

УДК 616.056.52:616-036.22-08

DOI: 10.22141/2224-0721.13.3.2017.104109

Місюра К.В.¹, Кравчун П.П.²¹ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків, Україна²Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Динаміка фракталкіну в мешканців м. Харкова з різною масою тіла

For cite: Mezhdunarodnyi Endokrinologicheskii Zhurnal. 2017;13:135-42. doi: 10.22141/2224-0721.13.3.2017.104109

Резюме. Актуальність. При розробці персоналізованих підходів до лікування ожиріння й коморбідної патології необхідно враховувати наявність та ступінь вираженості запалення в жировій тканині, що істотно впливає на її метаболізм і секреторну функцію. Одним із маркерів активності запального процесу в жировій тканині є циркуляторний рівень фракталкіну крові. **Мета:** оцінити рівень фракталкіну в представників української популяції — мешканців м. Харкова залежно від індексу маси тіла, ступеня та топографії відкладання жирової тканини. **Матеріали та методи.** Обстежено 250 дорослих мешканців м. Харкова. Рівень фракталкіну визначено імуноферментним методом. Проведено аналіз взаємозв'язків фракталкіну з індексом маси тіла, наявністю та ступенем абдомінального ожиріння, вмістом жирової тканини, рівнем інсуліну крові та індексом інсулінорезистентності НОМА. **Результати.** Встановлено, що визначальним фактором щодо некерованого накопичення жирової тканини є зростання рівня фракталкіну крові. **Висновки.** Доведено прямий зв'язок рівня фракталкіну крові з чутливістю тканин до інсуліну.

Ключові слова: ожиріння; надлишкова маса тіла; фракталкін крові

Вступ

Катастрофічне зростання кількості населення з надлишком маси тіла різного ступеня є однією з найважливіших проблем сьогодення. На сьогодні кожен четвертий мешканець планети має надлишкову масу тіла (надлМТ), а ожиріння (ОЖ) визнано Всесвітньою організацією охорони здоров'я епідемією XXI століття [1].

Із розвитком поширеності ОЖ прогресивно збільшується й кількість пов'язаних з ним тяжких коморбідних патологій — цукрового діабету 2-го типу, артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, онкологічних захворювань, що призводять до погіршення якості життя, ранньої втрати працездатності та передчасної смертності хворих [2].

Пацієнти з ОЖ, як правило, отримують медичну допомогу вже на етапі діагностики патології, пов'язаної з цим станом. Разом з тим, як свідчить світовий досвід, запобігти розвитку коморбідної патології можливо тільки при своєчасній діагностиці й ранньому адекватному персоналізованому лікуванні пацієнтів не тільки з ОЖ, а й з надлишковою масою тіла, і це слід робити в першу чергу.

При розробці підходів до такого лікування слід звертати увагу на розвиток запалення в жировій тканині при надмірному її накопиченні, що істотно впливає на її метаболізм і секреторну функцію. Останнє відіграє провідну роль у розвитку коморбідної ОЖ патології [3].

Запалення в жировій тканині проявляється, крім іншого, її інфільтрацією нейтрофілами, лімфоцитами й макрофагами [4], що корелює зі ступенем, типом ОЖ та швидкістю його прогресування [5].

Макрофаги переважно локалізуються навколо гіпертрофованих і/або загиблих адипоцитів [6]. Можливо, однією з функцій макрофагів є апоптоз змінених жирових клітин [7]. Існує припущення: після того як макрофаги поглинули некротизовані адипоцити, вони самі, уже непотрібні, руйнуються і таким чином підтримують запальну реакцію.

Існують два фенотипи макрофагів: прозапальні (M1), що активуються класичним шляхом, і протизапальні (M2), що активуються альтернативно. У хворих на ОЖ у жировій тканині реєструється зсув у бік накопичення M1 макрофагів. Молекулярний

механізм подібного зсуву пов'язують з експресією фактора транскрипції PPAR дельта/бета макрофагами. При блокаді PPAR дельта макрофаги втрачають властивості активуватися альтернативним шляхом [8].

Макрофаги в жировій тканині преформуються з адгезованих моноцитів. І спрямована міграція (хемотаксис) моноцитів, і преформування їх відбуваються за участі хемокінів (хемотаксичних цитокінів), які в значній кількості продукуються адипоцитами та запальними макрофагами M1 при ОЖ [9].

Суперродина хемокінів включає в себе понад 50 білків, у тому числі й фракталкін (єдиний хемокін класу CX3C). Однією з важливих особливостей фракталкіну є здатність його до експресії як трансмембранного білка. Молекула фракталкіну складається з позаклітинного кінцевого хемокінового домену, муциноподібного стрижня, трансмембранного й внутрішньоклітинного доменів. Розчинна форма фракталкіну утворюється шляхом протеолітичного відщеплення з поверхні клітин позаклітинного хемокінового домену й частини муциноподібного стрижня. Мембранна форма фракталкіну має властивості молекули адгезії, тоді як розчинна форма діє як хемоатрактанти для моноцитів/макрофагів, а також цитотоксичних ефекторних Т-лімфоцитів і МК-клітин. Розчинна форма фракталкіну утворюється частіше за все під впливом протеаз, у тому числі ADAM17 — ферменту, що конвертується TNF- α , ADAM10 [10]. Фракталкін є лігандом високоселективного Gі-протеїнз'язаного рецептора CX3CR1, що експресується на певних субпопуляціях лейкоцитів. Посилення експресії фракталкіну та його рецептора при запаленні свідчить про те, що фракталкін і його рецептор відіграють важливу роль у розвитку не тільки запалення жирової тканини при ОЖ, але й багатьох захворювань, патогенез яких пов'язаний із запаленням і гіперактивацією імунної системи [11].

На сьогодні доведено важливу роль фракталкіну в патогенезі ревматоїдного артриту, запальних уражень кишечника, діабетичної нефропатії, онкопатології, псоріазу, септичних уражень, неврологічних захворювань тощо [12]. Доведено, що при хронічних запальних захворюваннях активація експресії фракталкіну відіграє негативну роль, а при патологічних станах, пов'язаних з імунною недостатністю, навпаки, — позитивну. Є дані, що підвищення експресії фракталкіну корелює з кращим прогнозом у пацієнтів з аденокарциномою шлунка [13].

Слід зазначити, що фракталкін розглядається і як маркер активності запального процесу, і як критерій ефективності лікування деяких захворювань [14].

Сімейство хемокінів, у тому числі й фракталкін, має вплив і на патогенез серцево-судинних захворювань: вони активують лейкоцити та сприяють їх адгезії до судинної стінки, посилюючи запалення

в ендотелії. Хемокіни відіграють дуже важливу роль на всіх етапах прогресування патології — від формування атеросклеротичної бляшки до її розриву [15].

Встановлено, що фракталкін має антиапоптотичні властивості щодо клітин гладких м'язів, впливає на їх проліферацію, і, як наслідок, може мати велике значення в розвитку й прогресуванні судинної патології, при якій баланс проліферації гладком'язових клітин і процеси апоптозу відіграють найважливішу роль у розвитку стенозу судин [16].

За даними ряду досліджень [17], визначення рівня фракталкіну має велике значення як для прогнозування наявності атеросклеротичного ураження коронарних судин, так і для діагностики гемодинамічно значущого стенозу коронарних артерій, дифузного ураження коронарного русла, розвитку ендотеліальної дисфункції.

Щодо останнього, то крім того, що фракталкін — хемоатрактант і молекула адгезії, він викликає судинну дисфункцію ще й шляхом стимуляції продукції супероксидних аніонів, що призводить до зниження біодоступності NO. Пошкодження ендотелію судин за участі фракталкіну може також відбуватися через адгезію природних кілерів до ендотеліальних клітин, при цьому цитолітична активність NK-лімфоцитів збільшується в його присутності [18].

Існують і суперечливі дані щодо ролі фракталкіну. Є думка, що вплив фракталкіну на активність запальної реакції не завжди стимулюючий. Ймовірно, фракталкін є регулятором запальної відповіді, і спрямованість його дії залежить від концентрації в крові [11].

Крім того, в експерименті на лабораторних тваринах і в культурі людських клітин було доведено, що введення білка стимулює вироблення інсуліну й знижує толерантність до глюкози. Під час експериментів з'ясувалося, що фракталкін не тільки впливає на секрецію інсуліну, а й покращує стан, активізує диференціювання й запобігає апоптозу бета-клітин [14]. Останнє дає можливість позитивно впливати на процеси, що є основними ланками розвитку надлишкової маси тіла та ожиріння.

Доведено, що запалення в жировій тканині супроводжується розвитком інсулінорезистентності (ІР), посиленням ліполізу в адипоцитах і накопиченням ліпідів у печінкових клітинах [16]. Відомо три шляхи розвитку ІР під впливом запалення в жировій тканині: порушення секреції адипокінів, цитокінів та хемокінів; метаболічні зрушення, індуковані запаленням (насамперед підвищення концентрації насичених жирних кислот); власне запальна реакція в жировій тканині, особливо на внутрішньоклітинному рівні [3]. А це в генетично схильних осіб може призвести до розвитку цукрового діабету 2-го типу та серцево-судинної патології.

Неоднозначність ролі фракталкіну в розвитку коморбідної патології в осіб із надлишком жирової тканини обумовлює актуальність дослідження

рівня фракталкіну в осіб із різною масою тіла залежно не тільки від індексу маси тіла (ІМТ), але й від маси жирової тканини, типу її відкладання та рівня інсуліну крові. Їх результати можуть стати основою для виділення груп ризику серед осіб із надІМТ та ОЖ щодо розвитку супутніх захворювань, у першу чергу з боку серцево-судинної системи.

З огляду на вищезазначене метою роботи стала оцінка рівня фракталкіну в мешканців м. Харкова — представників української популяції — залежно від індексу маси тіла, ступеня та топографії відкладання жирової тканини, рівня інсуліну в крові.

Матеріали та методи

Обстежено 250 мешканців м. Харкова, середній вік яких становив $65,48 \pm 11,86$ року. В усіх обстежених вимірювалася маса тіла і визначався ІМТ. За величиною ІМТ було сформовано 4 групи обстежених:

- група 1 — пацієнти з надІМТ ($n = 62$ особи; ч/ж = 46/16);
- група 2 — пацієнти з ОЖ I ступеня ($n = 59$ осіб; ч/ж = 39/20);
- група 3 — пацієнти з ОЖ II ступеня ($n = 45$ осіб; ч/ж = 23/22);
- група 4 — пацієнти з ОЖ III ступеня ($n = 40$ осіб; ч/ж = 17/23).

Контрольну групу становили 44 практично здорові особи з нормальною масою тіла (нІМТ) (ч/ж = 18/26).

Наявність абдомінального ожиріння (абоЖ) визначалась у жінок при окружності талії (ОТ) $> 0,80$ м, у чоловіків — $> 0,94$ м [33]. Окремо під час дослідження виділено по дві підгрупи чоловіків і жінок, які мали помірне абоЖ [33] і виражене абоЖ, що поєднується з підвищеним ризиком розвитку супутньої патології. Критерієм відбору був показник ОТ: для чоловіків — від 0,94 до 1,02 м і понад 1,02 м відповідно, для жінок — від 0,8 до 0,88 м і понад 0,88 м відповідно.

У всіх обстежених, крім цього, визначалися окружність стегон (ОС) та співвідношення ОТ/ОС.

Для визначення жирової маси (ЖМ) та активної клітинної маси (АКМ) (маса усіх клітин без жирової маси, у яких відбуваються метаболічні процеси) обстежених використовувалася програмно-апаратний комплекс «Діамант — АІСТ-ІРГТ» ЗАТ «Діамант».

Рівень фракталкіну в сироватці крові хворих визначали імуноферментним методом з використанням набору реактивів Human Fractalkine ELISA Kit (RayBio®, Грузія). Концентрацію інсуліну визначали імуноферментним методом із використанням комерційної тест-системи Insulin ELISA Kit виробництва фірми Monobind (США). Дослідження проводилися в біохімічному відділі центральної науково-дослідної лабораторії Харківського національного медичного університету МОЗ України на імуноферментному аналізаторі Labline-90 (Австрія).

В обстежених було визначено й індекс інсулінорезистентності (НОМА-ІR), який розраховувався за формулою: $\text{НОМА-ІR} = (\text{глікемія натще (ммоль/л)} \cdot \text{інсулін натще (мкОД/л)}) / 22,5$. Нормальним цей показник вважався на рівні від 0,0 до 2,7.

При обробці клініко-функціональних результатів використовувалися методи описового статистичного аналізу.

Результати

Результати комплексного обстеження осіб, які були залучені до дослідження, наведені в табл. 1.

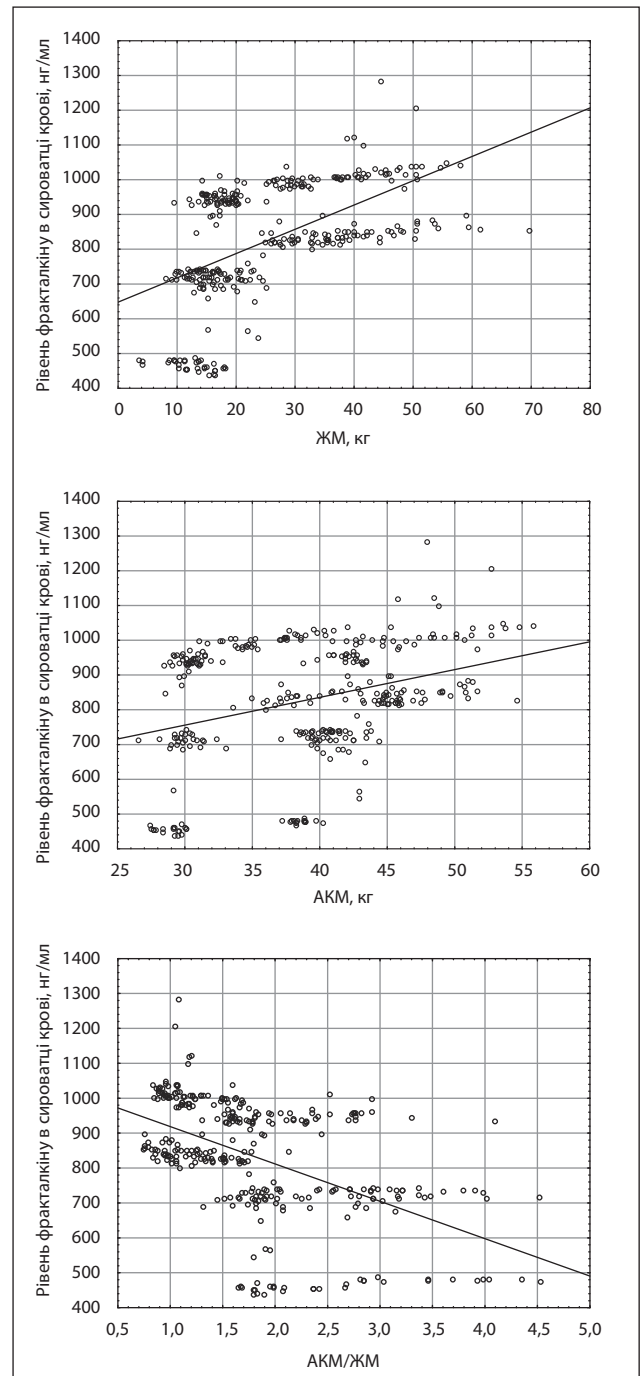


Рисунок 1. Залежність рівня фракталкіну сироватки крові від жирової, активної клітинної маси та відношення активної клітинної маси до жирової

Визначено, що в пацієнтів із ОЖ I, II і III ст. рівень фракталкіну в сироватці крові був статистично значуще вищим ($p < 0,001$, $p < 0,001$ та $p < 0,001$) порівняно з особами з нМТ. Одночасно в обстежених із надлМТ та нМТ не встановлено відмінностей щодо цього показника. Це може свідчити про менший ризик прогресування інфільтрації жирової тканини імунокомпетентними клітинами, меншу інтенсивність запалення в жировій тканині при надлМТ.

При дослідженні залежності між рівнем фракталкіну в сироватці крові й ІМТ виявлено прямий статистично значущий кореляційний зв'язок (рівень кореляції $r = 0,4914$).

Визначено рівняння регресії, згідно з яким рівень фракталкіну (нг/мл) становить $[481,2036 + 11,6662 \cdot \text{ІМТ}]$.

Згідно з науковими дослідженнями останніх років, з метаболічними характеристиками організму більшою мірою, ніж ІМТ, пов'язані показники складу тіла, зокрема жирова маса та активна клітинна маса. Саме аналіз цих показників дозволяє визначити спрямованість проведення лікувальних і оздоровчих заходів. Тому при проведенні даного дослідження було оцінено вміст фракталкіну в сироватці крові залежно від зазначених параметрів. Для визначення ЖМ та АКМ було застосовано метод біоімпедансного аналізу (БІА). БІА — це сучасний високоточний апаратний метод, заснований на вимірюванні електричного опору різних тканин людського тіла з огляду на різний вміст у них рідини та електролітів.

Встановлено, що в осіб із надлМТ, ОЖ I, II та III ст. ЖМ є більшою, ніж в осіб із нМТ, в 1,3; 2,1; 2,7 та

Таблиця 1. Гормонально-метаболічні особливості обстежених із різною масою тіла

Показник	Статист. параметр	Групи обстежених					P
		нМТ (n = 44)	надлМТ (n = 62)	ОЖ I ст. (n = 59)	ОЖ II ст. (n = 45)	ОЖ III ст. (n = 40)	
Фракталкін, нг/мл	Mean (SD)	738,78 (183,72)	776,18 (153,91)	906,55 (85,88)	926,06 (96,33)	956,02 (106,42)	< 0,001**
	Median	729,86	738,16	878,52	854,32	985,09	
	[Q1-Q3]	[680,23– 934,33]	[709,86– 937,17]	[820,51– 987,34]	[839,16– 1007,41]	[857,31– 1028,28]	
Інсулін, мкОД/мл	Mean (SD)	12,82 (6,64)	12,55 (6,38)	16,8 (6,47)	20,31 (7,55)	21,75 (9,43)	< 0,001**
	Median	8,99	9,17	14,69	17,93	18,64	
	[Q1-Q3]	[7,92–19,82]	[8,16–18,67]	[11,04–23,68]	[15,38–27,34]	[39,34–43,32]	
НОМА-IR	Mean (SD)	1,81 (0,71)	2,96 (1,71)	4,00 (1,62)	4,74 (1,93)	5,7 (2,94)	< 0,001*
	Median	1,70	2,19	3,60	4,21	4,81	
	[Q1-Q3]	[1,50–1,84]	[1,63–4,21]	[2,68–5,48]	[3,36–6,07]	[3,47–7,4]	
Жирова маса, кг	Mean (SD)	12,63 (3,27)	14,37 (3,31)	19,27 (3,31)	30,18 (3,48)	38,83 (3,75)	< 0,001*
	Median	12,82	14,84	19,49	29,59	38,57	
	[Q1-Q3]	[10,06–14,28]	[12,23–16,55]	[17,1–21,30]	[27,36–32,69]	[37,14–40,77]	
Активна клітинна маса, кг	Mean (SD)	33,89 (5,2)	39,13 (4,92)	41,90 (5,43)	42,68 (5,66)	45,84(5,61)	< 0,001*
	Median	30,57	41,35	44,35	44,75	45,21	
	[Q1-Q3]	[29,57–39,42]	[33,09–42,78]	[35,42–45,59]	[37,56–47,64]	[40,91–51,30]	
Окружність талії, см	Mean(SD)	79,9 (13,27)	88,65 (10,66)	102,25 (11,71)	108,71 (12,16)	119,33 (11,78)	< 0,001*
	Median	78,00	90,00	100,00	106,00	120,00	
	[Q1-Q3]	[78,00–90,00]	[79,00–98,00]	[94,00– 110,00]	[99,00– 118,00]	[110,00– 129,50]	
Окружність стегон, см	Mean (SD)	96,99 (6,32)	100,06 (7,10)	108,98 (11,02)	111,42 (10,82)	124,15 (15,80)	< 0,001*
	Median	97,00	100,00	108,00	113,00	123,50	
	[Q1-Q3]	[92,00– 100,00]	[96,00– 105,00]	[102,00– 112,00]	[102,00– 118,00]	[113,00– 130,00]	

Примітки: * — вірогідно значущі відмінності за всіма середніми порівняно з особами з нормальною масою тіла; ** — вірогідно значущі відмінності за середніми в осіб із ОЖ I, II та III ст. порівняно з особами з нормальною масою тіла.

3,5 раза відповідно ($p < 0,001$) (табл. 1). Зареєстровано й зростання абсолютного значення АКМ — в 1,2; 1,2; 1,3 та 1,4 раза відповідно. Але відношення АКМ/ЖМ при збільшенні ІМТ знижувалось з 2,4 до 2,0; 1,4; 1,1 та 0,9.

Щодо вмісту фракталкіну, то разом зі зростанням ЖМ і АКМ він також збільшувався (рис. 1): між рівнем цього хемокіну в сироватці крові й обома показниками виявлено прямий статистично значущий ($p < 0,001$) кореляційний зв'язок. Але ступінь кореляції дещо відрізняється: із ЖМ — $r = 0,5341$, із АКМ — $r = 0,3215$.

Визначені рівняння регресії, згідно з якими рівень фракталкіну (нг/мл) становить:

1) залежно від ЖМ $[647,6886 + 6,9913 \cdot \text{ЖМ}]$;

2) залежно від АКМ $[516,6408 + 7,9847 \cdot \text{АКМ}]$.

Між співвідношенням АКМ і ЖМ та активністю циркуляції фракталкіну виявлено негативний статистично значущий ($p < 0,001$) кореляційний зв'язок (ступінь кореляції $r = -0,5161$). Рівняння регресії: фракталкін сироватки крові = $1029,436 - 109,3396 \cdot (\text{АКМ}/\text{ЖМ})$. Отримані результати вказують на те, що по-перше, вміст фракталкіну у сироватці крові більшою мірою характеризує такий параметр, як ЖМ тіла, ніж ІМТ, а по-друге, підтверджує, що саме в жировій тканині синтезується цей хемокін.

Результати дослідження рівня фракталкіну в сироватці крові залежно від топографії відкладання жирової тканини подано на рис. 2. Встановлено, що в осіб із наявністю вираженого аБОЖ він є статистично значуще вищим як порівняно з особами з помірним аБОЖ ($p < 0,001$), так і з тими, у кого ОТ не перевищує норму ($p < 0,001$) — $908,39 \pm 9,70$ нг/мл проти $812,85 \pm 15,14$ нг/мл та $769,21 \pm 17,30$ нг/мл відповідно.

При дослідженні кореляційної залежності між рівнем фракталкіну в сироватці крові й ОТ та ОС виявлено прямий статистично значущий ($p < 0,001$) кореляційний зв'язок, причому більш виражений — з ОС (рівень кореляції $r = 0,4542$ та $r = 0,5007$ відповідно) (рис. 3).

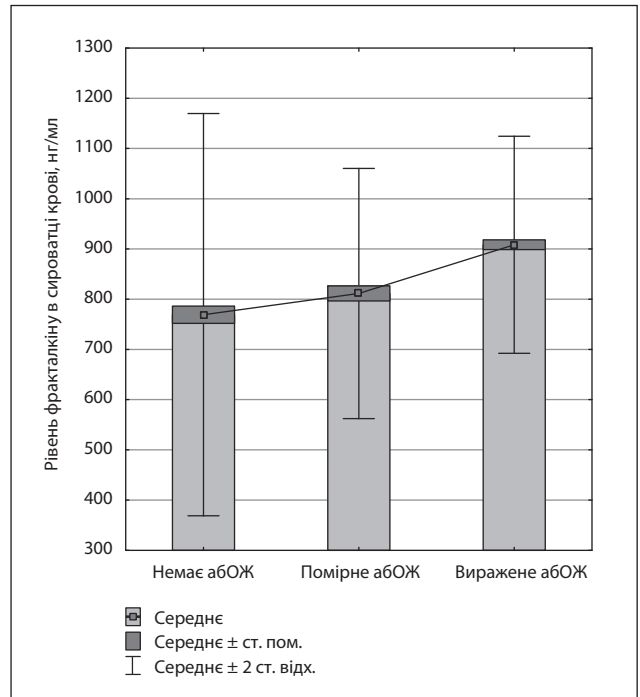


Рисунок 2. Вміст фракталкіну в сироватці крові залежно від наявності та ступеня абдомінального ожиріння

Рівняння регресії: [Рівень фракталкіну сироватки крові (нг/мл) = $437,8005 + 4,1366 \cdot \text{ОТ}$] та [Рівень фракталкіну сироватки крові (нг/мл) = $148,9477 + 6,4657 \cdot \text{ОС}$].

Щодо співвідношення ОТ/ОС визначено, що воно дещо меншою мірою корелює із рівнем фракталкіну крові ($r = 0,2199$), але також цей зв'язок є статистично значущим ($p < 0,001$).

Тобто отримані результати засвідчують прямий зв'язок між рівнем фракталкіну крові та топографією відкладання жирової тканини, а отже, і розвитком запалення в ній.

З метою підтвердження впливу фракталкіну на секрецію інсуліну та чутливість тканин до нього

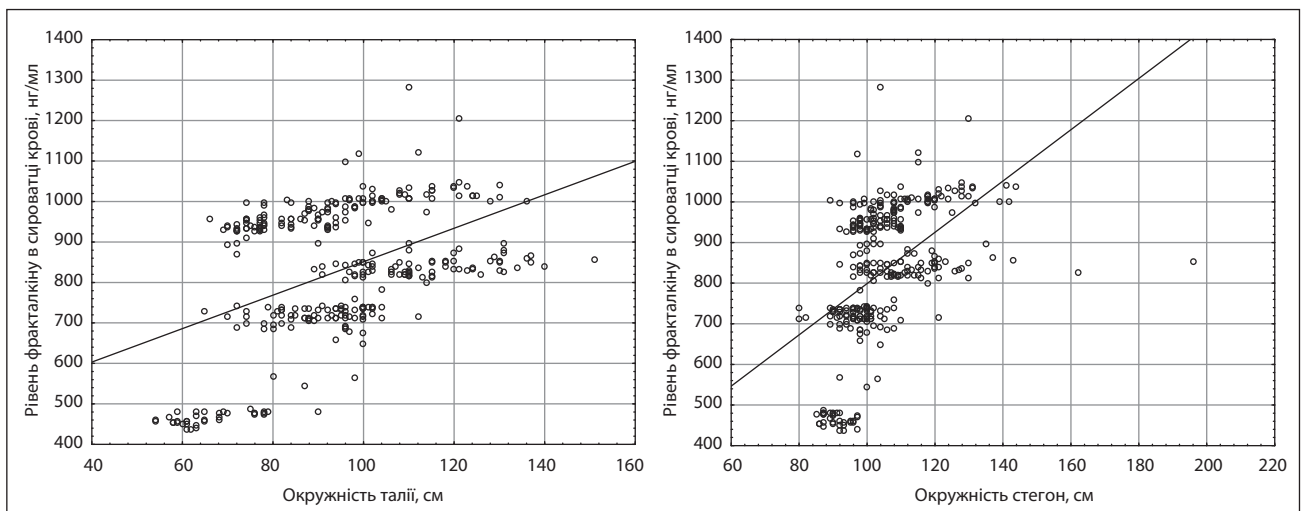


Рисунок 3. Вміст фракталкіну у сироватці крові залежно від окружності талії та окружності стегон обстежених

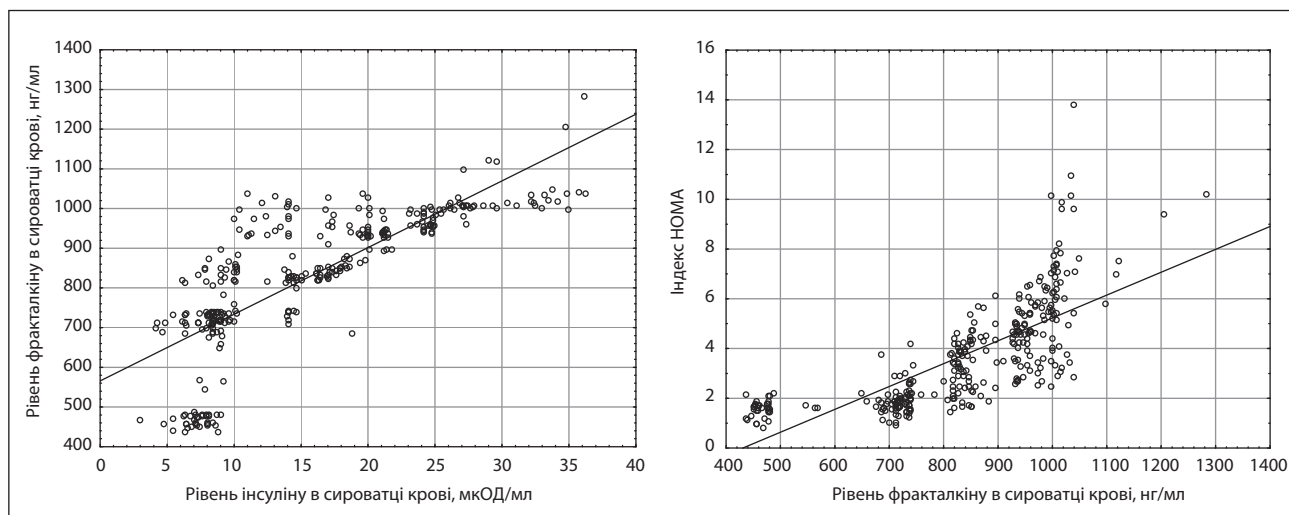


Рисунок 4. Залежність вмісту фракталкіну в сироватці крові від рівня інсуліну крові та індексу НОМА

було оцінено рівень фракталкіну крові залежно від вмісту інсуліну при різній масі тіла.

Визначено, що в обстежених з ОЖ I, II та III ст. рівень інсуліну був статистично значуще ($p < 0,001$) вищим, ніж в осіб із нМТ та надлМТ (табл. 1). Вміст інсуліну в крові в середньому в осіб із нМТ та надлМТ вірогідно не відрізнявся.

При зростанні рівня інсуліну відзначалося і збільшення фракталкіну (рис. 4). Кореляційний зв'язок цих двох параметрів був статистично значущим (рівень кореляції $r = 0,7798$, $p < 0,001$).

Рівняння регресії: [Рівень фракталкіну сироватки крові (нг/мл) = $565,9075 + 16,7963 \cdot$ рівень інсуліну крові].

При оцінці НОМА-IR, який характеризує резистентність тканин організму до інсуліну, доведено, що в осіб із нМТ він не перевищував нормальних значень. У групі пацієнтів із надлМТ він реєструвався на рівні вище норми — $2,96 \pm 1,71$ і статистично значуще ($p < 0,001$, в 1,6 раза) відрізнявся від показника по групі обстежених із нМТ. Але найбільшим цей індекс був у пацієнтів із ОЖ. В осіб із ОЖ I, II та III ст. він перевищував середній показник по групі із нМТ в 2,2; 2,6 та в 3,1 раза відповідно.

Обговорення

При оцінці кореляційних зв'язків НОМА-IR із іншими параметрами, крім інсуліну, які були досліджені, встановлено, що найбільший рівень кореляції реєструвався між НОМА-IR і саме рівнем фракталкіну крові ($r = 0,745$, $p < 0,001$) (рис. 4) та ЖМ ($r = 0,523$, $p < 0,001$). Це ще раз підтверджує наявність зв'язку між ступенем жировідкладання, запаленням жирової тканини та чутливістю тканин організму до інсуліну.

Тобто при проведенні дослідження визначено деякі гормонально-метаболічні відмінності в осіб із надлМТ та ОЖ. Так, особи із надлМТ та нМТ мають статистично значущі відмінності таких антропометричних показників як ІМТ, ОТ, ОС, ЖМТ та АКМ. Але суттєвих змін у рівні фракталкіну крові

в осіб із надлМТ порівняно особами з нМТ не встановлено. У осіб із ОЖ вже навіть I ст. відзначаються статистично значущі відмінності цього показника, що свідчить про наявність у них не тільки накопичення жирової тканини, але й розвитку запалення у неї. Доведено, що рівень фракталкіну крові корелює в першу чергу із ЖМ та інсуліном крові, індексом НОМА, а не з ІМТ та АКМ. Це вказує, що накопичення жирової тканини, а не зростання загальної маси тіла є визначальним фактором у розвитку запалення жирової тканини і воно має прямий зв'язок із чутливістю тканин до інсуліну.

У свою чергу, розвиток запалення в жировій тканині залежить від рівня інсулінорезистентності, що впливає на подальше накопичення жирової тканини, тобто спостерігається так зване хибне коло.

Отже, при розробці персоналізованих підходів до лікування ОЖ обов'язково слід уточнювати факт наявності та ступеня запалення в жировій тканині, який деякою мірою характеризується рівнем у крові такого хемокину, як фракталкін.

Висновки

На підставі визначення маркера активності запального процесу в жировій тканині (фракталкіну) в осіб із різною масою тіла — представників української популяції доведено, що хворі на ожиріння мають вірогідно вищий рівень фракталкіну, ніж пацієнти із надлишковою масою тіла, що свідчить про наявність збільшеного ризику розвитку запалення жирової тканини.

Визначено, що рівень фракталкіну крові в першу чергу пов'язаний із вмістом інсуліну в крові, НОМА індексом, окружністю стегон та жировою масою тіла.

Встановлено, що параметр «жирова маса тіла» є більш інформативним щодо рівня фракталкіну крові, ніж параметр «індекс маси тіла».

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. World Health Organization. Obesity and overweight. 2016. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/
2. Lu Y, Hajifathalian K, Ezzati M, Woodward M, Rimm EB, Danaei G. Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1.8 million participants. *Lancet*. 2014 Mar;383(9921):970-83. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61836-X.
3. Cencello R, Henegar C, Viguier N, et al. Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. *Diabetes*. 2005;54(8):2277-86. PMID: 16046292.
4. Weisberg SP, McCann D, Desai M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003;112(12):1796-808. doi: 10.1172/JCI19246.
5. Cencello R, Tordjman J, Poitou C, et al. Increased infiltration of macrophages in omental adipose tissue is associated with marked hepatic lesions in morbid human obesity. *Diabetes*. 2006;55(6):1554-61. doi: 10.2337/db06-0133.
6. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res*. 2005;46(11):2347-55. doi: 10.1194/jlr.M500294-JLR200.
7. Kang K, Reilly SM, Karabacak V, et al. Adipocyte-derived Th2 cytokines and myeloid PPARdelta regulate macrophage polarization and insulin sensitivity. *Cell Metab*. 2008;7(6):485-95. doi: 10.1016/j.cmet.2008.04.002.
8. Kanda H, Tateya S, Tamori Y, et al. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J Clin Invest*. 2006 Jun;116(6):1494-505. doi: 10.1172/JCI26498.
9. Garton KJ, Gough PJ, Blobel CP, et al. Tumor necrosis factor-alpha-converting enzyme (ADAM17) mediates the cleavage and shedding of fractalkine (CX3CL1). *J Biol Chem*. 2001;276(41):7993-8001. doi: 10.1074/jbc.M106434200.
10. Hundhausen C, Misztela D, Berkhout TA, et al. The disintegrin-like metalloproteinase ADAM10 is involved in constitutive cleavage of CX3CL1 (fractalkine) and regulates CX3CL1-mediated cell-cell adhesion. *Blood*. 2003;102(4):1186-95. doi: 10.1182/blood-2002-12-3775.
11. Hyakudomi M, Matsubara T, Hyakudomi R, et al. Increased expression of fractalkine is correlated with a better prognosis and an increased number of both CD8+ T cells and natural killer cells in gastric adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(6):1775-82. doi: 10.3748%2Fwjg.v20.i15.4428.
12. Ikejima H, Imanishi T, Tsujioka H, et al. Upregulation of fractalkine and its receptor, CX3CR1, is associated with coronary plaque rupture in patients with unstable angina pectoris. *Circulation J*. 2010;74(2):337-45. PMID: 20019415.
13. Liu H, Jiang D, Zhang S, Ou B. Aspirin inhibits fractalkine expression in atherosclerotic plaques and reduces atherosclerosis in ApoE gene knockout mice. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2010 Feb;24(1):17-24. doi: 10.1007/s10557-009-6210-7.
14. White GE, Tan TC, John AE, et al. Fractalkine has antiapoptotic and proliferative effects on human vascular smooth muscle cells via epidermal growth factor receptor signaling. *Cardiovascular Res*. 2010;85:825-35. doi: 10.1093/cvr/cvp341.
15. Schäfer A, Schulz C, Fraccarollo D, et al. The CX3C chemokine fractalkine induces vascular dysfunction by generation of superoxide anions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(1):55-62. doi: 10.1161/01.ATV.0000251535.30191.60.
16. Mizutani N, Sakurai T, Shibata T, et al. Dose-dependent differential regulation of cytokine secretion from macrophages by fractalkine. *Immunology*. 2007;179(11):7478-87. PMID: 18025192.
17. Lee YS, Morinaga H, Kim JJ, et al. The Fractalkine/CX3CR1 System Regulates β Cell Function and Insulin Secretion. *Cell*. 2013;153(2):413-25. doi: 10.1016/j.cell.2013.03.001.
18. Garvey WT, Garber AJ, Mechanick JI, Bray GA, et al. The American Association of Clinical Endocrinologists and the American College of Endocrinology position statement on the 2014 advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease. *Endocr Pract*. 2014 Sep; 20(9):977-89. doi: 10.4158/EP14280.PS.

Отримано 15.05.2017 ■

Мисюра Е.В.¹, Кравчун П.П.²¹ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков, Украина²Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

Динамика фракталкина у жителей г. Харькова с различной массой тела

Резюме. *Актуальность.* При разработке персонализированных подходов к лечению ожирения и коморбидной патологии необходимо учитывать наличие и степень выраженности воспаления в жировой ткани, которое существенно влияет на ее метаболизм и секреторную функцию. Одним из маркеров активности воспалительного процесса в жировой ткани является циркуляторный уровень фракталкина крови. *Цель:* оценить уровень фракталкина у представителей украинской популяции — жителей г. Харькова в зависимости от индекса массы тела, степени и топографии отложения жировой ткани. *Материалы и методы.* Обследовано 250 взрослых жителей г. Харькова. Уровень фракталкина определен имму-

ноферментным методом. Проведен анализ взаимосвязей фракталкина с индексом массы тела, наличием и степенью абдоминального ожирения, содержанием жировой ткани, уровнем инсулина крови и индексом инсулинорезистентности НОМА. *Результаты.* Установлено, что определяющим фактором неуправляемого накопления жировой ткани является рост уровня фракталкина крови. Доказана прямая связь уровня фракталкина крови с чувствительностью тканей к инсулину. *Выводы.* Доказана прямая связь уровня фракталкина крови с чувствительностью тканей к инсулину.

Ключевые слова: ожирение; избыточная масса тела; фракталкин крови

K.V. Misiura¹, P.P. Kravchun²

¹State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

²Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Dynamics of fractalkine among Kharkiv residents with different body mass

Abstract. Background. When developing individual approaches to treating obesity and comorbid diseases, the presence and severity of inflammation in adipose tissue should be taken into account, as it significantly affects its metabolism and secretion. One of the markers of inflammatory activity in adipose tissue is the circulatory level of fractalkine in the blood. The purpose of the study was to assess fractalkine level among representatives of Ukrainian population — residents of Kharkiv, depending on their body mass index, degree and topography of deposition of adipose tissue. **Materials and methods.** The study included 250 adult residents of Kharkiv. Level of fractalkine in circulation was

defined by immunoenzyme method. We have analyzed the correlation between fractalkine and body mass index, the presence and degree of abdominal obesity, contents of adipose tissue, insulin level and index of insulin resistance HOMA. **Results.** It was found that the determining factor regarding the uncontrolled accumulation of adipose tissue is increased level of fractalkine. The direct connection was established between fractalkine level and sensitivity of tissues to insulin. **Conclusions.** It was found that body fat mass parameter is more informative in relation to the level of fractalkine than body mass index parameter.

Keywords: obesity; overweight; fractalkine