Mao X., Fang Q., Liu D.D., Torres J.M., Jia W., Lechleiter J.D., Liu F., Dong L.Q. Adiponectin activates AMP-activated protein kinase in muscle cells via APPL1/LKB1-dependent and phospholipase C/Ca $^{2+}$ /Ca $^{2+}$ /calmodulin-dependent protein kinase kinase-dependent pathways. *J Biol Chem.* 2009;284(33):22426-22435. doi: 10.1074/jbc.M109.028357.

21. Mao X., Kikani C.K., Riojas R.A., Langlais P., Wang L., Ramos F.J., Fang Q., Christ-Roberts C.Y., Hong J.Y., Kim R.Y., Liu F., Dong L.Q. APPL1 binds to adiponectin receptors and mediates adiponectin signalling and function. *Nat Cell Biol.* 2006;8(5):516-23. doi: 10.1038/ncb1404.

22. Yoon Y.S., Ryu D., Lee M.W., Hong S., Koo S.H. Adiponectin and thiazolidinedione targets CRTC2 to regulate hepatic gluconeogenesis. *Exp Mol Med.* 2009;41(8):577-583. <https://doi.org/10.3858/emm.2009.41.8.063>

23. Hug C., Wang J., Ahmad N.S., Bogan J.S., Tsao T.S., Lodish H.F. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(28):10308-13. doi: 10.1073/pnas.0403382101.

24. Matsuda K., Fujishima Y., Maeda N., Mori T., Hirata A., Sekimoto R., Tsushima Y., Masuda S., Yamaoka M., Inoue K., Nishizawa H., Kita S., Ranscht B., Funahashi T., Shimomura I. Positive feedback regulation between adiponectin and T-cadherin impacts adiponectin levels in tissue and plasma of male mice. *Endocrinology.* 2015;156(3):934-46. doi: 10.1210/en.2014-1618.

25. Wang Y., Zheng A., Yan Y., Song F., Kong Q., Qin S., Zhang D. Association between HMW adiponectin, HMW-total adiponectin ratio and early-onset coronary artery disease in Chinese population. *Atherosclerosis.* 2014;235(2):392-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.910.

26. Wu Z.J., Cheng Y.J., Gu W.J., Gu W.J., Aung L.H. Adiponectin is associated with increased mortality in patients with already established cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism.* 2014;63(9):1157-66. doi: 10.1016/j.metabol.2014.05.001.

27. Okamoto Y., Kihara S., Ouchi N., Nishida M., Arita Y., Kumada M., Ohashi K., Sakai N., Shimomura I., Kobayashi H., Terasaka N., Inaba T., Funahashi T., Matsuzawa Y. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation.* 2002;106(22):2767-70. doi: 10.1161/01.cir.0000042707.50032.19.

28. Yamauchi T., Kamon J., Waki H., Imai Y., Shimozawa N., Hioki K., Uchida S., Ito Y., Takakuwa K., Matsui J., Takata M., Eto K., Terauchi Y., Komada K., Tsunoda M., Murakami K., Ohnishi Y., Naitoh T., Yamamura K., Ueyama Y., Froguel P., Kimura S., Nagai R., Kadowaki T. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis. *J Biol Chem.* 2003;278(4):2461-8. doi: 10.1074/jbc.M209033200.

29. van Stijn C.M., Kim J., Barish G.D., Tietge U.J., Tangirala

R.K. Adiponectin expression protects against angiotensin II-mediated inflammation and accelerated atherosclerosis. *PLoS One.* 2014;9(1):e86404. doi: 10.1371/journal.pone.0086404.

30. Li L., Cai X.J., Feng M., Rong Y.Y., Zhang Y., Zhang M. Effect of adiponectin overexpression on stability of preexisting plaques by inducing prolyl-4-hydroxylase expression. *Circ J.* 2010;74(3):552-9. doi: 10.1253/circj.cj-09-0304.

31. Okamoto Y., Folco E.J., Minami M., Wara A.K., Feinberg M.W., Sukhova G.K., Colvin R.A., Kihara S., Funahashi T., Luster A.D., Libby P. Adiponectin inhibits the production of CXC receptor 3 chemokine ligands in macrophages and reduces T-lymphocyte recruitment in atherogenesis. *Circ Res.* 2008;102(2):218-25. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.107.164988.

32. Nawrocki A.R., Hofmann S.M., Teupser D., Basford J.E., Durand J.L., Jelicks L.A., Woo C.W., Kuriakose G., Factor S.M., Tanowitz H.B., Hui D.Y., Tabas I., Scherer P.E. Lack of association between adiponectin levels and atherosclerosis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(6):1159-65. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.195826.

33. Li C.J., Sun H.W., Zhu F.L., Chen L., Rong Y.Y., Zhang Y., Zhang M. Local adiponectin treatment reduces atherosclerotic plaque size in rabbits. *J Endocrinol.* 2007;193(1):137-45. doi: 10.1677/JOE-06-0173.

34. Cai X., Li X., Li L., Huang X.Z., Liu Y.S., Chen L., Zhang K., Wang L., Li X., Song J., Li S., Zhang Y., Zhang M. Adiponectin reduces carotid atherosclerotic plaque formation in ApoE $^{-/-}$ mice: roles of oxidative and nitrosative stress and inducible nitric oxide synthase. *Mol Med Rep.* 2015;11(3):1715-21. doi: 10.3892/mmr.2014.2947.

35. Gasbarrino K., Zheng H., Hafiane A., Veinot J.P., Lai C., Daskalopoulou S.S. Decreased Adiponectin-Mediated Signaling Through the AdipoR2 Pathway Is Associated With Carotid Plaque Instability. *Stroke.* 2017;48(4):915-924. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015145.

36. Tanyanskiy D.A., Pigarevskii P.V., Maltseva S.V., Denisenko A.D. Immunohistochemical analysis of adiponectin in atherosclerotic lesions of human aorta. *ARYA Atheroscler.* 2019;15(4):179-84. doi: 10.22122/arya.v15i4.1873.

37. Tanyanskiy D.A., Pigarevskiy P.V., Maltseva S.V., Malashicheva A.B., Docshin P.M., Uspensky V.E., Lizunov A.V., Orlov S.V., Maltseva O.N., Ageeva E.V., Denisenko A.D. Adiponectin in normal and atherosclerotic intima of human aorta. *Arkhiv Patologii.* 2022;84(6):16-22. doi: 10.17116/patol20228406116. (In Russian).

38. Kostopoulos C.G., Spiroglou S.G., Varakis J.N., Apostolakis E., Papadaki H.H. Adiponectin/T-cadherin and apelin/APJ expression in human arteries and periadventitial fat: implication of local adipokine signaling in atherosclerosis? *Cardiovasc Pathol.* 2014;23(3):131-8. doi: 10.1016/j.carpath.2014.02.003.

39. Xu S.Q., Mahadev K., Wu X., Fuchsel L., Donnelly S., Scalia R.G., Goldstein B.J. Adiponectin protects against angiotensin II or tumor necrosis factor alpha-induced endothelial cell monolayer hyperpermeability: role of cAMP/PKA signaling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(5):899-905. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.163634.

40. Tanyanskiy D.A., Maltseva O.N., Trulioff A.S., Saginbaev U.R., Evstigneeva P.E., Voronkina I.V., Smagina L.V., Ivanova A.A., Dmitrieva A.A., Ageeva E.V., Sall T.S., Denisenko A.D. The influence of adiponectin on transport of low-density lipoproteins through human endothelial cells monolayer in vitro. *Bull Exp Biol Med.* 2023;176(8):192-197. doi: 10.47056/0365-9615-2023-176-8-192-197. (In Russian)

41. Hattori Y., Hattori S., Kasai K. Globular adiponectin activates nuclear factor-kappaB in vascular endothelial cells, which in turn induces expression of proinflammatory and adhesion molecule genes. *Diabetes Care.* 2006;29(1):139-41. doi: 10.2337/diacare.29.1.139.

42. Addabbo F., Nacci C., De Benedictis L., Leo V., Tarquinio M., Quon M.J., Montagnani M. Globular adiponectin counteracts VCAM-1-mediated monocyte adhesion via AdipoR1/NF- κ B/COX-2 signaling in human aortic endothelial cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011;301(6):E1143-54. doi: 10.1152/ajpendo.00208.2011.

43. Lee Y.A., Ji H.I., Lee S.H., Hong S.J., Yang H.I., Chul Yoo M., Kim K.S. The role of adiponectin in the production of IL-6,

- IL-8, VEGF and MMPs in human endothelial cells and osteoblasts: implications for arthritic joints. *Exp Mol Med.* 2014;46(1):e72. doi: 10.1038/emmm.2013.141.
44. Wang Y., Wang X., Lau W.B., Yuan Y., Booth D., Li J.J., Scalia R., Preston K., Gao E., Koch W., Ma X.L. Adiponectin inhibits tumor necrosis factor- α -induced vascular inflammatory response via caveolin-mediated ceramidase recruitment and activation. *Circ Res.* 2014;114(5):792-805. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302439.
45. Bråkenhielm E., Veitonmäki N., Cao R., Kihara S., Matsuzawa Y., Zhivotovsky B., Funahashi T., Cao Y. Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(8):2476-81. doi: 10.1073/pnas.0308671100.
46. Mahadev K., Wu X., Donnelly S., Ouedraogo R., Eckhart A.D., Goldstein B.J. Adiponectin inhibits vascular endothelial growth factor-induced migration of human coronary artery endothelial cells. *Cardiovasc Res.* 2008;78(2):376-84. doi: 10.1093/cvr/cvn034.
47. Ouchi N., Kobayashi H., Kihara S., Kumada M., Sato K., Inoue T., Funahashi T., Walsh K. Adiponectin stimulates angiogenesis by promoting cross-talk between AMP-activated protein kinase and Akt signaling in endothelial cells. *J Biol Chem.* 2004;279(2):1304-9. doi: 10.1074/jbc.M310389200.
48. Shibata R., Ouchi N., Kihara S., Sato K., Funahashi T., Walsh K. Adiponectin stimulates angiogenesis in response to tissue ischemia through stimulation of amp-activated protein kinase signaling. *J Biol Chem.* 2004;279(27):28670-4. doi: 10.1074/jbc.M402558200.
49. Alvarez G., Visitación Bartolomé M., Miana M., Jurado-López R., Martín R., Zuluaga P., Martínez-Martínez E., Nieto M.L., Alvarez-Sala L.A., Millán J., Lahera V., Cachofeiro V. The effects of adiponectin and leptin on human endothelial cell proliferation: a live-cell study. *J Vasc Res.* 2012;49(2):111-22. doi: 10.1159/000332332.
50. Adya R., Tan B.K., Chen J., Randeve H.S. Protective actions of globular and full-length adiponectin on human endothelial cells: novel insights into adiponectin-induced angiogenesis. *J Vasc Res.* 2012;49(6):534-43. doi: 10.1159/000338279.
51. Tian L., Luo N., Zhu X., Chung B.H., Garvey W.T., Fu Y. Adiponectin-AdipoR1/2-APPL1 signaling axis suppresses human foam cell formation: differential ability of AdipoR1 and AdipoR2 to regulate inflammatory cytokine responses. *Atherosclerosis.* 2012;221(1):66-75. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.12.014.
52. Tsubakio-Yamamoto K., Matsuura F., Koseki M., Oku H., Sandoval J.C., Inagaki M., Nakatani K., Nakaoka H., Kawase R., Yuasa-Kawase M., Masuda D., Ohama T., Maeda N., Nakagawa-Toyama Y., Ishigami M., Nishida M., Kihara S., Shimomura I., Yamashita S. Adiponectin prevents atherosclerosis by increasing cholesterol efflux from macrophages. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008;375(3):390-4. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.08.009.
53. Haugen F., Drevon C.A. Activation of nuclear factor-kappaB by high molecular weight and globular adiponectin. *Endocrinology.* 2007;148(11):5478-86. doi: 10.1210/en.2007-0370.
54. Kyriazi E., Tsiotra P.C., Boutati E., Ikonomidis I., Fountoulaki K., Maratou E., Lekakis J., Dimitriadis G., Kremastinos D.T., Raptis S.A. Effects of adiponectin in TNF- α , IL-6, and IL-10 cytokine production from coronary artery disease macrophages. *Horm Metab Res.* 2011;43(8):537-44. doi: 10.1055/s-0031-1277227.
55. Folco E.J., Rocha V.Z., López-Illasaca M., Libby P. Adiponectin inhibits pro-inflammatory signaling in human macrophages independent of interleukin-10. *J Biol Chem.* 2009;284(38):25569-75. doi: 10.1074/jbc.M109.019786.
56. Lovren F., Pan Y., Quan A., Szmitko P.E., Singh K.K., Shukla P.C., Gupta M., Chan L., Al-Omran M., Teoh H., Verma S. Adiponectin primes human monocytes into alternative anti-inflammatory M2 macrophages. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010;299(3):H656-63. doi: 10.1152/ajpheart.00115.2010.
57. Mandal P., Pratt B.T., Barnes M., McMullen M.R., Nagy L.E. Molecular mechanism for adiponectin-dependent M2 macrophage polarization: link between the metabolic and innate immune activity of full-length adiponectin. *J Biol Chem.* 2011;286(15):13460-9. doi: 10.1074/jbc.M110.204644.
58. Bi Y., Chen J., Hu F., Liu J., Li M., Zhao L. M2 Macrophages as a Potential Target for Antiatherosclerosis Treatment. *Neural Plast.* 2019;2019:6724903. doi: 10.1155/2019/6724903.
59. Kumada M., Kihara S., Ouchi N., Kobayashi H., Okamoto Y., Ohashi K., Maeda K., Nagaretani H., Kishida K., Maeda N., Nagasawa A., Funahashi T., Matsuzawa Y. Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages. *Circulation.* 2004;109(17):2046-9. doi: 10.1161/01.CIR.0000127953.98131.ED.
60. Summer R., Little F.F., Ouchi N., Takemura Y., Aprahamian T., Dwyer D., Fitzsimmons K., Suki B., Parameswaran H., Fine A., Walsh K. Alveolar macrophage activation and an emphysema-like phenotype in adiponectin-deficient mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2008;294(6):L1035-42. doi: 10.1152/ajplung.00397.2007.
61. Matsuda M., Shimomura I., Sata M., Arita Y., Nishida M., Maeda N., Kumada M., Okamoto Y., Nagaretani H., Nishizawa H., Kishida K., Komuro R., Ouchi N., Kihara S., Nagai R., Funahashi T., Matsuzawa Y. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *J Biol Chem.* 2002;277(40):37487-91. doi: 10.1074/jbc.M206083200.
62. Motobayashi Y., Izawa-Ishizawa Y., Ishizawa K., Orino S., Yamaguchi K., Kawazoe K., Hamano S., Tsuchiya K., Tomita S., Tamaki T. Adiponectin inhibits insulin-like growth factor-1-induced cell migration by the suppression of extracellular signal-regulated kinase 1/2 activation, but not Akt in vascular smooth muscle cells. *Hypertens Res.* 2009;32(3):188-93. doi: 10.1038/hr.2008.19.
63. Zhang W., Shu C., Li Q., Li M., Li X. Adiponectin affects vascular smooth muscle cell proliferation and apoptosis through modulation of the mitofusin-2-mediated Ras-Raf-Erk1/2 signaling pathway. *Mol Med Rep.* 2015;12(3):4703-4707. doi: 10.3892/mmr.2015.3899.
64. Ding M., Xie Y., Wagner R.J., Jin Y., Carrao A.C., Liu L.S., Guzman A.K., Powell R.J., Hwa J., Rzucidlo E.M., Martin K.A. Adiponectin induces vascular smooth muscle cell differentiation via repression of mammalian target of rapamycin complex 1 and FoxO4. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(6):1403-10. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.216804.
65. Tanabe H., Fujii Y., Okada-Iwabuchi M., Iwabuchi M., Nakamura Y., Hosaka T., Motoyama K., Ikeda M., Wakiyama M., Terada T., Ohsawa N., Hato M., Ogasawara S., Hino T., Murata T., Iwata S., Hirata K., Kawano Y., Yamamoto M., Kimura-Someya T., Shirouzu M., Yamauchi T., Kadowaki T., Yokoyama S. Crystal structures of the human adiponectin receptors. *Nature.* 2015;520(7547):312-316. doi: 10.1038/nature14301.
66. Otvos L. Jr, Haspinger E., La Russa F., Maspero F., Graziano P., Kovalszky I., Lovas S., Nama K., Hoffmann R., Knappe D., Cassone M., Wade J., Surmacz E. Design and development of a peptide-based adiponectin receptor agonist for cancer treatment. *BMC Biotechnol.* 2011;11:90. doi: 10.1186/1472-6750-11-90.
67. Sung H.K., Mitchell P.L., Gross S., Marette A., Sweeney G. ALY688 elicits adiponectin-mimetic signaling and improves insulin action in skeletal muscle cells. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2022;322(2):C151-C163. doi: 10.1152/ajpcell.00603.2020.
68. Sun L., Yang X., Li Q., Zeng P., Liu Y., Liu L., Chen Y., Yu M., Ma C., Li X., Li Y., Zhang R., Zhu Y., Miao Q.R., Han J., Duan Y. Activation of Adiponectin Receptor Regulates Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Expression and Inhibits Lesions in ApoE-Deficient Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37(7):1290-1300. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309630.
69. Xu H., Zhao Q., Song N., Yan Z., Lin R., Wu S., Jiang L., Hong S., Xie J., Zhou H., Wang R., Jiang X. AdipoR1/AdipoR2 dual agonist recovers nonalcoholic steatohepatitis and related fibrosis via endoplasmic reticulum-mitochondria axis. *Nat Commun.* 2020;11(1):5807. doi: 10.1038/s41467-020-19668-y.
70. Lee I.K., Kim G., Kim D.H., Kim B.B. PEG-BHD1028 Peptide Regulates Insulin Resistance and Fatty Acid β -Oxidation, and Mitochondrial Biogenesis by Binding to Two Heterogeneous Binding Sites of Adiponectin Receptors, AdipoR1 and AdipoR2. *Int J Mol Sci.* 2021;22(2):884. doi: 10.3390/ijms22020884.
71. Okada-Iwabuchi M., Yamauchi T., Iwabuchi M., Honma T., Hamagami K., Matsuda K., Yamaguchi M., Tanabe H., Kimura-Someya T., Shirouzu M., Ogata H., Tokuyama K., Ueki K., Nagano T., Tanaka A., Yokoyama S., Kadowaki T. A small-molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity. *Nature.*

2013;503(7477):493-9. doi: 10.1038/nature12656.

72. Iwabu M., Okada-Iwabu M., Tanabe H., Ohuchi N., Miyata K., Kobori T., Odawara S., Kadowaki Y., Yokoyama S., Yamauchi T., Kadowaki T. AdipoR agonist increases insulin sensitivity and exercise endurance in AdipoR-humanized mice. *Commun Biol.* 2021;4(1):45. doi: 10.1038/s42003-020-01579-9.

73. Zhang Y., Zhao J., Li R., Lau W.B., Yuan Y.X., Liang B., Li R., Gao E.H., Koch W.J., Ma X.L., Wang Y.J. AdipoRon, the first orally active adiponectin receptor activator, attenuates postischemic myocardial apoptosis through both AMPK-mediated and AMPK-independent signalings. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2015;309(3):E275-82. doi: 10.1152/ajpendo.00577.2014.

74. Clain J., Couret D., Planesse C., Krejbich-Trotot P., Meilhac O., Lefebvre d'Hellencourt C., Viranaicken W., Diotel N. Distribution of Adiponectin Receptors in the Brain of Adult Mouse: Effect of a Single Dose of the Adiponectin Receptor Agonist, AdipoRON, on Ischemic Stroke. *Brain Sciences.* 2022;12(5):680. <https://doi.org/10.3390/brainsci12050680>

75. Herder C., Peltonen M., Svensson P.A., Carstensen M., Jacobson P., Roden M., Sjöström L., Carlsson L. Adiponectin and bariatric surgery: associations with diabetes and cardiovascular disease in the Swedish Obese Subjects Study. *Diabetes Care.* 2014;37(5):1401-9. doi: 10.2337/dc13-1362.

76. Ohashi T., Shibata R., Morimoto T., Kanashiro M., Ishii H., Ichimiya S., Hiro T., Miyauchi K., Nakagawa Y., Yamagishi M., Ozaki Y., Kimura T., Daida H., Murohara T., Matsuzaki M. Correlation between circulating adiponectin levels and coronary plaque regression during aggressive lipid-lowering therapy in patients with acute coronary syndrome: subgroup analysis of JAPAN-ACS study. *Atherosclerosis.* 2010;212(1):237-42. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.05.005.s

77. Gastaldelli A., Sabatini S., Carli F., Gaggini M., Bril F., Belfort-DeAguiar R., Positano V., Barb D., Kadiyala S., Harrison

S., Cusi K. PPAR- γ -induced changes in visceral fat and adiponectin levels are associated with improvement of steatohepatitis in patients with NASH. *Liver Int.* 2021;41(11):2659-2670. doi: 10.1111/liv.15005.

78. Nezu U., Tsunoda S., Yoshimura H., Kuwabara T., Tomura S., Seki Y., Kaneshiro M., Kamiyama H., Harada Y., Shigematsu E., Aoki K., Yamakawa T., Ohshige K., Natsumeda Y., Terauchi Y. Pravastatin potentiates increases in serum adiponectin concentration in dyslipidemic patients receiving thiazolidinedione: the DOLPHIN study. *J Atheroscler Thromb.* 2010;17(10):1063-9. doi: 10.5551/jat.5033.

79. Li M., Xu A., Lam K.S., Cheung B.M., Tse H.F. Impact of combination therapy with amlodipine and atorvastatin on plasma adiponectin levels in hypertensive patients with coronary artery disease: combination therapy and adiponectin. *Postgrad Med.* 2011;123(6):66-71. doi: 10.3810/pgm.2011.11.2496.

80. Jin H., Liu Y., Schweikert B., Hahman H., Wang L., Imhof A., Muche R., König W., Steinacker J.M. Serial Changes in Exercise Capacity, NT-proBNP, and Adiponectin in Patients with Acute Coronary Syndrome before and after Phase II Rehabilitation as well as at the 12-Month Follow-Up. *Cardiol Res Pract.* 2022;2022:6538296. doi: 10.1155/2022/6538296.

81. Firova E.M., Tanyanskiy D.A. Plasma adiponectin as a predictor of the effectiveness of coronary heart disease therapy in patients with metabolic syndrome. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2023;21(2):179-189. doi: 10.17816/RCF321745 (In Russian)

82. Ishida M., Shimabukuro M., Yagi S., Nishimoto S., Kozuka C., Fukuda D., Soeki T., Masuzaki H., Tsutsui M., Sata M. MicroRNA-378 regulates adiponectin expression in adipose tissue: a new plausible mechanism. *PLoS One.* 2014;9(11):e111537. doi: 10.1371/journal.pone.0111537.

Для цитирования: Таянский Д.А. Роль адипонектина в атерогенезе: фундаментальные аспекты и перспективы трансляции в клиническую практику. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2024;13(1): 179-195. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-1-179-195

To cite: Tanyanskiy D.A. Role of adiponectin in atherogenesis: fundamental aspects and perspectives in translation into clinical practice. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2024;13(1): 179-195. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-1-179-195