ISSN 2311-4495
ISSN 2410-5155 (Online)
УДК 615.357:616.831.4

АДИПОНЕКТИН, КАК ЭНДОГЕННЫЙ РЕГУЛЯТОР ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-ГОНАДНОЙ ОСИ

Рыжов Ю. Р.[1,2], Шпаков А. О.[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия
[2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:
Шпаков Александр Олегович
Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова Российской академии наук
пр. Тореза, д. 44, Санкт-Петербург, Россия 194223.
E-mail: alex_shpakov@list.ru

Статья поступила в редакцию 10.09.2018 и принята к печати 03.10.2018.

Резюме

Адипонектин — важнейший адипокин, контролирующий пищевое поведение и энергетический гомеостаз. В настоящее время получено много данных в пользу того, что адипонектин также регулирует функции репродуктивной системы, причем его мишенями являются гипоталамические нейроны, ответственные за синтез и секрецию гонадолиберина, гонадотрофы гипофиза, продуцирующие лютеинизирующий гормон, и гонады. В тканях-мишенях, являющихся звеньями гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, обнаружены все основные компоненты сигнальной системы, регулируемой адипонектином, включая сам адипонектин и оба типа адипонектиновых рецепторов. Нарушения в адипонектиновых сигнальных путях приводят к развитию репродуктивных дисфункций, вследствие чего эти пути в будущем могут стать одной из важнейших мишеней для терапии заболеваний мужской и женской репродуктивных систем. В обзоре рассмотрено современное состояние проблемы участия адипонектина в функционировании гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси и взаимосвязи между функциональным статусом репродуктивной системы и активностью адипонектиновой системы в гипоталамических нейронах, гонадотрофах и гонадах.

Ключевые слова: адипонектин, гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось, гипоталамический нейрон, гонадотроф, семенники, яичники.

Для цитирования: Рыжов Ю.Р., Шпаков А.О. Адипонектин, как эндогенный регулятор гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Трансляционная медицина. 2018; 5 (5): 26–36.

ADIPONECTIN AS AN ENDOGENOUS REGULATOR OF THE HYPOTHALAMIC-PITUITARY-GONADAL AXIS

Ryzhov J.R.[1,2], Shpakov A.O.[1]

[1] I. M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia
[2] Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:
Shpakov Alexander O.
I. M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences
Torez av. 44, Saint Petersburg, Russia.
E-mail: alex_shpakov@list.ru

Received 10 September 2018; accepted 03 October 2018.

Abstract

Adiponectin is the most important adipokine controlling the food behavior and energy homeostasis. At present, there is much evidence that adiponectin also regulates the functions of the reproductive system, and its targets are hypothalamic neurons responsible for the synthesis and secretion of gonadoliberin, the pituitary gonadotrophs producing the luteinizing hormone, and the gonads. In the target tissues, which are blocks of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, all the main components of adiponectin-regulated signaling system, including adiponectin and both types of adiponectin receptors, are detected. The impairments in the adiponectin signaling pathways lead to the development of reproductive dysfunctions, as a result of which this pathways in the future can become one of the most important targets of therapy of diseases of the male and female reproductive systems. In the review, the current state of the problem of the participation of adiponectin in the functioning of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, and the relationship between the functional status of the reproductive system and the activity of the adiponectin system in hypothalamic neurons, gonadotrophs and gonads are considered.

Key words: adiponectin, hypothalamic-pituitary-gonadal axis, hypothalamic neuron, gonadotroph, testes, ovaries.

For citation: Ryzhov J.R., Shpakov A.O. Adiponectin as an endogenous regulator of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. Translyatsionnaya meditsina= Translational Medicine. 2018; 5 (5): 26–36.

Список сокращений:

AMPK — АМФ-активируемая протеинкиназа, ЛГ — лютеинизирующий гормон, СМЖ — спинномозговая жидкость, ФСГ — фолликулостимулирующий гормон, ХГЧ — хорионический гонадотропин человека, AdipoR1 и AdipoR2 — адипонектиновые рецепторы 1-го и 2-го типов, APPL-1 и APPL-2 — адапторные APPL-белки (Adaptor protein containing plekstrin-homologous domain, phosphotyrosine binding domain and leucine zipper motif), GnRH — гонадолиберин, HMW комплексы — высокомолекулярные комплексы адипонектина, MAPK — митогенактивируемая протеинкиназа, PPARα — рецептор-α, активируемый пероксисомными пролифераторами (Peroxisome proliferator-activated receptor-α).

Введение

Важнейшими факторами, которые регулируют пищевое поведение, массу тела, накопление жира, периферический энергетический обмен, являются «гормоны жировой ткани» — адипокины. Одним из важнейших и сравнительно хорошо изученных адипокинов является адипонектин, который, наряду с лептином, контролирует аппетит, энергетический гомеостаз и чувствительность тканей к инсулину, тем самым играя определяющую роль в развитии метаболических расстройств — ожирения, сахарного диабета 2-го типа, метаболического синдрома [1, 2]. В последние годы появились убедительные доказательства того, что адипонектин, как и ряд других адипокинов (лептин, резистин, апелин), вовлечен в регуляцию репродуктивных функ-

ций, что обусловливает тесную взаимосвязь между метаболическим статусом организма и функционированием гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Настоящий обзор посвящен современному состоянию проблемы роли адипонектина в функционировании гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси и взаимосвязи между адипонектиновой сигнализацией в гипоталамических нейронах, гонадотрофах и гонадах и функциональным статусом репродуктивной системы.

Структура и продукция адипонектина

Адипонектин — полипептидный гормон, состоящий из вариабельного N-концевого домена, значительного по размеру глобулярного C-концевого домена и расположенного между ними коллагенового домена, содержащего 22 коллагеновых повтора с консенсусной структурой Gly-X-Y [3]. С помощью коллагенового домена молекулы адипонектина взаимодействуют друг с другом и образуют сначала тримерные, а затем гексамерные и высокомолекулярные комплексы (high-molecular weight, HMW), структурно сходные с фактором-α некроза опухолей. Для образования тримеров необходимо гидроксилирование остатков пролина и лизина, расположенных в коллагеновых повторах, поскольку отсутствие этой модификации препятствует комплексообразованию и ведет к потере адипонектином функциональной активности [4]. Высокомолекулярные комплексы, в свою очередь, стабилизируются дисульфидными связями между тримерами. Тримерные, гексамерные и высокомолекулярные комплексы присутствуют в кровотоке, в то время как мономерные формы адипонектина обнаруживаются в крови в незначительных количествах [5]. Идентифицирован глобулярный адипонектин, который состоит лишь из глобулярного C-концевого домена. Таким образом, посттрансляционные модификации и олигомеризация адипонектина существенно влияют на его биодоступность, связывание со специфичными рецепторами и определяют биологическую активность адипонектина [5, 6].

Несмотря на то, что адипонектин продуцируется в основном жировой тканью [7], его концентрация в крови отрицательно коррелирует с индексом массы тела и запасами жира [8]. Концентрация адпонектина и соотношение его изоформ в крови характеризуются гендерными различиями. У мужчин концентрация адипонектина и удельное содержание его HMW-форм в крови существенно ниже, чем у женщин [9, 10]. При этом в препубертатном и раннем пубертатном периодах уровни адипонектина у мальчиков и девочек примерно одинаковы [11, 12, 13]. В ходе полового созревания концентрация адипонектина и доля его HMW-форм у мальчиков снижается, в то время как у девочек эти показатели сохраняются на высоком уровне [11, 12, 13]. Это, в конечном итоге, приводит к отчетливо выраженным гендерным различиям в уровнях адипонектина во взрослом состоянии.

Адипонектиновые рецепторы и адипонектиновый сигналинг

Мишенями адипонектина являются жировая ткань, головной мозг, гипофиз, семенники, яичники и ряд других тканей и органов [14, 15]. Это обусловлено экспрессией в них двух типов адипонектиновых рецепторов — AdipoR1 и AdipoR2, которые специфично связываются с различными формами адипонектина [6, 8, 16, 17]. Рецептор AdipoR1 с высокой аффинностью связывается с глобулярной формой адипонектина и с низкой аффинностью с HMW-формой, в то время как AdipoR2, напротив, с высокой аффинностью связывается с HMW-формой и с низкой аффинностью с глобулярным адипонектином. Несмотря на то, что оба адипонектиновых рецептора семь раз пронизывают плазматическую мембрану, что делает их сходными по этому показателю с гептагеликальными G-белок-сопряженными рецепторами, они существенно отличаются от них тем, что C-концевой домен AdipoR1 и AdipoR2 имеет внеклеточную, а N-концевой домен внутриклеточную локализацию, в то время как в случае G-белок-сопряженных рецепторов расположение этих доменов в клетке противоположное. Более того, адипонектиновые рецепторы взаимодействуют не с G-белками, а с адапторными APPL-белками (Adaptor protein containing plekstrin-homologous domain, phosphotyrosine binding domain and leucine zipper motif). Изучение адипонектинового сигналинга в миоцитах, гепатоцитах, адипоцитах и ряде других клеток показало, что по своей структурно-функциональной организации он достаточно консервативен [18]. Во всех типах клеток основными компонентами, осуществляющими сопряжение AdipoR1 и AdipoR2 с внутриклеточными эффекторами, являются адапторные белки APLL-1 и APPL-2, а также ретикулярный белок ERp46 (Endoplasmic reticulum protein 46), рецепторный белок RACK1 (Receptor for activated C Kinase 1) и протеинкиназа CK2β (Casein kinase 2β) [19, 20, 21, 22].

Рецепторный белок RACK1 опосредует стимулирующий эффект адипонектина на поглощение глюкозы гепатоцитами [23]. Ретикулярный белок ERp46 играет важную роль в регуляции адипонектином АМФ-зависимой протеинкиназы (AMPK)

и киназы p38-MAPK, являющейся важнейшим компонентом каскада митогенактивируемых протеинкиназ (MAPK), причем оба этих эффекта реализуются через AdipoR1 [24]. В пользу этого свидетельствует тот факт, что белок ERp46 образует прочный комплекс с рецептором AdipoR1. Выключение гена, кодирующего ERp46, приводит к компенсаторному повышению числа рецепторов AdipoR1 и AdipoR2 и усилению стимулированного адипонектином фосфорилирования AMPK, в то время как степень фосфорилирования p38-MAPK при этом снижается. В условиях гипергликемии экспрессия ERp46 подавляется, что, как полагают, является одной из первопричин усиления стресса эндоплазматического ретикулума в условиях сахарного диабета и метаболического синдрома [25].

Белки APLL-1 и APPL-2, несмотря на существенные различия в их функциональной активности, являются основными трансдукторными компонентами адипонектинового сигналинга. Они функционально взаимодействуют с обоими типами адипонектиновых рецепторов [20, 22]. Белок APPL-1 передает адипонектиновый сигнал с активированного рецептора на нижележащие каскады, в то время как APPL-2, напротив, препятствует его передаче. Ингибирующий эффект APPL-2 реализуется по двум механизмам — он либо конкурирует с APPL-1 за связывание с адипонектиновым рецептором, либо образует комплекс с APPL-1 и предотвращает APPL-1-опосредованную активацию эффекторных белков, мишеней адипонектина. При связывании адипонектина с AdipoR1 комплекс APPL-1/APPL-2 диссоциирует, и это приводит к высвобождению APPL-1 и активации зависимых от него сигнальных путей [3, 20, 26]. Интересно, что метформин, препарат первой линии выбора при лечении сахарного диабета 2-го типа, подобно адипонектину, вызывает диссоциацию комплекса APPL-1/APPL-2, что хорошо объясняет сходство в эффектах адипонектина и метформина [20].

После связывания адипонектина с AdipoR1 активированный белок APPL-1 взаимодействует с протеинфосфатазой 2A, активирует ее, что ведет к дефосфорилированию протеинкиназы Cζ по Thr^{410} и ее ингибированию. В норме протеинкиназа Cζ фосфорилирует киназу LKB1 по Ser^{307}, обеспечивая ее транслокацию в ядро. Вызываемое адипонектином ингибирование протеинкиназы Cζ вызывает накопление LKB1 в цитоплазме и обеспечивает ее взаимодействие с APPL-1, результатом чего является фосфорилирование AMPK и ее активация [27].

Стимуляция AMPK приводит к ингибированию синтеза гликогена в печени вследствие AMPK-зависимого фосфорилирования гликогенсинтетазы [28]. В адипоцитах, кардиомиоцитах и скелетных мышцах стимуляция AMPK адипонектином усиливает транслокацию глюкозных транспортеров GLUT4 к плазматической мембране, повышая тем самым захват глюкозы клетками [28]. Наряду с этим, AMPK фосфорилирует фактор Rheb (Ras homology-enriched in brain), ингибируя рибосомальную p70 S6-киназу и фосфорилирование инсулинрецепторного субстрата-1 по Ser^{302}, что ведет к усилению инсулиновых сигнальных путей [29]. Оба этих механизма лежат в основе усиливающего действия адипонектина на инсулиновую чувствительность. Адипонектин подавляет глюконеогенез в печени, что ведет к ослаблению гипергликемии и нормализует глюкозный гомеостаз, причем эти эффекты могут реализовываться как через AMPK-зависимые [26], так и через AMPK-независимые пути [30].

Стимуляция адипонектином рецептора AdipoR1 и нижележащего APPL-1-белка является одним из основных механизмов регуляции p38-MAPK пути и лежит в основе регуляторного влияния адипонектина на липогенез [31, 32]. В отсутствие адипонектиновой стимуляции киназа TAK1 (Transforming growth factor-β activated kinase) образует комплекс с белком APPL-1, в то время как другие компоненты p38-MAPK пути — MKK3 (MAP kinase kinase 3) и p38-MAPK не ассоциированы с APPL-1. После активации AdipoR1 все компоненты p38-MAPK пути образуют олигомерный комплекс, включающий AdipoR1, APPL-1, TAK1, MKK3 и p38-MAPK. В его составе киназа TAK1 фосфорилирует киназу MKK3, которая впоследствии фосфорилирует p38-MAPK. Помимо активации p38-MAPK пути, киназа TAK1 способна активировать AMPK, стимулируя AMPK-зависимые каскады [31, 32].

В то время как через AdipoR1 адипонектин регулирует в основном AMPK и p38-MAPK, через AdipoR2 он активирует транскрипционный фактор PPARα (Peroxisome proliferator-activated receptor-α). Его активация приводит к стимуляции ацетил-CoA-оксидазы и митохондриальных разобщающих белков, что усиливает окисление жиров и повышает расход энергии в тканях [16]. Вызываемое адипонектином усиление PPARα-сигналинга улучшает чувствительность к инсулину, как это показано в гепатоцитах [33]. Кроме того, стимуляция PPARα ведет к нормализации системы антиоксидантной защиты в печени, снижая окислительный стресс и предотвращая стресс эндоплазматического ретикулума [17]. Еще один механизм адипонектин-индуцированного улучшения чувствительности к инсулину состоит в активации фермента церамидазы, ответственной за превраще-

ние церамида в сфингозин-1-фосфат, причем этот эффект адипонектина реализуется при активации как AdipoR1, так и AdipoR2 [34].

Оба рецептора, AdipoR1 и AdipoR2, образуют гомо- и гетероолигомеры, причем AdipoR1 более склонен к комплексообразованию [16]. После связывания с адипонектином рецепторные комплексы диссоциируют. Показано, что гетероолигомеры распадаются легче, чем гомоолигомеры [35, 36]. Олигомеризация в большей степени влияет на сигнальные пути адипонектина, реализуемые через AdipoR1, и сравнительно слабо влияет на AdipoR2-сигналинг [35].

Экспрессия рецепторов адипонектина контролируется циркадными ритмами [37], зависит от чувства насыщения [38], определяется уровнем циркулирующих в крови инсулина и свободных жирных кислот [39, 40, 41]. Показано, что соматотропный гормон повышает экспрессию рецептора AdipoR2 [41], в то время как длительные физические нагрузки повышают экспрессию рецептора AdipoR1 [42, 43]. Эти данные указывают на тесную взаимосвязь между функциональной активностью адипонектиновых сигнальных путей, с одной стороны, и физиологическим, гормональным и метаболическим статусом организма, с другой.

Адипонектин и гипоталамические нейроны

Адипонектин контролирует стероидогенную функцию семенников и яичников, непосредственно воздействуя на гонады и опосредованно, через гипоталамические и гипофизарные механизмы (рис. 1). Для того чтобы воздействовать на гипоталамические нейроны, циркулирующий в крови адипонектин сначала должен преодолеть гематоэнцефалический барьер. За это отвечают оба типа рецепторов, AdipoR1 и AdipoR2, которые в большом количестве локализованы на эндотелиоцитах сосудов мозга. Несмотря на то, что в крови имеются тримеры, гексамеры и HMW-формы адипонектина, в спинномозговой жидкости (СМЖ) обнаруживаются почти исключительно тримерные и гексамерные формы [44, 45], что указывает на неспособность HMW-форм проникать через гематоэнцефалический барьер.

Высокая плотность адипонектиновых рецепторов выявлена в аркуатных и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса [44, 45, 46]. Рецепторы AdipoR1 и AdipoR2 выявлены и в ряде других областей мозга [47]. Хотя адипонектин сравнительно легко проникает через гематоэнцефалический барьер, его концентрация в СМЖ составляет лишь 0,1 % от таковой в крови [44, 45, 46, 48]. При ожирении концентрация адипонектина снижается как в крови [12, 44], так и в тканях мозга [44]. Как и в случае с адипонектином, циркулирующим в крови, обнаружена отрицательная корреляция между уровнем адипонектина в СМЖ и массой тела [44, 46]. Имеются гендерные различия в концентрации адипонектина в СМЖ — у мужчин она существенно ниже, чем у женщин [48]. Адипонектин может синтезироваться в центральной нервной системе de novo [14, 15]. Однако бо́льшая часть пула адипонектина, обнаруживаемого в мозге, поступает туда из кровотока, и концентрация адипонектина в центральной нервной системе в основном определяется активностью адипонектин-траспортирующей системы мозга.

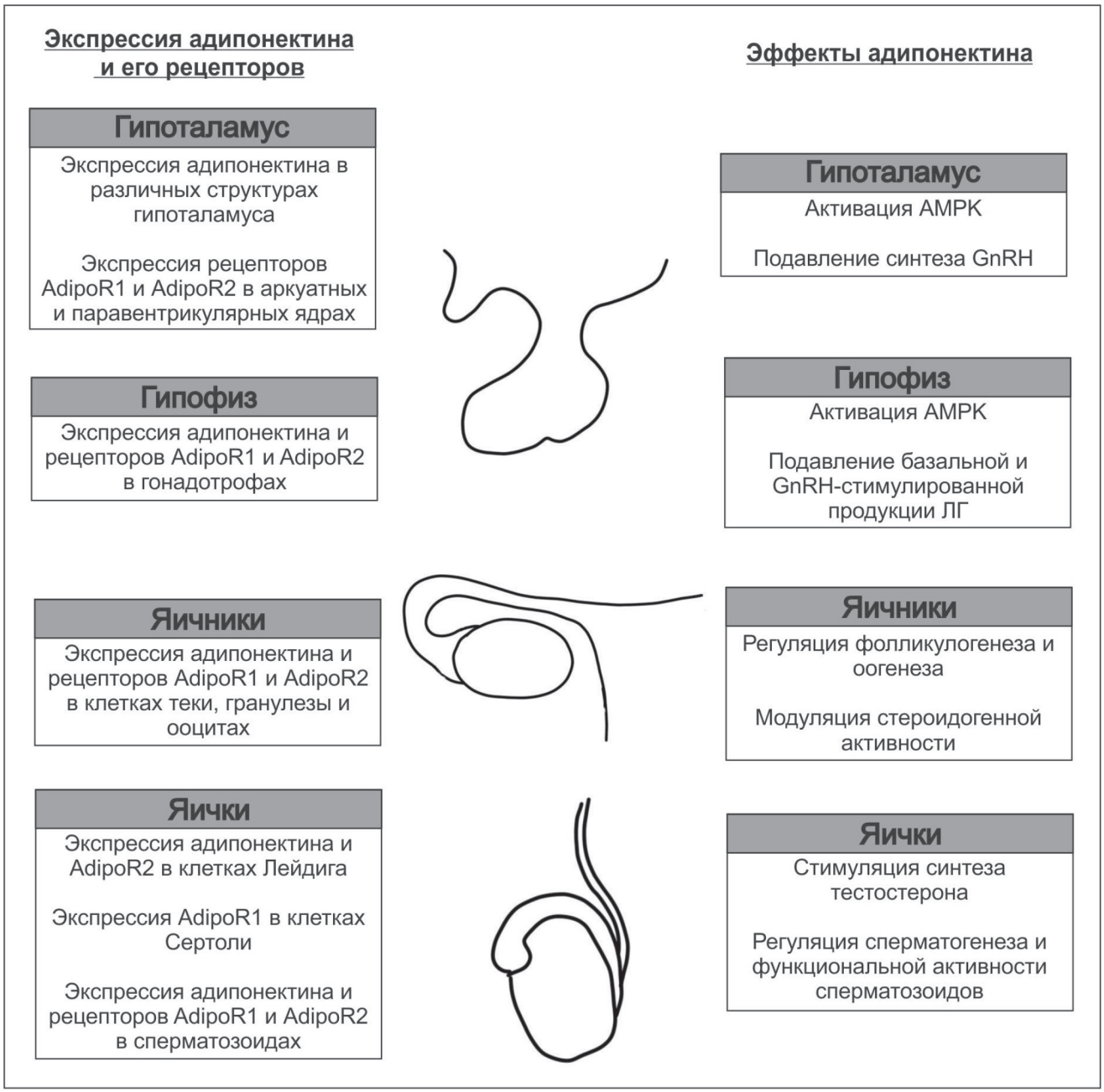
Активация адипонектиновых рецепторов, локализованных на поверхности нейронов паравентрикулярных ядер гипоталамуса, приводит к активации AMPK [47, 49], снижению активности ERK1/2-киназ, ключевых компонентов MAPK каскада [47], а также к ингибированию активируемых гиперполяризацией ионных каналов, ответственных за пейсмеркерную активность нейронов, продуцирующих гонадолиберин (GnRH), рилизинг-фактор лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов [50]. Вследствие этого снижается синтез и секреция GnRH и подавляется продукция ЛГ гонадотрофами гипофиза [47, 50]. Этим обусловлен супрессорный эффект адипонектина на гипоталамические и гипофизарные компоненты гонадной оси.

Адипонектин также воздействует на гипоталамические KNDy-нейроны, в которых экспрессируется полипептидный фактор — кисспептин, регулятор активности GnRH-продуцирующих нейронов. Вызванное адипонектином увеличение активности AMPK в KNDy-нейронах приводит к ингибированию AMPK-зависимого транспорта транскрипционного фактора SP1 в ядро, результатом чего является его накопление в цитоплазме. Следствием этого является подавление экспрессии гена, кодирующего кисспептин, и снижение стимулирующего эффекта кисспептина на активность GnRH-продуцирующих нейронов [51]. Есть основания полагать, что снижение активности фактора SP1 также происходит вследствие адипонектин-индуцированного ингибирования ERK1/2-киназ в KNDy-нейронах [52].

Адипонектин и гипофизарные гонадотрофы

Ингибирующее влияние адипонектина на продукцию ЛГ может осуществляться на гипофизарном уровне, вследствие его воздействия на адипонектин-компетентную сигнальную систему в гонадотрофах гипофиза (рис. 1). В пользу этого свидетельствует обнаружение генов AdipoR1 и AdipoR2 в экспрессирующих ЛГ гонадотрофах человека и крысы [53, 54, 55]. Более того, в аденогипофизе выявлена экспрессия гена для самого адипонекти-

Рисунок 1. Экспрессия адипонектина и его рецепторов, а также регуляторные свойства адипонектина в основных компонентах гонадной оси — гипоталамусе, гонадотрофах гипофиза и гонадах



Условные обозначения: AdipoR1 и AdipoR2 — адипонектиновые рецепторы 1-го и 2-го типов; AMPK — АМФ-активируемая протеинкиназа; GnRH — гонадолиберин.

на [54, 55, 56]. Как результат, с AdipoR1 и AdipoR2 в гонадотрофах может связываться как адипонектин, поступающий из крови, так и адипонектин, синтезируемый в гипофизе de novo. Длительная обработка культуры гонадотрофов адипонектином снижает экспрессию AdipoR1, но слабо влияет на экспрессию AdipoR2, что указывает на рецептор-специфичную десенситизацию в условиях длительной гиперактивации адипонектиновых рецепторов в гипофизе [56].

Адипонектин подавляет базальную и GnRH-стимулированную секрецию ЛГ, причем этот эффект выявляется даже при непродолжительном его воздействии на гонадотрофы [53, 56]. Это во многом обусловлено снижением экспрессии рецепторов GnRH на поверхности гонадотрофов [56]. Как в случае гипоталамических нейронов, продуцирующих GnRH и кисспептин, регуляторный эффект адипонектина на гонадотрофы определяется его способностью активировать AMPK [53]. Хотя адипонектин

с высокой эффективностью ингибирует секрецию ЛГ гонадотрофами [49, 53, 56], его влияние на секрецию ФСГ выражено очень слабо [53]. На основании этого был сделан вывод о том, что основными мишенями адипонектина в гипофизе являются гонадотрофы, которые продуцируют ЛГ, а не ФСГ.

Адипонектин и яички

Обнаружение экспрессии гена для адипонектина в яичках указывает на его интратестикулярную продукцию, причем главным источником адипонектина являются клетки Лейдига, для которых характерна высокая стероидогенная активность (рис. 1). В жировой ткани продуктами транскрипции гена для адипонектина являются три транскрипта размером 2.5, 1.8 и 1.2 kb, в то время как в клетках Лейдига выявлены два транскрипта — 1.2 и <1.0 kb, причем в обоих случаях доминирующей является изоформа адипонектина с молекулярным весом 30 кДа [15]. При этом вклад синтезируемого яичками адипонектина в его общий интратестикулярный пул оценить сложно, тем более что его концентрация в плазме существенно выше, чем в яичках и семенной жидкости. Так уровень адипонектина в семенной жидкости здорового мужчины в 100 раз ниже, чем в крови. В пользу поступления значительной части адипонектина в яички из кровотока свидетельствует то, что уровень адипонектина в сперме человека и быка положительно коррелирует с таковым в плазме крови [57, 58]. У мужчин, подвергшихся вазэктомии, исключающей интратестикулярный источник адипонектина, его концентрация в семенной жидкости существенно не меняется, и это свидетельствует о том, что основным, если не единственным, источником адипонектина в сперме является адипонектин, поступающий из общего кровотока. Важно отметить, что уровень адипонектина в семенной жидкости положительно коррелирует с количеством сперматозоидов, их подвижностью и нормальной морфологией [57]. При этом имеются биохимические доказательства того, что в клетках Лейдига, по крайней мере часть адипонектина синтезируется интратестикулярно [3, 5].

Экспрессия гена, кодирующего адипонектин в яичках, регулируется гонадотропинами с ЛГ-активностью. Продукция адипонектина в яичках гипофизэктомированных крыс сильно снижена, но восстанавливается после их обработки с помощью хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), структурного и функционального гомолога ЛГ. У крыс во время неонатального периода, когда уровень ЛГ очень низок, содержание адипонектина в тестикулах также находится на низком уровне. Во время периода полового созревания самцов крыс, когда концентрация ЛГ в крови и пролиферативная активность клеток Лейдига возрастают, экспрессия адипонектина также стремительно повышается, достигая максимума к возрасту 2 месяцев [15]. Обнаружена положительная корреляция между уровнем адипонектина и продукцией тестостерона, которая зависит от уровня ЛГ и активности ЛГ-сигнальной системы в клетках Лейдига [59]. В отличие от ЛГ и ХГЧ, ФСГ почти не влияет на содержание адипонектина в яичках. Причина этого в том, что экспрессия адипонектина в клетках Сертоли, главной мишени ФСГ, либо отсутствует, либо находится на крайне низком уровне. Экспрессия адипонектина в яичках контролируется гормонами щитовидной железы и кортикостероидами. Лечение *L*-тироксином увеличивает экспрессию гена адипонектина, в то время как лечение дексаметазоном ее уменьшает [15].

Рецепторы AdipoR2 располагаются на поверхности клеток Лейдига, в то время как AdipoR1 выявляются на клетках эпителия семенных канальцев. В сперматозоидах представлены оба типа рецепторов [15, 60, 61]. Мыши, нокаутные по гену AdipoR2, имеют сниженные массу тела и размер яичек, атрофию семенных канальцев и нарушенный сперматогенез [62]. Экспрессия AdipoR2 в клетках Лейдига контролируется ЛГ и не зависит от ФСГ. Экспрессия гена, кодирующего AdipoR2, в семенниках гипофизэктомированных крыс сильно снижена, в то время как их лечение с помощью ХГЧ ее восстанавливает [15]. Исследования на самцах крыс показали, что в период полового созревания, когда концентрация ЛГ в крови возрастает, экспрессия AdipoR2 в семенниках также увеличивается, что положительно коррелирует с увеличением экспрессии самого адипонектина.

В сперматозоидах, в дополнение к адипонектину, экспрессируются оба типа адипонектиновых рецепторов, причем экспрессия генов для адипонектина, AdipoR1 и AdipoR2 в сперматозоидах с высокой подвижностью в 3,5, 3,6 и 2,5 раза выше, чем в сперматозоидах с низкой подвижностью [61]. Наиболее выраженная корреляция обнаружена между подвижностью и экспрессией генов, кодирующих адипонектин и AdipoR1. Эти данные указывают на то, что AdipoR1 играет важную роль в контроле сперматогенеза, в то время как AdipoR2 необходим, в первую очередь, для нормальной стероидогенной активности клеток Лейдига.

Несмотря на негативное влияние на гипоталамические и гипофизарные звенья гонадной оси, адипонектин стимулирует синтез тестостерона в яичках. Обработка линии MA-10 клеток Лейдига адипонектином в концентрациях

от 50 до 5000 нг/мл повышает синтез прогестерона, предшественника тестостерона, что сопровождается цАМФ-зависимой активацией белка StAR, осуществляющего транспорт холестерина в митохондрии, и цитохрома $P450_{scc}$, превращающего холестерин в прегненолон [63]. Следует отметить, что в ранних работах было показано, что адипонектин подавляет базальную и стимулированную ХГЧ продукцию тестостерона, хотя уровень экспрессии и активность таких ферментов стероидогенеза, как цитохром $P450_{scc}$ и дегидрогеназы 3β-HSD и 17β-HSD3, при этом не менялись [15, 60]. Возможные противоречия связаны с тем, что результирующий эффект адипонектина на стероидогенез в клетках Лейдига определяется его концентрацией, функциональным состоянием адипонектиновых рецепторов и их микроокружением.

Основными механизмами действия адипонектина на клетки Лейдига является активация 3-фосфоинозитидного пути и его эффекторного компонента Akt-киназы, вызывающая усиление экспрессии Akt-зависимых генов, а также стимуляция ERK1/2-киназ. Необходимо отметить, что активность ERK1/2-киназ снижается при действии низких концентраций адипонектина и повышается при его высоких концентрациях, что, как можно полагать, и определяет зависимость стероидогенного эффекта адипонектина от его концентрации [60]. При этом обработка клеток Лейдига адипонектином не влияет на экспрессию рецептора ЛГ и не влияет на его чувствительность к ЛГ и ХГЧ [60].

Адипонектин и яичники

Оба типа адипонектиновых рецепторов широко представлены в яичниках — в клетках гранулезы и теки, и в ооцитах [64, 65, 66]. Сам адипонектин экспрессируется в тека-клетках и ооцитах [64, 65, 66, 67] (рис.1). Он накапливается в фолликулярной жидкости [65, 67, 68, 69]. Экспрессия адипонектина в гранулезных клетках обнаружена у крыс и ряда других млекопитающих [64, 65, 66, 70], но до сих пор не выявлена у человека [67]. У крысы, курицы и крупного рогатого скота экспрессия адипонектина в тека-клетках превосходит таковую в клетках гранулезы [64, 66], в то время как для овец показано обратное соотношение [70]. В процессе роста и созревания фолликулов экспрессия адипонектина в гранулезе и ооцитах повышается, в теке — снижается [66], в то время как экспрессия AdipoR1 и AdipoR2 повышается во всех этих клетках.

У крыс ХГЧ увеличивает содержание адипонектина и AdipoR1 в яичниках, но не влияет на экспрессию AdipoR2 [64]. У женщин, получавших лечение ЛГ, содержание адипонектина в фолликулярной жидкости повышалось [68]. Введение коровам ЛГ усиливало экспрессию AdipoR2 в тека-клетках [71]. Эти данные указывают на то, что адипонектиновая система яичников находится под контролем гонадотропинов с ЛГ-активностью.

Компоненты адипонектиновой сигнальной системы — адипонектин, AdipoR1 и AdipoR2 обнаружены в желтом теле [64, 65]. Поскольку в гранулезных клетках адипонектин через посредство активации Erk1/2-киназ повышает продукцию фактора роста эндотелия сосудов, поддерживающего функционирование желтого тела [72], то можно утверждать, что адипонектин играет важную роль в формировании желтого тела и предотвращает его васкуляризацию, вызываемую снижением уровня фактора роста эндотелия сосудов.

В экспериментах in vitro показано, что адипонектин в культуре гранулезных клеток свиней повышает экспрессию регуляторов перименструальных изменений фолликулов — циклооксигеназы-2, синтазы простагландина Е и фактора роста эндотелия сосудов, а также компонентов стероидогенной системы — белка StAR и цитохрома $P450_{scc}$ [69]. Он также повышал продукцию прогестерона и эстрадиола гранулезными клетками в условиях их стимуляции инсулиноподобным фактором роста-1 [67]. В то же время при действии на культуру тека-клеток коровы адипонектин снижал стимулированную ЛГ и инсулином продукцию прогестерона и андростендиона [71]. Эти данные указывают на то, что адипонектин обладает модулирующим действием на продукцию половых стероидов клетками яичников, стимулированную гонадотропинами и пептидами инсулинового семейства.

Изучение молекулярных механизмов действия адипонектина в гранулезных клетках показало, что он стимулирует в них компоненты MAPK каскада — ERK1/2 и p38-MAPK [64, 67, 69], активирует AMPK и фактор PPARα [64, 69], а также фосфатидилинозитол-3-киназу и Akt-киназу [64]. Поскольку эти эффекторные белки участвуют в контроле роста и созревания фолликулов, то имеются все основания рассматривать адипонектин, как один из ключевых регуляторов фолликулогенеза.

Учитывая влияние адипонектина на стероидогенез в яичниках, можно предположить, что одним из регуляторов его продукции являются эстрогены. Однако данные о влиянии эстрогенов на уровень адипонектина противоречивы. Одни авторы показали повышение концентрации адипонектина в крови в ответ на введение эстрогенов [73], другие — его снижение [74], в то время как в ряде работ существенных изменений выявлено не было [75, 76]. Сле-

дует отметить, что на протяжении менструального цикла концентрация адипонектина в крови меняется слабо, несмотря на значительные колебания уровня эстрогенов [77]. При этом большинством исследователей не принимался во внимание паттерн изоформ адипонектина. Так показано, что концентрация HMW-форм адипонектина отрицательно коррелирует с уровнем эстрадиола у женщин в пременопаузе, в то время как ассоциация между концентрациями эстрадиола и общего адипонектина отсутствует [78]. После менопаузы, когда уровень эстрадиола снижен, отмечается значительное повышение уровня HMW-форм адипонектина, что приводит к небольшому повышению уровня общего адипонектина. В то же время на ранних сроках беременности, которые характеризуются повышением продукции эстрадиола, отмечается снижение концентрации HMW-форм адипонектина, а концентрация глобулярного адипонектина и его тримерных и гексамерных комплексов заметно не меняется [79].

Заключение

Еще сравнительно недавно дисфункции адипонектиновой сигнальной системы связывали почти исключительно с нарушениями пищевого поведения и метаболическими расстройствами — ожирением и сахарным диабетом 2-го типа. Однако в последние годы получены убедительные доказательства того, что адипонектин может быть отнесен к важнейшим регуляторам репродуктивной системы, и это лежит в основе тесных взаимосвязей между энергетическим и метаболическим статусом организма и его репродуктивными функциями. Действие адипонектина на гонадную ось реализуется на всех ее уровнях — его мишенями являются GnRH-продуцирующие гипоталамические нейроны, ЛГ-продуцирующие гонадотрофы гипофиза и различные популяции репродуктивных клеток, вовлеченных в процессы стероидогенеза, фолликулогенеза и сперматогенеза. При этом регулятором гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси является как циркулирующий в крови адипонектин, продуцируемый преимущественно жировой тканью, так и адипонектин, синтезируемый de novo в компонентах этой оси. Расшифровка роли адипонектина в функционировании гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси открывает широкие перспективы для разработки новых подходов, направленных на коррекцию нарушений репродуктивной системы, в основе которых лежит восстановление нормального уровня адипонектина и функциональной активности адипонектиновой сигнальной системы в гипоталамусе, гипофизе, семенниках и яичниках.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Благодарности / Acknowledgments

Работа поддержана грантом РФФИ и ДНТ (№ 18-515-45004 ИНД-а) и частично госзаданием АААА-А18-118012290427-7.

Список литературы / References:

1. Khalil RB, El Hachem C. Adiponectin in eating disorders. Eat Weight Disord. 2014;19(1):3-10.
2. Balsan GA, Vieira JL, Oliveira AM et al. Relationship between adiponectin, obesity and insulin resistance. Rev Assoc Med Bras (1992). 2015;61(1):72-80.
3. Rak A, Mellouk N, Froment P et al. Adiponectin and resistin: Potential metabolic signals affecting hypothalamo-pituitary gonadal axis in females and males of different species. Reproduction. 2017;153(6):R215-R226.
4. Richards AA, Stephens T, Charlton HK et al. Adiponectin multimerization is dependent on conserved lysines in the collagenous domain: evidence for regulation of multimerization by alterations in posttranslational modifications. Mol Endocrinol. 2006;20(7):1673-1687.
5. Martin LJ. Implications of adiponectin in linking metabolism to testicular function. Endocrine. 2014;46(1):16-28.
6. Yamauchi T, Iwabu M, Okada-Iwabu M et al. Adiponectin receptors: a review of their structure, function and how they work. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2014;28(1):15-23.
7. Stern JH, Rutkowski JM, Scherer PE. Adiponectin, leptin, and fatty acids in the maintenance of metabolic homeostasis through adipose tissue crosstalk. Cell Metab. 2016;23(5):770-784.
8. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. Endocr Rev. 2005;26(3):439-451.
9. Pajvani UB, Hawkins M, Combs TP et al. Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity. J Biol Chem. 2004;279(13):12152-12162.
10. Peake PW, Kriketos AD, Campbell LV et al. The metabolism of isoforms of human adiponectin: studies in human subjects and in experimental animals. Eur J Endocrinol. 2005;153(3):409-417.
11. Andersen KK, Frystyk J, Wolthers OD et al. Gender differences of oligomers and total adiponectin during puberty: a cross-sectional study of 859 Danish school children. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(5):1857-1862.
12. Böttner A, Kratzsch J, Müller G et al. Gender differences of adiponectin levels develop during the progression of puberty and are related to serum androgen levels. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(8):4053-4061.
13. Martos-Moreno GA, Barrios V, Argente J. Normative data for adiponectin, resistin, interleukin 6, and leptin/receptor ratio in a healthy Spanish pediatric population: Relationship with sex steroids. Eur J Endocrinol. 2006;155(3):429-434.
14. Wilkinson M, Brown R, Imran SA et al. Adipokine gene expression in brain and pituitary gland. Neuroendocrinology. 2007;86(3):191-209.

15. Caminos JE, Nogueiras R, Gaytán F et al. Novel expression and direct effects of adiponectin in the rat testis. Endocrinology. 2008;149(7):3390-3402.

16. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. Nature. 2003;423(6941):762-769.

17. Yamauchi T, Nio Y, Maki T et al. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. Nat Med. 2007;13(3):332-339.

18. Pal China S, Sanyal S, Chattopadhyay N. Adiponectin signaling and its role in bone metabolism. Cytokine. 2018. pii: S1043-4666(18)30260-6.

19. Heiker JT, Wottawah CM, Juhl C et al. Protein kinase CK2 interacts with adiponectin receptor 1 and participates in adiponectin signaling. Cell Signal. 2009;21(6):936-942.

20. Wang C, Xin X, Xiang R et al. Yin-Yang regulation of adiponectin signaling by APPL isoforms in muscle cells. J Biol Chem. 2009;284(46):31608-31615.

21. Buechler C, Wanninger J, Neumeier M. Adiponectin receptor binding proteins — recent advances in elucidating adiponectin signalling pathways. FEBS Lett. 2010;584(20):4280-4286.

22. Liu Z, Xiao T, Peng X et al. APPLs: More than just adiponectin receptor binding proteins. Cell Signal. 2017;32:76-84.

23. Xu Y, Wang N, Ling F et al. Receptor for activated C-kinase 1, a novel binding partner of adiponectin receptor 1. Biochem Biophys Res Commun. 2009;378(1):95-98.

24. Charlton HK, Webster J, Kruger S et al. ERp46 binds to AdipoR1, but not AdipoR2, and modulates adiponectin signalling. Biochem Biophys Res Commun. 2010;392(2):234-239.

25. Lampropoulou E, Lymperopoulou A, Charonis A. Reduced expression of ERp46 under diabetic conditions in β-cells and the effect of liraglutide. Metabolism. 2016;65(1):7-15.

26. Combs TP, Marliss EB. Adiponectin signaling in the liver. Rev Endocr Metab Disord. 2014;15(2):137-147.

27. Deepa SS, Zhou L, Ryu J et al. APPL1 mediates adiponectin-induced LKB1 cytosolic localization through the PP2A-PKCζ signaling pathway. Mol Endocrinol. 2011;25(10):1773-1785.

28. Ceddia RB, Somwar R, Maida A et al. Globular adiponectin increases GLUT4 translocation and glucose uptake but reduces glycogen synthesis in rat skeletal muscle cells. Diabetologia. 2005;48(1):132-139.

29. Wang C, Mao X, Wang L et al. Adiponectin sensitizes insulin signaling by reducing p70 S6 kinase-mediated serine phosphorylation of IRS-1. J Biol Chem. 2007;282(11):7991-7996.

30. Miller RA, Chu Q, Le Lay J et al. Adiponectin suppresses gluconeogenic gene expression in mouse hepatocytes independent of LKB1-AMPK signaling. J Clin Invest. 2011;121(6):2518-2528.

31. Xin X, Zhou L, Reyes CM et al. APPL1 mediates adiponectin-stimulated p38 MAPK activation by scaffolding the TAK1-MKK3-p38 MAPK pathway. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2011;300(1):E103-E110.

32. Yan J, Gan L, Qi R et al. Adiponectin decreases lipids deposition by p38 MAPK/ATF2 signaling pathway in muscle of broilers. Mol Biol Rep. 2013;40(12):7017-7025.

33. Yamauchi T, Kadowaki T. Adiponectin receptor as a key player in healthy longevity and obesity-related diseases. Cell Metab. 2013;17(2):185-196.

34. Holland WL, Miller RA, Wang ZV et al. Receptor-mediated activation of ceramidase activity initiates the pleiotropic actions of adiponectin. Nat Med. 2011;17(1):55-63.

35. Almabouada F, Diaz-Ruiz A, Rabanal-Ruiz Y et al. Adiponectin receptors form homomers and heteromers exhibiting distinct ligand binding and intracellular signaling properties. J Biol Chem. 2013;288(5):3112-3125.

36. Kosel D, Heiker JT, Juhl C et al. Dimerization of adiponectin receptor 1 is inhibited by adiponectin. J Cell Sci. 2010;123(Pt 8):1320-1328.

37. Berner HS, Lyngstadaas SP, Spahr A et al. Adiponectin and its receptors are expressed in bone-forming cells. Bone. 2004;35(4):842-849.

38. Liu BH, Wang PH, Wang YC et al. Fasting regulates the expression of adiponectin receptors in young growing pigs. J Anim Sci. 2008;86(12):3377-3384.

39. Bullen JW Jr, Bluher S, Kelesidis T et al. Regulation of adiponectin and its receptors in response to development of diet-induced obesity in mice. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2007;292(4):E1079-E1086.

40. Bonnard C, Durand A, Vidal H et al. Changes in adiponectin, its receptors and AMPK activity in tissues of diet-induced diabetic mice. Diabetes Metab. 2008;34(1):52-61.

41. Liu BH, Wang YC, Wu SC et al. Insulin regulates the expression of adiponectin and adiponectin receptors in porcine adipocytes. Domest Anim Endocrinol. 2008;34(4):352-359.

42. Zeng Q, Isobe K, Fu L et al. Effects of exercise on adiponectin and adiponectin receptor levels in rats. Life Sci. 2007;80(5):454-459.

43. Christiansen T, Paulsen SK, Bruun JM et al. Diet-induced weight loss and exercise alone and in combination enhance the expression of adiponectin receptors in adipose tissue and skeletal muscle, but only diet-induced weight loss enhanced circulating adiponectin. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(2):911-919.

44. Kusminski CM, McTernan PG, Schraw T et al. Adiponectin complexes in human cerebrospinal fluid: Distinct complex distribution from serum. Diabetologia. 2007;50(3):634-642.

45. Kubota N, Yano W, Kubota T et al. Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. Cell Metab. 2007;6(1):55-68.

46. Kos K, Harte AL, da Silva NF et al. Adiponectin and resistin in human cerebrospinal fluid and expression of adiponectin receptors in the human hypothalamus. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(3):1129-1136.

47. Cheng XB, Wen JP, Yang J et al. GnRH secretion is inhibited by adiponectin through activation of AMP-activated protein kinase and extracellular signal-regulated kinase. Endocrine. 2011;39(1):6-12.

48. Neumeier M, Weigert J, Buettner R et al. Detection of adiponectin in cerebrospinal fluid in humans. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2007;293(4):E965-E969.

49. Reverchon M, Maillard V, Froment P et al. Adiponectin and resistin: a role in the reproductive functions? Med Sci (Paris). 2013;29(4):417-424.

50. Wen JP, Lv WS, Yang J et al. Globular adiponectin inhibits GnRH secretion from GT1-7 hypothalamic GnRH neurons by induction of hyperpolarization of membrane potential. Biochem Biophys Res Commun. 2008;371(4):756-761.

51. Wen JP, Liu C, Bi WK et al. Adiponectin inhibits KISS1 gene transcription through AMPK and specificity protein-1 in the hypothalamic GT1-7 neurons. J Endocrinol. 2012;214(2):177-189.

52. Chu S, Ferro TJ. Sp1: Regulation of gene expression by phosphorylation. Gene. 2005;348:1-11.

53. Lu M, Tang Q, Olefsky JM et al. Adiponectin activates adenosine monophosphate-activated protein kinase and decreases luteinizing hormone secretion in LβT2 gonadotropes. Mol Endocrinol. 2008;22(3):760-771.

54. Psilopanagioti A, Papadaki H, Kranioti EF et al. Expression of adiponectin and adiponectin receptors in human pituitary gland and brain. Neuroendocrinology. 2009;89(1):38-47.

55. Kiezun M, Smolinska N, Maleszka A et al. Adiponectin expression in the porcine pituitary during the estrous cycle and its effect on LH and FSH secretion. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2014; 307(11): 1038-1046.

56. Rodriguez-Pacheco F, Martinez-Fuentes AJ, Tovar S et al. Regulation of pituitary cell function by adiponectin. Endocrinology. 2007; 148(1): 401-410.

57. Thomas S, Kratzsch D, Schaab M et al. Seminal plasma adipokine levels are correlated with functional characteristics of spermatozoa. Fertil Steril. 2013;99(5):1256-1263.

58. Heinz JF, Singh SP, Janowitz U et al. Characterization of adiponectin concentrations and molecular weight forms in serum, seminal plasma, and ovarian follicular fluid from cattle. Theriogenology. 2015;83(3):326-333.

59. Bai J, Liu Y, Niu GF et al. Relationship between adiponectin and testosterone in patients with type 2 diabetes. Biochem Med (Zagreb). 2011;21(1):65-70.

60. Pfaehler A, Nanjappa MK, Coleman ES et al. Regulation of adiponectin secretion by soy isoflavones has implication for endocrine function of the testis. Toxicol Lett. 2012;209(1):78-85.

61. Kadivar A, Heidari Khoei H, Hassanpour H et al. Correlation of adiponectin mRNA abundance and its receptors with quantitative parameters of sperm motility in rams. Int J Fertil Steril. 2016;10(1):127-135.

62. Bjursell M, Ahnmark A, Bohlooly-Y M et al. Opposing effects of adiponectin receptors 1 and 2 on energy metabolism. Diabetes. 2007;56(3):583–593.

63. Landry D, Paré A, Jean S et al. Adiponectin influences progesterone production from MA-10 Leydig cells in a dose-dependent manner. Endocrine. 2015;48(3):957-967.

64. Chabrolle C, Tosca L, Dupont J. Regulation of adiponectin and its receptors in rat ovary by human chorionic gonadotrophin treatment and potential involvement of adiponectin in granulosa cell steroidogenesis. Reproduction. 2007;133(4):719-731.

65. Maillard V, Uzbekova S, Guignot F et al. Effect of adiponectin on bovine granulosa cell steroidogenesis, oocyte maturation and embryo development. Reprod Biol Endocrinol. 2010;8:23.

66. Tabandeh MR, Hosseini A, Saeb M et al. Changes in the gene expression of adiponectin and adiponectin receptors (AdipoR1 and AdipoR2) in ovarian follicular cells of dairy cow at different stages of development. Theriogenology. 2010;73(5):659-669.

67. Chabrolle C, Tosca L, Ramé C et al. Adiponectin increases insulin-like growth factor I-induced progesterone and estradiol secretion in human granulosa cells. Fertil Steril. 2009;92(6):1988-1996.

68. Gutman G, Barak V, Maslovitz S et al. Recombinant luteinizing hormone induces increased production of ovarian follicular adiponectin in vivo: Implications for enhanced insulin sensitivity. Fertil Steril. 2009;91(5):1837-1841.

69. Ledoux S, Campos DB, Lopes FL et al. Adiponectin induces periovulatory changes in ovarian follicular cells. Endocrinology. 2006;147(11):5178-5186.

70. Ortega HH, Rey F, Velazquez MM et al. Developmental programming: Effect of prenatal steroid excess on intraovarian components of insulin signaling pathway and related proteins in sheep. Biol Reprod. 2010;82(6):1065-1075.

71. Lagaly DV, Aad PY, Grado-Ahuir JA et al. Role of adiponectin in regulating ovarian theca and granulosa cell function. Mol Cell Endocrinol. 2008;284(1-2):38-45.

72. Robinson RS, Woad KJ, Hammond AJ et al. Angiogenesis and vascular function in the ovary. Reproduction. 2009;138(6):869-881.

73. Chu MC, Cosper P, Orio F et al. Insulin resistance in postmenopausal women with metabolic syndrome and the measurements of adiponectin, leptin, resistin, and ghrelin. Am J Obstet Gynecol. 2006;194(1):100-104.

74. Im JA, Lee JW, Lee HR et al. Plasma adiponectin levels in postmenopausal women with or without long-term hormone therapy. Maturitas. 2006;54(1):65-71.

75. Chalvatzas N, Dafopoulos K, Kosmas G et al. Effect of ovarian hormones on serum adiponectin and resistin concentrations. Fertil Steril. 2009;91(4):1189-1194.

76. Sumino H, Takahashi T, Itoh T et al. Plasma adiponectin levels in post-menopausal women receiving hormone replacement therapy. J Int Med Res. 2004;32(6):639-645.

77. Rouen PA, Lukacs JL, Reame NE. Adipokine concentrations in nonobese women: A study of reproductive aging, body mass index, and menstrual cycle effects. Biol Res Nurs. 2010;12(1):54-61.

78. Merki-Feld GS, Imthurn B, Rosselli M et al. Serum concentrations of high-molecular weight adiponectin and their association with sex steroids in premenopausal women. Metabolism. 2011;60(2):180-185.

79. Leung KC, Xu A, Craig ME et al. Adiponectin isoform distribution in women–relationship to female sex steroids and insulin sensitivity. Metabolism. 2009;58(2):239-245.

Информация об авторах:

Рыжов Юлиан Рэммович, студент 6 курса лечебного факультета Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова;

Шпаков Александр Олегович, д.б.н., заведующий лабораторией молекулярной эндокринологии и нейрохимии, Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова Российской академии наук.

Author information:

Ryzhov Julian R., student of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Shpakov Alexander O., MD, PhD, Head of Laboratory of Molecular Endocrinology and Neurochemistry, I. M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences.