

РОЛЬ АДИПОКІНІВ У РЕГУЛЯЦІЇ КІСТКОВОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ В РАЗІ МОДЕЛЮВАННЯ ПОРУШЕНЬ ГЛЮКОКОРТИКОЇДАМИ

Проф. О. М. Хвисюк, канд. біол. наук С. Б. Павлов, канд. біол. наук А. В. Гончарова

Харківська медична академія післядипломної освіти

Вивчено рівень адіпокінів у щурів із моделями порушень ремоделяції кісткової тканини дією глюко-кортикоїдів. У разі окремої дії глюко-кортикоїдів знижується рівень адіпонектину. За поєднання чинників порушення ремоделювання підвищується рівень обох адіпокінів.

Ключові слова: кісткове ремоделювання, глюко-кортикоїди, адіпонектин, вісфатин, кісткова тканина.

РОЛЬ АДИПОКИНОВ В РЕГУЛЯЦИИ КОСТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ НАРУШЕНИЙ ГЛЮКОКОРТИКОИДАМИ

Проф. А. Н. Хвисюк, канд. біол. наук С. Б. Павлов,
канд. біол. наук А. В. Гончарова

Изучен уровень адипокинов у крыс с моделями нарушений ремоделирования костной тканини действием глюко-кортикоидов. При отдельном воздействии глюко-кортикоидов снижается уровень адипонектина. При объединении факторов нарушения ремоделирования повышается уровень обоих адипокинов.

Ключевые слова: костное ремоделирование, глюко-кортикоиды, адипонектин, висфатин, костная ткань.

Адипокіни, адіпонектин та вісфатин, окрім своєї основної функції регуляції енергетичного, а саме вуглеводного та жирового обміну, беруть також участь у регуляції ремоделювання кісткової тканини.

Адіпонектин і вісфатин синтезуються та секreteються переважно в жировій тканині. Адіпонектин забезпечує чутливість до інсуліну, він знижений у осіб з ожирінням та хворих на діабет. Він є одним із ключових білків-регуляторів найважливіших метаболічних і катаболічних процесів, впливає на вуглеводний і ліpidний обмін, бере участь у регуляції кров'яного тиску, запобігає виникненню запальних процесів в ендотелії кровоносних судин [4]. Припускається негативний вплив адіпонектину на кісткову масу та зв'язок його рівня із нижчою кістковою масою.

Вісфатин має властивості цитокіну і ферменту, який бере участь у біосинтезі нікотинамід-аденіндинуклеотиду. Він має інсулінімітучу дію, стимулюючи транспорт глюкози в периферичні тканини і гальмуючи продукцію глюкози гепатоцитами. Подібно до інсуліну, вісфатин зв'язує інсуліновий receptor, стимулює автофосфорилювання receptorа і фосфорилювання тирозину інших білків, включаючи білки-субстрати

THE ROLE OF ADIPOKINES IN THE REGULATION OF BONE REMODELING IN GLUCOCORTICOID IMPAIRMENT MODELS

О. М. Khvisyuk, S. B. Pavlov,
A. V. Goncharova

Adipokine levels in rats with glucocorticoid models of bone remodeling disorder has been studied. Adiponectin concentration is reduced in the model with separate influence of glucocorticoids. Combinated effect of damaging factors increases both adipokine levels.

Keywords: bone remodeling, glucocorticoids, adiponectin, visfatin, bone tissue.

рецептора інсуліну. Цей адіпокін має інші місця зв'язування з рецепторами клітинної поверхні, ніж інсулін, і не конкурує з ним [11].

Вісфатин також має імуномодуляторні властивості. Значна кількість циркулюючого вісфатину синтезується також і макрофагами. Експресія вісфатину макрофагами в місці пошкодження значно підвищується в разі дії на судинну стінку прозапальних агентів (наприклад, ліпо-протеїдів низької щільності) [6]. Рекомбінантний вісфатин активізує лейкоцити і стимулює синтез цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП-а) [10].

Істотну вагу мають дослідження характеру участі адіпокінів, адіпонектину та вісфатину в регуляції кісткового метаболізму в умовах його порушень.

Мета роботи — дослідження рівнів адіпонектину та вісфатину в разі порушень метаболізму кісткової тканини, викликаних дією глюко-кортикоїдів окремо й у поєднанні із нирковою недостатністю.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Експериментальне дослідження проводили на 3 групах (по 50 тварин) білих щурів самок

віком 9 міс., масою 210 ± 30 г відповідно до принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин (Страсбург, 1986) та Загальних принципів експериментів на тваринах, схвалених I Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) [2].

Створення моделі експериментального порушення ремоделювання кісткової тканини глюокортикоїдами проводили уведенням дексаметазону фосфату 7,5 мг на 1 кг ваги внутрішньом'язово двічі на тиждень упродовж місяця.

Модель поєднаного впливу ниркової недостатності та глюокортикоїдів створювали послідовно. Спочатку відтворювали стан ниркової недостатності одноразовим внутрішньом'язовим уведенням 50 % розчину гліцерину дозою 0,8 мл на 100 г ваги тварини [1]. Через 1 міс. після цього тваринам упродовж місяця проводили ін'єкції дексаметазону фосфату 7,5 мг/кг ваги внутрішньом'язово двічі на тиждень.

Контрольна група — інтактні тварини.

Проводили імуноферментні дослідження в сироватці крові. Визначення рівня адипонектину проводили за допомогою набору BioVendor (Чехія), вісфатину — набору RayBio (США). Кров для дослідження тварин брали із серця. Для зневолювання використовували хлороформ.

Порушення ремоделювання кісткової тканини верифікувалося вимірюванням щільності кістки [3].

Математичну обробку результатів проводили з застосуванням пакета статистичного аналізу Statistica 6.0. Відмінності між порівнюваними показниками вважали достовірними, якщо значення вірогідності було більшим чи дорівнювало 95 % ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час дослідження рівня адипонектину у щурів із глюокортикоїдною моделлю порушення ремоделювання кісткової тканини виявилося, що медіана вмісту адипонектину у сироватці склала 0,624 (0,581; 0,664) мкг/мл. Середній рівень адипонектину у щурів цієї групи був нижче, ніж у тварин контрольної групи ($p < 0,05$).

У щурів із моделлю порушень ремоделювання кісткової тканини поєднанням ниркової недостатності та глюокортикоїдів медіана вмісту адипонектину у сироватці склала 0,748 (0,714; 0,795) мкг/мл. Середній рівень адипонектину у щурів цієї групи був вищим за такий у тварин контрольної групи ($p < 0,05$) (табл. 1).

Під час дослідження рівня вісфатину медіана його вмісту в сироватці щурів із глюокортикоїдною моделлю порушення ремоделювання кісткової тканини склала 141,305 (61,964; 186,968) нг/мл. Середній рівень вісфатину в щурів цієї групи

Таблиця 1
Значення середніх рівнів адипонектину та вісфатину в щурів при порушеннях ремоделювання кісткової тканини

Групи	Адипонектин, мкг/мл	Вісфатин, нг/мл
К	0,663±0,008	141,606±8,69
ГК	0,631±0,007*	133,246±10,273
ГК+НН	0,737±0,010*	171,954±9,865*

Примітки: * — ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою.

не відрізнявся від рівня тварин контрольної групи. Медіана вмісту вісфатину в щурів із поєднаним впливом ниркової недостатності та дією глюокортикоїдів становила 148,389 (110,741; 232,742) нг/мл. Середній рівень вісфатину в щурів цієї групи порівняно з контрольною групою підвищився ($p < 0,05$).

Виміряна щільність кістки у щурів із глюокортикоїдним порушенням ремоделювання кісткової тканини була зниженою порівняно з контрольною групою (1,41 та 1,62 г/см³, відповідно ($p < 0,05$)). Щільність кістки у тварин із поєднанням впливу ниркової недостатності та глюокортикоїдів мала тенденцію до зниження порівняно з рівнем контрольної групи щурів (1,53 та 1,62 г/см³, відповідно).

Характер ролі адипонектину в кістковому метаболізмі є складним та неоднозначним. Кісткова резорбція підсилюється підвищенням рівня RANKL та інгібуванням продукції остеопротегрину, що відбувається в разі підвищення рівня адипонектину [5]. На остеобластах виявлено адіпокінові рецептори, через які адипонектин посилює процеси проліферації, диференціації та мінералізації остеобластів [8]. Між рівнем адипонектину та мінеральною кістковою щільністю існує зворотне відношення [9].

Знижений рівень адипонектину в щурів із глюокортикоїдною моделлю порушень кісткового метаболізму можна пояснити прямим впливом глюокортикоїдів на загальний енергетичний метаболізм, який складними взаємозв'язками комплексно регулює процеси ремоделяції кістки. За надмірного тривалого надходження глюокортикоїдів до організму регуляторні механізми вичерпують адаптаційні резерви, знижується рівень адипонектину і його активуючий вплив на остеобласти. Відбувається посилення процесів резорбції у балансі ремоделяції кісткової тканини. Незмінний рівень вісфатину у тварин цієї групи може свідчити про складність та неоднозначність його ролі в регуляції кісткового метаболізму в умовах такої моделі порушень.

Збільшення рівня адіпонектину у тварин із моделлю порушень ремоделювання кісткової тканини поєднанням дії ниркової недостатності та глюкокортикоїдів можна пояснити тим, що, можливо, запальні реакції, ініційовані нирковою недостатністю, стають причиною запуску процесів активізації кісткової резорбції. Адіпонектин за принципом зворотного позитивного зв'язку сам підвищує рівень RANKL і посилює кісткову резорбцію [9]. Значне підвищення рівня вісфатину теж пояснюється впливом на нього запальних процесів.

ВИСНОВКИ

У шурів із глюкокортикоїдною моделлю порушень кісткового метаболізму знижується рівень адіпонектину в сироватці, а рівень вісфатину залишається незмінним. У разі поєднання пошкоджувальних впливів на кісткове ремоделювання підвищуються рівні обох адіпокінів.

У *перспективі* подальші дослідження мають визначити ступінь участі у регуляторних взаємодіях кісткового й енергетичного метаболізму як кожного окремого адіпокіну, так і враховуючи їхні взаємозв'язки.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Метиларгинины у крыс в глицериновой модели острой почечной недостаточности / М. А. Гилинский, Р. И. Айзман, Г. А. Корощенко [и др.] // Бюллетень СО РАМН. — 2010. — Т. 30, № 4. — С. 82–86.
2. Общие этические принципы экспериментов на животных // Материалы I Национального конгресса по биоэтике. — К.: НАНУ, 2001. — 16 с.
3. Подковкин В. Г. Влияние постоянного магнитного поля на состояние костной ткани крыс с повышенным уровнем резорбции / В. Г. Подковкин, Д. Г. Иванов, Г. А. Иванов // Успехи современного естествознания. — 2008. — № 7. — С. 13–16.
4. Adiponectin, an Unlocking Adipocytokine / Y. Sun, K. Xun, C. Wang [et al.] // Cardiovascular Therapeutics. — 2009. — Vol. 27. — P. 59–75.
5. Barrett-Connor E. Adipose tissue produces and releases a variety of proinflammatory and antiinflammatory factors including TNF- α , leptin, adiponectin, and resistin / E. Barrett-Connor, D. Kritz-Silverstein // Diabetes Care. — 1996. — Vol. 19, № 12. — P. 1388–1392.
6. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization / T. B. Dahl, A. Yndestad, M. Skjelland [et al.] // Circulation. — 2007. — Vol. 115. — P. 972–980.
7. Predictors of low bone mineral density in elderly males with chronic obstructive pulmonary disease: the role of body mass index / A. Coin, G. Sergi, S. Marin [et al.] // Aging Male. — 2010. — Vol. 13, № 2. — P. 142–147.
8. Regulation of bone formation by adiponectin through autocrine/paracrine and endocrine pathways / Y. Shinoda, M. Yamaguchi, N. Ogata [et al.] // J. Cell Biochem. — 2006. — Vol. 1, № 99 (1). — P. 196–208.
9. Serum adiponektin, leptin and bone mineral density in postmenopausal women / X. Lei, X. Peng, N. Wu [et al.] // Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. — 2009. — Vol. 34, № 6. — P. 559–562.
10. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties / A. R. Moschen, A. Kaser, B. Enrich [et al.] // J. Immunol. — 2007. — Vol. 178. — P. 1748–1758.
11. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin / A. Fukuhara, M. Matsuda, M. Nishizawa [et al.] / Science. — 2005. — Vol. 307. — P. 426–430.