

РОЛЬ ВИСФАТИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

© 2019 г. М. А. Вульф*, Д. А. Скуратовская, А. Р. Соболева, С. А. Степанян,
Е. В. Кириенкова, Л. С. Литвинова

*E-mail: mary-jean@yandex.ru

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

Поступила: 18.07.2019. Принята: 26.08.2019

В работе проведено исследование тканеспецифических особенностей экспрессии гена *NAMPT*, кодирующего висфатин. У больных ожирением с СД 2 типа регистрируются нарушение инсулин-протекторного механизма действия висфатина на ткани, что подтверждается положительными взаимосвязями уровня висфатина с лептином и инсулином в циркуляции.

Ключевые слова: адипокины, ожирение, инсулин, висфатин

DOI: 10.31857/S102872210007052-2

Адрес: 236029 Калининград, ул. Гайдара, 6, «Балтийский федеральный университет имени И. Канта», Базовая лаборатория иммунологии и клеточных биотехнологий, Вульф Мария Александровна. Тел.: 595–595 доб. 6634;

E-mail: mary-jean@yandex.ru

Авторы:

Вульф М. А., к.б.н., научный сотрудник базовой лаборатории иммунологии и клеточных биотехнологий ФГАОУ ВО «БФУ имени Им. Канта» Калининград, Россия;

Скуратовская Д. А., к.б.н., научный сотрудник базовой лаборатории иммунологии и клеточных биотехнологий ФГАОУ ВО «БФУ имени Им. Канта» Калининград, Россия;

Соболева А. Р., студент медицинского института ФГАОУ ВО «БФУ имени Им. Канта» Калининград, Россия;

Степанян С. А., студент медицинского института ФГАОУ ВО «БФУ имени Им. Канта» Калининград, Россия;

Кириенкова Е. В., к.б.н. научный сотрудник базовой лаборатории иммунологии и клеточных биотехнологий ФГАОУ ВО «БФУ имени Им. Канта» Калининград, Россия;

Литвинова Л. С., д.м.н. заведующая лабораторией иммунологии и клеточных биотехнологий ФГАОУ ВО «БФУ имени Им. Канта» Калининград, Россия.

ВВЕДЕНИЕ

Висфатин (Никотинамидфосфорибозил-трансфераза) — адипокин, колониестимулирующий фактор прекурсоров В-клеток. В отношении прогрессии сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа), висфатин оказывает разнонаправленное действие [1] — провоспалительное, стимулируя продукцию воспалительных цитокинов [3], и нейро-, ангиопротекторное [2]. Кроме

того, адипокин обладает инсулиномиметическим эффектом и стимулирует продукцию инсулина [1]. В связи с этим, целью данной работы явилось исследование роли висфатина в развитии СД 2 типа у больных ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании задействовано две группы пациентов: 89 пациентов с ожирением без СД 2 типа (47 мужчин, 42 женщины, ИМТ=22,6±2,7 кг/м², 39,5±7,6 лет), 77 пациентов с ожирением с СД 2 типа (31 мужчин, 46 женщин, ИМТ=33,149±4,79 кг/м², 43,5±8,2 лет). В контрольную группу вошло 64 здоровых донора (35 мужчин, 29 женщин, ИМТ=22,6±2,7 кг/м², 39,5±7,6 лет) имеющие нормальные антропометрические характеристики и биохимические показатели углеводного и липидного обменов. Со всеми пациентами было подписано информированное добровольное согласие на исследование, разрешение на проведение исследования ЛЭК № 4 от 23 ноября 2013 г.

Материалом исследования служила периферическая венозная кровь и биоптаты жировой ткани трёх разных локализаций: большой сальник, брыжейка тонкого кишечника и подкожная жировая ткань. Содержание уровня глюкозы в сыворотке крови определяли на биохимическом анализаторе Furuno CA-180 «Dia Sys Diagnostic

Systems» (Германия). Методом проточной флюориметрии (Bio-Plex Protein Assay System, Bio-Rad, США) определяли содержание висфатина, инсулина и лептина в плазме крови с использованием коммерческих тест-систем (Bio-Plex Pro Human Diabetes 10-Plex Assay, США).

Выделение РНК из жировой ткани осуществлялось с использованием реагента Extract RNA kit (Евроген, Россия). Обратную транскрипцию образцов РНК проводили с использованием набора реагентов MMLV RT kit (Евроген, Россия). Для определения уровня экспрессии генов, проводили количественную ПЦР в режиме реального времени с использованием реагентов qPCRMix-HS SYBR (Евроген, Россия) на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad, США). В качестве нормировочного гена использовали β -microglobulin. Статистический анализ был осуществлен с использованием программы SPSS Statistics 21. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В группе больных ожирением с СД 2 типа содержание лептина, инсулина и глюкозы в плазме крови ожидаемо было выше, чем у больных без СД 2 типа и контрольных величин ($p < 0,05$). В данной группе уровень висфатина в плазме крови был выше, чем у пациентов с ожирением без СД 2 типа (802,10 (101,0–1145,12) пг/мл против 371,81 (40,83–513,58) пг/мл), однако ниже контрольных значений ($p < 0,05$). В группе больных ожирением с СД 2 типа уровень висфатина положительно коррелировал с уровнем лептина ($r = 0,513$) и отрицательно с уровнем инсулина ($r = -0,435$) ($p < 0,05$). Однако у больных без СД 2 типа уровень висфатина имел положительные взаимосвязи с содержанием инсулина ($r = 0,812$) и лептина ($r = 0,767$) в плазме крови ($p < 0,05$). Данные взаимосвязи могут указывать на нарушение механизма действия висфатина у больных ожирением с СД 2 типа.

Уровень экспрессии гена *NAMPT*, кодирующего висфатин был повышен у всех пациентов с ожирением с СД 2 типа во всех жировых депо, по сравнению с больными ожирением без него. У больных ожирением с СД 2 типа уровень экспрессии гена *NAMPT* в подкожной жировой ткани был выше в 15 раз относительно контрольной группы ($p < 0,05$), тогда как у больных без СД 2 типа таковой не отличался от контроля, что может указывать на формирование плазменного уровня адипокина, главным образом,

за счет его продукции в подкожном жировом депо. Уровень экспрессии гена *NAMPT* не отличался от контроля в висцеральной жировой ткани (большом сальнике и брыжейке тонкого кишечника) ($p > 0,05$).

Уровень экспрессии гена *NAMPT* в большом сальнике положительно коррелировал с уровнем висфатина в плазме крови в группе больных ожирением с СД 2 типа ($r = 0,750$ $p < 0,05$). Уровень экспрессии гена *NAMPT* в брыжейке тонкого кишечника отрицательно коррелировал с ИМТ в группе больных ожирением с СД 2 типа ($r = 0,805$ $p < 0,05$). Данные взаимосвязи позволяют предположить наличие тканеспецифических эффектов висфатина.

Таким образом, висфатин может оказывать разнонаправленные эффекты в отношении развития СД 2 типа у больных ожирением, опосредованные тканеспецифическими особенностями его секреции, на что указывает (1) формирование плазменного уровня адипокина за счет подкожного жирового депо у больных СД 2 типа; (2) выявленные протекторные эффекты висфатина у больных ожирением без СД 2 типа, опосредованные положительной взаимосвязью этого адипокина с продукцией инсулина в плазме крови.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта 18-015-00084-а (сбор биоматериала); при финансовой поддержке РФФИ и КО в рамках научного проекта № 19-415-393004_p_мол_a (биохимический анализ) и 19-44-390005_p_a (проточная флюориметрия) и субсидии «Организация проведения научных исследований 20.4986.2019/ВУ» Балтийского федерального университета им. И. Канта

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Chang YH, Chang DM, Lin KC, Shin SJ, Lee YJ. Visfatin in overweight/obesity, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular diseases: a meta-analysis and systemic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011 Sep;27(6):515–27. doi: 10.1002/dmrr.1201.
2. Wang SN, Miao CY. Targeting NAMPT as a therapeutic strategy against stroke. *Stroke Vasc Neurol*. 2019 Apr 5;4(2):83–89. doi: 10.1136/svn-2018-000199.
3. Lin YT, Chen LK, Jian DY, Hsu TC, Huang WC, Kuan TT, Wu SY, Kwok CF, Ho LT, Juan CC. Visfatin Promotes Monocyte Adhesion by Upregulating ICAM-1 and VCAM-1 Expression in Endothelial Cells via Activation of p38-PI3K-Akt Signaling and Subsequent ROS Production and IKK/NF- κ B Activation. *Cell Physiol Biochem*. 2019;52(6):1398–1411. doi: 10.33594/000000098.

ROLE OF VISFATIN IN THE PATHOGENESIS OF INSULIN RESISTANCE

© 2019 M. A. Vulf *, D. A. Skuratovskaya, A. R. Soboleva, S. A. Stepanian,
E. V. Kirienkova, L. S. Litvinova

*E-mail: mary-jean@yandex.ru

Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

Received: 18.07.2019. Accepted: 26.08.2019

We have studied the tissue-specific features of the expression of the *NAMPT* gene encoding visfatin. In patients with obesity with type 2 diabetes, a violation of the insulin-protective mechanism of the effect of visfatin on tissue is recorded, which is confirmed by the positive correlations of the level of visfatin with leptin and insulin in the circulation.

Key words: adipokines, obesity, insulin, visfatin

Authors:

Vulf M. A., ✉ PhD, researcher of Basic Laboratory of Immunology and Cell Biotechnologies Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia. **E-mail:** mary-jean@yandex.ru;

Skuratovskaya D. A., PhD, researcher of Basic Laboratory of Immunology and Cell Biotechnologies Immanuel Kant Baltic Federal University Kaliningrad, Russia;

Sobolev A. R., student at the Medical Institute Immanuel Kant Baltic Federal University Kaliningrad, Russia;

Stepanyan S. A., student at the Medical Institute Immanuel Kant Baltic Federal University Kaliningrad, Russia;

Kirienkova E. V., PhD, researcher of Basic Laboratory of Immunology and Cell Biotechnologies Immanuel Kant Baltic Federal University Kaliningrad, Russia;

Litvinova L. S., MD, PhD Head of the Laboratory of Immunology and Cell Biotechnologies, Immanuel Kant Baltic Federal University Kaliningrad, Russia.