

О. Я. Бабак, Н. А. Кравченко, Е. В. Колесникова

Государственное учреждение “Институт терапии им. Л. Т. Малой НАМН Украины”,  
61039 Харьков

## ГИПОАДИПОНЕКТИНЕМΙΑ — КЛЮЧЕВОЙ ФАКТОР РИСКА НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ (обзор литературы)

(Представлено чл.-кор. НАМН Украины Н. В. Харченко)

В последнее время неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) рассматривают как дополнительный и независимый фактор риска развития сахарного диабета 2 типа (СД-2) и сердечно-сосудистой патологии. Адипонектин (АН) синтезируется адипозной тканью и вызывает повышенный интерес, так как его уровень коррелирует с инсулинорезистентностью, риском развития СД-2 и содержанием жира в ткани печени. В печени АН предотвращает аккумуляцию жира путем повышения  $\beta$ -окисления жирных кислот и/или снижая их синтез *de novo* гепатоцитами. Кроме того, АН играет защитную роль при воспалении и фиброзе печени. Резистентность и чувствительность к АН зависят от состояния его рецептора *AdipoR2* и определяют прогрессирование НАЖБП. Рецептор *AdipoR2* печени может быть перспективной мишенью при лечении НАЖБП.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз, стеатогепатит, ожирение, адипонектин, инсулинорезистентность.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) характеризуется спектром синдромов от простого стеатоза до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. Среди европейских популяций распространенность НАЖБП составляет 15-40 %. В последние годы она значительно возросла в связи с ростом ожирения (НАЖБП встречается у 60-95 % лиц с ожирением) [15]. Заболевание медленно прогрессирует к НАСГ и циррозу, но значительно чаще последствием накопления жира в печени является риск развития сердечно-сосудистых осложнений [21-23]. Стеатоз печени рассматривают как манифестацию метаболического синдрома (МС) и связывают с инсулинорезистентностью (ИР), центральным типом ожирения, гипертензией, дислипидемией, сахарным диабетом 2 типа (СД-2) и атеросклерозом [2,26]. НАЖБП является высокоинформативным предиктором развития метаболи-

ческих нарушений и сердечно-сосудистых событий по сравнению с ожирением [21-23].

Висцеральная жировая ткань отличается высокой метаболической активностью, модулирующей метаболические процессы в мозге, печени, мышцах и сердечно-сосудистой системе [2,10,14]. Висцеральный жир играет ключевую роль в развитии НАЖБП и коррелирует с активностью аланинаминотрансферазы среди лиц с ожирением [10,21,22]. Важность висцерального жира в патогенезе НАЖБП доказана в эксперименте, в результате которого продемонстрировано повышение чувствительности печени к инсулину и реверсия стеатоза [5]. Нарушение баланса секреции жировой тканью про- и противовоспалительных цитокинов объясняет основные патогенетические механизмы развития НАЖБП [10,11]. У пациентов с липодистрофией инъекция лептина устраняет симптомы стеатоза [9,13]. В то же время, НАЖБП, вызванная ожирением, спрово-

О. Я. Бабак — директор института, д.м.н., профессор (info@therapy.gov.ua)

Н. А. Кравченко — с.н.с. отдела иммуноферментных методов исследования, к.б.н.

Е. В. Колесникова — с.н.с. отдела заболеваний печени и желудочно-кишечного тракта, к.м.н.

© О. Я. Бабак, Н. А. Кравченко, Е. В. Колесникова, 2012.

ждается повышением уровня сывороточного лептина, но печень при этом остается устойчивой к антистеатозному эффекту лептина [6]. Провоспалительный адипокин — фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) — влияет на сигнальные пути инсулина, способствует развитию стеатоза и может играть причинную роль в патогенезе НАСГ. Циркулирующий уровень ФНО- $\alpha$  и экспрессия его рецепторов при НАСГ повышены. Нейтрализация активности ФНО- $\alpha$  улучшает состояние при стеатозе у экспериментальных животных [8]. В отличие от лептина и ФНО- $\alpha$ , адипонектин (АН) оказывает более сложное влияние на патогенез НАЖБП/НАСГ [2,11,16,19]. Уровень АН в сыворотке крови снижается при ожирении. Результаты многочисленных популяционных исследований идентифицируют АН как независимый фактор риска НАЖБП и дисфункции печени. По сравнению с контролем уровень АН в сыворотке крови более чем на 50 % снижен у пациентов с НАСГ. В процессе развития НАЖБП (от простого стеатоза к НАСГ) экспрессия АН снижается на 20–40 %. Среди лиц с НАСГ низкий уровень АН ассоциируется с более высокой степенью воспаления и отрицательно коррелирует с количеством жира печени при СД-2. *J. M. Hui* и соавт. была установлена прямая связь между гипoadипонектиемией и НАСГ независимо от ИР [8]. Предполагают, что АН отвечает за аккумуляцию жира в печени и модулирует постпрандиальный метаболизм липопротеинов [19].

АН проявляет защитные свойства при повреждениях печени, вызванных различными факторами ( $\text{CCl}_4$ , липополисахариды, фармакологические агенты, лигатура желчных протоков и др.) [12,16–18]. В моделях на животных с алкогольным и неалкогольным стеатогепатитом экзогенный АН снижает гепатомегалию, содержание жира в печени, воспаление, экспрессию и концентрацию ФНО- $\alpha$ . Эти данные о свойствах АН являются многообещающими в плане его использования как терапевтического средства для коррекции метаболических нарушений, связанных с ИР.

АН (*Acrp30*, *AdipoQ*, *apM1* или *GBP28*) у животных и человека впервые был идентифицирован независимо четырьмя группами исследователей и привлек пристальное внимание благодаря многочисленным благоприятным метаболическим и кардиоваскулярным эффектам. Гипoadипонектиемия является ключевым этиологическим фактором, отвечающим за многие патологические состояния, связанные с ожирением [4]. Как фактор, повышающий чувствительность к инсулину, АН предотвращает метаболические нарушения при ожирении, в том числе гипертензию, атеросклероз, НАЖБП, НАСГ, сердечную недостаточность, воспаление и

некоторые виды рака [26–28,31].

Гепатопротективная активность АН показана многими клиническими и экспериментальными исследованиями [1,4,12,16–18,28,31]. Снижение сывороточного уровня АН рассматривают как независимый фактор риска НАЖБП и дисфункции печени у человека. У животных повышение уровня циркулирующего АН фармакологическими или генетическими агентами значительно уменьшает выраженность гепатомегалии, стеатоза и некрова-спаления, связанных с различными заболеваниями печени. У мышей с оглушенным геном АН выявляют стеатоз печени и дисфункцию митохондрий, усиливающих уязвимость к вторичным повреждениям печени, индуцированных ожирением и другими причинами [28–30,32]. Активно исследуются молекулярные и структурные клеточные механизмы, влияющие на гепатопротективные свойства АН [19,27,31].

Воспалительные цитокины являются ключевыми медиаторами воспаления печени, клеточной смерти, фиброза, а также регенерации после повреждения печени. Уровень АН отрицательно коррелирует с медиаторами воспаления — интерлейкином (ИЛ)-6, С-реактивным белком и положительно — с уровнем противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10) [31]. АН улучшает состояние при НАСГ, подавляя активацию клеток Купфера (КК) и звездчатых клеток печени (ЗКП), подавляет экспрессию ФНО- $\alpha$ , стимулированную липополисахаридами, и индуцирует экспрессию ИЛ-10. Ингибирование воспалительных реакций АН частично опосредуется снижением транслокации ядерного фактора каппа В (*NF- $\kappa$ B*) в ядро [8]. У лиц с НАЖБП уровень АН отрицательно коррелирует с тяжестью фиброза печени и воспалением [8,19]. Оценивая влияние АН на ЗКП, которые являются ключевым промотором фиброза печени, *M. Adachi* и соавт. установили, что АН ингибирует пролиферацию ЗКП дозозависимым способом *in vitro* [1].

Противовоспалительные эффекты АН в макрофагах осуществляются через сигнальный путь рецептора *TLR-4*, но механизмы, отвечающие за подавление АН *TLR-4*-опосредованного воспалительного ответа, неизвестны [29].

Большинство биологических эффектов АН опосредуются АМР-активируемой протеинкиназой (АМРК) — основной мишенью терапии при метаболических и сердечно-сосудистых заболеваниях, связанных с ожирением [1,2,4,27].

АН структурно подобен семейству белков комплемента *1q*, способных формировать гомомультимеры. АН секретируется тремя олигомерными изоформами: низкомолекулярный тример (*LMW*), гексамер (*MMW*) и высокомолекулярный олигомер-

ный комплекс (*HMW*) [25]. Олигомерные изоформы АН отличаются биологическими свойствами и активируют различные сигнальные пути тканей-мишеней. Олигомер *HMW* АН является основной активной формой, повышающей чувствительность к инсулину, в то время как исходная форма этого адипокина оказывает центральное действие.

Соотношения между изоформами АН среди лиц с ожирением и без ожирения значительно отличаются. Относительно низкая концентрация *HMW* форм АН среди лиц с ожирением связана с метаболическими осложнениями. Повышение глитазоны величины соотношения *HMW*/общий АН (но не общего АН) коррелирует с улучшением чувствительности к инсулину у экспериментальных животных и у пациентов с СД-2. Снижение массы тела селективно повышает уровень *HMW*, но не тримерных или гексамерных комплексов [30]. Установлена отрицательная корреляция между активностью аланинаминотрансферазы и уровнем *HMW*-изоформы АН. Результаты, полученные *in vitro* и в эксперименте, свидетельствуют о роли олигомера *HMW* как основной активной формы АН в ткани печени. Рекombинантный АН, способный формировать *HMW*-олигомер, снижает гипергликемию у мышей с диабетом, ингибируя продукцию глюкозы печенью. Внутривенное введение *HMW*-изоформы АН (но не гексамера) ведет к дозозависимому снижению уровня глюкозы в сыворотке крови. Для повышения чувствительности к инсулину и подавления глюконеогенеза в первичных гепатоцитах необходимо формирование *HMW*-олигомеров. Инъекция рекомбинантного *HMW*-олигомера активирует AMPK в печени, а хроническая инфузия вызывает пролонгированное снижение гипергликемии и ИР у мышей *db/db* с диабетом [1]. Результаты экспериментальных исследований согласуются с клиническими данными и подтверждают корреляцию соотношения *HMW*/общий АН с чувствительностью печени к инсулину. Кроме повышения чувствительности к инсулину у мышей с ожирением *HMW*-олигомер АН снижает риск стеатоза, индуцированного диетой с высоким содержанием жиров, ингибирует высвобождение аполипопротеинов *B* и *E* из гепатоцитов человека [27]. Изоформа *HMW* дозозависимо подавляет пролиферацию ЗКП, индуцированную факторами роста [1].

Рецепторы АН (*AdipoR1* и *AdipoR2*) экспрессируются различными типами тканей. *AdipoR1* экспрессируется преимущественно в скелетных мышцах, а *AdipoR2* — в печени. Исследования физиологической роли *AdipoR1* и *AdipoR2* проводились на мышцах с оглушенными генами этих рецепторов (*ADIPOR1* и *ADIPOR2*), которые показали ассоциацию с умеренной степенью ИР, повышенным

содержанием триглицеридов в мышцах, воспалением и окислительным стрессом [28]. Эти данные подтверждают ведущую роль *AdipoR1* и *AdipoR2* в регулировании АН метаболизма липидов и глюкозы. Роль экспрессии этих рецепторов при НАЖБП окончательно не выяснена.

АН повышает активность AMPK в скелетных мышцах, печени, эндотелии, адипоцитах и мозге [1]. Активация AMPK АН осуществляется с помощью адапторного белка APPL1 (*Adaptor Protein, Phosphotyrosine interaction, PH domain and Leucine zipper containing 1*) — ключевой сигнальной молекулы, осуществляющей связь между рецепторами АН *AdipoR1/AdipoR2* и активированием AMPK [1,4,31].

Взаимодействие АН с APPL1 и *AdipoR1/2* является ключевым для последующего фосфорилирования и активирования AMPK — процессов, играющих важную роль в МС. Последствием активации AMPK является фосфорилирование ацетил КоА-карбоксилазы (АКК) и снижение ее активности. Ингибирование АКК снижает синтез липидов и активирует окисление жирных кислот (ЖК), блокируя продукцию малонил-КоА — аллостерического ингибитора карнитин-пальмитоил-трансферазы-1 (КПТ-1), лимитирующего активность ферментов окисления ЖК. Другим эффектом активации AMPK является снижение экспрессии транскрипционного фактора SREBP1c (*Sterol Regulatory Element-Binding Protein-1c*), регулирующего синтез холестерина и липидов. Снижение экспрессии SREBP1c подавляет экспрессию генов липогенеза, включая АКК, синтазу ЖК и глицерол-3-фосфат-ацилтрансферазу [31].

Фактор транскрипции PPAR $\alpha$  (*Peroxisome Proliferative Activated Receptor*) контролирует экспрессию генов ферментов окисления ЖК (таких, как белок, транспортирующий жирные кислоты, ацил-КоА-оксидазу и длинноцепочечную ацил-КоА-синтазу). АН стимулирует активацию PPAR $\alpha$ , возможно, через коактиватор-1 PPAR $\gamma$ . Все эти механизмы ведут к повышению окисления ЖК, снижению синтеза липидов и предотвращению развития стеатоза печени.

Ингибирование экспрессии *AdipoR2* обостряет патологическое состояние при НАСГ, увеличивая стеатоз, воспаление и фиброз. Повышение экспрессии *AdipoR2* в печени, наоборот, улучшает состояние больных как на ранних стадиях НАЖБП, так и при НАСГ.

Ингибирование *AdipoR2* в печени снижает все сигналы, опосредованные рецепторами PPAR- $\alpha$  печени. Снижается экспрессия ацетил-КоА-оксидазы и каталазы, возрастает перекисидация липидов.

Следствием аккумуляции реактивных форм кислорода (ROS) в печени является повышение

продукции трансформирующего фактора роста (*TGF*)- $\beta$ 1 на всех стадиях НАСГ. Повышение экспрессии *AdipoR2* в печени вызывает противоположные эффекты [31].

Трансформация ЗКП в миофибробласты является ключевым звеном, инициирующим фибротические процессы при повреждении печени. Активированные ЗКП интенсивно аккумулируют внеклеточный матрикс. Оба рецептора АН (*AdipoR1* и *AdipoR2*) экспрессируются ЗКП. АН ингибирует пролиферацию и миграцию ЗКП, индуцированную фактором роста тромбоцитарного происхождения (*PDGF*), а также снижает секрецию моноцитарного хемоаттрактантного белка через *AMPK*-зависимые механизмы. Также отмечают свойство АН регулировать экспрессию печенью основного профиброгенного фактора, активирующего ЗКП — *TGF*- $\beta$ 1. Ингибирование экспрессии *AdipoR2* индуцирует экспрессию *TGF* $\beta$ 1, тогда как следствием сверхэкспрессии *AdipoR2* является снижение уровня мРНК *TGF*- $\beta$ 1 [28].

Недавно идентифицирован белок *T*-кадгерин, кодируемый геном *Cdh13*. Предполагают, что этот белок является альтернативным рецептором АН, способным специфически связываться с *HMW*-изоформой АН [7]. Роль этого фактора в передаче сигнала АН и механизмы реализации эффектов АН не исследованы. Экспрессия *T*-кадгерина в гепатоцитах (основных клетках-мишенях проявления активности АН в подавлении глюконеогенеза) невысокая, однако не исключено, что другие клетки печени (такие, как фибробласты, эндотелиальные) или клетки крови оказывают влияние на этот процесс. Данные исследований, полученные на модели экспериментальных животных с повреждением сердца, позволяют предположить, что функция *AdipoR1/2* является вторичной относительно связывания АН с *T*-кадгерином.

Дисфункция митохондрий является центральным патологическим звеном, связанным с ожирением и метаболическими осложнениями. У пациентов с НАСГ отмечают ультраструктурные повреждения митохондрий, снижение активности респираторного комплекса, процессов, ответственных за аккумуляцию *ROS*, формирование и накопление продуктов перекисного окисления липидов. Такие метаболические нарушения приводят к стеатогепатиту, некрозу, воспалению и фиброзу. Повышение уровня супероксид радикалов повреждает ДНК митохондрий и полипептиды дыхательной цепи, индуцирует активацию *NF*- $\kappa$ *B*, и синтез ФНО- $\alpha$  печенью.

АН восстанавливает активность дыхательной цепи митохондрий, снижает уровень продуктов

окисления липидов. Установлено, что разобщающий белок 2 (*UCP2*) внутренней мембраны митохондрий опосредует влияние АН на дыхательную цепь. Уровни белка и мРНК *UCP2* у мышей с оглушенным геном АН (*ADIPOQ*) в печени снижены, и их экспрессия существенно повышается при введении экзогенного АН [31,32].

Повышение экспрессии *AdipoR2* сопряжено с повышением уровня мРНК *UCP2*, каталазы и супероксиддисмутазы 1 (*SOD1*) в печени [3]. В то же время, влияние АН на дыхательную цепь митохондрий значительно снижается у линии мышей, дефицитных по *Ucp2*. Следовательно, для активирования функции митохондрий АН необходимо повышение экспрессии *UCP2*.

Защитная роль АН также заключается в способности ингибировать продукцию провоспалительных цитокинов макрофагами и КК [31]. Эти свойства АН могут оказывать благоприятное влияние на различных стадиях НАЖБП [28,29].

Таким образом, получены убедительные данные, свидетельствующие о том, что АН ингибирует трансформацию стеатоза в фиброз, которая опосредована *AMPK*-зависимым механизмом и сопровождается подавлением образования *ROS*. Резистентность и чувствительность печени к АН реализуется через *AdipoR2* и определяет прогрессирование стеатоза путем изменения активности *PPAR*- $\alpha$  и аккумуляции *ROS*.

Следствием аккумуляции *ROS* в печени является повышение продукции *TGF*- $\beta$ 1 на всех стадиях НАСГ. Сигнальные механизмы *AdipoR2* в печени являются мишенью для лечения НАСГ. Существует связь между *UCP2* и АН, которая может играть важную роль на различных стадиях НАЖБП, но механизмы, отвечающие за индуцированную адипонектином экспрессию *UCP2*, не исследованы.

На основании значительного количества данных, обсуждаемых в литературе, право на существование имеет так называемая адипонектиновая гипотеза, согласно которой уровень АН может быть обусловлен взаимодействием генетических факторов (таких, как *SNP*) с геном адипонектина, а также факторами, приводящими к развитию ожирения (в частности, питание с высоким содержанием жиров).

Гипоадипонектинемия является результатом снижения экспрессии рецепторов АН и играет ключевую роль в развитии НАЖБП и ассоциированных с ней ИР, ожирением, СД-2, МС и атеросклерозом.

Учитывая это, в ближайшем будущем стратегия лечения пациентов с НАЖБП и метаболическими рисками должна быть направлена на повышение уровня АН в плазме, что обуславливает необходимость разработки агонистов *AdipoR*.



## Список использованной литературы

1. Adachi M., Brenner D. A. High molecular weight adiponectin inhibits proliferation of hepatic stellate cells via activation of adenosine monophosphate-activated protein kinase // *Hepatology*. — 2008. — **47**. — P. 677-685.
2. Antuna-Puente B., Feve B., Fellahi S. et al. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity // *Diabetes Metab.* — 2008. **34**, № 1. — P. 2-11.
3. Baffy G. Uncoupling protein-2 and non-alcoholic fatty liver disease // *Front Biosci.* — 2005. — **10**. — P. 2082-2096.
4. Buechler C., Wanninger J., Neumeier M. Adiponectin, a key adipokine in obesity related liver diseases // *World J. Gastroenterol.* — 2011. — **17**, № 23. — P. 2801-2811.
5. Gabriely I., Barzilai N. Surgical removal of visceral adipose tissue: effects on insulin action // *Curr. Diab. Rep.* — 2003. — **3**, № 3. — P. 201-206.
6. Huang X. D., Fan Y., Zhang H. et al. Serum leptin and soluble leptin receptor in non-alcoholic fatty liver disease // *World J. Gastroenterol.* — 2008. — **14**, № 18. — P. 2888-2893.
7. Hug C., Wang J., Ahmad N. S. et al. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* — 2004. — **101**. — P. 10308-10313.
8. Hui J. M., Hodge A., Farrell G. C. et al. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? // *Hepatology*. — 2004. — **40**. — P. 46-54.
9. Javor E. D., Cochran E. K., Musso C. et al. Long-term efficacy of leptin replacement in patients with generalized lipodystrophy // *Diabetes*. — 2005. — **54**, № 7. — P. 1994-2002.
10. Jensen M. D. Role of body fat distribution and the metabolic complications of obesity // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — **93**. — P. S57-S63.
11. Kamada Y., Takehara T., Hayashi N. Adipocytokines and liver disease // *J. Gastroenterol.* — 2008. — **43**, № 11. — P. 811-822.
12. Kamada Y., Tamura S., Kiso S. et al. Enhanced carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice lacking adiponectin // *Gastroenterol.* — 2003. — **125**, № 6. — P. 1796-1807.
13. Kim I. K., Kim J., Kang J. H., Song J. Serum leptin as a predictor of fatty liver in 7-year-old Korean children // *Ann. Nutr. Metab.* — 2008. — **53**, № 2. — P. 109-116.
14. Koda M., Kawakami M., Murawaki Y., Senda M. The impact of visceral fat in nonalcoholic fatty liver disease: cross-sectional and longitudinal studies // *J. Gastroenterol.* — 2007. — **42**, № 11. — P. 897-903.
15. Kotronen A., Yki-Jarvinen H., Aminoff A. et al. Genetic variation in ADIPOR2 gene is associated with liver fat content and its surrogate marker in the independent cohorts // *Eur. J. Endocrinol.* — 2009. — **160**. — P. 593-602.
16. Lopez-Bermejo A., Botas-Cervero P., Ortega-Delgado F. et al. Adiponectin, hepatocellular dysfunction and insulin sensitivity // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. — 2004. — **60**, № 2. — P. 256-263.
17. Masaki T., Chiba S., Tatsukawa H. et al. Adiponectin protects LPS-induced liver injury through modulation of TNF-alpha in KK-Ay obese mice // *Hepatology*. — 2004. — **40**, № 1. — P. 177-184.
18. Matsuzawa Y. Enhanced carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice lacking adiponectin // *Gastroenterol.* — 2003. — **125**. — P. 1796-1807.
19. Musso G., Gambino R., Durazzo M. et al. Adipokines in NASH: Postprandial lipid metabolism as a link between adiponectin and liver disease // *Hepatology*. — 2005. — **42**. — P. 1175-1183.
20. Musso G., Gambino R., De Mishieli F. et al. Adiponectin gene polymorphisms modulate acute adiponectin response to dietary fat: possible pathogenetic role in NASH // *Hepatology*. — 2008. — **47**. — P. 1167-1177.
21. Schindhelm R. K., Dekker J. M., Nijpels G. et al. Alanine aminotransferase predicts coronary heart disease events: a 10-year follow-up of the Hoorn study // *Atherosclerosis*. — 2007. — **91**. — P. 391-396.
22. Song H. R., Yun K. E., Park H. S. et al. Relation between alanine aminotransferase concentrations and visceral fat accumulation among nondiabetic overweight Korean women // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2008. — **88**, № 1. — P. 16-21.
23. Stefan N., Kantartzis K., Haring H.-U. Causes and metabolic consequences of fatty liver // *Endocrine Revs.* — 2008. — **29**. — P. 939-960.
24. Stefan N., Machicao F., Staiger H. et al. Polymorphisms in the gene encoding adiponectin receptor 1 are associated with insulin resistance and high liver fat // *Diabetology*. — 2005. — **48**. — P. 2282-2291.
25. Suzuki S., Wilson-Kubalek E. M., Wert D. et al. The oligomeric structure of high molecular weight adiponectin // *FEBS Lett.* — 2007. — **581**. — P. 809-814.
26. Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease, the metabolic syndrome and the risk of cardiovascular disease: the plot thickens // *Diabet Med.* — 2007. — **24**. — P. 1-6.
27. Tilg H., Hotamisligil G. S. Nonalcoholic fatty liver disease: Cytokine-adipokine interplay and regulation of insulin resistance // *Gastroenterology*. — 2006. — **131**, № 3. — P. 934-945.
28. Tomita K., Oike Y., Teratani T. et al. Hepatic AdipoR2 signaling plays a protective role against progression of non-alcoholic steatohepatitis in mice // *Hepatology*. — 2008. — **48**. — P. 458-473.
29. Yamaguchi N., Argueta J. G., Masuhiro Y. et al. Adiponectin inhibits Toll-like receptor family-induced signaling // *FEBS Lett.* — 2005. — **579**. — P. 6821-6826.
30. Yu Wang, Karen S. L. Lam, Ming-hon Yau, Aimin Xu. Post-translational modifications of adiponectin: mechanisms and functional implications // *Biochem. J.* — 2008. — **409**. — P. 623-633.
31. Yu Wang, Mingyan Zhou, Karen S. L. et al. Protective roles of adiponectin in obesity-related fatty liver diseases: mechanisms and therapeutic implications // *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* — 2009. — **53**, № 2. — P. 201-212.
32. Zhou M., Xu A., Tam P. K. et al. Mitochondrial dysfunction contributes to the increased vulnerabilities of adiponectin knockout mice to liver injury // *Hepatology*. — 2008. — **48**. — P. 1087-1096.

Получено 1.12.2011

## ГІПОАДИПОНЕКТИНЕМІЯ — КЛЮЧОВИЙ ЧИННИК РИЗИКУ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ (огляд літератури)

О. Я. Бабак, Н. О. Кравченко, О. В. Колеснікова

Державна установа “Інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України”, 61039 Харків

Останнім часом неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) розглядають як додатковий і незалежний чинник ризику розвитку цукрового діабету 2 типу (ЦД-2) та серцево-судинної патології. Адипонектин (АН) синтезується адипозною тканиною та викликає підвищений інтерес тому, що його рівень корелює з інсулінорезистентністю, ризиком розвитку ЦД-2 та рівнем жиру у тканині печінки. В печінці АН запобігає акумуляції жиру шляхом підвищення  $\beta$ -окислення жирних кислот та/або знижуючи їх синтез *de novo* гепатоцитами. Крім того, АН відіграє захисну роль при запаленні та фіброзі печінки. Резистентність та чутливість до АН залежать від стану його рецептора *AdipoR2* і регулюють прогресування НАЖХП. Рецептор *AdipoR2* печінки може бути перспективною мішенню при лікуванні НАЖХП.

## HYPOADIPONECTINEMIA — A KEY RISK FACTOR OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE (review of literature)

O. Ya. Babak, N. A. Kravchenko, O. V. Kolesnikova

State Institution “L. T. Malaia Institute of Therapy NAMS Ukraine”, 61039 Kharkov

Since recently the nonalcoholic fatty liver disease (NFLD) has been considered as an additional and independent risk factor for diabetes mellitus type 2 (DM2) and cardiovascular disease. Adiponectin (AN) is synthesized by the adipose tissue and presents a special interest because its level correlates with insulin resistance, risk of DM2 development, and the content of fat in the hepatic tissue. AN prevents accumulation of fat in the liver through increasing  $\beta$ -oxidation of free fatty acids and/or decreasing their *de novo* synthesis by hepatocytes. In addition, AN plays a protecting role in case of inflammation and fibrosis of liver. Resistance and sensitivity to AN depended on the condition of its *AdipoR2* receptor and determined progress of NFLD. *AdipoR2*-receptor of the liver might be a prospective target in the treatment of NFLD.