

ПОВЫШЕНИЕ НЕЙРЕГУЛИНА-4 В КРОВИ СВЯЗАНО С СД 2-го ТИПА И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ У БОЛЬНЫХ ОЖИРЕНИЕМ

Вульф М.А.¹, Сафиуллина Л.А.¹, Газатова Н.Д.¹, Кузнецов Г.Л.²,
Комар А.А.¹, Кириенкова Е.В.¹, Литвинова Л.С.¹

¹ ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», г. Калининград, Россия

² ГБУЗ КО «Областная клиническая больница», г. Калининград, Россия

Резюме. Ожирение и сахарный диабет 2-го типа (СД 2 типа) являются мировыми эпидемиями современного человечества и серьезной проблемой общественного здравоохранения. Повышение числа людей, страдающих ожирением, увеличивает у них риск формирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), некоторых видов рака. В развитии патологий, сопряженных с метаболической дисфункцией (в частности, СД 2-го типа, ожирение, гипертоническая болезнь), значительную роль отводят сигнальному пути ErbB. Нейрегулин-4 (NRG4) – новый адипокин с действием, аналогичным адипонектину. Взаимодействие между рецепторами – ErbB3, ErbB4 и их лигандом – NRG4 запускает процессы, необходимые для поддержания энергетического гомеостаза в клетке.

Данные мировой литературы относительно уровней NRG4 в циркуляции, неоднозначны. В частности, информация, описывающая функции / механизм действия NRG4 получена с использованием модельных животных и на клеточных линиях, что не всегда находит отражение в масштабе организма человека. По мнению некоторых авторов, печень может являться ключевым органом-мишенью для NRG4.

Статья посвящена оценке взаимосвязей уровня NRG4 в крови с параметрами углеводного и липидного обменов, а также с наличием заболеваний, ассоциированных с ожирением. В исследование были включены больные ожирением с СД 2-го типа и без него. Содержание NRG4, показателей углеводного и липидного обменов в крови оценивали с помощью иммуноферментного анализа и биохимических методов, соответственно.

Выявлено, что уровень NRG4 был повышен у больных ожирением с СД 2-го типа относительно здоровых доноров и больных ожирением без СД 2-го типа. Методами корреляционного и регрессионного анализов обнаружены многочисленные взаимосвязи NRG4 с показателем липидного и углеводного обменов, а также выявлены ассоциации этого анализита с наличием сопутствующих ожирению патологий (СД 2-го типа и ГБ).

Таким образом, NRG4 вовлечен в формирование дислипидемии у больных ожирением. Рост уровня NRG4 в крови у больных ожирением с СД 2-го типа мы рассматриваем как компенсаторную реакцию в ответ на усиление липогенеза, опосредованного действием инсулина.

Адрес для переписки:

Литвинова Лариса Сергеевна
ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет
имени Иммануила Канта»
236029, Россия, г. Калининград, ул. Гайдара, 6.
Тел.: 8 (4012) 59-55-95 (доб. 6134).
E-mail: larisalitinova@yandex.ru

Address for correspondence:

Litvinova Larisa S.
I. Kant Baltic Federal University
236029, Russian Federation, Kaliningrad, Gaidar str., 6.
Phone: 7 (4012) 59-55-95 (acc. 6134).
E-mail: larisalitinova@yandex.ru

Образец цитирования:

М.А. Вульф, Л.А. Сафиуллина, Н.Д. Газатова,
Г.Л. Кузнецов, А.А. Комар, Е.В. Кириенкова,
Л.С. Литвинова «Повышение нейрегулина-4 в крови
связано с СД 2-го типа и гипертонической болезнью у
больных ожирением» // Российский иммунологический
журнал, 2022. Т. 25, № 4. С. 411-418.
doi: 10.46235/1028-7221-1207-IOB

© Вульф М.А. и соавт., 2022

For citation:

M.A. Vulf, L.A. Safiullina, N.D. Gazatova, G.L. Kuznetsov,
A.A. Komar, E.V. Kirienkova, L.S. Litvinova "Increase of
blood neuregulin 4 is associated with type 2 diabetes
mellitus and hypertension in obese patients", Russian Journal
of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2022,
Vol. 25, no. 4, pp. 411-418.
doi: 10.46235/1028-7221-1207-IOB

DOI: 10.46235/1028-7221-1207-IOB

Полученные данные имеют важное значение для поиска новых точек воздействия на патогенез заболеваний, сопряженных с нарушением метаболизма. Нейрегулин-4 и его рецепторы могут являться перспективными мишенями для лечения социально-значимых патологий.

Ключевые слова: ожирение, СД 2-го типа, нейрегулин-4, гипертоническая болезнь, ERBB сигнальный путь

INCREASE OF BLOOD NEUREGULIN 4 IS ASSOCIATED WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND HYPERTENSION IN OBESE PATIENTS

Vulf M.A.^a, Safiullina L.A.^a, Gazatova N.D.^a, Kuznetsov G.L.^b,
Komar A.A.^a, Kirienkova E.V.^a, Litvinova L.S.^a

^a I Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

^b Regional Clinical Hospital, Kaliningrad Region, Kaliningrad, Russian Federation

Abstract. Obesity and type 2 diabetes mellitus (T2DM) are global epidemics at the present time, being a serious public health issue. An increased prevalence in the number of obese people promotes a risk for developing cardiovascular diseases (CVD) and some types of cancer. The ErbB signaling pathway plays a significant role in development of the disorders associated with metabolic dysfunction (e.g., T2DM, obesity, arterial hypertension). Neuregulin 4 (NRG4) is a new adipokine with similar effects to adiponectin. Interaction between the ErbB3, ErbB4 receptors and their ligand, NRG4, launches the processes required to maintain the energy balance in the cells. There are controversial literature data on NRG4 levels in blood circulation. In particular, the existing data concerning functions / mechanism of NRG4 action has been obtained in experimental animals and cell lines, which is not always reproducible in humans. According to some works, liver may be the key target organ for NRG4. The present article is devoted to assessment of relationships between the NRG4 level in blood, and the parameters of carbohydrate and lipid metabolism, as well as presence of diseases associated with obesity. The study included obese patients with and without type 2 diabetes. The content of NRG4, indices of carbohydrate and lipid metabolism in the blood was assessed by means of enzyme immunoassay and biochemical techniques, respectively. It was found that the level of NRG4 was increased in obese patients with T2DM compared with healthy donors, and obese patients without T2DM. Statistical evaluation by correlation and regression analysis revealed numerous relationships between NRG4 and the parameters of lipid and carbohydrate metabolism, as well as some correlations between the NRG4 levels and clinical disorders associated with obesity (type 2 diabetes and arterial hypertension). Thus, NRG4 may be involved into the development of dyslipidemia in obese patients. We consider an increase of blood NRG4 levels in obese patients with type 2 diabetes as a compensatory response to the increased insulin-mediated lipogenesis. The data obtained are important in search for new points of influence upon pathogenesis of diseases associated with metabolic disorders. Neuroregulin 4 and its receptors may be promising targets for the treatment of socially significant clinical disorders.

Keywords: obesity, diabetes mellitus type 2, neuregulin 4, arterial hypertension, ERBB signal pathway

Работа выполнена при финансовой поддержке Совета по грантам президента РФ № МК-2072.2022.3, Государственного задания № FZWM2020-0010 и Программы стратегического академического лидерства Балтийского федерального университета им. И. Канта (ПРИОРИТЕТ 2030).

Введение

Люди, страдающие ожирением, подвержены высокому риску развития сахарного диабета (СД

2-го типа), сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и др. Наличие данных патологий значительно снижает качество и продолжительность жизни.

Нейрегулины представляют собой группу факторов роста, осуществляющих передачу сигналов через рецепторные тирозин-протеинкиназы / рецепторы человеческого эпидермального фактора роста (ErB/HER) – ErbB3 и ErbB4 и регулируют разнообразные биологические процессы (регене-

рацию, воспаление, аутофагию, апоптоз и др.) [1]. Нейрегулин-4 (NRG4) экспрессируется в ткани печени, легких, поджелудочной железы и, наиболее активно, в жировой ткани [6]. Установлено, что чрезмерная активация сигнального пути ErbB запускает процессы, имеющие непосредственное отношение к патогенезу заболеваний, связанных с нарушением метаболизма (ожирение, СД 2-го типа, НАЖБП), способствуя дисрегуляции углеводного и липидного обменов [6]. Однако данные, представленные в мировой литературе относительно содержания NRG4 в крови при различных заболеваниях, весьма противоречивы. Так, значительное снижение уровня NRG4 в крови обнаружено у детей и взрослых с ожирением, у пациентов с впервые диагностированным СД 2 типа [2, 12, 13]. Напротив, другие авторы не выявили изменений NRG4 в крови у больных НАЖБП [5]. В связи с вышесказанным, целью исследования явилась оценка содержания NRG4 в крови больных ожирением с СД 2-го типа и без него, с последующей оценкой взаимосвязей NRG4 с показателями углеводного и липидного обменов и наличием сопутствующих заболеваний.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 89 человек. Из них: 34 пациента с ожирением без СД 2-го типа (ИМТ = $41,5 \pm 6,5$ кг/м² 26 женщин, 8 мужчин, возраст 39 ± 2 лет); 34 пациента с ожирением с СД 2-го типа (ИМТ = $47,1 \pm 8,7$ кг/м² 25 женщин, 9 мужчин, возраст 46 ± 8 лет) и 21 условно здоровый донор (ИМТ = $22,5 \pm 2,6$ кг/м², 8 женщин, 13 мужчин, возраст 36 ± 9 лет). Взятие образцов крови осуществлялось утром натощак.

Наличие ожирения, СД 2-го типа и гипертонической болезни устанавливали на основании детального клинико-инструментального обследования в специализированном стационаре, руководствуясь критериями Всемирной организации здравоохранения (1999–2013). Пациенты с СД 2-го типа принимали метформин в дозе 500–1500 мг в сутки и не получали инсулинотерапию. Информированное согласие было подписано всеми пациентами. Верификацию диагноза и набор пациентов в группы исследования проводили в Областной клинической больнице г. Калининграда. Исследование проводилось в соответствии с рекомендациями Хельсинкской декларации. Протокол исследования был утвержден Локальным этическим комитетом Балтийского федерального университета им. Иммануила Канта (протокол № 1 БФУ им. И. Канта от 28 февраля 2019 г.). Анализ показателей углеводного и липидного обменов в сыворотке крови проводили

на автоматическом биохимическом анализаторе Furuno CA-180 (Furuno Electric Company, Япония) с использованием тест-систем DiaSys (DiaSys Diagnostic Systems, Holzheim, Germany). Содержание NRG 4 в плазме крови определяли на автоматическом иммуноферментном анализаторе Lasurit (Dynerx Technologies, Шантильи, Вирджиния, США) с использованием набора ИФА (Cloud-Clone Corp., Китай). Расчет коэффициента атерогенности (КА) проводили по формуле: $КА = (\text{общий холестерин} - \text{ЛПВП}) / \text{ЛПВП}$, референтные значения 2–3 усл. ед.

Статистическую обработку результатов осуществляли в программе GraphPad Prism 9.4.1. (GraphPad Software, США). Идентификацию выбросов проводили с использованием метода ROUT ($Q = 1\%$). Нормальность распределения количественных показателей определяли с помощью тестов Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Гипотеза о равенстве средних значений выборки была проверена с помощью t-критериев Стьюдента. Очищенные от выбросов данные анализировали на наличие достоверных различий с использованием непараметрического теста Краскела–Уоллиса. Для выявления статистически значимых различий между группами был проведен попарный анализ с применением непараметрического теста Манна–Уитни для независимых групп. Корреляционные связи между изучаемыми показателями определяли с помощью корреляционного анализа Спирмена. Достоверными считали различия при уровне $p < 0,05$. Линейная регрессия была рассчитана методом наименьших квадратов. Для визуализации данных использовали программу GraphPad Prism 9.4.

Результаты и обсуждение

Уровень глюкозы и ГГТ в сыворотке крови у пациентов с ожирением и СД 2-го типа был повышен по сравнению с аналогичными показателями условно здоровых доноров и пациентов с ожирением без СД 2-го типа (табл. 1).

Значения АпоВ, ЛПНП, КА у всех пациентов с ожирением были выше относительно показателей группы условно здоровых доноров. Напротив, уровень ЛПВП у больных ожирением с СД 2-го типа был ниже аналогичных значений больных ожирением без СД 2-го типа и здоровых доноров. Сывороточное содержание свободных жирных кислот (СЖК) и прямого билирубина значимо не отличались у пациентов исследуемых групп.

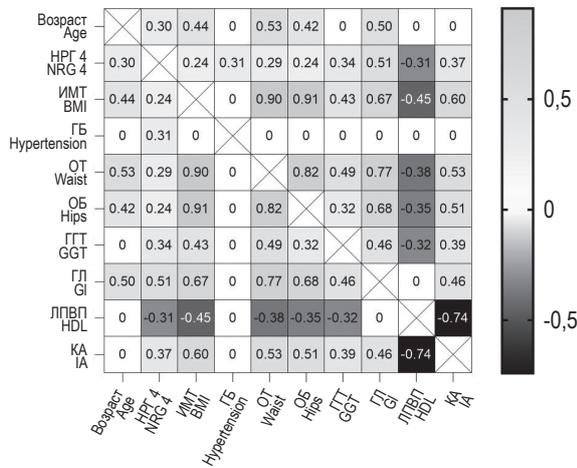
У больных ожирением с СД 2-го типа концентрация NRG4 в крови была достоверно выше в

ТАБЛИЦА 1. КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

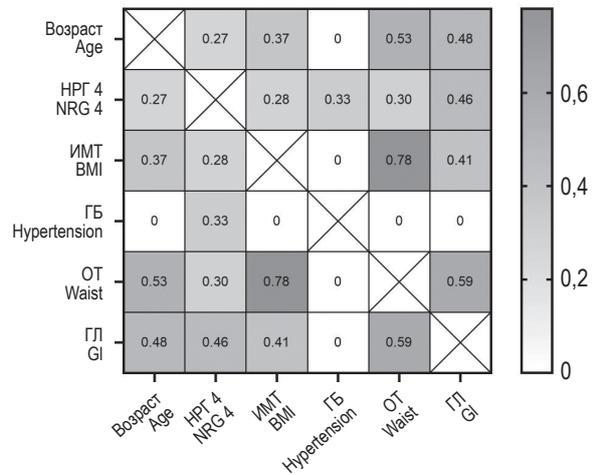
TABLE 1. CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF THE STUDY GROUPS

Показатели Indicators		Условно здоровые доноры (1) Healthy donors (1) n = 21	Больные ожирением без СД 2-го типа (2) Obese patients without type 2 diabetes (2) n = 34	Больные ожирением с СД 2-го типа (3) Obese patients with type 2 diabetes (3) n = 34
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²		22,5±2,6	41,5±6,5	47,1±8,7
Возраст, лет Age, years		36±9	39±2	46±8
Пол Sex	мужчины men	13	8	9
	женщины women	8	26	25
Наличие СД 2-го типа Type 2 diabetes		0	0	34
Наличие ГБ Hypertension		0	10	24
Обхват талии, см Waist, cm		71,0±9,1	114,7±14,9 p ₁₋₂ = 0,001	130,00±15,35 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ = 0,013
Обхват бедер, см Hips, cm		93,0±9,2	127,00±10,71 p ₁₋₂ = 0,001	138,00±16,09 p ₁₋₃ = 0,001
ЛПВП, ммоль/л HDL, mmol/L		2,38±0,16	1,39±0,50	1,30±0,79 p ₁₋₃ = 0,046
ЛПНП, ммоль/л LDL, mmol/L		1,55±0,10	3,43±0,76 p ₁₋₂ = 0,002	3,02±0,77 p ₁₋₃ = 0,044
КА, усл. ед. IA, units		1,89±0,62	3,40±1,13 p ₁₋₂ = 0,001	3,70±1,55 p ₁₋₃ < 0,001
АpoB, мг/дл ApoB, mg/dL		79,36±4,70	112,8±27,4 p ₁₋₂ = 0,019	118,00±19,29 p ₁₋₃ < 0,001
СЖК, ммоль/л FFA, mmol/L		0,56±0,22	0,66±0,25	0,83±0,47
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L		4,57±0,32	4,7±0,7	5,41±0,95 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001
Прямой билирубин, мкмоль/л Direct bilirubin, μmol/l		4,06±0,80	2,90±1,10	2,75±1,30
ГГТ, ед/л GGT, units/L		22,3±4,2	42,63±20,80	44,69±26,80 p ₁₋₃ < 0,018
NRG4, пг/мл NRG 4, pg/mL		91,26 (77,22-115,80)	91,26 (75,47-121,10)	119,30 (98,28-152,70) p ₁₋₃ < 0,02 p ₂₋₃ < 0,007

А (A)



Б (B)



В (C)

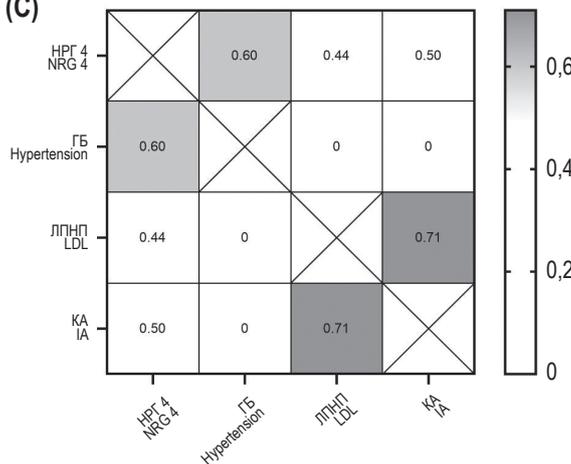


Рисунок 1. Корреляционные взаимосвязи NRG4 с антропометрическими и биохимическими показателями у пациентов исследуемых групп

Примечание. А – все исследуемые группы; Б – пациенты с ожирением независимо от состояния углеводного обмена; В – больные ожирением с СД 2-го типа. Представленные данные имеют значимость $p < 0,05$.

Figure 1. Correlations of NRG4 with anthropometric and biochemical parameters in patients of the studied groups

Note. (A) all study groups. (B) patients with obesity, regardless of the state of carbohydrate metabolism. (C) obese patients with type 2 diabetes. The data presented have a $p < 0.05$ significance.

сравнении с пациентами без СД 2-го типа и параметрами здоровых лиц.

Корреляционный анализ позволил выявить многочисленные взаимосвязи NRG4 с показателя углеводного и липидного обменов, антропометрическими данными, а также с наличием патологий, ассоциированных с ожирением – ГБ, СД 2-го типа (рис. 1).

В результате регрессионного анализа было обнаружено, что у больных ожирением без СД 2-го типа прямой билирубин, АроВ и СЖК были взаи-

мосвязаны с NRG4 ($R = 0,31, p = 0,037$; $R = 0,40, p = 0,014$; $R = 0,40, p = 0,015$).

У больных СД 2-го типа КА и наличие ГБ были ассоциированы с уровнем NRG4 в плазме крови ($R = 0,24, p = 0,023$; $R = 0,22, p = 0,007$ соответственно). Следует отметить, что у всех больных ожирением уровень глюкозы, наличие СД 2-го типа, ГБ были взаимосвязаны с содержанием NRG4 в плазме крови ($R = 0,14, p = 0,003$; $R = 0,14, p = 0,003$; $R = 0,11, p = 0,003$ соответственно).

Ожирение является результатом дисбаланса между потреблением энергии и ее расходом, что приводит к избыточному накоплению жировой ткани [11]. Увеличение жировых отложений связано с развитием СД 2-го типа, гипертонией, дислипидемией и НАЖБП, которые способствуют развитию сердечно-сосудистых патологий. В последние годы доказано, что жировая ткань – центральный эндокринный орган, играющий ключевую роль в регуляции энергетического гомеостаза [9].

Нарушение углеводного и липидного обмена было характерно, в большей степени, для больных ожирением с СД 2-го типа. В то же время увеличение ИМТ у всех больных ожирением имело положительную ассоциацию с уровнем глюкозы ($r = 0,67, p < 0,05$), КА ($r = 0,60, p < 0,05$) и отрицательную – с ЛПВП ($r = -0,45, p < 0,05$). Согласно результатам корреляционного и регрессионного анализов, повышение уровня NRG4 в крови у больных ожирением связано с наличием СД 2-го типа и ГБ.

На азиатской популяции было показано, что уровень NRG4 значительно снижен у больных метаболическим синдромом с СД 2-го типа относительно лиц без СД 2-го типа [13]. Выявлено, что содержание NRG4 у больных ожирением и НАЖБП ниже, чем у лиц без НАЖБП [4]. Известно, что СД 2-го типа и НАЖБП – взаимосвязанные патологии, до 75% лиц с СД 2-го типа имеют НАЖБП [10]. В другой работе, напротив, у пациентов с СД 2-го типа обнаружено повышение содержания NRG4 в циркуляции, которое положительно коррелировало с уровнем глюкозы, триглицеридов и индексом НОМА-IR [7], что частично согласуется с результатами нашей работы.

Исследования на мышцах с делецией гена NRG4 в жировой ткани продемонстрировали, что недостаточная экспрессия NRG4 может быть вовлечена в патогенез НАЖБП. Также экспери-

ментально доказано, что NRG4 способен снижать липогенез *de novo* в печени [8], активировать β -окисление жирных кислот в митохондриях и кетогенез [3]. NRG4 передает свои сигналы через активацию рецепторов ErbB4 и ErbB3; по этой причине печень может являться ключевым органом-мишенью для NRG4. Отмечено, что жировая ткань экспрессирует низкие уровни рецепторов ErbB3 и ErbB4.

У больных ожирением с СД 2-го типа наличие положительных корреляционных взаимосвязей NRG4 с ЛПНП ($r = 0,44, p < 0,05$) и КА ($r = 0,50, p < 0,05$) может свидетельствовать о его вкладе в развитие гиперлипидемии/дислипидемии. Более того, регрессионный анализ выявил зависимость КА от уровня NRG4 ($R = 0,24, p = 0,023$) у данной категории пациентов. В работе Yan P. (2018) у больных СД 2-го типа были обнаружены положительные корреляции NRG4 с ЛПВП и апоА, отрицательные с ТГ [13]. Наше исследование, напротив, выявило негативные взаимосвязи NRG4 с ЛПВП ($r = -0,31, p < 0,05$) и КА ($r = -0,37, p < 0,05$) у всех больных ожирением. Учитывая экспериментальные данные, полученные другими группами, мы предполагаем, что повышение NRG4 в плазме крови у больных ожирением с СД 2-го типа можно рассматривать в качестве компенсаторной реакции в ответ на усиление липогенеза, опосредованного действием инсулина.

Выводы

Таким образом, NRG4 способен регулировать метаболизм глюкозы и липидов у больных ожирением. NRG4 следует рассматривать как маркер СД 2-го типа и гипертонической болезни. В будущих исследованиях планируется расширить выборку лиц, включенных в исследование, выявить особенности тканеспецифической экспрессии гена рецептора ERBB4 и NRG4, его сплайсинговые изоформы.

Список литературы / References

1. Blüher M. Neuregulin 4: A “Hotline” between brown fat and liver. *Obesity*, 2019, Vol. 27, no. 10, pp. 1555-1557.
2. Cai C., Lin M., Xu Y., Li X., Yang S., Zhang H. Association of circulating neuregulin 4 with metabolic syndrome in obese adults: a cross-sectional study. *BMC Med.*, 2016, Vol. 24, no. 14, 165. doi: 10.1186/s12916-016-0703-6.
3. Chen Z., Wang G.X., Ma S.L., Jung D.Y., Ha H., Altamimi T., Zhao X.Y., Guo L., Zhang P., Hu C.R., Cheng J.X., Lopaschuk G.D., Kim J.K., Lin J.D. Nrg4 promotes fuel oxidation and a healthy adipokine profile to ameliorate diet-induced metabolic disorders. *Mol. Metab.*, 2017, Vol. 6, no. 8, pp. 863-872.
4. Dai Y.N., Zhu J.Z., Fang Z.Y., Zhao D.J., Wan X.Y., Zhu H.T., Yu C.H., Li Y.M. A case-control study: Association between serum neuregulin 4 level and non-alcoholic fatty liver disease. *Metabolism*, 2015, Vol. 64 no. 12, pp. 1667-1673.
5. de Munck T.J.I., Boesch M., Verhaegh P., Masclee A.A.M., Jonkers D., van Pelt J.F., du Plessis J., Korf H., Nevens F., Koek G.H., van der Merwe S., Verbeek J. Is there a role for neuregulin 4 in human nonalcoholic fatty liver disease? *PLoS One*, 2021 Vol. 14 no. 16, e0251822. doi: 10.1371/journal.pone.0251822.

6. Gumà A., Díaz-Sáez F., Camps M., Zorzano A. Neuregulin, an effector on mitochondria metabolism that preserves insulin sensitivity. *Front. Physiol.*, 2020, Vol. 11, 696. doi: 10.3389/fphys.2020.00696.
7. Kang Y.E., Kim J.M., Choung S., Joung K.H., Lee J.H., Kim H.J., Ku B.J. Comparison of serum Neuregulin 4 (Nrg4) levels in adults with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus and controls without diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2016, Vol. 117, pp. 1-3.
8. Ma Y., Gao M., Liu D. Preventing high fat diet-induced obesity and improving insulin sensitivity through neuregulin 4 gene transfer. *Sci. Rep.*, 2016, Vol. 6, 26242. doi: 10.1038/srep26242.
9. Tayebi S.M., Ghanbari-Niaki A., Saeidi A., Hackney A.C. Exercise training, neuregulin 4 and obesity. *Ann. Appl. Sport Sci.*, 2017, Vol. 5. no. 2, pp. 1-2.
10. Tomah S., Alkhouri N., Hamdy O. Nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: where do Diabetologists stand? *Clin. Diabetes Endocrinol.*, 2020, Vol. 6, 9. doi: 10.1186/s40842-020-00097-1.
11. Tutunchi H., Ostadrahimi A., Hosseinzadeh-Attar M.J., Miryan M., Mobasseri M., Ebrahimi-Mameghani M. A systematic review of the association of neuregulin 4, a brown fat-enriched secreted factor, with obesity and related metabolic disturbances. *Obes. Rev.*, 2020, Vol. 21, no. 2, e12952. doi: 10.1111/obr.12952.
12. Wang R., Yang F., Qing L., Huang R., Liu Q., Li X. Decreased serum neuregulin 4 levels associated with non-alcoholic fatty liver disease in children with obesity. *Clin. Obes.*, 2019, Vol. 9, no. 1, 12289. doi: 10.1111/cob.12289.
13. Yan P., Xu Y., Wan Q., Feng J., Li H., Yang J., Zhong H., Zhang Z. Plasma Neuregulin 4 levels are associated with metabolic syndrome in patients newly diagnosed with Type 2 diabetes mellitus. *Dis. Markers*, 2018, Vol. 2018, e6974191. doi: 10.1155/2018/6974191.

Авторы:

Вульф М.А. — к.б.н., старший научный сотрудник Центра иммунологии и клеточных биотехнологий ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», г. Калининград, Россия

Сафиуллина Л.А. — аспирант ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», г. Калининград, Россия

Газатова Н.Д. — к.б.н., заведующая лабораторией экспериментальных исследований препаратов крови ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», г. Калининград, Россия

Кузнецов Г.Л. — к.м.н., заведующий вторым хирургическим отделением ГБУЗ КО «Областная клиническая больница», г. Калининград, Россия

Authors:

Vulf M.A., PhD (Biology), Senior Research Associate, Center of Immunology and Cell Biotechnologies, I Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

Safiullina L.A., Postgraduate Student, I Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

Gizatova, N.D., PhD (Biology), Head, Laboratory of Experimental Blood Preparation Studies, I Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

Kuznetsov G.L., PhD (Medicine), Head, Second Surgical Department, Regional Clinical Hospital, Kaliningrad Region, Kaliningrad, Russian Federation

Комар А.А. — инженер Центра иммунологии и клеточных биотехнологий ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», г. Калининград, Россия

Кириенкова Е.В. — д.м.н., научный сотрудник Центра иммунологии и клеточных биотехнологий ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», г. Калининград, Россия

Литвинова Л.С. — д.м.н., директор Центра иммунологии и клеточных биотехнологий ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», г. Калининград, Россия

Komar A.A., Engineer, Center of Immunology and Cell Biotechnologies, I Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

Kirienkova E.V., PhD, MD (Medicine), Research Associate, Center of Immunology and Cell Biotechnologies, I Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

Litvinova L.S., PhD, MD (Medicine), Head, Centre of Immunology and Cell Biotechnologies, I Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

Поступила 18.07.2022
Отправлена на доработку 27.07.2022
Принята к печати 28.07.2022

Received 18.07.2022
Revision received 27.07.2022
Accepted 28.07.2022